



TINJAUAN ULANG MENGENAI BIOKIMIA DNA
DAN RNA SERTA BIOSINTESA PROTEIN

P. Soedigdo *)

PENGANTAR

Seperti diketahui biologi molekuler pada akhir-akhir ini sebagian besar masih dititik beratkan pada biokimia DNA dan RNA serta fungsi-fungsinya dalam biosintesa protein. Ini dapat dimengerti karena persoalan ini merupakan kunci yang dapat membuka tabir rahasia hidup. Walaupun sudah banyak yang dicapai dalam penelitian-penelitian mengenai bab-bab tersebut, tetapi masih banyak sekali yang masih perlu diselidiki. Apa yang semula dianggap konsep sintesa yang betul ternyata akhir-akhir ini mulai diragukan kebenarannya. Hipotesa Jacob dan Monod (1) mengenai pengontrolan fungsi gena memang berlaku bagi bakteri, tetapi akhir-akhir ini mulai diragukan apakah hal itu juga berlaku untuk hewan-hewan tingkat tinggi. Apakah tidak mungkin ada sistim-sistim pengontrolan protein sintesa yang belum dikenal pada hewan-hewan tingkat tinggi sebagai perlengkapan dari sistim pengontrolan pada *E. Coli*.

Diduga oleh banyak ahli, bahwa besar kemungkinannya pada hewan-hewan tingkat tinggi masih ada macam-macam RNA selain RNA yang telah diketahui sekarang ini yang juga pegang peranan dalam sintesa protein.

Mengenai replikasi DNA dan RNA akhir-akhir ini juga banyak hal-hal baru yang perlu mendapat perhatian.

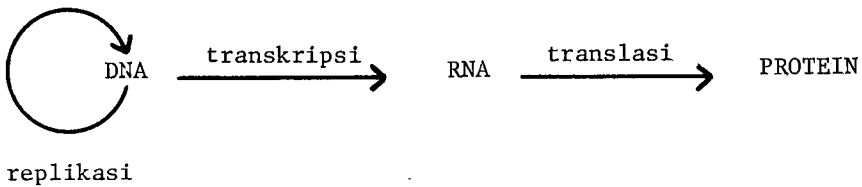
Mengingat penelitian mengenai bab-bab yang sangat menarik banyak orang itu dimana-mana dilakukan, maka dianggap perlu untuk sekali-sekali diadakan tinjauan umum mengenai hasil-hasil penelitian para ahli dari seluruh dunia. Tinjauan umum ini akan dikemukakan di bawah ini.

*) Seksi Biokimia, Departemen Kimia, Fakultas Matematik dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Teknologi Bandung.

TINJAUAN TENTANG BIOKIMIA DNA

1. *Dogma Sentral*

Sebagai pembawa informasi genetika, DNA mempunyai dua fungsi utama: 1) membuat kopi yang tepat dari pada dirinya sendiri pada waktu proses replikasi atau duplikasi dan 2) meneruskan koda-koda informasi yang dimiliki ke mRNA (messenger RNA) pada waktu proses transkripsi. Dengan demikian mRNA kelaknya dapat menterjemahkan (mengtranslasikan) informasi-informasi "bahasa dalam 4 huruf" dari pada asam nukleat ke dalam "bahasa dalam 24 huruf" dari pada protein. Konsep ini (gambar 1) merupakan dasar yang terkenal sebagai Dogma Sentral yang dikemukakan oleh Crick (2) pada tahun 1958.



Gambar 1. *Dogma Sentral*

Walaupun konsep ini masih lazim dipakai sebagai pegangan dalam studi asam-asam nukleat dan sintesa protein, tetapi akhir-akhir ini mulai diragukan kebenarannya. Keraguan ini dimulai sejak tahun 1970 setelah dengan nyata dapat ditunjukkan oleh berbagai sarjana tentang adanya RNA pada virus yang dipakai sebagai cetakan sintesa DNA. Enzima yang diperlukan disini adalah DNA polimerase yang RNA-dependent.

Adanya enzima ini telah dibuktikan oleh Temin (3) di dalam partikel-partikel virus (virion) Rous sarcoma virus (RSV). Juga Baltimore (4) menemukan itu pada Rauscher mouse leukemia virus (R-MLV). Di samping ini Spiegelman (5, 6, 7) juga membuktikan pada lebih dari 6 virus akan adanya kejadian-kejadian tersebut yang menggoyangkan Dogma Sentral dari Crick.

Bahwa DNA yang disintesa adalah merupakan komplemen dari pada single-stranded RNA virus dapat dibuktikan lewat eksperimen hibridisasi sehingga didapat RNA-DNA hibrid.

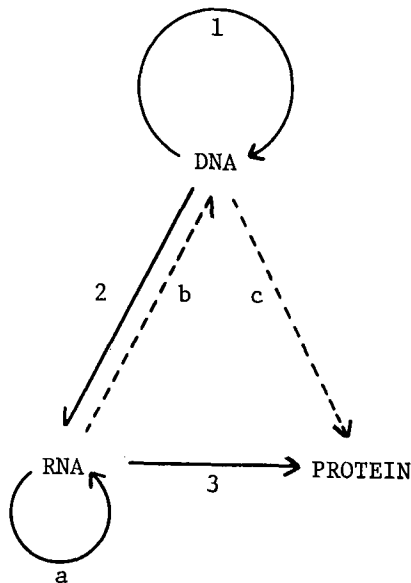
Virion tersebut juga mempunyai DNA-polimerase yang DNA-dependent sehingga dapat mengubah hibrida tersebut menjadi dupleks DNA.

