

Marheny Lukitasari

Biologi Sel



PENERBIT & PERCEKAMAN

BIOLOGI SEL

Marheny Lukitasari



Universitas Negeri Malang

d/h IKIP Malang, Anggota IKAPI No. 059/JT1/89

Jl. Semarang 5 (Jl. Gombong 1) Malang, Kode Pos 65145

Kotak Pos 13, MLC/IKIP Telp. (0341) 553959, 562391, 551312
(4 saluran) psw. 453; Faks. (0341) 566025

Lukitasari, M.

**Biologi Sel—Oleh: Marheny Lukitasari.—Cet. I,—Malang:
Universitas Negeri Malang, 2015.**

xvii, 201 hlm; **23 cm**

ISBN: **978.979.495.760.8**

Biologi Sel

Marheny Lukitasari

- **Lay-out** : Tita
- **Cover** : Yusuf

-
- **Hak cipta yang dilindungi:**

Undang-undang pada : Pengarang

Hak Penerbitan pada : Universitas Negeri Malang

Dicetak oleh : Universitas Negeri Malang

Dilarang mengutip atau memperbanyak dalam bentuk apapun
tanpa izin tertulis dari Penerbit.

Universitas Negeri Malang

d/h IKIP Malang, Anggota IKAPI No. 059/JTI/89

Jl. Semarang 5 (Jl. Gombong 1) Malang, Kode Pos 65145

Kotak Pos 13, MLC/IKIP Telp. (0341) 553959, 562391, 551312

(4 saluran) psw. 453; Faks. (0341) 566025

-
- **Cetakan I : 2015**
-

KATA PENGANTAR

Puji syukur dipanjatkan ke hadirat Allah SWT atas tersusunnya buku penunjang perkuliahan *Biologi Sel* ini sebagai bagian dari pengembangan bahan ajar yang disusun penulis. Buku ajar ini merupakan buku yang memiliki keistimewaan dengan kekhususan penjabaran sesuai dengan topik yang disajikan dalam perkuliahan *Biologi Sel*, dengan banyak contoh penerapan yang diupayakan memiliki kebermanfaatan di dalamnya. Secara umum buku ini disusun berdasarkan tiga buku rujukan utama yaitu Lodish, et al. 2010. *Molecular Cell Biology. Fift Edition*, Campbell Reece-Mitchell. 2000. *Biologi*. Erlangga. Jakarta dan Sutiman, dkk., 2013. *Cell Biology*. Ada banyak pihak yang mendukung terselesainya buku ini, oleh karena itu penulis ingin menyampaikan ucapan terimakasih kepada yang terhormat

1. Rektor IKIP PGRI Madiun, atas kesempatan dan ijin untuk melaksanakan penelitian dan menyelesaikan buku *Biologi Sel* ini.
2. Prof. Herawati Susilo, Prof. AD Corebima dan Dr. Ibrohim yang mendorong adanya bahan ajar berkualitas, yang mendukung proses pembelajaran.
3. Prof. Sutiman B. Sumitro, DU, D.Sc. dan Dr. Umie Lestari, M.Si yang banyak memberikan saran demi kebaikan buku ini.
4. Bapak, Ibu, suami dan anak-anakku tersayang.
5. Rekan-rekan sejawat dan semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Akhirnya, semoga akan banyak manfaat yang dapat dipetik dengan keberadaan buku ajar *Biologi Sel* ini, terutama bagi mahasiswa sebagai pengguna utama. Penulis tetap mengharapkan banyak masukan dari pembaca demi perbaikan pada buku ini pada edisi revisi berikutnya.

Madiun, Januari 2015

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
PENGARANG.....	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR TABEL	xi

BAB I. PENDAHULUAN

A. Pengertian Biologi Sel	1
B. Teknis Mempelajari Sel	2
C. Manfaat dan Kerugian Mempelajari Biologi Sel	10

BAB 2. KOMPONEN KIMIAWI SEL

A. Konsep Ikatan Kimia Molekul dalam Biologi Sel	14
B. Peran Air dan Komponen Anorganik Sel	17
C. Komponen Organik Sel	21

BAB 3. MEMBRAN SEL

A. Struktur Membran Sel	27
B. Permeabilitas Membran Sel	32
C. Transport Zat Melalui Membran Sel	34

BAB 4. SISTEM ENDOMEMBRAN; ORGANEL PENDUKUNG DAN MEKANISMENYA

A. Sistem Endomembran	39
B. Retikulum Endoplasma	41
C. Aparatus Golgi	42
D. Lisosom	44

BAB 5. SITOSKELETON

A. Sitoskeleton	47
B. Mikrotubul	49
C. Struktur dan Fungsi Filamen Aktin (Mikrofilamen)	51
D. Struktur dan Fungsi Filamen Intermediate	55
E. Silia dan Flagellata	56

BAB 6. MITOKONDRIA DAN KHLOROPLAS

A. Persamaan dan Perbedaan Mitokondria dan Khloroplas	60
B. Struktur dan Fungsi Mitokondria	61

C. Struktur dan Fungsi Khloroplas	65
BAB 7. INTI DAN MATERI GENETIK	
A. Nukleus atau Inti Sel	70
B. Materi Genetik	71
C. Replikasi DNA	77
BAB 8. RIBOSOM DAN SINTESIS PROTEIN	
A. Ribosom sebagai Organel untuk Sintesis Protein	83
B. Mekanisme Sintesis Protein	85
BAB 9. SIKLUS SEL; MITOSIS DAN MEIOSIS	
A. Siklus Sel	94
B. Mitosis	94
C. Meiosis	97
D. Perbandingan Mitosis dan Meiosis	100
E. Kanker	104
BAB 10. PENYELENGGARAAN PROSES HIDUP ORGANISME MULTISELULER	
A. Mekanisme Interaksi dan Komunikasi Antar Sel	108
B. Desmosom	112
C. Tight Junction	113
D. Gap Junction	114
E. Interaksi dan Komunikasi pada Sel-sel Tumbuhan	116
BAB 11. UMUR SEL	
A. Apoptosis Merupakan Kematian Sel yang Terprogram	119
B. Nekrosis Merupakan Kematian Sel yang berbeda dengan Apoptosis	123
C. Hubungan Kematian Sel dengan Penuaan atau Ageing	124
BAB 12. STEM CELL DAN REGENERASI JARINGAN	
A. Definisi <i>Stem Cell</i>	131
B. Kultur Sel Embrio dapat Berdiferensiasi Menjadi Banyak Tipe Sel	133
C. Perkembangan <i>stem cell</i> untuk Pengobatan	137
D. Etika, Moral, dan Nilai dalam Penggunaan <i>Stem Cell</i>	139
DAFTAR RUJUKAN	142

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1.1. Sel prokariotik yang lebih sederhana dibanding sel eukariotik	2
1.2. Organisasi kehidupan tingkat individu dan sel dengan berbagai bentuk, ukuran, dan fungsi	2
1.3. Mikroskop yang dipergunakan untuk mengamati ultrastruktur sel	3
1.4. Resolusi dalam mengamati mitokondria dengan mikroskop	5
1.5. Teknik pewarnaan yang dipergunakan untuk mengamati sel	5
1.6. Fraksionasi sel	7
1.7. Pemurnian protein dari ekstrak sel dengan gel elektroforesis	8
1.8. SDS <i>polyacrilamid</i> gel electrophoresis berdasarkan berat molekul	9
1.9. Pengamatan sel dengan pewarnaan fluoresence V2A eks 435 pada sel penderita diabetes	10
1.10. Pathway pada sel yang kompleks	11
2.1. Ikatan kimia kehidupan	15
2.2. Ikatan geometri pada karbon secara kovalen dengan empat atau tiga atom yang berbeda	16
2.3. Keberadaan unsur mineral yang berikatan dengan molekul lain dalam sel	20
2.4. Struktur sekunder protein dengan adanya ikatan bersama mineral lain (Ca^{2+} dan Zn^{2+})	21
2.5. Monosakarida atau gula yang akan saling berikatan melalui ikatan glikosidik	22
2.6. Struktur fosfolipid dengan kepala hidrofilik (polar) dan dua ekor yang hidrofobik	23
2.7. Empat tingkatan struktur protein.....	24
3.1. Gambaran membran <i>erythrosit</i> dengan dua polar layer yang nampak.....	27
3.2. <i>Phosphatidilcholine</i> , salah satu tipe fosfolipida.....	28
3.3. Gambaran struktur fosfolipid dengan kemungkinan tiga struktur, apabila diletakkan pada medium air.....	28
3.4. Kondisi protein yang berasosiasi dengan membran bilayer lipid. protein integral akan menjangkau bilayer lipid. Protein peripheral berasosiasi dengan membran melalui ikatan nonkovalen dengan protein integral atau lipid.....	30
3.5. Struktur protein penyusun biomembran.....	31
3.6. Permeabilitas membran sel terhadap molekul. Bilayer lipid permeabel untuk molekul kecil yang hidrofobik dan polar, serta sedikit permeabel terhadap air dan urea. Pada dasarnya impermeabel terhadap ion dan molekul besar yang polar.....	32
3.7. Efek konsentrasi ion eksternal dalam air yang akan melintasi membran plasma.....	33
3.8. Protein transport yang terdapat pada membran sel.....	35
3.9. Mekanisme masuknya makromolekul untuk dicerna lisosom dengan	

	endositosis.....	37
4.1.	Protein transport yang melewati jalur sekretory dapat divisualisaikan dengan mikroskop fluorecense dengan sel yang menghasilkan protein dan kemudian ditandai dengan GFP	39
4.2.	Karakteristik sel dalam mensekresikan protein untuk fungsi tertentu (hormon, antibodi).....	40
4.3.	Elektron mikrograf ribosom pada REK.....	42
4.4.	Model kompleks golgi dan konstruksi dengan mikroskop elektron tiga dimensi.....	43
4.5.	Gambaran jalur protein dalam sel eukariotik. DNA dalam inti akan mengkode melalui mRNA yang ditranferkan menuju ribosom dalam sitosol...	45
5.1.	Tiga tipe filamen penyusun sitoskeleton: filamen intermediate, mikrotubul, dan mikrofilamen.....	48
5.2.	Pewarnaan dengan <i>fluorochrome</i> yang dilabelkan pada antibodi menunjukkan distribusi keratin dan lamin yaitu tipe filamen intermediat, yang ada di dalam sel.....	48
5.3.	Hubungan aktin dan filamen intermediate pada sitoskeleton dan fungsinya....	49
5.4.	Hasil pengamatan mikroskop elektron yang menampakkan mikrotubul dan filamen intermediate pada sel axon neuronal.....	50
5.5.	Struktur mikrotubul.....	51
5.6.	Polimerisasi G-aktin melalui 3 fase.....	52
5.7.	Penelitian untuk menunjukkan polaritas dari filamen aktin.....	52
5.8.	Gambaran sel epitel pada usus.....	54
5.9.	Struktur sarcomer.....	54
5.10.	Pengamatan dengan teknik mikroskopik untuk memvisualisasikan struktur mikrotubul.....	57
5.11.	Struktur <i>axoneme</i>	57
6.1.	Teori evolusi dari mitokondria dan khloroplas berdasarkan hipotesis endosimbiosis.....	61
6.2.	Gambaran mikroskop elektron untuk mitokondria. Dan model komputer gambaran tiga dimensi mitochondria yang berasal dari otak ayam.....	62
6.3.	Teknik pewarnaan ganda pada banyak mitokondria dan molekul DNA yang sedang tumbuh dan terdapat pada sel <i>Euglena gracilis</i>	62
6.4.	Kesimpulan langkah oksidasi <i>aerobic pyruvat</i> dan asam lemak dalam mitokondria.....	64
6.5.	Gambaran mikroskop elektron khloroplas.....	65
6.6.	Struktur seluler daun dan khloroplas.....	68
7.1.	Gambaran elektron mikrograf dari nukleus stem cel tulang.....	71
7.2.	Tahapan-tahapan pengemasan DNA linier menjadi sebuah kromosom.....	72
7.3.	Watson dan Crick pada tahun 1950-an. James Watson (lahir 1928) dan Francis Crick (lahir 1916) dengan model bagian molekul DNA	73
7.4.	Skema gambaran mekanisme kerja dan hubungan antara DNA-RNA dalam menjalankan proses kehidupan melalui sintesis protein.....	74
7.5.	Basa-basa asam nukleat.....	75
7.6.	Struktur DNA double helix.....	76

7.7.	Hasil tampilan mikroskop elektron, DNA double helix dan single strand.....	77
7.8.	Gambaran mekanisme replikasi DNA secara semi konservatif berdasarkan percobaan Meselson-Stahl.....	78
7.9.	<i>Origin of replication</i> (pangkal replikasi).....	79
7.10.	Polimerisasi dari ribonukleotid oleh RNA polimerase selama transkripsi.....	80
7.11.	Diagram skema <i>leading-strand</i> dan <i>lagging-strand</i> pada sintesis DNA pada garpu replikasi.....	84
8.1.	Model struktur umum ribosom pada prokariot dan eukariotik.....	85
8.2.	Pengamatan dengan mikroskop pada resolusi rendah menunjukkan ribosom pada subunit 50S, 30S, dan 70S.....	86
8.3.	Informasi genetik dalam DNA yang diubah menjadi sekuen asam amino penyusun protein melalui banyak langkah.....	87
8.4.	Tiga tahapan penting dalam transkripsi.....	88
8.5.	Tiga jenis RNA yang terlibat dalam sintesis protein. RNAm akan mentranslasi protein bekerjasama dengan RNAt dan ribosom.....	89
8.6.	Proses perpanjangan rantai polipeptida selama translasi pada sel eukariotik...	90
8.7.	Keseluruhan proses dasar molekuler genetik, dengan proses sintesis protein. Mekanisme dasar hubungan DNA dan RNA dalam memproduksi protein (sintesis protein).....	92
9.1.	Siklus hidup pada sel eukariotik dan perilaku kromosom.....	95
9.2.	Gambaran dengan model dan percobaan dari proses regenerasi epitelium usus dari stem sel dan berkembang selama tahapan <i>differensiasi</i>	96
9.3.	Faktor penyebaran pada sel-sel mitotik dapat mengakibatkan mitosis dan sel berada pada fase interfase.....	97
9.4.	Selama mitosis dengan adanya replikasi kromosom, masing-masing terdiri dari dua kromatid saudara yang mana akan mengisi dua sel anak yang terbentuk.....	97
9.5.	Tahapan dari mitosis dan sitokinesis pada sel hewan.....	98
9.6.	Mitosis yang terjadi pada tumbuhan tingkat tinggi.....	99
9.7.	Meiosis sel dengan replikasi kromosom, masing-masing terdiri dari dua kromatid saudara, dan terletak pada tengah sel, dan masing-masing sel anak akan menerima kromosom homolog yang diwarisi dari ibu dan ayah pada masing-masing tipe morfologi kromosom selnya.....	101
9.8.	Proses meiosis.....	102
9.9.	Pada hewan, meiosis yang terjadi pada sel telur dan sel sperma akan menghasilkan gamet.	103
9.10.	Pengamatan preparat apus darah dari seseorang yang menderita leukemia akut.	105
9.11.	Perkembangan sel-sel normal dan sel-sel kanker.....	106
10.1.	Signal akan mengatur dan menyebabkan perubahan aktivitas keberadaan protein dalam jumlah dan tipe protein yang dihasilkan sel.....	109
10.2.	Gambaran secara umum interaksi yang terjadi antar sel dan juga sel dengan matriks ekstraseluler.....	110
10.3.	Prinsip tipe junction sel yang terhubung pada sel-sel epitel kolumnar usus...	112
10.4.	Model skema dari komponen desmosom.....	113

10.5.	Gambaran skematic yang menunjukkan junction ketat yang terdiri dari formasi protein pada sel yang berbatasan.....	114
10.6.	Junction celah yang karakteristiknya nampak dengan pengamatan menggunakan mikroskop elektron.	115
10.7.	Model strukur molekuler junction ketat.	116
10.8.	Struktur plasmodesmata.....	117
11.1.	Apoptosis sel dengan pecahnya sel menjadi bagian-bagian lebih kecil.....	119
11.2.	Gambaran sel yang mengalami apoptosis.....	120
11.3.	Perbedaan kondisi sel saat mengalami apoptosis dan nekrosis.....	123
12.1.	Gambaran awal, silsilah, dan kematian sel.....	131
12.2.	Skema pola pembelahan sel dari <i>stem cell</i>	133
12.3.	Formasi dari diferensiasi sel-sel darah yang berasal dari <i>stem cell hematopoetic</i> dalam sumsum tulang.....	135
12.4.	Fase embrionik (morula) yang merupakan stem cell embrionik dan mampu berkembang menjadi individu yang utuh.....	136
12.5.	Contoh <i>chimera</i> , dengan tikus yang berisi sel-sel yang berasal dari manusia dan hewan.....	140

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
1.1.	Besaran yang biasa digunakan dalam mempelajari sel.....	5
1.2.	Batas-batas pengamatan sistem biologi pada berbagai ukuran.....	6
5.1.	Jenis-jenis myosin yang dibedakan berdasarkan berat molekul, struktur, ukuran, dan aktivitas pergerakannya dalam sel.....	53
5.2.	Filamen intermediat (FI) pada mamalia. Menunjukkan variasi dalam jenis dan berat molekul (MW), lebih dari 15 isoforms terdiri dari keratin asam dan basa yang ditemukan.....	56
7.1.	Protein-protein utama dari replikasi DNA beserta fungsinya.....	81
11.1.	Ciri-ciri sel yang mengalami apoptosis dan necrosis	124
12.1.	Perkembangan jaringan pada tahap awal embrionik	137

BAB 1

PENDAHULUAN

A. PENGERTIAN BIOLOGI SEL

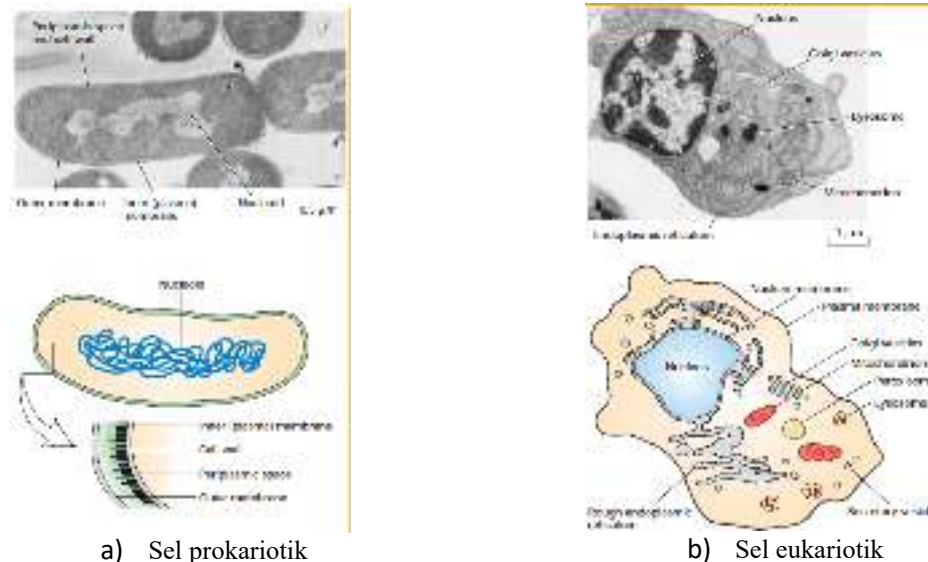
Sel yang selama ini dikenal sebagai unit terkecil dari organisasi tubuh makhluk hidup, merupakan bagian penting dalam perkembangan pembelajaran biologi khususnya terkait dengan organisme. Sebagai unit terkecil, maka sel mewakili sistem kehidupan dengan adanya DNA dan organel-organel di dalamnya sehingga mampu melaksanakan program kehidupan itu sendiri. Karena sel mampu melaksanakan sistem kehidupan maka sel memiliki sifat otonom dan mampu berkembang apabila dikulturkan dengan media yang sesuai untuk menunjang kehidupannya. Dari organisme multiseluler, apabila diambil beberapa sel dan diletakkan dalam media cair yang tidak terhubung satu sama lain, maka sel-sel tersebut tidak akan mampu berkembang secara mitosis. Tetapi apabila sel-sel tersebut dikulturkan pada tempat yang sempit dan terbatas (*petridish*) dengan dipenuhi materi untuk hidup, maka sel-sel tersebut akan mampu berkembang biak secara mitosis. Hal tersebut menunjukkan bahwa sel-sel yang dikulturkan dan berkembangbiak dengan mitosis membutuhkan koordinasi dan saling terhubung sehingga mewakili konsep interaksi sosial antar sesamanya. Dengan demikian sel dapat tersusun berkelompok dan berdiferensiasi menjadi banyak jenis jaringan yang akan berkoordinasi membentuk organ. Organ-organ tertentu akan membentuk sistem organ dan akhirnya beberapa sistem organ secara bersama membentuk organismemultiseluler.

Selain berkoordinasi untuk menunjang sistem kehidupan pada organisme multiseluler, maka kita juga mengenal sel uniseluler yang secara individu mampu menunjukkan ciri-ciri kehidupan termasuk berkembang dengan cara membelah, misalnya berbagai jenis protozoa. Berbeda dengan sel penyusun organisme multiseluler yang membutuhkan interaksi dan komunikasi dalam menjalankan fungsi hidupnya, maka sel-sel uniseluler merupakan organisme soliter yang secara mandiri dapat berkembang biak. Dengan dimilikinya sifat tersebut, maka seringkali didapati bahwa organisme pioner adalah sel-sel uniseluler yang prokariotik.

Secara umum, maka sel akan terbagi menjadi dua tipe penting yang berdasarkan struktur yaitu: sel prokariotik dan sel eukariotik. Sel prokariotik merupakan sel dengan struktur sederhana yang meliputi membran plasma, tidak memiliki inti sel, dan hanya memiliki organel sel yang relatif sederhana. Prokariotik sangat beragam dengan tingkat adaptasi yang bervariasi. Banyak sel prokariotik dapat ditemukan pada kedalaman 7 mil dalam laut dan 40 mil dari ketinggian atmosfer.

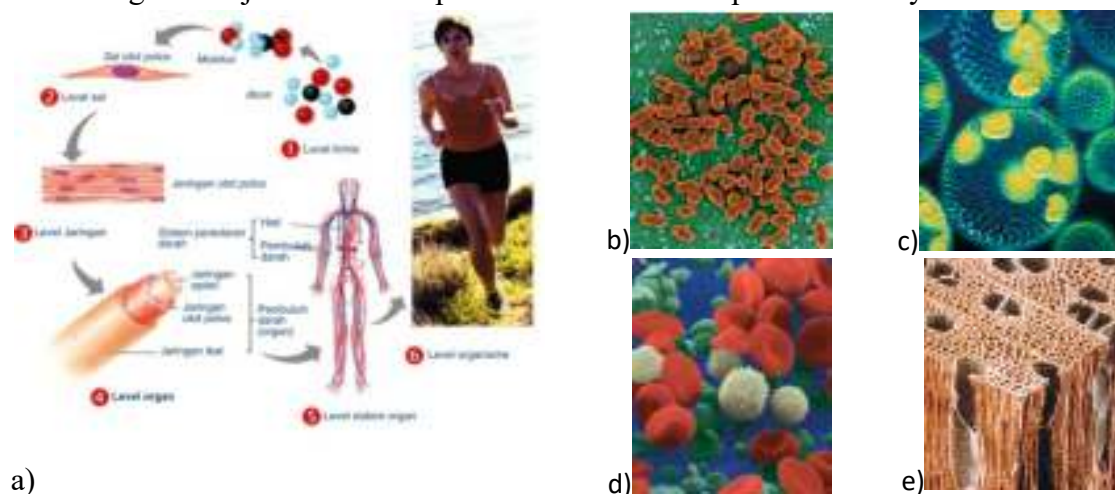
Sel eukariotik berbeda dari prokariotik, terutama dengan dimilikinya nukleus yang terbungkus dengan membran nukleus dan organel-organel sel. seluruh daerah antara nukleus dan membran sel disebut sitoplasma, yang terdiri dari medium semi cair yang disebut sitosol. Organel-organel sel terletak dalam sitosol yang memiliki bentuk dan

fungsi khusus untuk menunjang metabolisme sel. Perbedaan yang dimiliki antara sel prokariotik dan eukariotik dapat dicermati pada Gambar 1 berikut.



Gambar 1.1. Sel prokariotik yang lebih sederhana dibanding organisasi internal sel eukariotik. Sumber: Lodish, 2010.

Aktivitas organisme multiseluler ternyata merupakan refleksi sifat-sifat sel-sel yang menyusunnya. Organisme mengambil makanan, mencerna, mengasimilasi, dan melepaskan bahan yang tidak diperlukan, mengambil oksigen dan melepaskan karbondioksida. Di dalam tubuh organisme, kadar garam diatur sedemikian rupa agar tetap dalam keadaan homeostasis; tumbuh, berkembang biak, bergerak, dan bereaksi terhadap rangsangan dari luar, menggunakan energi untuk mengadakan aktivitas, mewariskan sifat-sifat genetik kepada keturunannya, dan akhirnya mati. Suatu organisme merupakan jumlah atau kumpulan bagian-bagiannya, dan aktivitasnya merupakan jumlah aktivitas sel-sel yang menyusunnya. Namun, dapat pula dikatakan bahwa organisme jauh lebih kompleks dari sekedar kumpulan sel-selnya.



Gambar 1.2. Organisasi kehidupan tingkat individu. Sumber: <http://www.emc.maricopa.edu>. Sel dengan berbagai bentuk, ukuran dan fungsi. a) *eubacteria*, b) koloni alga *volvox*, c) sel darah, d) sel-sel tumbuhan dalam jaringan vaskuler. Sumber: Lodish, 2010.

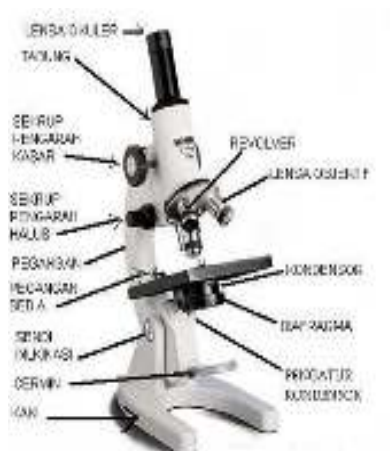
Berdasarkan banyak penelitian yang dilakukan terhadap sel, maka dapat diketahui bahwa sel membutuhkan komunikasi untuk menjalankan proses biologi dan fisiologisnya. Melalui banyak cara untuk mengamati sel, saat ini perkembangan penelitian menunjukkan bahwa ciri sel adalah 1) mampu meregenerasi, 2) mampu beradaptasi, 3) membutuhkan makanan untuk menjalankan proses hidup, 4) dan pada sel-sel pada organisme multiseluler membutuhkan organisasi dan interaksi untuk menjalankan fungsi biologi dan fisiologinya.

Sel awalnya dipelajari berdasarkan strukturnya dengan alat utama adalah mikroskop, dan kemudian dikenal dengan sitologi sebagai cabang ilmu biologi yang mempelajari tentang struktur sel. dalam perkembangannya, mempelajari sel akan terintegrasi juga antara struktur dan biokimia sel yang meliputi kajian tentang molekul dan proses kimiawi metabolismenya. Mempelajari proses biokimiawi sel dibutuhkan teknis lain yang tidak hanya mengandalkan penggunaan mikroskop tetapi dengan teknik tertentu seperti fraksionasi sel.

B. TEKNIS MEMPELAJARI SEL

1) Mikroskop dan perkembangannya

Perkembangan sel, diawali dengan diamatinya obyek hidup menggunakan mikroskop oleh ilmuwan Anthony van Leeuwenhoek (1632-1723), yang meneliti organisme mikroskopis seperti Protozoa dan Rotifera yang diberi nama "*animanculus*", berbagai jenis bakteri, meliputi bakteri basil dan bakteri spiral; mengamati sperma pada manusia, katak, anjing, dan ikan. Selain itu juga pada pergerakan sel-sel darah pada kapiler kaki katak dan daun telinga kelinci. Penelitian tentang sel terus berkembang dengan semakin disempurnakannya alat penunjang utama mikroskop mulai dari *light microscope* (LM) hingga mikroskop berbasis elektron di awal tahun 1950-an, yang semakin berkembang dengan ditemukannya mikroskop elektron. Bentuk-bentuk mikroskop sebagai alat utama untuk mengamati struktur sel dapat dicermati Gambar 4.



a) Mikroskop monokuler



b) Mikroskop cahaya

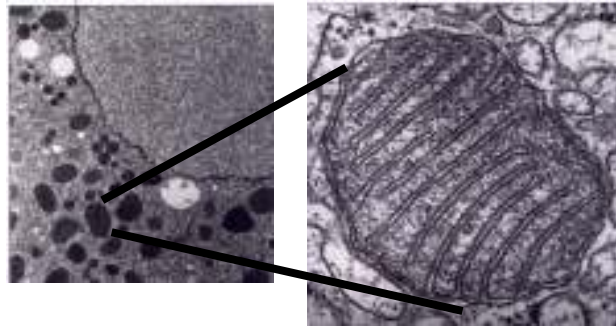


Gambar 1.3. Mikroskop yang dipergunakan untuk mengamati ultrastruktur sel. a) mikroskop monokuler, b) mikroskop cahaya, dan c) mikroskop elektron (TEM).

Dua jenis mikroskop yang sangat berperan adalah mikroskop elektron transmisi (*transmission electron microscope*, TEM) dan mikroskop elektron payar (*scanning electron microscope*, SEM). Mikroskop elektron memfokuskan berkas elektron melalui spesimen yang diamati sebagai pengganti cahaya tampak. TEM menggunakan elektromagnet sebagai lensa untuk memfokuskan dan memperbesar bayangan dengan cara membelokkan jalan elektronnya. Bayangan yang terbentuk akhirnya difokuskan pada layar supaya dapat dilihat atau difokuskan pada film fotografik. TEM merupakan mikroskop yang terutama untuk mengkaji ultrastruktur internal sel. SEM seperti TEM juga berfungsi untuk melihat permukaan spesimen secara rinci, dimana berkas elektron akan memancarkan permukaan sampel yang biasanya dilapisi dengan film emas tipis. SEM memiliki kedalaman medan yang besar sehingga menghasilkan bayangan yang tampak seperti tiga dimensi.

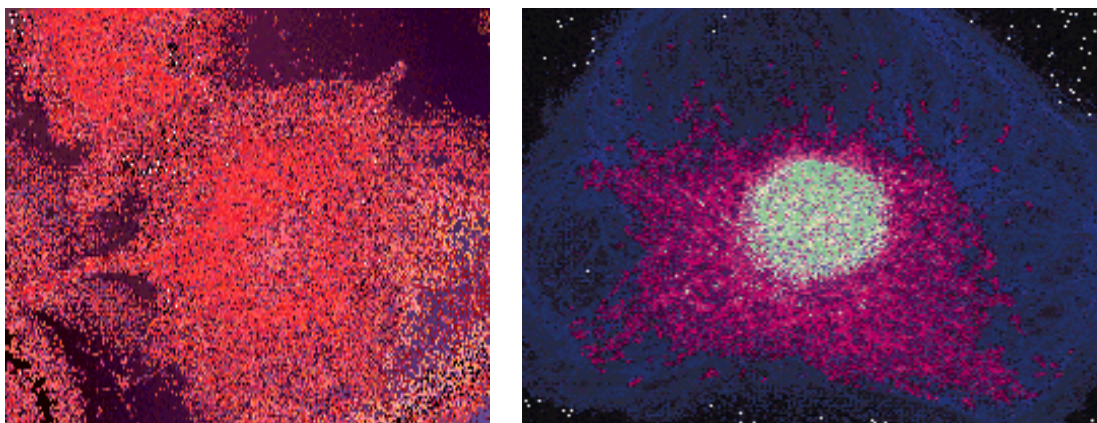
Mikroskop elektron memiliki kelebihan dalam hal mengamati bagian yang tidak nampak diamati dengan mikroskop cahaya biasa. Akan tetapi kelemahan mikroskop elektron hanya bisa mengamati spesimen sel yang mati, serta dihasilkannya artefak-artefak yang sebenarnya tidak ditemui dalam sel hidup. Sedangkan mikroskop cahaya memiliki keunggulan dengan dapat mengamati sel hidup meskipun dengan perbesaran yang lebih rendah dibandingkan mikroskop elektron.

Pengamatan dengan menggunakan mikroskop pada dasarnya merupakan prinsip visualisasi terhadap obyek yang diamati, dalam hal ini adalah sel. Hal terpenting adalah bagaimana kemampuan mikroskop tersebut dengan berbagai teknik memiliki kemampuan untuk mampu memisahkan bagian-bagian yang perlu diamati dari sel (resolusi atau daya pisah). Oleh karena itu, dalam rangka memisahkan bagian-bagian pada obyek dan meningkatkannya resolusi dapat dilakukan beberapa teknik seperti pewarnaan kontras pada bagian yang akan diamati dan pencahayaan yang sesuai, seperti nampak pada Gambar 1.4.



Gambar 1.4. Resolusi dalam mengamati mitokondria. Gambar sebelah kiri menunjukkan jumlah mitokondria yang cukup banyak dalam sel, serta gambar kanan menunjukkan sebuah mitokondria yang diperbesar sehingga nampak membran dalamnya yang berlekuk. (Sumber: Sumitro, Lab Biologi molekuler, Unibraw, 2013)

Proses pewarnaan juga merupakan teknik yang sangat penting dalam mengamati sel dan organel-organelnya. Dengan teknik-teknik tertentu proses pewarnaan akan mampu menunjukkan sel dan bagian-bagiannya, seperti contoh sel sebagai berikut:



Gambar 1.5. Teknik pewarnaan yang dipergunakan untuk mengamati sel. a) sel endotel pada paru-paru yang diwarnai dengan mitotracker dan diamati dengan mikroskop cahaya. b) sel-sel endotel pusat manusia diamati dengan pewarnaan dan gambaran laser, nampak mikrotubul (biru), mitokondria (merah) dan nukleus (hijau). (Sumber: Sumitro, Lab Biologi molekuler, Unibraw, 2013).

Penggunaan mikroskop sangat esensial untuk mengamati *sitologi* sebagai kajian struktur sel yang sangat mendasar. Dalam perkembangannya, sitologi tidak cukup untuk mempelajari kompleksitas sel sehingga terus berkembang menjadi cabang ilmu Biologi baru sebagai Biologi Sel dan juga Biologi Molekuler. Ukuran sel yang mikroskopis menjadikan pembatas dalam pengamatan sel, sehingga kisaran perbandingan besaran untuk pengamatan sel dapat dicermati pada Tabel 1. berikut ini:

Tabel 1.1. Besaran Pengukurab untuk Mempelajari Sel (Sheeler & Bianchi, 1983)

1 meter	(m)	=	39,4 inci	(in)
1 meter	(m)	=	100 centimeter	(cm)
1 centimeter	(cm)	=	10 milimeter	(mm)
1 milimeter	(mm)	=	1000 mikrometer atau micron	(μm)
1 mikro meter	(μm)	=	1000 nanometer atau milimikron	($\text{m}\mu$)
1 nanometer	(nm)	=	10 Amstrong	($\text{\AA}$)

Tabel 1 menjelaskan perbandingan perbesaran yang dapat dipergunakan sebagai acuan untuk pengamatan sel. Sel bakteri terkecil yang disebut mikoplasma memiliki diameter antara 0,1 sampai 1,0 μm . Sedangkan semua bakteri rata-rata memiliki besar 10 kali mikoplasma sehingga berukuran sekitar 1-10 μm . Untuk sel eukariotik memiliki ukuran lebih besar, yaitu 10-100 μm , sehingga 10 kali lebih besar dibandingkan bakteri yang prokariotik. Berdasarkan besaran obyek tersebut, maka batas pengamatan pada obyek biologi dapat diklasifikasikan sesuai Tabel 2.

Tabel 1.2. Batas-batas pengamatan sistem biologi pada berbagai ukuran (De Robertis *et al.*, 1975)

Ukuran (size)	Bidang	Struktur	Metode
> 0,1 mm atau 100 μm	Anatomi	Organ	mata dan lensa sederhana
100 μm – 10 μm	Histologi	Jaringan	Mikroskop cahaya
10 μm - 0,2 μm atau 200 nm		Bakteri	Mikroskop cahaya
200 nm – 1 nm	Morfologi, Submikroskopis, Ultra struktur, Biologi molekuler	Komponen-komponen sel, virus	Mikroskop polarisasi, mikroskop elektron
< 1 nm	Molekul dan atom	Susunan atom	Difraksi sinar X

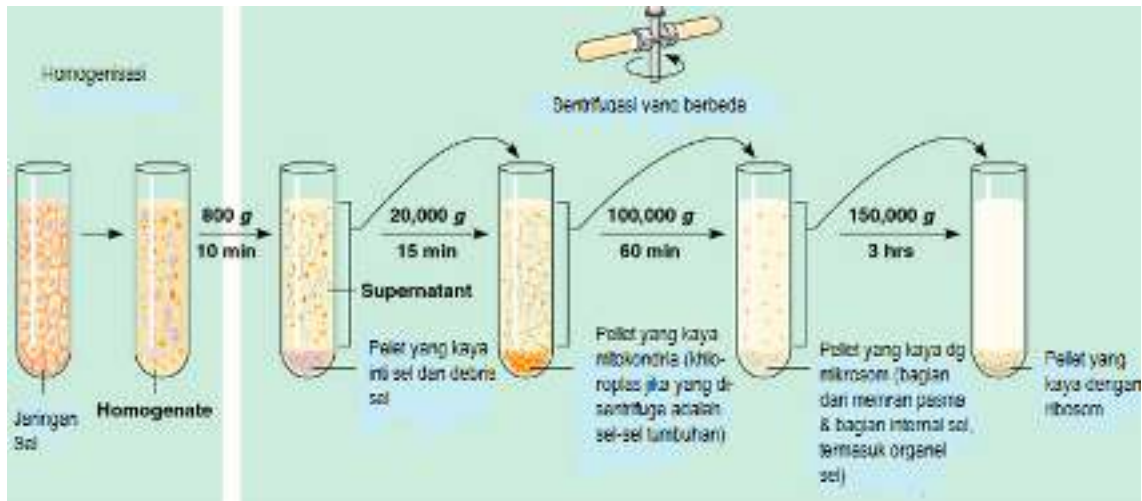
Pengamatan sel dengan menggunakan mikroskop dapat mengungkapkan struktur sel sebagai bagian penting untuk mengamati kehidupan pada tingkatan terkecil. Tetapi mikroskop belum mengungkapkan secara detail integrasi sitologi dengan proses biokimiawi dalam sel. Pendekatan biokimiawi sel dapat dilakukan dengan teknik fraksinasi sel yang kemudian menjadi bagian penting dalam perkembangan biologi sel.

2) Pengamatan sel dengan fraksinasi

Teknik fraksinasi sel dipergunakan untuk memisahkan sel menjadi bagian-bagian organel-organel selnya sehingga fungsi permasing-masing bagian tersebut dapat diamati dengan lebih detail. Alat utama yang dipergunakan adalah sentrifuge dan tabung reaksi yang dipasangkan dan diputar kecepatan tertentu yang memiliki kecepatan sesuai kebutuhan. Sentrifuge dengan kecepatan hingga 80.000 putaran per menit (rpm) disebut ultrasentrifuge sehingga memberikan gaya pada partikel-partikel hingga 500.000 kali gaya gravitasi (500.000 g).

Fraksinasi diawali dengan homogenisasi, untuk mengacaukan sel yaitu memecah sel tanpa merusak organelnya. Perlakuan dengan sentrifuge akan memisahkan bagian-bagian sel menjadi dua fraksi, 1) pelet, yang merupakan struktur-struktur yang lebih besar dan berkumpul di bagian bawah tabung reaksi. 2) supernatan, yang terdiri dari bagian-bagian sel yang lebih kecil yang tersuspensi dalam cairan di atas pelet tadi. Supernatan tersebut dituang di tabung lain dan disentrifuge kembali. Proses

tersebut terus diulangi dengan kecepatan yang semakin meningkat pada setiap tahapan, sehingga akan mengumpulkan komponen yang semakin lama akan semakin kecil dalam pelet yang berurutan, seperti nampak pada Gambar 1.6.



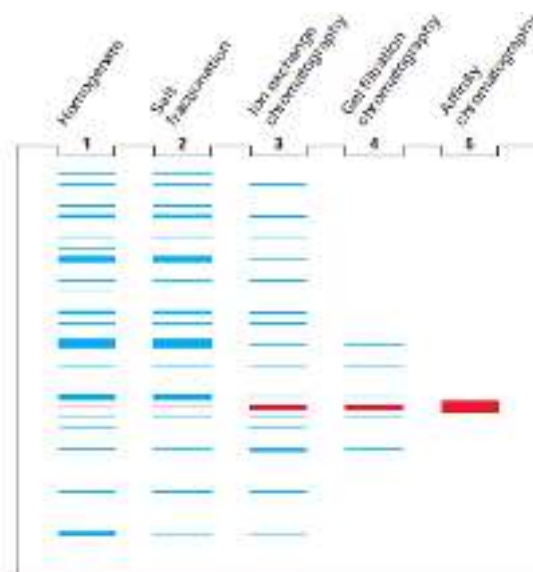
Gambar 1.6. Fraksionasi sel, yang diawali dengan homogenisasi, yang dilanjutkan dengan fraksionasi melalui serangkaian pemutaran dengan alat sentrifuge. Bagian yang tidak membentuk pelet atau supernatan, dituang dan disentrifuge lagi dengan kecepatan yang lebih tinggi. (Sumber: Champbell, 2010).

Fraksinasi dengan homogenisasi seperti Gambar 1.6 yang bertujuan untuk pemurnian tersebut, dapat juga diterapkan untuk mengetahui jenis protein tertentu sebagai produk dari sintesis protein. Untuk memurnikan protein sasaran maka prosedur dapat diatur dengan menggunakan langkah-langkah yang bertahap untuk mencapai protein sasaran yang dituju. Proses fraksinasi diawali dengan homogenisasi dari jaringan yang diletakkan dalam tabung reaksi dan kemudian disentrifuge sehingga terpisahkan antara *supernatan* (bagian atas larutan dengan kandungan bahan atau organel yang memiliki berat molekul ringan) serta *pelet* (bagian bawah tabung yang kaya dengan inti sel dan serpihan-serpihan sel yang memiliki berat molekul besar). Supernatan dipindahkan kembali dalam tabung reaksi yang lain dan disentrifuge kembali sesuai dengan keperluan, sehingga setelah dilakukan beberapakali akan didapatkan hasil berupa pelet yang kaya dengan ribosom (sebagai organel penghasil protein). Hasil yang didapat tersebut kemudian diberi perlakuan lain atau dianalisa sesuai kebutuhan.

Pemurnian protein dibutuhkan untuk mempelajari bagaimana katalisis reaksi kimia dapat atau fungsi lain yang dilakukan serta aktivitas regulasi atau pengaturannya. Banyak enzim tersusun dari banyak rangkaian rantai protein dimana salah satu rantai akan berperan sebagai katalis suatu reaksi kimia dan rantai yang lain akan mengatur kapan dan dimana reaksi akan berlangsung. Dengan memisahkan masing-masing protein tersebut atau aktifitasnya maka akan dapat dianalisis. Sebagai contoh,

pemurnian dan cara mempelajari aktivitas serta komposisi replikasi DNA yang akan membuktikan mekanisme kerja untuk replikasi DNA selama pembelahan sel.

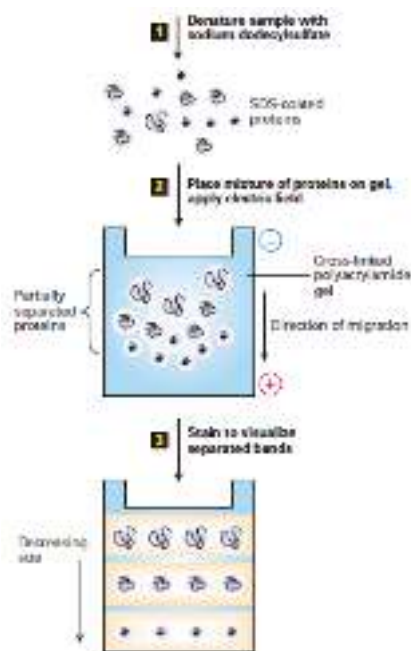
Bentuk lipatan, struktur tiga dimensi, atau konformasi protein merupakan kondisi vital yang terkait dengan fungsi protein tersebut. Untuk mengetahui hubungan antara fungsi dan struktur protein, maka dibutuhkan pengetahuan bagaimanakah struktur detail protein tersebut. Metode yang dapat digunakan untuk menentukan struktur kompleks protein, DNA, dan RNA maka dipergunakan metode *x-ray crystallography*. Dengan bantuan analisis komputer maka akan dapat diketahui lokasi dari setiap atom, kompleks molekul untuk kemudian ditentukan jenisnya.



Gambar 1.7. Pemurnian protein dari ekstrak sel yang seringkali dengan menggunakan teknik pemisahan. Teknik pemisahan dengan gel elektroforesis diawali dengan dengan pencampuran protein dan fraksinasi dari tiap langkah pemurnian. Penggunaan garam dan konsentrasi detergent, akan menjadikan protein berpindah pada fiber dari gel atas menuju anoda, dimana protein yang besar lebih lambat turunnya dibanding protein yang kecil. (Sumber: Lodish, 2010).

Teknik yang dapat dilakukan untuk mengetahui struktur dan fungsi protein dengan tujuan tertentu selain dengan metode *x-ray crystallography* adalah dengan langkah pemurnian, deteksi, dan karakteristik protein yang dimaksud. Hal ini mengingat tidak ada satu jenis metode yang dapat digunakan untuk mengisolasi satu protein dari sekitar 10.000 jenis protein berbeda yang dalam sel. Oleh karena itu langkah pertama adalah pemurnian protein dengan sentrifugasi seperti dijelaskan pada Gambar 7. Langkah pemurnian dapat dilakukan secara bertahap seperti langkah fraksinasi yang sudah dijelaskan, dengan kecepatan sentrifugasi yang sesuai sehingga berbagai jenis protein yang ada dapat terpisahkan dengan baik.

Pemurnian protein dengan sentrifugasi dilanjutkan dengan deteksi molekul protein berdasarkan berat molekulnya melalui metode elektroforesis. Metode ini merupakan teknik untuk memisahkan molekul yang tercampur dengan mengaplikasikan elektroda listrik. Teknik memisahkan protein berdasarkan berat molekulnya yang banyak diaplikasikan adalah dengan *SDS-polyacrylamide gel electrophoresis*, dengan menggunakan detergen *sodium dodecylsulfate* (SDS) sebelum dan selama gel elektroforesis. Teknik pelaksanaan elektroforesis dapat dijelaskan pada Gambar 1.8.



Gambar 1.8. SDS polyacrylamid gel electrophoresis berdasarkan berat molekul. 1) penggunaan SDS, dengan muatan negatif detergen akan merusak kompleksitas protein dan rantai, 2) selama elektrophoresis kompleks protein akan berpindah pada gel polyacrilamid, 3) protein kecil akan dengan mudah menembus pori agar dibandingkan molekul protein yang besar. Pemisahan molekul protein tersebut akan menampilkan pita-pita pada gel acrilamid, yang nampak setelah dilakukan proses staining. (Sumber: Lodish, 2010).

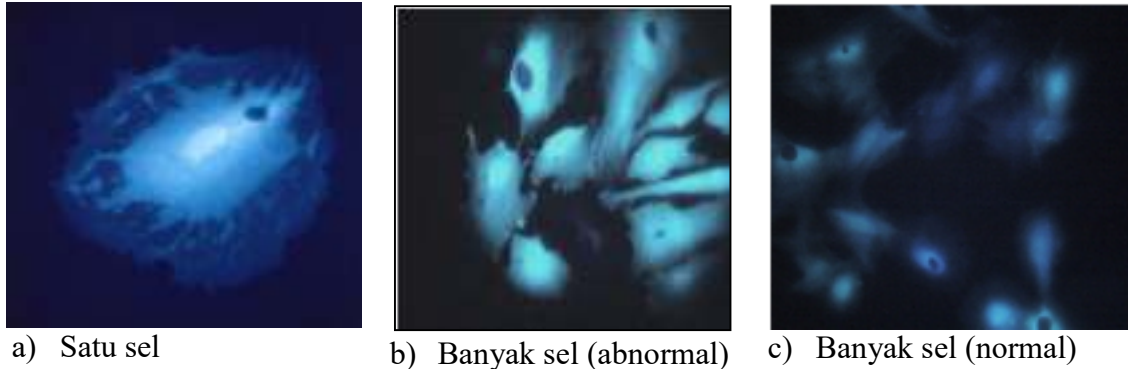
Analisa SDS-*polyacrylamide gel* elektrophoresis didasarkan pada pita-pita yang tampak pada gel setelah dilakukan *staining*. Dengan demikian maka jenis protein yang diisolasi akan nampak berdasarkan berat molekulnya setelah dibandingkan dengan marker protein yang sudah ada. Teknik lain yang lebih teliti untuk mengamati protein dapat dilakukan dengan gel electrophoresis dua dimensi yang bahkan mampu memisahkan protein dengan berat molekul yang hampir sama. Juga dapat dipergunakan teknik yang disebut *chromatography* untuk mengetahui protein berdasarkan berat molekul, fungsi, dan berdasarkan ikatan antar molekulnya.

3) Pengamatan sel dengan *fluorecense*

Beberapa sel memiliki perbedaan yang cukup besar dalam kerapatannya sehingga akan dapat dipisahkan berdasarkan kondisi fisik yang dimiliki. Misalkan sel darah merah dan sel darah putih, memiliki perbedaan karena eritrosit tidak memiliki nukleus sehingga akan cenderung lebih mudah dipisahkan dengan sentrifuge. Karena banyak sel memiliki perbedaan tipe yang tidak dapat dengan mudah diamati, maka teknik yang lain dibutuhkan untuk memisahkan sel-sel tersebut.

Flow cytometer dapat mengidentifikasi perbedaan sel berdasarkan ukuran dengan cara menyebarkan cahaya dan memancarkan *fluorecense* yang dipancarkan kembali. *Fluorescence activated cell sorter* (FACS) sebagai dasar dari teknik *flow cytometer*, yang dapat melakukan seleksi satu sel dari ribuan sel yang ada. Misalkan, jika satu antibody spesifik pada permukaan membran sel akan berikatan dengan *fluorescent*, sehingga molekul tersebut akan berikatan dengan antibodi dan akan terpisahkan dari jenis sel yang lain dalam FACS. Setelah satu sel terisolasi dari sel yang lain, maka sel terseleksi dapat ditumbuhkan dalam kultur untuk diamati.

Contoh hasil pengamatan dengan menggunakan pewarnaan fluoresence seperti nampak pada Gambar 1.9. berikut:



Gambar 1.9. Pengamatan sel dengan pewarnaan fluoresence V2A eks-435 pada sel penderita diabetes. a) satu sel abnormal yang menyerap banyak Ca, b) banyak sel yang menyerap Ca karena kandungan glukosa yang tinggi, c) banyak sel yang sedikit menyerap Ca karena kandungan glukosa yang normal.(Sumber: Sumitro, Lab Biologi molekuler, Unibraw, 2013).

C. MANFAAT DAN KERUGIAN MEMPELAJARI BIOLOGI SEL

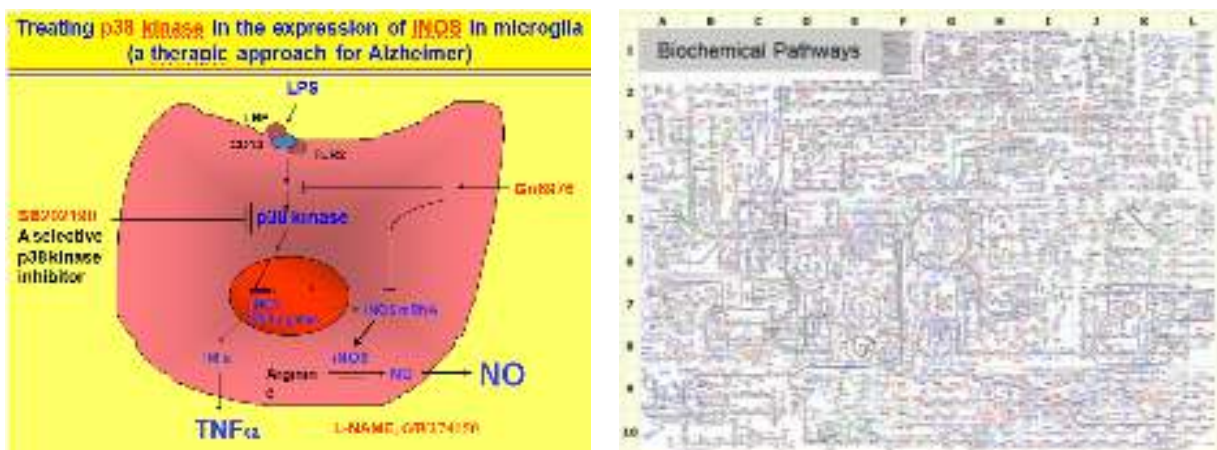
Biologi sel merupakan salah satu cabang biologi yang mengkhususkan diri untuk mempelajari tentang struktur dan fungsi sel dan organel-organel selnya. Selain itu proses interaksi dan komunikasi antar sel untuk melakukan mekanisme kerja juga menjadi bagian penting dalam menjelaskan interaksi antar organel dalam sel. Banyak manfaat yang bisa didapatkan saat mempelajari tentang sel, karena dilandasinya pemikiran bahwa pada dasarnya kehidupan diawali dari sel. Di dalam tubuh organisme sel memiliki ukuran dan bentuk yang sangat beragam yang biasanya kondisi tersebut terkait dengan fungsi dari tiap-tiap sel yang unik dan spesifik.

Secara garis besar seperti di awal sudah dijelaskan maka sel akan terdiri dari dua tipe yaitu prokariotik dan eukariotik. Kebanyakan prokariotik secara uniseluler maka mampu melangsungkan mekanisme kehidupan dengan metabolisme secara mandiri. Sedangkan eukariotik membutuhkan koordinasi dan komunikasi dengan sel yang lain untuk membentuk jaringan sehingga mampu menjalankan fungsi kompleks untuk menunjang kehidupan organisme. Bisa dibayangkan, bagaimana manusia berkembang dari satu sel yang merupakan hasil pembuahan dari ovum dan sperma sehingga membentuk *zygote*. Selain kebesaran Alloh SWT, maka secara ilmiah proses tersebut dapat dijelaskan sebagai perkembangan dan *differentiasi* dari setiap tipe sel yang terbentuk menjadi bermacam jaringan dalam tubuh.

Mempelajari biologi sel akan sangat membantu memahami keseluruhan mekanisme hidup melalui pengamatan terhadap bagian dan perilaku sel. Hampir seluruh ciri kehidupan dimiliki oleh sel, mulai dari berkembang biak, metabolisme, koordinasi, dan komunikasi. Dengan mempelajari biosel tersebut maka akan secara tidak langsung dapat diindikasikan bahwa perilaku sel cukup mewakili kondisi yang terjadi dalam tubuh organisme. Tetapi keberadaan berbagai jenis sel yang kemudian menjadi otot,

kulit, tulang, syaraf, dan sel-sel darah tidak cukup untuk menghasilkan tubuh manusia. Tiap-tiap sel tersebut harus tersusun dan terorganisasi dengan baik menjadi jaringan, organ, dan bagian tubuh yang lain.

Perkembangan Biologi Sel yang sangat pesat menghasilkan banyak penelitian yang fokus pada bagian-bagian tertentu dari sel. Misalkan, saat ini sudah diketahui jenis protein tertentu yang mampu berperan sebagai pemicu suatu aktivitas metabolisme dalam sel dan sebaliknya protein yang menghambat aktivitas dalam sel. Pengetahuan dan pemahaman tersebut menjadikan manusia berpikir secara *reduksionisme* bahwa untuk mengatasi suatu penyakit atau menghasilkan protein tertentu yang dibutuhkan maka cukup dengan memberikan perlakuan pada bagian kecil dimaksud. Konsep pemikiran tersebut akhirnya secara keseluruhan menjadi merugikan bagi manusia, karena cenderung berpola pikir menyempit dan mengabaikan faktor lain yang bahkan mungkin berpengaruh terhadap bagian yang diteliti atau diamati. Contoh adalah penelitian untuk menghasilkan obat yang mampu menghambat penyakit Alzheimer (diambil dari kuliah dengan Prof. Sutiman, 2012) dengan terapi menggunakan p38 kinase (suatu protein) yang diterapkan pada sel microglia. Hasil penelitian menunjukkan dalam tingkatan sel, terapi tersebut dapat dilakukan. Akan tetapi saat diterapkan pada pasien penderita alzheimer, ternyata hasilnya tidak seperti yang diharapkan atau terjadi seperti hasil yang nampak pada tingkatan sel. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa terdapat faktor lain yang ternyata menjadi sangat berpengaruh sehingga terapi dimaksud tidak seperti yang diharapkan, cermati Gambar 1.10.



Gambar 1.10. Penelitian untuk Terapi pada penderita Alzheimer yang berhasil pada tingkatan seluler, tetapi ternyata tidak berhasil saat diterapkan pada kondisi aslinya (pada tubuh penderita). Mencermati jalur mekanisme biologi yang sangat kompleks pada sel, menjadikan pemahaman bahwa sel memiliki mekanisme unik dan spesifik dengan banyak faktor yang mempengaruhinya. (Sumber: Sumitro, Lab Biologi molekuler, Unibraw, 2013).

Meskipun ditinjau dari sisi tertentu apabila manusia tidak menyikapinya dengan bijak akan menjadi merugikan, tetapi Biologi Sel memberikan wacana besar terhadap konsep hidup dan kehidupan. Banyaknya penemuan pada tingkatan sel dan bahkan pada

tingkatan molekul yang menunjang kehidupan sel memunculkan banyaknya pemahaman baru bagi manusia untuk mengatasi masalah praktis yang ada, misalkan masalah penyakit, kekurangan pangan, dan lingkungan. Banyak masalah-masalah tersebut yang akhirnya terbantu dengan adanya penelitian tentang Biologi Sel. Dengan demikian apabila konsep kehidupan manusia mampu berkaca pada sel yang meliputi koordinasi, reproduksi, mekanisme, dan keteraturannya maka bisa jadi akan membuat manusia mampu mengembangkan pola pikir holistik sehingga menghargai kehidupan dan memanfaatkannya dengan baik.

