BRIN
BADAN RISET
DAN INOVASI NASIONAL



KARYA TERPILIH
BRIN
PROGRAM AKUISISI
PENGETAHUAN LOKAL
TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

dr. Sari Eka Pratiwi, M. Biomed

Organela Sel

dalam Fungsi Normal dan Kaitan dengan Penyakit

Buku ini tidak diperjualbelikan

Organela Sel

dalam Fungsi Normal dan Kaitan dengan Penyakit



Buku ini tidak diperjualbelikan

Tersedia untuk diunduh secara gratis: penerbit.brin.go.id



Buku ini di bawah lisensi Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0).
Lisensi ini mengizinkan Anda untuk berbagi, mengopi, mendistribusikan, dan mentransmisi karya untuk penggunaan personal dan bukan tujuan komersial, dengan memberikan atribusi sesuai ketentuan. Karya turunan dan modifikasi harus menggunakan lisensi yang sama.

Informasi detail terkait lisensi CC BY-NC-SA 4.0 tersedia melalui tautan: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Buku ini tidak diperjualbelikan

dr. Sari Eka Pratiwi, M. Biomed

Organela Sel

dalam Fungsi Normal dan Kaitan dengan Penyakit



Penerbit BRIN

Buku ini tidak diperjualbelikan

© 2026 Sari Eka Pratiwi

Katalog dalam Terbitan (KDT)
Organela Sel dalam Fungsi Normal dan Kaitannya dengan Penyakit/Sari Eka Pratiwi-Jakarta: Penerbit BRIN, 2026.

xx + 138 hlm.; 14,8 x 21 cm.,
ISBN 978-634-7933-11-9 (*e-book*)

1. Biologi
2. Organela sel
3. Fungsi organel
4. Patologi selular

571.65

Editor Akuisisi : Prapti Sasiwi
Copy editor : Suryaning Wulan
Proofreader : .Suryaning Wulan
Penata Isi : Rahma Hilma Taslima, Vidia Cahyani Ayuningtyas
Desainer Sampul : Rahma Hilma Taslima, Vidia Cahyani Ayuningtyas

Cetakan pertama : Oktober 2026

Diterbitkan oleh:
Penerbit BRIN, Anggota Ikapi
Direktorat Repositori, Multimedia, dan Penerbitan Ilmiah
Gedung B.J. Habibie, Lantai 8
Jln. M.H. Thamrin No. 8, Kebon Sirih,
Menteng, Jakarta Pusat,
Daerah Khusus Ibukota Jakarta 10340
Whatsapp: 0811-8612-369
e-mail: penerbit@brin.go.id
website: penerbit.brin.go.id
Penerbit BRIN
@penerbit_brin
@penerbit.brin

Buku ini tidak diperjualbelikan

Daftar Isi

Daftar Gambar ix
Pengantar Penerbit xi
Kata Pengantar xiii
Prakata xv
Ucapan Terima Kasih xvii
Tinjauan Mata Kuliah xix

Bab I Pengenalan Penyusun Fungsional Sel Manusia 1
A. Organela Penyusun Sel 2
B. Fungsi Organela Sel dalam Proses Pembentukan Protein ... 5
C. Fungsi Organela Sel dalam Sistem Pertahanan 6
D. Fungsi Organela Sel dalam Interaksi dan Komunikasi Antarsel, serta Komunikasi Antarorganela 8
E. Fungsi Organela Sel dalam Mempertahankan Energi Sel .. 11
F. Interaksi Antarorganela 11

Bab II Nukleus 17
A. Struktur Nukleus 18
B. Fungsi Nukleus dalam Pembentukan Protein dan Regulasi Ekspresi Gen 22
C. Fungsi Nukleus dalam Hubungannya dengan Mitokondria 23
D. Fungsi Nukleus dalam Pembelahan dan Reproduksi Sel ... 24
E. Kelainan Nukleus 24

Buku ini tidak diperjualbelikan

Bab III Retikulum Endoplasma 31
A. Struktur Retikulum Endoplasma 32
B. Fungsi Retikulum Endoplasma dalam Sintesis Protein dan Lipid 34
C. Fungsi Khusus Retikulum Endoplasma dalam Homeostasis Kalsium 37
D. Stres Retikulum Endoplasma dan *Unfolded Protein Response* (UPR) 39
E. Retikulum Endoplasma dan Penyakit 41

Bab IV Ribosom 49
A. Struktur dan Biogenesis Ribosom 50
B. Fungsi Ribosom 52
C. Disfungsi ribosom dan Penyakit 53

Bab V Aparatus Golgi 59
A. Struktur Aparatus Golgi 60
B. Fungsi Aparatus Golgi 63
C. Aparatus Golgi dan Penyakit 67

Bab VI Mitokondria 73
A. Struktur dan Biogenesis Mitokondria 74
B. Sintesis ATP oleh Mitokondria 76
C. Peran Mitokondria dalam Apoptosis 79
D. Mitokondria dan Infeksi 79
E. Mitokondria dan Kanker 80

Bab VII Lisosom 85
A. Struktur dan Biogenesis Lisosom 86
B. Fungsi Umum Lisosom 88
C. Lisosom dan Penyakit 94

Bab VIII Peroksisom 101
A. Struktur Peroksisom 102
B. Peroksisom dan Organela Lainnya 104
C. Peroksisom dan Homeostasis Lemak 106

Buku ini tidak diperjualbelikan

D. Peroksisom sebagai Mediator Respons Stres Selular 108
E. Peroksisom dan Sistem Imun 109
F. Disfungsi Peroksisom dan Penyakit.....110

Pembahasan Latihan Soal 115
Latihan Soal Bab I 115
Latihan Soal Bab II.....118
Latihan Soal Bab III 120
Latihan Soal Bab IV 122
Latihan Soal Bab V 123
Latihan Soal Bab VI 125
Latihan Soal Bab VII 126
Latihan Soal Bab VIII 128