Ada satu hal lagi yang melemahkan Dogma Sentral, ialah bahwa juga RNA pada kejadian-kejadian tertentu dapat disintesa atas cetakan RNA. Telah dibuktikan bahwa ekstrak dari mikroorganisma-mikroorganisma tertentu dapat mengkatalisa sintesa

poliribonukleotida dengan RNA sebagai cetakan (8, 9, 10, 11, 12).

Untuk reaksi biosintesa RNA ini di samping enzima RNA-polimerase diperlukan Mn^{2+} , 4 macam ribonukleosida-ribonukleosida trifosfat dan suatu cetakan RNA seperti TMV-RNA (RNA dari virus mozaik tembakau). Hasilnya adalah suatu RNA dengan urutan ribonukleotida yang komplementer dengan cetakan RNA tersebut. Walaupun telah jelas akan adanya sintesa RNA yang RNA-dependent, tetapi hingga kini belum diketemukan sintesa semacam tersebut pada sel-sel hewan menyusui yang normal.

Untuk menyesuaikan dengan fakta-fakta yang tersebut di atas maka Crick (13) melengkapi konsep Dogma Sentralnya sebagai tertera pada gambar 2.



Gambar 2. Konsep Dogma Sentral yang sekarang. Penjelasan-penjelasan: 1, 2, dan 3 adalah proses-proses yang lazim dijumpai; a = sintesa RNA dengan cetakan RNA pada virus; b = kerja DNA-polimerase yang RNA-dependent; c = reaksi yang masih perlu penelitian akan adanya.

2. Replikasi dan biosintesa DNA

Mengingat bahwa urutan nukleotida dalam DNA merupakan suatu koda genetik maka sintesanya dalam sel menarik banyak perhatian. Karena sifat-sifat keturunan yang ada pada gena diteruskan pada turunan-turunannya maka cara replikasinya me-

rupakan pokok penelitian-penelitian tentang biosintesa DNA. Enzima yang dibutuhkan pada pembentukan DNA disebut DNA-polimerase. Akhir-akhir ini orang mengenal 3 macam DNA-polimerase:

1) *DNA-polimerase I*, juga terkenal sebagai enzima Kornberg, DNA-nukleotidiltransferase atau DNA-dependent DNA-polimerase.

Enzima ini telah dimurnikan oleh Kornberg et al. (14, 15) dari *E. Coli* dengan berat molekul sebesar 109.000. Kornberg (16) menyimpulkan dari hasil-hasil penelitiannya bahwa enzima tersebut mempunyai berbagai fungsi:

- a) untuk memanjangkan rantai DNA dalam arah $5' \longrightarrow 3'$ dengan penambahan pada ujung $3'$ -hidroksil mononukleotida dari deoksiribonukleosida trifosfat.
- b) untuk menghidrolisa rantai DNA dari akhir $3'$ -hidroksil dalam arah $3' \longrightarrow 5'$ sehingga dihasilkan $5'$ -monofosfat.
- c) untuk menghidrolisa rantai DNA dari ujung $5'$ -fosfat atau $5'$ -hidroksil dalam arah $5' \longrightarrow 3'$ sehingga hanya terbentuk $5'$ -monofosfat.
- d) untuk pirofosforilisis rantai DNA dari akhir $3'$; ini adalah kebalikan dari reaksi polimerisasi.
- e) untuk menukar fosfat anorganik dengan ujung gugusan pirofosfat dari pada deoksiribonukleosida trifosfat.

Maka Kornberg (16) mengusulkan adanya 5 tempat reaktif pada pusat aktif enzima, untuk dapat melakukan berbagai fungsi seperti diuraikan di atas.

2) *DNA-polimerase II*. Setelah diketahui bahwa mutant *E. Coli*, *pol A⁻* tanpa adanya DNA-polimerase I juga dapat mengreplikasi DNA-nya maka mulai dicari akan adanya enzima lain. Knipper (17, 18) berhasil untuk mengisolasi enzima tersebut yang disebut DNA-polimerase II. Berat molekulnya adalah 60.000 sampai 90.000. DNA yang disintesa adalah dalam arah $5' \longrightarrow 3'$. Inhibitor untuk enzima ini adalah Ara-CTP, ialah trifosfat dari pada Ara-C(1- β -D-arabinofuranosilsitosina).

3) *DNA-polimerase III*. Ternyata *E. Coli*, *pol A⁻* masih mengandung enzima lain, DNA-polimerase III(19) yang turut dalam replikasi DNA. Ia lebih peka terhadap panas dari pada DNA-polimerase II dan mudah terinhibisi oleh garam-garam (20, 21).

Mutasi dan mutagen. Seperti diketahui kadang-kadang terjadi kekeliruan dalam sintesa urutan nukleotida DNA karena berbagai sebab. Proses ini disebut mutasi. Hingga kini diketahui bermacam-macam zat kimia seperti beberapa antibiotika, zat-zat warna dan sebagainya yang tergolong dalam mutagen, ialah yang dapat menyebabkan mutasi. Juga sinar violet dan sinar radio-aktif termasuk pula dalam golongan itu.

