

NASKAH TUTORIAL

MODUL KELAINAN MEDIK DENTAL 1 **TOPIK KONSEP BIOLOGI MOLEKULER**



Disusun Oleh :

drg.Sinta Deviyanti,M.Biomed

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS PROF.Dr.MOESTOPO (BERAGAMA)
JAKARTA
2019

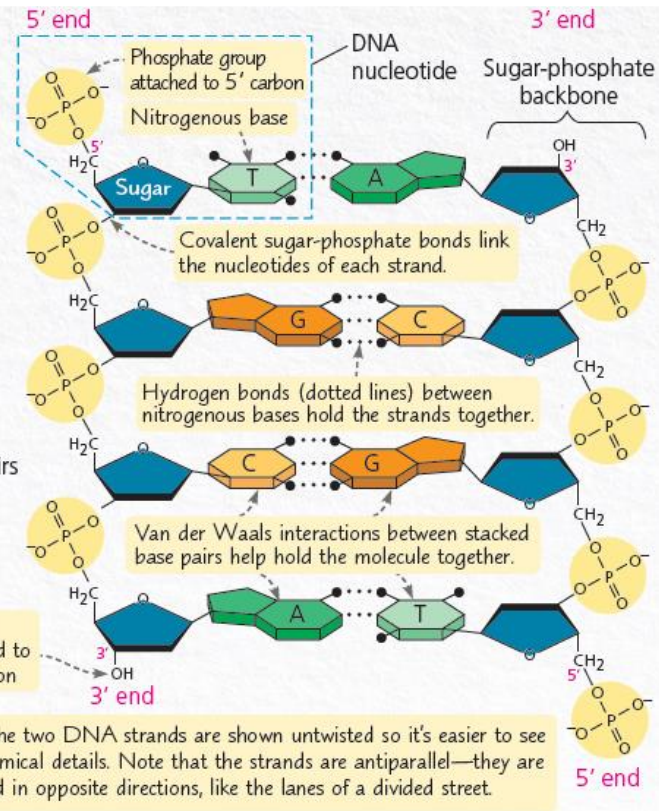
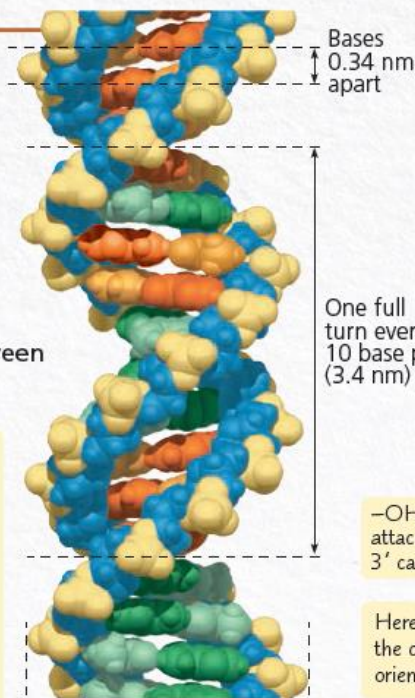
Review Struktur DNA (Deoxyribonucleic acid) Sebagai Materi/Bahan Genetik

DNA can be illustrated in many ways, but all diagrams represent the same basic structure. The level of detail shown depends on the process or the type of information being conveyed.

Structural Images

These structural images show the three-dimensional shape of the DNA double helix (left) and chemical details of DNA's structure (right). Both images use the same colors for phosphate groups (yellow), deoxyribose sugars (blue), and nitrogenous bases (shades of green and orange).

The DNA double helix is right-handed, as shown in this computer-generated space-filling model. Use your right hand as shown to follow the sugar-phosphate backbone up the helix (red arrow) and around to the back. (It won't work with your left hand.)

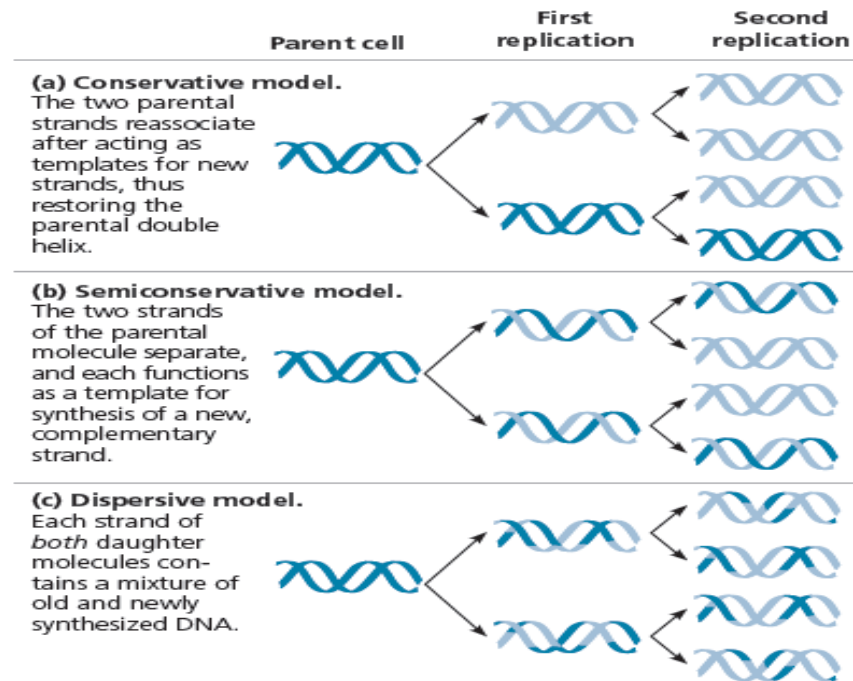


1. Proses Replikasi DNA Sebagai Dasar Molekular Pewarisan Sifat dari Satu Generasi ke Generasi Berikutnya.

Replikasi DNA secara tepat yang menghasilkan salinan gen-gen yang dapat diwariskan dari orang tua kepada anak, merupakan dasar molekular dari pewarisan sifat-sifat hereditas. Informasi genetik yang terwariskan diteruskan dalam bentuk sekuens spesifik nukleotida DNA dari setiap gen yaitu berupa urutan-urutan basa nitrogen Adenin (A), Guanin (G), Cytosin (C), Timin (T). Ketika suatu sel bersiap-siap akan membelah, kedua untai (polinukleotida) heliks ganda DNA akan memisah, masing-masing untai berperan sebagai cetakan untuk pengurutan nukleotida-nukleotida secara tepat (basa “A” berpasangan dengan “T” ; basa “C” berpasangan dengan “G”) menjadi untai-untai komplementer baru.