Daftar Singkatan 131
Glosarium 133
Biografi Penulis 135
Indeks 137

Buku ini tidak diperjualbelikan

Buku ini tidak diperjualbelikan

Daftar Gambar

Gambar 1.1	Organela Sel	4
Gambar 1.2	Proses Fagositosis dan Degradasi Mikroba oleh Makrofag	6
Gambar 1.3	Ikatan antara MHC kelas I dan Peptida sebelum Meninggalkan Retikulum Endoplasma (RE)	8
Gambar 1.5	Komunikasi Antarsel Saraf dan Sel Otot	10
Gambar 1.6	Interaksi RE dan Mitokondria	12
Gambar 2.1	Organisasi Selubung Nuklear	19
Gambar 2.2	Struktur *Nuclear Pore Complex* (NPC)	20
Gambar 2.3	Struktur dan Organisasi Nukleus	22
Gambar 3.1	Struktur dan Fungsi Umum Retikulum Endoplasma	33
Gambar 3.2	Proses Translokasi Polipeptida Menuju Retikulum Endoplasma	35
Gambar 3.3	Proses Pelipatan dan Penyusunan Protein pada Kondisi Normal Maupun Mutasi/Stres	36
Gambar 3.4	Persinyalan Stres Retikulum Endoplasma	40
Gambar 3.5	Patomekanisme Stres Retikulum dan Penyakit	41
Gambar 4.1	Skematik Biogenesis Ribosom Sitosolik dan Mitokondrial	51
Gambar 4.2	Ribosom dan Penyakit Kardiovaskular	54
Gambar 4.3	Ribosom dan Penyakit pada Manusia	55
Gambar 5.1	Sistem Membran Sekretorik	60
Gambar 5.2	Distribusi Aparatus Golgi yang Dipengaruhi oleh Depolimerisasi Mikrotubulus.	61

Buku ini tidak diperjualbelikan

Gambar 5.3 Model Pergerakan Kargo melalui Aparatus Golgi 62
Gambar 5.4 Pemrosesan Oligosakarida di dalam Aparatus Golgi 64
Gambar 5.5 Jalur pada Trans-Golgi Network 66
Gambar 5.6 *Remodeling* aparatus Golgi pada Infeksi SARS-CoV-2 68
Gambar 6.1 Struktur Mitokondria 74
Gambar 6.2 Genom Mitokondria (mtDNA). 75
Gambar 6.3 Siklus Asam Sitrat atau Siklus Krebs 77
Gambar 6.4 Mekanisme Fosforilasi Oksidatif.....78
Gambar 7 1 Struktur Umum Lisosom 86
Gambar 7 2 Model Biogenesis Lisosom 87
Gambar 7 3 Proses Autofagi. 90
Gambar 7.4 Regulasi mTORC1 sebagai Respons terhadap Nutrisi pada Sel 93
Gambar 7 5 Peran Lisosom dalam Perkembangan Aterosklerosis.....95
Gambar 7 6 Patofisiologi *Lysosomal Storage Diseases* 97
Gambar 8 1 Struktur dan Fungsi Peroksisom 102
Gambar 8 2 Proses Biogenesis Peroksisom 103
Gambar 8 3 *Crosstalk* antara Peroksisom dan Organela Lainnya 104
Gambar 8 4 Jalur Acyl DHAP pada Sintesis Fosfolipid 107

Buku ini tidak diperjualbelikan

Pengantar Penerbit

Sebagai penerbit ilmiah, Penerbit BRIN mempunyai tanggung jawab untuk terus berupaya menyediakan terbitan ilmiah yang berkualitas. Upaya tersebut merupakan salah satu perwujudan tugas Penerbit BRIN untuk turut serta membangun sumber daya manusia unggul dan mencerdaskan kehidupan bangsa sebagaimana yang diamanatkan dalam pembukaan UUD 1945.

Sel merupakan unit dasar dari kehidupan yang terdiri dari berbagai komponen, salah satunya adalah organela. Setiap organel memiliki fungsi spesifik yang saling berinteraksi satu sama lain. Hal tersebut menciptakan keselarasan yang memungkinkan sel berfungsi optimal. Dalam keadaan normal, organela bekerja dengan sangat efisien, menjaga keseimbangan dan fungsi sel secara keseluruhan. Jika antarorganel mengalami gangguan atau terjadi kelainan—baik yang disebabkan oleh faktor genetik, lingkungan, infeksi, atau peradangan—sel tidak dapat berfungsi dengan baik. Hal ini akan memicu berbagai penyakit.

Buku *Organela Sel dalam Fungsi Normal dan Kaitan dengan Penyakit* ini hadir untuk memberikan informasi yang jelas dan komprehensif tentang fungsi masing-masing organela pada sel manusia serta dampaknya terhadap kesehatan jika terjadi disfungsi. Selain itu, buku ini juga membahas kaitan antara ilmu sel manusia dengan perkembangan terapi medis sehingga riset seluler dalam mencari solusi berbagai penyakit itu sangat penting. Buku ini dapat dimanfaatkan sebagai sumber referensi bagi mahasiswa, peneliti, praktisi, dan siapa pun yang tertarik memahami lebih dalam mengenai dunia mikroskopis.

Penerbit BRIN

Buku ini tidak diperjualbelikan

Buku ini tidak diperjualbelikan

Kata Pengantar

Ketua Bagian Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura

Bismillāhirraḥmānirraḥīm

dr. Sari Eka Pratiwi, M. Biomed. merupakan rekan kami yang sama-sama mengabdi sebagai staf pengajar di Prodi S1 Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura. Di tengah kesibukannya, beliau masih meluangkan waktu untuk menulis beberapa buku di bidang biologi sel, seperti *Membran Sel*; *Organel Sel*; *Inflamasi, Regenerasi, dan Repair Jaringan*, yang telah menjadi salah satu rujukan bagi mahasiswa kedokteran maupun bidang kesehatan lainnya.