Beberapa *analog purina dan pirimidina* kadang-kadang dapat diinkorporasi ke dalam RNA atau DNA sehingga mempunyai efek mutagen. Terkenal adalah 5-bromourasil yang dapat mengganti

tempat timina dalam DNA. Usaha untuk menggunakan analog purina dan pirimidina dalam terapi kanker terdapat pada (22).

Zat-zat pengalkil (alkylating agents) juga termasuk dalam golongan mutagen. Beberapa diantaranya mempunyai sifat penghambat tumbuhnya tumor (23, 24). Kerjanya pada DNA adalah kompleks (23).

Sangat menarik untuk studi biosintesa asam-asam nukleat ialah beberapa *antibiotika* yang mempunyai sifat karsinostatik. Diantaranya adalah actinomycin D, yang membentuk kompleks dengan deoksiguanosina dalam DNA. Dengan demikian maka fungsi DNA sebagai cetakan hilang.

Actinomycin D merupakan suatu inhibitor bagi DNA-polimerase, tetapi juga bagi DNA-dependent RNA polimerase. Yang belakangan ini bahkan lebih peka terhadap inhibitor itu (25, 26).

Zat lain seperti mitomycin C juga dapat menginhibisi sintesa DNA-bakteri (27, 28, 29). Juga sarcomycin merupakan inhibitor pada sintesa DNA, karena menginhibisi DNA-polimerase (30, 31).

Pengaruh radiasi dengan sinar-sinar tertentu dapat pula menimbulkan kerusakan pada sel.

Penyinaran dengan *sinar ultraviolet (UV)* dapat mengakibatkan terjadinya ikatan-ikatan kimia antara pirimidinanukleotida di dalam DNA yang letaknya berdekatan. Disini dua basa pirimidina pada satu rantai akan membentuk dimer. Walaupun ada kemungkinan dapat terjadi 3 macam pirimidina dimer tetapi paling mudah terbentuk adalah timina dimer.

Dimer yang terbentuk akan menghalang-halangi kerja DNA-polimerase sehingga replikasi terganggu.

Fakta-fakta menunjukkan bahwa bakteri-bakteri yang mengalami kerusakan akibat penyinaran dengan sinar UV sebagian besar dapat baik kembali asal bakteri-bakteri itu disinari dengan sinar biasa yang kuat. Proses ini disebut *fotoreaktivasi*. Ini disebabkan karena ada enzima yang diaktivasi oleh sinar biasa dan dapat mengurangi pirimidina dimer tadi sehingga keadaan semula didapat kembali. Enzima yang dimaksud tadi sekarang telah dapat dimurnikan (32).

Ada cara penyembuhan kedua yang disebut *reaktivasi gelap*. Disini ada beberapa enzima yang kerja sama yang dimulai dengan memotong dan membuang dimer tersebut dengan pertolongan enzima endo- dan exonuklease. Di tempat yang terbuka kemudian disintesa DNA baru dengan pertolongan DNA-polimerase. Penutupan rantai terselenggara dengan pertolongan enzima ligase polinukleotida.

Pada penderita-penderita *xeroderma pigmentosum* maka ada gangguan pada mekanisme penyembuhan di dalam fibroblast-fibroblast kulit (33, 34, 35, 36, 37). Oleh sebab itu mereka sangat peka terhadap cahaya matahari dan ada kecenderungan untuk menderita kanker kulit.

TRANSKRIPSI RNA DAN BIOSINTESA PROTEIN

Dalam bakteri mekanisme sintesa protein dapat diterangkan dengan mempostulat adanya 3 katagori RNA: 1) mRNA yang mempunyai koda-koda genetik berasal dari DNA dan kemudian berada di-ribosoma, 2) rRNA pada ribosoma, yang nantinya memberi bentuk pada protein yang disintesa dan 3) tRNA yang membawa asam-asam amino ke-tempat sintesa protein diribosoma.

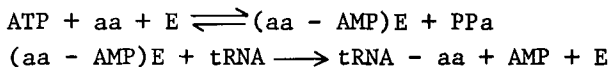
Pada jasad tingkat tinggi sebenarnya masih terdapat lain-lain RNA yang tidak termasuk dalam katagori tersebut. Adapun hingga kini masih belum jelas fungsinya.

Mengenai asal usul dan fungsi RNA pada jasad tingkat tinggi ada 2 anggapan yang fundamental: 1) Semua RNA jasad tingkat tinggi ikut serta dalam mekanisme sintesa protein, 2) Semua RNA pada jasad tingkat tinggi dibuat dengan cetakan DNA-inti sel. Bagaimana peranan DNA mitokhondria dalam hal ini masih belum jelas.

1. tRNA dan fungsinya

Dengan teknik hibridisasi dapat diperlihatkan bahwa sebagian kecil (0,025%) DNA mempunyai urutan basa yang komplementer dengan tRNA (38, 39). Di dalam sel eukaryot Burdon dapat menunjukkan adanya prekursor tRNA. Prekursor ini tidak mempunyai basa-basa yang termetilasi dan ternyata lebih panjang dari pada tRNA karena mengandung 20 - 30 residu lebih banyak. Struktur tertiernya masih kurang kompak (40). Proses pembentukan tRNA (40, 41) terlaksana dengan jalan: 1) pemotongan enzimatik prekursor sampai dimensi tRNA, 2) adanya metilasi nukleotida oleh enzima tRNA-metilasi yang spesifik sehingga ada modifikasi struktur primer.

