

**RINGKASAN MATERI AJAR CHAPTER 11 DAN 12  
BIOLOGI MOLEKULER**

**“DARI KITA UNTUK KITA”**

**OLEH:**

**HARIYATI (B1J006021), DWI YENI WAYANSARI (B1J006037), DWI NUR INDAH SARI (B1J006111),  
ANDINA VITRI S (B1J004163), LESTARI TRIHARTANI (B1J005194), HARI KARTIKO (B1J006010),  
BENI HENDRO P (B1J006036), TEGARIANA PUTERI Q (B1J006052), TEGUH SUKMA (B1J006112),  
GITA MEY K (B1J004065), APRIANA TITIK P (BIJ006145), ANGGI SAHELA (BIJ005143),  
CITRA DEWI FEBRIANI (BIJ006149), ENDAH PUSPITA SARI (BIJ006109), EKA PUSPITA M (BIJ006135),  
FRIDA YUNITA SARI (B1J006094), WAHYU SULISTIONO (B1J006098), SUCAHYO AFIF S. (B1J006104),  
SURYATI (B1J006140), SITI NURAENI (B1J006142), ASIH APRIANI (B1J006144),  
FITRIA SEPTIANA P. (B1J006042), JIMPIT SUPANGATI (B1J006044), PRIYAMBODO (B1J006062),  
ATUN PARHATUN (B1J006064), FAUZI DWI KURNIAWAN (B1J006066)**

**PENUNTING:  
HENDRO PRAMONO**

**CHAPTER 11**

**1. Jelaskan secara garis besar struktur tRNA?**

Sekuen tRNA terdiri dari nukleotida RNA standar (A,C,G dan U), sejumlah nukleotida yang termodifikasi. tRNA terkecil panjangnya 74 nukleotida sedangkan terbesar jarang yang lebih dari 90 nukleotida.

Struktur tRNA menyerupai daun semanggi (Figure 11.2) dan mempunyai corak sebagai berikut:

- Lengan aseptor (*acceptor arm*) dibentuk oleh tujuh pasangan basa di antara basa-basa ujung 5' dan 3' molekul tRNA. Asam amino diikatkan pada ujung 3' tRNA, tepatnya pada adenosin urutan terminal CCA lestari (invariant) (Section 10.2.2).
- Lengan D (*D arm*), dinamakan demikian karena struktur ini selalu mengandung nukleotida termodifikasi dihidrouridin (see Table 10.5)
- Lengan antikodon (*anticodon arm*) mengandung triplet nukleotida yang disebut antikodon yang membentuk pasangan basa dengan mRNA selama translasi..
- Loop V (*V loop*) mengandung 3-5 nukleotida tRNAs kelas 1 atau 13–21 nukleotida tRNAs kelas 2.
- Lengan TΨC (*TΨC arm*), dinamakan demikian karena pada bagian ini selalu mengandung timidin-psudouridin-sitosin

Struktur daun semanggi dapat dibentuk oleh semua tRNA, pengecualian pada tRNA mitokondria vertebrata, yang kadang tidak mempunyai beberapa bagian dari struktur. Misalnya pada tRNA<sup>Ser</sup> mitokondria manusia yang tidak mempunyai *D arm*. Pada studi dengan sinar X menunjukkan bahwa nukleotida pada *D arm* dan *TΨC loop* membentuk pasangan basa yang melipat tRNA sehingga membentuk struktur bentuk L yang kompak. Setiap lengan dari bentuk L panjangnya  $\pm 7$  nm dan diameternya 2 nm. Asam amino akan menempel pada ujung salah satu lengan dan antikodon pada ujung lainnya.

**2. Jelaskan bagaimana struktur tRNA memungkinkan tRNA mempunyai peran fisik dan informasional dalam sintesis protein?**

Peran fisik tRNA dalam sintesis protein dimungkinkan karena tRNA dapat mengikat mRNA dan polipeptida yang sedang disintesis, sedangkan peran informational tRNA dalam sintesis protein dimungkinkan karena tRNA menjamin bahwa polipeptida yang disintesis mempunyai urutan yang sesuai dengan urutan kode genetik yang terdapat dalam mRNA. Untuk memahami bagaimana tRNA memainkan dua peran ini kita harus menguji aminoasilasi, yaitu proses bagaimana asam amino yang benar diikatkan pada masing-masing tRNA, dan pengenalan kodon-antikodon, yaitu interaksi antara tRNA dengan mRNA.

### 3. Bagaimana tRNA mengikat asam amino?

Pengikatan asam amino yang sesuai ke tRNA terjadi melalui reaksi kimia yang disebut aminoasilasi. Pengikatan asam amino ke tRNA tersebut membutuhkan enzim aminoasil-tRNA sintetase. Reaksi kimia ini terjadi dalam dua tahap. Pertama, pembentukan asam amino intermediet yang diaktivasi ATP. Kedua, transfer asam amino intermediet ke ujung 2' atau 3' tRNA yang dikatalisis oleh enzim aminoasil-tRNA sintetase (Gambar 11.4). Walaupun dasar reaksi kimianya sama untuk setiap asam amino, kedua puluh enzim aminoasil-tRNA sintetase dapat dikategorikan ke dalam dua kelompok yang berbeda, yaitu kelas I dan II (Tabel 11.1). Enzim kelas I menempelkan asam amino ke gugus 2'-OH dari ujung nukleotida tRNA, sedangkan enzim kelas II menempelkan asam amino ke gugus 3'-OH.

### 4. Bagaimana aminoasilasi menjamin bahwa kombinasi yang benar dibentuk antara pasangan asam amino dan tRNA?

Proses aminoasilasi menjamin bahwa asam amino yang tepat diikat ke tRNA yang tepat. Suatu aminoasil-tRNA sintetase memiliki ketepatan untuk tRNA-nya. Hasil dari interaksi yang ekstensif antara keduanya, meliputi sekitar 25 nm<sup>2</sup> luas permukaan, dan melibatkan lengan penerima dan loop antikodon tRNA, seperti halnya individu nukleotida pada lengan D dan TΨC. Apabila interaksi enzim dan asam amino kurang ekstensif maka asam amino lebih kecil daripada tRNA dan merupakan masalah yang lebih besar untuk spesifisitasnya karena beberapa asam amino strukturnya serupa. Kesalahan dapat terjadi pada tingkat yang rendah untuk kebanyakan asam amino tetapi kemungkinan sekitar satu aminoasilasi dalam 80 untuk pasangan yang sulit seperti isoleusin dan valin. Pada umumnya kesalahan tersebut dikoreksi oleh aminoasil-tRNA sintetase itu sendiri (Hale *et al.*, 1997; Silvan *et al.*, 1999).

### 5. Bagaimana interaksi kodon dan antikodon?

Pada prinsipnya, interaksi (pengenalan) kodon-antikodon adalah proses pemasangan basa antara antikodon tRNA dan kodon pada mRNA (Figure 11.6). Pemasangan basa ini sesuai dengan pemasangan basa suatu polinukleotida yang bersifat antiparalel. Oleh karena mRNA dibaca dengan 5'→3', maka nukleotida pertama, kedua, dan ketiga kodon mRNA akan berpasangan dengan nukleotida ke 3, 2, dan 1 antikodon tRNA. Nukleotida ke 3, 2, dan 1 maksudnya adalah penghitungan dari awal nukleotida di *acceptor arm* sampai ke antikodon arm (Gambar 11.2. struktur daun semanggi tRNA). Ribosom mengontrol topologi interaksi tersebut sedemikian rupa sehingga hanya triplet nukleotida tersebut yang berpasangan.