Pada kesempatan ini, dr. Sari Eka Pratiwi kembali menulis buku ajar berjudul *Organela Sel.* Buku ini membahas Organela sel, struktur dan fungsi masing-masing sel, serta kaitannya dengan berbagai penyakit.

Mengingat masih terbatasnya buku ajar biologi sel yang secara khusus membahas Organela sel secara komprehensif, saya berpendapat bahwa karya dr. Sari Eka Pratiwi ini akan sangat bermanfaat sebagai salah satu rujukan dalam proses pembelajaran bagi mahasiswa maupun dosen di bidang kedokteran dan kesehatan.

Kami menyampaikan terima kasih kepada dr. Sari Eka Pratiwi, M. Biomed. yang telah meluangkan waktu di tengah kesibukannya sebagai pengajar dan peneliti untuk menyusun buku ajar ini. Kami berharap penerbitan buku ini dapat menjadi inspirasi bagi staf pengajar lainnya untuk menghasilkan buku ajar maupun karya ilmiah. Besar harapan kami agar buku ini memberikan bermanfaat bagi siapa saja yang membutuhkannya sebagai sumber pembelajaran.

Pontianak, 31 Januari 2025

dr. Iit Fitrianingrum, M. Biomed.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Buku ini tidak diperjualbelikan

Prakata

Alhamdulillāhirabbil'ālamīn, segala puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang. Berkat karunia-Nya, naskah buku ajar ini dapat diselesaikan tepat pada waktunya.

Buku ini ditulis dengan tujuan memberikan pemahaman yang lebih mendalam kepada mahasiswa kedokteran, mahasiswa bidang kesehatan, mahasiswa biologi, serta praktisi di bidang terkait mengenai Organela sel. Pemahaman tentang struktur dan fungsi setiap organela sel, beserta kaitannya dengan berbagai penyakit, yang dilengkapi dengan adanya latihan soal, diharapkan dapat memfasilitasi pencapaian kompetensi lulusan. Organela memainkan peran yang sangat penting dalam menjaga kelangsungan hidup sel serta mendukung berbagai proses biokimia yang esensial bagi kehidupan organisme. Meskipun tidak dapat dilihat dengan kasat mata, keberadaannya sangat krusial bagi keberlangsungan fungsi tubuh.

Sebagaimana diketahui, sel merupakan unit dasar kehidupan yang tersusun atas berbagai komponen, salah satunya adalah Organela. Setiap Organela memiliki fungsi spesifik yang saling berinteraksi sehingga menciptakan keselarasan yang memungkinkan sel berfungsi secara optimal. Organela seperti mitokondria, nukleus, retikulum endoplasma, lisosom, dan Organela lainnya tidak hanya berperan dalam metabolisme seluler, tetapi juga dalam berbagai proses penting, seperti sintesis protein, produksi energi, dan pengaturan siklus hidup sel.

Namun, yang sering kali terlupakan adalah hubungan antara gangguan fungsi Organela dengan munculnya berbagai penyakit. Dalam kondisi normal, Organela bekerja secara efisien untuk menjaga keseimbangan dan fungsi sel secara keseluruhan. Akan

Buku ini tidak diperjualbelikan

tetapi, ketika terjadi kelainan pada Organela, baik yang disebabkan oleh faktor genetik, lingkungan, infeksi, maupun peradangan, sel tidak lagi dapat berfungsi secara optimal sehingga berpotensi memicu berbagai penyakit. Sebagai contoh, gangguan pada mitokondria berkaitan dengan penyakit degeneratif, seperti Parkinson atau Alzheimer. Demikian pula, disfungsi retikulum endoplasma dapat berkontribusi terhadap terjadinya penyakit metabolik atau kanker.

Berdasarkan latar belakang tersebut, buku ini bertujuan menyajikan informasi yang jelas dan komprehensif mengenai fungsi setiap Organela pada sel manusia serta dampaknya terhadap kesehatan apabila terjadi disfungsi. Pembaca diharapkan tidak hanya memahami peran Organela dalam kondisi normal, tetapi juga memahami bagaimana perubahan atau kerusakan Organela dapat menyebabkan gangguan kesehatan yang serius. Selain itu, buku ini membahas keterkaitan antara ilmu sel manusia dan perkembangan terapi medis sehingga pembaca dapat lebih mengapresiasi pentingnya riset seluler dalam menemukan solusi bagi berbagai penyakit.

Pada edisi ke-2 ini telah dilakukan elaborasi mengenai hubungan antara fungsi Organela sel dan patomekanisme terjadinya penyakit, disertai pembaruan materi sesuai perkembangan ilmu pengetahuan. Buku ini juga telah disesuaikan dengan sistematika buku ajar agar lebih memudahkan pembaca dalam mempelajarinya. Selain itu, pembahasan latihan soal pada setiap bab telah dilengkapi untuk membantu pembaca memperdalam pemahaman terhadap materi.

Melalui buku ini, penulis berharap dapat membantu pembaca untuk lebih menghargai kompleksitas kehidupan pada tingkat seluler sekaligus meningkatkan kesadaran akan pentingnya menjaga kesehatan sel. Penulis juga berharap buku ajar ini dapat menjadi sumber informasi yang bermanfaat bagi mahasiswa, peneliti, praktisi, maupun siapa pun yang ingin memahami lebih mendalam dunia mikroskopis yang ternyata memiliki pengaruh besar terhadap kehidupan makroskopis. Semoga buku ini dapat memberikan manfaat serta wawasan baru dalam memahami keterkaitan antara Organela sel, kesehatan, dan penyakit.

