

RNA Interference: Mekanisme Baru dalam Regulasi Ekspresi Gen Nobel bidang Kedokteran /Fisiologi 2006

(Artikel Pikiran Rakyat, 2006)

Tahun ini penganugerahan nobel dimulai untuk bidang kedokteran atau fisiologi, yang dilaksanakan pada hari senin tanggal 2 Oktober 2006. Penganugerahan tersebut disampaikan secara langsung oleh Professor Hans Jörnvall, sekretaris komite nobel untuk bidang fisiologi/kedokteran. Anugerah nobel sendiri diberikan kepada dua orang ilmuwan Amerika, yaitu Andrew Z. Fire dari *Stanford University School of Medicine* dan Craig C. Mello dari *University of Massachusetts Medical School*. Fire dan Mello mendapatkan nobel berkat penemuannya tentang suatu mekanisme degradasi *messenger RNA* (mRNA) dari satu gen yang spesifik, yang dikenal dengan istilah *RNA interference*.

Aliran Informasi genetik di dalam sel: dari gen ke protein

Informasi genetik yang terdapat di dalam setiap sel makhluk hidup dikemas dalam suatu bentuk materi genetik yang kita kenal sebagai asam deoksiribonukleat (DNA). Pengetahuan tentang DNA sebagai materi genetik utama merupakan sesuatu yang sudah lama terbangun di bidang biokimia/biologi molekuler.

Kode genetik yang ada di dalam DNA menentukan bagaimana protein disusun. Sejalan dengan hal tersebut, di bidang biologi molekuler muncul suatu dogma sentral aliran informasi genetik dari DNA ke protein, yang kemukakan oleh Francis Crick. Menurut dogma tersebut informasi genetik yang terdapat di dalam DNA akan ditranskripsikan (disalin) ke dalam suatu molekul asam ribonukleat (RNA) dan selanjutnya akan ditranslasikan (diterjemahkan) menjadi protein. Molekul RNA yang dimaksud disebut juga sebagai RNA duta atau *messenger RNA* (mRNA).

DNA $\xrightarrow{\text{transkripsi}}$ mRNA $\xrightarrow{\text{translasi}}$ Protein

Protein merupakan molekul yang sangat penting di dalam setiap proses kehidupan, dikarenakan peranannya yang demikian vital, seperti sebagai enzim yang membantu pencernaan makanan, reseptor yang menerima sinyal di otak, serta antibodi terhadap penyakit. Pada kenyataannya tidak semua urutan DNA dapat dihubungkan dengan suatu protein tertentu. Sifat/urutan DNA sebagai pembawa informasi genetik dikenal dengan istilah gen, dengan kata lain protein merupakan representasi dari gen-gen yang mengkodonya. Proses ekspresi gen merupakan aspek fundamental dalam setiap organisme hidup. Proses ini diduga dikontrol oleh suatu mekanisme yang ada pada aliran informasi genetik. Pada awalnya para ilmuwan menduga bahwa protein merupakan satu-satunya molekul yang berperan dalam meregulasi ekspresi gen pada manusia dan organisme kompleks lainnya (eukariot), seperti halnya pada organisme tingkat rendah atau mikroorganisme (prokariot).

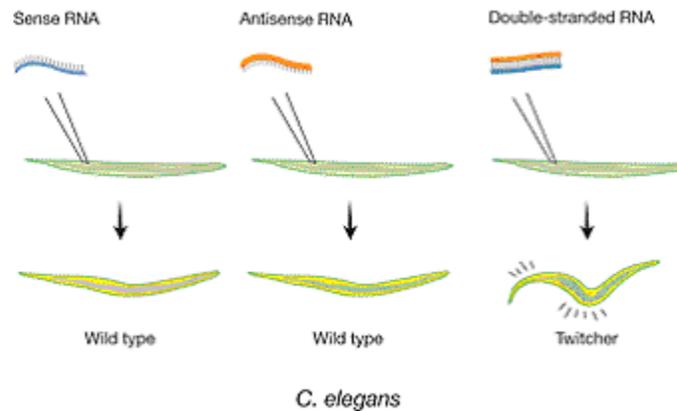
Seiring dengan perkembangan bidang biologi molekuler, kemudian ditemukan bahwa dalam DNA eukariot selain terdapat bagian yang akan diekspresikan menjadi protein (ekson), terdapat pula bagian yang tidak diekspresikan (intron), dimana jumlahnya jauh lebih besar dibandingkan ekson. Dikarenakan dalam aliran informasi

genetik semua DNA ditranskripsikan menjadi RNA, maka terdapat banyak sekali molekul RNA yang tidak ditranslasikan. Peran dari molekul–molekul RNA tersebut telah menjadi bahan kajian penting dalam bidang biologi molekuler selama beberapa tahun terakhir. Salah satu penemuan fundamental adalah ditemukannya *RNA interference* sebagai mekanisme yang mengontrol aliran informasi genetik, dimana penemuan ini sekaligus membantah hipotesis sebelumnya yang menyebutkan bahwa protein merupakan satu-satunya molekul yang berperan dalam meregulasi ekspresi gen.