Fungsi biologi tRNA ialah untuk membawa asam-asam amino dari kompleks enzima-aminoasil-adenilat (aa-AMP)E ke-ribosoma. Tiap-tiap asam amino (aa) yang akan ikut serta dalam sintesa protein di-aktivasi dulu dengan pertolongan ATP dan enzima aminoasil-tRNA sintetase (E):



Tiap-tiap macam asam amino memerlukan E khusus dan juga tRNA yang tertentu. Di dalam sitoplasma terdapat 40 - 60 macam tRNA.

Enzima tersebut adalah selektif dan mempunyai 2 sentrum reaktif: 1) mengikat asam amino tertentu dan 2) mengikat tRNA tertentu (42).

Asam-asam amino ternyata terikat pada tRNA pada ujung adenosina. Dengan demikian dapatlah diterangkan mengapa antibiotika *puromycin* yang mempunyai residu adenosina yang letaknya mirip dengan yang dimiliki oleh tRNA, dapat mengganggu sintesa protein sedemikian hingga protein yang dibuat mengandung bagian-bagian puromycin. Antibiotika ini akan berkompe-

tisi dengan aminoasil-tRNA dalam fungsi sebagai aseptor untuk gugusan peptidil dari pada peptidil-tRNA.

2. rRNA dan fungsinya

Sebagian besar dari RNA dalam sel adalah RNA-ribosoma (rRNA). Macam-macam rRNA dibagi menurut konstanta sedimentasinya ke dalam golongan 28S, 18S, 7S dan 5S.

Pembuatan rRNA dijalankan di-inti dengan cetakan DNA. Pada sel-sel hewan yang menyusu maka prekursornya adalah RNA 45S yang ada di dalam nukleolus. Setelah dimetilasi dan mengalami pemecahan-pemecahan maka terbentuklah 18S dan 28S r-RNA dan lain-lain r-RNA (43, 44).

Fungsi rRNA adalah diduga bahwa ia ikut serta dalam pemberian bentuk ruang protein yang disintesa di-ribosoma. Pembuktian yang konkrit masih belum ada.

3. mRNA dan fungsinya

mRNA yang urutan basanya merupakan koda genetik, memegang peranan penting dalam sintesa protein di-ribosoma.

Dengan menggunakan mutant-mutant dapatlah tersusun tabel koda genetik (tabel 1). Tiap-tiap urutan 3 basa (triplet) merupakan 1 kodon yang dapat mengkode satu asam amino tertentu saja. Dari 64 triplet yang dapat mengkode asam amino adalah 61. Tiga triplet lainnya (UAA, UAG dan UGA) tidak mengkode asam amino dan terkenal sebagai "nonsense codons". Mereka merupakan kodon isyarat yang merupakan "chain terminating signals" (CTS) (45, 46).

Tabel 1. Koda genetika

Ujung 5'-OH Basa	Basa tengah				Ujung 3'-OH Basa
	U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	CTS	CTS	A
	Leu	Ser	CTS	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
	Ile	Thr	Asn	Ser	C
	Ile	Thr	Lys	Arg	A
	Met*)	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val*)	Ala	Glu	Gly	G

CTS = Chain terminating signals

*) Permulaan rantai

Ada beberapa asam amino yang dikoda oleh lebih dari 1 triplet.

Tempat m-RNA di-ribosoma adalah di komponen 30S sedangkan komponen 50S mempunyai tempat untuk 2 tRNA.

4. RNA heterogen

Disamping RNA-RNA yang telah dibicarakan di atas sebenarnya masih ada macam-macam RNA lain terutama pada jasad-jasad tingkat tinggi. RNA-RNA ini lazim disebut RNA heterogen atau heterodispers.

Adapun fungsinya masih kurang jelas tetapi dari hasil-hasil penelitian (47, 48, 49) dapat diperkirakan bahwa mereka ikut serta, mungkin secara indirek, dalam mekanisme sintesa protein. Perhatian mengenai macam RNA ini akhir-akhir ini meningkat.

5. Sintesa dan regulasi sintesa protein

Telah disinggung bahwa tempat sintesa protein adalah di ribosoma. Mengenai mekanisme dasar tidak akan disinggung banyak-banyak disini karena ini terdapat di buku-buku biokimia yang baik.

a. *Pengaruh antibiotik.* Beberapa antibiotik seperti *Chloramphenicol* dapat mengganggu sintesa protein karena terikat dengan bagian ribosoma yang besar dari pada bakteri-bakteri tertentu. Dengan demikian bakteri tersebut akan terganggu dalam pertumbuhannya. Hewan-hewan menyusui tidak mengalami gangguan tersebut karena *Chloramphenicol* tidak berikat dengan ribosomanya. Adapun mengenai mekanisme kerjanya masih belum diketahui.

Streptomycin juga mengikat ribosoma (komponen kecil) bakteri secara selektif. Ia menyebabkan kesalahan-kesalahan dalam membaca kodon-kodon mRNA oleh antikodon tRNA. Ribosoma hewan tingkat tinggi tidak dipengaruhi.