Gen-gen yang diwariskan dari ayah dan ibu merupakan tautan genetik kita dengan orang tua, menyebabkan kemiripan ciri/sifat dalam keluarga. Sel-sel gamet (sel reproduksi/sel kelamin) merupakan wahana yang meneruskan gen dari satu generasi ke generasi berikutnya. Selama fertilisasi, sel gamet pria (spermatozoa) dan wanita (sel telur) bergabung sehingga meneruskan gen-gen dari kedua induk ke anaknya. Sebagian besar gen memprogram sel agar mensintesis enzim-enzim spesifik dan berbagai protein lain dengan kerja kumulatif akan menghasilkan sifat-sifat terwariskan dari suatu organisme. Gen-gen akan memprogram sifat-sifat spesifik yang muncul saat kita berkembang dari sel yang terfertilisasi menjadi dewasa.

Tiga model alternatif DNA dapat dilihat pada gambar 1



GAMBAR 1

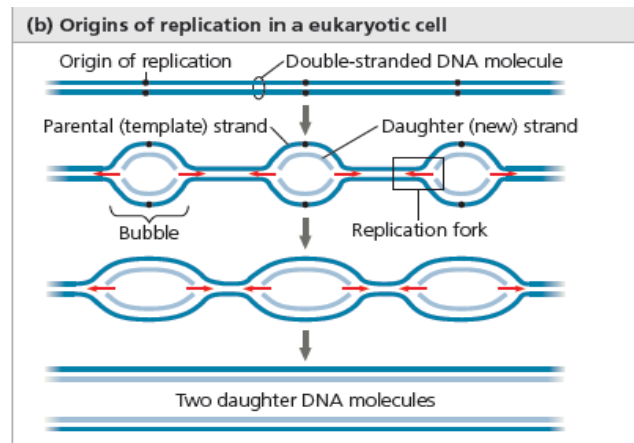
Tiga model alternatif replikasi DNA

Model replikasi DNA yang disimpulkan dari penelitian Meselson & Stahl (1950) , terjadi secara **semikonservatif** yaitu:

Kedua untai molekul DNA induk memisah dan masing-masing berfungsi sebagai cetakan baru untuk sintesis untai DNA baru yang komplementer

Proses Replikasi DNA :

- Dimulai dari **titik mula replikasi** yang berupa bentangan pendek DNA dengan sekuens nukleotida spesifik. Protein/enzim yang menginisiasi replikasi DNA akan mengenali sekuens ini dan melekat ke DNA, memisahkan kedua untai DNA dan membuka “gelembung” replikasi (gambar 2).
- Replikasi DNA berlanjut ke kedua arah dari setiap titik mula (pada eukariota bisa terdapat beberatus atau beberapa ribu titik mula replikasi) sampai keseluruhan DNA tersalin. **Gelembung replikasi** terbentuk dalam jumlah banyak lalu menyatu sehingga mempercepat penyalinan molekul DNA yang sangat panjang.



GAMBAR 2

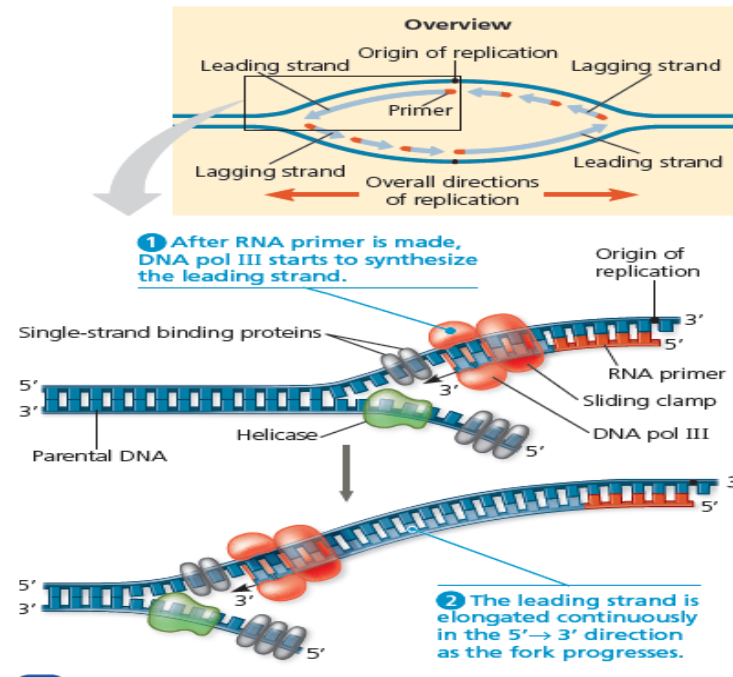
Titik Mula replikasi dan “gelembung” replikasi

