



**MODUL TERAPI GEN
(IBP 641)**

**MODUL SESI KE-2
EPIGENOM**

DISUSUN OLEH

Dr. Henny Saraswati, S.Si, M.Biomed

Universitas
Esa Unggul

**UNIVERSITAS ESA UNGGUL
2021**

EPIGENOM

A. Kemampuan Akhir Yang Diharapkan

Setelah mempelajari modul ini, diharapkan mahasiswa mampu :

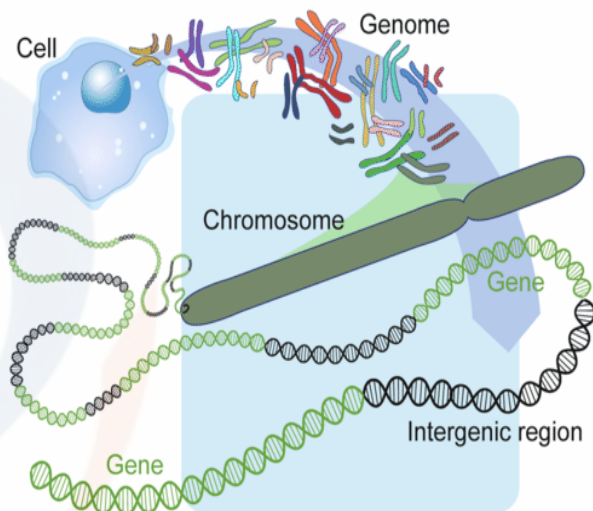
1. Menjelaskan arti epigenom baik dan benar.
2. Menjelaskan peran epigenome pada individu.
3. Mahasiswa menjelaskan hubungan antara epigenome dengan penyakit.

B. Uraian dan Contoh

1. Mengenal epigenom

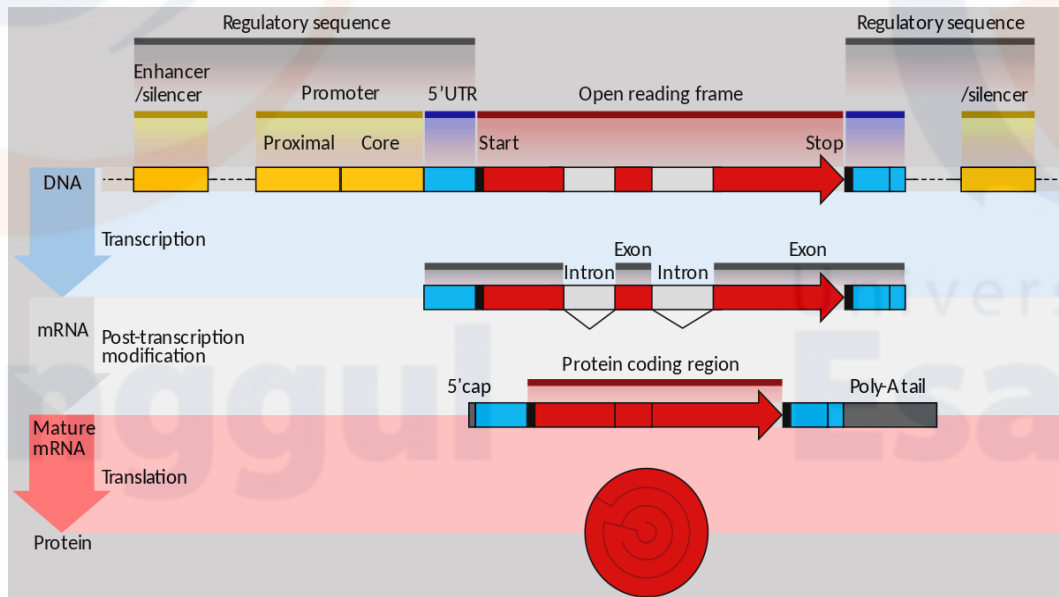
Para mahasiswa sekalian, pada pertemuan kali ini kita akan membahas mengenai **epigenom**. Apa arti epigenom ini sebenarnya? Nah, sebelum kita masuk ke dalam epigenom, sebaiknya kita kembali mengingat apa arti dari genom terlebih dahulu. Apakah kalian masih mengingat apa arti **genom**?

Genom adalah keseluruhan material genetik yang ada pada makhluk hidup. Pada virus kita juga mengenal istilah genom. Jadi genom merupakan gen-gen serta sekuen-sekuen DNA di antara gen-gen tersebut.



Gambar 1. Genom adalah keseluruhan material genetik pada suatu makhluk hidup dan virus. Terdiri dari gen dan sekuen-sekuen di antaranya (sumber: pinterest).

Telah kita ketahui bersama bahwa material genetik ini kemudian akan diekspresikan menjadi protein melalui proses transkripsi kemudian dilanjutkan dengan translasi. Kita kenal teori ini dengan nama dogma sentral (*central dogma*).