### 6. Jelaskan bagaimana interaksi kodon dan antikodon tersebut dipengaruhi oleh wobble?

Pada kenyataannya, pemasangan basa kodon-antikodon tidak seluruhnya mengikuti aturan pemasangan basa standard. Hal ini disebabkan antikodon pada loop tRNA agak melengkung sehingga interaksi basa antikodon dengan basa kodon tidak sejajar seluruhnya. Akibatnya, pemasangan basa ke-3 antikodon dengan kodon ketiga tidak mengikuti aturan pemasangan basa standar. Fenomena ini disebut 'wobble'. Suatu variasi pasangan basa pada posisi tersebut bisa saja terjadi, terutama jika nukleotida pada posisi 3 yang dimodifikasi.

#### Pasangan basa nonstandar bakteri mempunyai dua tampilan utama dari wobble tersebut yaitu:

1. Pasangan basa G-U. Artinya sebuah anti kodon dengan sekuennya yaitu 3'-xxG-5' bisa saja jika dipasangkan dengan 5'-xxC-3' maupun 5'-xxU-3'. Sama saja dengan anti kodon 3'-xxU-5' dapat berpasangan dengan 5'-xxA-3' maupun 5'-xxG-3'. Hanya saja ada konsekuensinya, daripada menggunakan tRNA yang berbeda untuk tiap kodon, untuk keempat anggota kelompok kodon (seperti 5'-GCN-3', semua kode untuk alanin) dapat di kode hanya dengan dua tRNAs.
2. Inosin, adalah modifikasi dari purin yang dapat berpasangan dengan A, C dan U. Inosin hanya dapat dibentuk di tRNA karena mRNA tidak dimodifikasi pada jalur ini. Triplet 3'-UAI-5' terkadang digunakan sebagai anti kodon pada molekul tRNA<sup>lle</sup> karena pasangan 3'-UAI-5' ini berpasangan dengan 5'-AUA-3', 5'-AUU-3', yang mana bentuk dari ketiga kelompok kodon untuk asam amino pada kode standar genetik.

### 7. Jelaskan secara garis besar teknik yang digunakan untuk mempelajari struktur ribosom?

Pengetahuan tentang struktur ribosom telah berkembang lebih dari 50 tahun yang lalu. Semula disebut microsomes, ribosom pertama yang teramati pada awal abad ke 20 seperti partikel yang sangat kecil yang sulit diamati dengan mikroskop biasa. Pada tahun 1940 dan 1950, mikrograf elektron pertama memperlihatkan ribosom bakteri berbentuk lonjong (oval), dengan dimensi 29 nm × 21 nm, lebih kecil

dari ribosom eukariotic. Pada pertengahan 1950, penemuan ribosom sebagai tempat sintesis protein memacu percobaan-percobaan untuk menjelaskan struktur partikel ini lebih rinci lagi.

Mikroskop memang sangat membantu dalam memahami struktur ribosom, namun dalam perkembangan selanjutnya justru analisis komponen dengan ultrasentrifugasi yang dapat memahami struktur ribosom secara terperinci (Technical Note 2.2). Dengan menggunakan teknik ini, ribosom utuh (*Intact*) eukariot diketahui mempunyai koefisien sedimentasi (pengendapan) 80S, sedangkan ribosom utuh bakteri mempunyai koefisien sedimentasi 70S, dan masing-masing ribosom dapat dipisahkan lagi menjadi komponen yang lebih kecil (Figure 11.10):

- Setiap ribosom terdiri dari dua subunit.
  - Pada eukariot terdiri dari 60S dan 40S;
  - Pada bakteri terdiri dari 50S and 30S.
    - Perhatikan bahwa koefisien sedimentasi tidak bersifat aditif sebab koefisien sedimentasi tergantung pada bentuk dan massa molekul.
- Subunit besar ribosom mengandung beberapa rRNA:
  - tiga rRNA (28S, 5.8S dan 5S rRNA) pada eukariot
  - dua rRNA (23S and 5S rRNA) pada bakteri.
    - Pada bakteri, rRNA yang ekuivalen dengan 5.8S rRNA eukariotik terkandung dalam 23S rRNA
- Subunit kecil ribosom terdiri dari rRNA tunggal:
  - 18S rRNA pada eukariot dan
  - 16S rRNA pada bakteri.
- Kedua subunit ribosom mengandung bermacam-macam protein ribosomal (Figure 11.10).
  - Protein ribosomal subunit kecil disebut S1, S2, dan seterusnya
  - Protein ribosomal subunit besar disebut L1, L2, dan seterusnya

### 09. Jelaskan proses-proses translasi (inisiasi, elongasi, dan terminasi) pada bakteri dan eukariot dengan penekanan pada peran bermacam-macam faktor translasi?

Walaupun arsitektur ribosom bakteri dan eukariot mirip, ada perbedaan jelas dalam hal cara bagaimana translasi dilakukan oleh dua kelompok organisme ini. Perbedaan yang paling penting terjadi pada tahap awal translasi (pembentukan kompleks inisiasi translasi), yaitu ketika ribosom mengikat pada mRNA, tepatnya pada posisi sebelah hulu (*upstream*) kodon inisiasi.

**Pada bakteri inisiasi translasi meliputi tahap-tahap sebagai berikut:**

1. Proses inisiasi diawali ketika subunit kecil ribosom, bersamaan dengan faktor inisiasi IF3 ([Table 11.2](#)), mengikat pada situs pengikatan ribosom ([ribosome binding site](#)), juga dikenal sebagai urutan Shine-Dalgarno ([Shine-Dalgarno sequence](#)).
  - Urutan Shine-Dalgarno ini, yang mempunyai urutan konsensus 5'-AGGAGGU-3' pada *E. coli* ([Table 11.3](#)),
  - Urutan Shine-Dalgarno terletak kurang lebih 3–10 basa di sebelah hulu kodon inisiasi (titik awal translasi) ([Figure 11.14](#)). Situs pengikatan ribosom ini komplemen dengan daerah ujung 16S rRNA.
  - Selain mengikat situs pengikatan ribosom, subunit kecil ribosom juga mengikat kodon inisiasi ([Figure 11.15](#)).
  - Kodon inisiasi biasanya adalah 5'-AUG-3', yang menyandi metionin, walaupun kadang-kadang kodon 5'-GUG-3' and 5'-UUG-3' juga digunakan sebagai kodon inisiasi. Ketiga kodon ini dikenali oleh tRNA inisiator yang sama.
  - Pada awalnya tRNA inisiator mengikat metionin, selanjutnya metionin tersebut dikonversi menjadi *N*-formilmetionin ([Figure 11.5B](#)).
2. tRNA<sup>Met</sup> inisiator dibawa ke subunit kecil ribosom oleh faktor inisiasi kedua, IF-2, bersama molekul GTP (molekul sebagai sumber energi pada tahap akhir inisiasi). Perlu diingat bahwa tRNA<sup>Met</sup> hanya dapat mengenali kodon inisiasi, tRNA<sup>Met</sup> tidak dapat mengenali kodon 5'-AUG-3' internal pada mRNA.
3. Tahap inisiasi translasi diakhiri setelah faktor inisiasi, IF-1, mengikat kompleks inisiasi ini. Peran faktor inisiasi IF-1 tidak jelas ([Table 11.2](#)), tetapi diduga memicu perubahan konformasi kompleks inisiasi sehingga memungkinkan subunit besar ribosom menempel pada kompleks ini. Penempelan subunit besar, membutuhkan energi yang diperoleh dari hidrolisis GTP, menyebabkan pelepasan faktor-faktor inisiasi translasi.