Pontianak, Juli 2025

Penulis

Buku ini tidak diperjualbelikan

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Penerbit Yayasan Cendekia Muslim dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura yang telah memfasilitasi penerbitan buku ajar *Organel Sel* edisi sebelumnya, serta kepada Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN) yang telah menerbitkan edisi kedua melalui Program Akuisisi.

Penulis juga menyampaikan terima kasih atas dukungan keluarga tercinta, khususnya kedua orang tua (Abdul Hamid dan Aglima, A.Md.), suami (Edi Sutrisno, S.Kom., M.M.), serta anak-anak (Syahla Nabila Sakhi dan Najla Adzkiyya Sakhi). Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan, saran, dan masukan yang konstruktif sehingga buku ini dapat diselesaikan tepat pada waktunya.

Buku ini penulis persembahkan bagi dunia pendidikan, para peserta didik, dan sejawat. Akhir kata, penulis berharap buku ini dapat memberikan manfaat bagi seluruh pembaca, khususnya mahasiswa kedokteran, kesehatan, dan biologi, serta pembaca umum.

Pontianak, Juli 2025

Penulis

Buku ini tidak diperjualbelikan

Buku ini tidak diperjualbelikan

Tinjauan Mata Kuliah

Deskripsi Mata Kuliah

Organel sel merupakan topik yang membahas berbagai organel fungsional penyusun sel serta perannya dalam menjaga homeostasis dan kaitannya dengan patomekanisme berbagai penyakit.

Kegunaan

Topik Organel Sel diajarkan pada modul wajib Sel dan Genetika Semester 2 Program Studi S1 Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura. Pada mata kuliah ini, mahasiswa mempelajari struktur setiap organel penyusun sel beserta fungsinya dalam menjaga homeostasis. Selain itu, mahasiswa juga memperoleh pemahaman mengenai penerapan konsep Organel sel dalam patomekanisme berbagai penyakit sebagai dasar untuk mempelajari materi-materi selanjutnya.

Standar Kompetensi

Setelah mempelajari topik ini, mahasiswa diharapkan mampu:

- menjelaskan struktur Organel sel penyusun sel;
- mengidentifikasi jalur fungsional organala sel;
- menjelaskan proses pembentukan protein;
- menjelaskan contoh peran fungsional Organel sel dalam menjaga homeostasis; dan
- menjelaskan peran gangguan Organel pada berbagai penyakit.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Uraian Bahan Kajian/Materi

BAB I	Pengenalan umum organel penyusun sel manusia, struktur dasar, dan fungsinya.
BAB II	Struktur molekular nukleus, fungsinya dalam pembentukan protein, hubungan nukleus dengan mitokondria, perannya dalam pembelahan sel, serta berbagai kelainan pada nukleus.
BAB III	Struktur dan fungsi retikulum endoplasma, perannya dalam pembentukan protein, fungsi khusus dalam cadangan kalsium, dan keterkaitannya dengan perkembangan berbagai penyakit.
BAB IV	Struktur dan biogenesis ribosom, fungsi ribosom, serta berbagai penyakit yang berkaitan dengan ribosom.
BAB V	Struktur dan fungsi aparatus Golgi, perannya dalam homeostasis dan pembentukan protein, serta berbagai penyakit yang berkaitan dengan aparatus Golgi.
BAB VI	Struktur dan biogenesis mitokondria, perannya dalam produksi energi sel, apoptosis, serta keterkaitannya dengan perkembangan kanker.
BAB VII	Struktur dan biogenesis lisosom, fungsi lisosom, serta kaitannya dengan berbagai penyakit.
BAB VIII	Struktur dan fungsi peroksisom, hubungannya dengan Organel lain, perannya dalam homeostasis lipid, respons terhadap stres seluler dan infeksi, serta berbagai penyakit yang berkaitan dengan peroksisom.

Petunjuk bagi Mahasiswa

1. Bacalah buku ini dengan saksama.
2. Pada akhir setiap bab terdapat latihan soal yang harus didiskusikan dan diselesaikan.
3. Selain membaca buku ini, mahasiswa harus membaca pula buku atau artikel rujukan yang berhubungan dengan Organel sel.
4. Berkonsultasi dengan dosen jika terdapat hal yang perlu ditanyakan dan didiskusikan.

Buku ini tidak diperjualbelikan

BAB I

Pengenalan Penyusun Fungsional Sel Manusia

Pendahuluan

Pokok bahasan ini memberikan pengantar mengenai berbagai organel penyusun sel. Selain membahas struktur dan fungsi organel, bab ini juga menjelaskan perannya dalam berbagai proses seluler, salah satunya pembentukan protein. Organel juga berperan dalam sistem pertahanan tubuh, interaksi antarsel, serta interaksi antarOrganel yang mendukung fungsi sel secara keseluruhan.

Capaian Pembelajaran Mata Kuliah

Mahasiswa mampu memahami dan menjelaskan struktur sel dan fungsi Organel dalam mendukung fungsi sel.

Subcapaian Pembelajaran Mata Kuliah

Setelah mempelajari materi ini, mahasiswa mampu:

1. menjelaskan struktur penyusun sel,
2. menjelaskan fungsi Organel sel dalam proses pembentukan protein,
3. menjelaskan fungsi Organel sel dalam sistem pertahanan tubuh,
4. menjelaskan fungsi Organel sel dalam komunikasi antarsel,
5. menjelaskan fungsi Organel sel dalam mempertahankan keseimbangan energi sel,
6. menjelaskan fungsi Organel sel dalam proses pembelahan dan diferensiasi sel,
7. menjelaskan peran sel dalam menjaga homeostasis tubuh.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Petunjuk bagi Mahasiswa

Sebelum mempelajari materi pada bab ini, mahasiswa diharapkan telah mempelajari materi pada modul *Ilmu Biomedis Dasar*, khususnya tentang filogeni, ontogeni, dan pengantar mengenai sel manusia.