- Pada tiap ujung gelembung replikasi terdapat **garpu replikasi** (*replication fork*), wilayah berbentuk Y tempat untai DNA induk sedang dibuka. Beberapa protein/enzim berperan dalam pembukaan untai ganda DNA.
- **Protein Helikase** membuka uliran heliks ganda DNA di garpu replikasi, sehingga kedua untai DNA induk terpisah, berfungsi sebagai untai cetakan.
- **Protein pengikatan beruntai tunggal** (*single strand binding protein*) lalu berikatan dengan untai-untai DNA tak berpasangan tersebut dan menstabilkan untainya.
- **Protein Topoisomerase** membantu mengurangi tegangan akibat pembukaan uliran heliks ganda DNA didepan garpu replikasi dengan cara mematahkan, memuntir dan menggabungkan kembali untai-untai DNA.
- Bagian untai DNA induk yang terbuka , kini tersedia sebagai cetakan untuk sintesis untai-untai DNA komplementer (untai pasangan).
baru.
- Rantai nukleotida awal yang dihasilkan selama sintesis DNA sesungguhnya merupakan bentangan pendek RNA yang disebut **primer** dan disintesis oleh **enzim primase**, berfungsi mengawali pembentukan rantai RNA dari 1 nukleotida RNA tunggal dan menambahkan nukleotida-nukleotida RNA satu persatu dengan menggunakan untai DNA induk sebagai cetakan. Panjang primer biasanya 5-10 nukleotida, kemudian berpasangan basa dengan untai cetakan. Untai DNA baru akan dimulai dari ujung 3' primer RNA.
- **Enzim DNA polymerase III** lalu mengkatalis sintesis DNA baru dengan cara menambahkan 1 nukleotida ke primer lalu meneruskan penambahan nukleotida-nukleotida DNA yang komplementer dengan untai cetakan DNA induk ke ujung untai baru DNA yang sedang tumbuh.
- Setiap nukleotida yang ditambahkan ke untai DNA yang sedang tumbuh berasal dari nukleosida trifosfat yang merupakan nukleosida (gula dan basa) dengan 3 gugus fosfat yang reaktif secara kimiawi karena bermuatan negatif.
- Kedua untai DNA yang membentuk struktur heliks ganda bersifat antiparalel (terorientasi kearah yang berlawanan) sehingga kedua untai DNA baru yang terbentuk saat replikasi DNA pasti antiparalel terhadap untai DNA cetakan. Enzim DNA polimerase dapat menambahkan

nukleotida-nukleotida hanya ke ujung 3' bebas dari suatu primer atau untai DNA yang sedang tumbuh, tidak pernah ke ujung 5' sehingga untai DNA baru hanya dapat memanjang ke arah 5' → 3'.

- Disepanjang salah satu untai cetakan, DNA polimerase III dapat mensintesis suatu untai komplementer secara terus menerus dengan memperpanjang DNA baru ke arah wajib 5'→3' melalui penambahan nukleotida secara terus menerus ke untai komplementer baru seiring majunya garpu replikasi. Untai yang dibuat melalui mekanisme ini disebut **untai maju** (*leading strand*) (gambar 3)

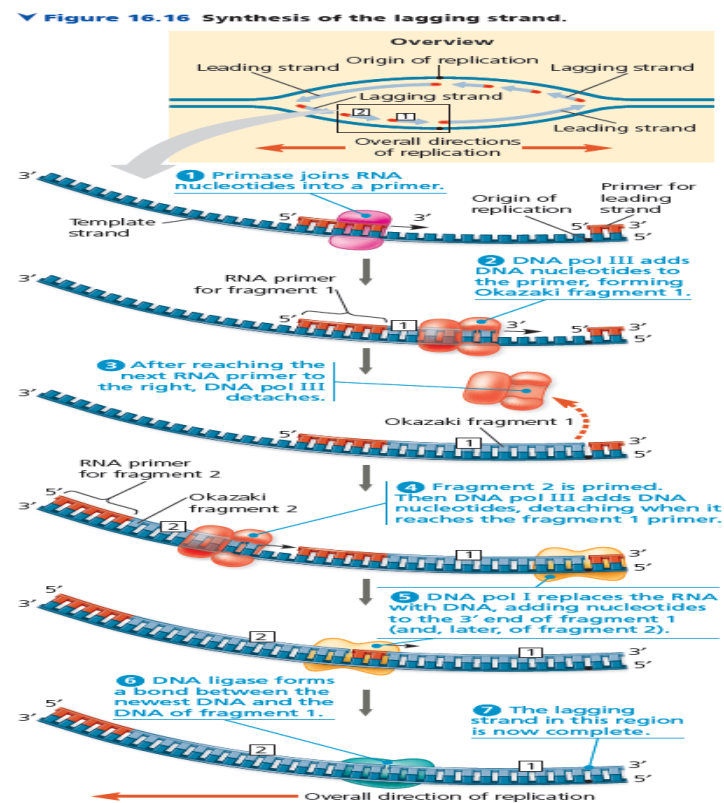
▼ **Figure 16.15 Synthesis of the leading strand during DNA replication.** This diagram focuses on the left replication fork shown in the overview box. DNA polymerase III (DNA pol III), shaped like a cupped hand, is shown closely associated with a protein called the “sliding clamp” that encircles the newly synthesized double helix like a doughnut. The sliding clamp moves DNA pol III along the DNA template strand.



GAMBAR 3

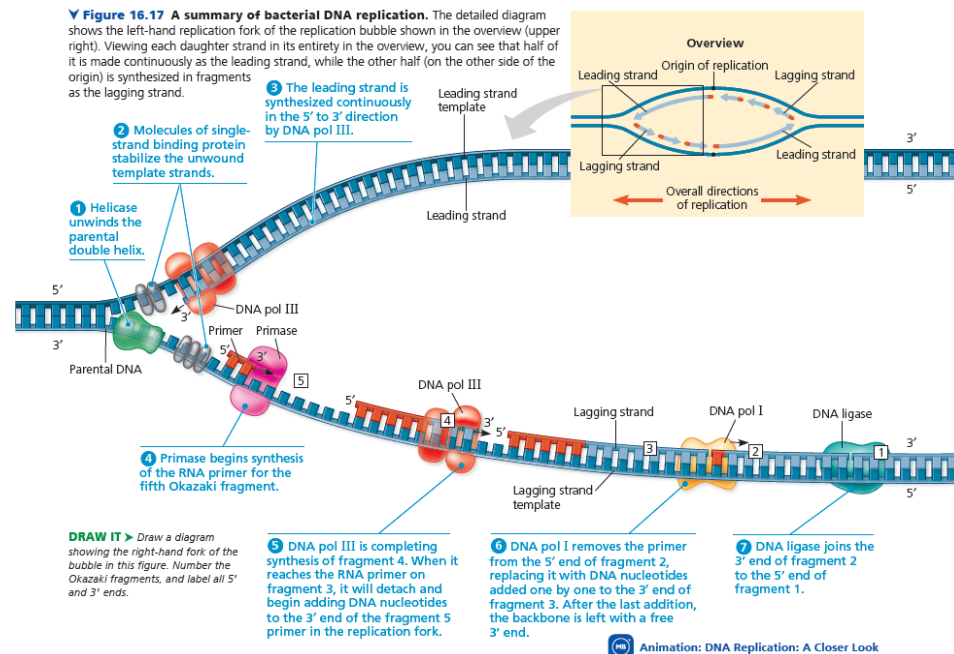
Sintesis untai maju (*leading strand*) pada replikasi DNS