#### Inisiasi translasi pada eukariot

Oleh karena hanya sedikit mRNA eukariot yang mempunyai situs pengikatan ribosom, maka pengikatan awal subunit kecil ribosom terjadi pada ujung 5' mRNA dan kemudian melakukan pergeseran posisi

(scanning) sampai mencapai kodon inisiasi. Proses ini memerlukan banyak faktor inisiasi dan beberapa faktor inisiasi ini masih belum diketahui fungsinya ([Table 11.4](#)).

**Tahapan inisiasi translasi pada eukariot adalah sebagai berikut ( [Figure 11.16](#) ; [Dever, 1999](#)):**

1. Tahap pertama meliputi pembentukan kompleks pre-inisiasi ([pre-initiation complex](#)). Struktur ini terdiri dari subunit 40S ribosom, 'ternary complex' yang tersusun dari faktor inisiasi eIF-2 yang terikat tRNA<sup>Met</sup> inisiator, molekul GTP, dan tiga faktor eIF-1, eIF-1A, eIF-3.
  - Seperti pada bakteri, tRNA inisiator ini tidak mengenali kodon internal 5'-AUG-3'. Berbeda dengan bakteri, tRNA inisiator eukariot diaminoasetilasi dengan metionin normal, bukan oleh N-formilmetionin.
2. Kompleks pre-inisiasi selanjutnya bergabung dengan ujung 5' the mRNA. Tahap ini memerlukan kompleks pengikatan tudung ([cap binding complex](#)), kadang-kadang disebut eIF-4F, yang terdiri dari faktor inisiasi eIF-4A, eIF-4E dan eIF-4G.
  - Faktor inisiasi eIF-4G berfungsi sebagai jembatan antara eIF-4E (yang terikat pada tudung) dan eIF-3 (yang terikat pada kompleks pre-inisiasi) ([Hentze, 1997](#)). Hasil dari tahap ini adalah kompleks pre-inisiasi menjadi terikat pada daerah ujung 5' mRNA. Pengikatan ini juga dipengaruhi oleh ekor poli (A) ujung 3' mRNA. Interaksi ini diduga dimediasi oleh protein PADP (polyadenylate-binding protein), yang terikat pada ekor poli(A) ([Section 10.1.2](#)).
3. Setelah kompleks pre-inisiasi mengikat ujung mRNA, kompleks ini sekarang disebut kompleks inisiasi ([initiation complex](#)), harus menggeserkan posisinya (scanning) sepanjang mRNA sampai mencapai kodon inisiasi.
  - Daerah yang harus dipindai (scanning) ini, disebut daerah *leader* mRNA eukariotik, panjangnya dapat beberapa puluh, atau bahkan ratusan nukleotida dan seringkali mengandung daerah yang membentuk struktur tusuk konde (hairpins) dan struktur pasangan basa lain. Ada dugaan, struktur tersebut dihilangkan oleh kombinasi faktor inisiasi eIF-4A dan eIF-4B.
  - Faktor inisiasi eIF-4A, dan mungkin juga eIF-4B, mempunyai aktivitas helikase yang dapat memutuskan ikatan basa intramolekuler mRNA sehingga dapat melapangkan jalan kompleks inisiasi ([Figure 11.16B](#)).
  - Kodon inisiasi, yang biasanya 5'-AUG-3' pada eukariot, dapat dikenali sebab urutan ini terdapat dalam urutan konsensus pendek, 5'-ACCAUGG-3', yang dikenal sebagai konsensus Koza ([Kozak consensus](#)).
4. Ketika kompleks inisiasi telah menduduki kodon inisiasi, subunit besar ribosom akan mengikat kompleks inisiasi ini. Seperti pada bakteri, tahap ini memerlukan hidrolisis GTP dan pelepasan faktor-faktor inisiasi. Faktor inisiasi terakhir yang terlibat pada tahap ini adalah eIF-5 (yang membantu pelepasan faktor-faktor inisiasi lain) dan eIF-6 (yang bergabung dengan subunit besar yang tidak terikat dan mencegah untuk menempel pada subunit kecil di dalam sitoplasma).

## **Elongasi translasi**

Perbedaan dasar antara translasi pada bakteri dan eukariot terletak pada tahap inisiasi; proses setelah tahap ini, yaitu setelah subunit besar ribosom bergabung dengan kompleks inisiasi adalah mirip pada kedua organisme ini.

### **Elongasi pada bakteri dan eukariot**

Penempelan subunit besar ribosom pada kompleks inisiasi menyebabkan terbentuknya dua situs tempat penempelan aminoasil-tRNA. Templat pertama, P atau peptidil, ditempati oleh inisiator tRNA<sup>Met</sup>, yang membawa N-formylmethionine atau methionine, dan antikodon tRNA ini berpasangan dengan kodon inisiasi. Tempat kedua, A or **aminoacyl site**, ditempati kodon kedua pada rangka baca (open reading frame) ([Figure 11.18](#)).

Pada *E. coli*, aminoasil-tRNA dibawa ke situs A oleh faktor elongasi ([elongation factor](#)) EF-Tu, yang menjamin bahwa hanya tRNA yang membawa asam amino yang benar yang dapat memasuki situs A, tRNA yang membawa asam amino yang salah akan ditolak memasuki situs A ([Ibba, 2001](#)). EF-Tu merupakan protein G yang mengikat molekul GTP, suatu molekul sumber energi. Pada eukariot, faktor elongasi yang setara dengan EF-Tu adalah eEF-1, yang merupakan kompleks yang terdiri dari empat subunit: eEF-1a, eEF-1b, eEF-1d and eEF-1g (see [Table 11.4](#)).

Ketika aminoasil-tRNA memasuki situs A, ikatan peptida dibentuk di antara dua asam amino. Proses ini dikatalisis oleh enzim peptidil transferase, yang melepaskan asam amino dari tRNA<sup>Met</sup> inisiator dan kemudian membentuk ikatan peptida di antara asam amino ini dan asam amino yang terikat tRNA kedua. Pada bakteri, aktivitas peptidil transferase dijalankan oleh 23S rRNA subunit besar ribosom,

sebagai ribozim (Section 10.2.3; Research Briefing 11.1). Reaksi ini memerlukan energi yang diperoleh dari hidrolisis GTP yang terikat pada EF-Tu (eEF-1 in eukaryotes). EF-Tu yang tidak aktif karena kehilangan GTP selanjutnya dikeluarkan dari ribosom dan diganti oleh EF-Ts. Pada eukariotik, faktor elongasi yang setara EF-Ts belum diketahui, dan diduga faktor elongasi eEF-1 bersifat regeneratif.

Tahap berikutnya adalah translokasi ([translocation](#)) yang meliputi tiga kejadian secara bersamaan yaitu ([Figure 11.18](#)):

- Ribosom bergeser sepanjang tiga nukleotida (satu kodon), kodon berikutnya memasuki situs A
- tRNA dipeptida bergeser menempati situs P.
- tRNA deasetilasi (yang tidak mengikat asam amino) bergeser memasuki situs E ([exit site](#)) pada bakteri atau langsung meninggalkan ribosom pada eukariot.