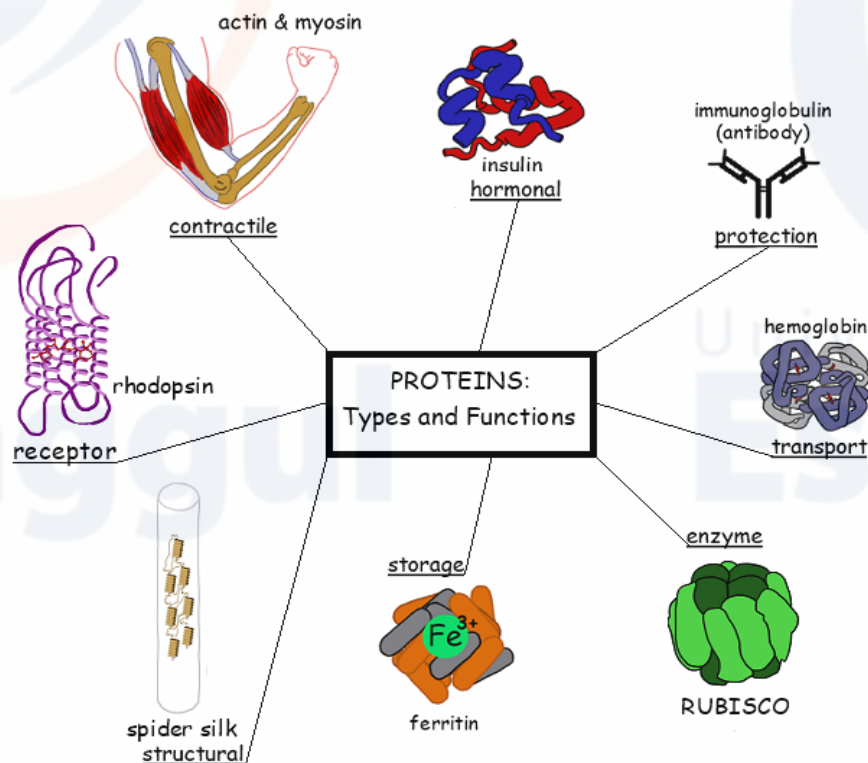


Gambar 2. Teori dogma sentral (*central dogma*) yang menjelaskan bahwa DNA akan mengalami transkripsi diubah menjadi mRNA, kemudian mengalami proses translasi diubah menjadi protein (sumber: Wikipedia).

Pada Gambar 2, terlihat dengan jelas mengenai proses pembentukan protein dari DNA yang disebut dengan dogma sentral. Molekul DNA akan diubah menjadi mRNA melalui proses transkripsi, kemudian diubah menjadi protein melalui proses translasi.

Jadi genom makhluk hidup akan mengalami proses ini untuk dapat menghasilkan protein yang akan digunakan dalam aktivitas hidupnya (Gambar 3). Protein merupakan makromolekul di tubuh organisme yang sangat penting. Beberapa fungsi protein pada tubuh antara lain sebagai reseptor, molekul transport, hormon, enzim, pembangun struktur tubuh dan lain-lain. Selain itu, protein juga dapat berada pada bagian sel atau jaringan tertentu pada tubuh organisme seperti protein aktin dan miosin. Kedua protein ini banyak sekali di dalam jaringan otot dan berfungsi dalam pergerakan otot. Protein aktin dan miosin secara spesifik

terdapat pada otot dan tidak ditemukan ada di bagian tubuh, seperti darah misalnya. Hal ini tentu dihubungkan dengan fungsinya.

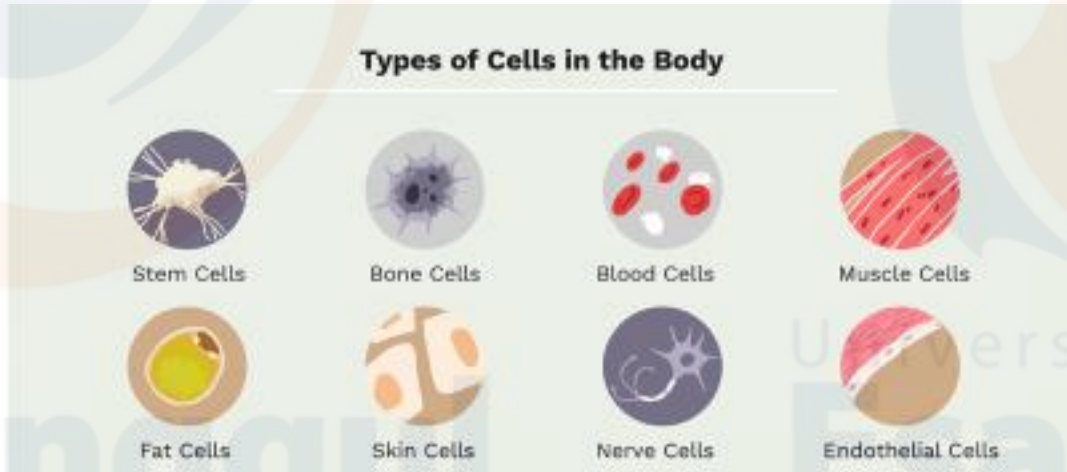


Gambar 3. Banyak jenis protein yang terdapat pada tubuh organisme dan memiliki fungsi yang bermacam-macam pula (sumber: pinterest).

Jika dihubungkan dengan fungsinya sebagai unsur pembentuk organisme, maka kita juga mengetahui bahwa sel organisme juga dibentuk oleh protein. Masih ingatkah kalian akan struktur sel hewan, tumbuhan, bakteri dan bahkan juga makhluk tak hidup seperti virus? Kesemuanya memiliki protein pada selnya.