Tetracycline menginhibisi sintesa protein karena mengikat komponen-komponen ribosoma yang kecil suatu bakteri maupun hewan. Hanya ia lebih mudah masuk secara selektif ke dalam sel-sel bakteri tertentu.

Cycloheximide (actidione) (50) menginhibisi juga sintesa protein karena mengikat ribosoma sel-sel jasad tetapi yang lebih tinggi dari pada bakteri. Ribosoma bakteri sendiri tidak akan diikat, jadi ini suatu kebalikan dari pada streptomycin dan chloramphenicol.

Antibiotika lainnya yang mempunyai pengaruh terhadap fungsi asam-asam nukleat ditabelkan pada tabel 2.

Tabel 2. Antibiotika yang mempunyai efek penghambatan pada asam-asam nukleat

Inhibitor-inhibitor fungsi cetakan:

Actinomycin
 Chromomycin A₃, mithramycin dan olivomycin
 Anthracyclines: daunomycin dan nogalamycin
 Rubiflavin, hedamycin dan pluramycin
 Mitomycin
 Carzinophyllin dan streptonigrin
 Bleomycin dan phleomycin
 Anthramycin

Inhibitor-inhibitor fungsi polimerase:

Rifamycin, rifampicin, streptovaricin dan streptolydigin
 α -Amanitin

Inhibitor-inhibitor fungsi polimerase karena mengkompleks cetakan:

Luteoskyrin
 Kanchanomycin

Suatu karangan tentang efek antibiotika dibuat oleh Goldberg (51).

b. Mekanisma sintesa rantai polipeptida. Untuk meninjau mekanisme sintesa maka perlu dibahas secara berturut-turut sebagai berikut:

1) *Permulaan sintesa rantai polipeptida.* Pada *E. Coli* maka asam amino pertama yang membentuk polipeptida adalah metionina dengan gugusan formil (CHO) terikat pada gugusan amino bebas. Pada bakteri gugusan formil ini dihilangkan oleh adanya enzima deformilase. Metionina ini dapat pula dihilangkan sehingga asam amino dibelakangnya menjadi asam amino ujung. Maka dikenal dua macam metionina tRNA: tRNA^{fMet} atau metionina tRNA_f yang dapat bekerja sebagai inisiator pembentukan rantai dan dapat membentuk metionil-tRNA^{fMet}. Formilasi terjadi setelah metionina terikat pada molekul tRNA; macam yang kedua ialah tRNA^{Met} atau metionina tRNA_M. Metionil-tRNA^{Met} tidak dapat diformilkan.

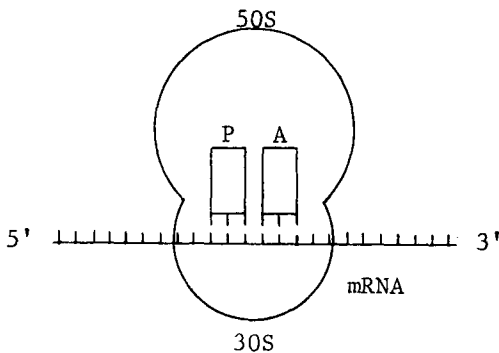
Kodon AUG (lihat tabel 1) adalah untuk tRNA^{Met} dan tRNA^{fMet}, tetapi GUG (untuk Val) juga dibaca untuk tRNA^{fMet} tetapi tidak untuk tRNA^{Met}. Jadi AUG atau GUG pada permulaan mRNA akan menghasilkan formilmetionina pada tempat permulaan rantai peptida. AUG dan GUG apabila ada di tempat dalam pada mRNA, masing-masing akan mengkode metionina dan valina di tempat dalam pada rantai polipeptida (52, 53, 54).

Pada proses permulaan sintesa di-ribosoma maka disamping m-RNA, tRNA^{fMet} dan GTP, masih diperlukan juga 3 faktor (initiation factors). Ochoa berhasil memurnikan ketiga faktor ini pada 30S ribosoma (55, 56, 57).

2) *Pemanjangan rantai*. Pada permulaan sintesa maka mula-mula formilmethionil-tRNA^{fMet} menancap pada tempat asam amino (A) di-50S ribosoma (gambar 3). Ribosoma bergerak ke kanan (atau mRNA ke kiri) maka tRNA dengan muatannya dipindah ke tempat peptida P. Lalu bagian A akan ditempati oleh aminoasil-tRNA lainnya sesudah kodon AUG. Pengikatan ini memerlukan GTP dan faktor Tu (atau S₃) atau T_s (atau S₁) (58). Gugusan karboksil residu fMet sekarang dibebaskan dari tRNA^{fMet} dan terikat lewat ikatan peptida dengan gugusan amino dari pada asam amino acetyl-tRNA di tempat A. Reaksi ini dikatalisa oleh enzima *peptidiltransferase* yang diperkirakan merupakan bagian dari 50S subunit.

Tahap berikutnya adalah pembebasan tRNA^{fMet} dari tempat P dan tRNA yang memuat peptida yang terbentuk akan pindah ke tempat P (*translokasi*) (59). Pada waktu yang bersamaan ribosoma bergerak menyusuri panjang kodon di-mRNA dalam arah 5' → 3'. Translokasi memerlukan faktor G (atau S₂), suatu protein yang mempunyai berat molekul 72.000, dan GTP.

Sesudah translokasi, tRNA lain dengan asam-aminonya akan menempati A dan proses pembentukan ikatan peptida dan translokasi berulang lagi (60).