Translokasi membutuhkan energi yang diperoleh dari hidrolisis molekul GTP dan dimediasi oleh EF-G pada bakteri dan eEF-2 pada eukariot.

### **Terminasi translasi pada bakteri dan eukariot**

Sintesis protein berakhir ketika proses elongasi mencapai satu dari tiga kodon terminasi. Situs A sekarang tidak dimasuki tRNA tetapi oleh protein [release factor](#) ([Figure 11.21](#)).

Bakteria mempunyai tiga *release factor* yaitu:

- RF-1, yang mengenali kodon 5'-UAA-3' dan 5'-UAG-3',
- RF-2 yang mengenali 5'-UAA-3' dan 5'-UGA-3',
- RF-3 yang memicu pelepasan RF1 dan RF2 dari ribosom setelah terminasi, reaksi pelepasan ini memerlukan energi yang diperoleh dari hidrolisis GTP.

Eukariot hanya mempunyai dua protein *release factor* ([Table 11.4](#)):

- eRF-1, yang mengenali kodon terminasi,
- eRF-3, yang diduga berperan seperti RF-3 ([Kisselev and Buckingham, 2000](#)).

Struktur eRF-1 yang ditentukan dengan teknik kristalografi sinar-X, menunjukkan bahwa bentuk protein ini sangat mirip dengan tRNA ([Figure 11.22](#)). Hal ini dapat menjelaskan mengapa *release factor* ini dapat memasuki situs A yang mengandung kodon terminasi.

## **10. Jelaskan bagaimana translasi diatur?**

Inisiasi translasi adalah tahap penting dalam pengaturan sintesis protein. Dua tipe pengaturan berbeda digunakan pada tahap inisiasi translasi, yaitu pengaturan global ([global regulation](#)) dan pengaturan spesifik-transkrip ([Transcript-specific regulation](#)).

Pengaturan global melibatkan perubahan jumlah sintesis protein. Pada eukariot, pengaturan global terjadi melalui fosforilasi eIF-2, yang menyebabkan eIF-2 tidak dapat mengikat molekul GTP yang diperlukan untuk membawa tRNA inisiator ke subunit kecil ribosom.

Pengaturan spesifik-transkrip ([Transcript-specific regulation](#)) melibatkan mekanisme pada transkrip tunggal atau kelompok kecil transkrip yang menyandi protein yang berhubungan, seperti operons E. coli ([Figure 11.17A](#)). Daerah *leader* (leader region) mRNA yang ditranskripsi dari masing-masing operon mengandung urutan yang berfungsi sebagai situs pengikatan satu dari protein-protein yang disandi oleh operon tersebut. Ketika protein ini telah disintesis, maka protein ini dapat mengikat pada rRNA atau pada leader mRNA.

Pada mamalia, pengaturan spesifik-transkrip terjadi pada mRNA penyandi ferritin, suatu protein penyimpan besi ([Figure 11.17B](#)). Jika besi tidak ada, sintesis ferritin dihambat oleh protein yang mengikat urutan yang disebut elemen respons-besi ([iron-response elements](#)) yang terletak pada daerah *leader* mRNA ferritin. Protein yang terikat tersebut akan menghalangi ribosom ketika berusaha mengenali (scan) kodon inisiasi. Jika besi ada, protein pengikat terlepas dan mRNA ditranslasi.

## **11. Jelaskan secara garis besar kejadian-kejadian tidak lazim, seperti pergeseran rangka baca (frameshifting) yang terjadi pada tahap elongasi?**

Translasi kodon demi kodon mRNA adalah cara standar dalam sintesis protein. Namun, kejadian tidak umum pada tahap pemanjangan (elongasi) translasi telah ditemukan. Salah satu kejadian yang tidak umum adalah pergeseran rangka baca ([frameshifting](#)), yang terjadi ketika ribosom berhenti sementara, kemudian mundur satu nukleotida atau, walaupun jarang, maju satu nukleotida, dan kemudian melanjutkan lagi proses pemanjangan translasi ([Farabaugh, 1996](#)). Kejadian ini mengakibatkan perubahan rangka baca ([Figure 11.20A](#)).

Fenomena yang mirip dengan pergeseran rangka baca adalah *translational slippage*, proses ini memungkinkan ribosom tunggal mentranslasi mRNA yang mengandung kopi (salinan) dua atau lebih gen (*Figure 11.20B*). Misalnya pada operon triptofan *E. coli*, ribosom tunggal dapat mensintesis masing-masing dari lima protein yang disandi oleh mRNA tunggal (*Figure 2.20B*). Bentuk *slippage* yang lebih ekstrim adalah *translational bypassing* (*Herr et al., 2000*), di mana bagian mRNA yang lebih panjang, mungkin puluhan pasangan basa, dilewati (*skipped*), dan kemudian mRNA kembali ditranslasi (*Figure 11.20C*).

## 12. Jelaskan mengapa pemrosesan pascatranslasi protein merupakan komponen penting dalam jalur ekspresi genom?

Translasi adalah bukan akhir jalur ekspresi genom. Polipeptida hasil translasi tidak langsung aktif. Untuk menjadi protein aktif atau fungsional dalam sel, protein harus diproses sekurang-kurangnya satu dari empat tipe pemrosesan berikut ini (*Figure 11.23*):

1. **Protein folding** (pelipatan protein)  
Polipeptida dilipat menjadi struktur tersier yang benar
2. **Proteolytic cleavage** (pemotongan proteolitik)  
Pemotongan protein oleh protease ini dapat membuang segmen-segmen dari satu atau kedua ujung polipeptida. Hasil pemotongan dapat berupa fragmen protein aktif yang lebih pendek atau menjadi fragmen-fragmen protein yang seluruh atau beberapa fragmen protein aktif.
3. **Chemical modification** (modifikasi kimiawi)  
Asam amino polipeptida dimodifikasi melalui penambahan gugus kimia baru.
4. **Intein splicing** (pembuangan intein)  
Intein adalah urutan penyela pada beberapa protein, mirip intron pada mRNA. Intein harus dibuang (splicing) dan **exteins** disambung menjadi protein aktif.

Seingkali tipe-tipe pemrosesan berbeda terjadi bersama-sama, yaitu polipeptida dipotong, dimodifikasi dan/atau splicing, serta dilipat pada waktu yang sama untuk membentuk konformasi tiga dimensi yang benar. Selain itu, proses pemotongan atau modifikasi kimiawi dapat juga terjadi setelah protein dilipat, proses ini mungkin sebagai bagian mekanisme pengaturan yang mengkonversi pelipatan protein inaktif menjadi bentuk yang aktif.

## 13. Jelaskan secara garis besar fitur penting folding protein, pemrosesan protein melalui pemotongan proteolitik dan modifikasi kimiawi, dan *splicing intein*?

### Folding Protein

Tidak semua pelipatan protein secara spontan terjadi dalam tabung reaksi. Protein berukuran kecil, seperti ribonuclease, dapat melipat secara spontan ketika denaturan (urea) dihilangkan (*Figure 11.24*). Namun, protein berukuran besar tidak dapat melipat secara spontan. Dua faktor yang mencegah pelipatan spontan protein besar, yaitu: pertama, kecenderungan membentuk agragrat tidak terlarut ketika denaturan dihilangkan; kedua, protein cenderung melakukan jalur pelipatan yang tidak tepat.