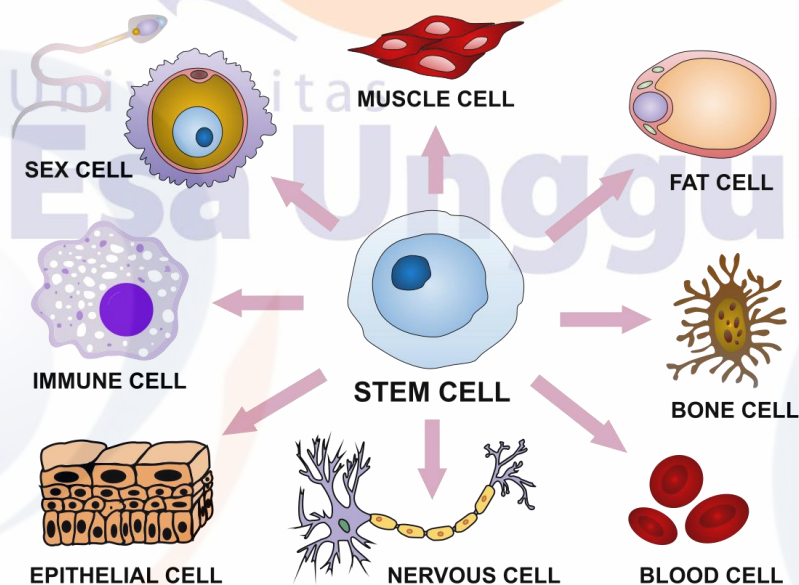
Jika kita pikirkan kembali, ternyata sel di dalam tubuh organisme multiseluler (manusia misalnya) memiliki bermacam-macam bentuk. Misalnya sel epitel memiliki bentuk yang tidak sama dengan sel otot. Selain bentuknya, sel-sel di dalam tubuh kita juga memiliki berbagai fungsi, contohnya sel-sel darah yang berfungsi untuk transportasi oksigen dan respon imun, ada juga

sel otot yang berfungsi dalam pergerakan tubuh. Sehingga organisme multiseluler adalah organisme yang cukup kompleks.



Gambar 4. Beberapa jenis sel dalam tubuh manusia (sumber: <https://www.thoughtco.com/>).

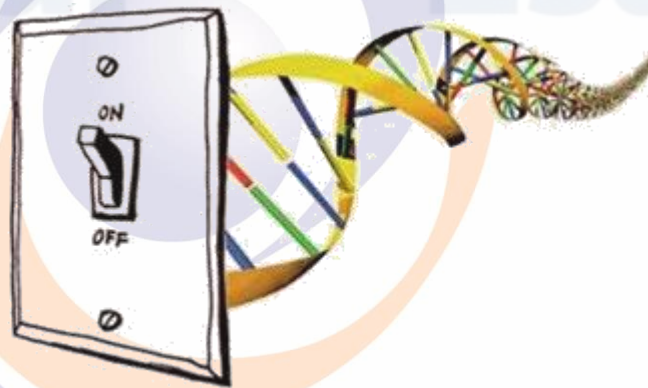
Semua sel yang berbeda-beda ini berasal dari satu jenis sel induk yang dinamakan sel punca (stem cell). Sel ini kemudian akan mengalami serangkaian proses sehingga akan berdiferensiasi menjadi beberapa sel yang berbeda-beda.



Gambar 5. Sel punca di dalam tubuh akan berdiferensiasi menjadi beberapa jenis sel (sumber: Wikipedia).

Jika dihubungkan dengan proses dogma sentral, sebenarnya semua protein ini diekspresikan dari molekul DNA yang sama. Karena sekuen DNA pada semua sel adalah sama. Tetapi mengapa protein yang diekspresikan bisa berbeda-beda? Bagaimana ini bisa terjadi? Jawabannya adalah karena ada **mekanisme “turn on - turn off”** pada gen-gen ini. Jadi pada sel-sel tertentu, terdapat gen-gen yang diekspresikan dalam jumlah banyak, ada yang sedikit, bahkan ada yang tidak diekspresikan sama sekali. Contohnya pada sel-sel darah, gen yang mengkode hemoglobin diekspresikan dalam jumlah banyak dibandingkan dengan bagian yang lain. Jika analogikan dengan saklar lampu, maka di dalam seperti ada “saklar genetik” yang berperan untuk mengaktifkan atau menghentikan ekspresi gen tertentu.