A. Organel Penyusun Sel

Sel merupakan unit terkecil penyusun struktur makhluk hidup. Sebagai suatu unit, sel merupakan kesatuan fungsional yang tersusun atas berbagai "mesin" biologis yang bekerja secara terintegrasi untuk menjalankan berbagai fungsi sel. Agar dapat berfungsi dengan baik, sel tersusun atas berbagai organel yang masing-masing memiliki fungsi spesifik dan saling berinteraksi satu sama lain. Seluruh fungsi tersebut mendukung fungsi sel dan jaringan dalam mempertahankan homeostasis.

Apa yang dimaksud dengan homeostasis? **Homeostasis** adalah kondisi lingkungan internal tubuh yang relatif konstan. Seluruh organ dan jaringan bekerja secara terkoordinasi untuk mempertahankan kondisi tersebut agar fungsi tubuh tetap berlangsung secara optimal.

Sebagai contoh, terdapat sel yang menghasilkan protein yang berperan sebagai faktor pertumbuhan bagi sel lain. Ada pula sel yang menghasilkan berbagai sitokin yang berperan penting dalam sistem pertahanan tubuh, serta sel yang yang berfungsi dalam metabolisme berbagai nutrisi yang masuk ke dalam tubuh. Fungsi setiap sel bersifat spesifik sesuai dengan jenisnya. Oleh karena itu, jumlah dan jenis "mesin" biologis di dalam sel juga berbeda-beda, bergantung pada fungsi dan tipe sel tersebut. "Mesin-mesin" biologis inilah yang disebut sebagai **Organel sel**.

Lalu, apa saja Organel penyusun sel? Bagaimana setiap Organel bekerja dalam mendukung fungsi suatu sel? Organel sel terdiri atas nukleus atau inti sel, ribosom, retikulum endoplasma, aparatus Golgi, mitokondria, lisosom, dan peroksisom (Gambar 1.1). Organel-Organel tersebut terdapat di dalam sitoplasma yang dibatasi oleh membran sel (lihat buku *Membran Sel*).

Buku ini tidak diperjualbelikan

Pada buku ini, pembahasan difokuskan pada Organel sel manusia, termasuk sel hewan, beserta struktur, fungsi, dan berbagai penyakit yang berkaitan dengan disfungsi Organel tersebut.

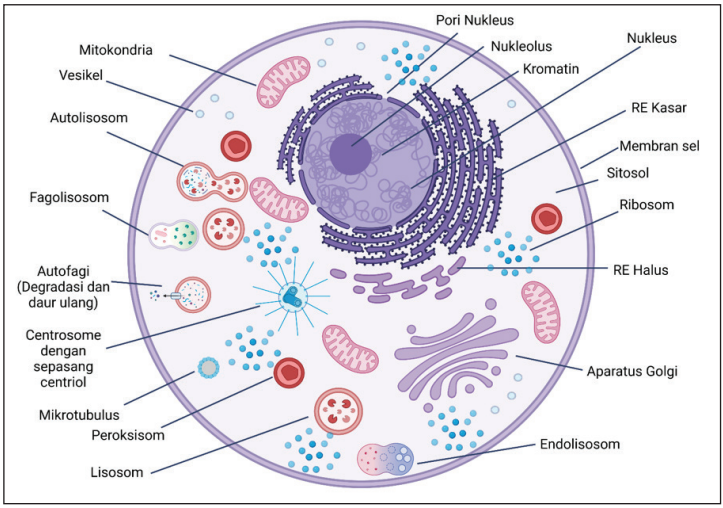
Sel manusia (termasuk dalam kingdom *Animalia*) mengandung lebih dari 10 miliar molekul protein yang terdiri atas hampir 10.000 jenis. Sebagian besar protein tersebut disintesis di dalam sitosol, kemudian ditransportasikan secara spesifik menuju Organel yang memerlukannya. Komposisi khas protein dan lipid pada setiap organel memungkinkan penghantaran protein serta molekul lainnya secara tepat ke organel tujuan. Oleh karena itu, setiap organel memiliki karakteristik protein yang khas, yang menjadi penanda identitas struktural sekaligus mendukung fungsi spesifik organel tersebut.

Pada Gambar 1.1 tampak berbagai organel utama penyusun sel. Nukleus merupakan organel terbesar yang mengandung nukleolus (anak inti), tempat tersimpannya genom manusia (DNA nukleus) serta berlangsungnya sintesis RNA. Membran inti (selubung nukleus) kemudian bertemu dengan membran retikulum endoplasma (RE), yaitu organel yang berperan utama dalam sintesis protein dan lipid.

Retikulum endoplasma terdiri atas dua jenis, yaitu RE kasar dan RE halus, yang masing-masing memiliki fungsi spesifik. RE kasar berperan dalam sintesis dan pelipatan protein karena pada permukaannya terdapat ribosom, sedangkan RE halus berfungsi dalam sintesis lipid, metabolisme karbohidrat, serta detokfikasi berbagai senyawa.

Selain berperan dalam sintesis biomolekul, RE juga memiliki fungsi penting dalam sistem imun. RE merupakan tempat pembentukan *Major Histocompatibility Complex* (MHC), baik kelas I maupun kelas II, serta tempat pengikatan MHC kelas I dan antigen sebelum dibungkus oleh aparatus Golgi. Dalam proses pembentukan protein, RE menerima rantai polipeptida yang dihasilkan melalui translasi mRNA oleh ribosom. Kemudian, protein dan lipid akan menuju aparatus Golgi untuk mengalami modifikasi lanjutan "dikemas" dan diberi "label" untuk dapat menuju organel atau sel tempat molekul-molekul ini bekerja.