Gambar 3. Ribosoma dengan mRNA. P adalah tempat tRNA yang membawa peptida sedangkan A adalah tempat tRNA yang membawa asam amino.

3) *Pemberhentian pembuatan rantai*. Setelah ribosoma dalam perjalanannya menjumpai di tempat A kodon isyarat, maka proses pembuat peptida berhenti. Kodon ini adalah UAA, UAG dan UGA (61, 62). Kemudian peptida yang telah lengkap disintesa, akan lepas dari ribosoma. Ribosoma sendiri akan memisahkan diri dalam subunit dengan pertolongan faktor F₃ (63).

c. *Protein mutant*. Telah diutarakan bahwa oleh berbagai sebab dapat terjadi mutasi. Hasil-hasil protein mutant adalah misalnya hemoglobin-hemoglobin abnormal pada manusia. Pada hemoglobin S (HbS) maka valina mengganti tempat asam glutamat pada hemoglobin dewasa normal (Hb A).

d. *Pengaturan sintesa protein*. Akhir-akhir ini banyak perhatian dicurahkan pada mekanisma pengaturan sintesa protein. Yang menarik ialah mengapa sel membuat protein (termasuk enzima) hanya apabila diperlukan. Usul mekanisma yang berasal dari Monod dan Jacob (64, 65) untuk bakteri adalah yang hingga kini berlaku. Menurut ini maka pada DNA terdapat suatu bagian penting yang disebut operon yang terdiri dari berbagai gena (cistron). Ini di bawah pengontrolan suatu gena yang terkenal sebagai *operator*, yang letaknya berdekatan dengan operon (gambar 4).

Disamping ini ada suatu *gena regulator* yang dapat membuat *repressor* yang spesifik (66). Apabila repressor ini aktif dan berikat dengan operator tertentu, maka operon yang bersangkutan akan tidak bekerja. Akibatnya ialah bahwa mRNA yang bersangkutan akan tidak disintesa.

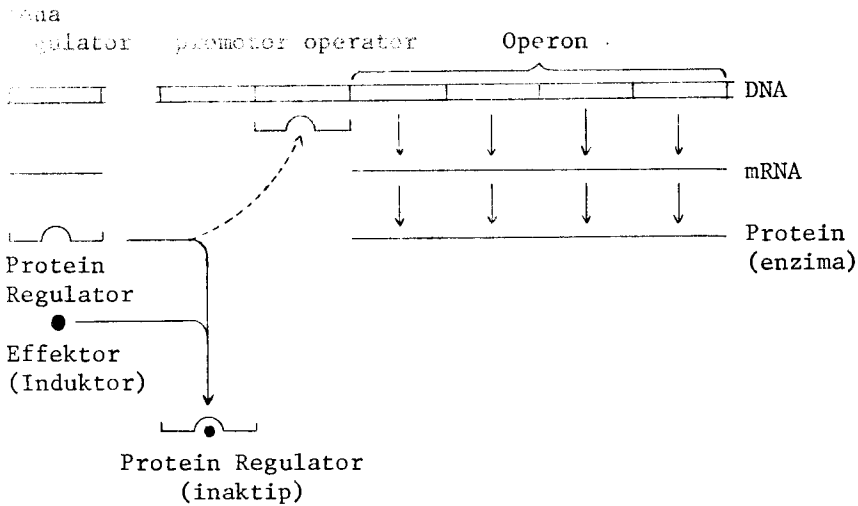
Ada metabolit terkenal sebagai *effektor* yang dapat mengendalikan kerja repressor tersebut. Pada sintesa enzima-enzima induktif maka *zat penginduksi* tertentu akan bekerja sebagai effektor, yang menginaktivasi repressor, sehingga gena operator akan aktif dan membuat mRNA tertentu yang tadinya ditekan pembuatannya (67).

Tetapi juga ada kemungkinan lain, bahwa kerja repressor itu ditujukan terhadap tRNA tertentu (68). Disamping ini dikenal juga suatu repressor lain yang disebut *apo-repressor* (69) yang dapat pula mengatur enzima-enzima yang dapat ditekan pembuatannya. Tetapi ia baru aktif benar-benar apabila berikat dengan suatu zat *effektor*. Zat ini bisa dihasilkan oleh suatu reaksi enzima hal mana ini dapat menerangkan mekanisma penghambatan "feed-back".

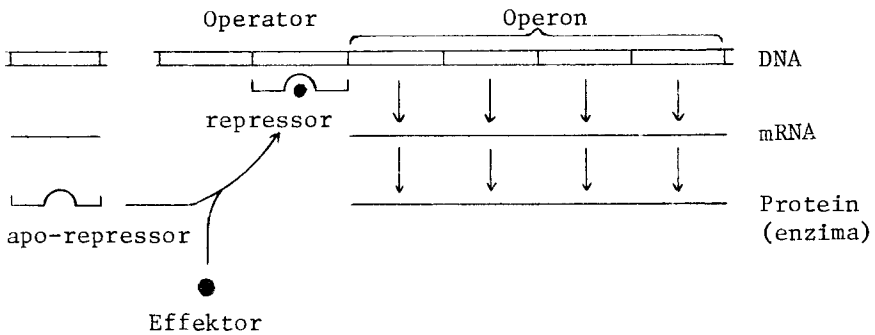
Penekanan sintesa enzima oleh zat-zat metabolit yang bermolekul kecil dapat diterangkan karena zat-zat itu mempengaruhi kadar 3' : 5'-AMP siklis di dalam sel (70, 71). AMP siklis ini kerjanya mungkin lewat faktor-faktor protein di daerah genome dekat promotor-promotor dari pada operon-operon yang bersangkutan (72).