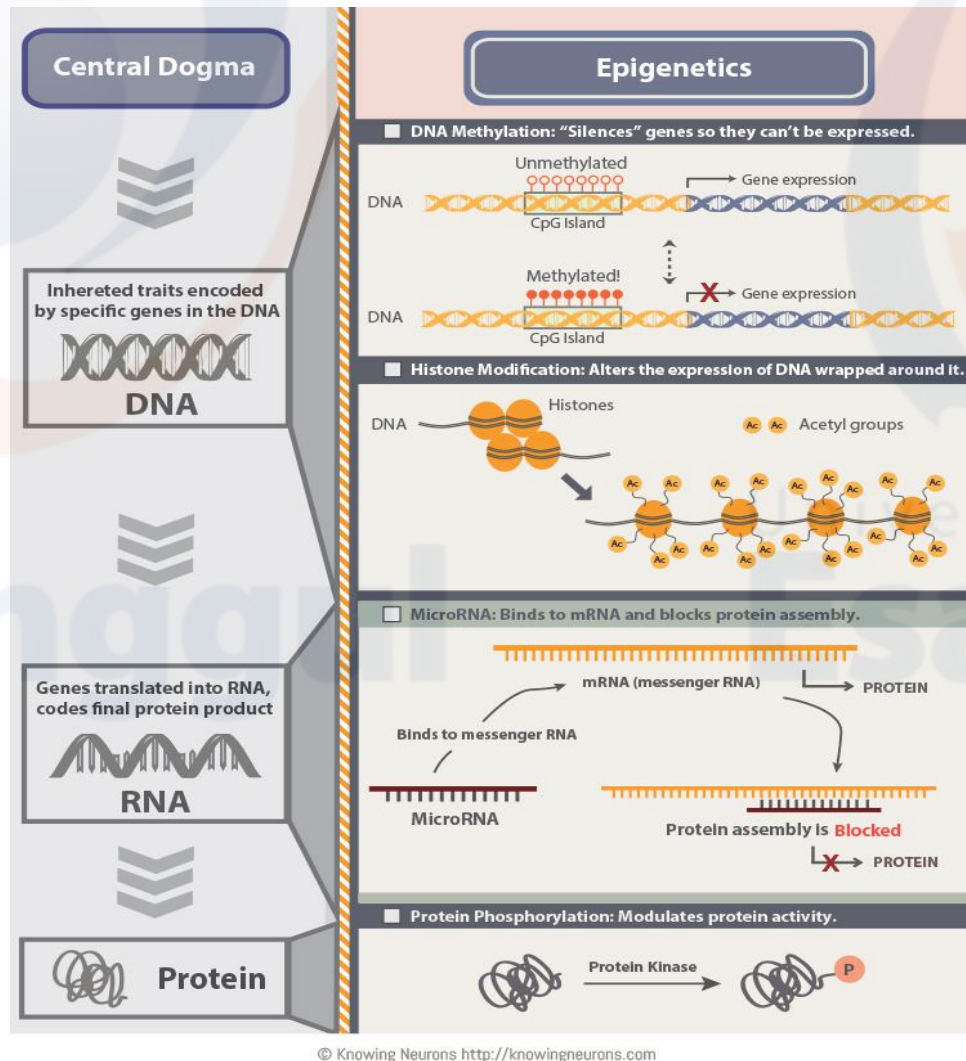
Genetic Switches



Gambar 6. Terdapat suatu mekanisme “turn on-turn off” gen-gen tertentu pada genom organisme, yang berfungsi seperti saklar genetik (*genetic switches*) (sumber: www.math.utah.edu).

Lalu kapan suatu gen itu diekspresikan (*turn on*) dan kapan tidak diekspresikan (*turn off*)? Proses turn on-turn off ini ternyata dipengaruhi oleh beberapa modifikasi pada gen dan protein. Modifikasi ini dikenal dengan nama **perubahan epigenetik atau epigenetik**. Beberapa perubahan epigenetik yang terjadi antara lain :

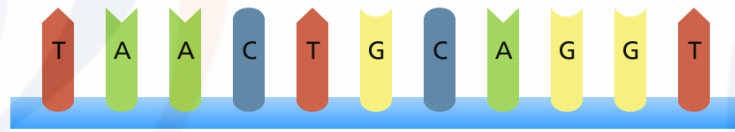
- a. Metilasi DNA.
- b. Modifikasi histon.
- c. MicroRNA.
- d. Fosforilasi protein.



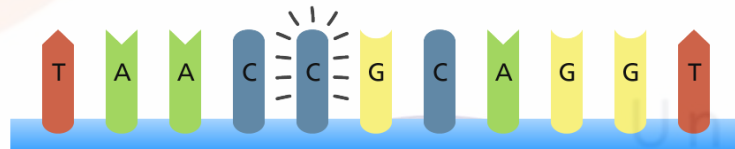
Gambar 7. Perubahan epigenetik yang mengakibatkan adanya mekanisme 'Turn on - turn off' pada ekspresi gen.

Namun, perlu diingat bahwa proses epigenetik ini tidak sama dengan mutasi gen. Mari kita kembali kepada arti mutasi gen. Pada pembelajaran atau perkuliahan biologi molekuler kalian pasti pernah mendengar atau mengetahui apa arti dari mutasi gen. Dapatkah kalian mengulang kembali pengertian ini? Terdapat beberapa mutasi yang bisa terjadi pada gen, yaitu adanya deleksi (penghilangan satu basa nukleotida), insersi (penambahan satu basa nukleotida), kemudian adanya penggantian satu nukleotida yang dikenal dengan nama mutasi titik, juga ada substitusi beberapa basa nukleotida. Jika kalian perhatikan proses mutasi selalu melibatkan perubahan sekuen DNA. Hal ini dapat berdampak pada individu yang mengalami mutasi ada pula yang tidak.