Buku ini tidak diperjualbelikan



Gambar 1.1 Organela Sel

Selain berperan dalam pembentukan protein, organela sel juga berfungsi dalam penyimpanan dan pertahanan terhadap zat asing yang masuk ke dalam sel. Salah satu organela yang berperan dalam fungsi tersebut adalah lisosom. Lisosom mengandung berbagai enzim yang mampu mendegradasi organela intraseluler, makromolekul, dan partikel asing yang masuk ke dalam sel. Ada juga organela yang berperan dalam menghasilkan energi sel, yaitu mitokondria. Organela ini juga berperan penting dalam fungsi lainnya seperti pada proses apoptosis (kematian sel terprogram). Organela berikutnya yaitu peroksisom, yaitu kompartemen vesikuler kecil yang mengandung berbagai enzim oksidatif. Peroksisom berperan dalam berbagai reaksi oksidasi dan metabolisme lipid.

Sebagian besar organela sel merupakan struktur yang tertutup membran. Secara umum, organela tertutup membran ini memiliki fungsi dasar yang sama pada setiap sel. Akan tetapi, pada jenis sel tertentu, organela memiliki karakteristik dan jumlah yang berbeda. Sebagai contoh, sel plasma yang berfungsi mensekresikan molekul antibodi ke dalam sirkulasi darah memiliki jumlah RE yang lebih banyak, berukuran besar, dan memiliki lembaran yang datar.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Sementara sel otot jantung, yang berperan dalam pemompaan darah, memiliki RE yang memiliki spesialisasi dalam penyimpanan ion kalsium (Ca^{2+}) dan melakukan proliferasi mitokondrianya untuk produksi energi. Selain jumlah dan karakteristiknya, lokasi Organela di dalam sel juga bervariasi. Pada sebagian besar sel, aparatus Golgi terletak di dekat nukleus, sedangkan jaringan retikulum endoplasma membentang dari nukleus menuju berbagai daerah di sitoplasma. Pola distribusi organela tersebut dipertahankan melalui interaksi yang dinamis dengan sitoskeleton sehingga mendukung transportasi intraseluler dan memastikan setiap organela berada pada posisi yang sesuai dengan fungsinya.

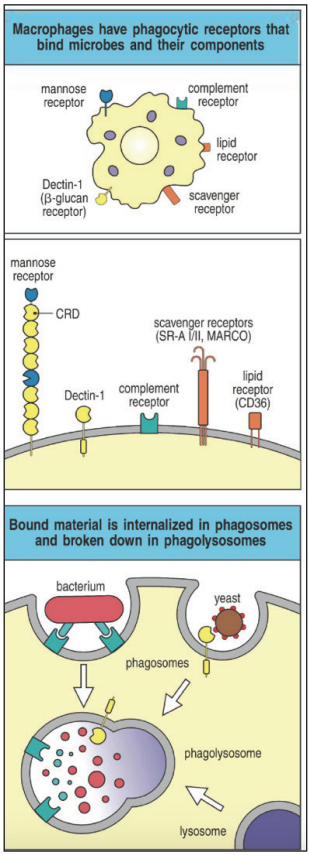
B. Fungsi Organela Sel dalam Proses Pembentukan Protein

Sebagian besar fungsi sel dalam tubuh manusia dijalankan oleh protein. Protein berperan sebagai enzim yang mengatalisis reaksi biokimia, reseptor yang menerima sinyal, hormon dan neurotransmitter yang mengatur komunikasi antarsel, faktor pertumbuhan yang mengendalikan proliferasi dan diferensiasi sel, sitokin yang memediasi respons imun, serta berbagai molekul fungsional lainnya. Dengan demikian, sintesis protein merupakan salah satu proses paling mendasar yang menentukan kelangsungan hidup dan fungsi setiap sel. Bagaimana sebenarnya proses pembentukan protein berlangsung? Organela apa saja yang terlibat dalam setiap tahapannya?

Protein merupakan produk utama ekspresi gen yang dikodekan oleh untaian DNA. Gen-gen yang mengode protein, baik yang berfungsi sebagai protein struktural maupun fungsional, sebagian besar terdapat pada DNA di dalam nukleus (*nuclear DNA*) meskipun sebagian kecil protein juga dikodekan oleh DNA mitokondria (*mitochondria DNA* atau mtDNA). Di dalam nukleus inilah, gen pengkode protein akan ditranskripsi menjadi *messenger RNA* (mRNA), yang kemudian diolah dan dibawa menuju sitoplasma untuk dapat bertemu dengan ribosom. Organela terakhir ini, berperan untuk mentranslasi pesan mRNA menjadi untaian asam amino. Kemudian, untaian asam amino ini

Buku ini tidak diperjualbelikan

disusun sedemikian rupa membentuk polipeptida penyusun protein dan diolah di dalam RE. Sebelum protein ini dapat dikirim menuju lokasi fungsionalnya, baik di dalam sel maupun di luar sel, protein akan "dikemas" dan "dilabel" di dalam badan Golgi. Dari penjelasan ini, dapat kita ketahui bahwa berbagai organela inilah yang berperan penting dalam produksi protein. Pembahasan mengenai mekanisme dan fungsi masing-masing organela dalam proses ini akan diuraikan secara lebih mendalam pada bab-bab selanjutnya.