RANGKUMAN

1. Sel adalah unit terkecil dari struktur organisme, yang memiliki keunikan dengan ciri-ciri yang secara keseluruhan mampu mewakili ciri organisme, yaitu: melakukan mekanisme, adaptasi, reproduksi, koordinasi, dan juga sosialisasi.
2. Biologi Sel adalah cabang Biologi yang mempelajari sel secara detail mulai dari struktur organel-organelnya serta fungsi dari masing-masing organel tersebut.
3. Mempelajari sel dapat dilakukan dengan banyak cara, dengan alat utama untuk mempelajari strukturnya adalah mikroskop. Terdapat banyak jenis mikroskop untuk mengamati sel, antara lain mikroskop cahaya, mikroskop elektron transmisi (*transmission electron microscope*, TEM) dan mikroskop elektron payar (*scanning electron microscope*, SEM). Penggunaan mikroskop semakin diperjelas dengan dukungan teknik pewarnaan, misalnya dengan *fluorecence*.
4. Mempelajari mekanisme dalam sel, pada tingkatan molekuler dapat dilakukan dengan banyak cara, antara lain dengan sentrifugasi untuk mengamati organel-organel sel dan bagian-bagiannya.
5. Mempelajari sel memiliki manfaat sekaligus kerugian apabila terjadi kesalahan pemahaman dan penerapan. Manfaat mempelajari Biologi Sel adalah memudahkan dalam hal mengetahui dan memahami proses yang terjadi pada sel yang mewakili proses yang terjadi pada organisme. Sedangkan kerugiannya adalah memunculkan sikap *reduksionisme*, yaitu anggapan bahwa dengan penerapan yang berhasil pada tingkatan sel maka akan memiliki hasil yang sama apabila diterapkan pada organisme.

PERTANYAAN 01

1. Jelaskan dengan uraian singkat mengapa bentuk sel sangat kecil atau mikroskopik.
2. Jelaskan dengan gambar dan sesuaikan persamaan dan perbedaan struktur dari sel prokariotik dan sel eukariotik.
3. Menurut Saudara, jelaskan manfaat dan kerugian dalam mempelajari Biologi Sel.

BAB 2

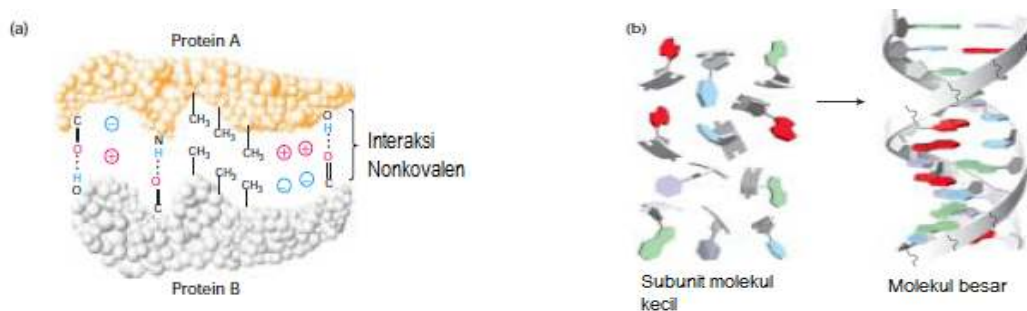
KOMPONEN KIMIAWI SEL

A. KONSEP IKATAN KIMIA MOLEKUL DALAM BIOLOGI SEL

Kehidupan sel sangat tergantung kepada ribuan ikatan kimia yang saling berinteraksi dan bereaksi dengan sangat indah serta teratur dalam koordinasi antara satu molekul dengan molekul lainnya sehingga pada satu waktu dan tempat akan mempengaruhi instruksi sel secara genetik dan juga lingkungannya. Bagaimana sel dapat mengambil makanannya dan mendapatkan informasi sari lingkungannya? Bagaimana sel merubah energi dari makanan untuk bekerja (berpindah, melakukan sintesis untuk menghasilkan komponen penting, reproduksi)? Bagaimana sel melakukan hubungan dan interaksi dengan sel yang dalam suatu jaringan? Bagaimana sel-sel tersebut saling berkomunikasi antar satu dengan yang lainnya sehingga organisme dapat menjalankan seluruh fungsinya? Maka semua pertanyaan tersebut merupakan tujuan yang akan dapat terjawab dengan mempelajari Biologi Sel.

Keseluruhan ikatan kimia yang terjadi antar molekul untuk menunjang kehidupan sel yang pada akhirnya akan menunjang kehidupan organisme terjadi dalam lingkungan air. Hal ini merupakan dasar penting, dimana air merupakan molekul yang sangat berlimpah dalam sistem biologi. Banyak biomolekul (seperti gula) tersedia dalam air, dengan ikatan antar molekul yang digambarkan sebagai *hidrofilik* (menyukai air), dan terdapat biomolekul lain (seperti lemak triaglisierol) yang bersifat *hidrofobik* (menghindari air). Sedangkan biomolekul lainnya dapat memiliki sifat keduanya karena adanya ikatan antar molekul yang unik sehingga memiliki sifat *amfipatik* (memiliki daerah dengan sifat hidrofilik dan hidrofobik) seperti terdapat pada *fosfolipid*. Keseluruhan molekul dengan sifat-sifat unik tersebut akan membangun membran sel dan selueuh organel yang ada dalam sel.

Molekul merupakan gabungan antar atom melalui ikatan kimiawi sehingga mencerminkan sifat molekul bersangkutan. Sifat unsur kimiawi dan sifat senyawa yang dibentuk untuk menunjang kehidupan dihasilkan dari struktur atomnya. Atom memiliki neutron, proton, dan elektron yang nantinya dapat dipergunakan sebagai acuan dalam menentukan berat atom yang dinyatakan sebagai *dalton*. Keberadaan elektron dalam atom tersebut akan mempengaruhi jumlah energi yang dihasilkan oleh suatu atom, sehingga saat atom berinteraksi untuk membentuk molekul akan menjadikan sifat atom tercermin pada molekul yang dihasilkan melalui ikatan kimiawi kovalen dan ionik.

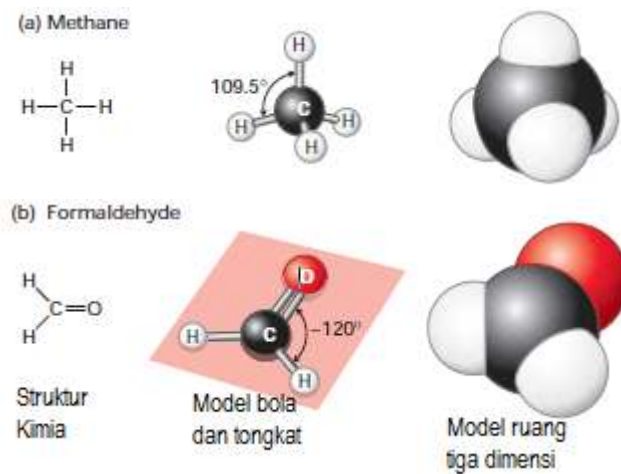


Gambar 2.1. Kimia kehidupan. a) kovalen dan nonkovalen, interaksi yang terjadi antara biomolekul, seperti tampak dua protein yang memiliki kesesuaian bentuk dan ikatan kimia sehingga secara bersama membentuk ikatan kompleks yang kuat. b) molekul kecil membantu menyusun molekul besar. (Sumber: Lodish, 2010)

Gambar 2.1. menunjukkan pentingnya ikatan kimia yang terjadi antar molekul dalam sel. Ikatan kovalen merupakan pemakaian bersama sepasang elektron valensi oleh dua atom. Keberadaan ikatan kovalen menjadikan atom-atom seperti asam amino secara bersama menjadi saling terhubung, sedangkan ikatan non kovalen menolong terhubungnya protein untuk berikatan antar protein sehingga secara bersama akan menjadi struktur komplementer yang memiliki fungsi khusus. Demikian bahwa molekul-molekul kecil akan menjadi struktur dasar untuk menyusun molekul besar. Contohnya adalah secara umum informasi akan dibawa oleh makromolekul DNA, yang tersusun dari empat molekul kecil yang saling berikatan yaitu adenin (A), tymin (T), Guanin (G), dan Cytosin (C).

Kemampuan satu atom menarik elektron-elektron dari suatu ikatan kovalen disebut **elektronegativitas** atom tersebut. Semakin elektronegativitas suatu atom maka akan semakin kuat atom menarik elektron-elektron yang digunakan bersama ke arahnya sendiri. Ikatan tersebut disebut sebagai ikatan kovalen nonpolar, seperti ikatan yang terjadi antar hidrogen (H_2) dan oksigen (O_2) membentuk molekul air. Sebaliknya jika suatu atom lebih elektronegatif dibanding atom yang lain, maka suatu elektron tidak akan digunakan bersama secara setara yang disebut sebagai ikatan kovalen polar, misalkan ikatan pada molekul air tersebut.

Hidrogen, oksigen, karbon, nitrogen, pospor, dan sulfur adalah elemen yang banyak ditemukan dalam biomolekul. Masing-masing atom tersebut memiliki karakter dan akan berikatan secara kovalen dengan atom yang lainnya sehingga memiliki bentuk dan ukuran yang berbeda dimana atom-atom tersebut dapat memiliki elektron sendiri atau menggunakan elektron secara bersama. Ikatan yang terjadi antar molekul seringkali menyebabkan suatu atom yang lebih elektronegatif akan merebut satu elektron pasangan dari molekul yang ada di sebelahnya atau yang berikatan dengannya. Sebuah atom atau molekul yang bermuatan positif disebut **kation** dan sebaliknya jika bermuatan negatif maka disebut **anion**. Karena muatan yang berlawanan tersebut, maka akan terjadi tarik menarik antar atom yang disebut sebagai ikatan kovalen, dimanakondisi lingkungan akan sangat mempengaruhi kekuatan ikatan ionik.



Gambar 2.2. Ikatan geometri pada karbon secara kovalen dengan empat atau tiga atom yang berbeda. a) jika sebuah atom karbon yang memiliki empat tempat berikatan, seperti metana (CH_4), ikatan atom H akan berada di sekitar ruangan dengan berbentuk tetrahedron. b) sebuah karbon juga dapat berikatan dengan tiga atom, seperti formaldehida (CH_2O). Dalam contoh ini, elektron karbon berada pada dua ikatan dan satu ikatan. (Sumber: Lodish, 2010)

Gambar 2.2. menjelaskan ikatan kovalen yang terjadi antar atom sehingga membentuk struktur molekul yaitu metana dan formaldehid. Perlu dicermati bahwa model bola dan tongkat merupakan gambaran konsep ikatan atom untuk memudahkan pemahaman mengenai ikatan tersebut. Sedangkan gambaran yang mendekati kondisi nyata dan cenderung lebih akurat tampak pada gambaran tiga dimensi dimana masing-masing atom akan mengisi seluruh ruang dalam membentuk struktur melalui ikatan kovalennya.

Sebuah molekul memiliki ukuran dan bentuk yang khas, dan menjadi bagian penting dari fungsi molekul tersebut dalam sel hidup. Molekul dengan dua atom seperti H_2 atau O_2 selalu linier, tetapi molekul dengan lebih dari satu atom akan memiliki bentuk yang rumit. Bentuk molekul tersebut sangat penting dalam biologi karena menentukan bagaimana sebagian besar molekul kehidupan mengenali dan merespon satu sama lainnya. Misalkan, contoh pensinyalan otak dimana molekul pensinyal dilepas oleh sel pentransmisi dengan bentuk unik yang sesuai dengan bentuk molekul reseptor pada sel penerima (mirip ikatan kunci dan anak kunci). Bentuk yang saling bersesuaian tersebut akan membantu pembentukan ikatan lemah antar molekul. Dalam banyak kasus, molekul yang memiliki bentuk serupa dengan molekul sinyal otak tersebut akan dapat mempengaruhi persepsi terhadap suasana hati dan rasa sakit. Morfin, heroin, dan obat yang mengandung opium meniru bentuk molekul sinyal alami yang disebut *endorfin*. Efek obat buatan yang mirip endorfin tersebut adalah menimbulkan euforia (perasaan senang berlebih) dan menghilangkan rasa sakit dengan cara melekat pada reseptor endorfin di otak.

Pada banyak molekul ikatan antar atom yang berbeda tersebut menyebabkan terjadinya tarik menarik dari elektron pada ikatan kovalen sehingga dapat terjadi dua elektron dipakai bersama oleh dua atom yang berbeda. Kemampuan atom untuk menarik elektron tersebut adalah kemampuan *elektronegatif*. Semakin elektronegatif sebuah atom,

maka akan semakin kuat atom tersebut menarik elektron-elektron yang digunakan bersama ke arahnya sendiri. Ikatan antar atom dengan kemampuan elektronegatif yang sama disebut *nonpolar*. Pada ikatan nonpolar ini, elektron terikat dan digunakan bersama antara dua atom, seperti ikatan pada C-C dan C-H. Sedangkan jika dua atom memiliki tingkat elektronegatifitas yang berbeda, maka ikatan antar keduanya disebut sebagai ikatan *polar*, dimana satu atom lebih elektronegatif dibanding atom lainnya sehingga elektron dalam ikatannya tidak digunakan secara setara.

Ikatan kimiawi antar molekul merupakan bagian penting dalam sel, karena sifat-sifat kehidupan muncul dari interaksi molekuler. Ikatan kimiawi lemah yang menghubungkan kontak antar molekul secara singkat merupakan bagian penting yang diperlukan dalam organisme hidup. Selain ikatan ionik yang relatif lemah di tengah keberadaan air maka dikenal juga **ikatan hidrogen**, yang terjadi apabila atom hidrogen secara kovalen terikat pada satu atom elektronegatif yang juga tertarik ke arah atom elektronegatif lainnya. Dalam sel hidup, pasangan-pasangan elektronegatif yang terlibat biasanya adalah atom oksigen atau nitrogen.

Pembentukan dan pemutusan ikatan kimiawi sehingga menyebabkan perubahan komposisi materi disebut reaksi kimiawi. Salah satu faktor yang mempengaruhi laju reaksi adalah konsentrasi reaktan, dimana semakin tinggi konsentrasi molekul reaktan maka akan semakin sering molekul-molekul tersebut bertumbukan sehingga memiliki kesempatan untuk bereaksi dan membentuk suatu produk.

B. PERAN AIR DAN KOMPONEN ANORGANIK SEL

1. Air sebagai komponen penting sel

Kehidupan diawali dengan adanya air, sehingga seluruh organisme sebagian besar tersusun oleh air dan hidup dalam lingkungan yang didominasi air. Sel mengandung 75% hingga 90% air yang juga berada pada medium lingkungan air. Air adalah satu-satunya substansi yang dapat ditemukan di alam dalam tiga wujud fisik materi yang berbeda: cair, padat dan gas. Tiap molekul air dapat membentuk ikatan hidrogen dengan maksimal empat molekul di sekitarnya. Kualitas luar biasa air adalah sifatnya yang muncul sebagai akibat adanya ikatan hidrogen yang dapat menyusun molekul-molekul tersebut ke dalam tingkat pengaturan struktural yang lebih tinggi.

Air merupakan media utama yang sangat penting bagi sel, karena setiap sel pasti akan dikelilingi oleh *sitosol* (cairan intra sel dengan media utama air) serta cairan ekstra sel yang berisi bahan-bahan yang dibutuhkan oleh sel maupun tempat menampung hasil sekresi sel. Keberadaan air tersebut berperan penting dalam lingkungan hidup dengan empat sifat utamanya yaitu: 1) perilaku kohesi, 2) kemampuan menstabilkan suhu, 3) pemuatan saat membeku, dan 4) pentingnya air sebagai pelarut.

Perilaku kohesi air

Molekul-molekul air bersatu karena adanya ikatan hidrogen lemah yang mudah terpisah dan terbentuk kembali secara cepat antar molekulnya. Kondisi tersebut

menjadikan air lebih teratur dibanding cairan lainnya, yang secara keseluruhan fenomena tersebut disebut sebagai **kohesi**. Pada tumbuhan, kohesi akan berperan dalam pengangkutan air untuk melawan gravitasi, dimana ikatan hidrogen akan mengakibatkan setiap molekul air yang keluar akan dapat menarik menarik molekul air yang berada dalam pembuluh secara terus menerus. Ikatan air dengan melekat pada dinding pembuluh yang juga membantu melawan gravitasi disebut sebagai **adesi**. Kondisi penting yang erat kaitannya dengan kohesi adalah adanya tegangan permukaan, yang merupakan ukuran seberapa sulitnya permukaan suatu cairan diregang atau dipecahkan.

Kemampuan menstabilkan suhu

Keberadaan air merupakan hal yang sangat esensial di bumi, dengan berbagai fungsinya. Air mampu menstabilkan suhu udara dengan menyerap panas dari udara yang lebih hangat dan kemudian melepaskannya ke udara yang lebih dingin. Proses pendinginan dengan medium air salah satunya melalui mekanisme penguapan. Misalkan penguapan air dari daun tumbuhan akan membantu jaringan-jaringan dalam daun agar tidak terlalu panas terkena cahaya matahari. Proses keluarnya keringat akan mengurangi suhu panas tubuh dan membantu mencegah kepanasan saat cuaca panas atau saat dihasilkan panas berlebih karena aktifitas yang tinggi.

Panas penguapan air yang tinggi membantu menstabilkan iklim di bumi. Sejumlah besar panas matahari diserap oleh lautan tropis dan digunakan dalam penguapan air di permukaan laut tersebut. Kemudian, udara tropis yang lembab berputar menuju kutub dan energi panas akan dilepaskan ketika udara lembab tersebut terkondensasi membentuk hujan. Saat cairan menguap, maka permukaan cairan yang tidak menguap akan tetap dingin. Proses pendinginan air melalui penguapan ini berperan pada kestabilan suhu di danau dan kolam serta memberikan mekanisme yang dapat mencegah organisme darat mengalami *overheat* (kepanasan).

Pemuaian saat membeku

Air merupakan zat yang wujud cairnya lebih rapat dibanding wujud padatnya, sehingga saat benda lain mengerut ketika dipadatkan, maka sebaliknya air akan mengembang menjadi es saat dipadatkan. Hal unik tersebut terjadi karena adanya ikatan hidrogen pada air, yang mulai membeku ketika molekul-molekulnya bergerak lambat sehingga tidak mampu memutuskan ikatan hidrogennya karena adanya penurunan suhu. Saat suhu 0°C masing-masing molekul akan berikatan dengan maksimal 4 molekul air lainnya, dan mempertahankan molekul-molekul tersebut pada jarak yang cukup jauh.

Kemampuan es mengapung karena mengembangnya air saat dipadatkan merupakan hal penting bagi kelestarian lingkungan. Es tersebut akan menutup cairan air di bawahnya dan mencegahnya membeku sehingga tetap mempertahankan kehidupan di bawah permukaan es yang beku tersebut.

Air sebagai pelarut

Air sebagai pelarut yang berada di sekeliling sel, dengan banyak unsur kimia akan mempengaruhi mekanisme biokimianya. Suatu senyawa tidak perlu berbentuk senyawa ionik agar dapat larut dalam air, karena senyawa polar juga merupakan senyawa yang larut dalam air. Suatu molekul besar, seperti protein dapat larut dalam air jika memiliki daerah ionik dan daerah polar pada permukaannya. Berbagai jenis senyawa polar dapat dilarutkan (bersama dengan ion-ionnya) dalam air yang merupakan cairan-cairan biologis, seperti darah, sari tumbuhan, maupun cairan intra sel.

Banyak biomolekul yang akan berinteraksi dengan air, dimana keberadaan air mampu memberikan kondisi yang digambarkan sebagai *hydrophilic* dan *hydrophobic*, dan bahkan kondisi amphipatik untuk biomolekul tertentu (seperti *phospholipid*) dapat terdiri dari dua kondisi *hydrophilic* dan *hydrophobic*. Semua zat yang memiliki afinitas terhadap air, baik yang bersifat ionik ataupun polar disebut hidrofilik. Contohnya adalah gula yang memiliki sifat polar dapat larut dalam air karena molekul air dapat menyelubungi molekul polar gula tersebut. Sedangkan senyawa yang non ionik dan non polar pasti akan menolak air dan disebut hidrofobik. Contohnya adalah minyak nabati yang tidak dapat larut dan bercampur dengan zat-zat yang mengandung air seperti cuka. Kondisi hidrofobik minyak tersebut terjadi karena adanya ikatan antara karbon dan hidrogen yang membagi elektron-elektronnya hampir sama rata.

Keseluruhan fungsi sel, jaringan, dan organisme tergantung dari keseluruhan molekul yang berinteraksi mulai dari yang terkecil hingga terbesar. Kehidupan sangat tergantung pada beribu interaksi dan reaksi kimia yang masing-masing komponen kimiawi secara tepat dan sesuai akan berikatan satu dengan lainnya pada satu tempat dan waktu sehingga akan mempengaruhi insruksi genetik sel dan lingkungannya.

2. Vitamin dan mineral bagi sel

Vitamin merupakan komponen anorganik yang dibutuhkan sel dalam jumlah yang relatif sedikit tetapi harus ada. Fungsi utama vitamin adalah mempertahankan fungsi metabolisme, yaitu pertumbuhan dan penghancur radikal bebas. Contoh vitamin adalah: A, B1-B6, B12, C, D, E, K, dan H.

Mineral merupakan unsur kimia selain karbon, hidrogen dan oksigen dan terdapat dalam jumlah yang besar dan yang dibutuhkan dalam jumlah cukup banyak adalah seperti kalsium (Ca), fosfor (P), magnesium (Mg), natrium (Na), Klor (Cl), dan belerang (S). Sedangkan mineral yang dibutuhkan dalam jumlah sedikit adalah besi (Fe), yodium (I), seng (Zn), kobalt (Co), dan fluorin (F). Untuk sel mineral berfungsi sebagai komponen struktural sel, pemelihara fungsi metabolisme, pengaturan kerja enzim, dan menjaga keseimbangan asam basa sel.



Gambar 2.3. Keberadaan unsur mineral yang berikatan dengan molekul lain dalam sel. a) Interaksi elektrostatik antara air dan ion magnesium (Mg^{2+}). b) Heme dan kelompok besi (Fe^{2+}) dan sulfur (S) dalam rantai pernafasan (elektron transport). c) Ikatan dimer besi-sulfur ($2\text{Fe}-2\text{S}$). Masing-masing atom Fe berikatan dengan empat atom S. (Sumber: Lodish, 2010).

Gambar 2.3. menunjukkan interaksi ionik yang disebut kation dan anion, dengan adanya ikatan unsur-unsur mineral dengan molekul lainnya. Dalam larutan media air bagi sel, ion-ion sederhana tersebut berfungsi untuk menunjang kebutuhan biologis sel dan berbentuk ion-ion seperti Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , dan Cl^- , dimana mineral-mineral tersebut tidak tersedia secara bebas melainkan berikatan dengan atom atau molekul protein. Banyak komponen ion yang terpecah dalam air karena energi hidrasi, dimana energi lebih besar dibutuhkan ketika ion-ion tersebut harus terikat lagi dengan molekul air. Tampak pada Gambar 2.3. b. Merupakan jenis heme, dengan sebuah besi sebagai gugus prostetik yang terikat pada haemoglobin dan myoglobin, dan terikat secara kovalen pada protein dalam mitokondria, membentuk struktur *cytokrom*. Elektron terus mengalir pada *cytokrom* karena adanya oksidasi dan reduksi dari atom Fe di tengah dengan molekul heme. Sedangkan pada Gambar 2.3. c, merupakan kelompok Fe-S yang nonheme, dimana Fe sebagai prostetik akan berikatan dengan atom anorganik S dan atom S pada residu sistein dalam protein. Ikatan Fe-S tersebut saling berpindah dan diterima pada satu waktu, dimana perpindahan elektron juga diikuti oleh terurainya atom Fe secara keseluruhan dalam kelompok protein tersebut.



Gambar 2.4. Struktur sekunder protein, dengan adanya ikatan bersama mineral seperti Ca^{2+} dan Zn^{2+} . a) ikatan kalsium pada protein yang disebut calmodulin, tampak lima atom oksigen dan satu molekul air yang berikatan ionik dengan ion Ca^{2+} . b) Keberadaan Zn yang terikat pada DNA melalui protein menentukan pengaturan transkripsi. (Sumber: Lodish, 2010).

Gambar 2.4. menjelaskan bahwa mineral-mineral dalam medium tidak berdiri sendiri, tetapi selalu berikatan dengan molekul lain, salah satunya adalah protein. Ca^{2+} berikatan dengan protein membentuk konformasi yang disebut *helix-loop-helix*. Model tersebut dengan banyak ikatan Ca^{2+} membentuk protein calmodulin. Sedangkan gambar protein yang berikatan dengan atom Zn secara struktural sehingga mempengaruhi fungsinya, yang dalam hal ini menentukan terjadinya proses transkripsi.

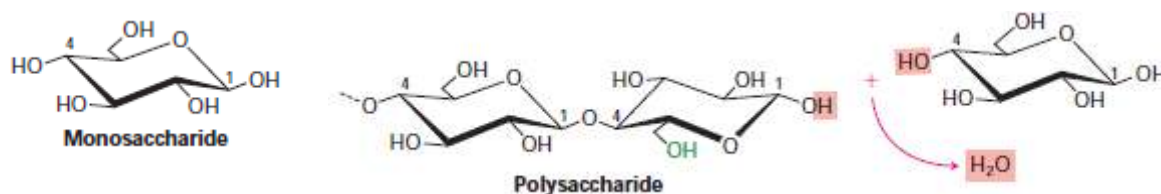
C. KOMPONEN ORGANIK SEL

Empat makromolekul penting dalam kehidupan sel adalah: karbohidrat, lipid, protein, dan asam nukleat. Bentuk molekul besar tersebut merupakan molekul yang tersusun berbentuk rantai panjang disebut sebagai **polimer**, yang tersusun dari banyak molekul kecil yang disebut **monomer**. Biasanya monomer-monomer tersebut berikatan secara kovalen melalui pelepasan satu molekul air dengan reaksi **kondensasi** atau reaksi **dehidrasi**. Sebaliknya polimer akan diuraikan menjadi monomernya melalui mekanisme **hidrolisis**, yang merupakan proses kebalikan dari reaksi dehidrasi.

Setiap sel akan memiliki keragaman jenis makromolekul yang berbeda dan bervariasi dari satu jenis sel ke jenis sel yang lain dalam organisme yang sama. Variasi polimer terjadi khususnya pada DNA dan protein. Perbedaan yang sangat besar akan terjadi antar individu-individu yang tidak sekerabat, dan menjadi lebih besar lagi pada perbedaan antara spesies-spesies. Dengan demikian keragaman makromolekul dalam kehidupan sangatlah besar dengan potensi keragaman yang sangat tidak terbatas. Hal penting yang menjadi kunci keragaman adalah adanya pengaturan terhadap variasi urutan dari unit-unit penyusun masing-masing makromolekul tersebut.

Karbohidrat

Karbohidrat merupakan istilah yang meliputi gula dan polimernya dengan bentuk paling sederhana adalah monosakarida yang banyak berperan dalam respirasi seluler sebagai sumber energi. Molekul gula yang tidak segera digunakan biasanya akan disimpan sebagai monomer yang tergabung dalam disakarida atau polisakarida, yaitu polimer yang terdiri dari banyak ikatan molekul gula sederhana.



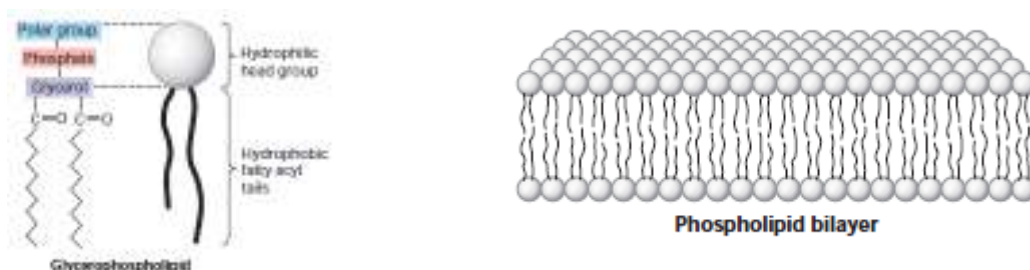
Gambar 2.5. Monosakarida atau gula yang akan saling berikatan melalui ikatan glikosidik (ikatan kovalen yang terbentuk antara dua molekul monosakarida melalui reaksi dehidrasi) dan membentuk polisakarida. (Sumber: Lodish, 2010).

Polisakarida banyak berfungsi sebagai materi simpanan atau cadangan yang akan dihidrolisis untuk menyediakan gula bagi sel. Fungsi polisakarida ditentukan oleh monomer gulanya serta oleh posisi ikatan glikosidiknya. Polisakarida simpanan dalam tumbuhan adalah pati, dengan bentuk polimer paling sederhana adalah **amilosa** yang rantainya tidak bercabang. Sedangkan pada hewan polisakarida simpanan berupa glikogen yaitu polimer glukosa yang mirip dengan amilopektin namun dengan percabangan yang lebih banyak.

Polisakarida struktural merupakan bentuk polimer glukosa yang berperan membangun materi penguat bagi organisme. Selulosa merupakan contoh polisakarida struktural sebagai komponen utama dinding keras yang menyelubungi sel-sel tumbuhan. Pada hewan terdapat kitin yang merupakan karbohidrat yang dipergunakan oleh **arthropoda** (serangga, laba-laba, *crustaceae*, dan hewan lain yang sejenis) untuk membangun eksoskeleton (kerangka luar) hewan tersebut.

Lipid

Lipid merupakan makromolekul biologis yang tidak memiliki atau sedikit sekali afinitasnya terhadap air, sehingga cenderung hidrofobik. Lipid memiliki golongan penting: *fosfolipid* dan *steroid*, yang banyak berperan dalam proses metabolisme sel. Fosfolipid merupakan komponen penting dalam membran sel dan akan menyusun membran sel tersebut. Bersama dengan protein tertentu maka fosfolipid, termasuk kolesterol secara bersama akan membentuk membran sel serta memberikan karakter cair. Karakter fluid atau cair tersebut yang menjadikan membran sel memiliki perubahan bentuk yang fleksibel dan berpindah sesuai dengan mekanisme yang dibutuhkan sel. Dengan sifat lipid yang netral dan afinitas yang rendah terhadap air, maka lipid menjadi separator atau pemisah antara satu sel dengan sel lainnya juga sel dengan lingkungan mediumnya. Keberadaan lipid menjadikan membran sel memiliki kemampuan untuk melakukan proses seleksi terhadap molekul-molekul yang akan melintasi membran sel, yang akan dibahas pada Bab 3. Gambar 2.2 menunjukkan salah satu jenis lipid, yaitu *glycerophospholipid* yang menyusun membran sel.



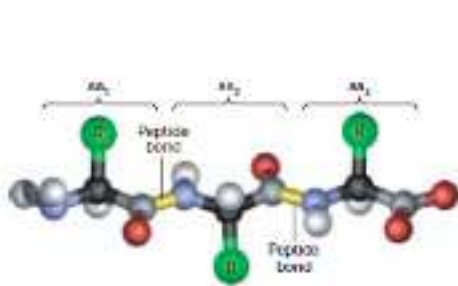
Gambar 2.6. Struktur fosfolipid dengan kepala hidrofilik (polar) dan dua ekor yang hidrofobik. Pada membran sel, fosfolipid merupakan komponen utama yang akan membentuk struktur *bilayer* sehingga membentuk batasan antara sel dengan lingkungan eksternalnya. (Sumber: Lodish, 2010).

Tipe lipid pada biomembran biasanya adalah *phospholipide*, *sphingolipid*, dan *steroid*. *Phospholipide* merupakan kelas lipid yang terdapat pada membran sel dan merupakan turunan dari glyserol 3-phosphate. *Sphingolipid* merupakan turunan dari *sphingosine* dengan rantai hidrokarbon yang panjang. Sedangkan steroid merupakan lipid yang ditandai dengan kerangka karbon dengan empat cincin yang menyatu. Banyak hormon, termasuk hormon seks vertebrata merupakan steroid yang dihasilkan dari kolesterol.

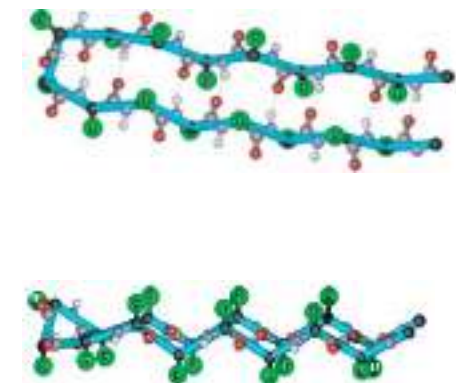
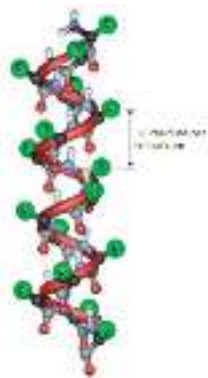
Protein

Protein adalah makromolekul yang juga merupakan komponen penting penyusun membran sel dengan sebagian besar domainnya bersifat hidrofobik. Protein memiliki peran penting dalam setiap mekanisme yang dilakukan oleh sel, dan juga dipergunakan sebagai dukungan struktural, penyimpanan, transport substansi lain, pengiriman sinyal, pergerakan, serta pertahanan terhadap organisme atau substansi asing. Protein juga berperan sebagai enzim, dengan mengatur metabolisme secara selektif untuk mempercepat reaksi biokimia dalam sel. Dalam organisme terdapat ribuan protein dengan struktur dan fungsi yang spesifik setiap molekulnya.

Keragaman protein pada dasarnya merupakan polimer yang terbangun dari kumpulan 20 asam amino yang sama, tersusun secara spesifik membentuk polimer asam amino yang disebut polipeptida. Asam amino akan berikatan antar sesamanya melalui ikatan kovalen yang disebut ikatan peptida. Panjang polipeptida berkisar mulai sedikit monomer hingga seribu monomer bahkan lebih. Berdasarkan susunan polipeptida dan ikatannya yang akan membentuk konformasi maka protein memiliki empat tingkatan struktur, yaitu: primer, sekunder, tersier, dan kuartener seperti tampak pada Gambar 2.3. .



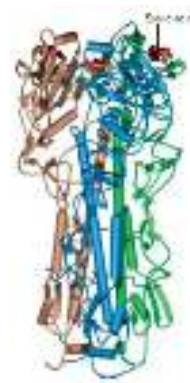
a) Struktur primer



b) Struktur sekunder



c) struktur tersier



d) struktur kuartener

Gambar 2.7. Empat tingkatan struktur protein. a) struktur primer dengan urutan asam amino yang terikat secara kovalen pada polipeptida, b) struktur sekunder, adalah pembungkukan dan pembentukan ikatan hidrogen untuk membentuk struktur berlipat, c) struktur tersier, dan d) struktur quartener pada hemagglutinin protein di virus influenza. Pada struktur kuartener, akan melibatkan lebih dari satu jenis polipeptida untuk membentuk protein fungsionalnya. (Sumber: Lodish, 2010).

Struktur primer protein merupakan urutan uniknya yang terdiri dari asam amino. Dalam bentuk kompleks protein, maka untaian primer tersebut dapat terpelintir, terlipat, dan terlilit secara tepat untuk menjadi protein fungsional tertentu. Khusus untuk tingkatan kuartener, maka dibutuhkan protein dengan dua atau lebih rantai polipeptida.

Asam Nukleat

Urutan asam amino suatu polipeptida diprogram oleh gen, yaitu unit penurunan sifat genetik berupa sepenggal DNA yang merupakan polimer senyawa dan dikenal sebagai asam nukleat. Dua jenis asam nukleat adalah **asam deoksiribonukleat (DNA)** dan **asam ribonukleat (RNA)**. Keberadaan asam-asam nukleat tersebut membuat organisme hidup dapat mereproduksi komponen-komponen kompleksnya dari satu generasi ke generasi berikutnya. DNA merupakan materi genetik yang diwarisi organisme dari orangtuanya dengan ratusan bahkan ribuan gen.

DNA berisi semua informasi yang dibutuhkan untuk membangun sel dan jaringan dalam tubuh organisme. Replikasi yang tepat dan akurat informasi dalam DNA akan diteruskan secara turun temurun dari satu generasi ke generasi berikutnya untuk perkembangan suatu individu. Pesan genetik dari DNA melalui suatu proses yang disebut *transkripsi*, dimana pesan akan disampaikan dalam bentuk kode triplet basa yang disebut kodon dan akan disampaikan oleh RNA untuk diterjemahkan melalui mekanisme *translasi*. Dua kegiatan penting tersebut, merupakan mekanisme penting dalam sintesis protein.

RANGKUMAN

1. Ikatan kimia yang terjadi antar molekul untuk menunjang kehidupan sel yang pada akhirnya akan menunjang kehidupan organisme terjadi dalam lingkungan air.
2. Ikatan antar molekul adalah *hidrofilik* (menyukai air), dan bersifat *hidrofobik* (menghindari air), atau memiliki sifat keduanya yaitu *amfipatik* (memiliki daerah dengan sifat hidrofilik dan hidrofobik) seperti terdapat pada *fosfolipid*.
3. Ikatan kovalen merupakan pemakaian bersama sepasang elektron valensi oleh dua atom, dan menjadikan atom-atom seperti asam amino terhubung.
4. Ikatan non kovalen membantu terhubungnya antar sehingga secara bersama membentuk struktur komplementer yang memiliki fungsi khusus.
5. Keberadaan air berperan penting dalam lingkungan hidup dengan empat sifat utamanya yaitu: 1) perilaku kohesi, 2) kemampuan menstabilkan suhu, 3) pemuaian saat membeku, dan 4) sebagai pelarut.
6. Komponen anorganik sel adalah vitamin dan mineral-mineral yang berada pada lingkungan air sel. Komponen-komponen tersebut tidak berdiri sendiri melainkan selalu berikatan dengan atom atau molekul lain sehingga memberikan struktur tertentu dengan fungsi yang spesifik.
7. Komponen organik adalah empat makromolekul penting dalam kehidupan sel yaitu: karbohidrat, lipid, protein, dan asam nukleat.

PERTANYAAN 02

1. Salah satu fungsi air adalah sebagai pengabsorpsi panas dan mencegah perubahan suhu yang drastis pada sel. Jelaskan bagaimana peranan air dalam menjaga suhu tersebut.
2. Hewan maupun tumbuhan dapat menyimpan cadangan makanan sebagai sumber energi dalam bentuk polisakarida. Jelaskan perbedaan keduanya.
3. Polipeptida merupakan rangkaian asam amino yang dapat membentuk protein. Tetapi polipeptida tidak bersinonim dengan protein, terutama terkait dengan fungsinya. Jelaskan pernyataan tersebut.

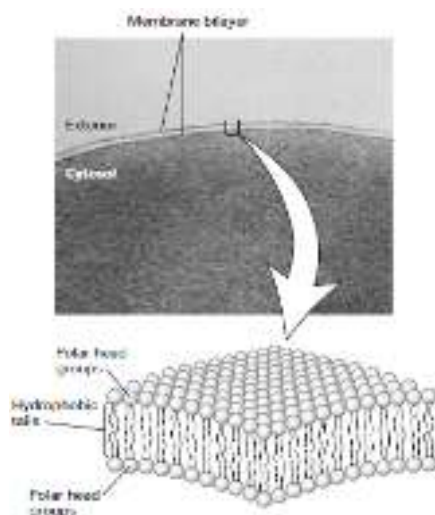
BAB 3

MEMBRAN SEL

A. STRUKTUR MEMBRAN SEL

Membran sel merupakan batas antara sel hidup dengan sekelilingnya yang merupakan bagian tidak hidup. Dengan ketebalan 8 nm, membran sel mengatur lalu lintas keluar masuknya zat-zat yang dibutuhkan sel dari luar ke dalam sel maupun sebaliknya. Komposisi utama membran sel adalah lipid, protein, dan sedikit karbohidrat. Tipe lipid penyusun biomembran adalah *phosphoglyceride*, *sphingolipids*, dan *steroid*. Keberadaan lipid pada membran sel menjadikan memiliki sifat amfipatik, dengan daerah pada kepala yang hidrofilik dan daerah ekor yang hidrofobik.

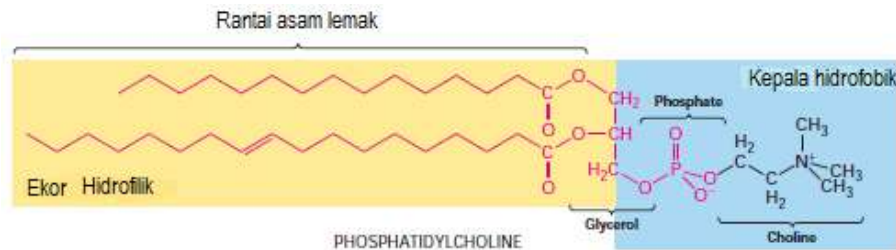
Membran sel memiliki lipid, protein dan karbohidrat yang dapat berpindah secara acak dalam bidang membrannya tetapi jarang bertukar tempat secara melintang melintasi membran. Sifat membran adalah fluida untuk memaksimalkan fungsinya pada kondisi suhu lingkungan turun ataupun naik. Apabila membran membeku akan menjadikan permeabilitasnya berubah karena kemungkinan protein enzimatis menjadi inaktif. Keberadaan lipid pada membran sel dapat disesuaikan dengan kondisi lingkungan sebagai bentuk adaptasi sehingga terjadi perubahan pada komposisinya. Membran merupakan ikatan antar molekul dengan interaksi hidrofobik, yang jauh lebih lemah dari ikatan kovalen, sehingga bukanlah lembaran molekul yang statis dan terikat kuat antar molekulnya.



Gambar 3.1. Gambaran membran *erythrocyte* dengan dua polar layer yang tampak. Secara skematik polar group akan berada pada bagian luar membran sedangkan posisi ekor yang hidrofobik berada pada sisi bagian dalam. (Sumber: Lodish, *et al*, 2010)

Biomembran dengan dominan lemak *fosfolipid* memberikan batasan untuk sel dengan sel dan juga antar organel yang ada dalam sel sekaligus membatasi dengan permukaan luar dari keberadaan virus. Tidak seperti protein, asam amino, dan

polisakarida, maka membran sel tersusun secara ikatan non kovalen dalam penyusunannya. Komponen utama penyusun biomembran adalah fosfolipid sehingga memberikan bentuk yang menyerupai lembaran.

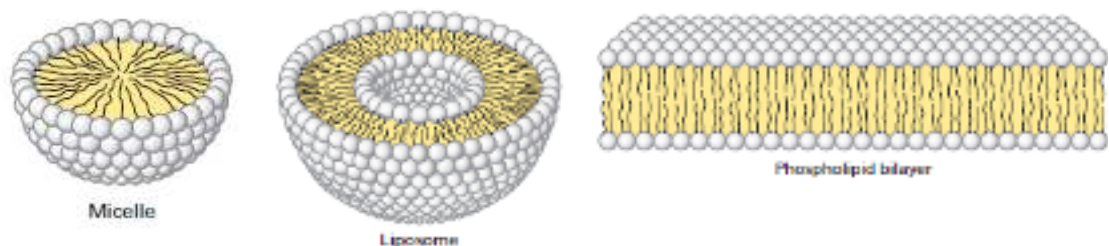


Gambar 3.2. Phosphatidilcholine, salah satu tipe fosfoliserida. (Sumber: Lodish, *et al*, 2010)

Gambar 3.2. menunjukkan struktur dari fosfolipid dengan sifat amfipatik, yang memiliki ekor hidrofobik (warna kuning) dan kepala yang hidrofilik (biru) dimana gliserol terikat oleh fosfat menjadi alkohol. Salah satu atau keduanya yang berada pada sisi rantai asam lemak fosfoliserid kemungkinan berada pada kondisi jenuh atau bisa juga tidak jenuh. Pada asam fosfat (merah), merupakan fosfolipid sederhana, dimana tidak terdapat fosfat yang terikat menjadi alkohol.

Sebagian besar fosfolipid yang ditemukan pada membran, merupakan kelompok fosfat dalam kelompok hidroksil dan merupakan komponen hidrofilik. Pada fosfatidilkolin seperti Gambar 3.2. muatan negatif pada fosfat memberikan kondisi polar sehingga dapat berinteraksi dengan air. Hal ini menjelaskan keberadaan fosfat pada struktur kepala dari fosfolipid yang menjadikannya memiliki sifat hidrofilik tersebut, dan tidak dimiliki pada struktur ekor sehingga menjadikan ekor bersifat hidrofobik.

Kondisi amfipatik tersebut secara alami pada berbagai interaksi sangat menentukan kondisi membran. Saat fosfolipid tersebut secara mekanis dirusak dan diletakkan pada larutan air maka kumpulan-kumpulan fosfolipid akan menjadi salah satu dari tiga jenis bentuk perubahan struktur, yaitu: 1) struktur melingkar yang disebut *micell*, 2) struktur melingkar yang disebut liposom, atau 3) berbentuk lembaran, dua molekul yang terdapat jarak di tengahnya yang disebut struktur bilayer fosfolipid. Gambaran ketiga struktur kemungkinan terbentuknya lapisan fosfolipid tampak pada Gambar 3.3.



Gambar 3.3. Gambaran struktur fosfolipid dengan kemungkinan tiga struktur, apabila diletakkan pada medium air. (Sumber: Lodish, *et al*, 2010)

Gambar 3.3. yang menunjukkan bulatan putih merupakan kepala hidrofilik dari fosfolipid, dan garis hitam (dengan blok warna kuning) menunjukkan ekor yang hidrofobik. Gambaran membulat sebagai struktur micelle dengan hidrofobik interior memiliki komposisi keseluruhan adalah rantai asam lemak; sedangkan struktur liposome berbentuk membulat dengan dua lapis lembar fosfolipid dan air yang berada di bagian tengahnya. Bentuk terakhir adalah lembaran dua molekul yang berjajar dengan jarak pada bagian tengah bilayer fosfolipidnya, dan merupakan struktur dasar dari biomembran.

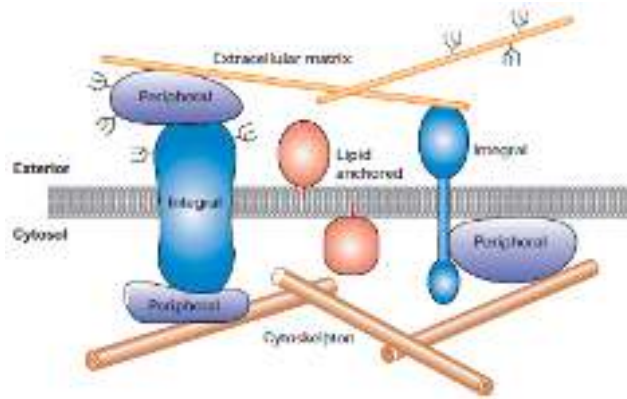
Tipe struktur dari biomembran dengan bentuk fosfolipidnya atau campuran dari banyak jenis fosfolipid tersebut tergantung pada banyak faktor, termasuk diantaranya adalah panjangnya rantai asam lemak, tingkat kejenuhan, dan temperatur atau suhu. Dari tiga struktur yang memungkinkan tersebut, efek hidrofobik disebabkan oleh rantai asam lemak menjadi agregat dan menyebabkan air tidak dapat keluar dari 'dalam' lingkaran (liposom). Sedangkan struktur micelle merupakan bentuk natural dari fosfoglicerida, dimana rantai asam lemak memang secara umum akan berbentuk mengumpul apabila diletakkan pada kondisi cairan karena sifatnya yang hidrofobik.

Pada kondisi yang sesuai, fosfolipid akan menghasilkan komposisi pada sel yang secara spontan membentuk lapisan bilayer fosfolipid yang simetris. Masing-masing lapisan fosfolipid pada struktur lamela ini disebut lembaran. Rantai asam lemak masing-masing lembaran meminimalkan kontak dengan air dengan menyusun secara rapat antar sesamanya dan secara bersama menyusun bagian tengah bilayer, sehingga terjadi jarak yang rapat diantara lembarnya dengan jarak 3nm. Komposisi bilayer fosfolipid tersebut merupakan ekor nonpolar yang menjadi stabil dan memberikan dampak hidrofobik karena adanya ikatan van der Waals diantaranya. Ikatan ionik dan hidrogen juga menjadikan stabil pada kepala fosfolipid antara satu dengan lainnya sehingga memberikan kondisi yang hidrofilik.

Bilayer fosfolipid dapat tersusun dari banyak ukuran dari mikrometer (μm) sampai milimeter (mm) pada panjang atau lebar dan berisi sepuluh hingga milyar molekul fosfolipid. Karena sifat utamanya yang hidrofobik, bilayer tersebut biasanya impermeabel terhadap garam, gula, dan banyak molekul kecil yang bersifat hidrofilik. Bilayer fosfolipid merupakan struktur dasar dari seluruh biomembran, meskipun terkadang juga terdapat molekul yang lain (kolesterol, glikolipid, protein), maka biomembran dengan sifat utama yang hidrofobik memberikan dua batas untuk kondisi lingkungan yang dominan air dan menjadi batas yang permeabel.

Membran sel memiliki protein yang terintegrasi dalam bilayer lipid yang keberadaannya sangat tergantung pada jenis, tempat, dan aktifitas sel bersangkutan. Protein dapat berada pada sisi luar, sisi dalam atau bahkan tertanam dalam bilayer lipid tersebut. Dua populasi utama protein penyusun membran adalah protein integral yang umumnya adalah protein *transmembran*, dengan daerah hidrofobik yang seluruhnya membentang sepanjang interior hidrofobik membran

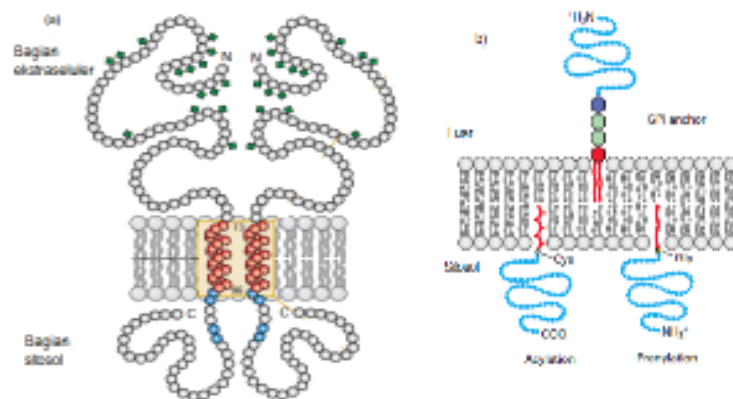
tersebut. Protein kedua adalah protein periferan yang sama sekali tidak tertanam dalam bilayer fosfolipid, dan terikat secara longgar pada permukaan membran, seperti ditunjukkan oleh model pada Gambar 3.4.



Gambar 3.4. Kondisi protein yang berasosiasi dengan membran bilayer lipid. protein integral akan menjangkau bilayer lipid. Protein peripheral berasosiasi dengan membran melalui ikatan nonkovalen dengan protein integral atau lipid. (Sumber: Lodish, *et al*, 2010).

Protein penyusun membran dapat diklasifikasikan menjadi tiga kategori yaitu 1) protein integral, 2) protein terikat pada lemak, dan 3) periferan. Jenis pertama, protein membran integral disebut juga protein transmembran, terentang melewati bilayer fosfolipid dan tersusun dari tiga bagian. Bagian sitosol dan bagian ekstraseluler memiliki bagian yang hidrofilik pada permukaannya yang langsung berinteraksi dengan lingkungan air pada sitosol dan bagian luar membran. Protein tersebut terdiri dari satu atau banyak jenis dengan struktur α helix atau β sheet. Kenyataannya banyak protein transmembran adalah glikosilad dengan percabangan gula yang terikat pada satu atau banyak rantai asam amino. Rantai gula tersebut selalu berada pada bagian ekstraseluler dari membran sel. Jenis kedua, protein membran yang terikat pada lemak terikat secara kovalen pada satu atau banyak molekul lemak. Rantai karbon yang hidrofobik adalah lemak yang berdempetan dan terikat menjadi satu lembar membran dimana terdapat protein yang terikat. Rantai polipeptida tersebut tidak menembus dua lapis bilayer fosfolipid biomembran.

Jenis protein membran ketiga adalah periferan yang tidak berinteraksi dengan bagian hidrofobik dari bilayer fosfolipid. Protein tersebut biasanya tidak langsung terikat dengan membran tetapi berinteraksi dengan protein integral atau dapat juga secara langsung terikat dengan kelompok kepala lemak. Protein periferan berada pada bagian luar sitosol atau bagian ekstraseluler dari membran plasma.



Gambar 3.5. Struktur protein penyusun biomembran. a) satu tipe protein transmembran, glycoporin A. b) Protein membran yang terikat pada lemak, terikat pada satu lembar melalui ikatan kovalen pada kelompok hidrokarbon. (Sumber: Lodish, *et al*, 2010)

Gambar 3.5. menjelaskan struktur detail dua jenis protein penyusun biomembran atau membranplasma. Salah satu jenis protein transmembran adalah *glycoporin A*, yang pada gambar menunjukkan bagian yang hidrofilik dengan susunan rantai asam amino berbentuk α helix yang juga berikatan dengan bagian rantai asam amino yang bersifat hidrofobik (asam amino berwarna merah). Melalui ikatan negatif pada kelompok kepala fosfolipid, maka bagian positif yang terdiri dari kumpulan arginin dan lisin (warna biru) melekat pada bagian sitosol dan membantu mengikat glikoporin tersebut pada membran. Gambar b adalah jenis protein yang terikat pada lemak pada salah satu sisi dari layer membran. Terdapat contoh tiga jenis protein yaitu *prenylation* yaitu protein yang terdapat pada bagian sitosol dengan asam amino yang terikat pada satu lembar lapisan lemak dengan bagian akhir terdapat residu atau kumpulan *glysine* (Gly). Jenis kedua adalah *acylation* yang asam aminonya terikat dengan satu atau dua cystein (Cys). Jenis ketiga adalah contoh protein yang terikat pada lemak pada bagian permukaan luar membran plasma dan disebut *glycosilphosphatidilinositol* (GTI).

Karbohidrat yang terletak pada membran sel biasanya berupa oligosakarida bercabang dengan jumlah kurang dari 15 satuan gula. Oligosakarida tersebut secara kovalen akan terikat dengan lipid membentuk glikolipid, atau terikat dengan protein membentuk glikoprotein. Banyak protein transmembran yang berikatan kovalent dengan rantai karbohidrat membentuk ***glykoprotein***, dan biasanya terletak pada membran bagian luar. Kondisi yang sama adalah ***glykolipid***, dimana rantai karbohidrat berupa glyserol atau sphingosine selalu berada pada membran permukaan. Khusus glikoprotein dan glikolipid hanya terdapat pada membran sel eukariotik, tetapi tidak ada pada membran mitokondria, lamela khloroplas, dan membran organel sel. Hal tersebut disebabkan karena keberadaan rantai karbohidrat tersebut dibutuhkan untuk berinteraksi dan berkomunikasi dengan komponen lain yang berada dalam matriks ekstraseluler seperti lectin, hormon pertumbuhan, dan antibodi.

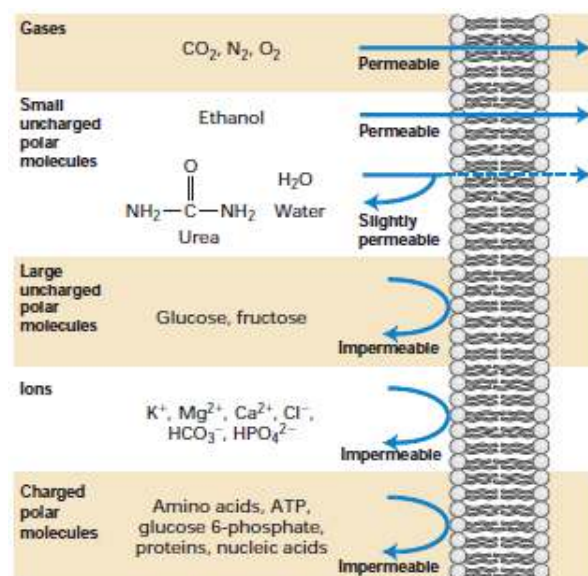
Seringkali keberadaan karbohidrat menjadi hal penting pada membran sel karena berfungsi untuk pengenalan sel tetangga dan juga membedakan satu jenis sel

tetangga dengan sel lainnya. Kondisi tersebut penting misalnya dalam hal memilah sel menjadi jaringan dan organ dalam embrio hewan. Selain itu pengenalan juga merupakan dasar dalam melakukan penolakan terhadap sel asing (termasuk sel organ cangkokan) oleh sistem imun, sebagai langkah penting pertahanan pada hewan vertebrata.

B. PERMEABILITAS MEMBRAN SEL

Permeabilitas membran sel merupakan kemampuan membran sel untuk mentransportkan zat yang dibutuhkan sel dari lingkungan ekstraselulernya menuju ke bagian dalam sel (sitosol). Demikian sebaliknya juga melakukan transport terhadap bahan yang akan dikeluarkan oleh sel yang berasal dari hasil metabolisme dari stosol menuju ke luar sel. Keberadaan membran sel menjadikan pembatas untuk proses keluar masuknya bahan metabolisme dari dua arah. Gula, asam amino, garam mineral, dan nutrisi lainnya memasuki sel sedangkan hasil produk limbah metabolisme akan dikeluarkan dari dalam sel. Meskipun lalu lintas yang melewati membran sel sangat padat tetapi tidak semua substansi dapat melewatinya secara sembarangan. Sel dengan membran sel yang selektif permeabel mampu mengambil berbagai macam molekul dan ion kecil serta menolak yang lainnya. Kondisi kemampuan membran sel yang semi permeabel terhadap molekul-molekul tertentu dapat dicermati pada Gambar 3.6.

Gambar 3.6. Permeabilitas membran sel terhadap molekul. Bilayer lipid permeabel untuk molekul kecil yang hidrofobik dan polar, serta sedikit permeabel terhadap air dan urea. Pada dasarnya impermeabel terhadap ion dan molekul besar yang polar. (Sumber: Lodish, *et al*, 2010)

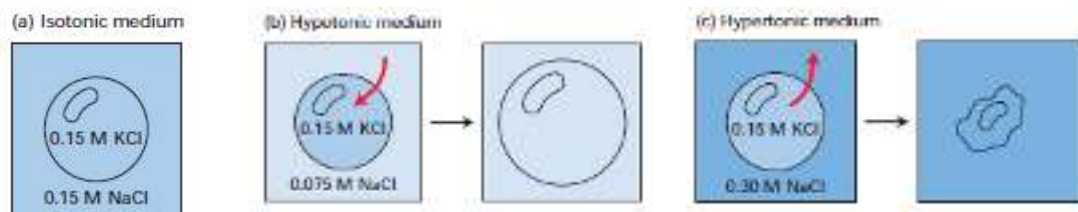


Gas, termasuk O_2 dan CO_2 , molekul yang kecil, molekul tanpa muatan, urea dan ethanol, dapat secara mudah berpindah dari luar ke dalam sel melintasi membran sel dengan cara difusi pasif. Banyak molekul yang dapat berpindah melewati membran tanpa melibatkan protein transport dan tanpa membutuhkan energi. Banyak jenis molekul dan tidak ada ion dapat melewati membran secara difusi pasif.

Transport molekul tersebut baik ke dalam maupun keluar membutuhkan satu jenis protein membran untuk membantunya. Hal tersebut juga berlaku untuk transport molekul yang membutuhkan percepatan untuk dapat masuk dalam sel (seperti air dan urea) tetap membutuhkan protein khusus karena transport secara difusi pasif tidak mencukupi bagi kebutuhan sel, seperti dijelaskan pada Gambar 3.8.