Original sequence



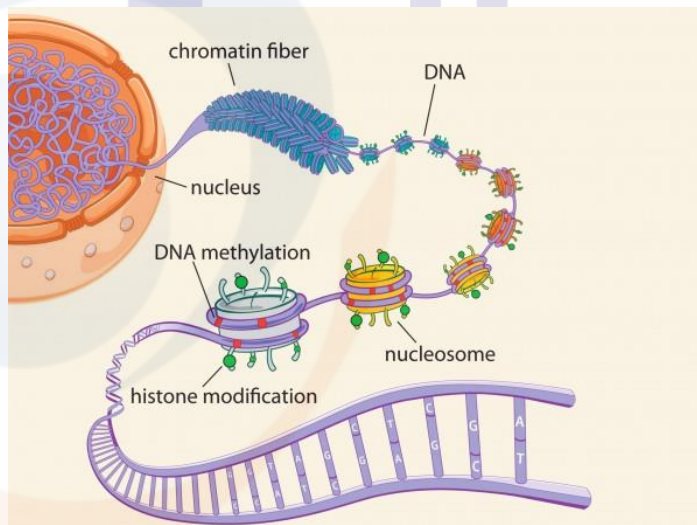
Point mutation



Gambar 8. Salah satu jenis mutasi yaitu mutasi titik, melibatkan penggantian salah satu basa nukleotida (sumber: www.yourgenome.org).

Mekanisme perubahan epigenetik tidaklah sama dengan mutasi. Epigenetik tidak mengakibatkan perubahan sekuen DNA. Selain itu, epigenetik juga dapat dipengaruhi oleh lingkungan seperti pola makan individu, konsumsi alkohol, nikotin dan lain-lain. Meskipun demikian, epigenetik ini dapat diturunkan dari orang tua kepada anaknya.

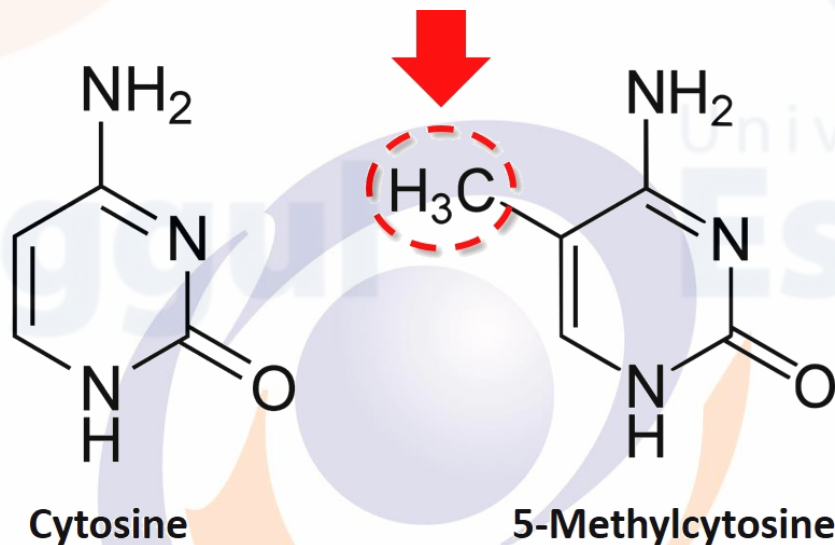
Perubahan epigenetik yang bermacam-macam dalam satu genom dinamakan epigenom. Semisal dalam satu genom bisa terjadi metilasi DNA, modifikasi histon dan lain-lain, maka ini dinamakan epigenom.



Gambar 9. Epigenom merupakan gabungan beberapa perubahan epigenetik yang terjadi pada satu genom (sumber: www.broadinstitute.org).

2. Modifikasi yang Terjadi dalam Epigenom.

Pada halaman sebelumnya telah dijelaskan beberapa kejadian epigenetik seperti metilasi DNA dan lain-lain. Mari kita mengingat apa itu sebenarnya metilasi DNA. Metilasi DNA adalah suatu proses penambahan gugus metil (CH_3) pada DNA. Proses yang paling dikenal adalah penambahan gugus metil pada sitosin yang disebut dengan 5-methylcytosine (5-mC).