- Untuk memperpanjang untai baru DNA yang satu lagi ke arah wajib $5' \rightarrow 3'$, enzim DNA Polimerase III harus bekerja disepanjang untai cetakan yang satu lagi ke arah yang menjauhi garpu replikasi. Untai DNA yang memanjang ke arah ini disebut **untai lamban** (*lagging strand*).
- Kebalikan dari untai maju yang diperpanjang terus menerus, untai lamban disintesis secara tersendat-sendat sebagai rangkaian dari segmen-segmen. Segmen-segmen untai lamban ini disebut **fragmen Okazaki** (gambar 4)



GAMBAR 4
Sintesis untai lamban (untai okazaki)

- Enzim DNA Polimerase I lalu akan menggantikan nukleotida RNA primer dengan nukleotida versi DNA, menambahkan nukleotida satu demi satu ke ujung 3' fragmen Okazaki yang bersebelahan.
- Enzim Ligase selanjutnya menggabungkan tulang punggung gula-fosfat dari semua fragmen Okazaki menjadi untai DNA yang tidak terputus.
- Hasil akhir replikasi terbentuk 2 salinan identik dari molekul DNA induk beruntai ganda yang siap dibagikan kepada 2 sel anak saat pembelahan sel.
- Dengan demikian, replikasi struktur DNA itulah yang memungkinkan fungsinya dalam meneruskan informasi genetik setiap kali sel bereproduksi
- Rangkuman proses replikasi DNA dapat dilihat pada gambar 5.



GAMBAR 5

Rangkuman proses replikasi DNA

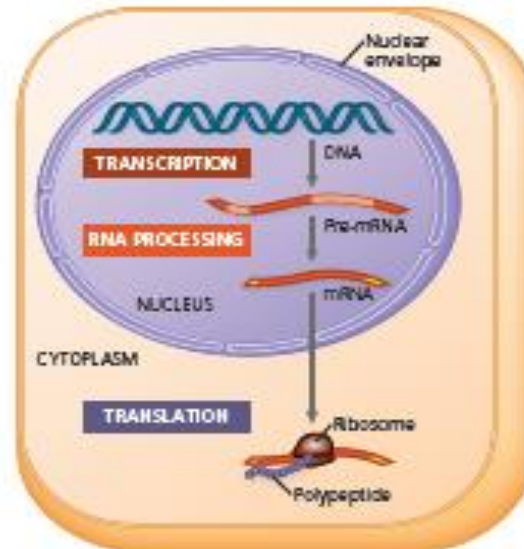
Ringkasan Proses Replikasi DNA :

Dimulai dari **titik mula replikasi** → terbentuk ratusan /ribuan **gelembung replikasi** → protein/enzim yang menginisiasi replikasi DNA melekat ke DNA → memisahkan kedua untai DNA dan membuka “gelembung” replikasi → Pada tiap ujung gelembung replikasi terdapat **garpu replikasi** sebagai tempat untai DNA induk sedang dibuka → Protein/enzim yang terlibat dalam replikasi DNA adalah **helikase**, **protein pengikatan beruntai tunggal**, **topoisomerase**, **primase**, **DNA polimerase III**, **DNA polimerase I** dan **ligase** → Bagian untai DNA induk yang terbuka sebagai cetakan untuk sintesis untai-untai DNA komplementer (untai pasangan) baru → terbentuk primer → untai DNA yang sedang tumbuh membentuk untai DNA baru hanya dapat memanjang ke arah 5' ke 3' → terjadi penambahan nukleotida secara

terus menerus ke untai komplementer baru ke arah garpu replikasi → disebut **untai maju** (*leading strand*) → untai cetakan yang satu lagi bergerak ke arah yang menjauhi garpu replikasi → disebut **untai lamban** (*lagging strand*) → untai lamban disintesis secara tersendat-sendat sebagai rangkaian dari segmen-segmen → segmen-segmen untai lamban ini disebut **fragmen Okazaki** → semua fragmen Okazaki akan tersambung menjadi untai DNA yang tidak terputus dengan bantuan protein/enzim yang terlibat dalam proses replikasi → terbentuk 2 salinan identik dari molekul DNA induk beruntai ganda yang siap dibagikan kepada 2 sel anak saat pembelahan sel.