Dulu diperkirakan bahwa repressor adalah suatu polinukleotida. Tetapi hingga kini repressor-repressor yang telah diisolasi adalah suatu protein. Umpamanya *lac repressor* dari pada operon laktosa adalah suatu protein dengan berat molekul 150.000 (73). Diduga bahwa repressor-repressor itu mempunyai dua pusat allosterik (74). Yang pertama mempunyai affinitas terhadap urutan nukleotida dari pada gena operator yang bersangkutan. Yang kedua mempunyai affinitas terhadap effektor,

1. INDUKSI



2. PENEKANAN



Gambar 4. Hubungan operon dengan lain-lain faktor pada induksi (A) dan penekanan (B) sintesa protein.

sehingga apabila ini diikat oleh repressor maka affinitas repressor terhadap operator akan berubah.

Akhir-akhir ini masih banyak sengketa apakah tiap-tiap gena dalam operon itu masing-masing membuat mRNA sendiri-sendiri (teori 1 gena \rightarrow 1 mRNA). Ataukah seluruh operon membuat satu mRNA saja (teori 1 operon \rightarrow 1 mRNA). Mungkin teori yang belakangan ini yang benar karena ini telah dinyatakan pada *Salmonella* pada sintesa histidina (75).

PENUTUP

Walaupun banyak yang telah dicapai dalam penguraian persoalan mengenai asam-asam nukleotida dan sintesa protein, tapi masih banyak pula yang perlu diselidiki. Untung sekali peminat di dunia ini cukup banyak yang mengupas masalah-masalah itu, sehingga dalam waktu-waktu yang dekat ini dapat kita harapkan adanya kemajuan-kemajuan.

PUSTAKA

1. Jacob, F., dan Monod, J. (1961). *J. Mol. Biol.*, 3, 318.
2. Crick, F. (1958) *Symp. Soc. Exp. Biol.*, 12, 138.
3. Temin, H.M. dan Mizutani, S. (1970) *Nature*, 226, 1211.
4. Baltimore, D. (1970) *Nature*, 226, 1209.
5. Spiegelman, S., Burny, A., Das, M.R., Kaydar, J., Schlom, J., Travnicek, M. dan Watson, K. (1970) *Nature*, 227, 563.
6. Idem (1970) *Nature*, 227, 1029.
7. Idem (1970) *Nature*, 228, 430.
8. Stevens, A. dan Henry, J. (1964) *J. Biol. Chem.*, 239, 196 & 204.
9. Nakamoto, T. dan Weiss, S.B. (1962) *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 48, 880.
10. August, J.T., Oritz, P.J. dan Hurwitz, J. (1962) *J. Biol. Chem.*, 237, 3786.
11. Fox, C.F., Robinson, W.S., Haselkorn, R., dan Weiss, S.Q. (1964) *J. Biol. Chem.*, 259, 186.
12. Krakow, J.S. dan Ochoa, S. (1963) *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 49, 88.
13. Crick, F. (1970) *Nature*, 227, 561.
14. Richardson, C.C., Schildkraut, C.L., Aposhian, H.V., dan Kornberg, A. (1964) *J. Biol. Chem.*, 239, 222.

15. Okazaki, T. dan Kornberg, A. (1964) J. Biol. Chem., 239, 259.
16. Kornberg, A. (1969) Science, 163, 1410.
17. Knippers, R. (1970) Nature, 228, 1050.
18. Strätling, W. dan Knippers, R. (1971) J. Mol. Biol., 61, 471.
19. Kornberg, T. dan Gefter, M.L. (1971) Proc. Nat. Acad. Sci., 68, 761.
20. Gefter, M.L., Hirota, J., Kornberg, T., Wechsler, J.A. dan Barnoux, C. (1971) Proc. Nat. Acad. Sci., 68, 3150.
21. Nüsslein, V., Otto, B., Bonhoeffer, F., Schaller, H. (1971) Nature, New Biol., 234, 286.
22. Brockman, R.W. dan Anderson, E.P. (1963) *Metabolic Inhibitors*, (R.M. Hochster dan J.H. Quastel Eds.) p. 229, New York, Academic Press.
23. Freese, E. (1963) *Molecular Genetics*, Part I, p. 207 (J.H. Taylor, Ed.) New York, Academic Press.
24. Krieg, D.R. (1963) *Progress in Nucleic Acid Research*, Vol. 2, p. 125 (J.N. Davidson dan W.E. Cohn, Eds.) New York, Academic Press.
25. Reich, E. (1963) Cancer Res., 23, 1428.
26. Kit, S., Piekarski, L.J. dan Dubbs, D.R. (1963) J. Mol. Biol., 7, 497.
27. Iver, V.N. dan Szybalski, W. (1963) Proc. Nat. Acad. Sci., 50, 355.
28. Matsumoto, I. dan Lark, K.G. (1963) Exper. Cell Res., 32, 192.
29. Sekiguchi, M. dan Takagi, Y. (1960) Biochim. Biophys. Acta, 41, 434.
30. Sung, S.C., dan Quastel, J.H. (1963) Cancer Res., 23, 1549.
31. Keir, H.M. dan Shepherd, J.B. (1965) Biochem. J., 95, 483.
32. Nüsslein, V., Otto, B., Bonhoeffer, F., Schaller, H. (1971) Nature, New Biol., 234, 286.
33. Regan, J.D. (1971) Science, 174, 147.
34. Cleaver, J.E. (1970) J. Investig. Dermatol., 54, 181.
35. Bootsma, D., Mulder, M.P., Pot, F. dan Cohen, J.A. (1970) Mutation Res., 9, 507.
36. Müller, W.E.G., Yamazaki, Z.I., Zahn, R.K., Brehm, G. dan