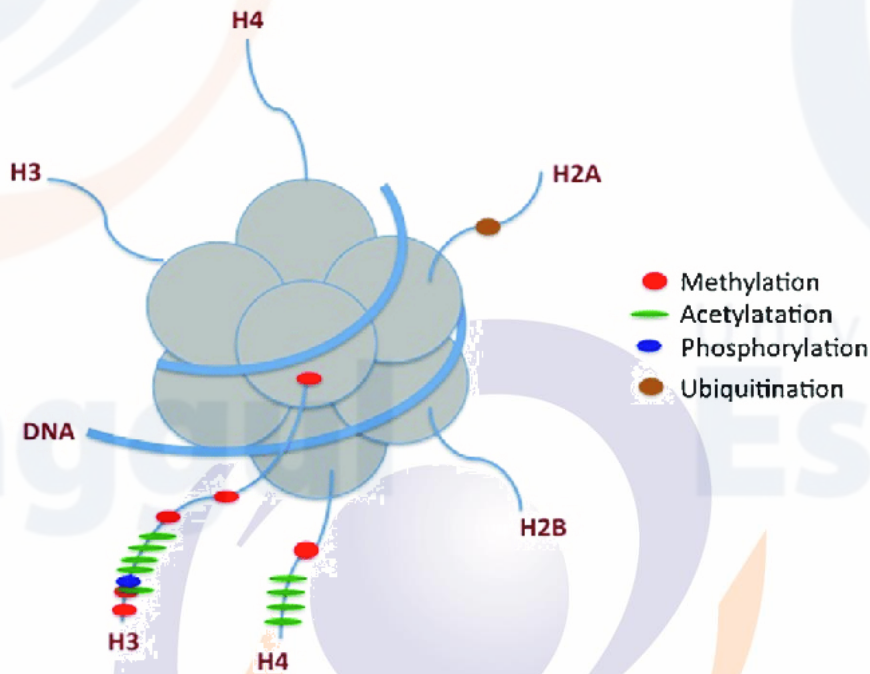


Gambar 10. Proses metilasi DNA dengan menambahkan gugus metil (CH_3) pada sitosin yang akan membentuk 5-methylcytosine (5-mC) (sumber: <https://toptipbio.com/>).

Proses metilasi DNA ini ternyata dapat menghambat ekspresi gen tertentu. Sehingga dimasukkan pada proses epigenetik. Selain itu fungsi dari metilasi DNA ini diketahui juga berperan dalam diferensiasi sel.

Kemudian proses lain yang ada pada epigenetik adalah **modifikasi histon**. Mekanisme modifikasi histon ada bermacam-macam. Modifikasi ini menyebabkan gangguan pada proses transkripsi dan translasi karena DNA tidak dapat diakses dengan mudah untuk proses transkripsi. Ada beberapa mekanisme modifikasi histon yang dikenal berperan dalam epigenetik, yaitu metilasi, asetilasi, fosforilasi dan ubiquitinasi. Dilihat dari namanya, maka kita bisa menebak bahwa metilasi adalah penambahan gugus metil, asetilasi adalah penambahan gugus asetil

dan fosforilasi adalah penambahan gugus fosfat. Sedangkan ubiquitinasi adalah menempelnya protein ubiquitin pada protein histon.

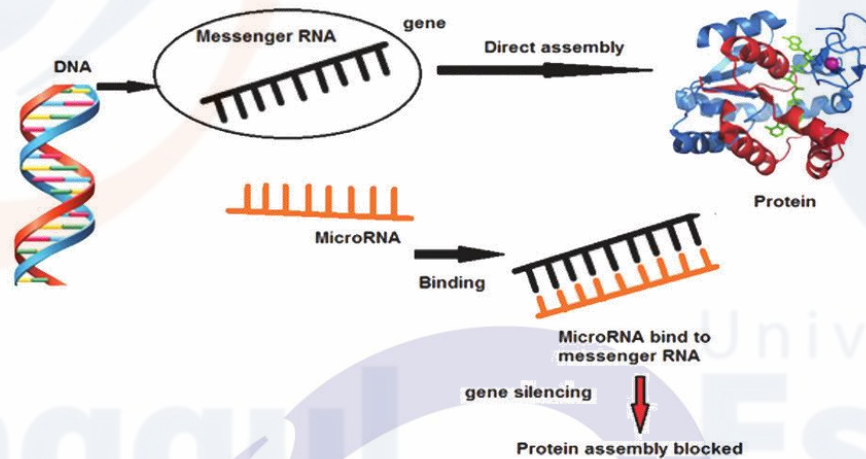


Gambar 11. Beberapa modifikasi histon antara lain metilasi, asetilasi, fosforilasi dan ubiquitinasi (sumber: Nayan et al, 2015).

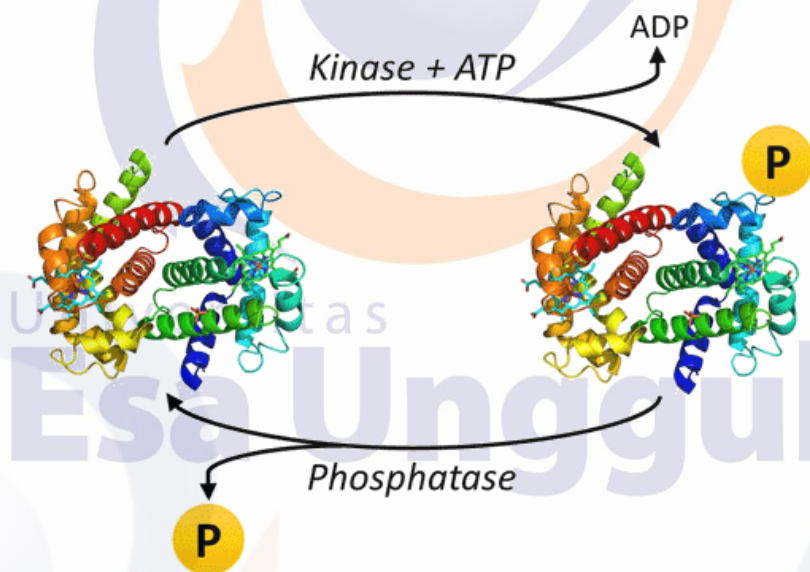
Hal lain yang termasuk dalam epigenetik adalah **microRNA**. Ini adalah sekuen kecil RNA yang tidak mengkode protein dan menempel pada mRNA hasil transkripsi (Gambar 12). Dampaknya adalah terhalangnya proses translasi sehingga protein tidak dapat diproduksi atau disintesis. Kita akan bahas lebih lanjut mengenai microRNA ini pada pertemuan selanjutnya.