Membran sel memiliki permeabilitas yang tinggi terhadap air tetapi rendah terhadap garam dan molekul kecil termasuk gula dan asam amino. Tetapi ethanol lebih permeabel dibandingkan air, karena memiliki sifat *watermiscible* yang larut dalam air tetapi dapat berinteraksi dengan lemak. Kondisi molekul atau cairan yang *polar* cenderung tidak akan bisa masuk dalam sel karena adanya lemak pada membran sel yang selain tidak larut dalam air juga memiliki sifat yang *non polar*. Contoh fenomena polar dan non polar, adalah minyak yang dicampurkan dengan air. Kondisi minyak yang non polar tidak akan bisa menyatu dengan air yang bersifat polar sehingga akan membentuk lapisan yang tidak menyatu antar keduanya.

Saat osmosis air akan melewati membran semi permeabel dari kondisi konsentrasi larutan rendah dengan banyak air menuju daerah dengan kondisi larutan tinggi dengan lebih sedikit air sehingga konsentrasi air pada kedua sisi menjadi seimbang. Kondisi air pada lingkungan seluler akan menjadikan sel berada pada kondisi isotonik, hipertonik, atau hipotonik.



Gambar 3.7. Efek konsentrasi ion eksternal dalam air yang akan melintasi membran plasma. Sodium, potasium, dan ion chloride tidak dapat dengan mudah melintasi membran plasma, tetapi aliran air pada membran akan menjadikan konsentrasi ion di sekeliling medium meningkat. a) ketika medium berada pada posisi isotonik, sehingga tidak ada aliran air dari luar atau dalam sel, b) kondisi hipotonik, air mengalir ke dalam sel hingga konsentrasi ion di dalam dan luar sel menjadi sama, c) kondisi hipertonik, air mengalir keluar sel hingga konsentrasi ion di dalam dan diluar sel sama. Karena kehilangan air, maka volume sel berkurang. (Sumber: Lodish, *et al*, 2010)

Saat osmosis, air akan berpindah melewati membran yang semipermeabel dari kondisi konsentrasi air tinggi menuju ke lingkungan dengan kondisi konsentrasi air rendah hingga keseluruhan konsentrasi larutan pada kedua sisi memiliki jumlah air yang sama. Gambar 3.7. menunjukkan efek pada sel hewan yang berada pada lingkungan dengan kondisi konsentrasi ion yang berbeda. saat sel-sel hewan berada pada tempat dengan kondisi lingkungan yang *isotonik* (kondisi total konsentrasi larutan di lingkungan hewan tersebut sama dengan kondisi cairan dalam sel), maka tidak akan terjadi perpindahan air dari dalam atau luar sel. Pada kondisi lain saat sel berada pada kondisi yang *hipotonik* (dimana kondisi larutan pada lingkungan

memiliki konsentrasi yang lebih rendah dibandingkan kondisi cairan dalam sel) maka air akan cenderung mengalir ke dalam sel, dan menyebabkan sel mengalami pengembangan dan menjadi bertambah besar. Bertentangan dengan kondisi tersebut adalah saat sel berada pada kondisi dengan lingkungan yang *hipertonik* (dimana kondisi larutan pada lingkungan memiliki konsentrasi yang lebih tinggi dibandingkan kondisi cairan dalam sel), maka air akan cenderung mengalir keluar dari dalam sel, dan mengakibatkan sel mengalami penyusutan dan mengkerut. Di bawah kondisi normal tubuh, *channel ion* membran plasma mengendalikan perpindahan ion dari dalam dan luar sel sehingga tidak terikat dalam perpindahan air dan biasanya volume sel akan menjadi seimbang.

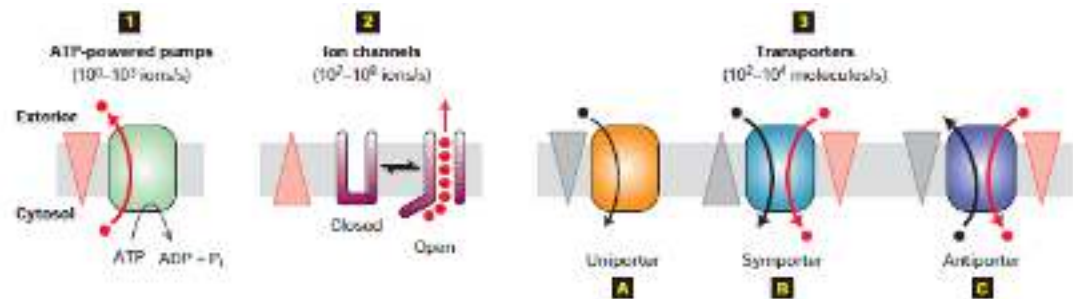
C. TRANSPORT ZAT MELALUI MEMBRAN SEL

Transport zat melalui membran sel sangat tergantung kepada jenis molekul, ukuran molekul, dan kebutuhan sel terhadap molekul tersebut. Dengan sifat semi permeabilitas yang dimilikinya, maka membran sel menjadikan banyak ion polar dan molekul tidak dapat masuk ke dalam sel, sehingga membutuhkan bantuan protein yang ada pada membran sehingga bisa masuk ke dalam sel. Protein dalam membran sel dapat bersifat spesifik sebagai protein transport untuk zat terlarut spesifik dan bahkan memiliki tempat pengikatan khusus layaknya enzim. Protein-protein transport tersebut dapat berfungsi membantu masuknya molekul ataupun ion karena memiliki saluran hidrofilik yang digunakan oleh molekul tertentu sebagai saluran untuk melewati membran.

Protein membran memiliki banyak peran untuk transport banyak molekul dan ion melintasi membran sel. Keberadaan protein transport tersebut akan membantu proses difusi terutama saat terjadi transport aktif yang membutuhkan energi untuk melawan gradien konsentrasi. Transport aktif merupakan faktor utama yang menentukan kemampuan sel untuk mempertahankan konsentrasi internal molekul kecil yang berbeda dari konsentrasi lingkungannya. Saluran protein dari kondisi hidrofilik melewati membran sel dimana air atau ion dapat berpindah secara terus menerus. Beberapa saluran akan terbuka untuk waktu tertentu dan beberapa saluran ion yang lain hanya terbuka saat ada respon spesifik atau signal listrik untuk saluran tersebut.

Transport aktif dilakukan oleh protein spesifik yang tertanam dalam membran dan membutuhkan energi berupa ATP. Contoh mekanisme transport aktif dengan energi ATP adalah **pompa natrium-kalium**. Pada mekanisme pompa tersebut Na^+ dan K^+ tidak ditranslokasikan satu lawan satu antara di dalam sel dan di luar sel, tetapi justru tiga ion natrium harus dipompa keluar sel untuk setiap dua ion kalium yang dipompakan ke dalam sel. Dengan setiap kegiatan memompa tersebut, akan terdapat selisih perpindahan satu muatan positif dari sitoplasma ke fluida ekstraseluler yang dengan demikian akan tersimpan energi dalam bentuk tegangan. Protein yang berperan dalam kegiatan membangkitkan tegangan melintasi membran

dengan cara transfer ion Na^+ dan K^+ tersebut disebut **pompa elektrogenik**. Dengan membangkitkan tegangan melintasi membran tersebut, maka protein pompa elektrogenik akan menyimpan energi yang dapat digunakan untuk kerja seluler, termasuk jenis lalu lintas membran yang disebut kotransport.



Gambar 3.8. Protein transport yang terdapat pada membran sel. 1) penggunaan pompa ion yang membutuhkan energi berupa ATP sebagai sumber energi, 2) saluran perpindahan untuk ion spesifik, dan molekul kecil. 3a) saluran uniport yang memfasilitasi molekul tertentu untuk masuk dalam sel, 3b) protein transport secara symport, dan 3c) antiport. (Sumber: Lodish, *et al*, 2010)

Protein channel seperti pada model 2 di Gambar 3.8. membantu transport air atau ion dengan tipe spesifik dan molekul kecil yang hidrofilik pada kondisi konsentrasi yang berbeda termasuk perbedaan potensial listrik. Kondisi tersebut dinamakan **difusi terfasilitasi** sehingga air atau ion-ion dapat berpindah secara terus menerus.

Transporter yang juga bisa disebut carrier atau pembawa akan memindahkan ion dan molekul untuk melintasi membran sel. terdapat tiga tipe protein transporter tersebut yaitu *uniport*, yang berfungsi untuk mentransportkan hanya satu tipe molekul pada kondisi konsentrasi yang berbeda dengan cara difusi yang terfasilitasi. Sebaliknya, antiport dan symport keduanya memindahkan satu tipe ion atau molekul pada konsentrasi yang berbeda. Protein jenis tersebut disebut kotransport, yang memiliki kemampuan memindahkan molekul dari dua larutan berbeda secara terus menerus.

Endositosis dan eksositosis

Keberadaan protein transport pada membran sel yang memberikan bantuan untuk masuknya ion-ion dan molekul kecil melewati membran bilayer, tetapi masih terdapat protein dan makromolekul yang berada di ekstraseluler dibutuhkan sel dan masuk melalui mekanisme **endositosis**. Pada dasarnya endositosis terjadi dengan mekanisme melekuhnya sebagian membran sel membentuk invaginasi dengan bahan yang ada di dalamnya. Mekanisme proses endositosis terjadi saat sebagian membran plasma mengalami pelekuhan atau disebut *invaginasi*, yang diatur oleh sekelompok protein khusus yang terdapat pada membran sel termasuk *clathrin*. Lekukan membran sel tersebut berisi materi yang berasal dari ekstraseluler untuk

dibawa menuju ke dalam sel dan menjadi *endosom* awal. Terdapat tiga jenis endositosis, yaitu: 1) **fagositosis**, untuk makromolekul yang bersifat padat, 2) **pinositosis**, untuk bahan yang bersifat cair, dan 3) endositosis dengan cara khusus yang membutuhkan perantara reseptor. Endosom yang berisi materi dari ekstraseluler tersebut akan bergabung dengan *lisosom* untuk didegradasi atau diuraikan.

Lisosom merupakan salah satu organel sel yang berada di dalam sel dengan membran yang melingkupinya sehingga memberikan batas dengan sitosol. organel ini terutama ditemukan dalam sel hewan, dan bertanggungjawab untuk menguraikan komponen-komponen yang sudah tidak dipergunakan oleh sel atau organisme. Materi yang didapatkan melalui mekanisme endositosis atau fagositosis juga kemungkinan diuraikan dalam lisosom.

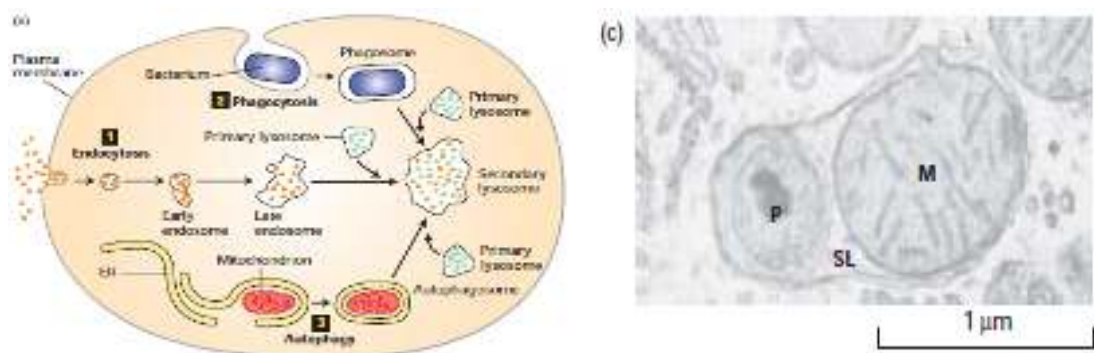
Lisosom berisi sekelompok enzim yang mampu menguraikan polimer menjadi subunit monomer. Contoh, enzim *nuklease* yang mengurai nukleotida RNA dan DNA menjadi mononukleotida, protease yang mengurai banyak jenis protein dan peptida, *phosphatase* memindahkan grup fosfat dari mononukleotida, fosfolipid, dan komponen lainnya, juga enzim-enzim lain yang mengurai polisakarida kompleks dan glikolipid menjadi unit-unit yang lebih kecil. Keseluruhan enzim yang berada pada lisosom tersebut bekerja efisien pada pH asam, karena kondisi asam tersebut akan membantu mendenaturasi protein. Sebaliknya enzim pada lisosom mengalami aktifitas yang rendah jika sel berada pada kondisi pH yang netral dan kebanyakan kondisi tersebut berada pada cairan ekstraseluler. Oleh karena itulah membran lisosom akan selalu melakukan pompa ion H^+ dan Cl^- dari sitosol melewati membrannya untuk menjaga kondisi asam pada lumen lisosom.

Penyakit yang terkait dengan kerusakan lisosom adalah *Tay-sachs* dimana terjadi kerusakan pada langkah dalam katalisis enzim dan menyebabkan terjadinya kerusakan pada syaraf pusat. Hasilnya terjadi akumulasi glikolipid, khususnya pada sel-sel syaraf dan akibatnya terjadi kerusakan pada sel syaraf tersebut. Penyakit tersebut biasanya menyerang sebelum usia anak 1 tahun dan mengalami kematian sebelum penderita mencapai usia 3 tahun. Selain bahan yang dibutuhkan sel didapatkan dengan cara endositosis, maka sel juga membutuhkan mekanisme mengeluarkan bahan hasil metabolisme dari dalam sel menuju ke luar sel yang disebut dengan **eksositosis**. Mekanisme eksositosis pada dasarnya merupakan kebalikan dari endositosis, dimana proses mensekresi makromolekul dilakukan dengan cara menggabungkan vesikula-vesikula yang menampung hasil sekresi dengan membran plasma. Vesikula transport tersebut merupakan bagian dari aparatus golgi yang dipindahkan oleh sitoskeleton menuju ke membran plasma, yang salah satu protein sekresinya merupakan hasil kerja jaringan sistem endomembran (dijelaskan pada bab 4). Melalui proses eksositosis tersebut maka membran plasma akan tersusun ulang secara terus menerus. Kondisi ini terjadi karena saat membran

vesikula dan membran plasma bertemu, maka molekul lipid keduanya yang identik akan bergabung dan kandungan vesikula dikeluarkan menuju ke cairan ekstraseluler.

Mekanisme eksositosis didukung oleh jalur endositik dimana gelembung vesikula dari membran plasma juga membawa protein membran dan ikatan ligannya ke dalam sel. setelah berada di dalam sel dengan mekanisme endositosis, akan ditransportkan menuju lisosom dan kemudian akan dikirim ulang menuju permukaan sel setelah melalui proses degradasi.

Gambar 3.9. menjelaskan mekanisme jalur endositik dimana bakteri yang juga dianggap sebagai bahan asing masuk ke dalam sel dengan cara endositosis (termasuk molekul besar) untuk kemudian dicerna setelah vakuola bergabung dengan lisosom. Selain bahan dari luar sel, apabila terdapat organel sel yang sudah tidak dipergunakan maka akan dilingkupi oleh membran secara *autofagi* untuk kemudian juga dicerna setelah bergabung dengan lisosom.



Gambar 3.9. Mekanisme masuknya makromolekul untuk dicerna lisosom dengan endositosis. a) tiga jalur yang dilakukan dengan endositosis untuk mencerna suatu bahan, (1) bahan cair dari cairan ekstraseluler masuk ke dalam sel menuju lisosom untuk dicerna melalui jalur endositosis, (2) organel sel yang sudah tidak terpakai melalui autophagosome akan dicerna juga oleh lisosom, (3) dengan enzim dalam lisosom, enzim hidrolitik untuk mengurai protein, asam amino, dan juga molekul besar lainnya. b) gambaran mikroskop elektron sel liver tikus yang menunjukkan lisosom sekunder yang berisi potongan mitokondria untuk dicerna. (Sumber: Lodish, *et al*, 2010)

RANGKUMAN

1. Struktur membran sel terutama tersusun dari bilayer fosfolipid dengan sifat *amfipatik*, yaitu struktur kepala lipid yang memiliki sifat *hidrofilik* dan struktur ekor yang memiliki sifat *hidrofobik*.
2. Selain bilayer fosfolipid, membran sel juga terdapat protein yang terdapat diantara bilayer fosfolipid atau berikatan dengan salah satu layer lipid di bagian dalam (sitosol) atau di bagian luar (ekstraseluler). Protein penyusun membran dapat diklasifikasikan menjadi tiga kategori yaitu 1) protein integral, 2) protein terikat pada lemak, dan 3) perifer.
3. Keberadaan membran sel memberikan sifat semi permeabilitas bagi sel sehingga terdapat molekul-molekul dan gas tertentu yang dapat bebas melewati membran dan molekul atau gas lain membutuhkan mekanisme khusus untuk melewati membran sel tersebut.
4. Transport zat keluar atau masuk sel, meliputi cara: difusi, difusi terfasilitasi, osmosis, endositosis, dan eksositosis.
5. Transport aktif merupakan difusi aktif dimana terjadi mekanisme masuknya zat atau ion tertentu dalam sel yang membutuhkan bantuan protein dan membutuhkan energi berupa ATP. Keberadaan protein dan jenis molekul yang masuk menghasilkan kondisi *uniport*, *symport*, dan *antiport*.
6. Osmosis yang merupakan mekanisme masuknya air ke dalam sel menimbulkan situasi yang berbeda pada sel, yaitu isotonik, hipotonik, dan hipertonik.
7. Molekul besar membutuhkan mekanisme khusus untuk bisa masuk ke dalam sel, yaitu melalui mekanisme endositosis dan melalui jalur endolitik molekul yang sudah dicerna oleh lisosom dapat dikeluarkan lagi melalui mekanisme eksositosis.

PERTANYAAN 03

1. Gambarkan struktur membran sel serta bagian-bagiannya. Berdasarkan gambar yang sudah dibuat, bedakan daerah *hidrofobik* dan *hidrofilik* dan jelaskan fungsional daerah tersebut untuk sel.
2. Bedakan struktur protein integral dan protein perifer yang ada pada membran sel.
3. Mengapa sel darah merah mengalami hemolisis jika ditempatkan pada lingkungan yang hipotonik?

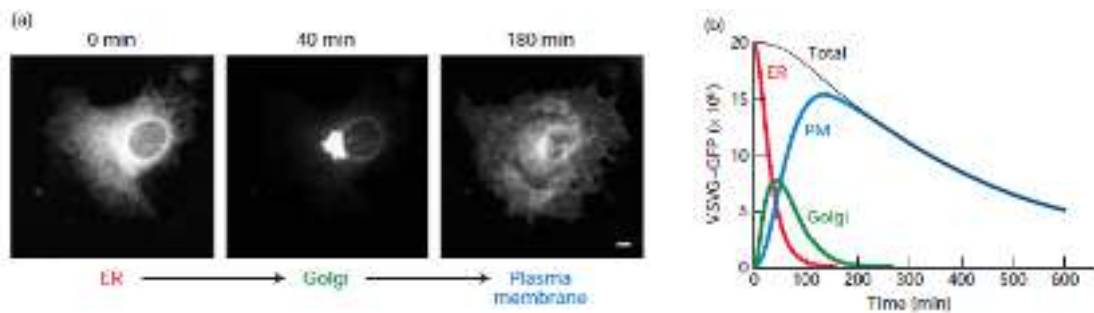
BAB 4

SISTEM ENDOMEMBRAN; ORGANEL PENDUKUNG DAN MEKANISMENYA

A. SISTEM ENDOMEMBRAN

Sistem endomembran merupakan mekanisme hubungan struktural dan fungsional antar komponen sel, khususnya dalam menghasilkan protein sekret maupun protein untuk kebutuhan internal sel. Sel dengan seluruh mekanisme dan dinamika kerjanya mengalami perubahan yang terus menerus, dimana kehidupan sel mengalami banyak sekali translokasi kromosom dengan gelembung-gelembung yang selalu bergerak dalam sitoplasma. Mekanisme kerja sel didukung dengan adanya organel-organel sel dengan struktur dan fungsi yang spesifik. Banyak organel sel tersebut memiliki membran yang memiliki kemiripan struktur dan fungsi, sehingga mampu menunjukkan keterkaitan mekanisme kerja antara satu organel dengan organel lainnya. Istilah **sistem endomembran** merupakan keterkaitan antara struktur dan fungsi dari organel-organel sel yang memiliki hubungan dalam mekanisme kerjanya.

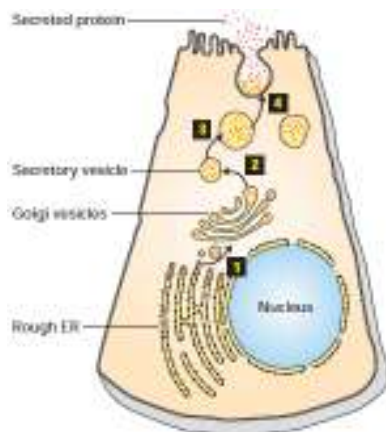
Contoh mekanisme transport dengan melibatkan banyak organisme dalam sel berdasarkan hasil penelitian dengan menggunakan pelabelan untuk mengetahui jalur transport protein nampak pada perjalanan protein yang disebut VSVG. Kondisi awal dilakukan dengan memberikan perlakuan suhu sehingga akan terjadi ekspresi sel yang menghasilkan protein hibrid (VSVG-GFP) yang timbul karena temperatur yang terbatas tersebut. VSVG-GFP nampak terakumulasi dalam ER, yang nampak nyata dengan pewarnaan *fluorescen* dan diamati dengan mikroskop. Saat sel kemudian diberikan suhu yang sesuai lagi, VSVG-GFP terlihat berpindah menuju ke AG, dimana konsentrasi protein tersebut nampak jelas di bagian tepi inti, dan kemudian menuju ke permukaan sel. Penelitian menunjukkan berapa lama waktu yang dibutuhkan oleh VSVG-GFP untuk berada pada masing-masing organel pada jalur sekretory, seperti nampak pada Gambar 4.1.



Gambar 4.1. Protein transport yang melewati jalur sekretory dapat divisualisaikan dengan mikroskop fluorecense dengan sel yang menghasilkan protein dan kemudian ditandai dengan GFP. (Sumber: Lodish, *et al.* 2010)

Penelitian dengan hasil seperti ditunjukkan pada Gambar 4.5. dimana kultur sel diberikan gen hibrid sebagai pengkode yang berasal dari membran virus yaitu glykoprotein protein VSVG yang akan berikatan dengan *green fluorecent protein* (GFP). Mutan yang berasal dari virus tersebut digunakan dan akan menghasilkan protein hibrid (VSVG-GFP) yang akan berada pada ER saat suhu 40°C dan akan ditransportka lagi pada suhu 32°C. Nampak bahwa perpindahan VSVG-GFP dari ER ke AG dan akhirnya ke permukaan sel membutuhkan waktu 180 menit. Untuk gambar b menunjukkan plot level dari VSVG-GFP dalam ER, AG, dan membran plasma pada waktu yang berbeda setelah diberikan perlakuan suhu yang lebih rendah.

Hasil protein sekresi akan dibawa menuju ke luar sel oleh vakuola melalui mekanisme eksositosis melewati membran sel. Komponen yang terlibat dalam sistem endomembran meliputi membrannukleus, retikulum endoplasma, alat golgi, vesikula, dan vakuola untuk menghasilkan protein sekresi. Berbagai membran tersebut dihubungkan melalui sambungan fisik langsung atau melalui transfer segmen-segmen membran sebagai vesikula (gelembung kecil yang terbungkus membran). Meskipun demikian, bukan berarti hubungan tersebut memiliki kesamaan dan fungsi. ketebalan, komposisi molekuler, dan perilaku metabolisme membran tersebut tidak tetap, tetapi dapat dimodifikasi beberapa kali sesuai kebutuhan selama masa hidup membran tersebut. Gambaran hubungan mekanisme kerja sistem endomembran dapat dicermati pada Gambar 4.1. berikut.



a) Diagram mekanisme kerja sistem endomembran



b) Gambaran sel kelenjar tikus dalam mensekresi hormon

Gambar 4.2. Karakteristik sel dalam mensekresikan protein untuk fungsi tertentu (hormon, antibodi). a) jalur metabolisme protein sekretori (1) vesikula transport membawa protein dari RE ke kompleks golgi, (2) tempat dimana protein terkonsentrasi dan dikemas dalam vesikula sekretori, (3) vesikel bergabung menjadi lumen yang besar dengan menghilangkan air, sehingga tertinggal gabungan kristalisasi protein sekret dalam lumen, (4) setelah akumulasi vesikel bergabung pada permukaan, maka vesikula akan bergabung dengan membran plasma dan mengeluarkan protein sekretnya ke cairan ekstraseluler melalui mekanisme eksositosis. (Sumber: Lodish, *et.al.* 2010)

Gambar 4.2. menjelaskan mekanisme sistem endomembran yang melibatkan organel-organel yang ada dalam sel untuk bekerjasama menghasilkan protein sekret. Diawali dengan dihasilkannya protein melalui sintesis protein dalam RE dengan kode yang berasal dari DNA dalam inti. Setelah beberapa menit protein disintesis dalam REK maka proses dilanjutkan dengan terbentuknya organel kecil bermembran yang disebut vesikula transport yang berisi protein dari hasil sintesis dalam REK. vesikula-vesikula tersebut akan bergabung sehingga membentuk struktur baru dan bergabung membentuk AG. Pematangan protein dalam AG kemudian akan dilanjutkan dengan proses transfer menuju keluar sel yang ditampung dalam vesikula untuk kemudian dikeluarkan.

Retikulum endoplasma.

Retikulum endoplasma (RE) merupakan sistem membran yang sangat luas yang terdapat di dalam sitoplasma, karena 50% dari semua membran yang terdapat pada sebuah sel adalah membran RE. Membran RE memiliki struktur berlipat-lipat, membentuk suatu ruangan yang disebut lumen RE atau sisterna RE yang berbentuk

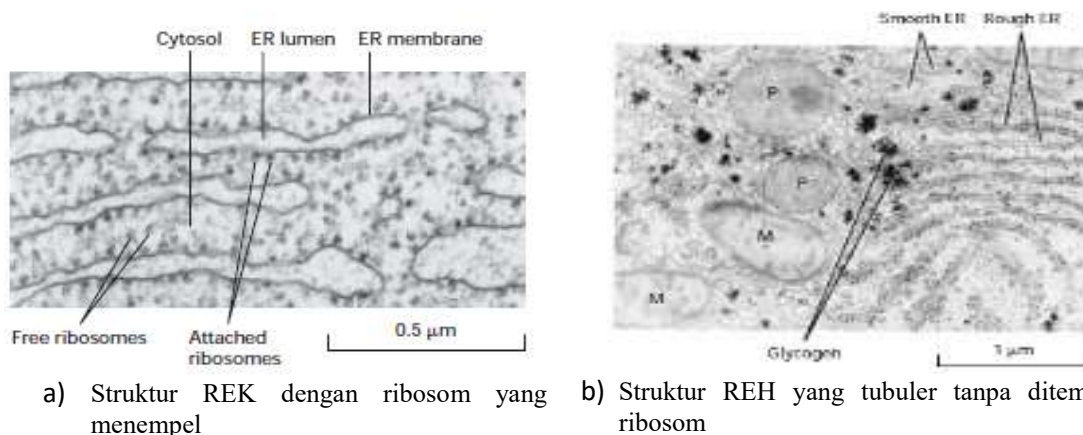
labirin. Terdapat dua daerah RE yang berbeda secara fungsional yaitu daerah RE yang permukaan sitosolik membrannya ditempeli ribosom, disebut *retikulum endoplasma granular* (REG) atau retikulum endoplasma kasar (REK). Daerah yang kedua tidak terdapat ribosom pada permukaan sitosolik membran RE, disebut *retikulum endoplasma agranular* (REA) atau retikulum endoplasma halus (REH). Kedua macam retikulum endoplasma ini menyusun sistem membran yang melingkupi suatu ruang, dengan bagian dalam membran disebut luminal atau ruang sisterna (*cisternal space*) dan daerah diluar membran yang disebut ruang sitosolik (*cytolic space*). Perbedaan morfologi antara retikulum endoplasma kasar dan halus terletak pada ada tidaknya ribosom yang terikat pada membran yang berhadapan dengan ruang sitosolik.

Retikulum endoplasma halus memiliki struktur tubuler dengan permukaan sitoplasmik yang halus. REH memiliki berbagai fungsi terutama untuk sintesis lipid, metabolisme karbohidrat, dan menawarkan obat dan racun. Sintesis asam lemak dan *fosfolipid* dilakukan oleh REH meskipun banyak sel yang hanya memiliki sedikit REH didalamnya. Enzim dalam REH sel hati memodifikasi untuk membantu proses kimia untuk menawarkan racun dan menetralkannya menjadi air yang akan dikeluarkan dari dalam tubuh. Jika tubuh terserang racun maka akan memicu proliferasi sel-sel hati untuk menghasilkan REH lebih banyak. Enzim-enzim dalam REH membantu menawarkan obat dan racun, khususnya dalam sel hati. Penawaran racun melibatkan penambahan gugus hidroksil dalam obat sehingga obat mudah larut dan dikeluarkan tubuh.

Retikulum endoplasma kasar memiliki struktur tubuler dengan permukaan kasar karena ditempeli oleh ribosom. REK memiliki fungsi utama melakukan sintesis protein, terutama protein yang dipergunakan untuk hasil sekretory. Kebanyakan sel eukariotik memiliki lebih banyak REK dibandingkan REH karena dibutuhkan untuk sintesis protein plasmamembran dan protein sekresi. REK biasanya terdapat pada sel tertentu yang berfungsi untuk menghasilkan protein sekret spesifik seperti sel-sel penghasil antibodi, sel-sel pankreas yang menghasilkan enzim digestiv, dan sel pankreas pada pulau *langerhans* yang memproduksi hormon insulin dan glukagon.

Seluruh sel-sel eukariotik akan menggunakan jalur sekresi yang sama untuk melakukan sintesis dan memilih protein sekret yang dapat larut dalam RE, Golgi, dan lisosom. Meskipun seluruh sel dapat mensekreskan banyak jenis protein (untuk

kebutuhan protein sekret pada lingkungan ekstraseluler) biasanya tipe sel tertentu secara khusus juga akan menghasilkan jenis protein sekret tertentu pula. Contohnya adalah sel pankreas yang banyak mensintesis enzim-enzim pencernaan yang kemudian disalurkan melalui pembuluh menuju ke daerah pencernaan.



Gambar 4.3. Elektron mikrograf ribosom pada REK. a) banyak sintesis protein sekretori dihasilkan dari ribosom pada REK. sedangkan ribosom bebas akan mensintesis protein yang dibebaskan dalam sitosol. b) elektron mikrograf menunjukkan variasi organel pada sel hati tikus. Peroxisome dekat dengan mitokondria dan REK serta REH. Nampak juga akumulasi glikogen, sebuah polisakarida sebagai molekul glukosa primer pada hewan. (Sumber: Lodish,*et.al.* 2010)

Saat protein sekretoris terbentuk, membran RE akan mempertahankan supaya terpisah dengan protein yang dihasilkan oleh ribosom bebas. Protein yang disintesis dalam RE tidak akan dapat keluar dari lumen RE sampai lengkap konformasinya. Protein sekretoris keluar dari RE yang dibungkus dalam membran vesikula untuk selanjutnya akan diproses dalam alat golgi. Vesikula-vesikula tersebut merupakan organel transport berisi protein sekretori yang perlu lebih disempurnakan lagi di dalam aparatus golgi.

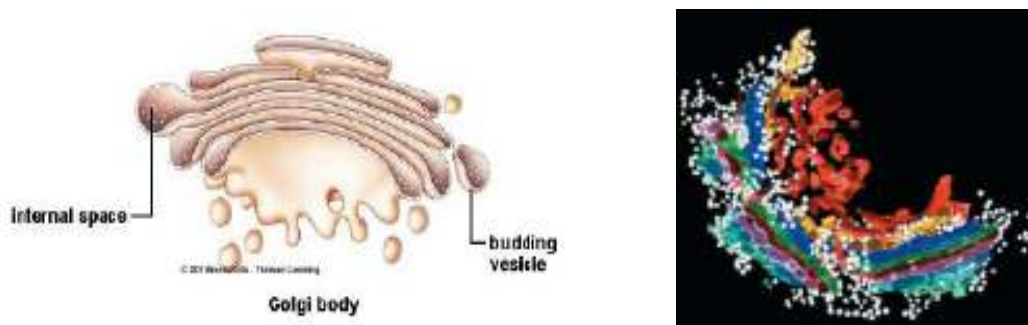
Aparatus Golgi (AG)

Aparatus golgi merupakan organel sel yang berbentuk kantung-kantung membran pipih yang disebut *sisternae* yang pada ujung-ujung yang berlawanan memiliki ketebalan dan komposisi berbeda. membran setiap sisterna dalam satu tumpukan akan memisahkan ruang internalnya dengan sitosol. Dua kutub tumpukan AG terdiri dari *cis*, *mediet* (*cisternae*), dan *trans* yang terdiri dari vesikula berisi berbagai bahan protein sekret. Muka *cis* terletak dekat dengan RE, dimana vesikula transport akan memindahkan materi dari RE ke AG. Vesikula transport dengan protein-protein

sekretori yang perlu disempurnakan tersebut akan bergabung membentuk struktur baru yang disebut aparatus golgi (AG). Sedangkan muka *trans* akan menghasilkan vesikula dengan isi protein hasil pematangan dalam AG yang siap untuk ditanportkan menuju keluar sel melalui mekanisme eksositosis, sehingga vesikula transport tersebut akhirnya akan berfusi dengan membran plasma.

Beberapa menit setelah protein disintesis dalam RE kasar, maka hasil sekresi RE tersebut akan ditampung dalam vesikula transport untuk dibawa menuju ke organel bermembran lain yaitu aparatus golgi. RE memiliki keterkaitan mekanisme kerja dengan aparatus golgi, tetapi struktur membran keduanya berbeda yang juga menunjukkan perbedaan fungsi, seperti misalnya fosfolipid disintesa didalam RE dan spingolipid disintesis dalam aparatus golgi. Berdasarkan penelitian tersebut memberikan bukti bahwa proporsi spingomielin pada total persentase membran lipid fosfor nampakenam kali lebih banyak dalam golgi dibandingkan dalam RE. Kasus lain menunjukkan bahwa translokasi membran menuju ke membran sel akan sangat selektif dengan membran tertentu saja.

Protein sekretori yang akan dieksositosiskan biasanya diolah terlebih dahulu dalam RE dan akan dimatangkan dalam AG. Mekanisme sistem sekresi bahan melalui eksositosis yang mampu menyusun membran plasma. Produk dari RE dimodifikasi selama berada dalam kutub *cis* dan *trans* AG, dimana protein dan fosfolipid membran dapat berubah komposisinya. Misalkan, banyak enzim dimodifikasi dalam AG pada bagian *oligosakarida glikoprotein*. Saat dihasilkan oleh RE, maka protein-protein yang cenderung identik dalam AG sebagian monomer gulanya diganti dengan molekul yang lain sehingga akan menghasilkan berbagai macam oligosakarida dengan struktur dan fungsi yang spesifik.



Gambar 4.4. Model kompleks golgi dan konstruksi dengan mikroskop elektron tiga dimensi. Vesikula transport (bagian yang putih) berasal dari RE bergabung menjadi cis membran (biru) sebagai kompleks golgi. Protein akan berpindah dari daerah *cis* menuju daerah medial dan akhirnya ke bagian trans. Akhirnya, gelembung vesikel pada *trans*-membran golgi (orange dan merah) akan berpindah menuju permukaan sel dan yang lain berpindah menuju lisosom. Golgi kompleks seperti halnya RE berperan khususnya dalam jalur sekretori sel. (Sumber: Lodish, *et.al.*2010).

Perbedaan komposisi lipid juga menunjukkan fungsi khusus membran. Contohnya: membran plasma pada sel-sel epitel absorpsi pada usus akan berada pada dua daerah: bagian atas permukaan lumen, permukaan basolateral yang merupakan tempat interaksi dengan sel-sel epitel yang lain dan dengan struktur ekstraseluler. Sebagai fungsi polarisasi sel, perbandingan *sphingolipid* dengan *phosphoglyceride* dengan kolesterol pada membran *basolateral* adalah 0,5:1,5: 1. Kondisi yang biasanya nampak pada membran plasma sebagai tipe sel yang tidak terpolarisasi yang disebabkan karena berada dalam kondisi stres.

Lisosom.

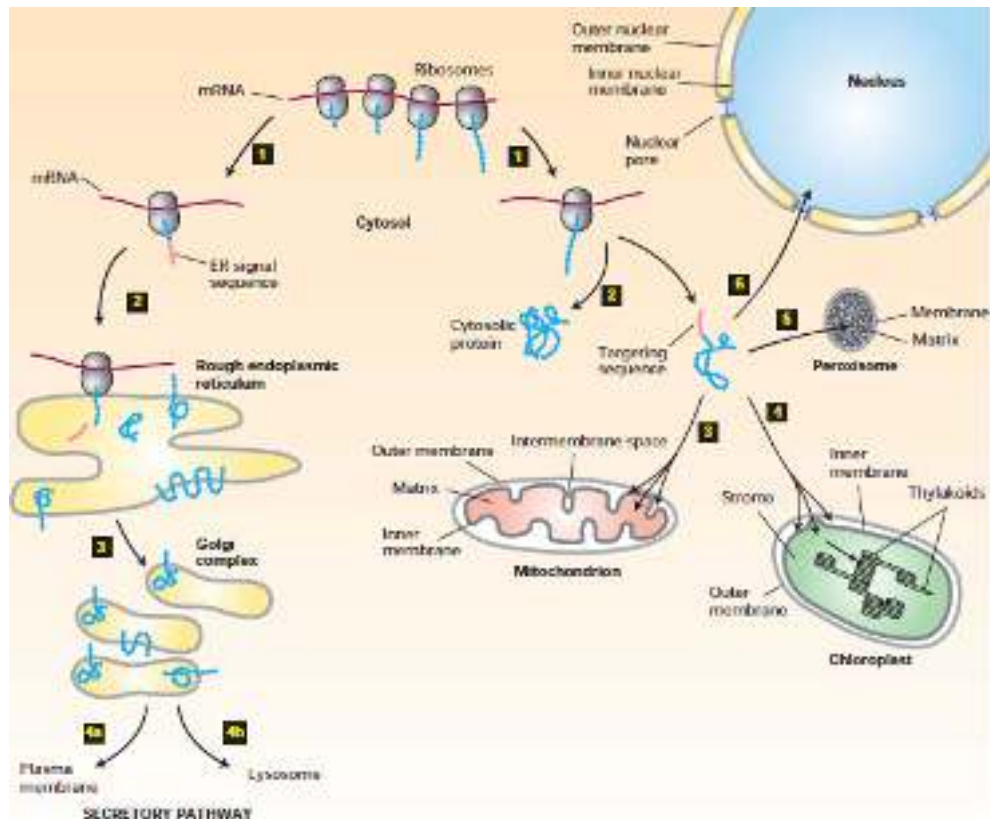
Lisosom merupakan organel sel yang banyak berisi enzim pencernaan yang berasal dari mekanisme kerja oleh RE dan aparatus golgi, dimana keberadaan enzim pencernaan dalam membran tersebut menjadikan komposisi lisosom berbeda dengan kondisi lingkungan sekitar (*cytosol*). Kebanyakan berada dalam sel hewan yang bertanggung jawab untuk menguraikan komponen yang sudah tidak dibutuhkan sel kemudian dicerna sebagai molekul yang lebih sederhana.

Lisosom melakukan mekanisme pencernaan apabila sudah bergabung dengan bahan yang siap dicerna dan berubah dari lisosom primer menjadi lisosom sekunder. Bahan yang dicerna dapat berasal dari luar sel maupun dari dalam sel itu sendiri melalui mekanisme autolisosom. Lisosom berisi sejumlah enzim untuk mendegradasi polimer menjadi monomer sebagai sub unitnya. Sebagai contoh, *enzim*

nuclease akan menguraikan RNA dan DNA menjadi mononucleotida, protease yang akan mendegradasi protein dan peptida menjadi asam amino, *posphatase* yang akan memindahkan kompleks fosfat dari mononukleotida, fosfolipid, dan komponen yang lainnya. juga enzim-enzim yang akan menguraikan kompleks polisakarida dan glikolipid menjadi unit yang lebih kecil. Keseluruhan enzim dalam lisosom bekerja efisien pada kondisi asam sehingga seringkali disebut sebagai *asam hidrolase*.

Enzim hidrolitik dan membran lisosom dibuat oleh RE kasar yang kemudian ditransfer ke AG untuk proses lebih lanjut. Enzim hidrolitik dalam lisosom dipergunakan untuk mendaur ulang materi organik selnya sendiri (*autofagi*) menjadi monomer organik yang akan dikembalikan ke sitosol untuk digunakan lagi. Dengan adanya lisosom maka sel secara terus menerus akan memperbarui dirinya sendiri. Sel hati manusia misalnya, akan mendaur ulang setengah makromolekulnya setiap minggu.

Hubungan mekanisme kerja RE dan alat golgi meliputi struktur dan fungsi, dimana sesaat setelah protein disintesis dalam REK, maka protein-protein tersebut akan meninggalkan REK dalam vesikel transport yang selanjutnya menuju ke AG yang memiliki tiga bagian yaitu *cis*, medial, dan *trans*. Masing-masing bagian memiliki enzim berbeda yang akan memodifikasi protein sekret dan protein membran tergantung dari struktur dan tujuan akhir. Gambaran mekanisme hubungan RE, AG dan lisosom, dalam menghasilkan protein sekret serta protein yang dibutuhkan untuk organel di dalam sel secara skematis dapat dicermati dalam Gambar 4.4. sebagai berikut.



Gambar 4.5. Gambaran jalur protein dalam sel eukariotik. DNA dalam inti akan mengkode melalui mRNA yang ditransferkan menuju ribosom dalam sitosol. **Jalur sekretori, gambar kiri.**(1,2), ribosom mensintesis protein yang langsung menuju ke REK. (3) Setelah translasi lengkap dalam RE, protein akan berpindah melalui vesikula menuju ke kompleks golgi, (4a,4b) dilakukan sortir untuk jenis protein yang akan dibawa menuju ke membran plasma atau lisosom. **Jalur non sekretori, gambar kanan.** (1) sintesis protein dilakukan oleh ribosom bebas. (2) protein tanpa sekuen target terdapat dalam sitosol dan akan berada didalamnya, protein dengan dengan organel spesifik sebagai sekuen target (pink) pertama akan dilepaskan dalam sitosol, (3-6) protein kemudian dapat diimport menuju mitokondria, cloroplas, peroksisome, atau nukleus. (Sumber: Lodish,*et.al.* 2010)

RANGKUMAN

1. Sistem endomembran merupakan jalur sekretori yang melibatkan organel-organel sel bermembran yang ada di dalam sel. organel-organel sel tersebut adalah retikulum endoplasma, aparatus golgi, vesikula, vakuola, dan keluar menuju membran plasma.
2. Retikulum endoplasma (RE) terdiri dari dua jenis yaitu RE halus yang memiliki struktur tubuler dan permukaan halus. Fungsi utama REH adalah melakukan sintesis lipid, metabolisme karbohidrat, dan menawarkan obat dan racun, juga sintesis asam lemak dan *fosfolipid*. RE kasar memiliki struktur tubuler dengan permukaan kasar karena ditemplei oleh ribosom. REK memiliki fungsi utama melakukan sintesis protein, terutama protein yang dipergunakan untuk hasil sekretory.
3. Aparatus golgi merupakan satu dari organel sel yang termasuk dalam mekanisme sistem endomembran. struktur AG merupakan membran bertumpuk yang disebut sebagai sisterna, dengan dua sisi muka yaitu *cis* dan *trans*. Fungsi utama AG adalah menyempurnakan protein sekretori yang sudah terlebih dahulu disintesis dalam RE.
4. Lisosom merupakan organel sel yang banyak berisi enzim pencernaan yang berasal dari mekanisme kerja oleh RE dan aparatus golgi, dengan fungsi utama adalah melakukan degradasi terhadap molekul besar atau mendaur ulang organel sel yang sudah tidak berfungsi menjadi molekul-molekul yang lebih sederhana.

PERTANYAAN 04

1. Apabila seekor tikus putih dipaparkan dengan obat tertentu, maka apabila dibedah nampak bahwa liver tikus tersebut memiliki jumlah REH yang lebih banyak dibanding tikus normal. Jelaskan fenomena yang terjadi.
2. Berbagai protein sekret disintesis dalam REK dan dimatangkan dalam alat golgi untuk siap dieksositosiskan. Jelaskan beberapa protein sekret yang dihasilkan oleh REK.
3. Apakah perbedaan protein yang dihasilkan oleh REK dan protein yang dihasilkan oleh ribosom bebas dalam sitosol?

JAWABAN 04

1. Salah satu fungsi REH adalah menawarkan racun dan mengaktifkan kerja obat tertentu yang masuk dalam tubuh organisme. Dalam kasus tikus tersebut, karena dipaparkan oleh obat terus menerus maka sel liver akan memperbanyak jumlah REH dalam rangka meningkatkan jumlah enzim untuk menawarkan obat yang masuk.
2. Protein sekret yang disintesis dalam REK antara lain adalah protein antibodi, berbagai enzim pencernaan, dan sel-sel dalam pulau langerhans yang menghasilkan protein hormon insulin.
3. Protein yang dihasilkan oleh REK adalah protein yang sebagian besar dipergunakan untuk protein sekretori. Sedangkan protein yang dihasilkan oleh ribosom bebas akan dipergunakan untuk kebutuhan internal sel.

BAB 5

SITOSKELETON

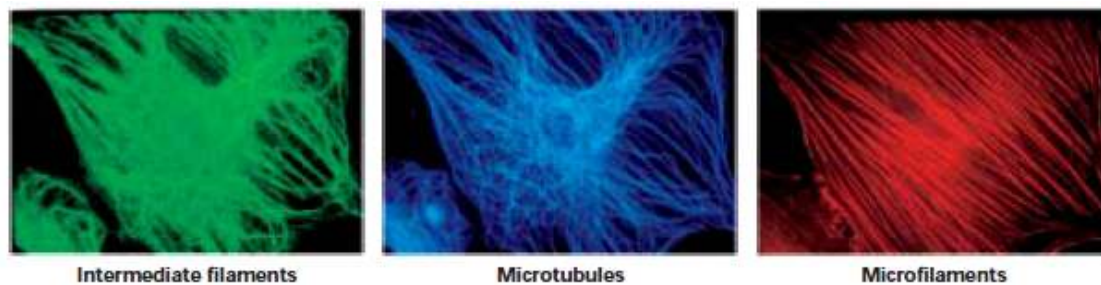
A. SITOSKELETON

Sitoskeleton atau rangka sel, merupakan bagian sel yang memiliki fungsi penting dalam pergerakan sel yang akan mempengaruhi aktivitas dan metabolisme sel baik secara individual atau jika sel sudah berada dalam suatu jaringan. Untuk sel yang uniseluler seperti bakteri, kebanyakan akan memiliki flagella sebagai alat mobilitas menunjang pergerakannya untuk mendapatkan makanan ataupun untuk membantu proses reproduksi. Sedangkan sel-sel eukariotik yang berada dalam suatu jaringan maka akan membutuhkan kontraksi sel-sel otot, perpanjangan sel-sel syaraf, penonjolan bagian sel untuk berbagai fungsi, serta membentuk dan mengatur pemisahan bagian sel saat mitosis. Dalam berbagai aktivitas tersebut, maka dibutuhkan perpindahan oleh sel, yang meliputi pembagian kromosom, pengaliran sitosol, serta transport membran vesikula-vesikula, dan makromolekul. Pergerakan internal sel tersebut merupakan bagian penting untuk pertumbuhan dan perkembangan sel yang membutuhkan mekanisme kerja dari bagian yang disebut **sitoskeleton**, yaitu serabut-serabut dalam sel yang membantu dalam pergerakan sel bersangkutan. Sitoskeleton juga berperan penting dalam pengorganisasian struktur dan aktivitas sel dengan fungsi terjemis adalah memberikan dukungan mekanis sel dan mempertahankan bentuknya.

Sitoskeleton membantu dan terlibat dalam berbagai jenis pergerakan sel yang mencakup perubahan tempat sel maupun pergerakan bagian sel yang lebih terbatas. Pergerakan tersebut umumnya membutuhkan interaksi sitoskeleton dengan protein yang disebut molekul protein motor, yang molekul tersebut termasuk juga menyebabkan sel otot berkontraksi. Misalnya adalah pergerakan silia dan flagellata. Aliran sitoplasma yang mensirkulasi materi dalam banyak sel tumbuhan merupakan jenis gerak seluler yang disebabkan oleh komponen sitoskeleton.

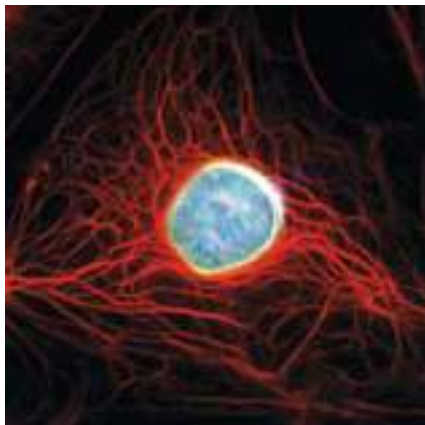
Seluruh filamen sitoskeleton adalah polimer yang panjang dari subunit-subunit protein. Pengaturan kerjasama sistem sitoskeleton secara bersama-sama antar polimer atau secara mandiri, akan mengontrol bentuk sel. pada banyak sel keberadaan sitoskeleton cenderung stabil, tetapi pada sel yang lain bentuk akan mengalami perubahan secara terus menerus. Pengurangan sitoskeleton pada beberapa bagian sel dan juga pertumbuhan pada bagian yang lainnya dapat menjadikan perubahan bentuk dan menghasilkan pergerakan bagi sel. Misalkan sel dapat mengirimkan keluar suatu bahan menuju ke permukaan sel atau kepada sel yang lain dan kemudian menarik kembali badan sel dari yang lain pada akhirnya. Sel dapat berpindah rata-rata pada jarak 20µm/ detik. Perpindahan tersebut terjadi manakala sel berada pada fase perkembangan embrionik dari organisme-organisme multiseluler untuk menyusun suatu jaringan dan selama proses pendewasaan,

termasuk bertahan terhadap infeksi, mentransportkan nutrien, dan juga menyembuhkan luka. Terdapat tiga tipe filamen penyusun sitoskeleton yang memiliki karakteristik unik dan terdistribusi dalam sel, seperti ditunjukkan pada Gambar 5.1.



Gambar 5.1. Tiga tipe filamen penyusun sitoskeleton: filamen intermediate, mikrotubul, dan mikrofilamen. (Sumber: Lodish, *et al.* 2010)

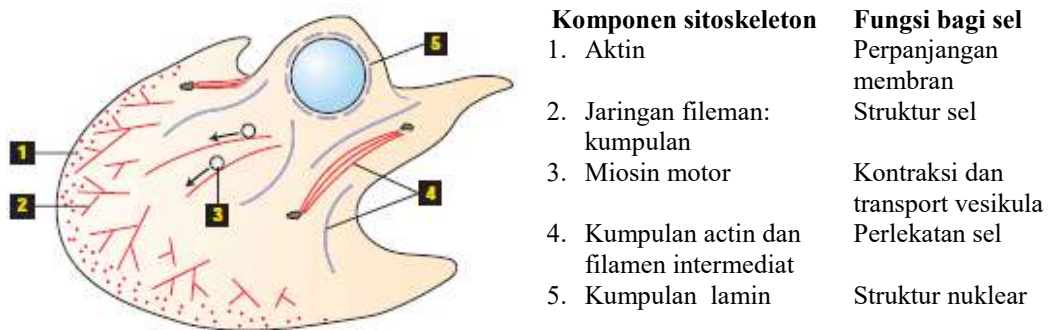
Gambar 5.1. menunjukkan tipe sitoskeleton pada sel yang sama yaitu kultur sel-sel fibroblast. Masing-masing filamen tersebut memiliki protein monomer yang spesifik sehingga membutuhkan perbedaan pewarnaan fluorecent, hijau, biru, dan merah. Ketiga bentuk filamen tersebut memberikan kontribusi dalam penyusunan bentuk sel serta pergerakannya.



Gambar 5.2. Pewarnaan dengan fluorochrome yang dilabelkan pada antibodi menunjukkan distribusi keratin dan lamin yaitu tipe filamen intermediat, yang ada di dalam sel. (Sumber: Lodish, *et al.* 2010)

Gambar 5.2. adalah sel PtK2 yang diberikan pewarnaan ganda yaitu dengan anti-lamin antibodi dan anti keratin, jaringan dari filamen intermediat lamin (biru) nampak terlihat menyelimuti pada membran inti. Sedangkan keratin sitoplasmik pada sitoskeleton (merah) nampak memangkang dari membran inti menuju ke membran plasma. Gambaran sitoskeleton tersebut menunjukkan juga bahwa selain memberikan bentuk pada sel dan transportasi, juga memberikan pegangan pada organel-organel sel untuk senantiasa berada di tempatnya dan tidak ‘melayang’ dalam sitosol.

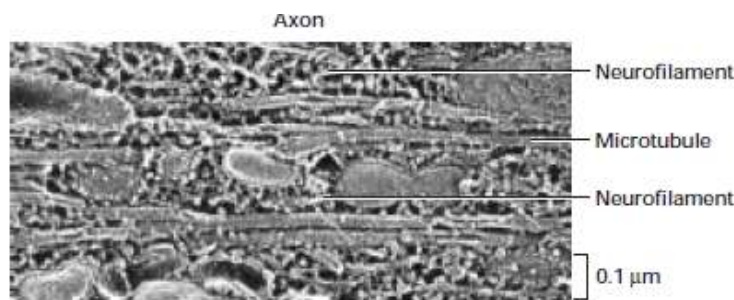
Keseluruhan mekanisme pergerakan sel membutuhkan bahan bakar berupa ATP yang dikonversikan dalam energi gerak. Sel memiliki dua hal penting dalam pergerakannya, yaitu 1) mekanisme pergerakan dengan adanya mikrofilamen dan mikrotubul yang bertanggungjawab untuk banyak perubahan bentuk sel, serta 2) mekanisme gerak yang dipelopori oleh adanya enzim yang disebut **protein motor**. Protein tersebut menggunakan ATP sebagai energi untuk membantu pergerakan banyak organel sepanjang mikrofilamen atau mikrotubul. Secara keseluruhan penyusun serabut sitoskeleton terdapat tiga bentuk utama, yaitu: mikrotubul, mikrofilamen, dan filamen intermediate. hubungan antara filamen aktin dan filamen intermediate pada sitoskeleton serta fungsinya dapat dicermati pada Gambar 5.3.



Gambar 5.3. Hubungan aktin dan filamen intermediate pada sitoskeleton dan fungsinya. 1) aktin bertanggungjawab untuk memberikan bentuk pada sel dan mengatur perpindahan. Polimerisasi dan nonpolimerisasi terjadi pada filamen aktin. 2) mengatur permukaan membran, dimana terjadi hubungan dan jalinan antara gabungan keseluruhan organisasi protein dan jaringan filamen, 3) miosin motor yang membantu memberikan bentuk. Perpindahan dalam sel dan kontraksi membran, 4) produksi oleh protein motor myosin. Aktin dan filamen intermediat bergabung dalam sel dan bergabung dengan sel lain dalam jaringan, 5) tipe lain dari filamen intemediat, yaitu nuklear lamin. bertanggungjawab dalam membangun struktur dari nukleus. (Sumber: Lodish, *et al.* 2010)

Mikrotubul

Mikrotubul terdapat dalam semua sitoplasma sel eukariotik yang berbentuk batang lurus dan berongga dengan diameter sekitar 25nm, dan panjang 200nm-25µm. Dinding tabung berongga dibangun dari protein globular yang disebut tubuling. Mikrotubul memanjang dengan menambahkan molekul tubulin di ujung-ujungnya, dan dapat dibongkar serta tubulinnya dipergunakan untuk membangun mikrotubul dibagian mana saja dalam sel.



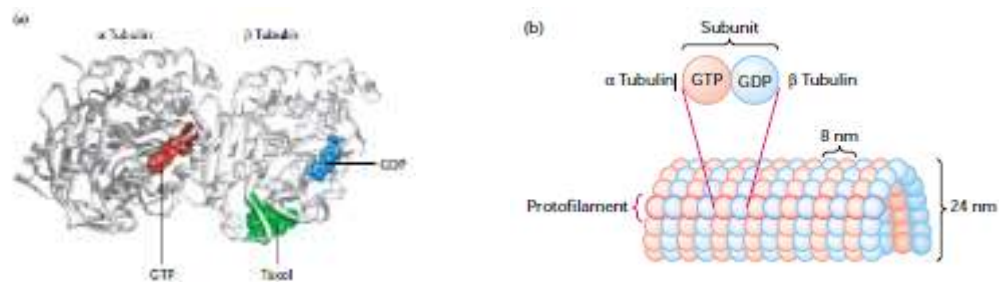
Gambar 5.4. Hasil pengamatan mikroskop elektron yang menampakkan mikrotubul dan filamen intermediate pada sel axon neuronal. (Sumber: Lodish, *et al.* 2010)

Gambar 5.4. menunjukkan neurofilament dan mikrotubul pada axon katak yang dibekukan cepat dan diamati. Nampak mikrotubul yang memanjang dengan ukuran diameter berkisar 24nm, dan juga filamen intermediate dengan diameter berkisar 10nm. Terkadang terjadi koneksi dari dua tipe sitoskeletal tersebut membentuk serabut.

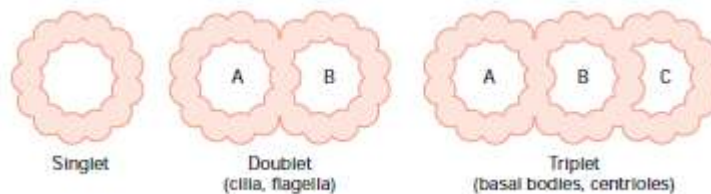
Dalam menunjang pergerakan sel maka mikrotubul terorganisasi dalam aturan sistem struktur spesial yang disebut *microtubule-organizing center* (MTOC). MTOC akan memberikan arah untuk pergerakan vesikula, dan orientasi organel dalam sitoplasma. Hal ini disebabkan karena transport vesikula dan organel bergerak sepanjang mikrotubul sehingga MTOC bertanggungjawab untuk keseimbangan polaritas sel sekaligus proses pembagian sitoplasma menjadi dua selama interfase dan mitosis sel.

Sel berisi dua populasi mikrotubul, yaitu pada kondisi stabil adalah mikrotubul yang panjang dan kondisi tidak stabil yaitu mikrotubul yang pendek. Mikrotubul tersebut termasuk silia dan flagel, yang merupakan perpanjangan dari membran plasma sebagai bagian yang melewati permukaan epitel untuk membantu sperma berenang, atau mendorong sel telur keluar menuju *oviduct*.