Sumber: Murphy *et al*. (2017)

Gambar 1.2 Proses Fagositosis dan Degradasi Mikroba oleh Makrofag

C. Fungsi Organela Sel dalam Sistem Pertahanan

Sistem pertahanan tubuh melibatkan berbagai jenis sel yang berperan secara khusus dalam respons imun bawaan (*innate immunity*) maupun respons imun adaptif (*adaptive immunity*). Sel-sel tersebut antara lain monosit, makrofag, sel polimorfonuklear seperti neutrofil, basofil, dan eosinofil, sel *natural killer* (NK), sel dendritik, sel limfosit T dan B, serta sel plasma. Sel-sel tersebut memiliki perannya masing-masing, tetapi saling melengkapi dalam mempertahankan tubuh dari berbagai agen penyebab penyakit. Ada sel yang berperan sebagai fagosit, *antigen-precenting cells* (APC), sel efektor limfosit T dan limfosit B yang masing-masing berperan dalam menghancurkan sel yang terinfeksi dan menghasilkan antibodi. Seluruh fungsi tersebut bergantung pada koordinasi berbagai

Buku ini tidak diperjualbelikan

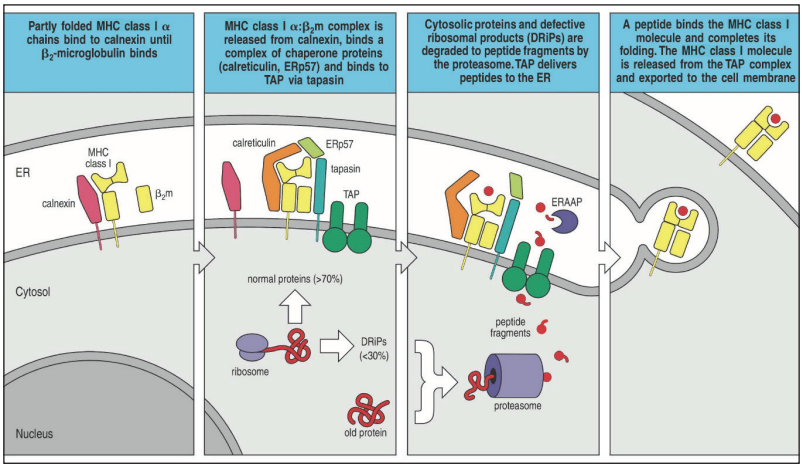
organela di dalam sel. Setiap organela memiliki peran yang spesifik, mulai dari sintesis protein, produksi energi, pemrosesan dan sekresi molekul, hingga degradasi partikel asing yang telah difagositosis. Oleh karena itu, pemahaman mengenai fungsi organela sel menjadi dasar penting untuk memahami mekanisme kerja sel-sel sistem imun dalam mempertahankan tubuh terhadap infeksi maupun gangguan lainnya.

Sebagai contoh, makrofag merupakan salah satu sel fagosit yang berperan penting dalam menangkap dan menelan zat asing atau patogen yang masuk ke dalam tubuh, memproses dan memotong-motong antigen, hingga menyebabkan terjadinya proses peradangan. Terjadinya proses inflamasi ini tidak terlepas dari stimulus antigen pada makrofag yang mencetuskan transkripsi gen pengkode sitokin inflamatorik pada nukleus hingga pembentukan sitokin oleh ribosom, RE, dan pengemasan oleh badan Golgi. Proses degradasi patogen oleh makrofag juga memerlukan peran penting dari lisosom yang berfusi dengan fagosom membentuk fagolisosom. Fagolisosom mendukung fungsi makrofag dalam mengeradikasi mikroorganisme penyebab penyakit dapat berlangsung secara efektif (Gambar 1.2).

Sel lainnya yang berperan penting dalam sistem pertahanan tubuh adalah sel penyaji antigen *antigen-presenting cells* (APC), terutama sel dendritik. Sel dendritik berfungsi mengenali dan menangkap antigen, memprosesnya, dan mempresentasikan potongan antigen pada molekul *Major Histocompatibility Complex* (MHC) di membran selnya untuk mengaktivasi limfosit T *naïf*. Aktivasi ini merupakan tahap awal yang sangat penting dalam memulai respons imun adaptif.

Molekul MHC ini diproses di dalam retikulum endoplasma (RE), kemudian dimodifikasi dan dikemas di badan Golgi. Khusus MHC kelas I, antigen yang telah diproses oleh proteasom pada sel APC akan memasuki RE dan berikatan dengan MHC kelas I, untuk kemudian dikemas oleh badan Golgi dan dilepaskan menuju membran plasma APC. Dapat kita lihat di sini peran RE dan aparatus/badan Golgi dalam proses presentasi antigen oleh APC kepada sel limfosit T (Gambar 1.3).

Buku ini tidak diperjualbelikan



Sumber: Murphy *et al.* (2017)

Gambar 1.3 Ikatan antara MHC kelas I dan Peptida sebelum Meninggalkan Retikulum Endoplasma (RE)

D. Fungsi Organela Sel dalam Interaksi dan Komunikasi Antarsel, serta Komunikasi Antarorganela

Sel pada umumnya tidak bekerja secara terpisah, melainkan saling berinteraksi dan berkoordinasi untuk menjalankan fungsi fisiologis tubuh. Sekelompok sel yang memiliki struktur dan fungsi serupa akan membentuk suatu jaringan. Namun, baik antarsel dengan tipe dan fungsi yang sama maupun berbeda, komunikasi seluler tetap diperlukan untuk mempertahankan homeostasis tubuh. Sebagai contoh, sel-sel epitel pada kulit saling berikatan satu dengan lainnya untuk dapat saling menambat dan mempertahankan integritas jaringan. Di sisi lain, sel saraf berkomunikasi dengan sel targetnya, seperti sel otot maupun sel kelenjar, untuk menyampaikan informasi sebagai respons terhadap suatu stimulus. Berbagai interaksi dan komunikasi antarsel ini tentunya tidak dapat kita pisahkan dari fungsi Organela di dalamnya. Mari, kita bahas beberapa contoh interaksi dan komunikasi antarsel yang dibantu oleh Organela sel.