Epigenetik lain yang bisa terjadi adalah **fosforilasi protein**, yaitu proses penambahan gugus fosfat pada protein. Hal ini akan mengakibatkan perubahan pada struktur protein, sehingga akan mengakibatkan protein tersebut teraktivasi, tidak teraktivasi atau bahkan mengubah fungsi dari protein tersebut. Proses fosforilasi protein ini bersifat reversible artinya dapat terjadi pelepasan gugus fosfat pada protein dan dikatalisis oleh enzim kinase. Proses pelepasan gugus fosfat dari protein dinamakan defosforilasi dan dikatalisis oleh enzim fosfatase. Beberapa penelitian memperlihatkan adanya beberapa asam amino yang sering mengalami

penambahan fosforilasi protein ini seperti serin, tirosin dan treonin pada eukariota dan histidin pada prokariota dan tanaman.



Gambar 12. MicroRNA dapat menghambat proses translasi dengan menempel pada mRNA (sumber: Saeidimehr, 2016).

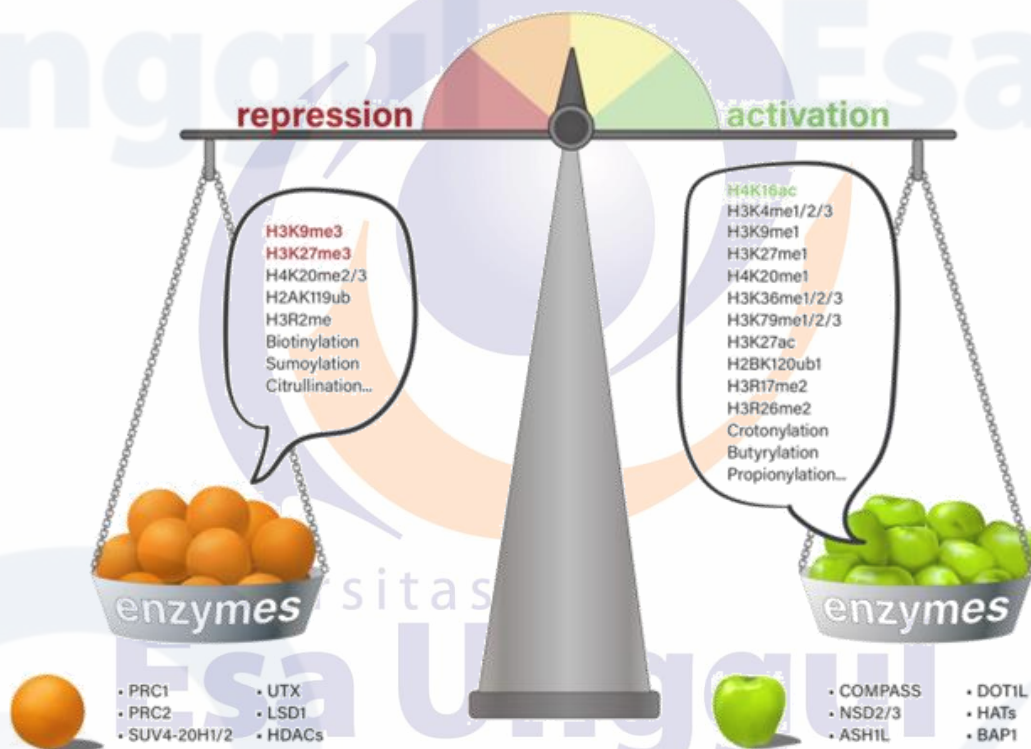


Gambar 13. Gambaran proses fosforilasi dan defosforilasi yang dikatalisis oleh enzim kinase dan fosfatase (sumber: www.raybiotech.com)

3. Hubungan antara Epigenetik dengan Penyakit.

Epigenetik adalah suatu proses normal dalam tubuh untuk mengatur ekspresi gen. Meskipun demikian, ternyata beberapa epigenetik dapat menjadi salah satu faktor terjadinya penyakit. Beberapa penyakit seperti diabetes, penyakit kardiovaskuler dan kanker terkadang dihubungkan dengan epigenetik.

Salah satu artikel review oleh Zhao dan Shilatifard (2019) menyebutkan perlunya adanya keseimbangan pada proses aktivasi dan represi (penghambatan) ekspresi gen sehingga terjadi fungsi sel yang baik. Jika tidak seimbang, maka bias terjadi gangguan yang berakibat penyakit seperti kanker.



Gambar 14. Diperlukan adanya keseimbangan transkripsi antara enzim-enzim aktivasi dan represi proses modifikasi histon. Enzim-enzim represi digambarkan dengan buah jeruk sedangkan enzim-enzim aktivasi digambarkan dengan buah apel (sumber: Zhao dan Shatifard, 2019).

Artikel ilmiah yang lain juga menyoroti beberapa penelitian yang memperlihatkan adanya peran microRNA dalam kejadian beberapa penyakit, seperti diabetes dan kanker (Saeidimehr et al, 2016) seperti yang tercantum dalam

menyebutkan adanya peran microRNA yang mempengaruhi proses DNA metilasi sebagai faktor epigenetik dan berhubungan dengan penyakit kanker.

Tabel 2. Peran microRNA terhadap DNA metilasi dan pengaruhnya terhadap kanker.