### Di dalam sel, pelipatan protein dibantu oleh *molecular chaperones*.

Molecular chaperones pada *E. coli* dapat dibedakan dalam dua kelompok:

- Hsp70 chaperones, yang meliputi protein-protein Hsp70 (yang disandi oleh gen *dnaK*) dan kadang-kadang disebut juga DnaK protein, Hsp40 (disandi oleh *dnaJ*) and GrpE.
- Chaperonins, misalnya kompleks GroEL/GroES pada *E. coli*.

### Pemrosesan Protein Melalui Pemotongan Proteolitik

Pemotongan proteolitik mempunyai dua fungsi pada pemrosesan paska translasi, yaitu:

1. Digunakan untuk membuang potongan pendek dari ujung daerah N dan atau C dari polipeptida, meninggalkan suatu molekul tunggal yang pendek yang melipat menjadi protein yang aktif
2. Digunakan untuk memotong poliprotein menjadi bagian-bagian dengan semua atau beberapa diantaranya adalah protein yang aktif.

### Pemrosesan dengan modifikasi kimia

Tipe modifikasi kimia yang paling sederhana melibatkan penambahan gugus kimia kecil (misalnya suatu asetil, metal atau gugus fosfat) ke rantai sisi asam amino, atau gugus karboksil dari ujung asam amino pada polipeptida. Lebih dari 150 asam amino yang termodifikasi telah didokumentasikan pada protein yang berbeda, dengan setiap modifikasi dilakukan dengan cara yang sangat khusus, asam amino yang

sama dimodifikasi dengan cara yang sama dalam setiap kopi protein. Ini di ilustrasikan oleh gambar 11.30.

Tipe modifikasi yang lebih kompleks adalah glikolisasi, penempelan sisi rantai karbohidrat besar ke polipeptida. Ada dua tipe umum glikolisasi, :

1. Glikolisasi terpaut O adalah penempelan sisi rantai gula lewat gugus hidroksil suatu serin atau asam amino threonin.
2. Glikolisasi terpaut N melibatkan penempelan melalui gugus amino pada sisi rantai asparagin.

### ***Splicing Intron***

Tipe terakhir dari pemrosesan paska translasi adalah *intron splicing*, yaitu suatu versi protein dari intron splicing yang lebih ekstensif yang terjadi pada pre RNA. Intron adalah bagian dalam protein yang dihilangkan segera setelah translasi, dua bagian eksternal atau ekstein kemudian digabungkan bersama (Gambar 11.32)

## **14. Jelaskan secara garis besar proses utama yang bertanggung jawab dalam degradasi protein pada bakteri dan eukariot**

Sintesis dan pemrosesan protein yang telah kita pelajari pada pokok bahasan sebelumnya merupakan protein aktif baru di dalam sel. Pengertian protein baru di sini adalah baik protein yang dibentuk sebagai pengganti protein yang tidak berfungsi lagi maupun protein *de novo* (yang belum ada sebelumnya) yang dibentuk untuk memenuhi kebutuhan sel yang dipicu oleh kondisi lingkungan yang berubah. Konsep bahwa proteom sel dapat berubah sepanjang waktu memerlukan tidak hanya sintesis protein baru tetapi juga pembuangan (degradasi) protein yang fungsi tidak diperlukan lagi. Proses degradasi ini harus selektif supaya hanya protein tertentu yang didegradasi, dan juga harus cepat agar dapat menyesuaikan dengan perubahan mendadak pada saat kondisi tertentu, misalnya selama transisi dalam siklus sel (Hunt, 1997). Pada eukariot, sebagian besar degradasi protein melibatkan sistem tunggal yang terdiri dari komponen ubiquitin dan proteasome.

### **Ubiquitin**

Hubungan antara ubiquitin dan degradasi protein pertama kali diketahui pada tahun 1975. Pada waktu itu, protein yang tersusun dari 76 asam amino ini terlibat dalam reaksi proteolisis yang memerlukan energi pada sel kelinci (Varshavsky, 1997). Riset selanjutnya berhasil mengidentifikasi seri tiga enzim yang menempelkan molekul ubiquitin (tunggal atau rantai) pada asam amino lisin dari protein yang menjadi target degradasi. Apakah suatu protein menjadi terubiquitinasi atau tidak terubiquitinasi tergantung pada ada atau tidaknya motif asam amino yang bertindak sebagai sinyal kerentanan-degradasi. Walaupun sinyal-sinyal ini belum lengkap terkarakterisasi, namun ada dugaan sekurang-kurangnya sepuluh tipe sinyal terdapat pada *S. cerevisiae*, di antaranya:

- **The N-degron**, suatu elemen urutan pada ujung N protein;
- **PEST sequences**, urutan internal yang banyak mengandung prolin (P), asam glutamat (E), serin (S) dan treonin (T).

### **Proteasom**

Komponen kedua jalur degradasi tergantung-ubiquitin adalah proteasom, suatu struktur tempat protein terubiquitinasi didegradasi. Pada eukariot, proteasom tersusun dari struktur multi-subunit besar dengan koefisien pengendapan (sedimentasi) 26S yang terdiri dari 20S berupa silinder berlubang dan 19S berupa dua topi ('caps') (Groll *et al.*, 1997; Ferrell *et al.*, 2000).

Oleh karena lubang pada proteasom sempit, maka protein yang akan didegrasi harus dalam keadaan tidak terlipat agar dapat memasuki proteasom. Protein yang telah memasuki proteasom selanjutnya dipotong menjadi peptida pendek berukuran 4–10 asam amino. Potongan pendek peptida ini kemudian dikembalikan lagi ke dalam sitoplasma. Di dalam sitoplasma, peptida pendek ini dipotong lagi menjadi asam amino yang dapat digunakan lagi dalam sintesis protein.

## CHAPTER 12

### 15. Bedakan antara diferensiasi dan perkembangan

Kita telah mengikuti bahasan tentang bagaimana ekspresi genom menspesifikasi isi proteom, dan dilanjutkan tentang bagaimana spesifikasi proteom menentukan proses dan tahapan biokimiawi sel. Organisme uniseluler paling sederhana pun mampu mengubah proteom mereka untuk menyesuaikan terhadap perubahan-perubahan dalam lingkungan, sehingga kemampuan biokimiawi mereka secara berkelanjutan akan berjalan selaras dengan ketersediaan nutrisi dan perubahan kondisi lingkungan fisik dan kimiawi. Hal yang sama juga diperlihatkan oleh organisme multiseluler yang mampu merespon perubahan lingkungan ekstrasel. Perbedaannya, pada organisme multiseluler stimulus terbesar timbul terhadap hormon dan faktor pertumbuhan, sedangkan organisme yang sederhana lebih merespon terhadap ketersediaan nutrisi di lingkungan.

Perubahan aktifitas genom dapat dilakukan melalui perubahan transient dan perubahan permanent/semipermanent. Kedua tipe perubahan tersebut berperan penting dalam diferensiasi yaitu adaptasi sel terhadap peran fisiologi tertentu. Pada organisme multiseluler yang memiliki jumlah dan tipe sel yang lebih banyak tentu saja membutuhkan koordinasi aktivitas genom pada sel-sel yang berbeda. Perkembangan organisme merupakan suatu proses yang mencakup koordinasi perubahan transient dan permanent yang terjadi selama perkembangan organisme itu sendiri. Dengan demikian, pengaturan aktivitas genom dalam proses diferensiasi dan perkembangan suatu organisme dapat dilakukan melalui dua cara yaitu perubahan transient (sementara) dan perubahan permanen atau semipermanent. Figure 12.1 dapat menambah pemahaman mengenai kedua tipe perubahan tersebut.