Struktur mikrotubul tersusun dari tubulin subunit yang terdiri dari heterodimer antara α dan β tubulin. Keduanya memiliki 55.000 monomer yang ditemukan dalam sel eukariotik dan tersusun secara tepat. Dalam mikrotubul terjadi interaksi secara lateral dan longitudinal antara subunit tubulin yang bertanggungjawab untuk membangun bentuk tubulernya. Hubungan longitudinal terjadi antara kontak akhir yang berbatasan dengan bagian kepala menjadi struktur protofilamen. Masing-masing protofilamen akan tersusun ulang setiap 8nm. Interaksi lateral yang membentuk protofilamen akan berasosiasi per bagian menjadi lembaran yang memutar menjadi silinder-yaitu sebuah mikrotubul. Kepala hingga ekor dengan struktur α dan β tubulin monomer dalam protofilament tersebut menyusun dinding mikrotubul sehingga memiliki polaritas. Mikrotubul dalam sel dapat meliputi bentuk singlet, doublet (cilia, flagella), dan triplet (basal bodi, dan sentriol).



c)

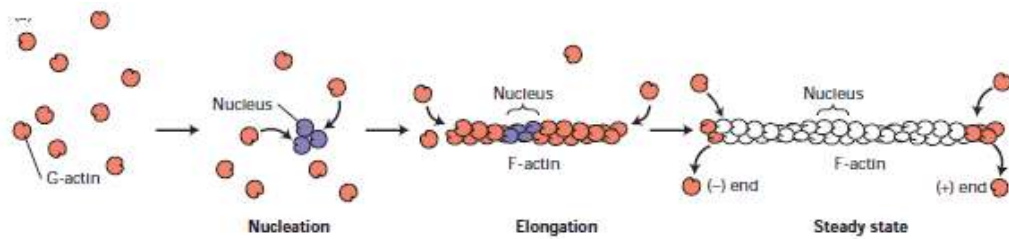


Gambar 5.5. Struktur mikrotubul. a) diagram pita subunit tubulin dimer. GTP merupakan struktur α dan GDP merupakan struktur β tubulin. b) organisasi subunit tubulin dalam mikrotubul. Subunit bergabung menyusun protofilamen, yang tersusun perbagian menjadi dinding mikrotubul. c) struktur singlet, doublet, dan triplet mikrotubul. (Sumber: Lodish, *et al.* 2010)

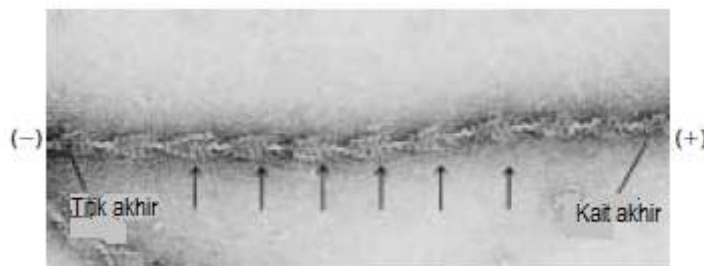
Struktur dan fungsi Filamen Aktin (Mikrofilamen)

Filamen aktin yang disebut juga sebagai mikrofilamen karena tersusun dari molekul *aktin* yaitu suatu protein globular. Filamen aktin merupakan protein intraseluler dengan jumlah yang berlimpah dalam sel eukariotik, dalam sel otot misalnya, terdapat 10% filamen aktin dari seluruh total berat sel, termasuk dalam sel selain otot yang terdapat 1-5% dari seluruh protein yang ada. Aktin terdiri dari monomer globular yang disebut G-aktin dan filamen polimer yang disebut F-aktin. Masing-masing molekul aktin tersebut berisi ion Mg^{2+} yang secara kompleks berikatan dengan ATP atau ADP. Keberadaan ATP dan ADP yang terikat dengan G-aktin menyempurnakan konformasi protein sebagai molekul nukleotida yang memiliki fungsi. Kenyataannya, tanpa ikatan nukleotida G aktin akan terdenaturasi dengan cepat.

Kondisi keberadaan ion-ion Mg^{2+} , K^+ , atau Na^+ dalam larutan di sekitar G-aktin akan menginduksi polimerisasi G-aktin menjadi filamen F-aktin. Proses ini dapat berbalik dengan terurainya F-aktin menjadi G-aktin ketika kondisi ion dalam larutan sekitar menurun. Kemampuan perubahan tersebut menjadi hal penting dalam struktur aktin secara keseluruhan, dan berpengaruh terhadap pergerakan sel.



Gambar 5.6. Polimerisasi G-aktin melalui 3 fase. Fase awal, fase nukleasi, monomer ATP G-aktin(merah) secara perlahan membentuk kompleks aktin yang stabil (ungu). Nuklei-nuklei tersebut secara cepat memanjang pada fase kedua karena penambahan subunit di bagian akhir filamen. Fase ketiga, akhir filamen akan menjadi kokoh dengan adanya monomer ATP-G aktin. (Sumber: Lodish, *et al.* 2010)



Gambar 5.7. Penelitian untuk menunjukkan polaritas dari filamen aktin (Sumber: Lodish, *et al.* 2010)

Gambar 5.7. adalah kepala myosin S1 yang mengikat subunit aktin selama penyusunannya. Ketika subunit-subunit tersebut saling berikatan pada filamen, masing-masing S1 nampak tersusun seperti spiral disepanjang filamen. Pelapisan kepala myosin ini akan menghasilkan susunan seperti ditunjukkan oleh tanda panah pada gambar, yang secara mudah dapat dikenali sebagai filamen. Polaritas pada ujung-ujung seperti nampak di gambar menunjukkan poin (-) di akhir dan pada kait akhir yang (+).

Filamen aktin dibutuhkan di banyak tempat dalam sel yang akan terorganisasi membentuk sitoskeleton dan tidak mengalami perubahan, seperti sarkomer otot atau yang terdapat pada membran eritrosit. Kondisi polimerisasi dan depolarisasi aktin pada sel menjadikan penyebab adanya banyak jenis pergerakan pada sel. Aktin membentuk jaringan dalam sel dan saling melintas secara teratur sesuai kebutuhan dan jenis sel. Selain aktin dalam pergerakan sel terdapat struktur yang disebut *myosin* yang terdiri dari satu atau dua rantai polimer protein yang secara umum akan mengatur banyak fungsi pergerakan. *Myosin* memiliki struktur kepala, leher, dan ekor yang ditemukan pada banyak jenis myosin.

Pergerakan sel memiliki banyak variasi dan menjelaskan bahwa jenis filamen aktin dengan myosin mengatur pergerakan tertentu, seperti cytokinesis dan kontraksi otot. Pergerakan sel yang lain adalah transport vesikula, pembentukan membran, dan pergerakan kromosom, yang akan membutuhkan jenis myosin yang lain, atau

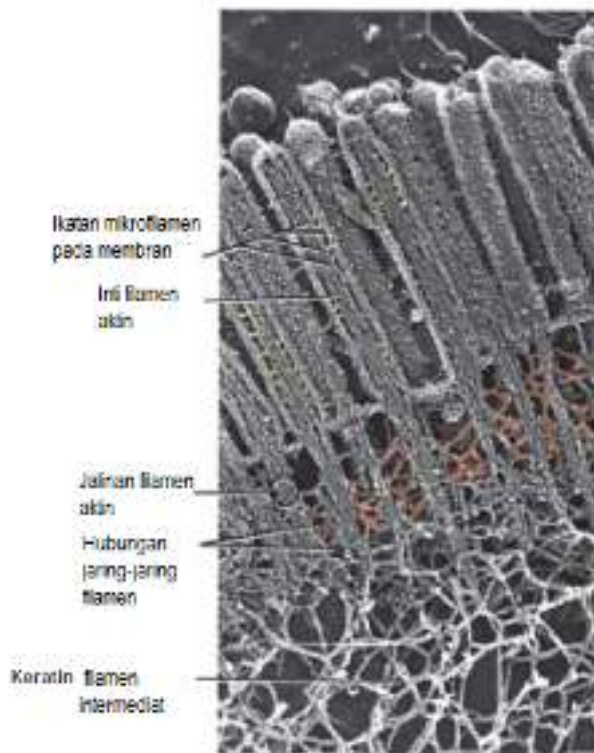
polimerisasi aktin. Kontraksi, merupakan jenis pergerakan sel yang merupakan hasil dari interaksi aktin dan myosin II, dan banyak terdapat pada sel-sel otot skeletal. Struktur myosin yang beragam dengan berat molekul, ukuran, serta aktivitas pergerakannya dalam sel dapat dicermati pada Tabel 5.1. sebagai berikut:

Tabel 5.1. Jenis-jenis myosin yang dibedakan berdasarkan berat molekul, struktur, ukuran, dan aktivitas pergerakannya dalam sel. (Sumber: Lodish,*et al.* 2010)

Type	Heavy Chain (MW)	Structure	Step Size (nm)	Activity
I	110,000-150,000		10-14	Membrane binding, endocytic vesicles
II	220,000		5-10	Filament sliding
V	170,000-220,000		35	Vesicle transport
VI	140,000		50	Endocytosis
XI	170,000-260,000		35	Cytoplasmic streaming

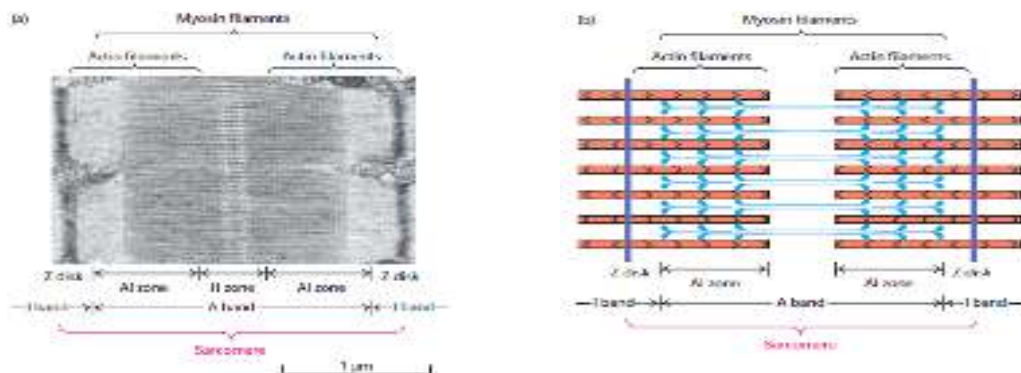
Berlawanan dengan peran mikrotubul untuk menahan tekanan, maka mikrofilamen dalam sitoskeleton berfungsi untuk menahan tegangan (gaya tarik). Dengan bergabung bersama protein yang lain, mikrofilamen akan membentuk jalinan tiga dimensi dalam membran plasma sehingga membantu memberikan bentuk bagi sel. Pada sel hewan yang memiliki spesialisasi untuk mengangkut materi melintasi membran plasma, maka berkas mikrofilamen akan membentuk inti mikrovili, yaitu tonjolan halus yang berfungsi meningkatkan luas permukaan sel, seperti nampak pada Gambar 5.8.

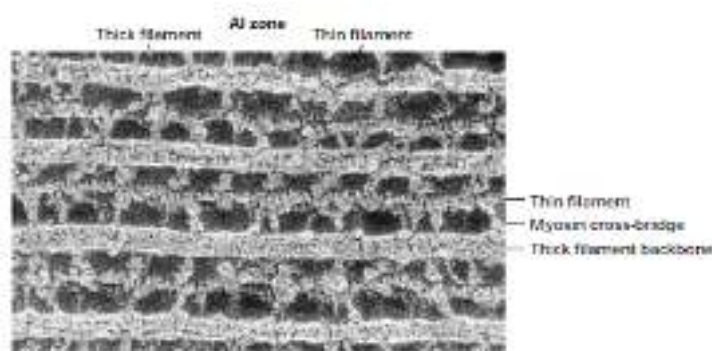
Mikrofilamen memiliki peran juga dalam pergerakan, termasuk kontraksi sel otot. Ribuan filamen aktin disusun sejajar satu sama lain sepanjang sel otot yang diselingi dengan filamen yang lebih tebal yang terbentuk dari protein yang disebut **miosin**. Kontraksi sel otot terjadi karena filamin aktin dan miosin yang saling meluncur melewati yang lain sehingga memperpendek selnya. Contoh kontraksi setempat karena pergerakan aktin miosin adalah gerakan amoeboid, dimana sel akan bergerak sepanjang permukaan dengan cara memanjang melalui adanya *pseudopodia*. Contoh lain adalah pada pergerakan sitoplasma dalam sel tumbuhan secara melingkar (sirkuler) untuk mempercepat distribusi materi dalam sel.



Gambar 5.8. Gambaran sel epitel pada usus. Mikrofil, memproyeksikan membran plasma, yang melingkupi seluruh permukaan sel epitel. Seberkas mikrofilamen terletak pada dasar dari masing-masing mikrovili yang menjadikan struktur tersebut stabil. (Sumber: Lodish, *et al.* 2010).

Sel-sel otot memiliki spesialisasi fungsi yang erat kaitannya dengan pergerakan melalui kontraksi. Sel-sel otot harus berkontraksi dan kembali normal secara cepat, dan terjadi terus menerus dalam waktu yang lama sehingga membutuhkan energi yang cukup selama proses pergerakan dengan kontraksi tersebut. Tipe sel-sel otot secara khusus disebut **myofiber**, dengan besar yang dilihat dari panjang 1-40 nm dan lebar adalah 10-50µm. Sitoplasma akan menyatukan secara berulang filamen tersebut dalam struktur yang disebut sebagai **sarkomer**. Sarkomer terdiri dari dua tipe filamen yaitu filamen yang di tengah, terdiri dari myosin II dan filamen tipis yang terdiri dari filamen aktin, seperti nampak pada Gambar 5.9.





Gambar 5.9. Struktur sarcomer. a) daerah Z dengan warna terang merupakan filamen aktin. Pita A merupakan daerah dengan adanya myosin pada thick filamen. b) model sarkomer. c) menunjukkan aktin-miosin yang saling berseberangan pada daerah A1 terlihat di sel otot insektisida. (Sumber: Lodish,*et al.* 2010).

Pergerakan kontraksi sel-sel otot dipengaruhi oleh peningkatan konsentrasi Ca^{2+} dalam sitosol. Konsentrasi Ca^{2+} dalam sitosol sel-sel selain sel otot cenderung rendah, yaitu di bawah $0,1 \mu\text{M}$. Sebaliknya, pada sel-sel otot, rendahnya level Ca^{2+} dalam sitosol akan menyebabkan pengaturan secara khusus oleh Ca^{2+} ATPase untuk terus menerus memompa ion-ion Ca^{2+} dari sitosol ke dalam *sarcoplasmic reticulum* (SR), yaitu retikulum endoplasmic khusus yang ada dalam sel-sel otot. Aktivitas ini secara terus menerus akan menjadikan tempat penyimpanan Ca^{2+} dalam SR.

Struktur dan fungsi Filamenintermediate

Filamen intermediate (FI) biasa ditemukan pada seluruh sel hewan dan tidak terdapat pada tanaman dan fungi. Penamaan FI didasarkan pada diameternya (8-12nm) yang lebih besar dibanding mikrofilamen tetapi lebih kecil dibanding mikrotubul. FI memiliki spesialisasi khusus dalam hal menahan tarikan dengan banyak jenis yang beragam, dimana setiap jenisnya disusun dari subunit molekuler yang berbeda dari keluarga protein yang beragam yang termasuk dalam *keratin*. FI merupakan struktur sitoskeleton yang lebih permanen dibandingkan mikrotubul dan mikrofilamen, karena sering dibongkar pasang untuk berbagai macam penyusun bagian sel.

FI berperan penting dalam memperkuat bentuk sel dan menetapkan posisi organel tertentu dalam sel. Misalkan nukleus yang umumnya terletak pada suatu tempat di tengah sel karena peran FI, dan cabang-cabang FI yang membentang dalam sitoplasma. FI juga menyusun lamina nukleus (warna biru, pada Gambar 5.2.) yang berfungsi melapisi bagian dalam selubung bukleus.

Kerjasama FI dengan inti dan membran plasma menunjukkan bahwa fungsi terkait dengan struktur. Pada sel-sel epitel, FI berfungsi dalam menunjang membran plasma yang akan melakukan hubungan dengan sel-sel yang lain atau dengan matriks ekstraseluler. Pada sel-sel epidermal (selain pada lapisan kulit) dan axons pada

neuron, FI terdapat 10 kali lebih banyak dibanding mikrofilamen atau mikrotubul, komponen yang diketahui juga menyusun sitoskeleton.

Pada vertebrata komposisi FI merupakan famili α protein helical yang ditemukan dalam sitoplasma jaringan yang berbeda dan dalam membran inti. FI memiliki banyak subunit molekuler berbeda dari keluarga protein dengan berat molekul beragam yang disebut **lamina**, dengan tiga jenis lamina yaitu A, B, dan C yang spesial terdapat dalam inti. Jenis FI yang lain adalah **keratin** yang banyak terdapat pada sel-sel epitel. Banyaknya ragam FI dalam sel dapat dicermati pada Tabel 5.2.

Tabel 5.2. Filamen intermediat (FI) pada mamalia. Menunjukkan variasi dalam jenis dan berat molekul (MW), lebih dari 15 isoforms terdiri dari keratin asam dan basa yang ditemukan. (Sumber: Lodish,*et al.* 2010).

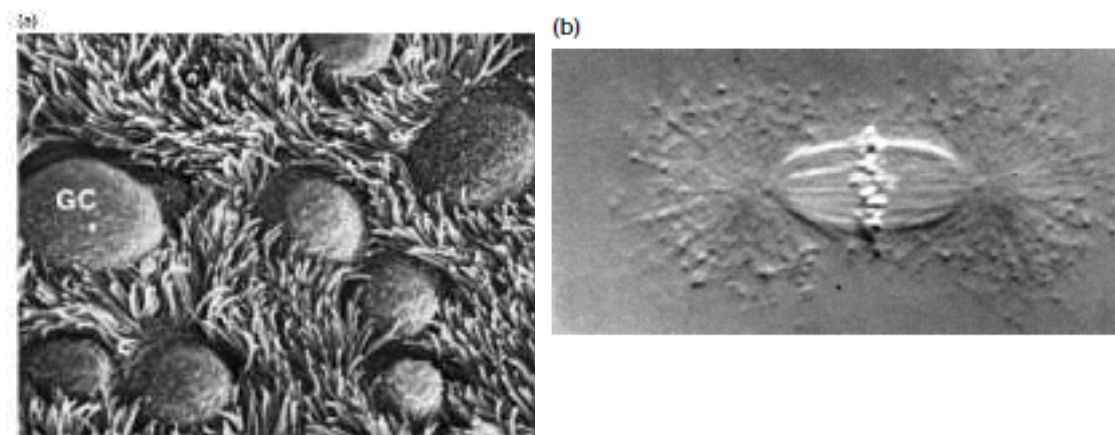
IF Protein	MW (10^{-3}) ^a	Filament Form	Tissue Distribution
NUCLEAR LAMINS			
Lamin A	70	Homopolymer	Nucleus
Lamin B	87	Homopolymer	Nucleus
Lamin C	67	Homopolymer	Nucleus
KERATINS^b			
Acidic keratins	40–57	Heteropolymers	Epithelia
Basic keratins	53–67	Heteropolymers	Epithelia
TYPE III INTERMEDIATE FILAMENTS			
Vimentin	57	Homo- and heteropolymers	Mesenchyme (fibroblasts)
Desmin	53	Homo- and heteropolymers	Muscle
Glial fibrillary acidic protein	50	Homo- and heteropolymers	Glial cells, astrocytes
Peripherin	57	Homo- and heteropolymers	Peripheral and central neurons
NEURIFILAMENTS			
NF-L	62	Homopolymers	Mature neurons
NF-M	102	Heteropolymers	Mature neurons
NF-H	110	Heteropolymers	Mature neurons
Intemexin	66	—	Developing CNS

Silia dan Flagella

Silia dan flagella merupakan alat bantu pergerakan yang memiliki susunan khusus mikrotubula, dan terdapat pada sel eukariotik untuk membantu proses pergerakan. Banyak organisme uniseluler bergerak di air dengan bantuan silia dan flagellata. Contoh yang lain adalah sperma hewan, algae, dan sejumlah tumbuhan memiliki flagella. Terkadang silia dan flagella terdapat pada permukaan seluruh sel yang berada pada suatu jaringan, sehingga membantu pergerakan materi yang melewati jaringan tersebut. Contoh adalah pada lapisan batang tenggorokan yang

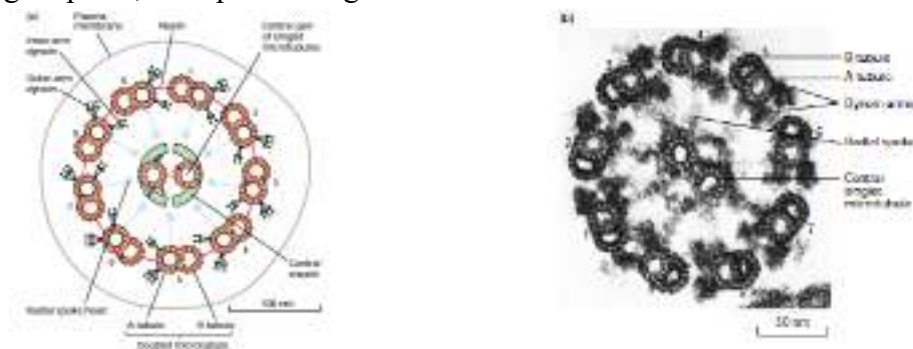
bersilia akan menggerakkan lendir yang menangkap kotoran-kotoran yang masuk untuk bisa keluar dari paru-paru.

Silia muncul dalam jumlah yang banyak pada permukaan sel dengan diameter 0,25 μm dengan panjang sekitar 2-20 μm . Sedangkan flagell memiliki diameter sama dengan silia tetapi lebih panjang yaitu 10-200 μm dengan jumlah terbatas hanya satu atau beberapa pada setiap sel. Pola pergerakan silia mirip seperti dayung dengan tenaga berganti-ganti dan kibasan balik yang menghasilkan gaya tegak lurus terhadap sumbu siliannya. Sedangkan pergerakan flagel berombak-ombak menghasilkan gaya yang searah dengan sumbu flagel.



Gambar 5.10. Pengamatan dengan teknik mikroskopik untuk memvisualisasikan struktur mikrotubul. (Sumber: Lodish, *et al.* 2010).

Gambar 5.10. menunjukkan struktur mikrotubul, yang pada a) permukaan dari oviduct kelinci dengan pengamatan menggunakan mikroskop scanning elektron (SEM). Mikrotubul yang juga dilingkupi dengan silia, dan berisi populasi mikrofilili dan aktin pada permukaan sel-sel sekretori. Pergerakan silia tersebut akan membantu mendorong telur untuk turun sampai ke oviduct. b) Isolasi yang dilakukan pada fase mitosis dan diamati dengan teknik *differential interference contrast* (DIC) menggunakan mikroskop. Nampak benang-benang spindel yang menarik kromosom pada bagian pusat, merupakan fungsi lain dari mikrotubul.



Gambar 5.11. Struktur *axoneme*. a) diagram melintang flagela yang menunjukkan struktur keseluruhan. Lengan dynein dan bagian radial dengan bagian kepala yang dempet dengan pasangan pusat dari singlet mikrotubul. b) potongan melintang bagian silia. (Sumber: Lodish, *et al.* 2010)

Gambar 5.11. menunjukkan struktur axoneme yang memiliki karakteristik 9+2 dan merupakan susunan mikrotubul yang terlihat dari irisan melintang dan pengamatan dengan mikroskop elektron. Masing-masing soublet mikrotubul terdiri dari tubul A dan tubul B, dan sebagai organel pelengkap pada sel, maka axonema terikat pada tubuh basal atau *basal body*. Dengan sembilan pasang triplet mikrotubul, maka tubuh basal memegang peranan penting untuk mengatur pertumbuhan dari *axoneme*.

Perbedaan silia dan flagella terutama dalam hal panjang, jumlah per sel, dan pola kibasan. Akan tetapi silia dan flagella memiliki kesamaan dalam struktur khusus mikrotubul yang disebut *axonema* (Gambar 5.11). Struktur tersebut terdiri dari sembilan doublet mikrotubul, yang secara bersama-sama membentuk struktur melingkar dengan dua mikrotubul tunggal yang terdapat di tengah. Lengan memanjang tiap doublet mikrotubul ke doublet berikutnya merupakan molekul protein motor yang disebut *dynein* dan bertanggungjawab untuk pergerakan membelok silia dan flagel.

RANGKUMAN

1. Sitoskeleton atau rangka sel, merupakan bagian sel yang memiliki fungsi penting dalam pergerakan sel yang akan mempengaruhi aktivitas dan metabolisme sel baik secara individual atau jika sel sudah berada dalam suatu jaringan.
2. Terdapat tiga tipe filamen penyusun sitoskeleton yang memiliki karakteristik unik dan terdistribusi dalam sel, yaitu filamen intermediate, mikrotubul, dan mikrofilamen.
3. Mikrotubul terdapat dalam semua sitoplasma sel eukariotik yang berbentuk batang lurus dan berongga dengan diameter sekitar 25nm, dan panjang 200nm-25µm. fungsi mikrotubul adalah menunjang pergerakan sel, yang terorganisasi dalam aturan sistem struktur spesial yang disebut *microtubule-organizing center* (MTOC).
4. Filamen aktin atau *mikrofilamen* merupakan protein intraseluler dengan jumlah yang berlimpah dalam sel eukariotik. Struktur filamen aktin terdiri dari monomer globular yang disebut G-aktin dan filamen polimer yang disebut F-aktin.
5. Filamen intermediate (FI) memiliki diameter 8-12nm yang lebih besar dibanding mikrofilamen tetapi lebih kecil dibanding mikrotubul. FI memiliki spesialisasi fungsi khusus untuk menahan tarikan dengan banyak jenis yang beragam, dimana setiap jenisnya disusun dari subunit molekuler yang berbeda dari keluarga protein yang beragam yang termasuk dalam *keratin*.
6. Silia dan flagella merupakan alat bantu pergerakan yang memiliki susunan khusus mikrotubula, dan terdapat pada sel eukariotik untuk membantu proses pergerakan.

PERTANYAAN 05

1. Komponen apa sajakah penyusun sitoskeleton? Dan bagaimanakah koordinasi kerja masing-masing komponen tersebut dalam menunjang mekanisme kerja sitoskeleton?
2. Saat ada dua organisme yang bersilia dan berflagellata diletakkan dalam satu medium dengan komposisi yang sama, manakah yang lebih cepat mendapatkan makanan dan apa alasannya?
3. Jelaskan perbedaan struktur dan fungsi filamen intermediet dibanding mikrotubul dan mikrofilamen.

BAB 6

MITOKONDRIA DAN KHLOROPLAS

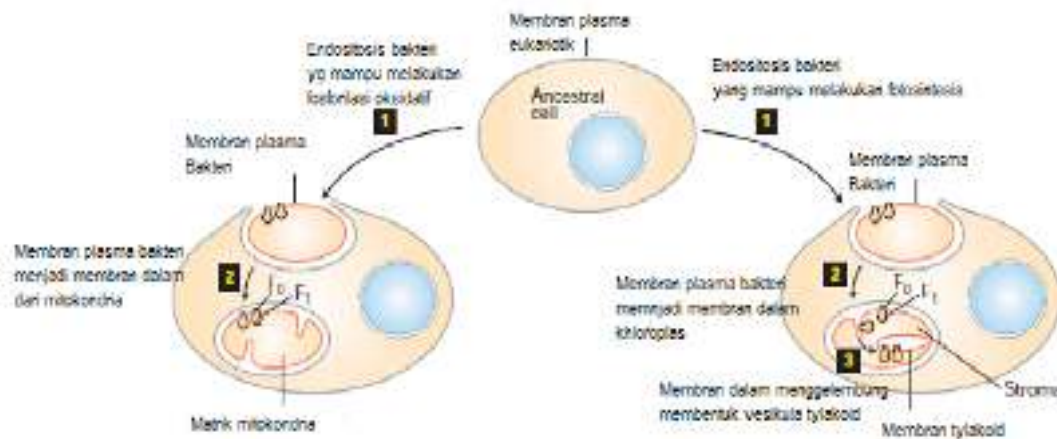
A. PERSAMAAN SERTA PERBEDAAN MITOKONDRIA DAN KHLOROPLAS

Sel-sel eukariotik memiliki organel yang mampu mengubah energi menjadi bentuk-bentuk yang dapat dipergunakan sel untuk melakukan mekanisme kerja serta aktifitasnya, yaitu mitokondria dan khloroplas. Energi yang dibutuhkan oleh sel tersebut didapatkan dari hasil sintesis dan transfer energi bebas melalui mekanisme sistem biologi berupa *adenosin triphosphat* (ATP). Organel yang bertanggungjawab untuk menghasilkan energi tersebut adalah mitokondria dan khloroplas. **Mitokondria** melakukan respirasi seluler, dengan proses katabolik yang menghasilkan ATP dengan mengekstraksi energi dari gula, lemak, dengan bantuan oksigen dan terdapat baik pada sel-sel hewan maupun sel-sel tumbuhan. **Khloroplas** yang dominan terdapat pada tumbuhan dan alga merupakan tempat dilakukannya fotosintesis dengan mengubah energi matahari menjadi energi kimia untuk menjalankan sintesis senyawa organik dari karbondioksida dan air.

Sel eukariotik melakukan respirasi seluler, dengan mengkonsumsi oksigen sebagai reaktan bersama-sama dengan bahan organik dengan organel utama yang berperan adalah mitokondria. Secara sederhana proses respirasi seluler adalah bergabungnya senyawa organik dengan oksigen yang kemudian akan menghasilkan karbondioksida, air dan energi. Mitokondria pada sel eukariotik tersebut menggunakan produk organik dari fotosintesis sebagai bahan bakar untuk respirasi seluler yang juga membutuhkan oksigen yang dihasilkan oleh fotosintesis. Respirasi memanen energi yang tersimpan dalam molekul organik untuk menghasilkan ATP, yang menggerakkan sebagian besar kerja seluler. Hasil akhir respirasi, karbondioksida dan air, merupakan bahan yang dipergunakan khloroplas sebagai bahan mentah untuk fotosintesis. Konsep tersebut menunjukkan bahwa unsur kimiawi yang penting dalam sistem kehidupan bisa didaur ulang, tetapi energi yang dihasilkan tidaklah demikian. Energi tersebut akan mengalir dalam ekosistem sebagai cahaya matahari (untuk membantu fotosintesis) dan kemudian meninggalkan ekosistem dalam bentuk panas.

Mitokondria, khloroplas, dan bakteri merupakan bentukan hasil evolusi. Dalam bakteri fotosintesis dan fosforilasi oksidatif terjadi pada membran plasma. Analisis

dari sekuensing dan transkripsi dari mitokondria dan DNA khloroplas memberikan alasan terhadap hipotesis populer adanya organel awal bermembran yang kemudian melalui proses endositosis bakteri sehingga mampu menghasilkan energi dengan cara fosforilasi oksidatif dan fotosintesis pada bentukan bakteri yang baru. Hipotesis yang disebut endosimbiosis tersebut menyatakan bahwa membran dalam mitokondria berasal dari membran plasma bakteri dengan protein globular (F_1) yang masih berada pada permukaan sitosol dari permukaan membran tylakoid yang merupakan permukaan dari khloroplas, seperti nampak pada Gambar 6.1.

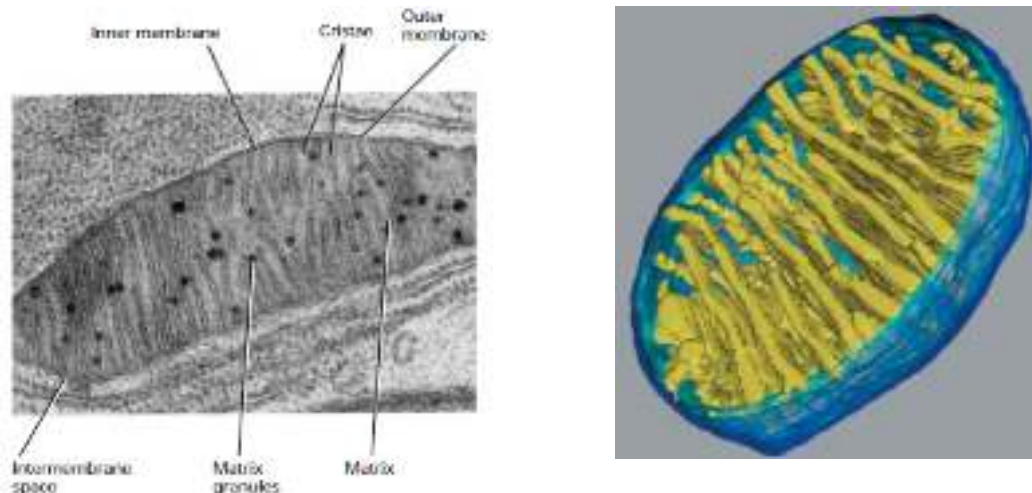


Gambar 6.1. Teori evolusi dari mitokondria dan khloroplas berdasarkan hipotesis endosimbiosis. (Sumber: Lodish, *et al.* 2010)

Gambar 6.1. menjelaskan bahwa permukaan membran yang berada pada area permukaan sitosol, merupakan bagian yang juga terdapat pada bagian permukaan eksoplasma. Endositosis bakteri merupakan keturunan dari sel eukariotik yang akan menjadikan organel dengan dua membran, yaitu membran luar diturunkan dari membran plasma eukariotik dan membran dalam berasal dari membran bakteri itu sendiri. Subunit F_1 *ATP synthase*, berada pada permukaan sitosol dari membran bakteri, yang kemudian permukaan matrik tersebut akan berkembang menjadi mitokondria (gambar 6.1 sebelah kiri) atau khloroplas (gambar 6.1. sebelah kanan). Gelembung vesikula dari membran dalam khloroplas, terjadi selama perkembangan khloroplas dalam tumbuhan, yang akan menjadikan vesikula thylakoid dengan subunit F_1 yang merupakan bagian dari bagian permukaan sitosol, dan merupakan permukaan stroma khloroplas.

B. STRUKTUR DAN FUNGSI MITOKONDRIA

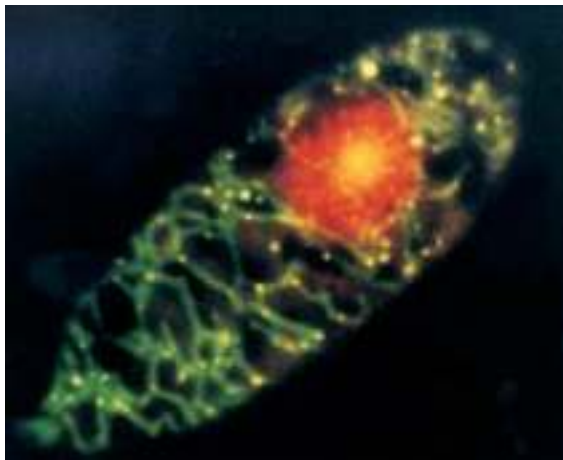
Secara struktur mitokondria terdiri dari dua membran, yaitu membran luar yang nampak halus serta membran dalam yang berlekuk dan disebut sebagai *cristae*. Kedua membran tersebut memiliki komposisi dan fungsi yang berbeda. Membran luar terdiri dari 50% lemak dan 50% protein, sedangkan membran dalam dengan komposisi 20% lemak dan 80% protein dengan sifat yang kurang permeabel dibanding membran luar.



Gambar 6.2. Gambaran mikroskop elektron untuk mitokondria. Dan model komputer gambaran tiga dimensi mitokondria yang berasal dari otak ayam. (Sumber: Lodish, *et al.* 2010)

Gambar 6.2. menunjukkan struktur mitokondria dengan membran dalam yang disebut *cristae* dikelilingi oleh matriks yang akan menyediakan sumber yang dibutuhkan untuk *fosforilasi oksidatif*.

Mitokondria merupakan organel besar yang terdapat dalam sel, terkadang sel-sel tertentu dapat memiliki mitokondria yang mencapai 25% dari total volume sitoplasma. Mitokondria terdapat dalam sel dengan jumlah beragam terkait dengan aktivitas sel. Ada sel yang hanya memiliki satu mitokondria besar dan tunggal, tetapi lebih banyak sel yang memiliki mitokondria dalam jumlah ratusan dan bahkan ribuan dalam selnya. Pengamatan menggunakan mikroskop elektron menunjukkan bahwa mitokondria memiliki DNA yang nampak jelas dengan pewarnaan *fluorescence*.



Gambar 6.3. Teknik pewarnaan ganda pada banyak mitokondria dan molekul DNA yang sedang tumbuh dan terdapat pada sel *Euglena gracilis*. (Sumber: Lodish, *et al.* 2010)

Gambar 6.3. menunjukkan hasil pewarnaan untuk menunjang pengamatan mitokondria pada sel *Euglena gracilis*, dengan pewarnaan lebih dari satu jenis warna fluoresence. Sel tersebut diberi perlakuan campuran dengan dua kali pewarnaan: *ethium bromide*, yang akan terikat pada DNA dan memancarkan warna merah jingga, serta DiOC6, yang secara khusus akan masuk dan terserap dalam mitokondria dan memancarkan warna hijau. Visualisasi dari pengamatan tersebut menunjukkan bahwa pada daerah nukleus (yang memancarkan warna merah) nampak banyak dikelilingi oleh mitokondria. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa dalam satu sel tergantung pada aktifitas dan metabolisme sel tersebut dapat memiliki mitokondria dengan jumlah yang cukup banyak.

Proses dihasilkannya energi berupa ATP melalui mekanisme respirasi seluler dilakukan dengan tiga tahapan penting, yaitu: 1) glikolisis, 2) siklus krebs, dan 3) rantai transport elektron serta *fosforilasi oksidatif*. Dua tahapan pertama merupakan jalur katabolik yang merupakan penguraian glukosa dan bahan organik lainnya. *Glikolisis*, terjadi dalam sitosol mengawali perombakan dengan pemecahan glukosa menjadi dua molekul senyawa yang disebut piruvat. *Siklus krebs*, rantai transport elektron serta *fosforilasi oksidatif*, yang terjadi dalam matriks mitokondria menyempurnakan sintesis ATP dengan menguraikan turunan piruvat menjadi karbondioksida.

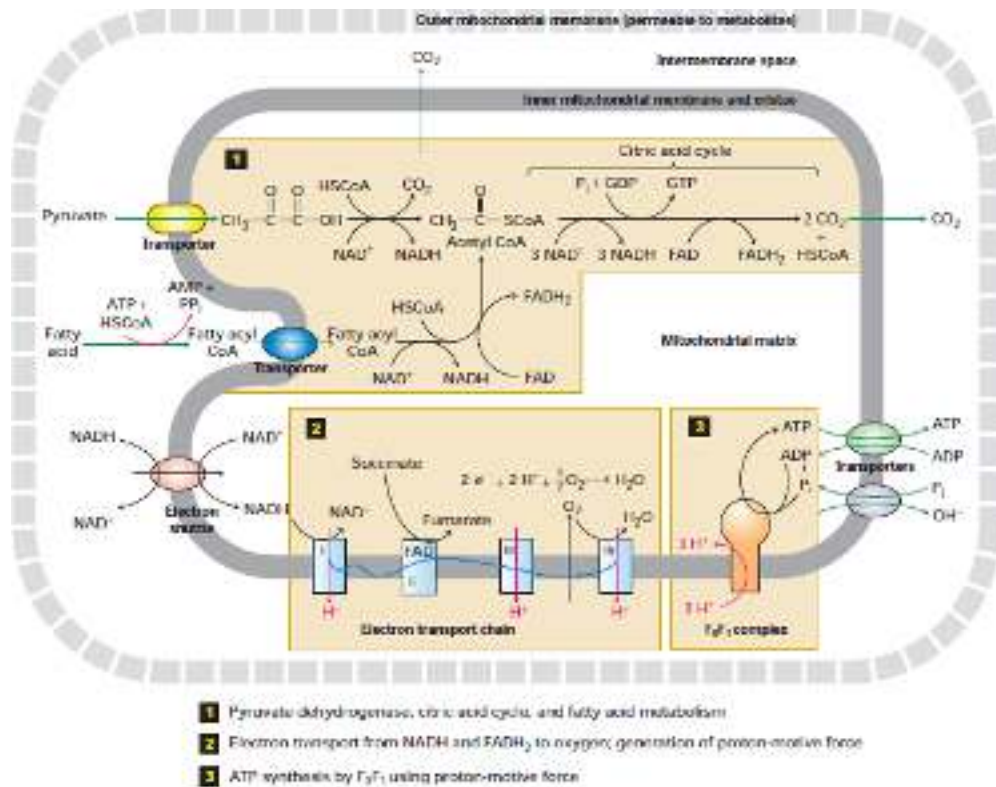
Tahap glikolisis dan siklus krebs merupakan reaksi redoks dengan enzim *dehidrogenase* yang mentransfer elektron dari substrat ke NAD^+ dan membentuk NADH. Saat langkah ketiga, rantai transport elektron menerima elektron dari produk hasil perombakan kedua langkah sebelumnya (biasanya, melalui NADH) dan melewatkan elektron tersebut dari satu molekul ke molekul lainnya. Pada akhir rantai

transport, elektron digabungkan dengan ion hidrogen dan oksigen molekuler untuk membentuk air. Energi yang dilepaskan pada setiap langkah rantai tersebut disimpan dalam bentuk yang digunakan oleh mitokondria untuk membuat ATP. Mekanisme penghasilan ATP tersebutlah yang disebut sebagai *fosforilasi oksidatif* karena sintesis digerakkan oleh reaksi redoks yang mentranfer elektron dari makanan ke oksigen. Tempat dilakukannya transport elektron dan fosforilasi oksidatif adalah pada membran dalam mitokondria. Dari fosforilasi oksidatif akan dihasilkan 90% ATP melalui mekanisme respirasi tersebut.

Respirasi seluler dengan penggabungan hidrogen dan oksigen menjadi air berasal dari bahan molekul organik serta respirasi melalui rantai transport elektron untuk memecah jatuhnya elektron ke oksigen menjadi beberapa langkah energi. Rantai transport elektron terdiri atas sejumlah molekul, yang sebagian besar adalah protein yang berada dalam membran dalam mitokondria.

Transfer elektron dari NADH ke oksigen merupakan reaksi eksergonik, melalui langkah berurutan (*kaskade*) suatu elektron yang menuruni rantai satu molekul ke molekul pembawa berikutnya. Penyebab elektron tetap bergerak adalah karena setiap molekul protein pembawanya lebih elektronegatif dibanding molekul pembawa sebelumnya. Pada bagian dasar rantai adalah oksigen yang memiliki afinitas tinggi terhadap elektron, sehingga elektron yang dikeluarkan dari makanan oleh NAD^+ bergerak menuruni rantai transport elektron ke lokasi yang jauh lebih stabil dalam atom oksigen elektronegatif.

Banyak enzim yang terdapat dalam membran luar dan dalam mitokondria berfungsi sebagai enzim, untuk mempercepat dan membantu melaksanakan proses *fosforilasi oksidatif* menghasilkan ATP. Dalam proses tersebut enzim-enzim yang terletak dalam sitosol akan membantu mengubah glukosa menjadi piruvat selama proses *glycolisis*. Empat (4) molekul ATP akan disusun dari ADP selama *glykolisis* dengan substrat melalui langkah fosforilasi yang dilakukan oleh enzim yang terletak dalam sitosol (yaitu pada reaksi 7 dan 10-dari 10 langkah fosforilasi oksidatif pada mitokondria).



Gambar 6.4. Kesimpulan langkah oksidasi *aerobic piruvat* dan asam lemak dalam mitokondria. (Sumber: Lodish, *et al.* 2010)

Gambar 6.4. menunjukkan proses oksidasi aerobik yang terjadi dalam mitokondria. Membran luar mitokondria biasanya akan permeabel terhadap seluruh metabolit, sedangkan membran dalam memiliki protein transport khusus (berbentuk oval dan berwarna) yang dibutuhkan untuk mengambil piruvat (kuning). ADP (hijau) dan piruvat (ungu) yang ada dalam matrik akan mengeluarkan ATP (hijau), sedangkan NADH yang dihasilkan dalam sitosol tidak akan secara langsung ditransportkan ke dalam matrik karena membran dalam impermeabel terhadap NAD⁺ dan NADH, yang menunjukkan sistem transport elektron dari sitosol NADH menjadi NAD⁺ di dalam matrik. O₂ akan terdifusi masuk dalam matrik dan CO₂ terdifusi keluar.

Langkah 1 pada Gambar 6.3. menunjukkan kelompok asam lemak yang menjadi asam asetil CoA dan ditransport melintasi membran dalam dengan pembawa khusus (biru oval). Piruvat berubah menjadi asetil CoA dengan bantuan NADH, dan asam lemak (berlekatan menjadi CoA) yang juga berasal dari asetil CoA dengan formasi NADH dan FADH. Oksidasi asetil CoA dalam siklus asam sitrat akan menghasilkan NADH dan FADH₂. Langkah 2: elektron-elektron dari reduksi koenzim akan ditransfer

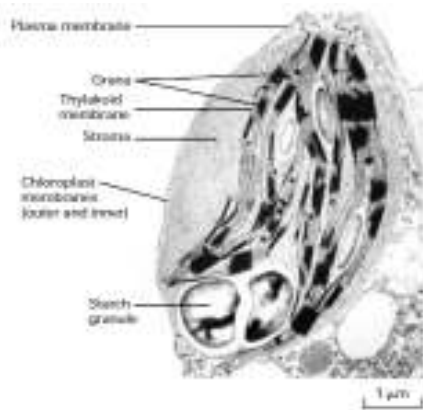
melalui kompleks transport elektron (kotak biru) menjadi O_2 yang secara bersamaan dengan transport ion-ion H^+ dari matrik menuju ke ruang antar membran, menghasilkan *proton-motive force*. Elektron-elektron dari NADH mengalir secara langsung dari kompleks I menuju kompleks III, melalui kompleks II. Langkah 3: sintesis ATP, kompleks F_0F_1 (orange-merupakan *protein enzim*), memanfaatkan *proton-motive force* untuk sintesis ATP. Panah biru mengindikasikan aliran elektron, panah merah menunjukkan perpindahan proton antar membran dan panah hijau menunjukkan transport metabolit.

Secara umum DNA ditemukan pada sel eukariotik terdapat pada nukleus, akan tetapi ternyata DNA juga ditemukan pada mitokondria sel hewan, tanaman, dan fungi dan juga terdapat pada khloroplas sel-sel tumbuhan. Bagaimanapun, nampaknya dan khloroplas pada sel-sel eukariotik memiliki DNA yang mampu mengkodekan protein esensial untuk fungsi organel seperti halnya ribosom dan mentransferkannya melalui RNA untuk melanjutkan proses dengan translasi. Banyak penelitian menunjukkan bahwa DNA mitokondria dapat bereplikasi selama interfase. Selama mitosis masing-masing sel anak akan menerima jumlah mitokondria yang sama, tetapi belum ada penjelasan terhadap mekanisme pembagian yang sama jumlah mitokondria pada dua sel anak karena terkadang sel-sel anak tersebut akan memiliki jumlah mitokondria yang lebih banyak dibanding yang lain. Pengamatan menunjukkan bahwa satu mitokondria dapat berisi banyak molekul DNA. Dengan demikian jumlah DNA mitokondria dalam sel tergantung pada jumlah mitokondria, ukuran DNA mitokondria, dan jumlah molekul DNA mitokondria per mitokondria. Masing-masing parameter tersebut bervariasi dan berbeda pada setiap tipe sel.

C. STRUKTUR DAN FUNGSI KHLOROPLAS

Tidak seperti mitokondria, khloroplas berisi tiga membran yang disebut *thylakoid* dan merupakan tempat terjadinya fotosintesis. Membran *thylakoid* pada khloroplas bertumpuk-tumpuk, yang disebut dengan grana (tunggal: *granum*). Cairan di luar *thylakoid* disebut *stroma*, merupakan tempat terjadinya sintesis karbohidrat. Struktur tumpukan *thylakoid* tersebut secara keseluruhan akan menjadi khloroplas, yang kita pahami sebagai tempat terjadinya fotosintesis. Semua bagian yang berwarna hijau pada tumbuhan memiliki khloroplas, yang didalamnya terdapat khlorofil sebagai pigmen berwarna hijau. Meskipun semua bagian tumbuhan memiliki khloroplas, tetapi terutama

ditemukan dalam sel *mesofil*, yaitu jaringan yang terdapat dalam daun. Umumnya sel mesofil memiliki kira-kira 30-40 khloroplas, yang berukuran 2-4 μm kali 4-7 μm .



Gambar 6.5. Gambaran mikroskop elektron khloroplas. (Sumber: Lodish,*et al.* 2010)

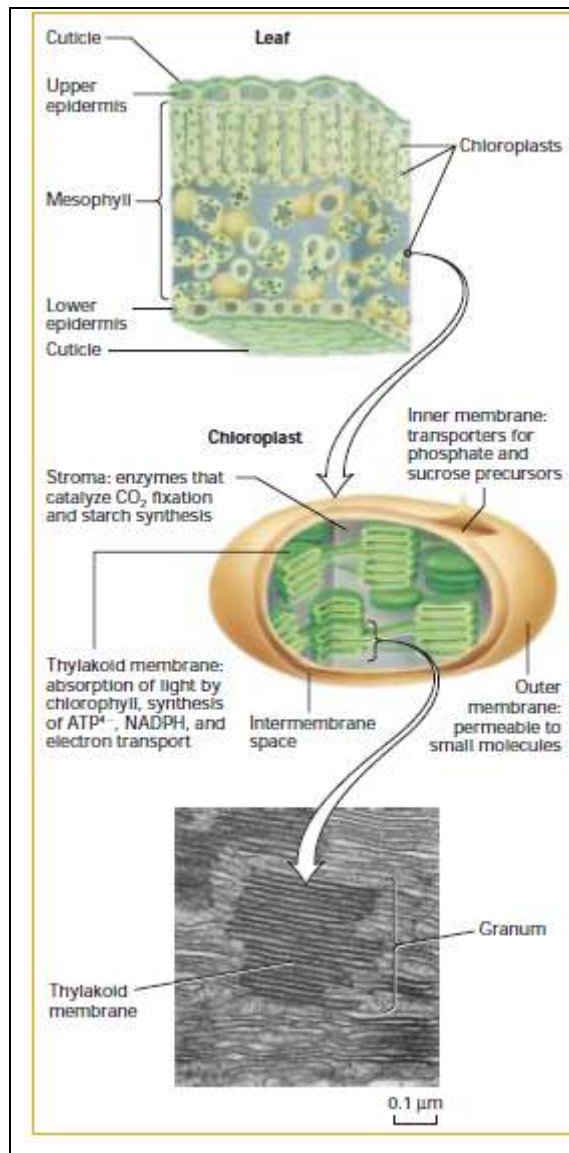
Gambar 6.5. menjelaskan struktur khloroplas dengan vesikula membran internal (*thylakoid*) tergabung dalam kantung (*grana*), yang terletak dalam matrik (*stroma*). Seluruh khlorofil dalam sel tumbuhan berisi membran *thylakoid*, yang dengan bantuan cahaya matahari akan memproduksi ATP selama proses fotosintesis. Fotosintesis pada dasarnya merupakan proses redoks yang membalik arah aliran elektron. Air terurai, dan elektron ditransfer bersama dengan ion hidrogen dari air ke karbondioksida yang kemudian mereduksinya menjadi gula. Elektron bertambah energi potensialnya ketika elektron berpindah dari air menjadi gula.

Fotosintesis merupakan proses rumit yang terdiri dari dua mekanisme dengan masing-masing memiliki banyak langkah di dalamnya. Dua tahap fotosintesis tersebut adalah *reaksi terang* (*foto* pada **fotosintesis**) dan siklus calvin (*sinthesis* pada **fotosintesis**). Reaksi terang merupakan langkah fotosintesis untuk mengubah energi matahari menjadi energi kimiawi. Cahaya yang diserap khlorofil menggerakkan transfer elektron dan hidrogen dari air ke penerima (aseptor) yang disebut NADP^+ (*nikotinamida adenin dinukleotida fosfat*), yang berguna untuk menyimpan elektron berenergi untuk sementara. Air terurai sehingga reaksi terang fotosintesis yang melepas O_2 sebagai produk samping. Reaksi terang menggunakan tenaga matahari untuk mereduksi NADP^+ menjadi NADPH dengan cara menambahkan sepasang elektron bersama dengan nukleus hidrogen atau H^+ . Reaksi terang juga menghasilkan ATP dengan memberi tenaga bagi penambahan gugus fosfat pada ADP, melalui proses *foto fosforilasi*.

Sehingga energi cahaya diubah menjadi energi kimia dalam bentuk dua senyawa yaitu: NADPH dan ATP. Perlu diperhatikan bahwa reaksi terang tidak menghasilkan gula, karena gula dihasilkan pada tahapan kedua fotosintesis yaitu siklus calvin.

Siklus Calvin diawali dengan pemasukan CO_2 dari udara ke dalam molekul organik yang ada dalam khloroplas, yang disebut sebagai *fiksasi karbon*. Siklus calvin akan mereduksi karbon terfiksasi tersebut menjadi karbohidrat melalui penambahan elektron. Karbohidrat yang dihasilkan dari siklus calvin adalah gula berkarbon tiga atau *gliseraldehid 3-fosfat* (G3P). Hasil karbohidrat pertama tersebutlah yang dipergunakan dasar mengklasifikasikan tumbuhan dalam tumbuhan C3. Sedangkan untuk tumbuhan C4, dinamai demikian karena sebelum siklus calvin maka tumbuhan tersebut membentuk senyawa berkarbon empat sebagai produk pertamanya. Contoh tumbuhan C4 yang cukup terkenal adalah tebu dan jagung, serta famili rumput. Jenis tumbuhan berikutnya yang adaptasi fotosintetik terhadap daerah gersang adalah tumbuhan CAM. Contoh tumbuhan CAM adalah kaktus dan nanas. Tumbuh-tumbuhan tersebut membuka stomatanya pada malam hari dan menutupnya pada siang hari, dan hal tersebut merupakan kondisi kebalikan dari tumbuhan pada umumnya. Saat stomata membuka di malam hari maka CO_2 akan masuk dan bergabung dengan asam-asam organik dalam sel mesofil dan meneruskan proses pada siang hari, dimana CO_2 akan dilepas dari asam organiknya untuk dimasukkan dalam gula pada khloroplas.

Tenaga pereduksi pada siklus calvin berasal dari NADPH yang didapat lewat reaksi terang sebelumnya. Untuk mengubah CO_2 menjadi karbohidrat digunakan ATP yang juga dihasilkan dari reaksi terang sebelumnya. Sehingga pada dasarnya siklus calvin yang menghasilkan gula, tetapi dapat melakukannya dengan bantuan NADPH dan ATP melalui reaksi terang. Dengan demikian siklus calvin sebenarnya tidak membutuhkan cahaya secara langsung, meskipun sebagian sebagian besar siklus calvin pada tumbuhan terjadi di siang hari.



Gambar 6.6. Struktur seluler daun dan khloroplas. seperti mitokondria, khloroplas daun memiliki dua membran yang dipisahkan oleh ruang antar membran. Membran dalam melingkupi cairan yang disebut stroma. Stroma mengelilingi ruangan ketiga, yang dibatasi oleh membrannya sendiri, yaitu *tylakoid*. Dalam khloroplas, tempat terjadinya proses fotosintesis, kantung-kantung *tylakoid* ditumpuk untuk membentuk struktur yang disebut *grana*. Grana dihubungkan satu sama lain oleh tubula tipis diantara masing-masing *tylakoid*. (Sumber: Lodish,et al. 2010)

RANGKUMAN

1. Sel-sel eukariotik memiliki organel yang mampu mengubah energi menjadi bentuk-bentuk yang dapat dipergunakan sel untuk melakukan mekanisme kerja serta aktifitasnya, yaitu mitokondria dan khloroplas.
2. Energi yang dibutuhkan oleh sel tersebut didapatkan dari hasil sintesis dan transfer energi bebas melalui mekanisme sistem biologi berupa *adenosin triphosphat* (ATP).
3. Struktur mitokondria terdiri dari dua membran, yaitu membran luar yang nampak halus serta membran dalam yang berlekuk dan disebut sebagai *cristae*. Energi berupa ATP dihasilkan melalui respirasi seluler dengan tiga tahapan penting, yaitu: 1) glikolisis, 2) siklus krebs, dan 3) rantai transport elektron serta *fosforilasi oksidatif*.
4. Khloroplas berisi tiga membran yang disebut *thylakoid* bergabung dalam kantung (*grana*), yang terletak dalam matrik (*stroma*) dan merupakan tempat terjadinya fotosintesis.
5. Fotosintesis terdiri dari dua tahap yaitu *reaksi terang* (*foto* pada **fotosintesis**) dan siklus calvin (*sintesis* pada **fotosintesis**).
6. Siklus Calvin dengan pemasukan CO₂ dan mereduksi karbon menjadi karbohidrat berbentuk gula berkarbon tiga atau empat, yang kemudian dipergunakan dasar mengklasifikasikan tumbuhan dalam tumbuhan C3 atau C4.

PERTANYAAN 06

1. Mitokondria merupakan penghasil energi untuk seluruh metabolisme sel. Pada sel-sel otot, jumlah mitokondria seringkali lebih banyak dibanding sel pada jaringan atau organ lain. Berikan penjelasannya.
2. Sintesis mitokondria tidak tergantung pada mekanisme pembelahan sel. Jelaskan pernyataan tersebut.
3. Mitokondria dan khloroplas merupakan sumber energi bagi sel eukariotik. Jelaskan mekanisme terbentuknya khloroplas pada sel-sel tumbuhan.

JAWABAN 06

1. Fungsi mitokondria adalah penghasil energi sel, berupa ATP. Semakin banyak energi dibutuhkan oleh sel dalam suatu jaringan, maka akan semakin banyak jumlah mitokondria dalam sel bersangkutan. Otot adalah salah satu jaringan pengikat yang berfungsi untuk menggerakkan dan menghubungkan berbagai jaringan dalam organ mata maupun sistem organ. Dengan demikian otot membutuhkan lebih banyak energi dalam menjalankan fungsi gerak tersebut, sehingga sel-sel otot akan banyak mengandung mitokondria.
2. Mitokondria memiliki DNA sendiri dalam strukturnya. Oleh karena itu, maka mitokondria mampu memperbanyak dirinya sendiritanpa tergantung kepada pembelahan sel yang dikendalikan oleh DNA dalam inti.
3. Semua plastida (kloroplas) terbentuk dari proplastida yang mengandung DNA kloroplas. Rangsangan cahaya akan memicu sintesis protein dalam proplastida sehingga terjadi ekspansi membran internalnya untuk membentuk tunas vesikula membran dan tertumpuk pada grana. Tergantung jenis jaringan & lingkungan, maka proplastida akan berkembang menjadi kloroplas, kromoplas, amiloplas, atau elaioplas.