Authors	Type of disease	Type of miRNA	Target*	Finding/Suggestion for miRNA
Ng et al. (43)	Acute promyelocytic leukaemia	miRNA-34a	Kelch-like protein 17 (Actinfilin) Calmodulin-binding transcription activator 1	Methylation of miRNA-34b/c may contribute to APL leukaemogenesis
		miRNA-34b	Kelch-like protein 17 (Actinfilin) Tumor protein p73 (p53-related protein)	
		miRNA-34c	Kelch-like protein 17 (Actinfilin) PR domain zinc finger protein 16	
Xie et al. (44)	Hepatocellular carcinoma cancer	miRNA-34a	Kelch-like protein 17 (Actinfilin) Calmodulin-binding transcription activator 1	DNA methylation might be involved in the inactivation of miRNA-34b in HCC
		miRNA-34b	Kelch-like protein 17 (Actinfilin) Tumor protein p73 (p53-related protein)	
		miRNA-34c	Kelch-like protein 17 (Actinfilin) PR domain zinc finger protein 16	
Ko et al. (3)	Acute myeloid leukemia	miRNA-let-7a	Basement membrane-specific heparan sulfate proteoglycan core protein precursor	let-7a-3 methylation is a positive prognosticator for AML patients
Huang et al. (45)	Endometrial cancers	miRNA-203	Msx2-interacting protein Macoilin AT-rich interactive domain-containing protein 1A	miRNA-203 methylation Level might represent a marker for the patients with endometrioid cancers
Verhoef et al. (46)	Cervical intraepithelial neoplasia grade 2 (CIN2)	miRNA-124a-2	Arginine-glutamic acid dipeptide repeats protein retinoblastoma-associated factor 600	DNA methylation of miRNA-124-2 on HPV-test-positive self-samples is non-inferior to cytology triage in the detection of CIN2
Li et al. (47)	Non-small cell lung cancer cells (NSCLC)	miRNA-503	Protein kinase C zeta type Vacuolar protein sorting-associated protein 13D	Epigenetic silencing of microRNA-503 regulates FANCA** expression in non-small lung cancer cell
Ben Gacem et al. (48)	Breast cancer	miRNA-124a-1 miRNA-124a-2 miRNA-124a-3	Arginine-glutamic acid dipeptide repeats protein retinoblastoma-associated factor 600	DNA methylation of miRNA-124a-1, miRNA-124a-2 and miR-124a-3 in breast cancer play a role in tumor growth and aggressiveness
Wang et al. (49)	Chronic lymphocytic leukemia (CLL)	miRNA-9-3	Nuclear inhibitor of protein phosphatase 1 Eyes absent homolog 3 Zinc finger MYM-type protein 6	miRNA-9-3 is a tumor suppressor miRNA frequently methylated, and hence is silenced in CLL

(Saeidimehr et al, 2016).

4. Hubungan antara Epigenetik dengan Terapi Gen.

Terdapat beberapa terapi berbasis epigenetik untuk pengobatan beberapa penyakit. Seperti ***Histone Deacetylase Inhibitor*** dan ***DNA Methyltransferase Inhibitor***. Terapi epigenetik ini tidak mengubah sekuen DNA seperti yang kita ketahui dalam mekanisme terapi gen akan tetapi terapi ini dapat mengubah ekspresi protein tertentu yang berperan dalam kejadian penyakit.

Terapi dengan ***Histone Deacetylase Inhibitor*** akan menghambat pelepasan gugus asetil pada histon. Hal ini akan mengakibatkan histon akan lebih longgar dalam mengikat DNA sehingga gen akan lebih mudah terekspresi. Sedangkan terapi dengan ***DNA Methyltransferase Inhibitor*** akan menghambat proses metilasi DNA sehingga mengaktifkan ekspresi gen tertentu.

Demikianlah, pada pertemuan kali ini kita mengenal dan mengetahui apa itu epigenetik dan hubungannya dengan ekspresi gen. Sangat penting bagi kita untuk mengetahui bagaimana ternyata proses alami ini juga dapat berhubungan dengan kejadian penyakit. Sehingga kita dapat memberikan terapi yang sesuai.

C. Latihan

- a. Apakah arti dari epigenetik?
- b. Apakah arti dari epigenom?
- c. Bagaimana metilasi DNA bisa terjadi?
- d.

D. Kunci Jawaban

- a. Proses perubahan ekspresi gen yang disebabkan oleh modifikasi pada gen dan protein.
- b. Kombinasi beberapa epigenetik pada genom.
- c. Metilasi DNA merupakan proses penambahan gugus metil pada DNA.

E. Daftar Pustaka

1. Nayan, V, S.K Onteru, D, Sigh. 2015. Reproduction and nutriment-nurture Crosstalk: Epigenetic Perspective. *Journal of Reproductive Health and Medicine* 1. 50-59.
2. Saeidimehr, et al. 2016. MicroRNA-Based Linkage Between Aging and Cancer: from Epigenetics View Point. *Cell J.* 18(2): 117-126.
3. Zhao, Z and A. Shilatifard. 2019. Epigenetic Modifications of Histones in Cancer. *Genome Biol.* 20: 245.
4. Alhamwe, B.A et al. 2018. Histone Modifications and Their Role in Epigenetics of Atopy and Allergic Disease. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 14. 39.