2. DNA Sebagai Pengarah Proses Sintesis Protein (Ekspresi Gen).

Selain memiliki kemampuan bereplikasi, DNA juga berperan sebagai *blueprint* utama untuk sintesis protein. Protein yang umumnya juga merupakan enzim, mengkatalis sintesis dari seluruh molekul-molekul biologis. Hampir sebagian besar material kering sel disusun oleh protein. Protein juga secara langsung berfungsi pada hampir seluruh aktivitas seluler. Sel pada dasarnya merupakan miniatur pabrik protein yang mensintesis berbagai jenis protein yang secara alamiah menentukan sifat fisik dan kimia sel hingga seluruh tubuh organisme hidup. Protein sebagai suatu rantai polipeptida, disusun dari asam-asam amino. Segmen molekul DNA yang membawa instruksi/ kode genetik untuk membuat suatu rantai polipeptida (protein) disebut sebagai **gen**. Urutan basa dari suatu gen yang diterjemahkan menjadi urutan asam-asam amino disebut sebagai kode genetik. Proses DNA mengarahkan sintesis protein disebut sebagai ekspresi gen. Ekspresi gen yang mengkodekan protein ini mencakup tahap **transkripsi** dan **translasi**. Transkripsi merupakan tahap sintesis untai mRNA (*messenger RNA*) atau RNA duta untuk menyalin informasi/kode genetik dari untai DNA. Tahap transkripsi yang diarahkan oleh DNA ini terjadi di nukleus. Tahap transkripsi terdiri dari inisiasi, elongasi, terminasi. Translasi merupakan tahap penerjemahan urutan 3 basa nukleotida pada mRNA (disebut sebagai triplet/kodon) menjadi urutan asam amino yang akan membentuk protein, terjadi di ribosom (gambar 6). Tahap translasi melibatkan mRNA, tRNA, rRNA. Ringkasan konsep umum dari ekspresi gen dapat dilihat pada gambar 7.



GAMBAR 6

Tahap-tahap proses sintesis protein (ekspresi gen)

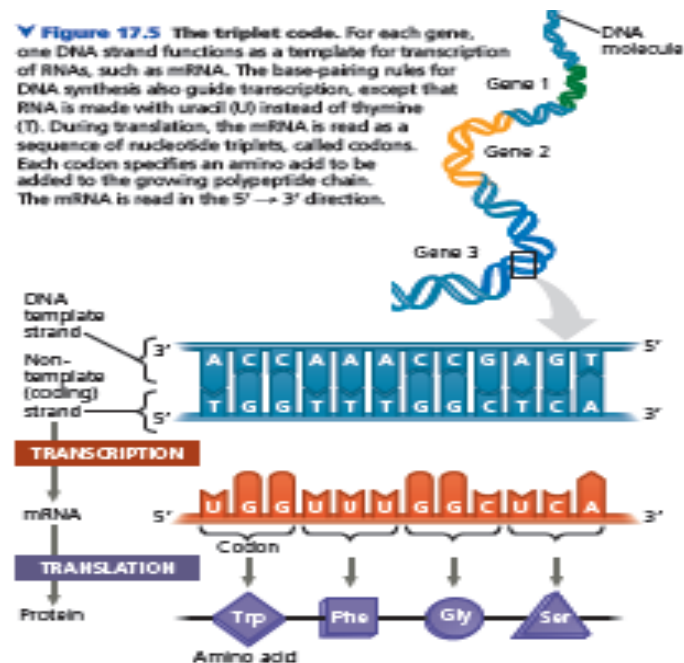


GAMBAR 7

Ringkasan konsep umum dari proses sintesis protein (ekspresi gen)

Tahap Transkripsi:

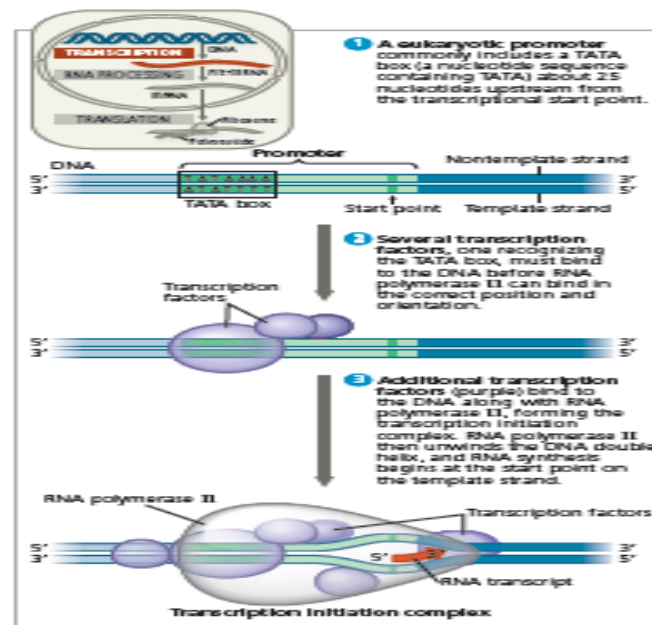
- a. Inisiasi → “Faktor transkripsi” (berupa sekelompok protein) memulai proses transkripsi dengan melepaskan protein histon pada lokasi sekuens DNA yang akan ditranskripsi. Kedua untai DNA dipisahkan oleh enzim RNA polimerase, salah satu untai DNA berfungsi sebagai cetakan (*template strand*/untai cetakan) untuk sintesis untai mRNA. Untai lainnya dari DNA yang tidak berfungsi sebagai cetakan, disebut *coding strand* karena mengandung sekuens nukleotida (kode genetik) yang sama dengan yang terdapat di untai mRNA yang sedang disintesis (gambar 8).



GAMBAR 8

Untai cetakan dan untai bukan cetakan dari DNA

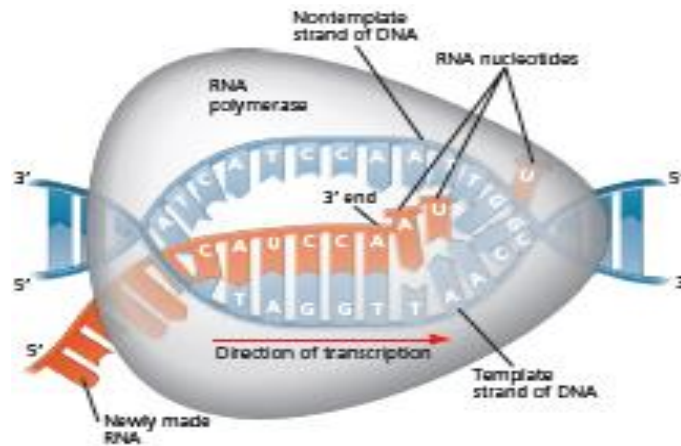
Sintesis untai mRNA (sebagai untai komplementer) dalam arah 5'→ 3' untuk menyalin kode genetik dari untai cetakan DNA, dimulai dari daerah promotor yaitu sekuens khusus pada untai DNA yang mengandung titik mulai (*start point*), dikenal juga sebagai kotak TATA (*TATA box*). Keseluruhan kompleks faktor transkripsi dan RNA polimerase yang terikat ke promotor dan menginisiasi transkripsi disebut sebagai kompleks inisiasi transkripsi. (gambar 9)



GAMBAR 9

Tata box pada kompleks inisiasi transkripsi

- b. Elongasi → Untai mRNA bertambah panjang karena dibentuk sejumlah kodon/triplet basa nukleotida RNA sebagai salinan dari basa-basa nukleotida untai DNA (gambar 10)



GAMBAR 10

Elongasi pada untai mRNA dalam arah 5' ke 3' karena dibentuknya sejumlah kodon

c. Terminasi → Penghentian proses transkripsi bila bertemu “kodon stop” (mis: UAA/UGA/UAG) sebagai sinyal penghentian transkripsi.