Penemuan *RNA interference*

Pada tahun 1998 sebuah artikel dalam majalah *Nature* yang ditulis oleh Andrew Z. Fire dan Craig C. Mello serta tiga rekan lainnya telah berhasil menyedot perhatian dunia biologi molekuler. Bagaimana tidak, dalam artikel tersebut Fire dan Mello mengemukakan suatu mekanisme baru dalam regulasi aliran informasi genetik dengan melibatkan RNA sebagai pengontrol, yang kemudian dikenal dengan *RNA interference* (RNAi).

Dalam penelitiannya Fire dan Mello menyelidiki regulasi ekspresi gen pada nematoda cacing *Caenorhabditis elegans*. Injeksi molekul mRNA yang mengkode suatu protein otot tidak mengakibatkan perubahan *behaviour* dari cacing. Kode genetik dalam mRNA direpresentasikan oleh urutan '*sense*', disisi lain injeksi '*antisense*' RNA, yaitu urutan yang dapat berpasangan dengan mRNA, juga tidak menimbulkan pengaruh apapun. Akan tetapi ketika Fire dan Mello menginjeksikan *sense* dan *antisense* secara bersamaan, teramati perubahan yang khas pada cacing, berupa gerakan meregang-regang (lihat gambar). Gerakan tersebut sama teramati ketika cacing tersebut mengalami kerusakan/kehilangan fungsi gen yang mengkode protein ototnya.



Gambar efek yang teramati setelah injeksi RNA pada cacing *C. elegans*. Injeksi RNA untai ganda (dsRNA) mengakibatkan gerakan meregang (*twitching movements*) pada cacing (nobelprize.org).

Hipotesis yang kemudian muncul adalah bahwa ketika sense dan antisense RNA bertemu, mereka akan berikatan dan membentuk RNA untai ganda atau *double-stranded RNA* (dsRNA). Molekul dsRNA ini yang diduga memiliki kemampuan untuk menghilangkan/meredam fungsi suatu gen. Setelah serangkaian eksperimen, Fire dan Mello akhirnya menyimpulkan bahwa dsRNA dapat meredam gen-gen sehingga tidak berfungsi, hal inilah yang dikatakan sebagai RNAi. RNAi bersifat spesifik untuk gen

yang memiliki kode yang cocok dengan molekul RNA yang diinjeksikan, serta dapat menyebar diantara sel dan dapat diturunkan.

Regulasi ekspresi gen dan pertahanan terhadap virus

Seperti halnya pada cacing, RNAi juga digunakan untuk meregulasi ekspresi gen pada manusia. Ratusan gen pada genom kita mengkode molekul-molekul RNA kecil yang disebut microRNA. Beberapa molekul microRNA dapat membentuk struktur dsRNA dan mengaktifkan mesin-mesin RNAi untuk memblok sintesis protein, dengan kata lain terjadi peredaman ekspresi gen.

Penemuan Fire dan Mello yang menunjukkan bahwa sel dapat memproses dsRNA yang diinjeksikan dan mengeliminasi RNA untai tunggal yang homolog, telah menyarankan bahwa RNAi dapat berperan di dalam mekanisme perlawanan terhadap serangan virus. Sekarang sudah diketahui bahwa mekanisme antivirus ini bekerja pada tanaman, cacing, dan lalat. Sedangkan pada hewan vertebrata sendiri, termasuk manusia, hal tersebut masih belum jelas.

Selain apa yang telah dikemukakan sebelumnya, penemuan mekanisme peredaman gen melalui RNAi merupakan suatu hal yang fundamental dan membuka peluang baru dalam bidang riset biomedis, teknologi gen, dan kesehatan. Beberapa publikasi pada tahun terakhir telah menunjukkan berhasilnya peredaman gen pada sel manusia dan hewan percobaan. Sebagai salah satu contohnya, gen yang menyebabkan tingkat kolesterol tinggi telah berhasil diredam melalui *treatment* RNA pada hewan percobaan.

*Gun Gun Gumilar, M.Si.
Dosen Biokimia & Bioteknologi
Universitas Pendidikan Indonesia (UPI) Bandung*

<http://www.Pikiran rakyat.com/cetak/2006/102006/12/cakrawala/lainnya01.htm>