### 16. Jelaskan bermacam-macam cara senyawa signaling ekstraseluler dapat mempengaruhi perubahan transien aktivitas genom

Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, pengaturan aktivitas genom dilakukan dengan melakukan perubahan yang sesuai dengan kondisi lingkungan. Mekanisme ini dilakukan baik oleh organisme uniseluler yaitu sebagai respon terhadap ketersediaan nutrisi maupun oleh organisme multiseluler sebagai respon terhadap hormon, faktor pertumbuhan, atau komponen ekstrasel lainnya. Mekanisme perubahan yang utama sebagai respon terhadap stimulus eksternal adalah perubahan transient. Agar semua komponen ekstrasel dapat digunakan dalam pengaturan aktivitas genom, maka komponen-komponen tersebut harus dapat mempengaruhi kondisi internal sel. Hal ini dapat dilakukan melalui 2 cara, yaitu :

1. **Directly** (langsung), yaitu komponen signal ekstrasel secara langsung masuk melewati membrane sel.
2. **Indirectly** (tak langsung), yaitu dengan mengikat reseptor permukaan sel yang kemudian akan mentransmit signal ke dalam sel.

### 17. Jelaskan, dengan contoh, perbedaan antara senyawa signaling (pensinyalan) yang memasuki sel dan yang mengikat pada reseptor permukaan sel

#### Transmisi Signal dengan memasukkan komponen signal ekstrasel ke dalam sel

Dalam transmisi signal dengan metode langsung, komponen signal ekstrasel akan masuk melewati membrane sel secara langsung tanpa melalui reseptor permukaan. Setelah masuk ke dalam sel, komponen signal akan mempengaruhi aktivitas genom melalui satu dari tiga langkah berikut :

1. Jika komponen signal berupa protein, maka akan dapat mengaktivasi/ menekan perakitan kompleks inisiasi transkripsi. Selain itu, juga dapat berinteraksi dengan splicing enhancer yang dapat menyebabkan terjadinya splicing atau bias juga berinteraksi dengan silencer yang dapat menyebabkan ekspresi genom terbungkam (silencing).
2. Komponen signal dapat mempengaruhi aktivitas faktor protein yang ada secara langsung.
3. Komponen signal dapat mempengaruhi aktivitas faktor protein yang ada melalui satu atau lebih perantara.

### **Lactoferrin merupakan protein signal ekstrasel yang berperan sebagai activator transkripsi**

Jika komponen signal ekstrasel yang masuk ke dalam sel adalah protein yang sesuai, maka dapat mempengaruhi aktivitas gen target secara langsung dengan berperan sebagai activator atau repressor. Salah satu contoh komponen signal yang dapat memerankan fungsi ini adalah laktoferin, suatu protein yang umum ditemukan dalam susu. Selain itu, laktoferin juga mampu menstimulasi sel darah yang terlibat dalam respon imun. Salah satunya yaitu dapat membantu pertahanan tubuh melawan serangan mikroba.

### **Beberapa komponen signal yang masuk ke dalam sel secara langsung dapat mempengaruhi aktivitas factor protein yang ada**

Banyak komponen signal yang masuk ke dalam sel memiliki kemampuan untuk mempengaruhi aktivitas factor-faktor yang ada dalam sel secara langsung. Sebagai contoh adalah operon lactose pada E.coli. Operon ini merespon kadar laktosa ekstrasel, yang kemudian akan berperan sebagai molekul signal yang masuk ke dalam sel setelah berubah menjadi allolaktosa. Allolaktosa dalam sel akan mempengaruhi kompleks repressor laktosa yang berikatan dengan DNA dan menentukan apakah operon laktosa akan ditranskripsi atau tidak. Banyak operon bakteri lain yang melibatkan penggunaan gula, menggunakan mekanisme ini.

Interaksi langsung komponen signal ekstrasel dengan activator atau repressor transkripsi merupakan pengaturan aktivitas genom yang umum terdapat pada eukariot. Sebagai contoh yaitu control dalam mempertahankan kandungan ion logam intrasel. Sel membutuhkan ion logam seperti Cu dan Zn sebagai kofaktor dalam reaksi biokimia, namun ion logam bersifat toksik jika terlalu banyak terakumulasi dalam sel. Sehingga, control ini membutuhkan mekanisme yang sangat hati-hati agar sel memiliki cukup ion logam ketika kadar ion logam di lingkungan rendah. Namun, tidak akan terjadi penumpukan ion logam ketika kadar ion logam di lingkungan tinggi. Salah satu contoh spesies yang memiliki system control ini adalah *Saccharomyces cerevisiae*. Yeast ini memiliki dua activator transkripsi, yaitu Mac1 dan Ace1p. Kedua activator ini akan berikatan dengan ion Cu. Ikatan ini menginduksi perubahan konformasi yang memungkinkan factor menstimulasi ekspresi dari gen target. Keseimbangan control logam antara Mac1 dan Ace1p memastikan kandungan Cu dalam sel berada pada kadar normal.

Activator transkripsi juga merupakan target bagi hormone steroid seperti estrogen, progesterone, dan hormone glukokortikoid. Hormon steroid merupakan komponen signal yang mengkoordinasi aktivitas fisiologi pada sel eukaryote. Hormon steroid yang memasuki sel kemudian akan berikatan dengan steroid reseptor yang terletak di sitoplasma. Semua reseptor steroid memiliki struktur yang sama, tidak hanya domain pengikat DNA namun juga bagian lain dari struktur protein. Kesamaan struktur juga menunjukkan adanya reseptor protein kedua yaitu nuclear receptor superfamily. Reseptor ini berikatan dengan hormone bukan steroid seperti vitamin D3.

Banyak signal ekstraseluler yang tidak mampu memasuki sel karena bersifat terlalu hidrofilik untuk menembus membran lipid dan sel yang kekurangan mekanisme spesifik dalam hal transpor materi. Untuk mempengaruhi aktivitas genom, komponen pensinyalan harus mengikat permukaan sel reseptor yang membawa signal melewati membran sel.

Reseptor merupakan protein membran, dimana tempat untuk mengikat komponen pensinyalan pada permukaan luar. Hasil pengikatan komponen pensinyalan sesuai dengan perubahan dalam reseptor, memasukkan even biokimia dalam sel. Kondisi demikian, membentuk langkah pertama di dalam tingkat seluler jalur transduksi signal (Gambar 12.8). Beberapa tipe reseptor permukaan sel telah ditemukan (Tabel 12.2) dengan kekhasan karakter yang berkaitan dengan tipe signal dan cara kerjanya.

### **18. Jelaskan, dengan contoh, bermacam-macam cara perubahan permanen dan semipermanen aktivitas genom?**

Perubahan permanen dan semipermanen aktivitas genom, mengakibatkan proses dan tahapan biokimiawi sel menjadi berubah dengan cara yang tidak bolak-balik (reversible) dan mudah. Perubahan-perubahan ini mengarah kepada diferensiasi seluler, yaitu adopsi oleh sel yang berperan fisiologis tertentu. Lintasan diferensiasi dikenal pada banyak organisme uniseluler, contohnya adalah produksi sel-sel spora oleh bakteri seperti *Bacillus*, tetapi kita lebih sering menghubungkan diferensiasi dengan

organisme multiseluler, di mana berbagai tipe sel khusus (sekitar 250 tipe pada manusia) diorganisasi menjadi jaringan dan organ. Kumpulan struktur-struktur multiseluler kompleks ini, dan organisme secara keseluruhan, memerlukan koordinasi aktivitas genom dalam sel-sel yang berbeda. Koordinasi ini melibatkan baik perubahan sementara maupun perubahan permanen, dan harus berlanjut pada periode waktu yang lama selama perkembangan organisme tersebut.