Untai mRNA baru telah terbentuk lengkap dr hasil cetakan unta DNA.

Untai mRNA (tepatnya pre-mRNA) mengalami proses pembuangan intron (daerah unta mRNA yang tidak mengkode protein) dan penyambungan ekson (daerah unta mRNA yang mengkode protein) oleh enzim *spliceosomes*.

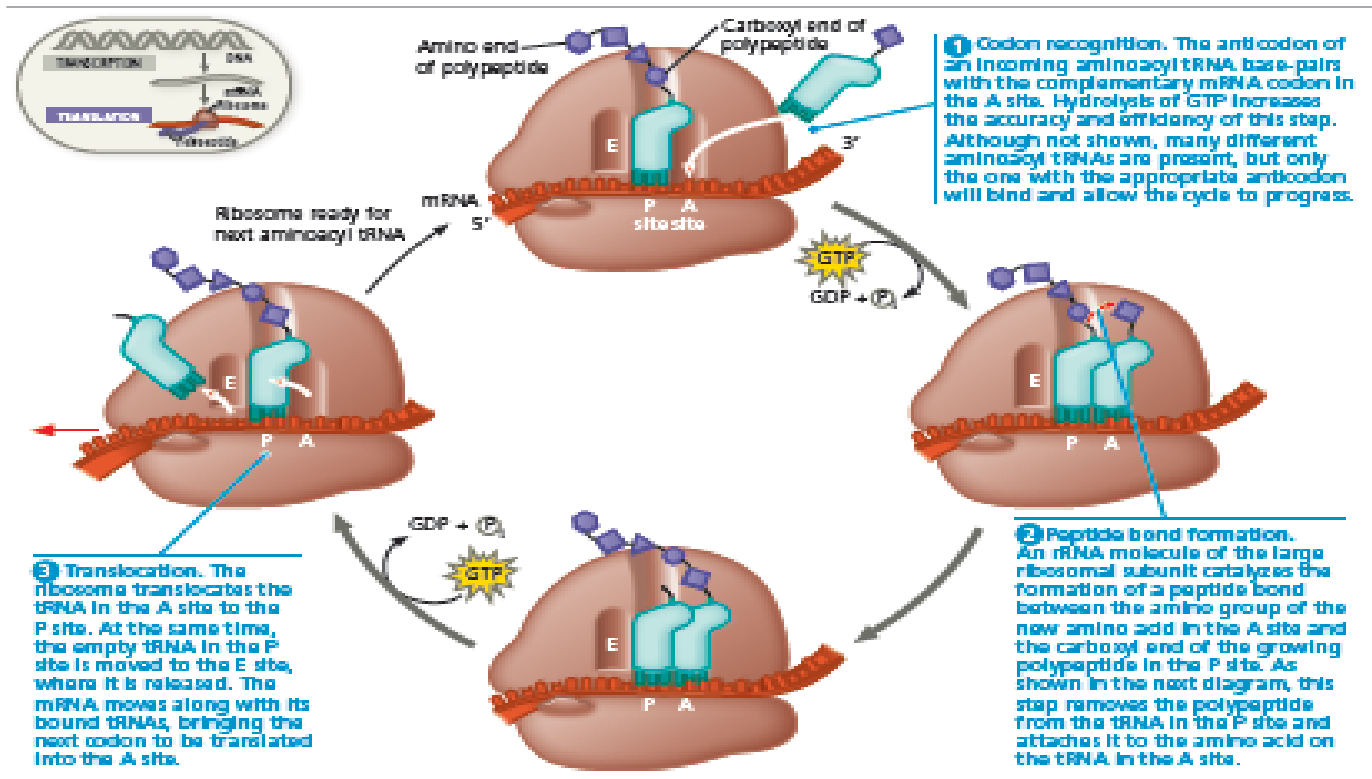
Untai mRNA dikirim keluar dari nukleus melalui pori-pori nukleus ke sitoplasma menuju ribosom oleh protein kompleks RNA

Tahap Translasi: Merupakan proses penterjemahan sekuens basa-basa nukleotida pada unta mRNA menjadi asam-asam amino pembentuk polipeptida (protein) di ribosom.

Dimulai ketika unta mRNA yang sudah berada di sitoplasma berikatan dengan ribosom (karena ribosom memiliki situs pengikatan untuk mRNA). Ribosom tersusun dari sub unit besar dan kecil. Sub unit ribosom terbuat dari protein dan molekul RNA yang disebut RNA ribosom atau rRNA.

Selanjutnya, tRNA (*RNA transfer*) yang membawa anti kodon (kodon komplementer terhadap kodon pada mRNA) di salah satu ujungnya dan membawa asam amino yang bersesuaian di ujung lainnya, juga menuju ke ribosom karena mengenali kodon mRNA dan ribosom juga memiliki 3 situs pengikatan untuk tRNA. Fungsi tRNA adalah mentransfer asam amino dari kumpulan asam amino di sitoplasma ke ribosom.