BAB 7

INTI DAN MATERI GENETIK

A. NUKLEUS ATAU INTI SEL

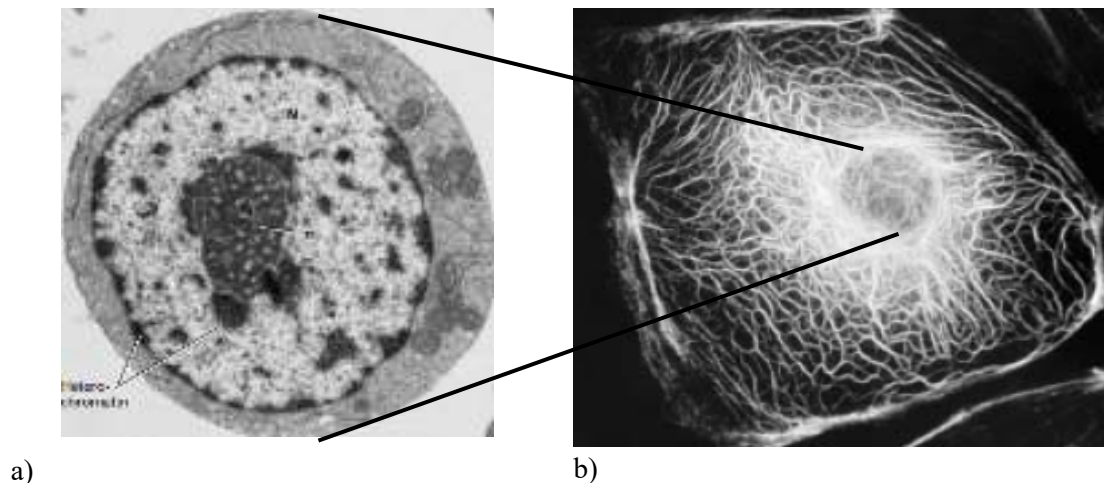
Inti sel atau nukleus merupakan organel yang cukup mencolok dalam sel dengan diameter 5 μ m dengan kandungan sebagian besar gen untuk mengontrol sel eukariotik (gen banyak terletak dalam mitokondria dan khloroplas). Nukleus dibatasi oleh membran ganda yang berfungsi untuk memisahkan isinya dari sitoplasma. Pada membran nukleus terdapat pori-pori yang dengan diameter sekitar 100nm, sehingga menyatukan membran ganda nukleus tersebut. Melalui membran ganda pada nukleus tersebut maka seluruh materi akan berpindah antara nukleus dan sitosol. membran dalam pada dasarnya adalah nukleus itu sendiri, sedangkan membran luar bergabung dengan retikulum endoplasmik kasar (REK), dan ruang antar membran tersebut akan bersambungan dengan lumen dari REK. Kedua membran dihubungkan oleh pori nuklear, yang tersusun dari protein membran spesifik dan dapat bergerak atau berpindah antara nukleus dan sitosol.

Saat terjadi proses pertumbuhan dan differensiasi sel, maka nukleus akan aktif melakukan metabolisme seperti replikasi DNA dan sintesis RNA. Banyak sel yang melakukan sintesis RNA penyusun ribosom dalam nukleolus, yaitu komponen yang ada dalam nukleus tetapi tidak dilingkupi oleh membran *fosfolipid*. Pada eritrosit matang dari vertebrata non mamalia dan tipe yang lain akan ada istilah sel istirahat, yaitu inti sel tidak aktif atau dorman atau melakukan sintesis DNA dan RNA minimal di dalamnya. Pada pengamatan dengan mikroskop daerah nonnucleolar disebut *nukleoplasma*, yang didalamnya akan nampak daerah gelap dan terang. Daerah gelap merupakan kondisi dimana terjadi kumpulan konsentrasi DNA, disebut daerah heterokromatin.

Dalam nukleus terdapat struktur yang menonjol dan nampak pada saat sel tidak membelah yaitu *nukleolus* atau anak inti. Ribosom yang terdiri dari berbagai jenis RNA dengan protein dirakit dalam dalam nukleolus, dan hasilnya dikeluarkan melalui pori nukleus menuju sitoplasma (cermati gambar 8.2), untuk bergabung membentuk ribosom.

Nukleus memiliki peran penting dalam metabolisme sel, terutama karena terdapatnya DNA di dalam nukleus, yang berperan mengendalikan seluruh mekanisme

dalam sel. Keberadaan DNA pada nukleus tersebut membuat sel memiliki kemampuan untuk mengendalikan seluruh informasi yang dibutuhkan bagi perkembangan kehidupan pada sel-sel dewasa. Dengan demikian, maka DNA merupakan materi genetik yang mengendalikan seluruh mekanisme yang dilakukan oleh sel.

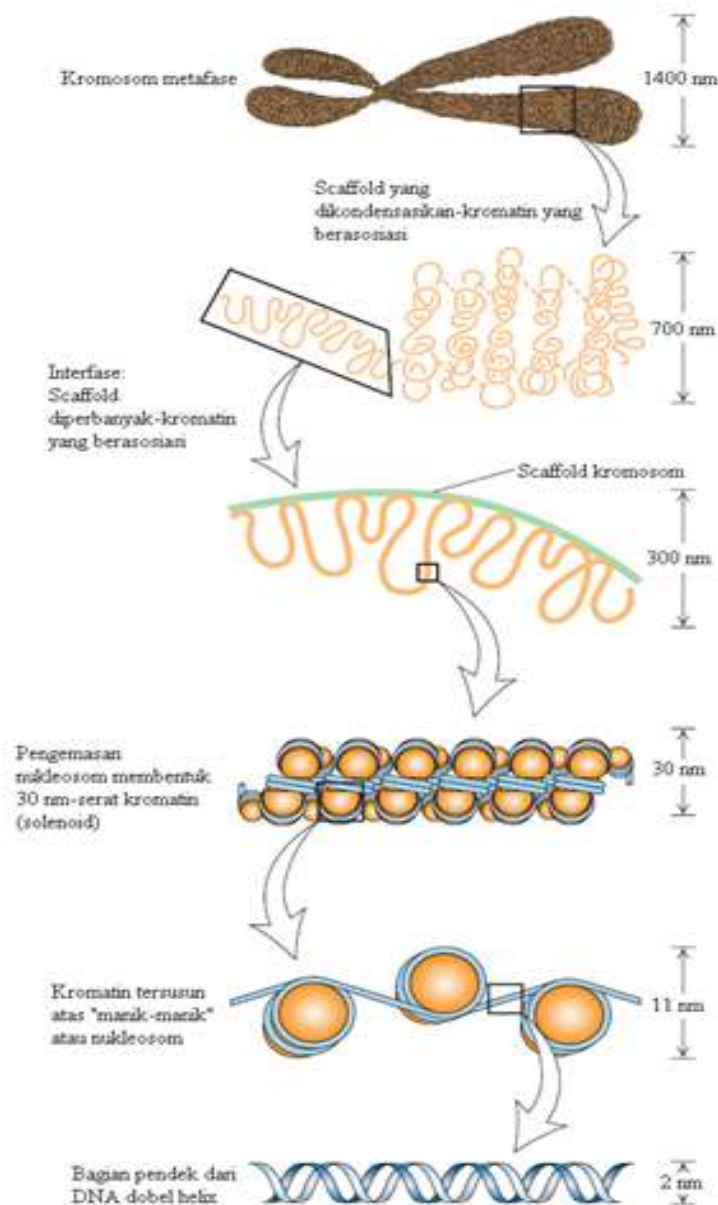


Gambar 7.1. a) Gambaran elektron mikrograf dari nukleus stem sel tulang. Nukleolus (n) sebagai kompartemen yang ada dalam nukleus dan tidak memiliki membran. Banyak RNA ribosom yang disintesis dalam nukleolus. Area gelap yang nampak dalam nukleus disebut sebagai daerah heterokromatin. b) Mikrograf fluoresence dari sel-sel fibroblas menampakkan filamen intermediate yang melingkupi inti sel (di bagian paling tengah). Menunjukkan juga bahwa filamen tersebut memegang dan meletakkan inti sel pada tempat yang relatif berada di tengah. (Sumber: Lodish,*et al.* 2010).

B. MATERI GENETIK

Kromosom ditemukan oleh C. Von Nageli pada tahun 1842. Terminologi kromosom dibuat oleh W. Waldeyer pada tahun 1888 yang berarti “badan berwarna”. Von Nageli menemukan kromosom setelah melakukan teknik pewarnaan pada kromosom, sehingga kromosom dapat dilihat dengan jelas. Informasi genetik disimpan di dalam DNA, sedangkan DNA disimpan di dalam nukleus. Ketika sel dalam keadaan tidak membelah, DNA di dalam nukleus membentuk sebuah material benang yang disebut dengan kromatin. Saat sel akan membelah kromatin akan merubah strukturnya menjadi memadat sehingga membentuk struktur yang terpisah saat diamati dengan mikroskop elektron, disebut *kromosom*. Pada prokariot, kromosom adalah suatu molekul DNA utuh yang merupakan genom, sedangkan pada eukariot, kromosom adalah suatu molekul DNA yang bergabung dengan RNA dan protein membentuk suatu

struktur serupa benang yang mengandung informasi genetik dalam susunan linear, serta dapat terlihat selama mitosis dan meiosis. Setiap sel eukariotik akan memiliki jumlah kromosom yang khas dalam nukleusnya, seperti manusia yang memiliki jumlah kromosom 46 kecuali pada sel telur dan sperma yang memiliki jumlah kromosom setengahnya yaitu 23 kromosom.

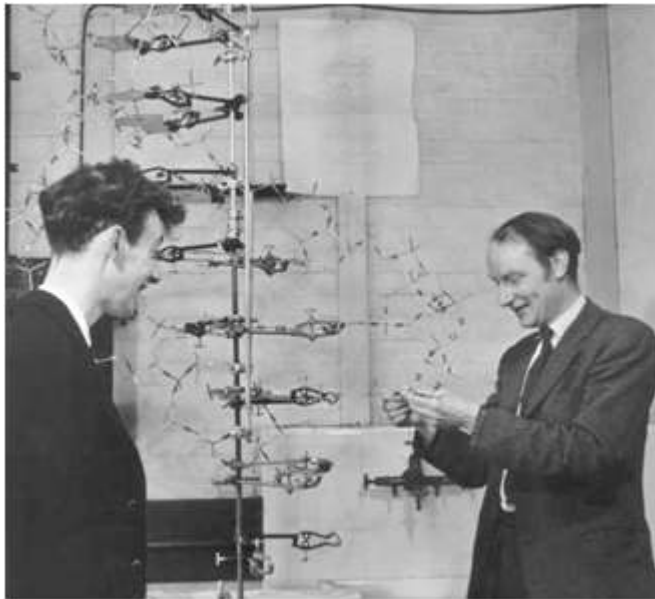


Gambar 7.2. Tahapan-tahapan pengemasan DNA linier menjadi sebuah kromosom. Struktur *scaffold* menjadi kompak pada saat kromosom memasuki metafase (Sumber: Lodish *et al*, 2004)

Gambar 7.2. menunjukkan struktur dari gen dan khromosom, dimana DNA pada sel eukarotik organisme tingkat tinggi terdiri dari bagian yang unik dan sekuen yang berulang. Hanya < 5% DNA manusia yang menyandikan protein dan fungsi RNA dan pengaturan sekuen yang mengontrol ekspresi. Dengan pengingat ruang antar gene DNA dan intron dengan gen. Masing-masing DNA terdiri dari single, molekul panjang DNA lebih dari 280 Mb pada manusia, yang tergabung dan terkondensasi oleh protein histon dan nonhiston yang sangat rumit dan kompleks. Banyak molekul DNA ditemukan berada dalam mitokondria dan khloroplas.

DNA (*deoksiribonukleid Acid*) merupakan molekul yang sangat terkenal saat ini dalam bidang biologi. Hal ini disebabkan karena DNA merupakan substansi penurunan sifat dan memiliki keunikan karena mampu mengatur replikasinya sendiri. Kemiripan orangtua dengan anaknya merupakan hasil replikasi DNA dan transmisi DNA dari satu generasi ke generasi berikutnya. Program pada DNA inilah yang mengendalikan perkembangan sifat biokimiawi, anatomis, fisiologis, dan sebagian sifat perilaku individu. DNA merupakan materi genetik pada eukariot, dibuktikan dengan penggandaan kandungan DNA selama mitosis yang akan terdistribusi secara tepat dan sama kepada dua sel anak yang terbentuk.

DNA yang kemudian dikenal sebagai materi genetik, pada awalnya belum diketahui secara pasti strukturnya hingga kemudian konsep DNA tersebut diterjemahkan oleh James Watson dan Francis Crick menjadi bentuk tiga dimensi secara *trial error*. Dengan menggunakan model-model molekuler dari kawat, kedua ilmuwan tersebut membuat model berskala berdasarkan foto kristalografi DNA.



Gambar 7.3. Watson dan Crick pada tahun 1950-an. James Watson (lahir 1928) sebelah kiri dan Francis Crick (lahir 1916) sebelah kanan dengan model bagian molekul DNA yang mereka buat (Sumber: Tamarin, 2001)

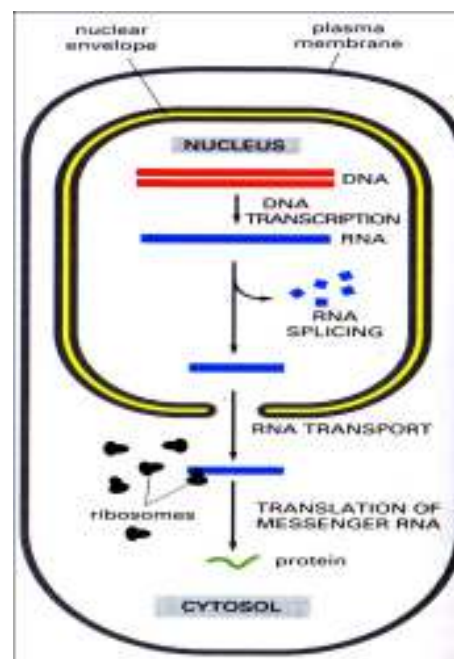
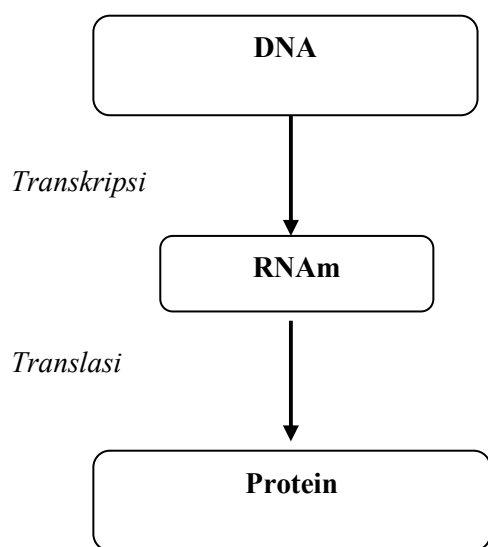
Awalnya Watson membayangkan basa-basa tersebut berpasangan dengan sejenisnya, tetapi model tersebut tidak sesuai dengan data sinar X yang menunjukkan bahwa heliks ganda tersebut memiliki diameter yang seragam. Jika A berpasangan dengan A yang sama-sama basa purin, maka akan menjadikan anak tangga menjadi terlalu lebar. Demikian sebaliknya jika C berpasangan dengan C yang sama-sama basa pirimidin, maka anak tangga menjadi terlalu sempit. Pasangan purin-purin dan pirimidin-pirimidin tersebut tidak sesuai dengan foto heliks ganda yang memiliki diameter 2nm. Dengan demikian disimpulkan, bahwa pasangan yang sesuai dengan foto difraksi yang ada adalah apabila basa purin berpasangan dengan pirimidin.

DNA berisi semua informasi yang dibutuhkan untuk membangun sel-sel dan jaringan pada organisme. Proses replikasi yang tepat akan menjadikan informasi pada banyak generasi dan merupakan hal penting dalam perkembangan individu. Informasi yang berasal dari DNA akan disusun dalam unit hereditas, yang dikenal sebagai gen, dan mengatur identitas dan pembawa sifat pada organisme. Pada proses transkripsi, informasi yang berasal dari DNA akan dikopi oleh *ribonucleic acid* (RNA) dan dilanjutkan menjadi sintesis protein.

Nukleus dengan DNA sebagai materi genetik di dalamnya mengontrol sintesis protein dalam sitoplasma dengan cara mengirim molekul messenger berbentuk RNA, khususnya adalah RNAm. Molekul RNAm disintesis dalam nukleus berdasarkan kode yang berasal dari DNA (melalui proses transkripsi). RNAm akan menyampaikan pesan

genetik ini melalui sintesis protein yang dilakukan dalam sitoplasma dengan bantuan ribosom. Saat berada dalam sitoplasma RNAm akan bergabung dengan ribosom untuk menterjemahkan (translasi) pesan genetik menjadi struktur primer suatu protein spesifik. Dengan demikian, sintesis protein melibatkan dua kegiatan penting yang saling berkaitan yaitu *transkripsi* dan *translasi*. RNAm membawa instruksi dari DNA yang secara spesifik akan mengkodekan jenis asam amino selama sintesis protein. Kesesuaian yang luar biasa dari langkah terjasinya asam amino menjadi protein terjadi melalui proses translasi oleh mRNA. Pada proses ini informasi yang dibawa RNAm akan dipresentasikan dengan tipe RNA yang lain yaitu RNA transfer (RNAt) dan RNA ribosom (RNAr) yang semuanya akan terasosiasi untuk membentuk protein. Pembahasan tentang sintesis protein secara rinci terdapat pada Bab 8.

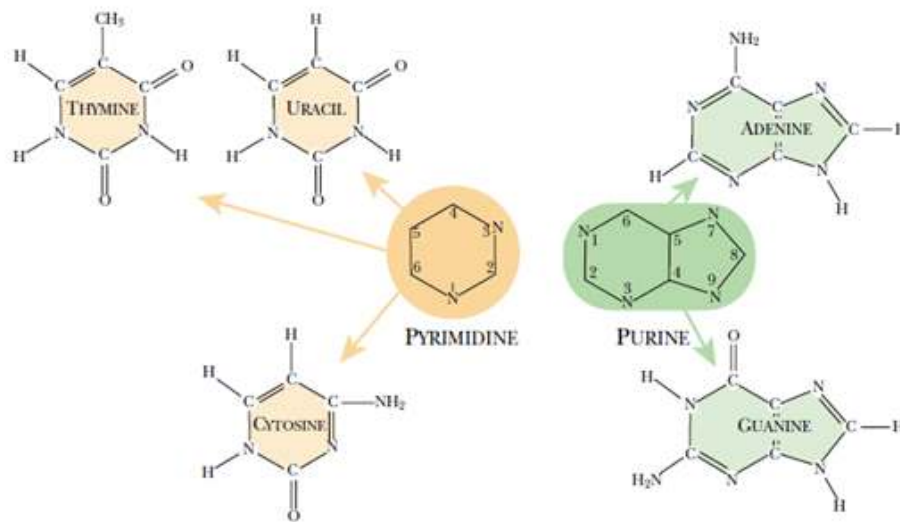
Penjelasan DNA serta proses bagaimana DNA mampu mengatur sintesis RNA kemudian mengatur menjadi protein dikenal sebagai dogma sentra, dan merupakan awal dimulainya sejarah biologi molekuler. Pembahasan dogma sentra yang secara singkat adalah DNA → RNA → protein tidak hanya merupakan refleksi protein yang disintesis dari asam nukleat saja. Lebih dari itu, pembahasan biologi molekuler sudah mencakup kepada pengaturan ekspresi gen, yaitu suatu proses pengkodean dalam DNA yang akan mengatur jenis dan variasi protein sehingga akan menjadikan variasi dan karakter pada banyak tipe-tipe sel. Gambaran keterkaitan DNA dan RNA untuk menghasilkan protein secara skematik dapat dicermati pada Gambar 7.4. berikut.



Gambar 7.4. Skema gambaran mekanisme kerja dan hubungan antara DNA-RNA dalam menjalankan proses kehidupan melalui sintesis protein. (Sumber: dalam Sutiman, dkk, 2012).

Struktur DNA dan RNA secara kimiawi sangat mirip, dimana DNA terdapat di dalam inti sel sedangkan RNA setelah ditranskripsikan maka akan ditransportkan dari inti sel ke sitoplasma untuk melanjutkan proses sintesis protein. struktur primer keduanya terdiri dari monomer-monomer yang akan tergabung dan disebut sebagai *nukleotida*. Rata-rata RNA terdiri dari kurang seratus hingga ribuan nukleotida. Sedangkan DNA dapat lebih panjang dan bahkan dapat mencapai hingga jutaan nukleotida. Besarnya unit DNA ini tergabung dengan protein-protein yang dapat diamati dengan mikroskop cahaya sebagai **kromosom**.

DNA dan RNA masing-masing terdiri dari empat nukleotida yang berbeda. Keseluruhan nukleotida tersebut terdiri dari basa organik yang tergabung dengan gula berkarbon lima serta satu fosfat yang erikat pada karbon nomer lima. Nukleotida penyusun DNA dan RNA terdiri dari lima basa, yaitu *adenin* (G) dan *guanin* (G) yang dikenal sebagai basa **purin** yang kemudian akan berpasangan dengan basa *sitosin* (S), *timin* (T), dan *urasil* (U) yang merupakan kumpulan basa **pirimidin**. Keduanya DNA dan RNA akan memiliki tiga basa yaitu, **A**, **G**, dan **C**, sedangkan **T** hanya ditemukan pada DNA dan **U** hanya didapati ada pada RNA. Rumus molekul jenis basa purin dan pirimidin sebagai penyusun DNA dan RNA tersebut dapat dicermati pada Gambar 7.5.

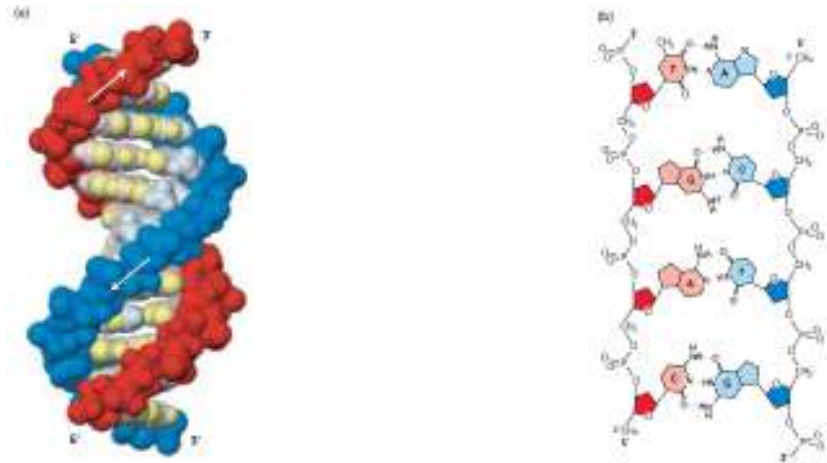


Gambar 7.5. Basa-basa asam nukleat. Keempat basa DNA yaitu adenine, guanine, cytosine dan timin. Pada RNA, timin pada DNA digantikan dengan urasil. Basa pirimidin mempunyai struktur satu cincin, sedangkan basa purin memiliki struktur dua cincin yang menjadi satu (Sumber: Clark, 2005).

Satu untai molekul DNA akan memiliki sebuah A dan untai pasangannya akan memiliki T, sedangkan untai G akan memiliki pasangan C pada untai komplementernya. Dengan demikian pada DNA setiap individu banyaknya adenin akan sama dengan banyaknya timin, dan guanin akan sama dengan sitosin. Akan tetapi aturan tersebut tidak membatasi urutan nukleotida di sepanjang masing-masing untai DNA. Sehingga urutan linier keempat basa tersebut dapat diubah-ubah dengan cara yang tidak terhingga banyaknya dan setiap gen akan memiliki urutan yang unik dengan urutannya.

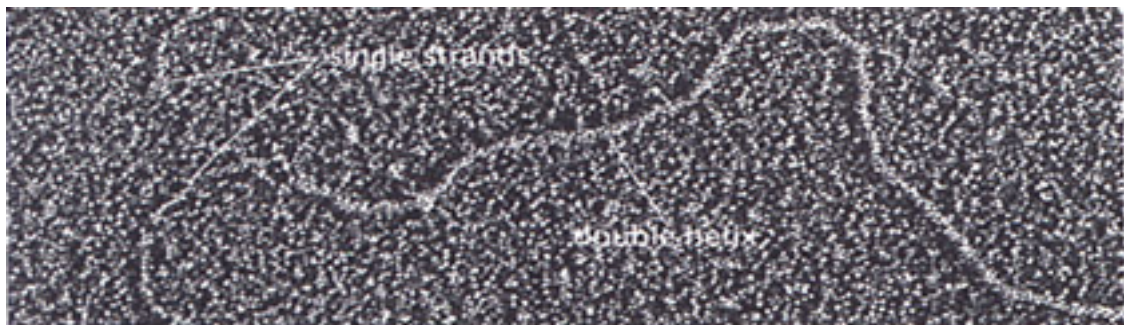
DNA terdiri dari dua untai polinukleotida yang secara bersama-sama membentuk struktur yang disebut *double helix*. Dua gula fosfat akan berperan sebagai bagian tulang punggung luar dan pasangan basa akan terhubung di bagian dalamnya. Dua strand yang *double helix* tersebut tersusun secara antiparalel, yang masing-masing strand arahnya berlawanan dengan orientasi 5' → 3'. Kedua untai DNA memiliki pengaturan untuk formasi pasangan basa pada dua untai tersebut. A berpasangan dengan T melalui dua ikatan hidrogen, G berpasangan dengan C melalui tiga ikatan hidrogen. Pasangan basa tersebut berkesesuaian sehingga akan memiliki konsekuensi terhadap ukuran, bentuk, dan komposisi kimia basanya. Adanya ribuan ikatan hidrogen pada DNA memberikan kontribusi yang tinggi terhadap stabilitas struktur *double helix*.

DNA. Hidrofobik dan interaksi *van der waals* antara basa yang berdekatan menjadikan struktur double helix menjadi stabil.



Gambar 7.6.Struktur DNA double helix. a) model DNA yang berada dalam sel. Nampak pasangan dari gula fosfat (biru dan merah) berada pada masing-masing untai. Panah menunjukkan arah 5'→3' pada untai. Ikatan hidrogen antar pasangan basa, terletak di tengah. b) struktur kimiaDNA double helix, menunjukkan dua bagian gula-fosfat dan ikatan hidrogen antara pasangan basanya. (Sumber: Lodish, *et al.* 2010).

Konsep tentang DNA dengan gambaran tiga dimensi seperti diwujudkan oleh Watson-Crick masih membutuhkan pembuktian secara nyata dengan bukti empiris pendukung lainnya. Hal tersebut disebabkan karena pada awalnya gen, RNA, DNA, dan kromosom, merupakan konsep hasil pemikiran dari ilmuwan yang kemudian dipublikasikan. Sebagai bagian dari sains, maka Biologi menuntut adanya data-data yang bisa dibuktikan secara inderawi untuk mendukung konsep awal yang sudah ada. Dan bukti DNA yang merupakan untai double helix, nampaknya menjadi lebih nyata dengan adanya foto DNA yang diamati dengan menggunakan mikroskop elektron seperti ditunjukkan pada Gambar 7.7. Gambar tersebut secara nyata menampilkan DNA yang pada bagian ujungnya nampak membuka untai *double helix*nya menunjukkan bagian *single strand*.



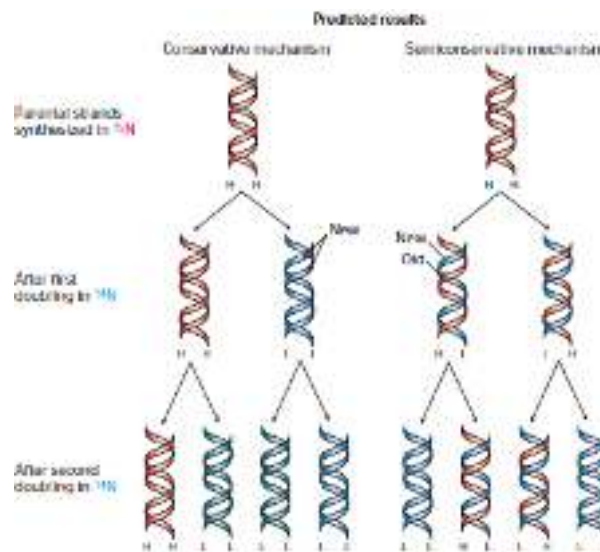
Gambar 7.7. Hasil tampilan mikroskop elektron, DNA double helix dan single strand (Sumber: dalam Sutiman, dkk, 2012).

C. REPLIKASI DNA

Replikasi DNA merupakan proses perbanyakan DNA dan terjadi di dalam inti sel. Dalam satu untai DNA maka akan terdapat pasangan basa yang berkesuaian, yaitu A-T dan G-C. Oleh karena itu, maka setiap untai DNA akan memiliki jumlah yang sama antara adenin dengan timin, dan guanin serta sitosin.

Pola pewarisan sifat seperti saat anak mewarisi rambut ikal ibu serta warna coklat mata ayah menunjukkan adanya informasi yang tepat antar generasi. Ketepatan ekspresi gen yang ada pada DNA tersebut tidak terlepas dari proses penggandaan DNA secara tepat melalui proses replikasi. Seperti diawal selalu dijelaskan bahwa sains merupakan suatu perkembangan proses berpikir, maka demikian halnya dengan teori replikasi DNA, yang pada awalnya memunculkan adanya tiga hipotesis untuk model replikasi. Tiga hipotesis replikasi yang muncul tersebut adalah:

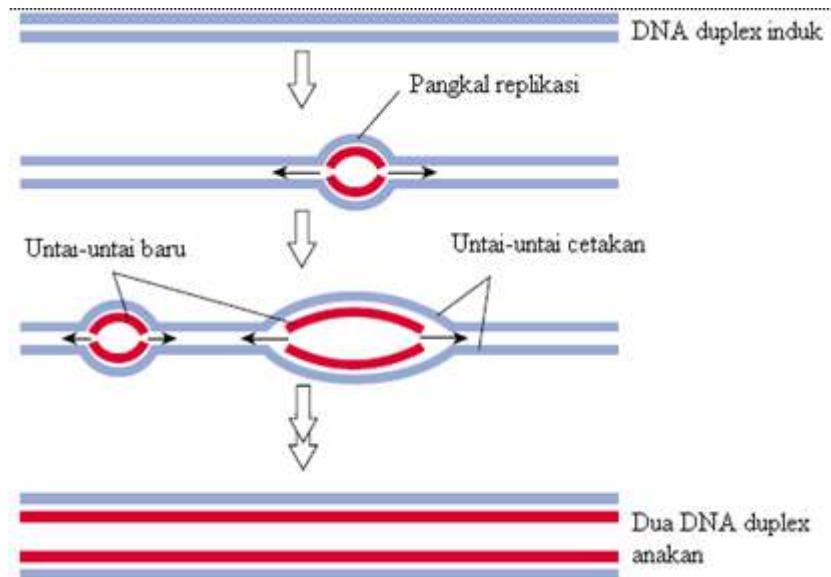
- 1) *model konservatif*, yang menyatakan bahwa helik ganda DNA akan tetap dalam keadaan utuh dan sebuah salinan DNA baru kedua akan dihasilkan.
- 2) *model semikonservatif*, menyatakan bahwa kedua molekul induk akan terpisah dan setiap untai berfungsi sebagai cetakan untuk mensintesis untai komplementer yang baru.
- 3) *model dispersif*, menyatakan bahwa setiap untai dari kedua molekul anak terdiri dari campuran antara bagian untai lama dan bagian untai baru hasil sintesis.



Gambar 7.8. Gambaran mekanisme replikasi DNA secara semi konservatif berdasarkan percobaan Meselson-Stahl. (Sumber: Lodish, *et al.* 2010)

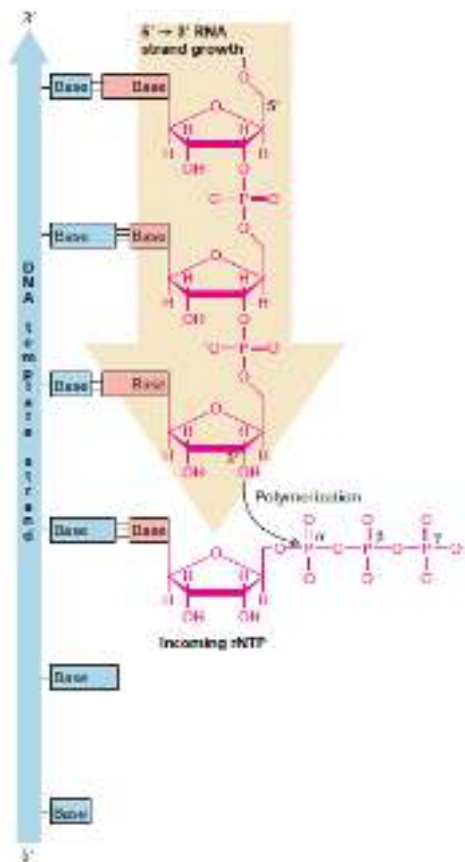
Gambar 7.3. menunjukkan teori replikasi DNA yang terbukti secara konservatif berdasarkan percobaan Meselson-Stahl, dengan percobaan menggunakan *E.coli* pada beberapa medium yang diberikan isotop berat nitrogen ^{15}N . Respon yang ada menunjukkan bahwa bakteri memasukkan nitrogen berat tersebut dalam nukleotidanya dan kemudian ke dalam DNA nya. Proses selanjutnya E-coli dipindahkan ke dalam medium yang mengandung ^{14}N , yaitu jenis isotop yang lebih ringan dan lebih umum. Dengan demikian DNA baru yang dibentuk bakteri akan lebih ringan dibandingkan DNA 'lama' yang berisi isotop ^{15}N yang sudah terserap sebelumnya. Hasil akhir DNA dengan kerapatan berbeda didapatkan dengan cara melakukan sentrifuge dan diekstrak dari bakteri E-coli tersebut, dan menunjukkan bahwa DNA baru yang terbentuk tersusun dari untai DNA lama dan untai DNA baru yang terdeteksi dari kandungan isotop yang berbeda pada DNAny.

Replikasi DNA diawali dengan tempat-tempat khusus yang disebut pangkal replikasi (*origin of replication*), dimana pada daerah tersebut akan ada satu bagian DNA yang memiliki urutan nukleotida yang spesifik. Protein yang mengawali replikasi mengenali urutan nukleotida tersebut sebagai tanda untuk membuka untai DNA yang *double helix* menjadi gelembung replikasi. Selanjutnya replikasi akan berjalan dalam dua arah sampai seluruh molekul yang ada tersalin seluruhnya. Keberadaan pangkal replikasi pada DNA dapat dimodelkan seperti nampak pada Gambar 7.9. berikut.

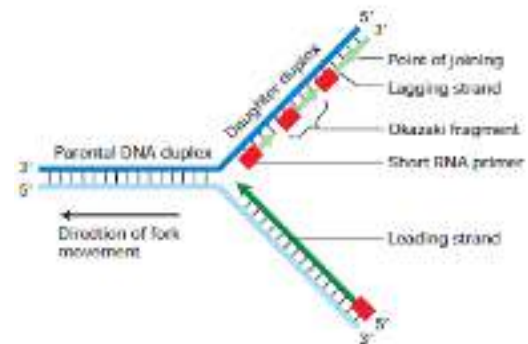


Gambar 7.9. *Origin of replication* (pangkal replikasi). Pada tapak yang disebut *origin of replication* (ori), DNA duplex membuka untuk membuat dua untai terpisah, setiap untai tersebut dapat digunakan sebagai template (cetakan) untuk sintesis untai baru. DNA eukariot memiliki banyak *origin of replication* (Sumber: Lodish, *et al.* 2010)

Replikasi molekul DNA yang sudah dimulai pada tempat-tempat khusus di pangkal replikasi (*origin of replication*), akan dilanjutkan dengan terbentuknya gelembung replikasi dan garpu replikasi. Seperti halnya sintesis RNA (Gambar 7.4.), maka sintesis DNA ini merupakan proses yang selalu diawali dari 5' → 3'. Tempat dimana DNA secara bersama melakukan sintesis untai anak disebut dengan **garpu replikasi**, atau **garpu pertumbuhan**. Saat replikasi garpu replikasi akan bergabung dengan banyak protein untuk mengawali proses tersebut. Awalnya DNA polimerase akan berpindah sepanjang untai dan mengkopi untai DNA, dimana saat nukleotida-nukleotida berjejer dengan basa-basa komplementer sepanjang untai pola cetakan DNA, maka nukleotida-nukleotida tersebut ditambahkan oleh polimerase, satu demi satu, ke ujung yang baru tumbuh dari untai DNA baru. Enzim helikase akan menguraikan DNA helik serta *isomerase* akan mengurai untai supercoil DNA nya. Gambaran model replikasi selanjutnya dengan terbentuknya garpu replikasi dan proses pemanjangan, ditunjukkan pada Gambar 7.9. dan 7.10.



Gambar 7.10. Polimerisasi dari ribonukleotid oleh RNA polimerase selama transkripsi. ribonukleotid akan ditambahkan pada ujung 3' selama pertumbuhan untai RNA dimana basa spesifik akan berpasangan dengan basa yang terdapat pada untai DNA template dan sesuai dengan ribonukleosid triposphate (rNTP). (Sumber: Lodish,*et al.* 2010)



Gambar 7.11. Diagram skema *leading-strand* dan *lagging-strand* pada sintesis DNA pada garpu replikasi. Nukleotida akan ditambahkan oleh DNA polimerase untuk menambahkan pertumbuhan pada untai anak dengan arah $5' \rightarrow 3'$. Leading strands akan terbentuk secara terus menerus dari untai RNA primer yang diawali dari untai $5'$. Lagging strand adalah sintesis yang terputus-putus dari banyak RNA primer yang tersusun secara periodik pada masing-masing daerah baru saat untai DNA diuraikan. Proses pemanjangan primer diawali oleh fragment-fragment okazaki. Pada pertumbuhannya fragmen akan diawali dengan primer, kemudian primer dikeluarkan dan digabungkan kembali oleh ligase. Pengulangan tersebut terus terjadi hingga sintesis *lagging strand* berakhir. (Sumber: Lodish,*et al.* 2010)

Replikasi DNA dilakukan dengan dua cara secara simultan pada dua cabang garpu replikasi yang terbentuk yaitu secara *leading strand* dan *lagging strand*. Terbentuknya DNA secara *leading strand* diawali dengan RNA primer, yang kemudian akan memanjang secara berkelanjutan difasilitasi oleh DNA polimerase dengan arah $5' \rightarrow 3'$ ketika arah replikasi berjalan. DNA polimerase menambahkan nukleotida hanya pada ujung 3' yang bebas dari untai DNA yang sedang terbentuk, tidak pernah pada ujung 5'.

Aturan pertumbuhan DNA yang selalu dengan arah 5'→3' menjadi masalah pada untai DNA sebelah yang arahnya berlawanan dengan aturan replikasi dan letaknya jauh dari cabang replikasi. Untai DNA yang terbentuk tersebut adalah *lagging strand* yang diawali dengan sintesis primer baru pada setiap beberapa basa, dimana bagian per bagian kemudian akan dilepaskan. Masing-masing primer, akan berpasangan sesuai dengan untai cetakannya, sepanjang 5'→3', dan potongan-potongan primer tersebut disebut *fragmen okazaki*. RNA primer pada masing-masing untai okazaki akan dikeluarkan dan digantikan dengan untai DNA dengan peran enzim ligase untuk menyatukan untai-untai DNA tersebut. Secara keseluruhan gambaran enzim-enzim utama yang berperan dalam replikasi DNA dapat dicermati pada Tabel 7.1. berikut:

Tabel 7.1. Protein-protein utama dari replikasi DNA beserta fungsinya

Heliks DNA akan membuka, untuk menyediakan cetakan bagi DNA untai tunggal yang akan terbentuk (dibutuhkan enzim <i>helikase</i> dan enzim <i>pengikat untai tunggal</i>).	
Sintesis <i>leading strand</i> - Pemprimeran (enzim <i>primase</i>) - Pemanjangan (enzim <i>DNA polimerase</i>) - Penggantian primer RNA oleh DNA (enzim <i>DNA polimerase</i>)	Sintesis <i>lagging strand</i> - Pemprimeran untuk fragmen okazaki (enzim <i>primase</i>) - Pemanjangan fragmen (enzim <i>DNA polimerase</i>) - Penggantian primer RNA oleh DNA (enzim <i>DNA polimerase</i>) - Penggabungan fragmen (enzim <i>ligase</i>)

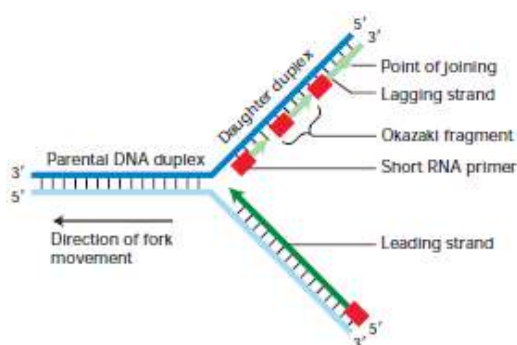
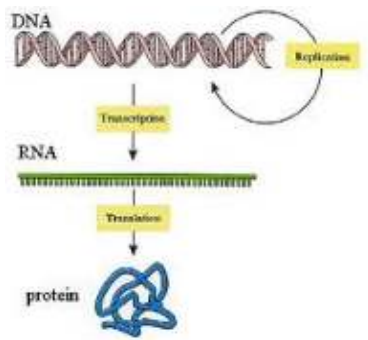
RANGKUMAN

1. Nukleus merupakan organel sel bermembran yang di dalamnya terdapat materi inti DNA yang akan mengendalikan semua metabolisme sel.
2. DNA merupakan polimer untai ganda yang terdiri atas *deoxyribonukleotida*. Sebuah nukleotida memiliki tiga komponen yaitu sebuah basa, sebuah gula (deoksiribosa pada DNA dan ribosa pada RNA) serta posfat. Gula dan posfat berselingan membentuk sebuah rantai polinukleotida tunggal dengan satu ujung 3'-OH dan satu ujung 5'-P.
3. Basa penyusun DNA adalah *adenine*, *guanine*, *cytosine* dan *timin*. Sedangkan basa pada RNA adalah *adenine*, *guanine*, *cytosine* dan *urasil*. Dimana adenin dan guanine termasuk basa purin, sedangkan cytosine, timin dan urasil adalah basa pirimidin.
4. Teori terjadinya replikasi awalnya dimunculkan adanya tiga teori yaitu *konsevatif*, *semi konservatif*, dan *dispersif*. Berdasarkan percobaan Meselson-Stachl maka terbukti teori semi konservatif yang paling memungkinkan, yaitu bahwa untai baru DNA dibentuk berdasarkan cetakan dari untai lama yang ada.
5. DNA melakukan perbanyakan diri dengan replikasi yang melibatkan banyak enzim dan terjadi secara dua tahap yaitu *leading strand* dan *lagging strand*. Leading strand terbentuk secara kontinyu dengan arah 5'→ 3' sedangkan lagging strand terbentuk dari fragmen-fragmen okazaki yang akan disatukan oleh enzim ligase.
6. DNA mengendalikan mekanisme sel dengan cara sintesis protein melalui transkripsi dan translasi.

PERTANYAAN 07

1. Dalam inti sel terdapat dua asam nukleat penting yaitu RNA dan DNA. Gambarkan perbedaan struktur pada DNA dan RNA serta jelaskan hubungan fungsional kedua asam nukleat tersebut.
2. Gambarkan secara jelas dan berurutan mekanisme replikasi dengan leading strand.
3. Perkembangan penelitian berbasis DNA saat ini mengalami kemajuan yang signifikan. Berikan contoh kasus dan penyelesaian yang bisa disampaikan melalui kegiatan penelitian berbasis DNA.

JAWABAN 07



1. Struktur DNA dan RNA terdiri dari rangkaian gula, basa, dan fosfat. DNA berbentuk double helix sedangkan RNA terdiri dari untai tunggal. Basa penyusun DNA dan RNA adalah guanin-sitosin, adenin-timin. Tetapi pada RNA timin diganti menjadi urasil. Hubungan fungsional DNA dan RNA adalah saat sintesis protein dimana DNA menjadi cetakan saat sintesis RNA melalui transkripsi, dan RNA akan melakukan translasi untuk menyusun asam amino menjadi polipeptida membentuk protein.
2. Untai DNA akan terbuka untuk membentuk garpu replikasi. Satu sisi untai baru DNA akan terbentuk secara leading strand mulai dari 5' menuju ke arah 3' sesuai dengan cetakan DNA lama.

3. Berbagai penelitian penyakit berbahaya seperti kanker dapat ditelusuri melalui DNA. Pemanfaatan sifat unggul tertentu dari hewan maupun tumbuhan sehingga dihasilkan organisme transgenik

BAB 8

RIBOSOM DAN SINTESIS PROTEIN

A. RIBOSOM SEBAGAI ORGANEL SINTESIS PROTEIN

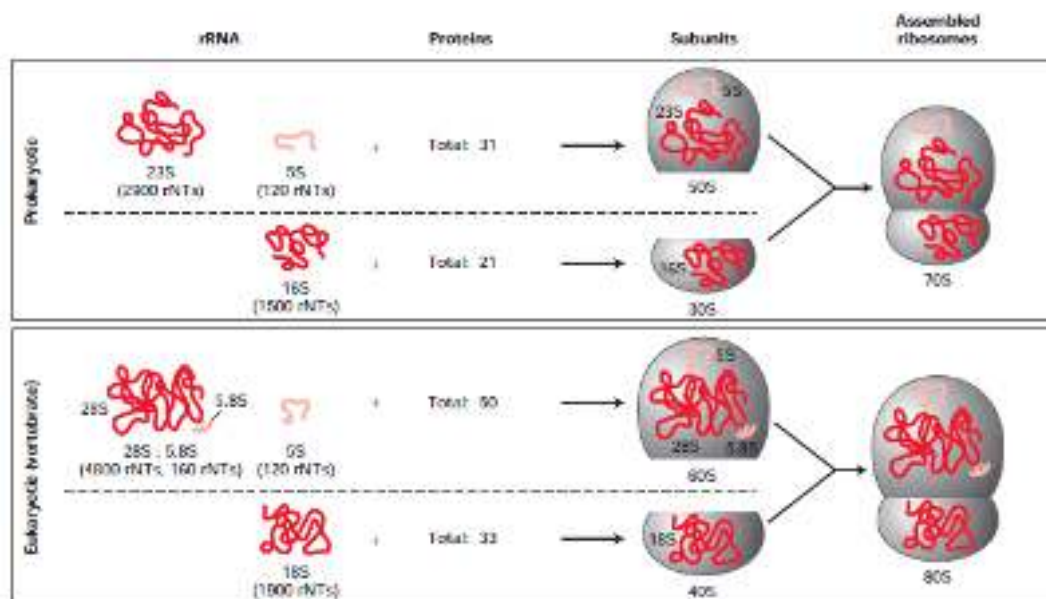
Ribosom merupakan organel sel yang banyak terdapat di dalam sel dan melakukan fungsi utama untuk sintesis protein. Protein yang dihasilkan oleh sel melalui mekanisme kerja ribosom merupakan hasil ekspresi gen sebagai aspek dasar dari biologi sel secara molekuler. Keputusan dimulainya sintesis protein diawali dengan transkripsi yang merupakan pengkodean gen sebagai mekanisme untuk mengontrol produksi protein dalam sel. Dengan melakukan kontrol transkripsi, sel akan mengatur produksi protein dan kecepatan sintesis yang dilaksanakan.

Sel menggunakan dua proses penting untuk mengubah kode informasi dari DNA menjadi protein. Langkah pertama adalah *transkripsi*, dimana daerah kode dari suatu gen pada DNA diterjemahkan menjadi RNA dengan bantuan enzim RNA polimerase. Dalam sel-sel eukariotik, RNA yang diproduksi salah satunya adalah RNAm yang kemudian bergerak menuju ke sitoplasma. Dalam sitoplasma tersebut secara luar biasa ribosom yang terdiri dari beberapa subunit akan melanjutkan proses sintesis protein dengan langkah kedua yaitu *translasi*.

Terdapat banyak komponen yang berpartisipasi dalam proses translasi RNAm dalam sitosol dan juga karena translasi terjadi secara terus menerus, memungkinkan terjadinya tumbukan antar molekul dalam melaksanakan mekanismenya. Akan tetapi ternyata kemungkinan tersebut, sangat jarang terjadi karena apabila terjadi akumulasi hasil protein tertentu, maka polimerisasi akan melambat. Efisiensi translasi sebagian besar disebabkan oleh peningkatan ikatan dari RNAm dan *aminoasil RNAt* yang dikarenakan RNA terdapat sangat banyak dalam kompleks protein dalam sel, yaitu ribosom, dimana pemanjangan polipeptida rata-rata adalah tiga hingga lima asam amino per detik. Protein kecil dengan susunan 100-200 asam amino akan terbuat dalam waktu satu menit atau kurang. Pada tempat yang lain, dalam sel selama 2-3 jam akan tersusun protein yang besar, *titin*, yang ditemukan dalam otot yang terdiri dari kumpulan 30.000 asam amino. Mekanisme luar biasa dalam sel tersebut memiliki ketepatan yang luar biasa dan terjadi secara terus menerus.

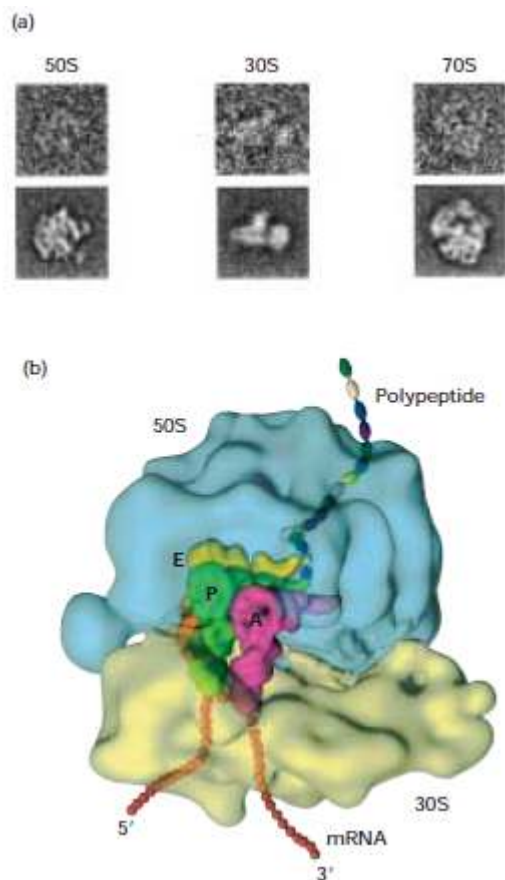
Ribosom terdiri dari tiga jenis (pada bakteri) dan empat jenis (pada eukariot), yaitu molekul RNAr yang berbeda dan terdapat sekitar 83 jenis protein, yang tergabung dalam sub unit besar dan sub unit kecil. Sub unit ribosom dan molekul RNAr tersusun dalam unit *Svedberg* (S), yang merupakan ukuran sedimentasi atau pengendapan suspensi partikel melalui proses sentrifugasi di bawah kondisi standart. Subunit kecil ribosom berisi molekul RNAr tunggal, yang menjadi RNAr kecil. Sub unit besar terdiri dari molekul RNAr besar dan satu molekul RNAr dengan berat 5S, dan satu molekul 5,8S RNAr pada vertebrata. Panjang molekul RNAr, banyaknya

protein pada masing-masing sub unit, akan berpengaruh terhadap ukuran subunit baik pada bakteri dan sel eukariotik. Pemasangan ribosom adalah 70S pada bakteri dan 80S pada vertebrata. Perbedaan tersebut sangat menarik dari sisi struktur dan fungsi yang memiliki kesesuaian antar ribosom pada banyak spesies. Selama translasi, ribosom berpindah sepanjang rantai RNAm dan berinteraksi dengan protein faktor yang beragam, RNAt, sehingga akan terjadi perubahan konformasi sesuai fungsi. Konsistensi tersebut merupakan kondisi dari bagian evolusi yang merupakan konsekuensi dasar dari kehidupan sel.



Gambar 8.1. Model struktur umum ribosom pada prokariot dan eukariotik. Dalam sel, masing-masing ribosom terdiri dari sub unit besar dan kecil. Dua sub unit tersebut akan menyusun RNAr (merah) dengan panjang berbeda, sesuai dengan komposisi protein yang dibutuhkan. Semua ribosom terdiri dari dua molekul RNAr (23S dan 16S RNAr pada bakteri; 28S dan 18S RNAr pada vertebrata), dan satu 5S RNAr. Subunit besar dari ribosom vertebrata juga berisi satu 5,8S RNAr yang berpasangan dengan 28S RNAr. (Sumber: Lodish, et al. 2010).

Jumlah ribosom di dalam sel sangat tergantung pada aktifitas sel tersebut. Semakin tinggi laju sintesis protein suatu sel, maka bisa dipastikan bahwa jumlah ribosomnya akan semakin banyak. Misalkan, sel hati manusia yang membutuhkan banyak protein untuk keperluan menawarkan racun maka akan memperbanyak jumlah protein melalui sintesis proteinnya.



Gambar 8.2. Pengamatan dengan mikroskop pada resolusi rendah menunjukkan ribosom pada subunit 50S, 30S, dan 70S. a) Hasil pengamatan dengan mikroskop cryoelektron dari *E.coli* yang menunjukkan ribosom subunit 50S, 30S, dan 70S. b) Model dari ribosom subunit 70S berdasarkan gambaran komputer untuk mempelajari ikatan kimia saat berlangsungnya sintesis protein. tiga RNA melapisi bagian A(merah), P(hijau) dan E(kuning). Diawalinya rantai polipeptida yang nampak berada di bagian dalam subunit ribosom besar sebagai awal diterimanya RNA t pada sisi P. (Sumber: Lodish,*et.al.* 2010)

Ribosom melakukan sintesis protein pada dua lokasi sitoplasmik, yaitu ribosom bebas yang banyak tersuspensi dalam sitosol dan ribosom terikat yang terdapat pada retikulum endoplasma kasar. Jenis protein yang dihasilkan oleh dua bentuk ribosom tersebutpun berbeda. Ribosom bebas akan menghasilkan protein yang dibutuhkan untuk kebutuhan mekanisme tertentu dalam sitosol, misalnya enzim-enzim yang mengkatalisis proses metabolisme dalam sel. Sedangkan ribosom yang terikat pada retikulum endoplasma akan menghasilkan protein yang dimasukkan dalam membran, untuk pembungkusan dalam organel tertentu seperti lisosom, atau dikirim ke luar sel sebagai hasil sekresi sel. Dengan demikian, sel-sel yang terspesialisasi untuk sekresi sel, seperti sel pankreas dan sel yang mensekresi enzim-enzim pencernaan, seringkali ribosomnya adalah ribosom terikat. Secara struktural ribosom bebas dan ribosom terikat identik dan dapat saling bertukar tempat sesuai kebutuhan sel.

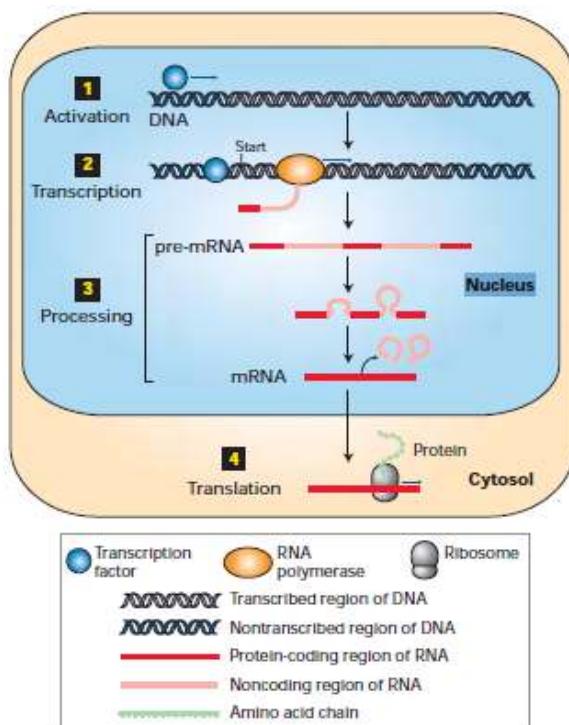
B. MEKANISME SINTESIS PROTEIN

Sintesis protein merupakan proses penting yang terjadi di dalam sel untuk menghasilkan banyak jenis protein. Variasi, struktur yang rumit, dan beragam jenis protein memungkinkannya memiliki banyak fungsi spesifik. Sel menyusun protein melalui mekanisme sintesis protein dari 20 jenis asam amino yang berbeda, dengan

rata-rata panjang antara 100-1000 asam amino, tetapi beberapa jenis yang lain bisa lebih pendek atau lebih panjang dari itu. Asam amino didapatkan dari sintesis banyak molekul atau dari perombakan protein yang kita makan. Satu rantai asam amino yang dihasilkan melalui sintesis protein akan tersusun membentuk lipatan yang kompleks, dan secara khusus akan menjadi konformasi struktur dan fungsi tiga dimensi yang akan berpengaruh terhadap fungsi protein tersebut.

Setiap protein yang ada di dalam sel merupakan modifikasi kimiawi setelah disintesis dalam ribosom. Meskipun sel hanya menggunakan 20 jenis asam amino untuk mendukung sintesis protein, tetapi analisis terhadap protein seluler ternyata didapati kecenderungan adanya 100 jenis asam amino yang berbeda. Modifikasi kimia yang dilaksanakan setelah sintesis yang membuat adanya perbedaan tersebut.

Ribosom sebagai organel utama dalam melaksanakan sintesis protein akan bergabung dengan RNAm dan RNAt. Sintesis protein terdapat dua proses utama yang dilakukan yaitu **transkripsi** dan **translasi**, sebagai langkah utama dalam menghubungkan gen menjadi protein. Dalam prosesnya gen memberi perintah membuat protein tidak secara langsung, tetapi melalui DNA yang RNA. Transkripsi merupakan sintesis RNA berdasarkan arahan DNA, sehingga untai RNA yang terbentuk akan membawa pesan DNA untuk sintesis protein. Sedangkan translasi merupakan sintesis polipeptida yang sesungguhnya terjadi berdasarkan arahan RNAm. Sel akan mentranslasi urutan basa molekul RNAm menjadi *asam amino polinukleotida*, dan bertempat dalam ribosom.