- Korting, G. (1971) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 44, 433.
37. Cleaver, J.E. (1969) *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 63, 428.
38. Spiegelman, S. dan Hayashi, M. (1963) *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 28, 161.
39. Mc Farlane, E.S. dan Fraser, M.J. (1964) *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 15, 351.
40. Clason, A.E. dan Burdon, R.H. (1969) *Nature*, 223, 1063.
41. Smillie, J. dan Burdon, R.H. (1970) *Biochem. Biophys. Acta*, 213, 248.
42. Mehler, A.H. dan Chakraburttty, K. (1972) *Adv. Enzymol.*, 35, 443.
43. Weinberg, R.A. dan Penman, S. (1970) *J. Mol. Biol.*, 47, 169.
44. Jeanteur Ph. dan Attardi, G. (1969) *J. Mol. Biol.*, 45, 305.
45. Sambrook, J.F., Tan, D.P. dan Brenner, S. (1967) *Nature*, 214, 452.
46. Brenner, S., Barnett, L., Katz, E.R. dan Crick, F.H.C. (1967) *Nature*, 213, 449.
47. Harris, H. (1963) *Progr. Nucleic Acid Res.*, 2, 19.
48. Martin, R.G. (1964) *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 28, 357.
49. Harris, H. dan Watts, J.W. (1962) *Proc. R. Soc. B.*, 156, 109.
50. Kay, J.E. dan Korner, A. (1966) *Biochem. J.*, 100, 815.
51. Goldberg, I.H. dan Friedman, P.A. (1971) *Ann. Rev. Biochem.*, 40, 775.
52. Clark, B.F.C. dan Marcker, K.A. (1966) *J. Mol. Biol.*, 17, 394.
53. Sundararajan, T.A. dan Thach, R.E. (1966) *J. Mol. Biol.*, 19, 74.
54. Thach, R., Dewey, K., Brown, J. dan Doty, P. (1966) *Science*, 153, 416.
55. Sabol, S., Sillero, M.A.G., Iwasaki, K. dan Ochoa, S. (1970) *Nature*, 228, 1269.
56. Sabol, S. dan Ochoa, S. (1971) *Nature, New Biol*, 234, 236.
57. Lee-Huang, S. dan Ochoa, S. (1971) *Nature, New Biol.*, 234, 236.

58. Gordon, J., Lucas-Lenard, J. dan Lipmann, F. (1971) *Method in Enzymology*, (L. Grossman dan K. Moldave Eds.) 20, 281.
59. Thach, S.S. dan Thach, R.E. (1971) *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 68, 1791.
60. Roufa, D.J., Skogerson, F.E. dan Leder, P. (1970) *Nature*, 227, 567.
61. Lu, P. dan Rich, A. (1971) *J. Mol. Biol.*, 58, 513.
62. Model, P., Webster, R.E. dan Zinder, N.D. (1969) *J. Mol. Biol.*, 43, 177.
63. Sabol, S. dan Ochoa, S. (1971) *Nature, New Biol.*, 234, 236.
64. Monod, J., Jacob, F. dan Gros, F. (1961), *Biochem. Soc., Symp.*, No. 21, p 104.
65. Monod, J., Chargeux, J. -P. dan Jacob, F. (1963) *J. Mol. Biol.*, 6, 306.
66. Ptashne, M. dan Gilbert, W. (1970), *Sci. Amer.*, 222, 36.
67. Attardi, G., Naono, S., Rouviere, J., Jacob, F. dan Gros, F. (1963) *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 28, 263.
68. Monod, J. (1966) *Science*, 154, 475.
69. Pitot, H.C. dan Heidelberger, C. (1963) *Cancer Research*, 23, 1694.
70. de Chrombrugge, B., Perlman, R.L., Varmus, H.E. dan Pastan, I. (1969) *J. Biol. Chem.*, 244, 5825.
71. Miller, Z., Varmus, H.E., Parks, J.S., Perlman, R.L. dan Pastan, I. (1971) *J. Biol. Chem.*, 246, 2898.
72. Perlman, R.L., de Chrombrugge, B. dan Pastan, I. (1969) *Nature*, 223, 810.
73. Muller-Hill, B., Beyreuther, K. dan Gilbert, W. (1971) *Methods in Enzymology* (L. Grossman dan K. Moldave, Eds.) 21, 483.
74. Sypherd, P.S. dan Strauss, M. (1963) *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 50, 1059.
75. Ames, B.N., dan Hartman, P.E. (1963) *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 28, 349.

(Diterima 16 Maret 1973)