Pembentukan pasangan antara basa pada kodon di sepanjang unta mRNA dengan basa pada antikodon yang dibawa oleh tRNA, akan diterjemahkan menjadi asam amino (peptida) di ribosom. Ribosom memiliki 3 situs tRNA. Situs A (*A site* /situs Aminoasil tRNA, untuk menampung tRNA pengangkut asam amino yang akan ditambahkan berikutnya ke rantai polipeptida yang sedang tumbuh). Situs P (*P site* /situs peptide-tRNA, untuk menampung tRNA setelah melepaskan muatan asam aminonya). Situs E (*E site* /*exit*, untuk tempat keluar tRNA yang telah melepaskan muatannya asam aminonya dari ribosom). (gambar 11)



GAMBAR 11

Tiga situs tRNA di ribosom

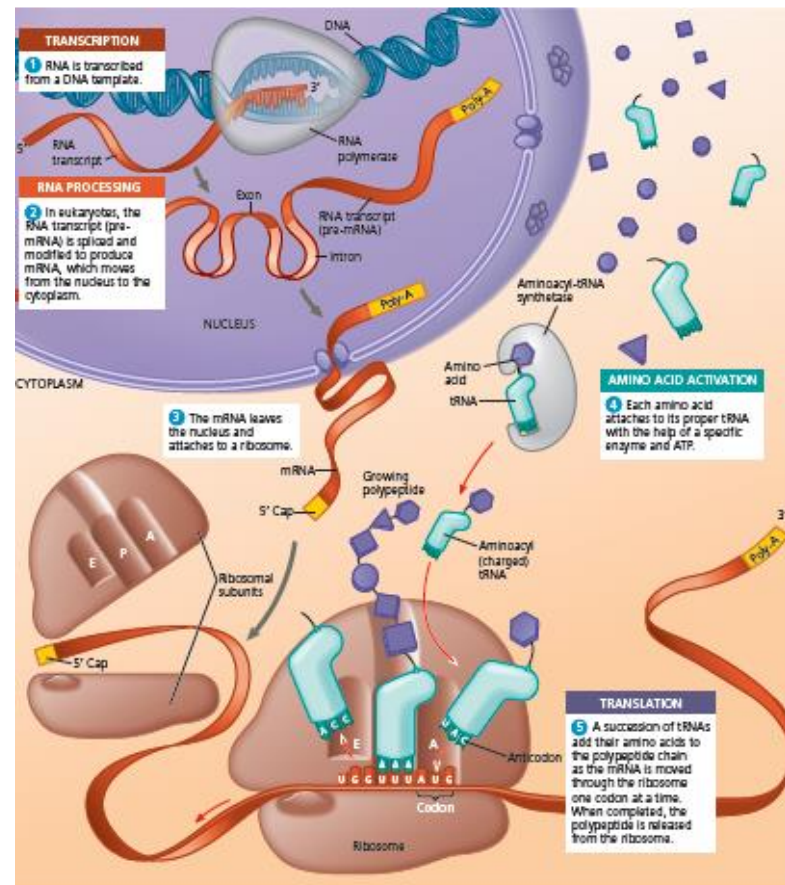
Penambahkan setiap asam amino yang dibawa oleh tRNA ke ujung rantai polipeptida yang sedang tumbuh di ribosom, terus dilakukan hingga dihasilkan suatu rantai polipeptida yang lengkap (protein).

Tiap kali telah dibentuk 1 asam amino, tRNA yang telah selesai menjalankan tugasnya, keluar dari ribosom dan kembali ke sitoplasma.

Sintesis protein/polipeptida akan berhenti bila kodon stop pada mRNA telah mencapai situs A dari ribosom sehingga translasi berhenti.

Suatu protein yang disebut faktor pelepasan (*release factor*) berikatan langsung dengan kodon stop di situs A ribosom, menyebabkan penambahan molekul air sebagai pengganti asam amino ke rantai polipeptida. Reaksi ini memutus (menghidrolisis) ikatan antara polipeptida yang sudah selesai dengan tRNA di situs P, sehingga melepaskan rantai polipeptida melalui terowongan keluar pada sub unit besar ribosom. Sisa rakitan kemudian terlepas dalam proses multistep, dibantu oleh faktor-faktor protein lain.

Gambar tahap transkripsi dan translasi pada proses sintesis protein (ekspresi gen) dapat dilihat pada gambar 12



GAMBAR 12

Tahap transkripsi dan translasi pada proses sintesis protein (ekspresi gen)

Catatan:

Tiap 1 kodon (triplet/ 3 basa nukleotida mRNA) diterjemahkan menjadi 1 asam amino (mis: kodon AGU → asam amino serin)(gambar 12).

Tiap 1 asam amino bisa dikode oleh >1 kodon (mis: asam amino Arginin bisa dikode oleh kodon AGU/AGC)

Kombinasi 4 jenis basa nukleotida bisa menghasilkan total 64 buah kode genetik/kodon (4^3) untuk membentuk 20 jenis asam amino.

		Second mRNA base					
		U	C	A	G		
First mRNA base (5' end of codon)	U	UUU } Phe (F) UUC } UUA } Leu (L) UUG }	UCU } UCC } Ser (S) UCA } UCG }	UAU } Tyr (Y) UAC } UAA } Stop UAG } Stop	UGU } Cys (C) UGC } UGA } Stop UGG } Trp (W)	U C A G	Third mRNA base (3' end of codon)
	C	CUU } CUC } Leu (L) CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro (P) CCA } CCG }	CAU } His (H) CAC } CAA } Gln (Q) CAG }	CGU } CGC } Arg (R) CGA } CGG }	U C A G	
	A	AUU } AUC } Ile (I) AUA } AUG } Met (M) or start	ACU } ACC } Thr (T) ACA } ACG }	AAU } Asn (N) AAC } AAA } Lys (K) AAG }	AGU } Ser (S) AGC } AGA } Arg (R) AGG }	U C A G	
	G	GUU } GUC } Val (V) GUA } GUG }	GCU } GCC } Ala (A) GCA } GCG }	GAU } Asp (D) GAC } GAA } Glu (E) GAG }	GGU } GGC } Gly (G) GGA } GGG }	U C A G	