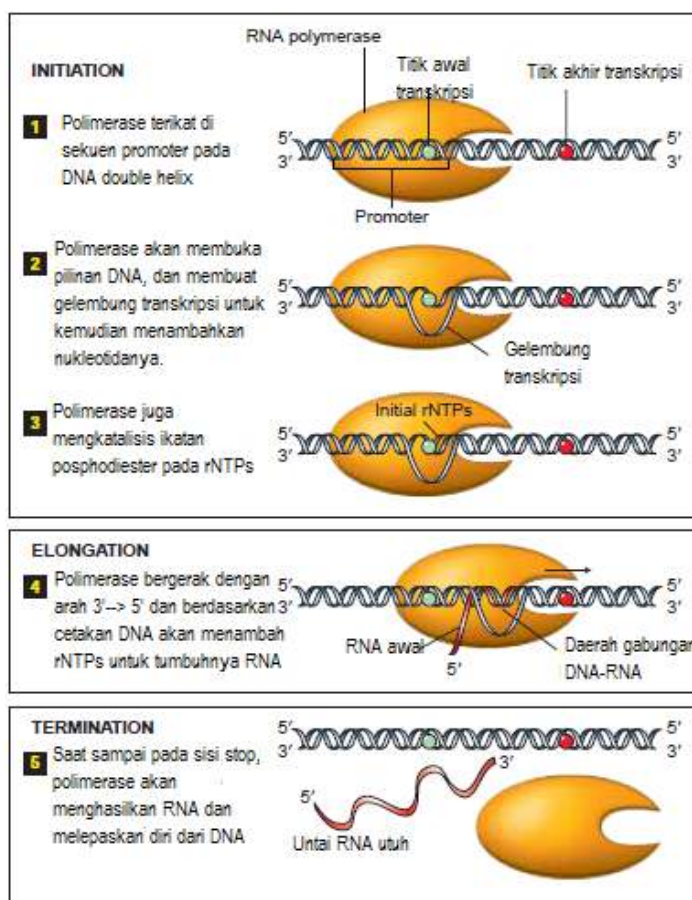


Gambar 8.3. Informasi genetik dalam DNA yang diubah menjadi sekuens asam amino penyusun protein melalui banyak langkah. Langkah 1) faktor transkripsi akan mengatur bagian tertentu pada gen dan mengaktifkannya. Langkah 2) melanjutkan pemasangan yang sudah diawali oleh kompleks inisiasi dari DNA, RNA polimerase akan mengawali transkripsi dan mengaktifkan gen spesifik. Polimerase akan berpindah sepanjang DNA dan mengkaitkan nukleotida menjadi satu untai pre RNAm dengan menggunakan untai DNA sebagai cetakannya. Langkah 3) proses transkripsi untuk memindahkan bagian sekuens yang tidak dikode. Langkah 4) pada sel eukariotik, RNAm yang matang akan berpindah menuju sitoplasma, dan akan bergabung dengan ribosom untuk mensintesis protein melalui proses kimia dengan menyusun asam amino menjadi rantai yang linier. (Sumber: Lodish, *et.al.* 2010)

Transkripsi

Transkripsi merupakan proses awal terjadinya sintesis protein, yaitu sintesis RNA dengan cetakan atau kode yang berasal dari DNA. Kedua asam nukleat tersebut menggunakan bahasa yang sama melalui basa-basa purin dan pirimidin dengan informasi yang ditranskripsi atau disalin dari satu molekul ke molekul yang lain. Mekanisme yang terjadi sama dengan saat DNA menyediakan cetakan untuk penyusunan untai komplementer baru selama replikasi DNA, maka transkripsi juga menyediakan cetakan untuk penyusunan urutan nukleotida RNA.

Mekanisme transkripsi dilakukan dengan tiga langkah penting: 1) *inisiasi* atau permulaan transkripsi, 2) *elongasi* atau pemanjangan molekul, 3) *terminasi* atau pengakhiran proses transkripsi. Dengan bantuan enzim RNA polimerase untuk membuka pilinan DNA sekaligus mengaitkan bersama dengan nukleotida RNA sehingga membentuk pasangan basa di sepanjang cetakan DNA. RNA polimerase menambahkan nukleotida hanya ke ujung 3' dari polimer yang sedang tumbuh, sehingga molekul RNA memanjang dalam arah $5' \rightarrow 3'$. Tahapan penting transkripsi seperti nampak pada Gambar 8.4 adalah *inisiasi* (permulaan), *elongasi* (pemanjangan) dan *terminasi* (pengakhiran).



Gambar 8.4. Tiga tahapan penting dalam transkripsi. Selama inisiasi transkripsi, RNA polimerase akan membentuk gelembung transkripsi sehingga memulai pemanjangan atau polimerisasi yang diawali oleh ribonukleotida (rNTPs), dan merupakan titik awal langkah pemanjangan. Sebuah bagian DNA (gen) akan ditranskripsi, dan RNA polimerase mengulurkan DNA dan memanjangkan RNA yang tumbuh dalam arah $5' \rightarrow 3'$. Bersamaan setelah transkripsi, untai DNA akan kembali membentuk heliks ganda. Terminasi terjadi ketika polimerase bertemu dengan sekuen terminasi khusus (bagian stop). (Sumber: Lodish, *et.al.* 2010)

Inisiasi terjadi pada daerah DNA yang disebut **promoter** yaitu daerah DNA dimana RNA polimerase melekat dan mengawali transkripsi, yang mencakup titik-titik awal transkripsi yang meliputi beberapa lusin pasangan nukleotida dan akan menentukan dimana transkripsi akan dimulai sekaligus menentukan bagian mana dari dua untai DNA yang akan dipergunakan sebagai cetakan. Promoter merupakan bagian penting untuk pengikatan RNA polimerase, yang pada eukariota pengikatan tersebut diperantarai oleh protein yang disebut **faktor transkripsi**. susunan lengkap antara faktor transkripsi dan RNA polimerase yang mengikatkan diri pada promoter disebut **kompleks inisiasi transkripsi**.

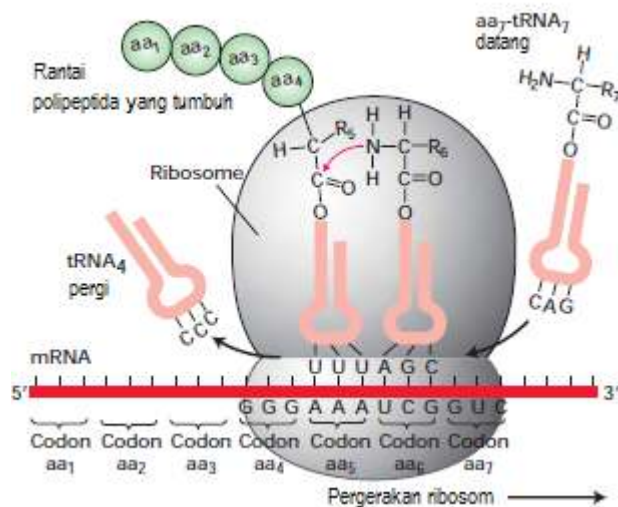
Sel eukariotik memiliki enzim yang mentranskripsi gen pengkode protein menjadi pra-RNA yaitu RNA polimerase II. Enzim tersebut berperan mengawali sintesis RNA pada promoter yang biasanya mencakup TATA boks, yaitu urutan nukleotida yang biasanya merupakan TATAAA. Saat polimerase terikat kuat pada DNA promoter, maka kedua untai DNA akan memanjang dan enzim akan memulai mentranskripsi untai cetakannya.

Elongasi atau pemanjangan terjadi dengan bergerakinya RNA sepanjang DNA kira-kira 10-20 basa DNA yang sekaligus akan berpasangan dengan nukleotida RNA. Enzim RNA polimerase juga menambahkan nukleotida ke ujung 3' dari molekul RNA yang sedang tumbuh. Saat sintesis RNA berlangsung, heliks ganda DNA akan terbentuk kembali dan molekul RNA baru akan lepas dari cetakan DNA nya. Satu gen tunggal dapat ditranskripsi secara simultan oleh beberapa molekul RNA polimerase yang saling mengikuti. Banyaknya molekul polimerase yang secara simultan mentranskripsi gen tunggal akan meningkatkan jumlah molekul RNA dan membantu sel menyusun protein dalam jumlah yang lebih besar. Terminasi atau tahap akhir transkripsi berlangsung hingga RNA polimerase mentranskripsi urutan DNA yang disebut **terminator**.

Translasi

Translasi merupakan sintesis polipeptida yang akan menjadi protein, berdasarkan arahan dari RNA, dimana nukleotida akan tersusun menjadi rantai polipeptida. Tahapan translasi seperti halnya transkripsi terdiri dari tiga langkah, yaitu: *inisiasi* atau pengawalan, *elongasi* atau pemanjangan, dan *terminasi* atau pengakhiran. Secara keseluruhan translasi adalah proses penterjemahan urutan basa molekul RNA, yang disebut *kodon* ke dalam urutan asam amino polipeptida. Kegiatan tersebut melibatkan RNA_t (RNA transfer) yang berfungsi mentransfer asam-asam amino dari sitoplasma menuju ke ribosom. Terdapat 20 jenis asam amino yang selalu tersedia dalam sitoplasma, yang didapatkan dari sintesis banyak senyawa ataupun dengan mengambilnya dari larutan sekitar sel (proses endositosis). Pada sel eukariotik, sintesis protein terjadi dalam sitoplasma, dimana tiga tipe molekul RNA secara bersama akan menjalankan mekanisme tersebut. Tiga jenis molekul RNA tersebut adalah:

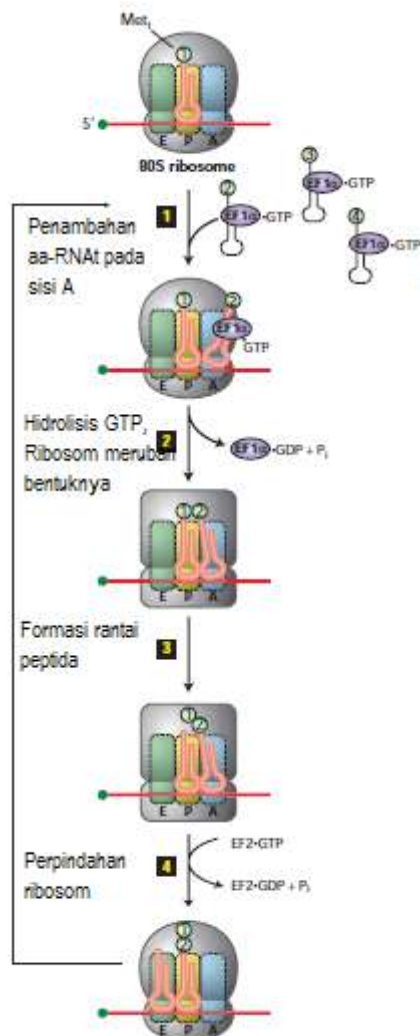
- 1) Messenger RNA (RNAm) yang membawa informasi genetik yang ditranskripsikan dari DNA berupa seri tiga sekuen nukleotida, yang disebut kodon, yang merupakan kode terhadap jenis asam amino yang spesifik.
- 2) Transfer RNA (RNAt) merupakan kunci untuk menguraikan kodon pada mRNA. masing-masing asam amino akan bergabung dengan RNAt membentuk struktur tRNAs, dimana asam amino terikat pada RNAt dan dibawa pada pertumbuhan rantai polipeptida yang terakhir sesuai dengan urutan kodon berikutnya pada RNAm. RNAt yang benar akan berhimpitan dengan asam amino terpilih karena adanya sekuens tiga nukleotida spesifik yang disebut sebagai antikodon, dan merupakan tiga pasangan basa yang komplementer dengan kodon pada RNAm.
- 3) Ribosomal RNA (RNAr) yang akan berasosiasi menjadi satu set protein yang disebut ribosom. Kompleks struktur ini secara fisik akan berpindah sepanjang molekul RNAm, mengkatalisis berpasangannya asam amino menjadi rantai polipeptida. Dalam ribosom juga diikat tRNAs dan seluruh jenis protein asesori lain yang dibutuhkan selama sintesis protein. Ribosom tersebut seperti dijelaskan di awal, terdiri dari sub unit besar dan sub unit kecil yang masing-masing akan menyusun ribosom itu sendiri.



Gambar 8.5. Tiga jenis RNA yang terlibat dalam sintesis protein. RNAm akan mentranslasi protein bekerjasama dengan RNAt dan ribosom. Ikatan berpasangan antara antikodon pada RNAt dan kodon pada RNAm merupakan bagian penting dalam proses translasi. (Sumber: Lodish, *et.al.* 2010)

Awal proses translasi, kodon AUG yaitu metionin berfungsi sebagai titik awal dimulainya translasi pada keseluruhan RNAm. Pada kondisi tersebut sub unit ribosom kecil akan berikatan dengan molekul RNAm, dan kodon AUG akan berikatan dengan antikodon UAC dan RNAt membawa asam amino metionin. Proses tersebut dilanjutkan dengan bergabungnya sub unit besar ribosom sehingga selesailah proses inisiasi, dengan terbentuknya dua buah sisi pada ribosom besar yaitu sisi P (tempat RNAt-peptidil) yaitu tempat untuk mengikat RNAt yang membawa rantai polipeptida yang sedang tumbuh dan sisi A (tempat RNAt-aminoasil) tempat untuk

RNA_t yang membawa asam amino yang akan ditambahkan pada rantai polipeptida. RNA_t yang tidak bermuatan akan meninggalkan ribosom dari tempat E (tempat keluarnya RNA_t). Energi yang dipergunakan dalam proses tersebut adalah GTP (*guanosin triphosphate*), yaitu molekul sumber energi yang mirip dengan ATP.



Gambar 8.6. Proses perpanjangan rantai polipeptida selama translasi pada sel eukariotik. 1) rangkaian ribosom 80S (sub unit kecil dan sub unit besar), dengan P site tempat terangkainya asam amino menjadi polipeptida serta A site sebagai tempat RNA_t berikutnya yang membawa asam amino. 2) mengikuti perubahan bentuk ribosom dengan hidrolisis GTP pada faktor pemanjangan (elongation faktor-Efs). 3) ribosom besar mengkatalisi formasi rantai polipeptida antara metionin dan asam amino berikutnya, 4) hidrolisis GTP dalam EF2-GTP menyebabkan perubahan konformasi pada ribosom dan memindahkan RNA_t-met menuju ke sisi E, yaitu tempat keluarnya RNA_t dengan meninggalkan untai peptida pada sisi P. Siklus akan berulang dengan terikatnya kompleks asam amino menuju sisi A yang terbuka. (Sumber: Lodish, *et al.* 2010).

Tahap akhir translasi adalah *terminasi* atau pengakhiran, dimana proses *elongasi* atau pemanjangan berlanjut menuju kodon yang mengkodekan stop untuk mencapai sisi A dalam ribosom. Triplet basa tersebut adalah UAA, UAG, atau UGA, yang tidak mengkodekan asam amino melainkan bertindak sebagai kode untuk menghentikan translasi. Protein khusus yang disebut faktor pelepas (release faktor) akan langsung mengikat diri pada kodon stop di sisi A ribosom. Protein faktor pelepas tersebut akan menyebabkan penambahan molekul air dan bukan asam amino pada rantai polipeptida. Reaksi tersebut akan menghidrolisis polipeptida yang sudah selesai ini dari RNA_t yang berada di sisi P dan melepaskan polipeptida dari ribosom.

Mekanisme sintesis protein dengan transkripsi dan translasi merupakan aktifitas yang rumit dan mengagumkan. Kekaguman terhadap proses ini muncul saat

pertama disadari oleh para ahli Biologi bahwa hanya terdapat 4 nukleotida untuk menentukan 20 jenis asam amino. Melalui sederet penelitian yang panjang akhirnya diketahui bahwa triplet basa nukleotida merupakan unit terkecil dengan panjang seragam untuk mengkode asam amino. Aliran informasi dari gen ke protein didasarkan pada kode triplet, yang disebut dengan *kodon*.

Selama proses translasi urutan kodon di sepanjang molekul RNAm akan diterjemahkan menjadi urutan asam amino yang menyusun rantai polipeptida. Setiap kodon akan menentukan jenis asam amino yang akan dimasukkan pada posisi yang sesuai di sepanjang nukleotida. Karena kodon tersebut merupakan triplet basa, maka jumlah nukleotida yang menyusun pesan genetik haruslah tiga kali jumlah asam amino yang menyusun produk protein yang dihasilkan. Misalkan untuk mengkode 100 asam amino suatu polipeptida, maka akan dibutuhkan 100 kodon yang berarti 100x3 nukleotida di sepanjang untai RNA.

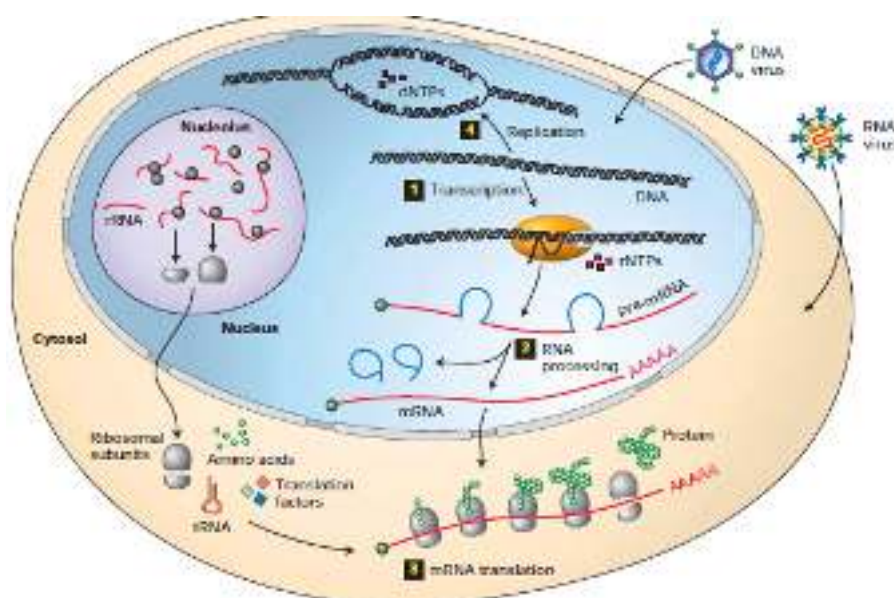
Tabel 8.1. Kode genetika berdasarkan susunan tiga triplet basa (Sumber: Lodish,*et al.* 2010).

Basa pertama (ujung 5')	Posisi basa kedua				Basa ketiga (ujung 3')
	U	C	A	G	
U	Phe Phe	Ser Ser	Tyr Tyr	Cys Cys	U C
	Leu Leu	Ser Ser	Stop Stop	Stop Trp	A G
	Leu Leu	Pro Pro	His His	Arg Arg	U C
	Leu Leu (Met)*	Pro Pro	Gln Gln	Arg Arg	A G
	Ile Ile	Thr Thr	Asn Asn	Ser Ser	U C
	Ile Met (start)	Thr Thr	Lys Lys	Arg Arg	A G
A	Val Val	Ala Ala	Asp Asp	Gly Gly	U C
	Val Val (Met)*	Ala Ala	Glu Glu	Gly Gly	A G

Tabel 8.1. menunjukkan 61 dari 64 triplet kodon yang telah ditemukan hingga tahun 1960-an, untuk menentukan jenis asam amino penyusun polipeptida. Tiga kodon sisa adalah kodon stop, yang akan mengkodekan berhentinya proses translasi. Tabel 8.1. menunjukkan sebagian besar asam amino dapat dikodekan oleh lebih dari

satu kodon. Hanya dua asam amino, yaitu *methionin* dan *tryptophan* yang memiliki satu kodon dan yang lainnya, seperti *leucine*, *serine*, dan *arginin* masing-masing justru secara spesifik dapat dikodekan oleh enam jenis kodon yang berbeda. Kodon-kodon yang berbeda untuk mengkodekan satu jenis asam amino yang sama tersebut merupakan sinonim, yang dalam banyak hal kodon tersebut bersinonim hanya pada basa ketiga tripletnya. Yang unik adalah meskipun terjadi redundansi atau kelebihan kode genetik tersebut tetapi tidak ada ambiguitas (kebingungan). Misalkan kodon GAA dan GAG yang keduanya mengkodekan *asam glutamat*, tetapi dua kode tersebut tidak pernah menentukan jenis asam amino yang lainnya (tidak ada ambiguitas). Sintesis seluruh rantai polipeptida pada sel-sel prokariotik dan eukariotik selalu dimulai dengan asam amino metionin. Pada banyak RNAm, *inisiasi* atau diawalinya kodon spesifik untuk metionin tersebut adalah AUG. Pada beberapa RNAm bakteri, GUG juga dipergunakan untuk inisiator kodon dan CUG terkadang juga dipergunakan seperti halnya kodon metionin pada eukariotik. Tiga kodon yaitu UAA, UGA, dan UAG tidak secara spesifik mengkodekan asam amino tetapi merupakan kode stop (akhir) kodon dengan ditandai terdapatnya gugus karboksil pada akhir rantai polipeptida pada kebanyakan sel.

Transkripsi dan translasi merupakan proses penting dilakukannya sintesis protein sebagai proses anabolisme sel. Sebagai proses penting, sintesis protein menghasilkan banyak jenis protein yang penting bagi sel sekaligus menunjang seluruh mekanisme dalam tubuh organisme. Gambaran transkripsi dalam inti dan translasi dalam sitoplasma, dapat dimodelkan seperti Gambar 8.6. sebagai berikut:



Gambar 8.7. Keseluruhan proses dasar molekuler genetik, dengan proses sintesis protein. Mekanisme dasar hubungan DNA dan RNA dalam memproduksi protein (sintesis protein). 1) DNA dalam inti akan memberikan kode melalui mRNA dengan proses transkripsi, 2) pre-mRNA melakukan *splicing* untuk menjadi mRNA, 3) mRNA matang keluar menuju sitoplasma untuk melanjutkan proses translasi. (Sumber: Lodish,*et.al.*, 2010).

Gambar 8.7. menjelaskan proses diproduksinya protein sekaligus proses replikasi DNA, dan pada gambar menggunakan virus yang menggunakan sel inang, dan merupakan model penting untuk menggambarkan proses tersebut. Pada 1) nampak bahwa selama transkripsi gen kode protein dilakukan oleh RNA polimerase, empat basa DNA spesifik secara khusus akan mengkodekan sekuen asam amino dari protein yang akan dikodekan melalui mRNA (sebelumnya adalah pre-mRNA) dengan polimerisasi *ribonukleosid triphosphate monomers* (rNTPs). Perpindahan sekuen RNA keluar inti dan modifikasi akan terjadi pada pre-mRNA. 2) produk transkripsi berupa mRNA yang sudah berfungsi, kemudian akan ditransfer menuju sitoplasma, 3) selama translasi, empat basa akan dikodekan oleh mRNA melalui 20 jenis asam amino untuk menjadi protein. Ribosom, merupakan makromolekul yang akan menterjemahkan kode pada mRNA dan biasanya terdiri dari dua unit komponen ribosom dibuat dalam anak inti. Setelah berada dalam sitoplasma, subunit ribosom akan berasosiasi dengan mRNA dan menyusun protein dengan bantuan RNA transfer dan faktor-faktor yang bervariasi selama terjadinya translasi. Selama replikasi DNA, 4) persiapan sel melakukan persiapan pembelahan (mitosis), dimana masing-masing sel anak akan mendapatkan hasil replikasi DNA yang identik atau sama.

RANGKUMAN

1. Ribosom merupakan organel sel dengan fungsi utama untuk sintesis protein. Protein yang dihasilkan merupakan hasil ekspresi gen sebagai aspek dasar dari biologi sel secara molekuler.
2. Ribosom terdiri dari tiga jenis (pada bakteri) dan empat jenis (pada eukariot), yang tersusun dalam unit *Svedberg* (S). Subunit kecil ribosom berisi molekul RNAr tunggal, yang menjadi RNAr kecil. Sub unit besar terdiri dari molekul RNAr besar dan satu molekul RNAr.
3. Sintesis protein memiliki dua proses utama yaitu **transkripsi** dan **translasi**, sebagai langkah utama dalam menghubungkan gen menjadi protein.
4. Transkripsi dilakukan dengan tiga langkah penting: 1) *inisiasi* atau permulaan transkripsi, 2) *elongasi* atau pemanjangan molekul, 3) *terminasi* atau pengakhiran proses transkripsi.
5. Translasi merupakan sintesis polipeptida yang akan menjadi protein, berdasarkan arahan dari RNAm, dimana nukleotida akan tersusun menjadi rantai polipeptida. Tahapan translasi seperti transkripsi terdiri dari tiga langkah, yaitu: *inisiasi* atau pengawalan, *elongasi* atau pemanjangan, dan *terminasi* atau pengakhiran.

PERTANYAAN 08

1. Mekanisme utama sintesis protein adalah transkripsi dan translasi. Jelaskan tentang deskripsi translasi serta prosesnya dengan tiga jenis RNA yang memiliki fungsi berbeda.
2. Salah satu fungsi protein dalam tubuh organisme adalah sebagai enzim. Deskripsikan bagaimana mekanisme kerja protein sebagai enzim dalam proses metabolisme sel dengan disertai satu contohnya.

BAB 9

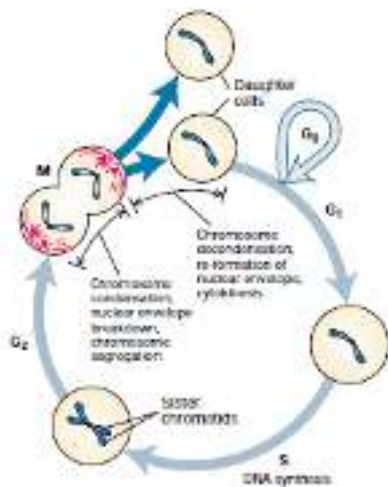
SIKLUS SEL; MITOSIS DAN MEIOSIS

A. SIKLUS SEL

Siklus sel merupakan proses perbanyakan sel untuk menunjang pertumbuhan dan perkembangan organisme, yang secara sederhana terjadi dimana satu sel anak akan melakukan mitosis menjadi dua sel anak yang identik. Selama proses pertumbuhan maka siklus sel akan terjadi secara terus menerus, dengan formasi yang baru untuk sel-sel anak yang terbentuk yang masing-masing juga akan terus melakukan pembelahan secara mitosis.

Pembelahan sel memungkinkan suatu organisme uniseluler dan multiseluler, termasuk manusia dapat tumbuh dan berkembang dari satu sel setelah sel telur dibuahi. Saat organisme yang berkembang dan menjadi dewasa, maka pembelahan sel tetap berlangsung dan berfungsi untuk pembaharuan dan perbaikan, seperti menggantikan sel yang mati akibat mekanisme normal termasuk sel yang rusak karena adanya kecelakaan. Dalam pembelahan sel melibatkan distribusi materi genetik yang identik, yaitu DNA kepada dua sel anaknya. Sel akan membentuk sel anak yang secara genetik ekuivalen melalui mekanisme mitosis yang merupakan bagian integral dari siklus sel, yaitu keseluruhan hidup sel diawali dari asal usulnya dalam pembelahan sel induk hingga pembelahan dirinya sendiri. Pembelahan secara mitosis dengan empat fase utama sebenarnya merupakan bagian dari siklus sel. kromosom dan DNA akan menggandakan diri selama fase S (sintesis). Terbaginya hasil replikasi kromosom terjadi selama fase M (mitosis), dimana masing-masing sel anak akan memiliki satu bagian hasil replikasi kromosom sebelumnya.

Pengaturan dalam siklus sel sangat tergantung pada *sistem pengontrolan siklus sel* yang jelas, dengan adanya *cekpoint-cekpoint* tertentu untuk pengontrolan secara internal maupun eksternal. Checkpoint siklus sel terletak pada tiga fase utama yaitu G₁, G₂, dan M. dari tiga titik checkpoint tersebut, titik G₁ nampaknya checkpoint terpenting karena dianggap sebagai '*titik restriksi*' (pembatasan) pada sel mamalia. Jika sel menerima sinyal pada checkpoint G₁, maka sel tersebut akan menyelesaikan siklusnya untuk membelah. Sebaliknya jika sel tidak menerima sinyal pada checkpoint G₁ tersebut, maka sel akan keluar dari siklus dan beralih ke keadaan yang tidak membelah yang disebut sebagai fase G₀. Sebagian besar sel tubuh manusia berada pada fase G₀ karena sudah mengalami spesialisasi seperti terdapat pada sel syaraf dan sel otot. Akan tetapi jenis sel lain, misalnya sel hati dapat melakukan siklus sel kembali untuk membelah oleh isyarat lingkungan tertentu, dalam rangka untuk pertumbuhan dan penyembuhan saat mengalami luka.

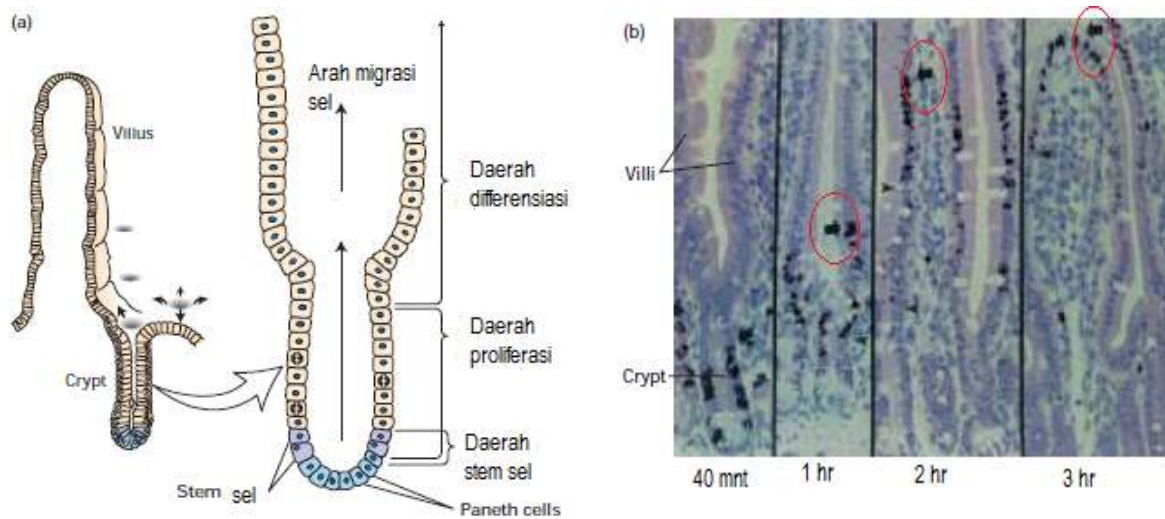


Gambar 9.1. Siklus hidup pada sel eukariotik dan perilaku kromosom. Pada proliferasi sel, G1 merupakan periode antara ‘kelahiran’ sel dengan mitosis yang diawali sintesis DNA, dengan dimasukinya periode S. Akhir periode S, replikasi kromosom akan terdiri dari dua molekul DNA anak yang bergabung dengan protein kromosom. (Sumber: Lodish, *et al.* 2010)

Gambar 9.1. menjelaskan siklus sel yang terbagi menjadi empat fase utama. Pada siklus sel-sel somatik maka sintesis RNA dan protein terjadi selama fase G1, persiapan untuk sintesis DNA dan replikasi kromosom terjadi selama fase S (sintesis). Setelah seluruh proses selesai yaitu pada fase G2, maka sel akan memulai proses kompleks yaitu mitosis. Selama tiga fase tersebut yang disebut sebagai *interfase*, sel tumbuh dan menyalin kromosom dalam persiapan untuk pembelahan sel. Pada ketiga subfase pada interfase, maka sel akan menghasilkan protein dan organel dalam sitoplasma. Masing-masing molekul DNA anak akan bergabung dengan protein pada kromosom yang kemudian disebut dengan kromatid sesaudara. Akhir dari G2 akan tersusun seluruh persiapan mitosis, juga tersusun benang-benang spindel yang berfungsi untuk menarik kromatid sesaudara saat mitosis, mengikuti pembagian sitoplasma (sitokinesis) untuk mengisi dua sel anak yang terbentuk. G1, S, dan G2 merupakan fase yang terangkum dalam interfase, yaitu periode yang terjadi antara satu mitosis dengan mitosis berikutnya. Banyak sel yang tidak berproliferasi pada vertebrata tidak memasuki siklus diawali dengan G1, dan tetap berada pada fase G0. Sedangkan fase mitotik (M) yang meliputi mitosis dan sitokinesis biasanya justru merupakan bagian tersingkat dari siklus sel.

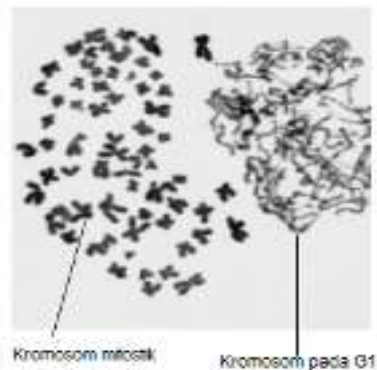
Siklus sel merupakan mekanisme yang dialami oleh seluruh sel penyusun tubuh organisme, dengan cara mitosis. Meskipun demikian, untuk sel-sel yang sudah mengalami diferensiasi dan berfungsi sesuai dengan tempatnya, maka sel-sel tersebut tidak akan mengalami pembelahan lagi tetapi melanjutkan siklus dengan mengalami kematian (*apoptosis*). Misalkan sel-sel syaraf yang berfungsi secara terus menerus untuk menghantarkan impuls, sudah mengalami diferensiasi sehingga tidak melakukan pembelahan. Pada kondisi tersebutlah maka dikatakan sel berada pada fase G0, karena sudah terpesialisasi dan tidak membelah lagi. Sel yang tidak membelah lagi, akan mengalami kematian dimana proses tersebut sudah diprogramkan (*apoptosis*). keseluruhan langkah dalam siklus sel yang meliputi

pembelahan, pendewasaan (*differensiasi*), dan kematian sel (*apoptosis*) merupakan mekanisme homeostatis atau keseimbangan dalam mengatur keseluruhan populasi sel yang ada dalam suatu jaringan, organ, dan bahkan organisme.



Gambar 9.2. Gambaran dengan model dan percobaan dari proses regenerasi epitelium usus dari stem sel dan berkembang selama tahapan *differensiasi*. (Sumber: Lodish,*et al.* 2010)

Gambar 9.2. menunjukkan perkembangan sel yang tersusun dalam suatu jaringan dalam usus. a) menunjukkan skema lumen usus, dimana banyak mengandung fili yang terdapat pada bagian luar sel-sel epitel kolumnar. Sel-sel tersebut berasal dari bagian dasar lubang (*crypts*) yang terletak diantara fili-fili sel. Lokasi terbawah fili dimana terletak *crypts* tersebut dinamakan sel-sel *paneth*, yaitu sebuah tipe sel pendukung dengan jumlah sekitar empat hingga enam sel saja. Sel-sel tersebut akan membelah selama satu hari, sebagai langkah awal sel-sel yang kemudian akan aktif membelah pada tahapan berikutnya. Sel-sel yang kemudian mengalami diferensiasi menjadi sel-sel epitel pada filus, akan berhenti membelah dan memulai mengambil nutrisi. b) hasil eksperimen dengan menggunakan label radioaktif *thymidine* yang diberlakukan pada kultur jaringan epitel usus. Pembelahan sel tersebut menjadikan label *thymidine* masuk ke dalam hasil sintesis DNA yang baru. Label *thymidine* nampak berpindah tempat dan digantikan dengan sel-sel yang belum berlabel setelah beberapa saat (bagian berlabel ditunjukkan oleh panah dengan lingkaran merah). Gambaran mikrograf tersebut menunjukkan kisaran waktu 40 menit setelah pelabelan, dan seluruh label nampak mendekati bagian dari *crypt*. Di akhir waktu percobaan, sel berlabel nampak menjauh dari titik awal dimana dia membelah (*crypt*). Sel-sel yang berada di atas nampak bertahan. Proses ini memastikan penambahan sel epitelium dengan sel-sel yang baru.

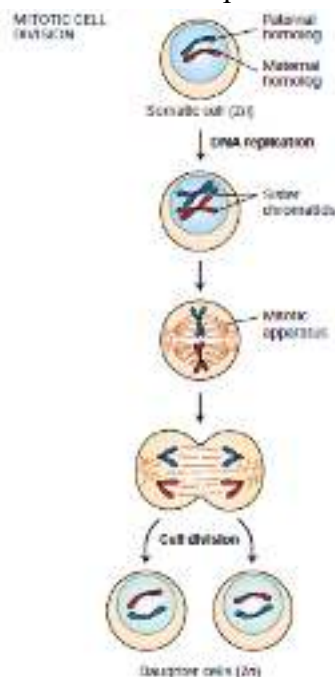


Gambar 9.3. Faktor penyebaran pada se-sel mitotik dapat mengakibatkan mitosis dan sel berada pada fase interfase. (Sumber: Lodish,*et al.* 2010)

Gambar 9.3. yang menunjukkan kondisi dimana sel berada pada fase interfase, membran inti masih tetap ada dan kromosom tidak mengalami kondensasi, sehingga kromosom sel masih belum dapat dibedakan. Pada saat mitosis, membran inti sudah mengalami degradasi dan kromosom sel nampak terkondensasi dan memadat. Gambaran dari mikroskop elektron seperti pada Gambar 9.2. menunjukkan hasil dari kromosom sel yang sedang mengalami mitosis (gambar kiri) dengan kondisi kromosom sel yang berada pada interfase yaitu G1 (gambar kanan). Faktor dari sitoplasma sel mitotik yang menyebabkan membran inti pada sel yang berada di fase G1 tertarik ke dalam retikulum endoplasma, sehingga menjadi tidak terlihat.

B. MITOSIS

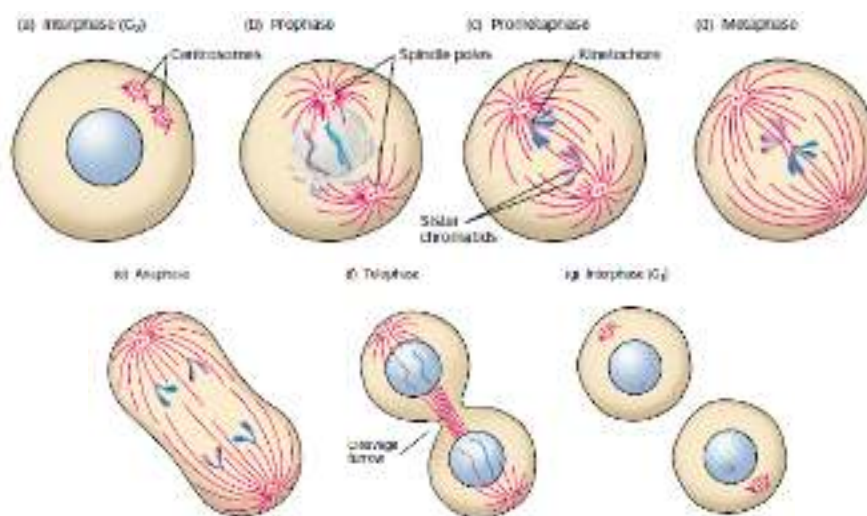
Mitosis adalah proses aseksual yang terjadi saat sel anak akan membawa secara tepat informasi genetik yang sama dari sel induk, dan merupakan satu bagian dari siklus sel. Kejadian mitosis bergantung pada gelendong mitotik yang mulai terbentuk dalam sitoplasma selama profase.



Gambar 9.4. Selama mitosis dengan adanya replikasi kromosom, masing-masing terdiri dari dua kromatid saudara yang mana akan mengisi dua sel anak yang terbentuk. (Sumber: Lodish,*et al.* 2010)

Kromosom akan terlihat dengan mikroskop cahaya hanya ketika mitosis, ketika terkondensasi dan terlihat menebal. Pada dasarnya proses mitosis adalah perilaku kromosom yang teramati pada setiap fasenya. Mikrotubul satu dari tiga tipe filamen sitoskeleton berperan penting dalam perpindahan kromosom selama mitosis. Saat mitosis replikasi DNA selalu mengikuti proses pembelahan sel, yang akan mengisi dua sel anak yang terbentuk. Mitosis dibagi menjadi lima subfase dengan masing-masing penjelasan serta ciri-cirinya yaitu: *profase*, *prometafase*, *metafase*, *anafase*, dan *telofase*. Mitosis yang pada dasarnya merupakan pembelahan nukleus, biasanya segera diikuti dengan sitokinesis, yaitu pembelahan sitoplasma.

Proses mitosis bergantung pada gelendong mitotik, yang akan mulai terbentuk dalam sitoplasma selama profase. Struktur gelendong terdiri dari mikrotubula dan protein yang berkaitan. Saat gelendong mitotik terbentuk, maka mikrotubul sitoskeleton secara parsial akan terpisah berfungsi untuk menyediakan materi yang digunakan untuk membangun gelendongnya. Selama interfase, sentrosom tunggal bereplikasi membentuk dua sentrosom yang berada di luar nukleus. Saat profase dan prometafase, sentrosom akan berpindah lebih jauh karena mikrotubul gelendong tumbuh dari kedua sentrosom tersebut. Akhir dari metafase, maka sentrosom akan berada pada kutub yang berlawanan dari sel tersebut.

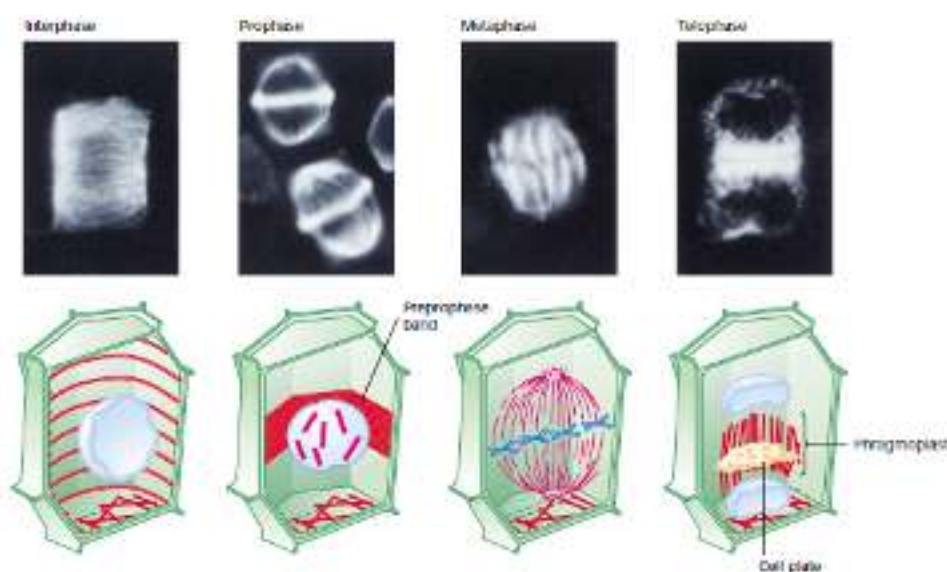


Gambar 9.5. Tahapan dari mitosis dan sitokinesis pada sel hewan. (Sumber: Lodish, et.al.,2010)

Gambar 9.5. menjelaskan tahapan mitosis pada sel hewan yang dapat dijabarkan yaitu: a) *interfase* (G₂) replikasi DNA dan sentrosom. Setelah replikasi DNA selama fase S, kromosom, masing-masing berisi kromatid saudara berada pada struktur yang belum bisa teramati karena masih berbentuk benang tipis. b) *prophase*: terjadi migrasi sentrosom. Sentrosom, masing-masing dengan sentriol anak, mulai berpindah menuju ke arah yang berbeda dalam sel. Kromatin mulai menebal menjadi kromosom yang akan terduplikasi dan tampak sebagai dua kromatid saudara identik dan bersatu. c) *prometafase*: formasi spindel. Membran inti

terfragmentasi menjadi potongan kecil dan spindle mikrotubul memasuki nukleus untuk berinteraksi dengan kromosom. Masing-masing kromatid yang berasal dari satu kromosom memiliki struktur khusus yang disebut kinetokor. d) *metaphase*: kromosom berpindah pada bidang ekuator dari sel, e) *anaphase*: kromosom terbagi. Terjadi ketika pasangan sentromer dari setiap kromosom berpisah, dan akhirnya melepaskan kromatid sesaudara yang kemudian akan menjadi kromosom bebas. Akhir anafase kedua kutub sel akan memiliki kromosom yang ekuivalen dan lengkap. f) *telophase* dan *cytokinesis*: selubung nukleus terbentuk kembali dari fragmen-fragmen selubung nukleus sel induk dan bagian-bagian lain sistem endomembran. Benang spindle menghilang menjadi mikrotubul yang terdepolimerisasi dan sel akan terbelah. g) *interphase* (G1): mengikuti pembelahan, sel anak akan memasuki fase G1 pada interphase.

Kromosom akan berpindah menuju ke tengah diantara kedua kutub sel, karena adanya gaya tarik menarik yang sama kuat dari mikrotubul yang melekat pada kinetokor, yaitu struktur yang terdiri dari protein dan merupakan bagian spesifik DNA kromosom yang terletak pada sentromer. Saat metafase, mikrotubul tumpang tindih dan sentrosom semua kromosom yang terduplikasi akan berada pada bidang tengah di antara kedua kutub. Proses mitosis tersebut, diselesaikan dengan *sitokinesis* atau pembelahan. Tanda pertama diawali dengan penampakan alur pembelahan, yang berada pada lekukan permukaan sel yang terletak pada daerah bekas pelat metafase. Pada sisi sitoplasmik alur ini terdapat cincin kontraktile yang terdiri dari mikrofilamen aktin yang berkaitan dengan molekul protein miosin. Alur pembelahan semakin dalam sehingga sel induk terjepit dan menjadi dua sehingga menghasilkan dua sel anak yang terpisah sama sekali. Proses sitokinesis pada sel tumbuhan sedikit berbeda dengan sel hewan, dan dapat dicermati pada Gambar 9.5. berikut.



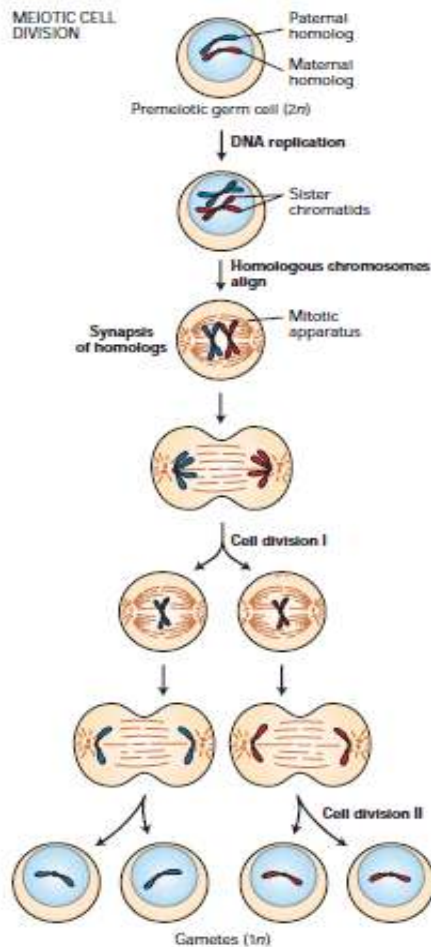
Gambar 9.6. Mitosis yang terjadi pada tumbuhan tingkat tinggi. (Sumber: Lodish, et.al.,2010)

Gambar 9.6. menunjukkan hasil pengamatan yang ditunjukkan oleh mikroskop elektron (atas) dan model dengan diagram (bawah) yang menunjukkan mikrotubul pada *interfase* dan mitosis sel tumbuhan. Mikrotubul menunjukkan kesatuan dan penebalan pada seluruh sel selama interfase. Jaringan mikrotubul melingkupi keseluruhan selama pertumbuhan dan pembelahan sel. memasuki profase, mikrotubul akan berada di sekitar nukleus dan menyusun ulang spindel yang mirip dengan metafase pada sel hewan. Di akhir telofase, membran inti akan tersusun ulang pada sel anak, dan berasal dari golgi dan *phragmoplast* untuk menyusun dinding sel. Tambahan vesikula-vesikula kecil akan berasal dari kompleks golgi yang terakumulasi pada lempeng ekuator dan bergabung dengan *phragmoplast* untuk menyusun ulang dinding sel baru.

Sitokinesis pada sel tumbuhan yang berdinding memiliki gejala yang berbeda dengan sel hewan. Tidak nampak alur pembelahan, tetapi selama telofase vesikula yang berasal dari aparatus golgi berpindah di sepanjang mikrotubul ke tengah-tengah sel dan bersatu menghasilkan *pelat sel*. Materi dinding sel yang dibawa dalam vesikula berkumpul pada pelat sel yang terbentuk, membesar hingga membran di sekelilingnya bergabung dengan membran plasma di sekeliling sel. Dua sel anak terbentuk dengan membran plasmanya masing-masing, sementara itu dinding sel baru telah terbentuk diantaranya.

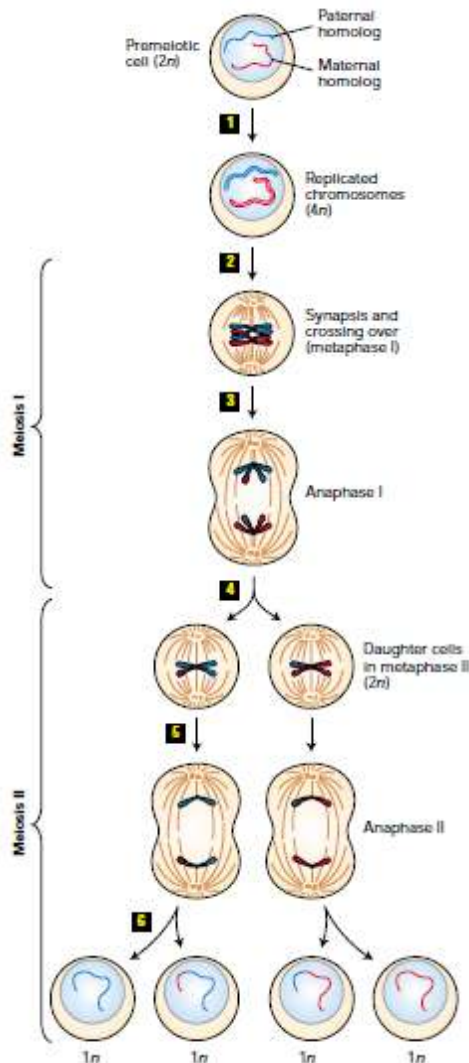
C. MEIOSIS

Proses reproduksi seksual, merupakan proses terjadinya fusi dua sel sehingga akan menjadi sel yang berisi informasi genetik dari sel kedua orangtua. Sejak terjadinya fusi tersebut akan terjadi peningkatan jumlah kromosom, sehingga reproduksi secara seksual merupakan pembelahan sel yang istimewa karena selama siklus tersebut akan terjadi pengurangan jumlah kromosom sebagai cara untuk mempersiapkan fusi. Terjadinya pembelahan sel kelamin dengan melakukan pengurangan jumlah kromosom tersebut adalah *meiosis*. Pembelahan meiosis yang terjadi pada sel-sel kelamin merupakan tipe pembelahan sel yang khusus untuk mengurangi jumlah kromosom sel anak yang dihasilkan sebagai konsekuensi terjadinya fusi saat fertilisasi. Sel-sel dengan kromosom utuh merupakan sel diploid, yang selama meiosis akan melakukan replikasi seperti halnya mitosis tetapi kemudian tahap selanjutnya tanpa melakukan penggandaan kromosom. Hasil akhir pada empat sel anak yang terbentuk adalah hanya separo dari keseluruhan kromosom yang ada dan disebut sebagai sel haploid.



Gambar 9.7. Meiosis sel dengan replikasi kromosom, masing-masing terdiri dari dua kromatid saudara, dan terletak pada tengah sel, dan masing-masing sel anak akan menerima kromosom homolog yang diwarisi dari ibu dan ayah pada masing-masing tipe morfologi kromosom selnya. Saat meiosis awal, masing-masing pasangan kromosom homolog berada di tengah, sehingga akan terjadi sinapsis. Hasil replikasi kromosom dengan masing-masing tipe morfologi akan berada dalam satu sel anak, dan yang lainnya berada pada sel anak berikutnya. Pada meiosis kedua, terjadi tanpa adanya replikasi DNA, dengan kromatid saudara dengan masing-masing tipe terbagi pada sel anak yang terbentuk. Empat sel anak yang haploid akan dihasilkan saat akhir dari fase meiosis. (Sumber: Lodish, *et.al.*,2010)

Pembelahan meiosis meliputi dua langkah penting yaitu meiosis I dan meiosis II. Hasil pembelahan meiosis adalah empat sel anak yang masing-masing memiliki setengah dari jumlah kromosom sel induk. Saat kromosom bereplikasi satu kali, maka sel diploidnya akan membelah diri dua kali menghasilkan empat sel anak yang haploid. Pada meiosis I akan terjadi pemisahan kedua kromosom dari pasangan homolognya, dan mengemasnya dalam sel-sel anak yang terpisah (haploid). Pembelahan meiosis II akan memisahkan kromatid-kromatid saudara. Setiap sel anak yang dihasilkan dari meiosis II adalah haploid yang mengandung satu kromosom tunggal dari pasangan homolog.



Gambar 9.8. Proses meiosis. 1) keseluruhan kromosom akan direplikasi selama fase S sebelum meiosis I, menjadi $4n$ komplemen kromosom. 2) kondensasi kromosom selama fase awal meiosis (profase), replikasi kromosom homolog yang berpasangan menjadikan adanya *crossover* (pindah silang) antara kromatid ayah dan ibu. Berpasangannya kromosom homolog yang bereplikasi disebut *synapsis*. *Metafase*, dua kromatid pada kromosom akan berasosiasi dengan mikrotubul yang berasal dari satu spindel, sedangkan kromosom homolog lainnya akan berasosiasi dengan mikrotubul dari dari spindel yang lain. 3) Selama *anafase*, meiosis I, kromosom homolog, masing-masing terdiri dari dua kromatid, akan tertarik oleh benang spindel pada dua sisi yang berseberangan. 4) saat cytokinesis, dua sel anak yang terbentuk (masing-masing $2n$), memasuki meiosis II tanpa melakukan replikasi DNA. Pada metafase meiosis II, nampak, komposisi masing-masing kromosom yang tereplikasi akan berasosiasi dengan spindel mikrotubul dari sisi berseberangan, seperti saat mitosis. 5) dan 6) pemisahan kromatid menuju daerah berseberangan selama meiosis II, dan anafase akan mengikuti sehingga dihasilkan sel-sel gamet yang haploid ($1n$) berisi setengah bagian dari kromosom. (Sumber: Lodish, *et.al.*, 2010)

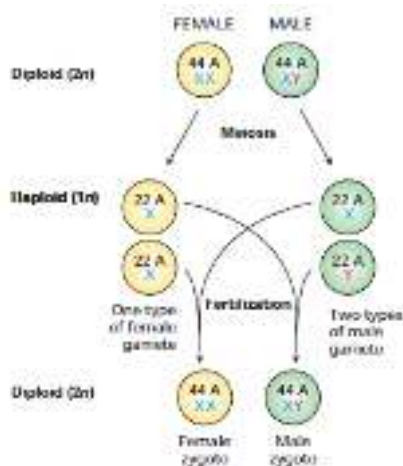
Meiosis didahului oleh proses interfase, seperti halnya pada mitosis. Saat interfase akan dihasilkan dua kromatid saudara yang identik secara genetik dan tetap melekat pada sentromernya. Dilanjutkan profase I yang lebih lama dibanding profase pada mitosis. Ditandai dengan memadatnya kromosom, dan terjadi sinapsis yaitu kromosom homolog yang masing-masing tersusun dari dua kromatid dan muncul bersamaan sebagai suatu pasangan. Kromosom homolog dapat saling silang sesamanya yang membantu kromosom tetap bersama dan berikatan dan dinamakan kiasmata, dan memungkinkan terjadinya pertukaran materi genetik antar kromosom homolog melalui *crossing over*. Profase I dapat terjadi beberapa hari, bahkan lebih lama yang biasanya memakan waktu lebih dari 90% waktu yang dibutuhkan untuk mitosis.

Metafase I ditandai dengan kromosom yang tersusun pada pelat metafase, dan masih dalam pasangan homolognya. Anafase I, benang gelendong akan menggerakkan kromosom ke arah kutub yang sama dengan kondisi kromatid

sesaudara tetap terikat pada sentromernya. Telofase I, ditandai dengan benang gelendong yang memisahkan pasangan kromosom homolog sampai kromosom mencapai kutub sel. Sitokinesis terjadi secara simultan dengan telofase I untuk membentuk dua sel anak.

Profase II (pada meiosis II) benang gelendong terbentuk dan kromosom berkembang ke arah pelat metafase II. Metafase II, menempatkan pelat metafase seperti mitosis dengan kinetokor kromatid saudara masing-masing kromosom menuju ke arah kutub berseberangan. Anafase II, sentromer kromatid saudara akhirnya berpisah dan merupakan kromosom individual yang akan bergerak ke arah kutub sel yang berlawanan. Telofase II dan sitokinesis, ditandai dengan mulai terbentuknya nukleus pada kutub sel yang berlawanan, kemudian diakhiri dengan terbentuknya empat sel anak dengan jumlah haploid dari kromosom yang tidak direplikasi.

Reproduksi seksual terjadi pada hewan dan tumbuhan, dan juga terkadang pada organisme uniseluler seperti *yeast*. Hewan membutuhkan waktu dan energi untuk memproduksi telur dan sperma, yaitu sel-sel haploid, yang disebut *gamet*, yang dipergunakan untuk reproduksi seksual. Seorang wanita akan memproduksi sekitar setengah juta telur selama hidupnya, dimana seluruh sel telur tersebut sudah ada sebelum wanita tersebut lahir. Seorang laki-laki dewasa akan memproduksi 100 juta sperma setiap harinya.



Gambar 9.9. Pada hewan, meiosis yang terjadi pada sel telur dan sel sperma akan menghasilkan gamet. Orang tua jantan akan menghasilkan dua tipe sperma dan akan menentukan kelamin dari zygote. Pada manusia, ditunjukkan pada gambar X dan Y pada kromosom sex, zygote yang menerima kromosom Y dari ayah akan menjadi laki-laki. A adalah autosom (bukan kromosom sex). (Sumber: Lodish, *et al.* 2010)

Kromosom homolog manusia memiliki keunikan dengan adanya kromosom X dan Y. Wanita memiliki sepasang kromosom homolog X (XX) dan pria memiliki sebuah kromosom X dan sebuah kromosom Y (XY). Karena keduanya menentukan jenis kelamin suatu individu, maka kromosom X dan Y tersebut disebut sebagai kromosom seks (kromosom jenis kelamin). Kromosom yang lain disebut sebagai autosom atau kromosom non seksual.

Melalui mekanisme hubungan seksual, maka sel sperma haploid ayah akan bersatu dengan sel ovum ibu. Penyatuan gamet tersebut disebut *fertilisasi* atau

singami. Hasil pembuahan yaitu zygot akan mengandung dua set haploid kromosom yang membawa gen-gen yang mewakili garis keturunan ayah dan ibu. Saat sel manusia berkembang dari zygot menjadi orang dewasa yang telah matang secara seksual, maka gen zygot akan berpindah secara tepat pada seluruh sel somatik tubuh melalui mitosis.

D. PERBANDINGAN MITOSIS DAN MEIOSIS

Perbedaan utama antara mitosis dan meiosis terutama adalah jumlah kromosom dan karakteristik materi genetik pada sel anak yang dihasilkan. Mitosis akan menghasilkan sel anak yang identik secara genetik dengan sel induk dan dengan sel anak lainnya, sedangkan sebaliknya terjadi pada meiosis dimana akan dihasilkan sel anak yang berbeda secara genetik dari sel induk dan sel anak yang lainnya. Pada meiosis terdapat tiga peristiwa penting yang dapat dipergunakan sebagai penciri yang membedakan dengan mitosis yang semuanya terjadi pada tahap meiosis I. Peristiwa tersebut adalah:

- a) Saat profase I pada meiosis I, kromosom yang terduplikasi akan berpasangan dengan homolognya yang disebut dengan *sinapsis*, dengan keempat kromatid pada pasangan homolog tersebut yang disebut dengan *tetrad*. Pada kondisi tersebut, terdapat daerah yang disebut *kiasmata*, yaitu terjadinya persilangan antara kromatid-kromatid yang berasal dari kromosom yang terpisah tetapi homolog. Pada kiasmata terjadi penyusunan ulang genetik yang dinamakan pindah silang (*crossing over*) dan akan memberikan variasi genetik pada gamet yang terbentuk.
- b) Saat metafase pada meiosis I, pasangan kromosom homolog akan berjejer pada pelat metafase.
- c) Saat anafase meiosis I, kromatid saudara tidak terpisah seperti pada mitosis tetapi kedua kromatid dari masing-masing kromosom tetap melekat dan berpindah ke kutub sel yang sama dari sel tersebut. Pada dasarnya meiosis I adalah memisahkan kromosom homolog, bukan kromatid saudara dari kromosom individual.