Ada banyak langkah di dalam lintasan ekspresi untuk gen-gen individual di mana regulasi tersebut dapat digunakan. Untuk menjelaskan bagaimana aktivitas genom secara keseluruhan diregulasi. Dalam melakukan hal ini kita perlu mengingat bahwa biosfer begitu beragam, dan jumlah gen dalam genom-genom individual begitu besar, sehingga masuk akal mengasumsikan bahwa suatu mekanisme yang sudah dapat terlibat untuk meregulasi ekspresi genom kemungkinan telah bekerja demikian. Oleh karena itu tidaklah mengherankan bahwa kita dapat menominasikan contoh-contoh regulasi untuk setiap titik dalam lintasan ekspresi genom. Tetapi apakah semua titik kontrol ini berkepentingan sama dalam meregulasi aktivitas genom secara keseluruhan? Persepsi kami saat ini adalah bahwa mereka tidak demikian. Pemahaman kami barangkali tidak sempurna, berdasarkan atas penelitian jumlah gen yang memang terbatas pada beberapa organisme, tetapi nampak bahwa kontrol kritis terhadap ekspresi gen - keputusan tentang gen-gen mana yang dinyalakan dan mana yang dimatikan - dilaksanakan pada level inisiasi transkripsi. Bagi kebanyakan gen, kontrol yang dilaksanakan pada langkah-langkah nantinya bertindak untuk memodulasi ekspresi tetapi tidak bertindak sebagai determinan primer apakah gen menyala atau mati.

**19. Jelaskan perbedaan antara proses-proses yang melibatkan penataulangan genom (rearrangement), yang melibatkan perubahan struktur kromatin, dan yang melibatkan feedback loops?**

***Rearrangement genom***

Perubahan struktur genom secara nyata dapat menyebabkan perubahan permanen dalam ekspresi genom. Salah satu contohnya adalah rearrangement genom pada *Saccharomyces cerevisiae* yang umum disebut sebagai konversi gen. Konversi gen pada yeast dilakukan melalui suatu mekanisme yang disebut mating-type switching di mana sel yeast mampu melakukan perubahan kelamin. Kelamin pada yeast dan mikroba eukariot lain lebih umum disebut sebagai mating type (tipe perkawinan). Mating-type switching dilakukan oleh yeast karena yeast bereproduksi dengan pembelahan sel vegetative dimana populasi yang dihasilkan hanya berasal dari satu atau beberapa nenek moyang saja. Sehingga, dalam populasi tersebut hanya akan terbentuk 1 tipe perkawinan yang tidak mampu bereproduksi secara seksual. Oleh sebab itu, harus dilakukan perubahan tipe perkawinan dalam populasi tersebut agar yeast mampu bereproduksi secara seksual.

Terdapat dua tipe perkawinan pada yeast yaitu tipe perkawinan  $\alpha$  dan a dimana keduanya diekspresikan oleh gen MAT yang terletak pada kromosom III. Dengan kata lain, gen ini memiliki 2 alel yaitu MAT $\alpha$  dan MATa. Kromosom III memiliki gen-gen tambahan yang sequencenya sama dengan gen MAT yaitu HML $\alpha$  dan HMRA. Namun demikian, keduanya tidak akan diekspresikan karena upstream dari masing-masing gen tersebut merupakan silencer yang dapat menekan inisiasi transkripsi. Kedua gen ini disebut sebagai *silent mating type cassettes*.

Mating-type switching diinisiasi oleh HO endonuklease yang mampu memotong basa pada urutan ke-24 gen MAT, sehingga menghasilkan ujung 3' bebas. Ujung 3' bebas ini diperpanjang oleh DNA sintesis (DNA polymerase) menggunakan salah satu dari 2 gen silent mating type cassettes sebagai template. DNA yang baru selanjutnya menggantikan DNA yang ada pada lokus MAT. Silent mating type cassettes yang digunakan sebagai template adalah yang memiliki tipe berbeda dengan alel MAT. Misalnya, HML $\alpha$  adalah template untuk MATa, sehingga akan menghasilkan perubahan tipe perkawinan dari MATa menjadi MAT $\alpha$  atau sebaliknya.

Gen MAT mengkode protein regulatory yang akan berinteraksi dengan aktivator transkripsi yang disebut MCM1. Produk gen MATa dan MAT $\alpha$  memiliki pengaruh yang berbeda terhadap produk MCM1 dan memiliki pola ekspresi yang berbeda terhadap alel spesifik. Pola ekspresi ini dipertahankan secara semipermanen, sehingga konversi gen MAT yang lain dapat terjadi.

Rearrangement genom juga turut mengatur immunoglobulin (Ig) serta diversitas reseptor sel T pada sistem imun tubuh yang menyebabkan perubahan permanen dalam aktivitas genom. Ig dan reseptor sel T adalah protein yang disintesis oleh sel limfosit B dan T. Keduanya menempel pada permukaan sel, namun ada juga Ig yang dilepas ke dalam aliran darah. Protein ini membantu tubuh dalam melawan serangan bakteri, virus dan substansi asing lain melalui pengikatan dengan antigen dari masing-masing substansi asing tersebut. Selama hidup, organisme akan diserang sejumlah antigen dari berbagai substansi asing sehingga sistem imun tubuh juga harus dapat mensintesis protein Ig dan reseptor sel T berbeda dalam jumlah yang sama dengan antigen-antigen tersebut. Manusia mampu memproduksi  $10^8$  Ig dan reseptor sel T yang berbeda, padahal hanya ada sekitar  $3,5 \times 10^4$  gen dalam genom manusia. Hal ini dapat terjadi karena Ig memiliki struktur tetramer, yaitu 4 polipeptida yang dihubungkan oleh ikatan disulfida. Struktur Ig terdiri dari 2 rantai berat (heavy chain) dimana masing-masing rantai panjangnya 446 asam amino dengan 108 asam amino merupakan daerah variable yang diikuti oleh daerah konstan dan 2 rantai ringan (light chain) yang masing-masing rantai panjangnya 214 asam amino juga dengan 108 asam amino merupakan daerah variable yang kemudian diikuti oleh daerah konstan.

Pada umumnya tidak ada gen lengkap yang mengkode rantai berat dan rantai ringan dari Ig, sehingga dilakukan oleh beberapa segmen gen. Segmen rantai berat pada kromosom 14 terdiri dari segmen gen  $11 C_H$ ,  $86 V_H$ ,  $30 D_H$  dan  $9 J_H$ . Segmen V, D, dan J adalah komponen dari daerah variable pada rantai berat. Susunan yang sama terlihat pada rantai ringan yang terletak pada kromosom 2 (lokus K) dan kromosom 22 (lokus  $\lambda$ ), hanya saja rantai ringan tidak memiliki segmen D. Gen rantai berat dan rantai ringan fungsional dapat terbentuk melalui penggabungan segmen gen V, D, J dan C. Transkripsi 2 gen menghasilkan 1 dari  $10^8$  Ig yang dibutuhkan. Diversitas reseptor sel T dapat terjadi melalui rearrangement segmen gen V, D, J dan C dengan kombinasi yang berbeda.