GAMBAR 12

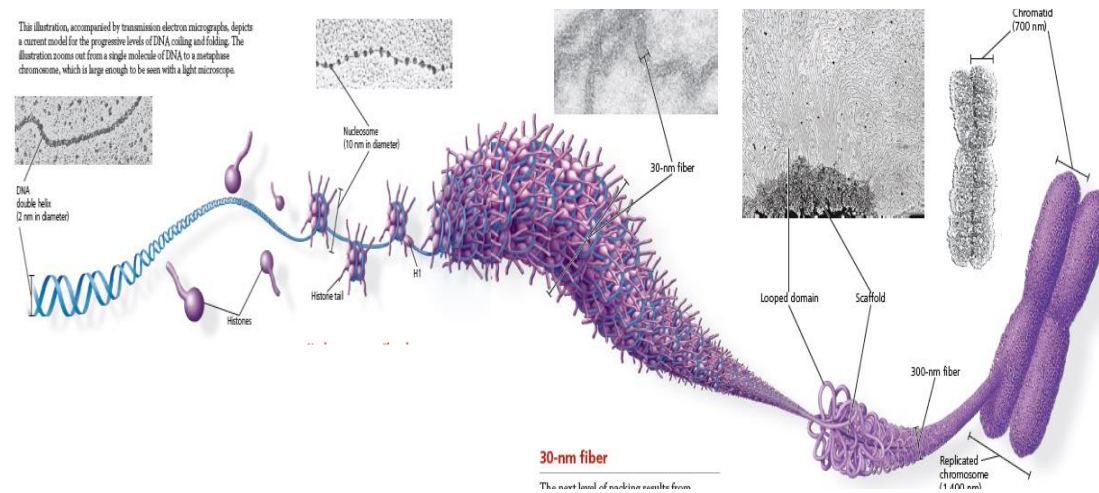
Tiap 1 kodon (triplet/ 3 basa nukleotida mRNA) diterjemahkan menjadi 1 jenis asam amino tertentu

3. Pengemasan DNA Sebagai Materi Genetik dalam Bentuk Kromosom

DNA dalam sel eukariot (termasuk manusia), berpasangan secara tepat dengan banyak protein (**protein histon yaitu H1,H2A,H2B,H3 ,H4**). Kompleks DNA berupa struktur 1 heliks ganda linear yang terdiri dari $1,5 \times 10^8$ pasangan nukleotida dengan protein histon disebut **kromatin**, dapat termuat didalam inti sel berkat sistem multi tingkat pengemasan DNA yang rumit. Tiap untai DNA yang terdiri dari gugus gula (deoksiribosa) dan fosfat, merupakan “tulang punggung” dari struktur heliks ganda DNA. Protein histon bertanggung jawab atas tingkat pertama pengemasan DNA dalam kromatin. Unit dasar pengemasan DNA didalam kromatin disebut **nukleosom**, terdiri dari kumpulan 8 protein histon yang saling terhubung seperti butiran manik-manik dan terlilit 2x oleh untai DNA disekitar tiap nukleosom. Ujung aminio (N-terminus) setiap histon (“ekor histon”) akan menjulur keluar dari nukleosom. “Ekor-ekor” histon salah satu nukleosom akan berinteraksi dengan DNA **penaut (linker)** dan berlanjut ke nukleosom berikutnya. Histon secara fisik tidak hanya berfungsi mengemas molekul DNA yang sangat panjang menjadi padat namun juga berperan penting pada pengaturan gen. Saat DNA bereplikasi dalam siklus sel dan saat DNA berperan mengatur ekspresi gen, protein histon ini akan meninggalkan DNA sejenak. Interaksi-interaksi ini akan menyebabkan serat kromatin (diameter 10nm) menjadi terkumpar / tergulung sehingga membentuk serat kromatin yang lebih tebal (diameter 30 nm). Kromatin dengan serat yang menebal ini lalu membentuk kelokan-kelokan yang disebut **domain berkelok (looped domain)** yang melekat ke perancah kromatin dari protein histon sehingga membentuk serat lebih tebal lagi (diameter 300 nm). Saat pembelahan mitosis pada siklus sel, domain dari kromatin tersebut akan berkelok mengumpar dan menggulung lagi (berkondensasi) membentuk struktur yang disebut kromosom (gambar 13) dengan cara yang belum sepenuhnya dimengerti.

Kromatin pada tahap interfase dari siklus sel, umumnya kurang terkondensasi bila dibandingkan dengan kromatin pada tahap pembelahan mitosis (terutama tahap metafase) dari siklus sel yang berkondensasi menjadi memendek dan menebal membentuk struktur kromosom sehingga dapat dibedakan satu sama lain dalam jumlah yang khas (bila diamati dengan mikroskop cahaya). Tipe kromatin pada tahap

interfase, hanya terlihat dengan mikroskop cahaya sebagai gumpalan-gumpalan tak teratur, disebut **heterokromatin**. Kromosom merupakan struktur dinamik yang dapat terkondensasi, melonggar, termodifikasi dan dimodel ulang sesuai keperluan untuk berbagai proses sel, termasuk mitosis, meiosis dan aktivitas gen.



GAMBAR 13

Pengemasan DNA dalam Kromosom

DAFTAR PUSTAKA

- 1.Urry LA, cain ML, Minorsky PV, Wasserman SA, Reece JB.**Campbell Biology**.11thed.New York: Pearson,2017: 314-319, 330-332, 338-356 .
- 2.Jorde LB, Carey JC, Banishad MJ.**Medical Genetics**.5thed.Philadelphia:Elsevier,2016:6-22.
- 3.Marieb EN, Hoehn K.**Anatomy & Physiology**.4th ed.San Francisco:Pearson Benjamin Cummings,2011:85-86,91-98.
- 4.Campbell NA, Reece JB, Cain ML,Wasserman SA, Minorsky PV,Jackson RB.**Biologi**.Edisi kedelapan.Jilid 1.Alih bahasa: Wulandari DT.Penerbit Erlangga.Jakarta.2010,Halaman:93-96, 267-268, 334-343, 352-376.