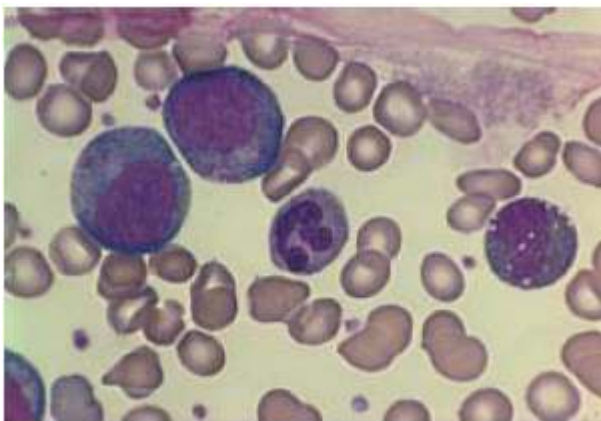
Pembelahan meiosis II akan memisahkan kromatid saudara dan memiliki mekanisme yang identik dengan mitosis.

E. KANKER ADALAH PERTUMBUHAN DAN PERKEMBANGAN SEL NORMAL YANG BERMITOSIS TERUS MENERUS DAN TIDAK TERKENDALI.

Kanker merupakan penyakit yang selalu berkaitan dengan perubahan DNA sebagai materi genetik. Sel yang memiliki mutasi penyebab kanker tidak lagi membelah diri dan berkembang sebagaimana mestinya karena terjadi sesuatu yang salah dengan pembelahan sel yang tidak terkontrol dengan normal. Sel-sel kanker

seringkali dapat dibedakan dari sel-sel normal oleh pemeriksaan dengan menggunakan mikroskop. Sel kanker tersebut biasanya akan berbeda dibandingkan dengan sel normal atau sel tumor. Pada suatu jaringan, sel-sel malignat biasanya menunjukkan karakteristik seperti pertumbuhan sel-sel yang lebih cepat, nukleus yang nampak membesar nampak tidak seimbang dibandingkan dengan sitoplasma, nukleolus yang dominan besarnya, dan struktur lain yang nampak berbeda dibanding ciri sel secara normal.

Proses terjadinya sel kanker disebut *onkogenesis* atau *tumorigenesis* yang dapat disebabkan karena faktor genetik atau lingkungan. Hilangnya regulasi atau pengaturan pada kasus kanker mengakibatkan kerusakan secara genetik. Mutasi yang terjadi pada dua klasifikasi gen yang dapat menyebabkan awalnya pemicu kanker adalah: *proto-onkogen* dan *gen pemicu tumor*. Proto-onkogen akan aktif menjadi *onkogen* karena adanya mutasi sehingga mengakibatkan gen menjadi terlalu aktif dalam melakukan pembelahan untuk pertumbuhan, sehingga mengakibatkan peningkatan ekspresi gen dan secara aktif akan terus bereproduksi.

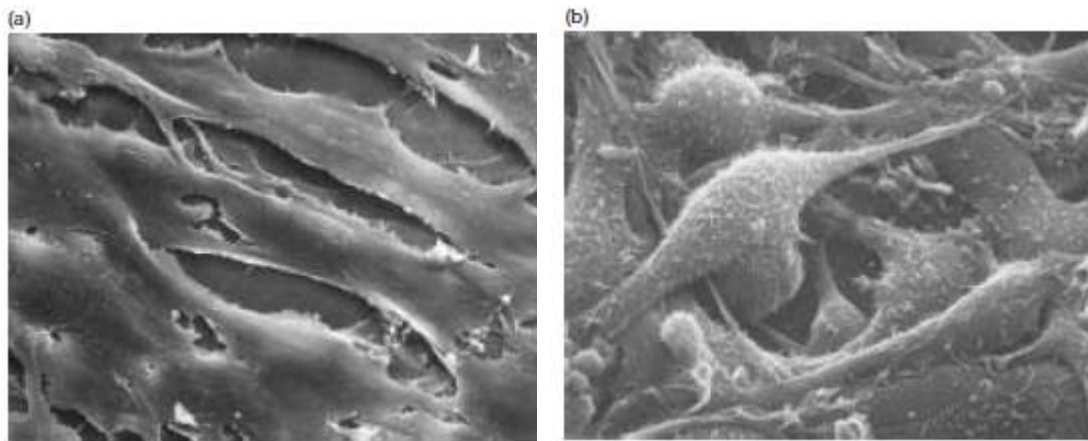


Gambar 9.10. Pengamatan preparat apus darah dari seseorang yang menderita leukemia akut. Sel-sel dengan ukuran raksasa dan liar nampak berwarna ungu adalah sel-sel darah leukemia. Sedangkan sel-sel yang nampak lebih kecil dan berwarna kesoklatan adalah sel darah normal. (Sumber: Lodish, *et al.* 2010)

Sel-sel normal akan membatasi tempat apabila berada pada suatu organ atau jaringan dengan adanya perlekatan dan komunikasi antar selnya dan dengan adanya batas fisik seperti adanya *lamina basalis*, dimana dibawah lapisan tersebut sel-sel epitel dan juga sel-sel endotel akan melingkupi pembuluh-pembuluh darah. Sel-sel kanker akan bersatu melalui ikatan yang kompleks dengan matriks ekstraseluler dan *lamina basalis*. Sel-sel tersebut kemudian merusak lamina basalis untuk mendesaknya dan melakukan metastasis, dan pada beberapa kasus sel-sel tersebut kemungkinan juga akan berpindah di sepanjang *lamina basalis*.

Banyak sel-sel tumor yang mensekretkan protein (*plasminogen aktivator*) yang akan mengubah serum protein plasminogen untuk mengaktifkan plasmin protease. Peningkatan aktifitas plasmin mengakibatkan metastasis sehingga menyebabkan tercernanya lamina basalis, sehingga membantu penetrasi atau masuknya sel-sel tumor. Saat lamina basalis mengalami kerusakan sel-sel tumor

tersebut masuk dalam darah sehingga akan menyebar menuju jaringan lain melalui sistem peredaran darah tersebut.



Gambar 9.11. Perkembangan sel-sel normal dan sel-sel kanker. a) sel normal yang membelah secara teratur dan lurus menutupi permukaan dengan tertib. b) pertumbuhan sel kanker yang nampak kehilangan kontak antara satu sel dengan sel lainnya sehingga tumbuh berjejalan termasuk tumbuh di atas sel yang lainnya. (Sumber: Lodish,*et al.* 2010)

Sel kanker tidak menanggapi secara normal mekanisme pengontrolan tubuh. Sel akan membelah secara berlebihan dan menyerang bagian lainnya, yang lama kelamaan akan membunuh organisme yang terserang. Perilaku abnormal sel kanker dapat merusak jika terdapat dalam tubuh organisme, karena sel normal akan mengalami *transformasi* menjadi sel kanker. Sistem imun tubuh secara normal akan mengenali hasil transformasi dan menghancurkannya. Apabila sel-sel tersebut tidak melakukan kerusakan seperti dimaksud, maka akan berproliferasi menjadi tumor dan menggumpal diantara jaringan sel yang normal. Jika tumor tersebut tetap berada di tempatnya, maka tumpukan sel tersebut dinamakan tumor jinak. Akan tetapi jika merebak dan menyerang jaringan yang lain, maka tumor tersebut menjadi tumor ganas dan disebut kanker.

Sel-sel kanker memiliki kemampuan untuk menyebar kepada jaringan lain melalui mekanisme metastatis, yang berbeda dengan tumor. Tumor memiliki frekuensi tinggi untuk menyerang khususnya pada individu yang sudah tua, tetapi memiliki resiko yang lebih kecil untuk individu inang karena terlokalisasi dengan ukuran yang kecil. Jenis tumor tersebut adalah tumor jinak, misalnya adalah tumor yang menyerang kulit. Tumor tersebut akan menjadi masalah serius saat mulai mengganggu fungsi normal sel sekaligus jumlahnya yang bertambah banyak karena adanya aktivitas biologis seperti hormon. *Acromegaly*, adalah salah satu contoh penyakit kelebihan pertumbuhan yang dapat menyerang kepala, tangan, dan kaki, yang disebabkan karena diproduksi hormon pertumbuhan yang berlebih oleh kelenjar pituitari karena terkena serangan tumor.

Sebaliknya untuk *malignant* tumor, atau sel kanker, biasanya akan tumbuh dan terus membelah dan tidak mengalami kematian (*leukemia*, tumor yang menyerang sel-sel darah putih). Beberapa jenis malignant tumor, seperti yang biasanya ada di ovarium atau dada, akan berada pada satu tempat dan terkumpul. Ketika tumor meningkat, sel-sel akan menyerang jaringan, dan mengganggu sirkulasi sistem tubuh, memperluas area proliferasi, dan proses tersebut disebut metastasis. Banyak sel malignant memiliki kemampuan untuk metastasis, yang merupakan karakter umum dari tumor tersebut yang mampu menyerang dan menyebar.

RANGKUMAN

1. Siklus sel adalah proses perbanyakan sel untuk menunjang pertumbuhan dan perkembangan organisme, dimana satu sel induk menjadi dua sel anak yang identik.
2. Mitosis adalah proses reproduksi aseksual yang terjadi saat sel induk membawa secara tepat informasi genetik yang sama dari sel induk.
3. Mitosis dibagi menjadi lima subfase dengan yaitu: *profase*, *prometafase*, *metafase*, *anafase*, dan *telofase*. Mitosis pada dasarnya merupakan pembelahan nukleus, yang akan segera diikuti dengan sitokinesis, yaitu pembelahan sitoplasma.
4. Meiosis merupakan pembelahan sel kelamin dengan melakukan pengurangan jumlah kromosom tersebut sebagai langkah untuk mempersiapkan fusi sel saat terjadinya fertilisasi.
5. Pembelahan meiosis meliputi dua langkah penting yaitu meiosis I dan meiosis II, dengan hasil pembelahan adalah empat sel anak yang masing-masing memiliki setengah dari jumlah kromosom sel induk.
6. Kanker merupakan penyakit yang selalu berkaitan dengan perubahan DNA sebagai materi genetik. Sel dengan mutasi penyebab kanker tidak lagi membelah diri dan berkembang sebagaimana mestinya tetapi mengalami pembelahan sel yang tidak terkontrol.

PERTANYAAN 09

1. Gambarkan dengan skema perbedaan yang terjadi saat mitosis dan meiosis berlangsung.
2. Deskripsikan dengan gambar dan istilah yang dimaksud: a) tetrad, b) sinapsis, c) kromosom homolog, d) ciasma
3. Meiosis merupakan proses pembelahan sel yang penting bagi organisme. Jelaskan pernyataan tersebut disertai pentingnya peran meiosis dalam menunjang struktur organisme secara keseluruhan.

BAB 10

PENYELENGGARAAN PROSES HIDUP ORGANISME MULTISELULER DILAKUKAN MELALUI INTERAKSI DAN KOMUNIKASI ANTAR SEL

A. MEKANISME INTERAKSI DAN KOMUNIKASI ANTAR SEL

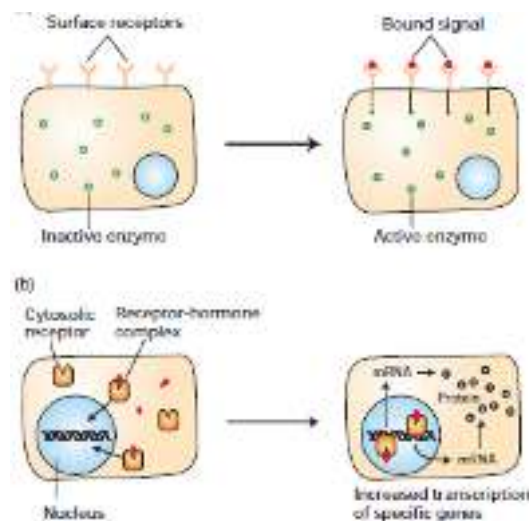
Sel saling berkomunikasi dan berinteraksi untuk menjalankan proses hidup. Dalam komunikasi tersebut, hal yang sangat penting adalah komitmen antar sel dimana keberadaan suatu sel dalam jaringan dikarenakan diperlukan oleh sel yang lainnya. Konsep ini juga menunjukkan bahwa dalam tingkatan sel sudah terdapat mekanisme homeostatis dan keteraturan dengan adanya komunikasi yang seimbang antar sel tersebut. Apabila keberadaan sel sudah tidak dibutuhkan dalam suatu jaringan yang dapat misal dikarenakan jumlah dalam suatu jaringan sudah mencukupi, maka sel tersebut akan mengalami *apoptosis* (dijelaskan lebih rinci pada Bab XI). Kondisi tersebut perlu dilakukan dalam rangka menjalankan fungsi suatu bagian (jaringan atau organ) untuk menunjang proses hidup organisme. Misalkan organ paru-paru yang memiliki struktur berbeda antara sebelah kiri dan sebelah kanan, dimana paru-paru kiri akan lebih kecil dibanding yang kanan. Konstruksi tersebut sangat diperlukan karena paru-paru sebelah kiri memberikan ruang untuk perkembangan jantung yang ada di bawahnya.

Organisme tingkat tinggi seperti tumbuhan dan hewan akan memiliki sel-sel dengan karakteristik komposisi, struktur, dan fungsi tertentu sehingga mampu membangun sistem kerjasama antar sel dengan sel untuk membentuk jaringan, kemudian menyusun organ, menjadi sistem organ dan pada akhirnya terbentuklah organisme. Dalam keseluruhan proses yang kompleks tersebut, maka sel dengan sel yang lain akan membentuk serangkaian interaksi dan komunikasi antar selnya untuk mendukung sistem dalam organisme. Dengan demikian interaksi untuk terjadinya komunikasi antar sel-sel yang terletak dalam satu jaringan, ataupun sel-sel yang terletak pada jaringan yang berbeda sangat dibutuhkan untuk menjalankan sistem kehidupan organisme secara berkesinambungan. Bentuk-bentuk komunikasi yang terjalin antar sel dalam menyusun suatu jaringan dan akhirnya menjadi organ merupakan suatu mekanisme yang sangat mengagumkan. Keteraturan komunikasi antar sel menjadikan bentuk organisme memiliki keindahan dan keserasian.

Kehidupan sel secara terus menerus dimonitor, dikelilingi, dan diatur oleh aktivitasnya sendiri dan juga sesuai dengan komposisinya. Sel-sel juga berkomunikasi secara sengaja dengan mengirimkan sinyal yang dapat diterima dan diterjemahkan oleh sel yang lainnya. Kebanyakan sinyal tersebut pada kondisi biasa tidak hanya terjadi secara individual, tetapi juga antar organisme. Contohnya, misalkan bau buah-buahan yang bagi manusia dan sebagian hewan merupakan tanda adanya makanan. Sinyal yang terjadi pada sel termasuk di dalamnya adalah sinyal kimiawi sederhana, gas, protein, cahaya, dan reaksi kimia. Sel memiliki banyak

protein reseptor untuk mendeteksi sinyal dan jalur yang rumit untuk menterjemahkan sinyal tersebut menjadi sebuah respon.

Selain interaksi dan komunikasi yang mengharuskan sel-sel saling terhubung secara fisik, maka bentuk komunikasi juga dapat terjalin dengan adanya sinyal yang dapat berfungsi untuk menjalankan mekanisme tertentu dalam tubuh makhluk hidup. Sinyal untuk komunikasi tersebut dilakukan dengan dikeluarkannya protein yang berperan sebagai pemicu reseptor pada bagian sel yang lain sebagai kode untuk memulai dilakukannya suatu mekanisme tertentu dalam sel. Skema sinyal dan reseptor penerima pada membran sel biasanya adalah protein integral seperti ditunjukkan Gambar 10.1.



Gambar 10.1. Sinyal akan mengatur dan menyebabkan perubahan aktivitas keberadaan protein dalam jumlah dan tipe protein yang dihasilkan sel. (Sumber Lodish, *et al.* 2010).

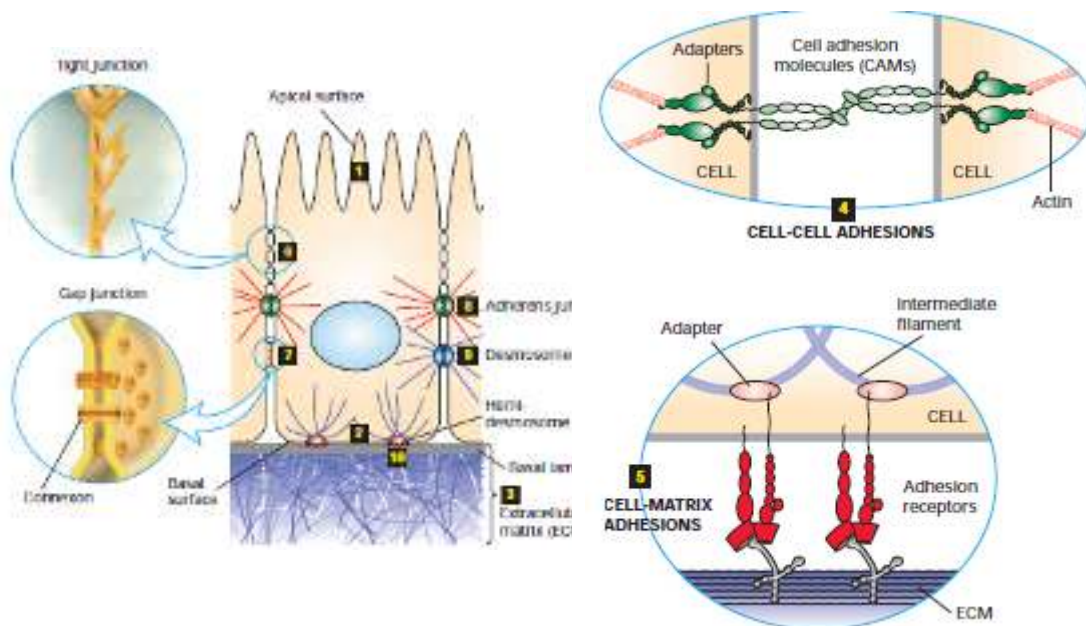
Gambar 10.1. menjelaskan sinyal yang dikeluarkan oleh suatu sel dan biasanya adalah protein sekresi untuk diterima oleh sel yang lain dan kemudian melalui jalur yang rumit di dalam sel akan dihasilkan suatu respon. a) ikatan hormon atau sinyal molekuler yang merupakan reseptor spesifik dapat memicu jalur intraseluler untuk meningkatkan atau menurunkan aktivitas menghasilkan protein. Misalnya adalah ikatan reseptor insulin pada membran plasma dari sel hati dan sel otot untuk mengaktifkan enzim yang akan melakukan sintesis glikogen dari glukosa. b) reseptor dari hormon steroid yang berada diantara sel, bukan pada permukaan sel. kompleks hormon reseptor mengaktifkan transkripsi pada gen target, untuk meningkatkan produksi protein tertentu. Banyak sinyal berikatan dengan reseptor pada permukaan sel dan merupakan jalur dalam mengekspresikan gen.

Sel-sel yang tergabung dalam suatu jaringan secara bersama akan memiliki fungsi sesuai dengan spesialisasinya, misalkan kontraksi otot, jaringan syaraf untuk mengedarkan impuls syaraf, serta jaringan xylem pada tanaman untuk transport air. Jaringan yang berbeda dapat tergabung untuk membentuk organ dengan fungsi tertentu. Misalkan otot, jantung, dan pembuluh darah akan bekerja bersama untuk mengalirkan darah ke seluruh bagian tubuh hewan. Dalam menjalankan proses

tersebut, maka sel dengan sel yang lain maupun suatu jaringan maupun sel dengan sel pada jaringan berbeda akan berinteraksi dan berkomunikasi melalui cara yang spesifik. Sel-sel yang bersebelahan sering melekat, berinteraksi, dan berkomunikasi melalui hubungan khusus yang berupa kontak fisik secara langsung.

Sel tumbuhan dengan karakteristik terdapatnya dinding sel yang kaku, tetap memiliki lubang-lubang berupa saluran untuk menghubungkan antar selnya yang disebut *plasmodesmata*. Sitoplasma akan melewati plasmodesmata dan menghubungkan kandungan hidup sel antar sel yang bersebelahan. Air dan zat terlarut yang berukuran kecil dapat lewat secara leluasa dari sel ke sel. Sedangkan makromolekul yang akan diangkut akan mencapai *plasmodesmata* dengan cara bergerak disepanjang serabut sitoskeleton. Pada hewan memiliki tiga jenis utama junction interselulernya yaitu junction ketat (*gap junction*), desmosom, dan junction celah (*tight junction*).

Terjadinya interaksi dan komunikasi antar sel dalam suatu jaringan dan organisasinya menjadi organ ditentukan oleh interaksi molekuler pada tingkatan sel dan tidak mungkin terjadi tanpa adanya hubungan dalam waktu dan ruang tertentu untuk mengatur ekspresi pada lekatan molekulnya. Sel-sel dalam jaringan dapat menempel dan melekat antar sesamanya melalui ikatan khusus antar protein integral yang terdapat pada membransel yang disebut hubungan molekul antar sel atau *cell-adhesion molekul* (CAMs) yang seringkali secara khusus akan menghubungkan antar sel dalam jaringan tersebut. Berbagai bentuk ikatan antar sel dengan sel maupun antar sel dalam jaringan dengan jaringan yang lain dapat dicermati diGambar 10.2.



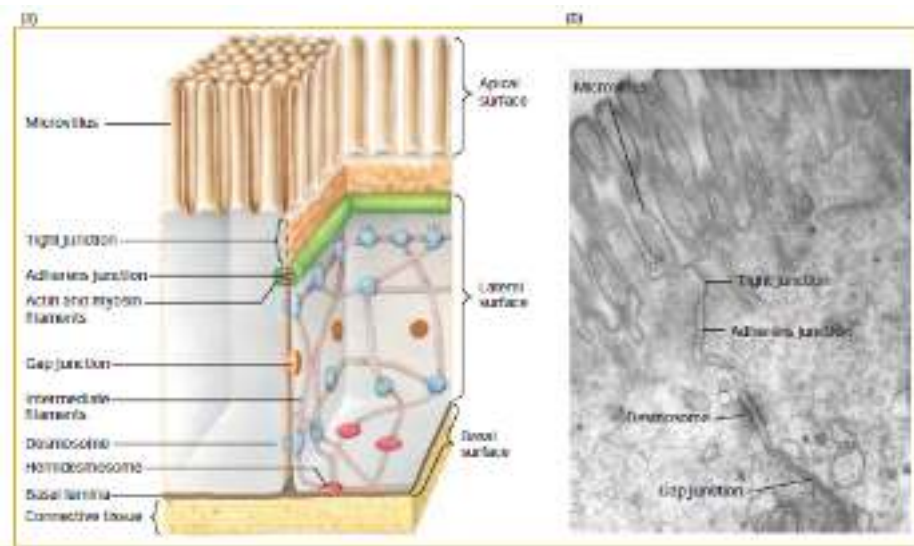
Gambar 10.2. Gambaran secara umum interaksi yang terjadi antar sel dan juga sel dengan matriks ekstraseluler. 1) gambaran dalam lumen usus, dan bagian permukaannya, 2) bagian cairan ekstraseluler (ECM), yang menunjukkan hubungan dengan sel-sel epitel dan biasanya terhubung pada berbagai variasi hubungan antar lapisannya, 3)

hubungan molekul pada sel (CAMs) yang berikatan dengan molekul pada sel yang lain sehingga menghubungkan antar sel tersebut, 4) ikatan pada reseptor yang akan bervariasi antar komponen pada cairan ekstraseluler (ECM) sehingga menghubungkan sel dengan cairan ekstra sel, 5) dua tipe ikatan molekul pada permukaan sel yang biasanya adalah protein integral pada membran, 6) Gap junction atau junction ketat yang terletak di bawah mikrovili, membentuk suatu penutup rapat sehingga mencegah kebocoran cairan ekstraseluler melintasi lapisan sel epitel, 7) adherens junction atau junction celah yang membuat saluran sitoplasmik diantara sel-sel yang bersebelahan. Protein membran akan mengelilingi setiap pori, yang cukup luas sehingga akan mampu dilewati oleh molekul garam, gula, asam amino, dan molekul kecil lainnya. 8) spot desmosom, 9) hemidesmosom, dan 10) hubungan sytoskeleton antar sel dengan sel lainnya atau dengan cairan ekstraseluler. (Sumber Lodish, *et al.* 2010).

Banyak sel-sel epitel selapis terhubung antar selnya dan dengan cairan ekstraseluler oleh hubungan khusus antar selnya secara konsisten oleh CAMs. Meskipun banyak CAM yang menghubungkan interaksi antar sel dan cukup menyebabkan sel-sel terikat, tetapi hubungan yang spesifik akan mengatur hubungan dalam jaringan, menyalurkan informasi antar cairan ekstraseluler dan ruang intraseluler, juga mengatur ion dan molekul yang dapat melewati membran sel, dan memfasilitasi perpindahan ion dan molekul dari sitoplasma satu sel kepada sel tetangganya.

CAMs menghubungkan daerah ekstraseluler, juga sekaligus sebagai perekat untuk interaksi antar sel antara sel-sel dengan tipe sejenis atau antar sel yang berbeda jenis. CAM pada satu sel dapat secara langsung terikat pada satu jenis CAM yang sama pada sel yang berdekatan atau dapat juga ikatan tersebut terjadi antara jenis CAM yang berbeda. CAMs dapat melebar dan terdistribusi sepanjang permukaan membran plasma sehingga akan menghubungkan dengan sel yang lain atau mengelompok dengan ciri-ciri khusus yang berfungsi sebagai tambalan atau titik yang disebut *junction sel*.

Tiga bentuk junction pada sel-sel hewan secara nyata nampak pada sel epitel pada permukaan jaringan. Junction jangkar (*desmosom*) dan junction ketat (*tight junction*) merupakan kunci dalam hubungan antar sel dalam jaringan. Kedua junction tersebut terbagi dalam tiga bagian, yaitu: 1) ikatan protein pada membran plasma yang menghubungkan satu sel dengan sel lainnya (CAMs) atau dengan cairan ekstraseluler (reseptor), 2) protein adapter, dimana akan menghubungkan CAMs sebagai reseptor untuk filamen sitoskeleton dan signal molekul, serta 3) untuk filamen sitoskeleton itu sendiri. Junction ketat (*tight junction*) juga mengontrol aliran larutan antara permukaan sel pada lapisan jaringan epitel. Junction celah (*gap junction*) mengalirkan molekul kecil dan molekul yang terlarut dalam air antara sitoplasma pada sel yang berdekatan.



Gambar 10.3. Prinsip tipe junction sel yang terhubung pada sel-sel epitel kolumnar usus. (SumberL Lodish, *et al.* 2010).

Gambar 10.3. menjelaskan tipe junction yang ada pada sel dan menghubungkan sel dengan sel yang lainnya. a) gambaran skematik sel epitel usus. Nampak junction ketat, berada di bawah mikrovili yang berfungsi menahan terjadinya difusi banyak substansi antara bagian dalam lumen dan darah yang berada pada ruang ekstraseluler diantara sel-selnya. Gap junction merupakan tempat dimana molekul-molekul kecil dan ion dapat lewat antara sel yang bertetangga. Tiga tipe junction dengan *aderens junction*, spot desmosom, dan hemidesmosom yang menghubungkan sel dengan sel, sel dengan cairan sel serta signaling. b) mikroskop elektron pada irisan tipis sel epitel usus.

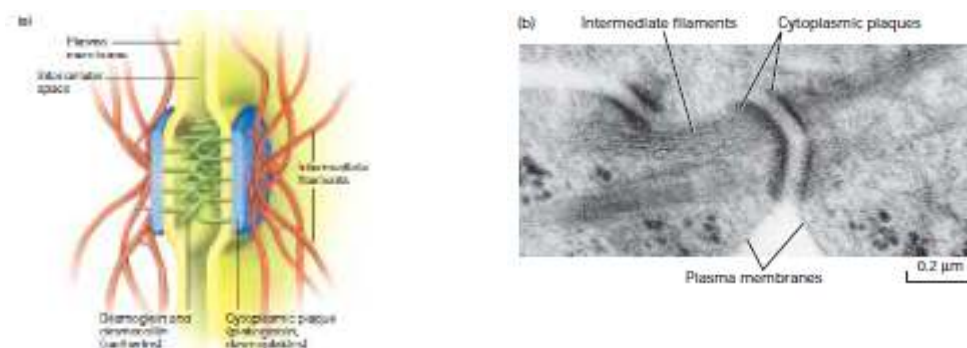
B. DESMOSOM

Desmosom merupakan bentuk junction yang berfungsi untuk memasang sel bersatu pada lembaran epitel yang kuat. Desmosom terdiri dari dua jenis protein khusus yang disebut protein *cadherin*, yang terdiri dari *desmoglein* dan *desmocolin*. Sel-sel epitel dan banyak tipe sel yang lain, termasuk sel otot halus, terikat bersama-sama oleh desmosom sebagai penutup dan terkadang terhubung sebagai spot desmosom. Sedangkan *hemidesmosom* banyak ditemukan pada bagian bawah permukaan sel-sel epitel, mengikat jaringan epitel seperti halnya paku mengikat karpet pada dasarnya.

Keberadaan ikatan antar sel untuk terjadinya komunikasi antar sel juga membutuhkan harmonisasi kerja dengan bagian lain dari sel. Membran plasma, filamen intermediat merupakan bagian yang saling terhubung dengan suatu molekul protein sehingga membentuk suatu junction yang spesifik yang disebut *desmosom* dan *hemidesmosom* yang memfasilitasi ikatan antar sel dengan sel dan sel dengan matrik ekstraseluler, khususnya, seperti terdapat pada sebagian dari jaringan epitel.

Pada kondisi tersebut filamen intermediat pada satu sel secara tidak langsung akan terhubung dengan filamen intermediat pada sel tetangga dan juga pada matriks ekstraseluler. Adanya keteraturan yang ketat dari interaksi dan komunikasi antar sel tersebut yang menjaga stabilitas dari suatu jaringan.

Desmosom dan hemidesmosom juga memberikan kekuatan pada lapisan sel-sel epitelium sekaligus mengatur lapisan sel epitel secara keseluruhan. Keberadaan junction tersebut penting dalam mengatur keberadaan sel-sel epitel pada kulit. Hilangnya junction tersebut karena adanya mutasi akan menjadikan rusaknya matrix dasar sehingga mengakibatkan cairan ekstraseluler terakumulasi dalam permukaan basolateral sehingga timbul gelembung air pada permukaan kulit.

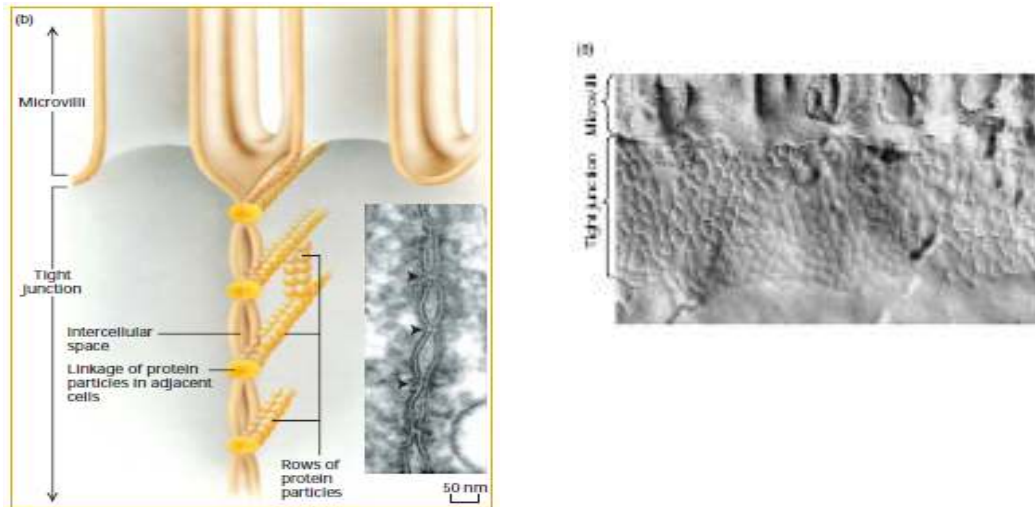


Gambar 10.4. a) Model skema dari komponen desmosom antara sel-sel epitel dan dengan tambahan pada masing-masing sisi dengan keratin filamen intermediate. b) Mikroskop elektron pada irisan tipis desmosom yang menghubungkan dua kultur yang berbeda dari keratinocyt manusia. (Sumber Lodish, *et al.* 2010).

C. TIGHT JUNCTION

Junction ketat (*tight junction*) merupakan ikatan antar sel yang terdapat pada sel-sel epitel yang terletak di bagian permukaan jaringan. Sel-sel epitel berfungsi untuk membawa keluar sekaligus sebagai pembatas dan mediator untuk bahan-bahan yang selektif, daerah cairan ekstraseluler pada bagian atas dan bagian dalam membran yang harus terpisah. Junction ketat akan berada antara sel-sel epitel yang berdekatan dan biasanya terletak di bawah permukaan atas dan membantu keseimbangan sekaligus mengatur polaritas sel. Daerah khusus pada membran plasma yang seringkali dibatasi dengan adanya rongga seperti usus, lumen perut, pembuluh darah, dan saluran empedu pada hati. Ikatan antar sel-sel syaraf pada sel-sel metabolis di hati memiliki banyak ikatan *tight junction*.

Hasil pengamatan menunjukkan keberadaan protein dengan diameter 3-4 nm yang nampak dari pecahan beku mikrograf dari junction ketat. Dua jenis protein penyusun yang ditemui dalam junction ketat adalah *occludin* dan *claudin*, dan hasil penelitian menunjukkan bahwa *occludin* merupakan protein esensial yang hanya terdapat pada junction ketat.



Gambar 10.5. a) Gambaran skematis yang menunjukkan junction ketat yang terdiri dari formasi protein pada sel yang berbatasan. Gambar inset adalah micrograph irisan sangat tipis dari junction ketat, dan terlihat bahwa ikatan antar sel yang bersebelahan terhubung oleh jajaran protein yang berinteraksi b) Preparasi dengan pembekuan menunjukkan junction ketat yang nampak antara irisan sel epitel. (Sumber: Lodish, *et al.* 2010)

Percobaan sederhana menunjukkan kemampuan ikatan junction ketat yang tidak tembus terhadap banyak jenis substansi yang larut dalam air. Eksperimen dengan menggunakan *lanthanum hydroxide* (elektron, larutan koloid dengan berat molekul tinggi) diinjeksikan dalam pembuluh darah pankreas hewan. Beberapa saat, irisan jaringan sel-sel pankreas diamati dengan mikroskop, dan nampak *lanthanum hydroxide* terdifusi dari darah ke dalam ruangan yang memisahkan bagian samping permukaan dari sel-sel tersebut, tetapi tidak dapat melewati jaringan ketat.

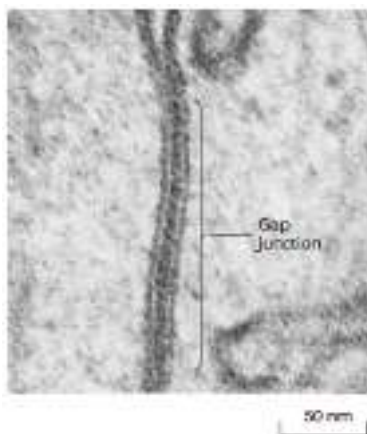
Percobaan lain menunjukkan bahwa Ca^{2+} merupakan komponen penting untuk formasi dan integritas dari junction ketat, dimana didemonstrasikan dengan sel-sel yang ditumbuhkan pada kondisi medium yang rendah Ca^{2+} , maka sel yang berkembang membentuk monolayer tidak terhubung dengan junction ketat. Kondisi tersebut menjadikan cairan dan garam dapat mengalir dengan bebas melewati lapisan sel monolayer yang baru terbentuk tersebut. Tetapi saat ditambahkan Ca^{2+} pada medium, maka lapisan sel-sel tersebut menjadi impermeabel terhadap larutan dan garam. Kesimpulan percobaan tersebut menunjukkan bahwa Ca^{2+} merupakan komponen penting untuk formasi dari junction ketat seperti hubungan yang terbangun antar sel melalui hubungan oleh adanya *cadherin* pada desmosom.

D. GAP JUNCTION

Gap junction merupakan ikatan antar sel yang masih memungkinkan adanya aliran difusi dari molekul kecil yang terlarut dalam air yang terdapat dalam sitoplasma dari sel yang bersebelahan. Kebanyakan bentuk ikatan tersebut terdapat pada sel epitel, akan tetapi ternyata juga terdapat cukup banyak pada sel-sel dari

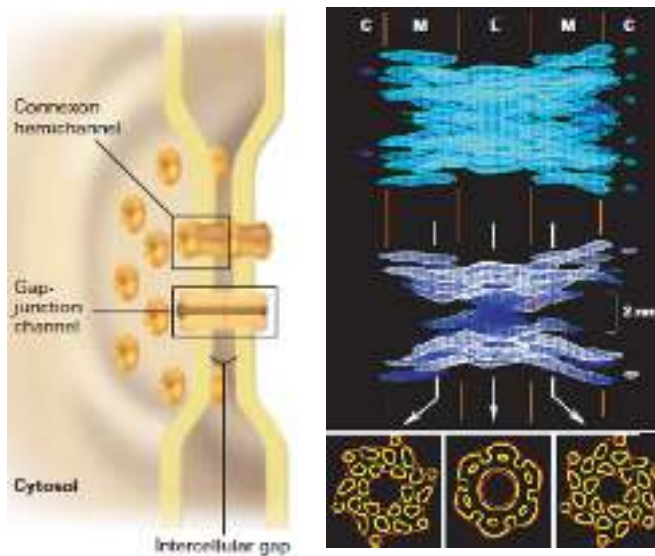
jaringan nonepitel dan strukturnya nampak sangat berbeda dibandingkan *tight junction*. Hasil pengamatan dengan mikroskop elektron pada sel-sel hewan menunjukkan adanya sisi bagian yang saling terhubung dengan bagian yang terlihat adalah adanya gap atau celah yang terlihat. Gambaran tersebut menunjukkan morfologi awal terdapatnya ikatan antar sel yang disebut junction celah (*gap junction*). Hal penting yang juga nampak adalah bahwa celah yang ada tidak lepas begitu saja tetapi terdapat bagian yang berbentuk silinder melintasi celah dan merupakan pori-pori yang menghubungkan sitoplasma dari dua sel yang berdekatan. Pada sel-sel epitel, junction celah terletak di sepanjang permukaan samping dari dua sel yang berdekatan.

Banyak jaringan (misalnya hati) yang memiliki jumlah kumpulan partikel silinder junction celah yang terkumpul pada satu bagian pada membran plasma. Hal tersebut menjadikan peneliti dapat memisahkan junction celah dari komponen yang lain untuk diteliti.



Gambar 10.6. Junction celah yang karakteristiknya nampak dengan pengamatan menggunakan mikroskop elektron. Pada gambar menunjukkan junction celah yang menghubungkan dua sel hati tikus, menunjukkan dua membran plasma yang berdekatan namun tetap ada jarak yang berkisar antara beberapa ratus nanometer, terpisahkan oleh adanya celah dengan ukuran 2-3 nm. (Sumber Lodish, *et al.* 2010).

Gap junction memiliki ukuran lubang-lubang yang efektif bahkan pada sel-sel mamalia dapat dipergunakan untuk lewatnya molekul dengan ukuran hingga diameter 1,2 nm. Pada insektisida, junction ini permeabel untuk molekul besar hingga diameter 2nm. Jaringan syaraf, beberapa neuron terhubung dengan gap junction secara keseluruhan dimana ion dapat melewatinya dengan cepat, sehingga sinyal listrik dapat lewat dengan baik. Transmisi impuls tersebut dinamakan sinapsis, dengan jumlah yang banyak dan kecepatan yang tinggi. Gap junction juga terdapat pada banyak jaringan selain syaraf, dimana junction tersebut menolong menghubungkan aliran listrik dan aktifitas metabolik dari banyak sel. Di jantung misalnya, gap junction secara cepat mengalirkan signal ion-ion diantara sel-sel otot dan memberikan kontribusi bagi stimulus listrik untuk mempertahankan detak jantung tersebut.

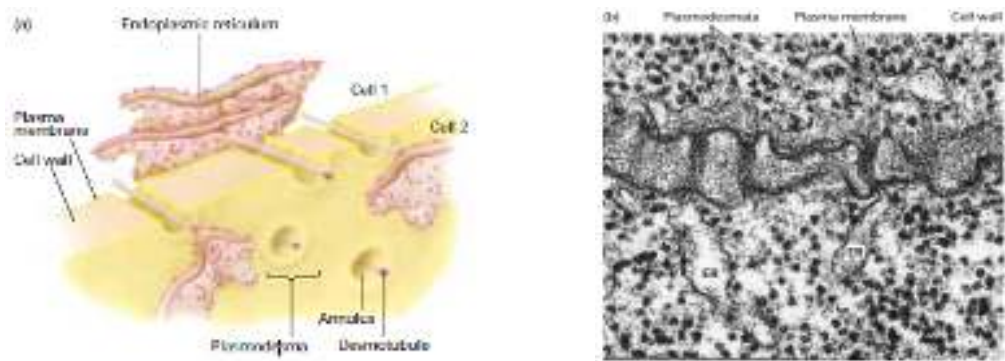


Gambar 10.7. Modelstruktur molekuler junction ketat. a) model skematik junction ketat, yang terdiri dari sekumpulan chanel antara dua plasma membran yang terpisah 2-3 nm. Kedua membran berisi connexon *hemichannel*, silinder dengan enam komponen bentuk koneksi molekul. Dua sel secara bersama memiliki saluran junction celah, dengan diameter adalah 1,5-2,0 nm, yang akan menghubungkan sitosol dua sel. b) Kerapatan susunan junction celah dengan kristalography elektron, menunjukkan gambaran lengkap struktur (atas) dan struktur dengan rantai yang nampak (tengah), serta di bawah adalah potongan tegak lurus junction ketat antara dua membran bilayer. (Sumber Lodish, *et al.* 2010).

E. INTERAKSI DAN KOMUNIKASI PADA SEL-SEL TUMBUHAN

Tidak seperti sel-sel pada hewan, maka sel pada tumbuhan tidak dapat berpindah atau memperbaiki sel yang sudah tua atau yang rusak pada suatu jaringan. Sel-sel tersebut secara sederhana menumbuhkan organ baru. Sel-sel tumbuhan dikelilingi oleh dinding sel sehingga kontak yang terjadi antara dua sel yang berdekatan adalah melalui dinding sel tersebut. Struktur yang dimiliki dinding sel memiliki fungsi yang sama dengan cairan ekstraseluler yang diproduksi oleh sel hewan meskipun dua struktur tersebut memiliki komposisi makromolekul yang berbeda dan mekanisme yang berbeda pula. Seperti halnya cairan ekstraselulermaka dinding sel akan menghubungkan sel-sel pada jaringan dan memberikan signal pada sel tumbuhan untuk tumbuh dan membelah sekaligus mengontrol bentuk dari organ-organ tumbuhan.

Sel-sel tumbuhan melakukan komunikasi melalui junction yang disebut *plasmodesmata*, yang juga merupakan perluasan dari dinding sel. Seperti junction celah maka plasmodesmata memiliki canel yang dapat terbuka dan menghubungkan sitosol dari dua sel yang berdekatan. Diameter canel tersebut adalah 30-60 nm, dengan variasi tergantung pada jenis tumbuhan dan tipe selnya yang biasanya pada sel meristematik akan didapati lebih dari 1000 koneksi dengan sel tetangganya. Struktur plasmodemata yang terdapat pada dinding sel dapat digambarkan sebagai berikut:



Gambar 10.8. Struktur plasmodesmata. a) Skema model plasmodesmata dengan bagian *desmotubule*, yang merupakan perpanjangan dari retikulum endoplasma, dan annulus, yang terdapat pada membran sel dan merupakan celah yang menghubungkan sitosol dari dua sel yang berdekatan. b) hasil pengamatan dengan mikroskop elektron irisan tipis sel tumbuhan dan dinding sel dengan banyak *plasmodesmata*. (Sumber Lodish, *et al.* 2010).

Molekul yang berukuran lebih kecil dari 1000 Da, termasuk variasi kegiatan metabolis dan komponen untuk signaling, secara umum dapat melewati *plasmodesmata* secara difusi. Bagaimanapun ukuran channel akan mengatur jenis molekul yang dapat melewatinya yang pada kondisi tertentu channel dapat menutup tetapi di saat yang lain akan membesar sehingga cukup untuk dilewati oleh molekul yang lebih besar dari 10.000 Da. Kondisi permeabilitas plasmodesmata sangat tergantung pada konsentrasi Ca^{2+} yang ada di sitosol, dimana peningkatan Ca^{2+} dalam sitosol secara bolak balik akan mempengaruhi perpindahan molekul.

RANGKUMAN

1. Sel saling berkomunikasi dan berinteraksi untuk menjalankan proses hidup dimana keberadaan suatu sel dalam jaringan dikarenakan diperlukan oleh sel yang lainnya.
2. Sel-sel dalam jaringan dapat menempel dan melekat antar sesamanya melalui ikatan khusus antar protein integral yang terdapat pada membran sel yang disebut hubungan molekul antar sel atau *cell-adhesion molekul* (CAMs).
3. Desmosom merupakan bentuk junction yang berfungsi memasang sel bersatu pada lembaran epitel yang kuat. Desmosom terdiri dari dua jenis protein khusus yaitu protein *cadherin*, yang terdiri dari *desmoglein* dan *desmocolin*.
4. Desmosom dan hemidesmosom juga memberikan kekuatan pada lapisan sel-sel epitelium sekaligus mengatur lapisan sel epitel secara keseluruhan. Keberadaan junction tersebut penting dalam mengatur keberadaan sel-sel epitel pada kulit.
5. Junction ketat (*tight junction*) merupakan ikatan antar sel yang terdapat pada sel-sel epitel yang terletak di bagian permukaan jaringan.
6. *Gap junction* merupakan ikatan antar sel yang masih memungkinkan adanya aliran difusi dari molekul kecil yang terlarut dalam air yang terdapat dalam sitoplasma dari sel yang bersebelahan.
7. Gap junction berupa lubang-lubang mikroskopis yang memiliki ukuran cukup besar dan efektif untuk lewatnya molekul bahkan hingga ukuran diameter 1,2 nm.
8. Sel-sel tumbuhan melakukan komunikasi melalui junction yang disebut *plasmodesmata*, yang juga merupakan perluasan dari dinding sel.

PERTANYAAN 10

1. Jaringan tersusun dari sekumpulan sel yang saling berinteraksi dan salah satu junction pada sel adalah gap junction. Gambarkan struktur gap junction serta jelaskan fungsinya.
2. Jelaskan yang akan terjadi pada sel atau bahkan organisme apabila mengalami kerusakan pada gap junction tersebut.
3. Sel memiliki kemampuan untuk berkomunikasi antar sesama sel di dalam jaringan maupun dengan lingkungannya. Bagaimanakah mekanisme yang dilakukan oleh sel untuk mengkondisikan dan menghubungkan diri dengan berbagai molekul yang dibutuhkan dalam cairan ekstraseluler?

BAB 11

UMUR SEL

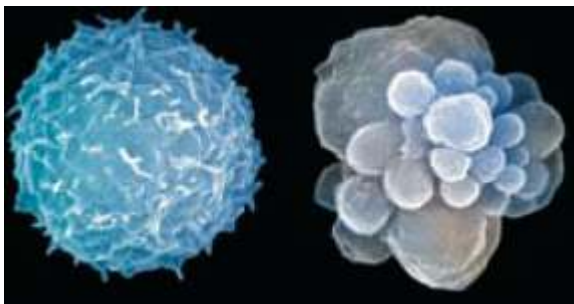
A. APOPTOSIS MERUPAKAN KEMATIAN SEL YANG TERPROGRAM

Selama proses perkembangan organisme multiseluler, terdapat mekanisme baru untuk diversifikasi tipe sel, koordinasi produk yang dihasilkan (protein sekresi), mengatur ukuran sel dan jumlahnya, organisasi sel dalam suatu jaringan, dan mengurangi kelebihan jumlah sel atau umur sel yang bersangkutan. Model reproduksi juga berubah dengan adanya sel yang terspesialisasi tugasnya dari satu sel yang kemudian berkembang menjadi satu organisme, melalui proses pembelahan sel-sel tubuh atau disebut *sel-sel somatik*. Silsilah kehidupan sel dikontrol dari faktor dalam, faktor luar termasuk signal sel dan lingkungan yang mempengaruhinya.

Setiap organisme yang hidup dan terdiri dari ratusan tipe sel, semuanya berasal dari fertilisasi sel telur. Selama perkembangan masing-masing organ maka sejumlah sel akan bertambah secara dramatis untuk terbentuknya berbagai jenis jaringan dan organ tersebut. Seiring dengan pembentukan sel yang baru tersebut, maka diperlukan sel-sel yang mati sebagai proses regulasi yang normal pada sejumlah sel dalam jaringan. Pengendalian terhadap eliminasi sel-sel yang terkait dengan keseimbangan fungsional mekanisme kerja jaringan disebut sebagai kematian sel yang terprogram atau *apoptosis*.

Membangun suatu jaringan dan menyeimbangkan mekanisme yang harus dilakukan oleh sel-sel tersebut harus dilakukan sel untuk membuat dinamika organisme seluler berlangsung seimbang. Nasib sel yang sudah ditentukan untuk mati, merupakan proses yang disebut *apoptosis* yaitu kematian sel terprogram dan merupakan proses penting untuk mengatur formasi dan menjaga bentuk serta ukuran dari banyak jaringan dalam organisme.

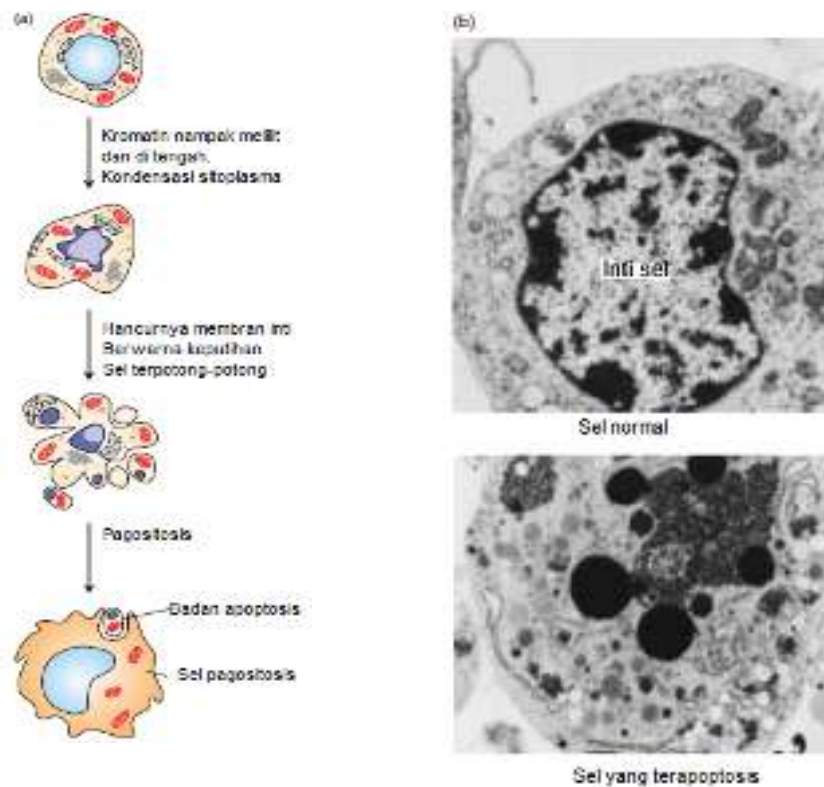
Kematian sel dapat disebabkan karena tidak adanya signal untuk pertumbuhan. Apoptosis juga penting untuk menghilangkan sel yang terinfeksi virus, menghilangkan sel-sel yang tidak dibutuhkan (seperti menghilangkan dan mematikan sel-sel di sela-sela jari saat perkembangan tangan), dan juga untuk menghancurkan sel-sel sistem imun sebagai reaksi terhadap ketahanan tubuh.



Gambar 11.1. Apoptosis sel dengan pecahnya sel menjadi bagian-bagian lebih kecil. Sel-sel darah putih yang nampak normal (kiri) serta sel yang sedang apoptosis (kanan), dengan permukaan sel yang biasanya akan nampak memutih. (Sumber: Lodish, et al.

2010).

Kematian sel secara apoptosis seperti nampak pada Gambar 11.1. diawali dengan menyusutnya dan terjadi konsensasi yang kemudian sel tersebut akan menjadi bagian-bagian kecil yang disebut badan apoptosis, yang kemudian secara keseluruhan akan dicerna oleh sel-sel yang lain. Secara rinci, langkah apoptosis dapat dicermati pada Gambar 11.2. berikut.



Gambar 11.2. Gambaran sel yang mengalami apoptosis. a) skema penampakan morfologi perubahan sel yang mengalami apoptosis. Di awal apoptosis, kromosom menebal dan terkondensasi di sekeliling inti. Badan sel nampak menyusut, dan organel-organel sel utuh tetapi hanya tinggal sisanya saja. Dilanjutkan dengan nukleus dan sitoplasma yang terfragmentasi, membentuk badan apoptosis, dan kemudian akan dipagositosis oleh sel yang ada di sekelilingnya. b) Pengamatan mikrograf perbandingan antara sel normal dan sel yang mengalami apoptosis. Nampak dengan jelas bahwa bulatan yang tebal adalah kromatin yang terkondensasi dan inti sel mengalami fragmentasi. (Sumber: Lodish, *et al.* 2010).

Proses apoptosis nampak terkontrol dengan sempurna, dimana gen yang mempengaruhi mekanisme tersebut akan mengkodekan jenis protein untuk melaksanakan tiga kegiatan penting dalam apoptosis:

- Protein untuk kode '*kematian*' diproduksi oleh sel sebagai tanda proses apoptosis dimulai.

- Protein untuk kode '*menghancurkan*' diproduksi untuk tanda berfungsinya proses terbentuknya badan apoptosis seperti potongan DNA saat sel mengalami kematian.
- Protein untuk kode '*mencerna*' dibutuhkan untuk mengkodekan proses fagositosis pada sel yang mengalami kematian oleh sel yang lainnya.

Secara sepintas nampak bahwa proses mencerna merupakan proses sederhana setelah kematian sel tersebut sebagai mekanisme pembersihan, tetapi faktamenunjukkan bahwa hal tersebut merupakan bagian akhir dari langkah apoptosis. Contohnya, mutasi yang terjadi pada gen dengan kode untuk '*kematian*' selalu mencegah suatu sel untuk mengawali apoptosis, karena mutasi tersebut akan menghambat proses '*pencernaan*' yang seringkali merupakan cara sel untuk mempertahankan kondisi kematian secara normal. Pada kondisi ini, sel dengan kode mutasi pencernaan dapat mengawali apoptosis tetapi di saat yang lain akan kembali menjadi sel normal.

Banyak sel yang mati selama proses perkembangan hewan yang normal. Saat suatu sel ditakdirkan untuk mati maka sinyal yang diterima oleh sel tersebut akan mengarah kepada pengaktifan protein yang akan mengarah kepada pemotongan protein dan DNA seluler sehingga akan terjadi kematian sel. Sinyal sel-sel yang akan mati memerintahkan sel yang disebelahnya untuk memfagositosis dan mencernanya, sehingga embrio yang terbentuk terbebas dari enzim dan metabolik yang berbahaya.

Percobaan dengan menggunakan nematoda *C.elegans* pada perkembangan vulvanya menunjukkan bahwa apoptosis dikontrol oleh protein yang dihasilkan oleh tiga gen utama. Satu sel akan tetap hidup jika *Ced-9* (produk gen pengontrol utama *ced-9*) tetap aktif. Protein tersebut akan langsung menghambat aktifitas *Ced-4* (protein yang dikode oleh gen kematian sel *ced-4*) dan mencegahnya agar tidak mengaktifkan *Ced-3* (produk gen kematian sel *ced-3*). Saat sel menerima 'sinyal kematian' sehingga menginaktifkan *Ced-9*, maka protein kematian sel akan aktif. *Ced-3* yang aktif merupakan protease yang mengaktifkan protein sesudahnya dalam jalur pengaktifan melalui pemotongan protein. Hasil akhirnya adalah pengaktifan enzim pemotongan protein (*protease*) dan pemotongan DNA (*nuklease*) sehingga menyebabkan kematian sel bersangkutan.

Mekanisme apoptosis merupakan proses yang esensial dalam perkembangan hewan dan menunjukkan kemiripan antara gen-gen apoptosis pada nematoda dan mamalia karena memiliki mekanisme dasar yang berkembang perlahan-lahan di awal evolusi hewan. Pengaktifan protein apoptosis yang tepat waktu menjadi kunci penting dalam perkembangan embrional hewan maupun jaringan yang sudah dewasa. Pada vertebrata, apoptosis sangat penting untuk perkembangan sistem sel syaraf, normalnya kerja sistem imun, serta bagi normalnya morfogenesis tangan dan kaki manusia.

Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa banyak penyakit degeneratif tertentu yang menyerang sistem syaraf sehingga mengakibatkan pengaktifan gen

kematian sel menjadi tidak benar dan bahkan penyakit kanker juga disebabkan oleh gagalnya kemampuan sel untuk melakukan apoptosis. Secara normal sebenarnya sel-sel yang telah menderita kerusakan yang tidak dapat diperbaiki, termasuk kerusakan DNA yang dapat menyebabkan maka biasanya akan membangkitkan sinyal-sinyal internal untuk memicu terjadinya apoptosis. Dengan demikian maka jaringan yang ditempati oleh sel-sel tersebut dapat berkembang dengan normal.

Banyak sel-sel tetap bertahan sepanjang kehidupan organisme, tetapi sel-sel yang lain seperti sel darah dan sel-sel usus akan mati dengan lebih cepat. Banyak sel akan hidup untuk beberapa saat untuk kemudian melakukan pemrograman kematian dan digantikan oleh sel lain yang berasal dari populasi stem sel. Apoptosis merupakan dasar yang rinci dan teliti dari penghilangan sel yang merugikan, termasuk reaksi dari sel-sel imun, dimana akan terjadi penghancuran badan sel itu sendiri, atau misalnya juga terjadi pada perkembangan sel syaraf yang mengalami ketidaktepatan koneksi. Apoptosis juga merupakan perkembangan untuk pertahanan terhadap adanya infeksi, dan virus yang menginfeksi sel secara selektif akan memiliki respon untuk melakukan apoptosis.