### **Perubahan struktur kromatin**

Pada chapter 8 telah dipelajari bagaimana struktur kromatin mampu mempengaruhi ekspresi genom yaitu ketika posisi nukleosom menyebabkan gen target tidak dapat diakses sehingga menyebabkan silencing genome. Sekarang, kita akan mempelajari bagaimana struktur kromatin terlibat dalam perubahan permanen/semipermanen dalam aktivitas genom dan pengaruhnya pada sejumlah mekanisme pengaturan. Salah satu contohnya adalah mating-type switching dimana silencing HML $\alpha$  dan HMRA disebabkan oleh kromatin yang tidak dapat diakses akibat pengaruh silencer yang terletak pada masing-masing upstream kedua gen tersebut. Selain mating-type switching juga terdapat mekanisme X inactivation dimana kromatin yang tidak dapat diakses pada salah satu kromosom homolog menyebabkan kromosom tersebut inaktif.

Contoh lain adalah family gen Polycomb pada lalat buah di mana protein yang dikode oleh gen ini berikatan dengan urutan DNA yang disebut sebagai polycomb. Polycomb mampu merespon elemen dan menginduksi pembentukan formasi heterokromatin yang dapat mencegah transkripsi gen yang dikandungnya. Penempelan protein pada polycomb menyebabkan silencing gen. daerah gen yang tersilent mengandung gen homeotic yang bertanggung jawab pada perkembangan bagian tubuh lalat. Hanya satu bagian tubuh yang dapat ditentukan pada posisi tertentu, sehingga sel harus mampu mengekspresikan gen homeotic yang benar. Tugas polycomb adalah memastikan bahwa gen homeotic yang tidak dibutuhkan akan *disilencing* secara permanen.

Heterokromatin yang diinduksi polycomb bersifat *heritable*. Maksudnya, setelah sel melakukan pembelahan sel, sel baru akan memiliki heterokromatin yang sama seperti yang ada pada sel induk dan bersifat permanen pada semua keturunan.

### **Pengaturan genom oleh feedback loops**

Feedback loops adalah suatu sistem dimana protein pengatur mampu mengaktifasi transkripsinya sendiri sehingga sekali gen tersebut teraktivasi, maka akan diekspresikan secara terus-menerus. Contoh kasus ini adalah aktivasi transkripsi MyoD; yang terlibat dalam perkembangan otot dan Deformed of Drosophilla. Protein Deformed (Dfd) adalah protein yang akan membentuk segmen kepala. Dengan demikian, agar dapat berfungsi normal, harus terdapat pada sel yang tepat. Hal ini diperantarai oleh sistem feedback.

## 20. Bahas bagaimana studi sporulasi *Bacillus subtilis*, perkembangan vulva *Caenorhabditis elegans*, dan embriogenesis *Drosophila melanogaster* mendukung pemahaman kita tentang regulasi genom selama perkembangan?

Jalur perkembangan eukariot multiseluler dimulai ketika sel telur dibuahi dan diakhiri dengan terbentuknya organisme dewasa. Di antara kedua tahap tersebut terjadi serangkaian proses genetik, seluler, dan fisiologis yang harus terjadi dalam urutan yang benar, sel yang benar, dan pada waktu yang tepat untuk mencapai keberhasilan perkembangan.

### Sporulasi pada *Bacillus subtilis*

Bacillus adalah salah satu dari beberapa jenis bakteri yang menghasilkan endospora sebagai respon terhadap kondisi lingkungan yang kurang baik. Kondisi ini menyebabkan Bacillus subtilis membentuk spora yang melibatkan pembentukan dua sel yang ukurannya berbeda, sel lebih kecil disebut prespore dan yang lebih besar disebut sel inang (mother cell). Sekarang, dua sel ini telah ditetapkan sebagai sel yang mempunyai fitur biokimiawi berbeda. Prespore mengalami perubahan biokimia yang memungkinkan prespore menjadi dorman dan sel inang membangun lapisan yang resisten di sekitar spora dan secepatnya akan mati.

Perubahan aktivitas genom selama sporulasi diatur oleh subunit  $\sigma$  RNA polymerase Bacillus. Penggantian subunit  $\sigma$  ini dengan subunit  $\sigma$  lain yang mempunyai spesifisitas pengikatan-DNA berbeda dapat menyebabkan gen berbeda yang ditranskripsi. Perubahan aktivitas genom ini mendasari proses sporulasi.

### Perkembangan vulva pada *Cenohabditis elegans*

Konsep umum yang dapat diambil dari kajian perkembangan vulva *C. elegans* adalah sebagai berikut:

- Pada organisme multiseluler, informasi mengenai posisi adalah penting, struktur yang benar harus berkembang di tempat yang tepat.
- Kemampuan untuk diferensiasi dari sel induk dalam jumlah kecil dapat memicu pembentukan struktur multiseluler.
- Pensinyalan antar sel dapat menggunakan gradien konsentrasi untuk menginduksi respons berbeda pada sel dalam posisi berbeda.
- Suatu sel dapat menjadi subjek pensinyalan kompetitif, di mana satu sinyal mengarahkan sel untuk aktifitas tertentu, sedangkan sinyal kedua mengarahkan aktivitas yang sebaliknya.

### Perkembangan dalam *Drosophila melanogaster*

Riset perkembangan Drosophila telah memberikan pemahaman bagaimana embrio memerlukan informasi posisional dalam mengkonstruksi bagian tubuh pada tempat yang tepat pada organisme dewasa. Walaupun dalam beberapa aspek organisasi embrionik Drosophila berbeda, namun mekanisme genetik yang menentukan bagian tubuh lalat buah adalah mirip dengan organisme lain. Oleh karena itu, pemahaman tentang perkembangan Drosophila dapat digunakan sebagai pijakan kajian perkembangan manusia.

----- THE END -----

### PETUNJUK PENGGUNAAN RINGKASAN

**UNTUK LEBIH MEMAHAMI RINGKASAN INI DENGAN BAIK ANDA SAYA SARANKAN UNTUK MENGGUNAKAN GAMBAR DAN TABEL YANG SESUAI DALAM MATERI AJAR CHAPTER 11 DAN 12 GENOMES TA BROWN (2002) VERSI ONLINE**

### INSPIRATOR PEMBELAJARAN

HARIYATI (B1J006021), DWI YENI WAYANSARI (B1J006037), DWI NUR INDAH SARI (B1J006111), ANDINA VITRI S (B1J004163), LESTARI TRIHARTANI (B1J005194), HARI KARTIKO (B1J006010), BENI HENDRO P (B1J006036), TEGARIANA PUTERI Q (B1J006052), TEGUH SUKMA (B1J006112), GITA MEY K (B1J004065), APRIANA TITIK P (BIJ006145), ANGGI SAHELA (BIJ005143), CITRA DEWI FEBRIANI (BIJ006149), ENDAH PUSPITA SARI (BIJ006109), EKA PUSPITA M (BIJ006135), FRIDA YUNITA SARI (B1J006094), WAHYU SULISTIONO (B1J006098), SUCAHYO AFIF S. (B1J006104), SURYATI (B1J006140), SITI NURAENI (B1J006142), ASIH APRIANI (B1J006144), FITRIA SEPTIANA P. (B1J006042), JIMPIT SUPANGATI (B1J006044), PRIYAMBODO (B1J006062), ATUN PARHATUN (B1J006064), FAUZI DWI KURNIAWAN (B1J006066)