Fungsi apoptosis sebagai fenomena normal dibutuhkan secara fisiologis untuk:

1. Terminasi sel, saat apoptosis terjadi pada sel yang mengalami kerusakan dan tidak bisa diperbaiki, jika sel terinfeksi virus, yang dapat mengakibatkan stress pada sel. Keputusan sel yang akan apoptosis dapat berasal dari sel itu sendiri, jaringan sekitarnya, serta sel yang termasuk dalam system imun. Pada kondisi tersebut fungsi apoptosis adalah untuk mengangkat sel yang rusak, mencegah sel menjadi lemah karena kurangnya nutrisi dan mencegah terjadinya penyebaran infeksi virus.
2. Mempertahankan homeostatis, atau keseimbangan organisme yang bertujuan agar jumlah sel dalam suatu organ atau jaringan harus berada dalam keadaan yang relatif konstan. Keseimbangan tersebut merupakan kebutuhan makhluk hidup untuk mempertahankan lingkungan internalnya. Kondisi homeostatis tersebut dapat tercapai apabila kecepatan mitosis pada jaringan seimbang dengan kematian sel. Jika keseimbangan akan terganggu maka akan mengakibatkan:
 - Terbentuknya tumor (jika kecepatan pembelahan sel lebih tinggi daripada kematian sel).
 - Kekurangan jumlah sel (jika kecepatan pembelahan sel lebih rendah daripada kecepatan kematian sel).
3. Perkembangan embryonal, dimana apoptosis merupakan bagian dari perkembangan jaringan. Saat embryo, perkembangan jaringan atau organ akan didahului oleh pembelahan sel dan diferensiasi sel dan kemudian dikoreksi melalui apoptosis.

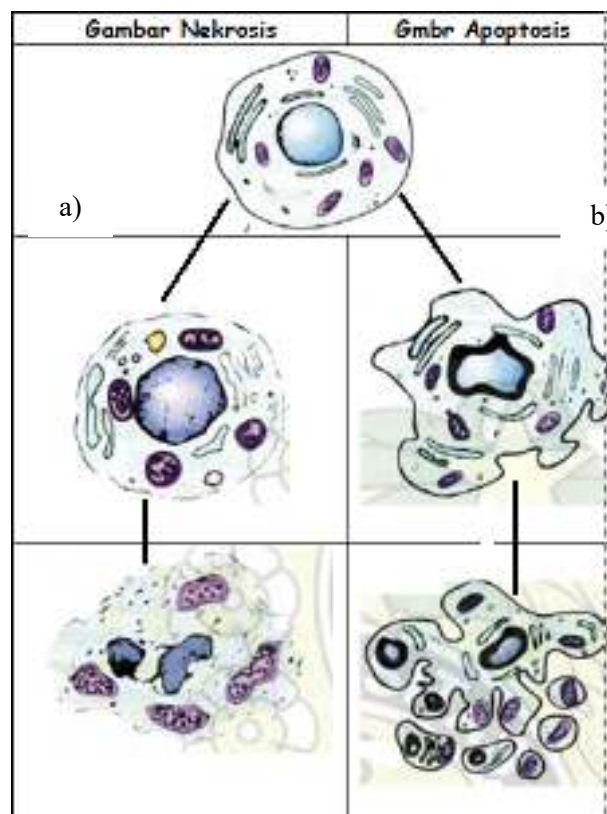
4. Interaksi limfosit, dengan perkembangan limfosit B dan limfosit T pada tubuh manusia yang merupakan suatu proses kompleks untuk membuang sel-sel yang berpotensi menjadi rusak.
5. Involusi hormonal pada usia dewasa, merupakan proses apoptosis yang dapat terjadi pada pelepasan sel endometrium selama siklus menstruasi, regresi pada payudara setelah masa menyusui an atresia folikel ovarium pada masa menopause.

A. NEKROSIS PROSES KEMATIAN SEL YANG BERBEDA DENGAN APOPTOSIS

Berlawanan dengan apoptosis maka sel juga dapat mengalami kematian sebagai respon terhadap kerusakan jaringan dengan bentuk morfologi yang sangat berbeda dan disebut sebagai *nekrosis*. Tipikal yang jelas nampak saat nekrosis adalah nampak sel yang mengalami penambahan besar dan pecah, sehingga mengeluarkan isi selnya, dan menyebabkan kerusakan sel karena cairan sel berada di sekitar sel sehingga menyebabkan peradangan.

Nekrosis merupakan kematian sel yang terjadi pada organisme hidup yang disebabkan oleh injury atau infeksi. Pada nekrosis akan terjadi perubahan pada inti yang akhirnya menyebabkan inti mengalami lisis sehingga membran plasma rusak.

Gambar 11.3. Perbedaan kondisi sel saat mengalami apoptosis dan nekrosis. a) Nekrosis, yang terjadi karena adanya luka atau infeksi. Diawali dengan perubahan pada inti yang menyebabkan inti lisis. membran inti hancur. b) Apoptosis, kematian sel yang terprogram untuk perkembangan jaringan. Inti sel akan mengalami fragmentasi, dan sel akan mengirim sinyal pada sel di dekatnya untuk melakukan fagositosis. (Sumber: Lodish, *et al.* 2010).



Mekanisme proses yang terjadi antara apoptosis dan nekrosis dapat dibedakan berdasarkan ciri yang nampak pada sel. Tabel 11.1. menjelaskan perbedaan yang nampak pada sel yang mengalami apoptosis dan nekrosis.

Tabel 11.1. Ciri-ciri sel yang mengalami Apoptosis dan Necrosis

Necrosis	Apoptosis
Sel akan membengkak dan membesar	Sel tetap dan hanya mengalami kondensasi kemudian mengkerut
Membran sel pecah	Membran sel mengalami fragmentasi
Menghabiskan cadangan ATP	Membutuhkan ATP
Sel lisis dan menyebabkan terjadinya reaksi peradangan	Sel dipagositosis oleh sel tetangga sehingga tidak ada reaksi pada jaringan
Fragmentasi DNA terjadi secara acak	Fragmentasi DNA terjadi secara bertahap
Terjadi dalam jaringan, dan seluruh area dalam jaringan dapat terkena dampaknya.	Terjadi dalam jaringan, tetapi hanya sel tertentu yang mengalami kematian.

B. HUBUNGAN KEMATIAN SEL DENGAN PENUAAN ATAU AGEING

Proses penuaan merupakan proses yang dialami setiap makhluk hidup. Hal ini dapat berlangsung secara fisiologis maupun patologis. Umur manusia telah ditentukan, namun banyak faktor yang dapat mempengaruhinya. Pertumbuhan manusia normal dapat digambarkan seperti gunung. Tahap pertama meningkat, mencapai puncak (saat manusia berumur 20-an), tiba tahap kedua menurun. Dengan sendirinya, jika proses penuaan dapat dihentikan saat manusia berada di puncak, kemudaannya akan bertambah.

Penuaan atau *ageing* dapat disebabkan karena semakin banyaknya sel yang mengalami penurunan aktifitas. Banyaknya sel yang mengalami penuaan akan berdampak pada terjadinya penuaan jaringan dan organisme. Proses penurunan kemampuan jaringan untuk memperbaiki diri atau mengganti diri, menurunnya kemampuan mempertahankan struktur dan fungsi normal secara perlahan sehingga tidak dapat bertahan terhadap infeksi juga termasuk tanda-tanda penuaan.

Penuaan yang merupakan proses penyebab atresi dan penurunan kemampuan seluler seiring usia pada akhirnya akan menurunkan viabilitas dan kematian. Proses tersebut dipengaruhi baik secara genetik ataupun oleh pengaruh lingkungan dan endogen kumulatif yang berlangsung di sepanjang rentang usia organisme. Terdapat bukti yang jelas bahwa frekuensi kerusakan dan mutasi DNA akan meningkat seiringnya usia. Meski akumulasi mutasi dapat diakibatkan oleh berjalannya waktu saja, tetapi data menunjukkan bahwa kapasitas untuk memperbaiki kerusakan DNA akan menurun seiring bertambahnya usia, seperti misalnya diketahui bahwa kapasitas memperbaiki DNA diketahui menurun sebesar 0,61% per tahun pada limfosit darah perifer.

Sistem imun, juga akan mengalami penurunan seiring dengan turunnya jumlah sel-sel langerhans epidermis yaitu sel efektor pembawa antigen imun pada

kulit. Bukti hasil penelitian menunjukkan bahwa seiring penuaan maka imunitas yang diperantarai sel T memperlihatkan penurunan kapasitas proliferasi dan produksi sitokin sebagai respon T. penurunan tersebut mengancam sistem imun manula yang membuat mereka akan menjadi lebih rentan terhadap infeksi, dan mungkin juga lebih rentan terhadap terjadinya kanker.

Banyak teori yang menjelaskan mengenai proses penuaan sel antara lain teori Telomere, Teori “wear-and tear”, Teori Mutasi Somatik, Teori “akumulasi kesalahan”, Teori akumulasi sampah, Teori autoimun, teori “Aging-Clock”, Teori “Cross-Linkage”, Teori “radikal bebas”, Mitohormesis. Dan sekarang yang paling sering dianut adalah teori Telomer. Namun demikian proses penuaan sel adalah multifaktorial baik secara intrinsik maupun ekstrinsik.

Proses Penuaan

Proses penuaan merupakan proses yang berhubungan dengan umur seseorang. Manusia mengalami perubahan sesuai dengan bertambahnya umur seseorang tersebut. Semakin bertambah umur semakin berkurang fungsi-fungsi organ tubuh.

Adapun faktor yang mempengaruhi proses penuaan dapat dibagi atas dua bagian yaitu :

1. Faktor genetik, yang melibatkan :
 - “ jam gen “
 - Perbaikan DNA
 - Respon terhadap stress
 - Pertahanan terhadap antioksidan
2. Faktor lingkungan, yang melibatkan:
 - pemasukan kalori
 - penyakit-penyakit
 - Stress dari luar (misalnya : radiasi, bahan-bahan kimia)

Kedua faktor tersebut akan mempengaruhi aktifitas metabolisme sel yang akan menyebabkan terjadinya stress oksidasi sehingga terjadi kerusakan pada sel yang menyebabkan terjadinya proses penuaan. Banyak faktor yang mempengaruhi proses penuaan tersebut sehingga muncullah teori-teori yang menjelaskan mengenai faktor penyebab proses penuaan. Diantara teori-teori tersebut, maka teori yang terkenal adalah teori Telomere dan teori radikal bebas.

Teori Telomere

Teori ini berkembang karena hasil penelitian menunjukkan bahwa pada setiap ujung kromosom terdapat sekuen pendek DNA nontranskripsi yang dapat diulang berkali-kali (TTAGGG), yang dikenal sebagai *telomere*. Sekuen telomere tersebut tidak seluruhnya terkopi sepanjang sintesis DNA untuk mendukung mitosis. Hasilnya, ekor untaian tunggal DNA ditinggal di ujung setiap kromosom dan akan

dibuang pada setiap pembelahan sel, telomere menjadikan sel lebih pendek . Pada saat sel somatik bereplikasi, satu potongan kecil tiap susunan telomere tidak berduplikasi sehingga telomere memendek secara progresif. Akhirnya , setelah pembelahan sel yang multiple, telomere yang terpotong parah diperkirakan mensinyal proses penuaan sel. Namun demikian kondisi tersebut tidak terjadi pada sel punca atau *stem cell*. Pada sel germ dan sel stem tersebut panjang telomere terus diperbaiki setelah pembelahan sel oleh enzim khusus yang disebut *telomerase*.

Pemendekan telomere dapat menjelaskan adanya batas replikasi sel. Hal ini didukung oleh penemuan bahwa panjang telomer berkurang sesuai umur individu dimana kromosom didapat. Dari pengamatan jangka panjang nampak bahwa fibroblast manusia dewasa normal pada kultur sel, memiliki rentang masa hidup tertentu dan fibroblast akan berhenti membelah serta menua setelah kira-kira 50 kali penggandaan. *Fibroblast neonatus* mengalami sekitar 65 kali penggandaan sebelum berhenti membelah, sementara itu fibroblast pada pasien dengan *progeria*, yang berusia premature, hanya memperlihatkan 35 kali penggandaan atau lebih. Menuanya fibroblas manusia dalam biakan dapat dihindari secara parsial dengan melumpuhkan gen RB dan TP 53. Namun sel ini akhirnya juga mengalami suatu krisis, yang ditandai dengan kematian sel masif.

Teori “Wear And Tear”

Teori “Wear and Tear” disebut juga teori “Pakai dan Lepas”. Teori ini memberi kesan bahwa hilangnya sel secara normal akibat dari perubahan dalam kehidupan sehari-hari dan penumpukan rangsang subletal dalam sel yang berakhir dengan kegagalan sistem yang cukup besar sehingga menyebabkan keseluruhan organisme akan mati. Teori ini memberikan penjelasan yang baik mengapa kegagalan jantung dan system saraf sentral merupakan penyebab utama kematian, karena sel-sel yang mempunyai fungsi penting pada jaringan tersebut tidak mempunyai kemampuan regenerasi. Teori ini juga menjelaskan bahwa setiap organisme mempunyai harapan hidup yang sama, namun perubahan panjang umur setiap individu diakibatkan oleh pola hidup individu itu sendiri

Berbagai mekanisme seluler dan subseluler yang diperkirakan sebagai penyebab kesalahan penumpukan yang menyebabkan terjadinya penuaan sel adalah:

- ikatan silang protein
- ikatan silang DNA
- mutasi dalam DNA yang membuat gen yang penting tidak tersedia atau berubah fungsinya
- kerusakan mitokondria
- cacat lain dalam penggunaan oksigen dan nutrisi

Teori Radikal Bebas

Istilah radikal bebas diartikan sebagai molekul yang relatif tidak stabil, mempunyai satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan diorbit luarnya sehingga molekul tersebut bersifat reaktif dalam mencari pasangan elektronnya. Jika sudah terbentuk dalam tubuh maka akan terjadi reaksi berantai dan menghasilkan radikal bebas baru yang akhirnya jumlahnya terus bertambah.

Oksigen yang kita hirup akan diubah oleh sel tubuh secara konstan menjadi senyawa yang sangat reaktif yang dikenal sebagai senyawa reaktif oksigen (*reactive oxygen species-ROS*), yaitu satu bentuk radikal bebas. Peristiwa ini berlangsung saat proses sintesa energi oleh mitokondria atau proses detoksifikasi yang melibatkan enzim sitokrom P-450 di dalam hati. Produksi ROS secara fisiologis ini merupakan konsekuensi logis dalam kehidupan aerobik.

Sebagian ROS berasal dari proses fisiologis tersebut (ROS endogen) dan lainnya adalah ROS eksogen, seperti berbagai polutan lingkungan (emisi kendaraan bermotor dan industri, asbestos, asap rokok dan lain-lain), radiasi ionisasi, infeksi bakteri, jamur dan virus, serta paparan zat kimia (termasuk obat) yang bersifat mengoksidasi. Ada berbagai jenis ROS, contohnya adalah superoksida anion, hidroksil, peroksil, hydrogen peroksida, singlet oksigen, dan lain sebagainya.

Didalam tubuh manusia sendiri juga dilengkapi oleh system defensive terhadap radikal bebas tersebut berupa perangkat antioksidan enzimatis (*glutathione, ubiquinol, catalase, superoxide dismutase, hydroperoksidase* dan lain sebagainya). Antioksidan enzimatis endogen ini pertama kali dikemukakan oleh J.M. McCord dan I. Fridovich yang menemukan enzim antioksidan alami dalam tubuh manusia dengan nama *superoksida dismutase (SOD)*. Hanya dalam waktu singkat setelah teori tersebut disampaikan, selanjutnya ditemukan enzim-enzim antioksidan endogen lainnya seperti *glutathione peroksidase* dan *katalase* yang mengubah hydrogen peroksida menjadi air dan oksigen.

Sebenarnya radikal bebas, termasuk ROS, penting artinya bagi kesehatan dan fungsi tubuh yang normal dalam memerangi peradangan, membunuh bakteri, dan mengendalikan tonus otot polos pembuluh darah dan organ-organ dalam tubuh manusia. Namun bila dihasilkan melebihi batas kemampuan proteksi antioksidan seluler, maka dia akan menyerang sel itu sendiri sehingga struktur sel berubah yang akan turut merubah fungsinya, sehingga mengarah pada proses munculnya penyakit.

Stress oksidatif (oxidative stress) adalah ketidak seimbangan antara radikal bebas (prooksidan) dan antioksidan yang dipicu oleh dua kondisi umum:

- kurangnya antioksidan
- Kelebihan produksi radikal bebas

Keadaan stress oksidatif membawa pada kerusakan oksidatif mulai dari tingkat sel, jaringan hingga ke organ tubuh, yang menyebabkan terjadinya percepatan proses penuaan dan munculnya penyakit. Teori penuaan dan radikal bebas pertama kali digulirkan oleh Denham Harman dari University of Nebraska Medical Center di

Omaha, AS tahun 1956 yang menyatakan bahwa tubuh mengalami penuaan karena serangan oksidasi dari zat-zat perusak.

Teori Genetika

Proses penuaan kelihatannya mempunyai komponen genetik dan erat kaitannya dengan faktor genetik. Hal ini dapat dilihat dari pengamatan bahwa anggota keluarga yang sama cenderung hidup pada umur yang sama dan umurnya rata-rata juga sama. Mekanisme penuaan yang jelas secara genetik belumlah jelas, tetapi penting menjadi catatan bahwa lamanya hidup kelihatannya diturunkan melalui garis wanita dan seluruh mitokondria mamalia berasal dari telur dan tidak ada satupun yang dipindahkan melalui spermatozoa. Pengalaman kultur sel sugestif menunjukkan bahwa beberapa gen yang mempengaruhi penuaan terdapat pada kromosom 1, tetapi bagaimana cara kromosom tersebut mempengaruhi penuaan belum jelas. Disamping itu terdapat juga beberapa manusia yang ditemukan mengalami kondisi genetik yang jarang (*progerias*) seperti sindroma Werner menunjukkan proses penuaan yang premature dan meninggal akibat penyakit usia lanjut meskipun usia penderita masih belasan tahun atau permulaan remaja. Serupa dengan itu, penderita sindroma Down pada umumnya mengalami proses penuaan lebih cepat dibandingkan dengan populasi lain. Disamping itu fibroblasnya mampu membelah dalam jumlah lebih sedikit di dalam kultur dibandingkan dengan control yang umurnya sama. Tetapi ini masih sangat jauh dari bukti akhir bahwa penuaan merupakan kondisi genetik; hal ini hanya menunjukkan kepada kita bahwa beberapa bentuk penuaan dipengaruhi oleh mekanisme genetik.

Teori Proses Penuaan Yang Lain

Teori proses penuaan yang lain antara lain adalah:

1. **Teori mutasi somatik**

Teori ini mengemukakan bahwa proses penuaan diakibatkan oleh kerusakan pada integritas genetik sel-sel tubuh itu.

2. **Teori akumulasi kesalahan**

Teori ini mengemukakan bahwa proses penuaan diakibatkan adanya kesalahan pada kode genetic yang berangsur-angsur rusak yang kemudian menumpuk dan menyebabkan rusaknya kode genetic tersebut.

3. **Teori akumulasi sampah**

Menurut teori ini proses penuaan disebabkan karena menumpuknya sisa-sisa pembuangan (sampah metabolisme) yang akhirnya menyebabkan kerusakan pada sistem metabolisme.

4. **Teori Autoimmune**

Penuaan yang terjadi disebabkan karena terbentuknya autoantibodi yang menyerang jaringan tubuh itu sendiri. Hal ini dapat terlihat pada radang lambung atropi, Hashimoto tiroiditis.

5. **Teori “*Aging Clock*”**

Teori ini mengemukakan bahwa proses penuaan disebabkan karena suatu urutan yang telah terprogram, seperti halnya jam, dimana telah diatur oleh saraf atau sistem endokrin kita. Sel-sel membelah dan terjadi pemendekan dari telomer ini seperti jam yang telah diatur waktunya.

6. **Teori “cross-linkage”**

Penuaan terjadi karena akumulasi dari cross-linkage yang mana akan menghalangi fungsi sel normal

7. **Mitohormesis**

Sejak tahun 1930 diketahui bahwa membatasi asupan kalori mencegah timbulnya proses penuaan. Baru-baru ini, Michael Ristow menunjukkan bahwa penundaan proses penuaan dapat dilakukan dengan meningkatkan antioksidan yang menghambat pembentukan radikal bebas dalam mitokondria.

RANGKUMAN

1. Proses regulasi normal pada sejumlah sel dalam jaringan, dengan pengendalian terhadap eliminasi sel-sel yang terkait dengan keseimbangan fungsional mekanisme kerja jaringan dilakukan dengan kematian sel yang terprogram atau *apoptosis*.
2. Tiga kegiatan penting dalam apoptosis, dengan kode yang dihasilkan oleh protein untuk melaksanakan langkah apoptosis yaitu; a) Protein untuk kode ‘*kematian*’ diproduksi oleh sel sebagai tanda proses apoptosis dimulai, b) Protein untuk kode ‘*menghancurkan*’ diproduksi untuk tanda berfungsinya proses terbentuknya badan apoptosis seperti potongan DNA saat sel mengalami kematian, c) Protein untuk kode ‘*mencerna*’ dibutuhkan untuk mengkodekan proses pagositosis pada sel yang mengalami kematian oleh sel yang lainnya.
3. Fungsi dari apoptosis adalah; a) terminasi sel, b) mempertahankan homeostatis, c) perkembangan embryonal, d) interaksi limfosit, dan e) involusi hormonal pada usia dewasa.
4. Nekrosis merupakan kematian sel yang terjadi pada organisme hidup yang disebabkan oleh *injury* atau infeksi, dengan perubahan pada inti yang akhirnya menyebabkan inti mengalami lisis dan membran plasma rusak.
5. Penuaan atau *ageing* disebabkan karena semakin banyak sel yang mengalami penurunan aktifitas, yang berdampak pada terjadinya penuaan jaringan dan organisme.
6. Teori-teori penuaan antara lain: Teori Telomere, Teori “Wear And Tear”, dan Teori Genetika, serta masih banyak teori yang lainnya.

PERTANYAAN 11

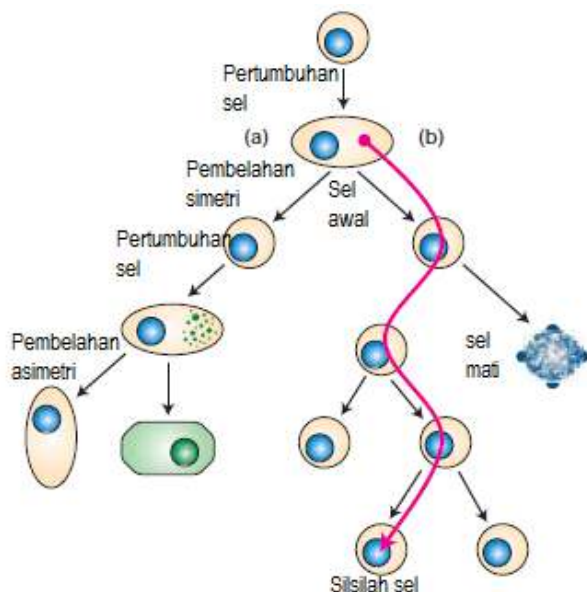
1. Jelaskan mekanisme apoptosis yang dilakukan oleh sel untuk menunjang perkembangan organisme.
2. Proses menua berlangsung ketika sel-sel secara permanen dirusak oleh serangan terus-menerus dari sejumlah partikel kimia yang disebut radikal bebas. Apa yang terjadi bila molekul radikal menimpa DNA, terutama pada mitokondria dalam sel?
3. Jelaskan satu teori tentang penuaan atau ageing yang kamu ketahui, serta jelaskan bagaimana pendapat dan tanggapan anda sebagai mahasiswa Biologi terkait dengan teori tersebut.

BAB 12

STEM CELL DAN REGENERASI JARINGAN

A. DEFINISI STEM CELL

Sel mengawali silsilah kehidupannya dengan *stem cell* atau sel punca, yaitu sel yang belum terspesialisasi dan secara potensial dapat mereproduksi dirinya sendiri serta menghasilkan banyak sel yang belum terdefinisikan. Formasi penyusunan jaringan dan organ merupakan tahap perkembangan dari organisme multiseluler yang sangat bergantung pada pola spesifik dari proses pembelahan secara mitosis. Rangkaian dari pembelahan sel pada sel-sel yang masih memiliki hubungan disebut dengan *silsilah sel*, dimana dapat teramati dari jejak kemajuan penentuan jenis sel, batasan potensi perkembangan sel dan diferensiasi terjadinya spesialisasi fungsi sel. Silsilah sel tersebut dikontrol oleh faktor internal, yang mana sel akan mengikuti alur hidupnya tersebut sebagai pengaturan secara internal. Sedangkan faktor eksternal yang mampu mempengaruhi silsilah sel meliputi signal yang terjadi antar sel dan kondisi lingkungan sel tersebut. Silsilah sel selalu diawali dengan *stem cell* atau sel punca, yang merupakan jenis sel yang belum terspesialisasi dan potensial untuk menghasilkan dirinya sendiri sekaligus menghasilkan sel yang berpotensi berkembang tidak terbatas.



Gambar 12.1. Gambaran awal, silsilah, dan kematian sel. Mengikuti pola pertumbuhan, maka sel akan lahir dan menghasilkan pembelahan secara simetrik atau asimetrik. (Sumber: Lodish, *et al.* 2010).

Gambar 12.1. memperlihatkan silsilah sel yang menunjukkan keseluruhan alur hidup sel, dimulai dari keberadaan sel dan dilanjutkan dengan pembelahan secara simetrik dan asimetrik. a) menunjukkan dua sel yang menghasilkan pembelahan simetri dimana dua anak yang dihasilkan secara identik adalah sama dengan sel induknya. Sel anak serupa yang terbentuk kemudian akan melanjutkan

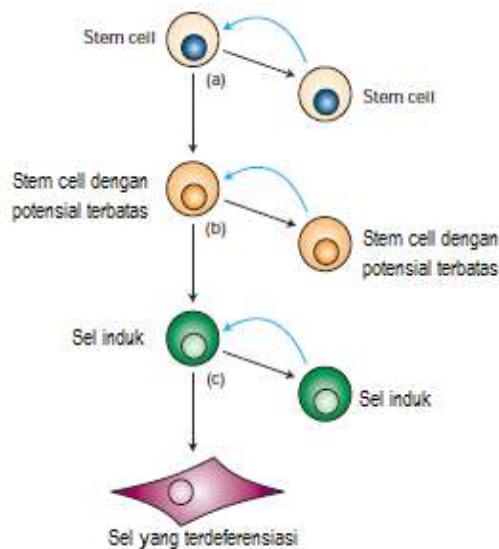
takdir dapat berubah apabila mendapatkan sinyal yang berbeda. Dua sel anak tersebut akan melanjutkan dengan pembelahan asimetrik yang berbeda sehingga konsekuensinya akan mengalami takdir yang berbeda pula. Pembelahan asimetri biasanya terjadi lebih dahulu pada tempat yang diatur oleh molekul yang terdapat pada satu bagian dari sel induk. b) rangkaian simetri atau asimetri pembelahan sel, yang disebut *silsilah sel*, menghasilkan sel untuk menjadi satu jenis sel yang terspesialisasi yang biasa ditemukan pada organisme multiseluler. Pola silsilah sel tersebut dapat berada di bawah kontrol genetik yang ketat. Kematian sel yang terprogram dapat terjadi selama perkembangan sel normal.

Pada dasarnya setiap sel dalam tubuh manusia dapat kembali menjadi sel telur yang sudah dibuahi yang berasal dari penggabungan sel telur dan sperma. Tetapi tubuh manusia kenyataannya terdiri dari lebih 200 tipe sel yang berbeda, dan tidak hanya satu. Keseluruhan tipe sel tersebut pada dasarnya berasal dari *stem cell* saat perkembangan awal embrio. Sel-sel tersebut akan mencapai puncak perkembangannya di akhir diferensiasi menjadi misalnya sel-sel kulit, syaraf, atau sel-sel otot. Saat akhir diferensiasi tersebut maka sel tidak akan mampu untuk kembali menjadi sel punca karena tingkat diferensiasinya yang tinggi. Sel-sel tersebut seringkali sudah tidak dapat membelah dan mempertahankan diri dengan melaksanakan fungsinya secara maksimal atau hanya bervariasi pada panjangnya saja pada satu waktu, untuk kemudian mati.

Baru-baru ini, inti sel yang diambil dari sel hewan dewasa dapat diproduksi menjadi hewan baru. Dalam prosedur ini, inti dipindahkan dari badan sel (misal sel kulit atau sel darah) hewan donor dan dimasukkan kedalam sel telur mamalia yang belum dibuahi dengan mengeluarkan nukleusnya. Manipulasi sel telur ini, akan setara dengan sel telur yang sudah dibuahi, yang kemudian dimasukkan dalam mamalia inang. Kemampuan dari nukleus donor untuk secara mandiri berkembang menjadi individu baru membutuhkan bantuan sehingga akan menjadi sel dewasa. Sejak seluruh sel-sel dalam hewan produksi yang pada tahap ini gen didapat dari sel donor, maka hewan baru merupakan *kloning* dari donor. Pengulangan dari proses tersebut dapat menghasilkan banyak kloning. Sejauh ini, bagaimanapun, sebagian besar produk embrio yang dihasilkan dengan teknik yang disebut nuklear-transfer kloning tidak dapat bertahan dan seringkali terdapat kerusakan atau cacat. Meskipun hewan-hewan tersebut dapat lahir dan hidup tetapi banyak menunjukkan ketidaknormalan, termasuk percepatan umur. Kondisi tersebut berbeda dengan pada tanaman, dimana kloning dapat selalu disediakan oleh tukang kebun, petani, dan teknisi laboratorium.

Semua sel diawali dengan sel punca, yaitu sel yang belum terspesialisasi dan secara potensial dapat mereproduksi dirinya sendiri dan juga menghasilkan banyak sel dalam jangka waktu yang tidak terbatas. Sebuah sel akan mengalami kulminasi dengan formasi akhir diferensiasi sel seperti sel-sel kulit, syaraf, dan sel-sel otot. Akhir dari proses diferensiasi tersebut biasanya tidak dapat kembali ke awal, dan

mengakibatkan spesialisasi sel yang tinggi dan seringkali tidak dapat membelah lagi. Sel-sel tersebut bertahan dan membawa fungsi yang dimilikinya selama hidupnya dan kemudian mati.



Gambar 12.2. Skema pola pembelahan sel dari *stem cell*. a) pembelahan yang diawali oleh *stem cell* akan menghasilkan dua sel, yang salah satunya akan menjadi seperti *stem cell* awalnya. b) sel anak yang lainnya, akan berkembang menjadi *stem cell* dengan kemampuan yang terbatas, dan memulai jalur untuk memproduksi sel-sel yang akan mengalami diferensiasi. Saat membelah salah satu sel tetap akan sama menjadi *stem cell* dengan kemampuan yang terbatas dan sel yang lain akan menjadi sel induk yang akan menjadi tipe tertentu diferensiasi sel. sel induk tersebut dapat membelah dan mereproduksi dirinya sendiri, dalam merespon signal secara tepat, dan berdiferensiasi menjadi bentuk akhir diferensiasi, tetapi bukan sebagai sel induk awal. (Sumber: Lodish, et al. 2010).

Stem cell adalah sel induk yang belum berdiferensiasi dan mempunyai potensi tinggi untuk berkembang menjadi banyak jenis sel yang berbeda dalam jaringan yang menyusun tubuh organisme. *Stem cell* akan membelah secara simetris untuk berkembang menjadi dua sel anak yang identik, atau kemungkinan lain adalah akan membelah secara simetris untuk menghasilkan satu sel yang identik dan turunan *stem cell* yang memiliki kemampuan terbatas. *Stem cell* dengan kemampuan pluripoten atau multipoten memiliki kemampuan untuk menghasilkan banyak tipe diferensiasi sel, tetapi tidak seluruhnya. Misalkan, *stem cell* darah dengan sifat *pluripoten* akan dapat berkembang menjadi dirinya sendiri dan banyak tipe dari sel-sel darah, tetapi tidak akan pernah menjadi sel kulit. Sebaliknya, pada *stem cell* dengan kemampuan *unipoten* maka sel tersebut dapat membelah menjadi dirinya sendiri dan sel yang hanya dapat menjadi satu tipe sel saja.

B. KULTUR SEL EMBRIO DAPAT BERDIFERENSIASI MENJADI BANYAK TIPE SEL

Pembelahan sel mengindikasikan bahwa sel induk dapat menghasilkan dua sel anak yang sama dan menunjukkan reaksi seperti sel induknya adalah *simetrik*, dimana keturunannya tidak berubah komposisinya. Perbedaan dapat terjadi saat

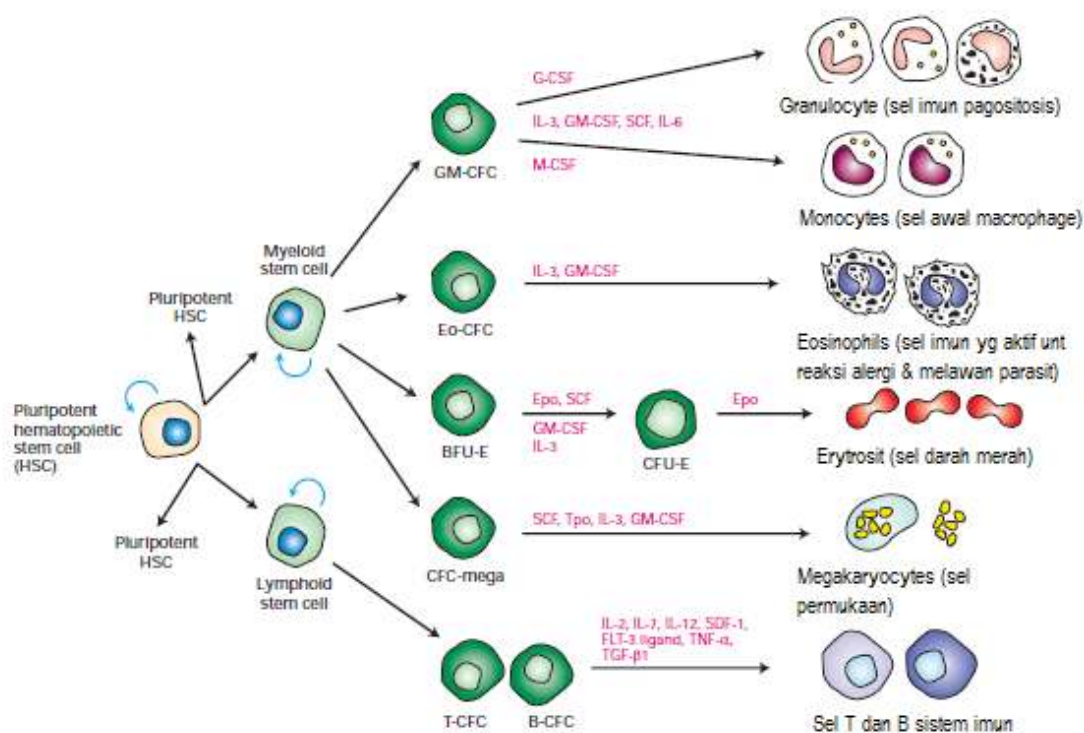
kedua sel yang identik tersebut mengalami perbedaan akibat menerima sinyal perkembangan atau sinyal yang berasal dari lingkungan. Alternatif yang mungkin terjadi adalah kedua sel anak yang terbentuk mengalami perbedaan, dimana salah satunya akan mewarisi bagian yang berbeda dari induk (seperti dijelaskan pada silsilah sel di Gambar 12.1.). Dengan demikian sel anak akan memproduksi sel yang bersifat pembelahan asimetrik dan menjadi berbeda dalam ukuran, bentuk, komposisi, atau gen pada sel tersebut mungkin berbeda dalam aktifitasnya. Perbedaan secara internal tersebut menjadikan perbedaan takdir dari dua sel anak yang terbentuk. *Stem cell* yang memiliki proses pembelahan secara simetrik memberikan kemungkinan kemampuan untuk berkembang menjadi jenis sel apapun dalam suatu jaringan dalam sistem organisme.

Stem cell yang berasal dari fase embrio dapat diisolasi dari perkembangan awal embrio mamalia dan ditumbuhkan dalam kultur sehingga memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi banyak tipe sel secara *in vitro* atau setelah dimasukkan ke dalam embrio inang. Masing-masing sel pada *zygot* yang dihasilkan dari fertilisasi memiliki kemampuan untuk berpotensi menjadi *stem cell*. Contohnya, embrio awal tikus yang terdiri dari delapan sel maka masing-masing selnya dapat berkembang menjadi banyak tipe sel. Jika dalam suatu eksperimen masing-masing sel tersebut dipisahkan dan kemudian diimplankan pada induk, maka masing-masing sel tersebut dapat menjadi seluruh bagian tikus tanpa satu bagian pun yang tertinggal. Percobaan tersebut menunjukkan bahwa delapan sel tikus dimaksud memiliki kemampuan menjadi penyusun setiap jaringan sehingga memiliki sifat *totipotent*. Dan kemudian ketika perkembangan sel menjadi bagian dari suatu organ maka sel-sel embrionik awal tersebut tidak akan mampu kembali berkembang menjadi tahap delapan sel. pada tahap 16 sel, sel-sel tersebut sudah menjadi bagian yang berbeda, meskipun masih memiliki potensi untuk menjadi *stem cell* dengan sifat yang lain (*multipoten* atau *unipoten*).

Stem cell dapat diklasifikasikan berdasarkan sifat: a) *totipotensi* (*toti*=total), yaitu memiliki potensi berdiferensiasi menjadi semua jenis sel (sel ekstraembrionik, sel somatik, dan sel seksual). Jenis sel ini mampu berkembang menjadi organisme apabila diberikan dukungan maternal memadai. b) *pluripotensi* (*pluri*=jamak) atau *multipotensi* adalah sel-sel induk yang dapat berdiferensiasi menjadi jenis sel tertentu dalam tubuh tetapi tidak dapat membentuk organisme. c) sel induk dengan *unipotensi*, hanya dapat menghasilkan satu jenis sel tertentu, tetapi memiliki kemampuan memperbarui diri yang tidak dimiliki oleh sel yang bukan sel induk.

Saat embrio berkembang dengan komposisi 30-34 sel (*blastocyst*), maka sel-sel tersebut memiliki kemampuan pluripotent karena dapat berdiferensiasi menjadi banyak tipe sel dalam tubuh. Dalam kondisi normal, *blastocyst* tertanam dalam dinding uterus untuk kemudian menjadi embryo dan berkembang menjadi organisme yang matang. Di luar, sel-sel tersebut berkembang menjadi plasenta dan di dalam massa sel akan berkembang menjadi sel dengan tipe diferensiasi khusus.

Saat *blastocyst* dipergunakan sebagai penelitian stem cell, maka perlu dipindahkan dalam media yang kaya dan dikulturkan untuk berkembang menjadi *stem cell* embrionik. *Stem cell* embrionik ini lebih fleksible dibandingkan stem cell yang didapatkan dari individu dewasa, karena lebih potensial untuk memproduksi berbagai tipe sel dalam tubuh manusia. Selain itu kultur sel embrionik lebih mudah untuk dikoleksi, dimurnikan dan diatur dalam laboratorium daripada stem cell individu dewasa. Keberadaan *stem cell* embrionik dan perkembangan secara *pluripoten* nampak seperti dalam Gambar 12.3.



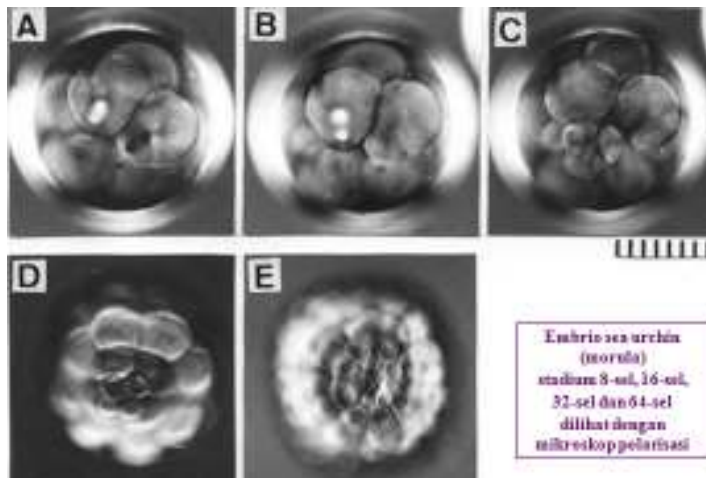
Gambar 12.3. Formasi dari diferensiasi sel-sel darah yang berasal dari *stem cell* hematopoietic dalam sumsum tulang. *Stem cell* yang bersifat pluripotent mungkin akan membelah secara simetrik membentuk dirinya sendiri atau menjadi myeloid atau stem cell lymphoid dan satu sel anak yang pluripoten seperti sel awalnya. Meskipun stem cell ini memiliki kemampuan memperbanyak dirinya, sel-sel tersebut konsisten menjadi satu atau dua jenis jalur *hematopoietic* saja. Berdasarkan tipe dan jumlah dari *cytokinesis* yang ada, stem cell *myeloid* dan *lymphoid* akan menghasilkan tipe sel awal yang berbeda (sel-sel berwarna hijau), dimana masing-masing sel tersebut tidak memiliki kemampuan untuk membelah seperti sel induk (*myeloid* dan *lymphoid*). Sel awal tersebut terdeteksi oleh kemampuannya untuk menyusun koloni yang berdasarkan tipe sel seperti ditunjukkan, terlihat dari '*colony-forming cells* (CFCs). Koloni tersebut terdeteksi dalam limpa sel hewan yang mampu menghilangkan sel-selnya dan sekaligus menghasilkan sel awal. (Sumber: Lodish, *et al.* 2010).

Berdasarkan asalnya *stem cell* dapat diambil pada bagian: a) sel punca embrionik (*embryonic stem cell*), yang diambil dari embrio pada fase *blastosit* (5-7

hari setelah pembuahan). b) sel germinal (*embryonic germ cells*) diambil dari sel benih (sperma/ovum) dan ada sesaat pada embrio sebelum terasosiasi dengan sel somatik dan menjadi sel germinal. Pada janin usia 5-9 minggu, dan memiliki sifat pluripotensi. c) sel punca *fetal*, dapat ditemukan pada organ *fetus* seperti darah, plasenta, dan tali pusat janin. d) sel punca dewasa (*adult stem cells*) dengan dua karakteristik yaitu: berproliferasi untuk periode yang panjang untuk memperbarui diri, dan dapat berdiferensiasi menghasilkan sel khusus dengan karakteristik morfologi dan fungsi spesial. e) sel punca kanker (*cancer stem cell*) adalah sel yang mampu mengaktivasi lintasan onkogenik berupa tumorigenesis yang membuat sel normal mengalami fase inisiasi tumor.

Stem cell dengan kemampuan totipotensi dapat dilihat dari hasil penelitian pada telur yang sudah dibuahi, atau *zygot* tikus. Zygote tersebut memiliki kemampuan totipoten karena memiliki kemampuan untuk menghasilkan sel dengan banyak tipe dalam tubuh. Meskipun belum ada teknologi dari stem cell yang dapat mereproduksi dirinya sendiri, tetapi zygote tersebut memberikan harapan dengan adanya stem cell tersebut. Contoh, pada fase embrio awal dari tikus yaitu saat fase delapan sel dimana masing-masing sel tersebut memiliki kemampuan untuk berkembang menjadi banyak tipe sel pada embrio. Jika dilakukan eksperimen pemisahan terhadap delapan sel tersebut dilakukan pemisahan dan masing-masing selnya dimasukkan dalam induk yang memungkinkan, maka masing-masing sel tersebut akan mampu berkembang menjadi satu ekor tikus utuh yang bahkan tidak ada satu bagianpun yang tertinggal. Eksperimen tersebut menunjukkan bahwa delapan sel awal tersebut memiliki kemampuan untuk berkembang menjadi setiap jaringan yang ada dalam tubuh, dan kemampuan tersebut disebut *totipoten*.

Delapan sel yang dihasilkan dari zygote mamalia hasil dari fertilisasi sel telur akan terlihat sama. Berdasarkan hasil eksperimen yang dilakukan pada domba, masing-masing sel tersebut sangat potensial untuk berkembang menjadi hewan yang utuh. Setelah sel-sel tersebut berkembang menjadi 64 sel, maka akan terbagi menjadi dua tipe, yaitu: 1) akan berkembang menjadi jaringan di luar embrio seperti placenta, dan 2) massa sel bagian dalam, yang akan berkembang menjadi keseluruhan embrio lengkap. Massa sel bagian dalam tersebut akan berkembang menjadi tiga lapis sel, yang masing-masing akan mengikuti jalannya pertumbuhan. Satu lapis adalah *ectoderm*, akan berkembang menjadi sel-sel neural dan epidermal, lapis berikutnya *mesoderm* yang akan berkembang menjadi otot dan hubungan antar jaringan. Lapisan ketiga adalah, *endoderm* yang akan berkembang menjadi epitel.



Gambar 12.4. Fase embrionik (morula) yang merupakan stem cell embrionik dan mampu berkembang menjadi individu yang utuh. A dan B) fase stadium 4 sel, C) stadium 16 sel, D) stadium 32 sel, dan E) stadium 64 sel. (Sumber: Sutiman, 2013).

Perkembangan jaringan yang berasal dari tiga lapisan dasar pada tahap awal embrionik dapat dicermati pada Tabel 12.1. berikut:

Tabel 12.1. Perkembangan jaringan pada tahap awal embrionik

ECTODERM	MESODERM	ENDODERM
Sistem syaraf pusat	Tengkorak	Perut
Retina dan lensa mata	Kepala, otot skeletal	Colon
Sensor pada tengkorak	Tulang	Hati
Urat syaraf	Dermis kulit	Pankreas
Sel-sel pigmen	Jaringan penghubung	Saluran kencing
Jaringan penghubung kepala	Sistem urogenital	Bagian epitel
Epidermis	Hati	- tenggorokan
Rambut	Darah, sel-sel limpa	- paru-paru
Kelenjar susu	Limpa	- kerongkongan
		- tyroid
		- usus besar

C. PERKEMBANGAN STEM CELL UNTUK PENGOBATAN

Stem cell dengan kemampuannya untuk berkembang menjadi banyak tipe sel dalam tubuh memberikan harapan baru dalam dunia pengobatan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa transplantasi sumsum tulang secara sukses dapat dipergunakan secara luas untuk pengobatan. Transplantasi stem cell sumsum tulang dapat diterapkan untuk penyakit darah keturunan dan pasien kanker yang sudah menjalani radiasi atau kemoterapi.

Selain stem cell embrionik, terdapat juga *stem cell* yang berasal dari jaringan dewasa (*adult stem cell*) yang biasanya terletak tersembunyi dalam organ, terkepung oleh jutaan sel yang biasa dan biasanya menolong untuk melengkapi beberapa bagian tubuh saat dibutuhkan. Kenyataannya, sel-sel punca dewasa tersebut biasanya dipergunakan untuk terapi suatu penyakit.

Stem cell dewasa tersebut dipergunakan untuk pengobatan pada berbagai penyakit: jantung, hati, parkinson, diabetes, alzheimer, stroke, cedera saraf tulang belakang, dan distrofi otot. Misalkan, pengobatan diabetes dilakukan dengan penyisipan sel punca pada ‘pulau langerhans’ yang ada di pankreas untuk dapat memproduksi insulin. Pengobatan penyakit hati dengan menyisipkan sel punca pada liver dalam jumlah yang cukup banyak untuk menjadi pembuluh-pembuluh darah baru yang mampu memperbaiki fungsi hati.

Pengobatan diabetes dengan menggunakan *stem cell* dilakukan dengan mengembangkan terlebih dahulu menggunakan binatang, khususnya tikus. Implan sel manusia dalam tubuh binatang seperti tikus biasa dilakukan untuk menguji keefektifan obat baru yang dihasilkan, sebelum diterapkan pada manusia. Untuk penelitian *stem cell* akan dilakukan penggabungan dalam suatu jaringan, yang tidak akan menimbulkan konsekuensi berbahaya, dan berfungsi sesuai dengan tempat dalam tubuh. Contohnya, sebelum *stem cell* pada pengobatan diabetes tipe I dimasukkan dalam tubuh manusia, maka akan ditransplantasikan terlebih dahulu dalam tikus untuk mengetahui kesehatan, serta jenis insulin yang dihasilkan. Jika metode tersebut sukses diterapkan dalam tubuh tikus, maka terapi insulin tersebut akan diterapkan untuk pengobatan diabetes pada manusia.

Penyakit lain yang dapat diterapi dengan *stem cell* dan saat ini terus dikembangkan adalah penyakit leukimia, sel sabit penyebab anemia, kerusakan sumsum tulang, dan banyak penyakit metabolis serta penyakit yang terkait dengan kekebalan tubuh yang diterapi dengan *stem cell* sehingga kemampuan darah untuk kepentingan imunitas tersebut dapat meningkat kembali. Penggunaan *stem cell hematopoietic* merupakan harapan untuk menghasilkan banyak tipe sel termasuk sel darah putih. Akan tetapi dihasilkannya banyak tipe sel darah dari tersebut masih membutuhkan pembuktian melalui banyak kegiatan penelitian dan memberikan harapan di masa depan.

Sebelumnya penggunaan *stem cell hematopoietic* hanya dipergunakan untuk terapi dan transplantasi sumsum tulang belakang. Persyaratan utama adalah donor dan penerima harus memiliki kesesuaian secara genetik, karena perbedaan secara genetik akan menjadikan sel-sel darah yang dihasilkan dari transplantasi akan dianggap sebagai benda asing oleh sel imun sehingga justru akan terjadi penolakan dalam tubuh penerima. Alasan tersebutlah yang menjadikan syarat utama dituntutnya kesamaan genetik antara pendonor dan penerima.

Kemungkinan penggunaan terapi *stem cell* untuk perbaikan atau menggantikan jaringan yang rusak masih dibutuhkan penelitian lanjutan tentang bagaimana mengenal dan mengkultur *stem cell* dari embrio dan dari berbagai jenis tipe jaringan hewan dewasa lainnya. Misalkan jika neuron dapat menghasilkan *neurotransmitter dopamine* yang dapat menghasilkan *stem cell* yang ditumbuhkan dalam kultur, yang memungkinkan untuk treatment penderita penyakit *parkinsons*, merupakan penyakit syaraf karena hilangnya banyak *neuron*. Penyakit tersebut

ditunjukkan dengan adanya gejala tidak terkontrolnya pergerakan tubuh seseorang, terus gemetar, dan mengalami kejang-kejang. Hal tersebut disebabkan karena adanya banyak kematian sel-sel otak sehingga koordinasi terhadap pergerakan otot tubuh tidak terkendali. Karena parkinsons merupakan penyakit yang disebabkan oleh hilangnya satu jenis sel syaraf yang spesifik, maka sangat memungkinkan untuk dilakukan terapi stem cell terhadap penyakit tersebut. Hasil penelitian menunjukkan bahwa perkembangan stem cell embrionik menjadi tipe spesifik sel otot dapat mengobati penyakit parkinsons. Transplantasi stem cell syaraf dewasa juga sukses dilakukan pada tikus, dan untuk membuktikan efektifitas dan keselamatan penggunaannya yang apabila ditransplantasikan pada otak penderita maka dibutuhkan pengamatan terus menerus untuk mengontrol perkembangan dan pergerakannya. Dan hasil transplantasi neurons embrionik pada lebih dari 300 penderita parkinsons, beberapa sel yang disisipkan mampu bertahan lebih dari 12 tahun dan menunjukkan peningkatan secara signifikan.

Stem cell pada tanaman terletak pada meristem, populasi sel yang belum terdiferensiasi dan dapat ditemukan pada bagian ujung akar yang tumbuh. Meristem apikal akar (*Shoot apical meristem/ SAMs*) dapat memproduksi daun dan akar, dan juga banyak jenis sel lain dan merupakan jaringan meristem yang tidak dapat mati. Meristem tersebut dapat terus berkembang untuk ribuan tahun sepanjang kehidupan spesies tumbuhan tersebut seperti pohon merah dan cemara.

D. ETIKA, MORAL, DAN NILAI DALAM PENGGUNAAN STEM CELL.

Semakin meluasnya penelitian tentang stem cell membutuhkan pemikiran dan pertimbangan dalam implikasinya. Tahun 2005, National Academic di Amerika mengeluarkan panduan untuk ilmuwan yang akan melakukan penelitian terkait penggunaan stem cell embrionik untuk memperhatikan etika dan norma terkait penggunaannya yang sangat sensitif untuk sebagian orang. Penting untuk diperhatikan oleh peneliti penggunaan *stem cell* terkait dari sisi agama, moral, politik dan masyarakat secara keseluruhan untuk evaluasi dan komunikasi terkait etika implikasi penggunaannya.

Kontroversi muncul saat penelitian dengan menggunakan stem cell embrionik menimbulkan banyak pertanyaan terkait dengan kontrasepsi, aborsi, dan pembuahan secara *in vitro*. Kontroversi terkait dengan kehidupan awal manusia, legalitas, dan moral dari embrio tersebut. Meskipun terdapat banyak embrio pada fase *blastocyst* yang 'dibuang' karena banyak alasan medis maupun non medis bukan berarti bahwa secara moral dapat dilegalkan atau diterima penggunaan embrio tersebut dalam kegiatan penelitian.

Penggunaan stem cell embrionik tersebut bagi sebagian orang atau kalangan secara moral tidak bisa diterima meskipun hal itu dipergunakan untuk penelitian atau terapi berbagai penyakit. Hal ini disebabkan karena mereka percaya bahwa kehidupan manusia dimulai dari terjadinya awal pembuahan dan

Penggunaan hewan sebagai subyek uji coba merupakan hal penting untuk mengetahui keefektifan perkembangan *stem cell* sebelum dilakukan transplantasi dalam tubuh manusia. Misalnya implan *stem cell* manusia dalam tubuh tikus untuk mengamati proses yang terjadi saat pengembangan dan penyatuan tipe jaringan tersebut. Penggunaan hewan coba tersebut bertujuan untuk memastikan dan mendapatkan informasi penyakit yang mungkin muncul dalam *blastocyst* tikus, sehingga dapat dilakukan penelitian tentang kapan dan bagaimana sel mulai terserang penyakit dan dapat juga untuk tes penggunaan obat yang memungkinkan mengatasi proses penyerangannya.

Organisme yang berisi sel-sel atau jaringan-jaringan yang berasal dari individu lain, sama atau berbeda spesiesnya disebut *chimera*. Contoh *chimera* adalah tikus yang diinjeksikan dengan sel-sel manusia untuk mengetahui penyakit manusia sekaligus pengobatannya dengan obat baru. Seseorang yang harus transfusi darah atau harus menerima transplantasi hati dari babi merupakan teknik chimera juga, dan berkembang dengan baik. Secara etika, penggunaan chimera merupakan issue yang terkadang masih diperdebatkan dan didiskusikan oleh sesama ilmuwan, khususnya *chimera* yang berisi dua komponen sel atau jaringan yang berasal dari hewan dan manusia.



Gambar 12.5. Contoh *chimera*, dengan tikus yang berisi sel-sel yang berasal dari manusia dan hewan. (Sumber: National Academic.)

Sumber sel punca yang salah satunya adalah berasal dari janin manusia yang gagal lahir atau digugurkan banyak ditentang agamawan. Selain dari sel embrio yang jelas menimbulkan kontroversi, sel punca dari organ dewasa juga diperdebatkan karena tetap merupakan pengambilan dari organ tertentu.

RANGKUMAN

1. Sel mengawali silsilah kehidupannya dengan *stem cell* atau sel punca, yaitu sel yang belum terspesialisasi dan secara potensial dapat mereproduksi dirinya sendiri serta menghasilkan banyak sel yang belum terdefinisikan.
2. Silsilah sel dikontrol oleh faktor internal, dengan mengikuti alur hidupnya melalui pengaturan secara internal, dan faktor eksternal yang mempengaruhi silsilah sel meliputi signal yang terjadi antar sel dan kondisi lingkungan sel.
3. Pembelahan sel untuk mengawali silsilah sel dapat terjadi secara *simetrik* yang identik dan sama persis atau secara *asimetrik* yang memiliki perbedaan dari sisi bentuk, ukuran, dan komposisi gen.
4. *Stem cell* dapat diklasifikasikan berdasarkan sifat: a) *totipotensi* (*toti*=total), b) *pluripotensi* (*pluri*=jamak) atau *multipotensi*, dan c) *unipotensi*.
5. Kemampuan *stem cell* memberikan kemungkinan dikembangkan di banyak bidang, khususnya kesehatan dan pengobatan banyak penyakit.
6. Penggunaan *stem cell* perlu mempertimbangan dari sisi etika, moral, dan keyakinan sehingga tidak menyimpang dari nilai-nilai kehidupan.

PERTANYAAN 12

1. Jelaskan perbedaan sifat yang dimiliki *stem cell*, berdasarkan potensi membelah dan diferensiasinya.
2. Berikan satu contoh penggunaan *stem cell* dalam bidang kesehatan.
3. Meskipun penggunaan *stem cell* banyak menjanjikan kemajuan di bidang kesehatan, tetapi terdapat berbagai kontroversi dalam penggunaannya. Jelaskan pendapat Saudara mengenai kontroversi yang ada terhadap penggunaan *stem cell*.

DAFTAR RUJUKAN

- Campbell N.A, Reece J.B, Urry L.A.,Cain M.L., Wasserman S.A, Minorsky P.V. 2008. Biology 8thed.Pearson Benjamin Cummings USA.
- Clark, D. 2005. *Molecular Biology*. USA: Elsevier Academic Press.
- De Robertis, E.D. P., Saez, F.A., & De Robertis, E.M.F. 1975. Cell Biology. Saunders. Universitas Michigan.
- Hartl, D.L & Jones, E.W. 1998. *Genetics: Principles and Analysis, Fourth Edition*. USA: Jones and Bartlett Publishers, inc.
- Lodish H, Berk A, Zipursky LS. 2004. *Molecular Cell Biology*4th ed. Scientific American Books. New York.
- Passarge, E. 2007. *Color Atlas of Genetics, 3rd edition*. Stuttgart: Thieme.
- Sheeler, P. & Bianchi, D.E. 2010. Cell and Molecular Biology. Wiley. Universitas Michigan.
- Sutiman, B.S., Sri Widyarti, Sofy Permana. 2013. Cell Biology. Universitas Brawijaya. Malang.
- Tamarin, R.H. 2001. *Principles of Genetics, Seventh Edition*. USA: The McGraw-Hill Companies.



MARHENY LUKITASARI,

Lahir di Madiun pada 14 Mei 1974. Penulis menempuh pendidikan formal di SD Klegen II Madiun, dilanjutkan di SMPN 1 Madiun, dan SMAN 1 Madiun. Pendidikan Sarjana ditempuh di Universitas Brawijaya Malang dan lulus tahun 1999. Penulis menjadi dosen sejak tahun 2000 dan masih aktif hingga sekarang di jurusan Pendidikan Biologi FPMIPA IKIP PGRI Madiun. Penulis melanjutkan studi Pasca Sarjana di Universitas Negeri Malang dan lulus sebagai Magister Pendidikan Biologi di tahun 2011. Saat ini penulis sedang melanjutkan studi Doktor di Universitas yang sama. Selama menjadi dosen penulis aktif melakukan kegiatan ilmiah dengan mengadakan penelitian secara mandiri maupun teman sejawat. Penulis pernah lolos penelitian Dosen Muda yang diselenggarakan Dikti di tahun 2007 dan 2008 serta berperan aktif membimbing mahasiswa di ajang Program Kreatifitas Mahasiswa (PKM).

ISBN 978-979-19031-2-7



9 789791 903127