Buku ini tidak diperjualbelikan

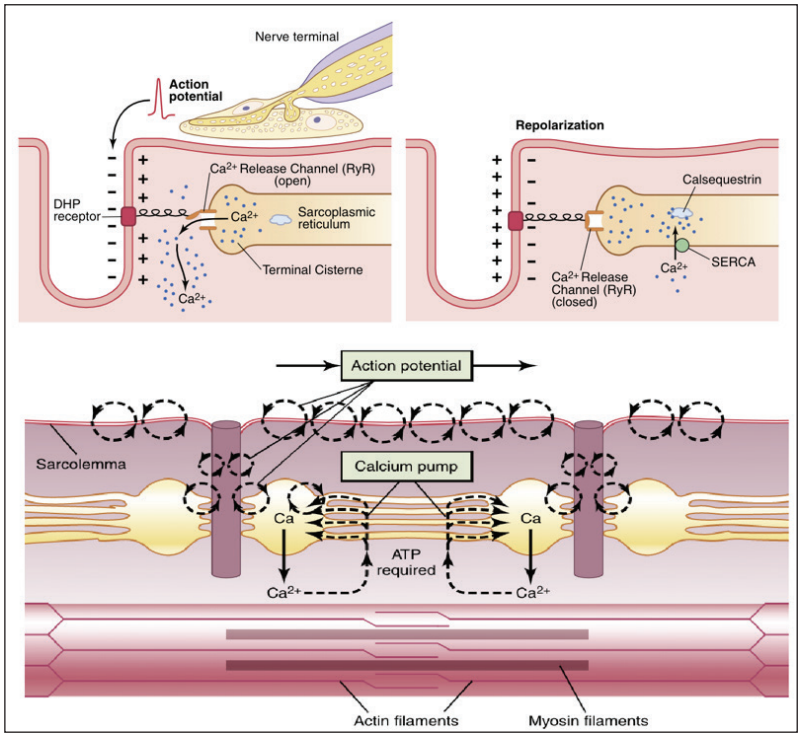
Salah satu fungsi utama membran plasma adalah memediasi interaksi antarsel melalui berbagai protein membran yang berperan dalam proses adhesi sel. Pada beberapa sel, penambatan ini tidak hanya bertujuan agar sel tidak "bergerak", tapi juga berperan dalam menghambat proliferasi sel yang tidak diperlukan. Sebagai contoh, protein *E-cadherin* yang terdapat pada permukaan sel epitelia. Selain sebagai penambat dan penanda sel epitel, protein ini juga mengikat protein lain yang berperan sebagai faktor transkripsi, yaitu β-*catenin*. Pada kondisi tertentu, jika terdapat signal maupun adanya proses keganasan, faktor transkripsi ini dapat lepas dan masuk menuju nukleus untuk mengaktivasi proses pembelahan sel. Begitu pula adanya protein penambat antarsel yang dapat memberikan sinyal pertumbuhan pada saat terjadi kehilangan sel. Dengan demikian, tampak di sini peran protein membran sel dan nukleus dalam interaksi dan komunikasi antarsel.

Sementara itu, komunikasi antarsel juga tampak pada interaksi sel saraf dan targetnya. Salah satu contohnya adalah eksitasi sel otot rangka oleh sel saraf motorik. Ketika saraf motorik menerima stimulus, impuls saraf yang terbentuk akan memicu pelepasan neurotransmiter yang telah dikemas oleh badan Golgi ke dalam vesikel-vesikel sinaptik di sitoplasma. Saat terjadi potensial aksi dan bangkitan pada kanal ion kalsium, terjadi influks ion kalsium ke dalam sitoplasma. Peningkatan konsentrasi ion kalsium ini memicu fusi vesikel sinaptik dengan membran plasma dan pelepasan neurotransmitter ke dalam celah sinaps melalui proses eksositosis.

Pada sinaps neuromuskular, neurotransmiter yang berperan adalah asetikolin. Molekul ini kemudian berikatan dengan reseptor asetikolin pada membran sel otot rangka sehingga menimbulkan potensial aksi pada sel otot. Potensial aksi tersebut selanjutnya memicu pelepasan ion kalsium dari retikulum sarkoplasma, yaitu RE yang khusus sebagai tempat penyimpanan kalsium pada sel otot. Peningkatan konsentrasi ion kalsium di sitoplasma memungkinkan terjadinya interaksi antara filamen aktin dan miosin sehingga menghasilkan kontraksi otot.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Saat potensial aksi berakhir dan membran kembali ke potensial istirahat, ion-ion kalsium dipompa kembali ke dalam retikulum sarkoplasma dan lingkungan ekstrasel sehingga terjadi relaksasi otot. Proses pengambilan kembali kalsium ke dalam retikulum sarkoplasma dimediasi oleh pompa SERCA (*sarcoplasmic/endoplasmic reticulum* Ca^{2+}*- ATPase*), yang memanfaatkan energi dari hidrolisis ATP. ATP tersebut terutama disediakan oleh mitokondria. Dengan demikian, mekanisme komunikasi antarsel ini menunjukkan bahwa koordinasi berbagai organela, seperti badan Golgi, vesikel sinaptik, membaran plasma, retikulum sarkoplasma, dan mitokondria sangat penting dalam mendukung fungsi sel secara terpadu (Gambar 1.4).



Sumber: Hall & Hall (2021)

Gambar 1.5 Komunikasi Antarsel Saraf dan Sel Otot

Buku ini tidak diperjualbelikan

E. Fungsi Organela Sel dalam Mempertahankan Energi Sel

Pada bagian sebelumnya telah dijelaskan bahwa ATP merupakan sumber energi yang dibutuhkan sel, salah satunya untuk proses kontraksi otot. Pertanyaannya, dari manakah energi ini berasal dan dihasilkan?

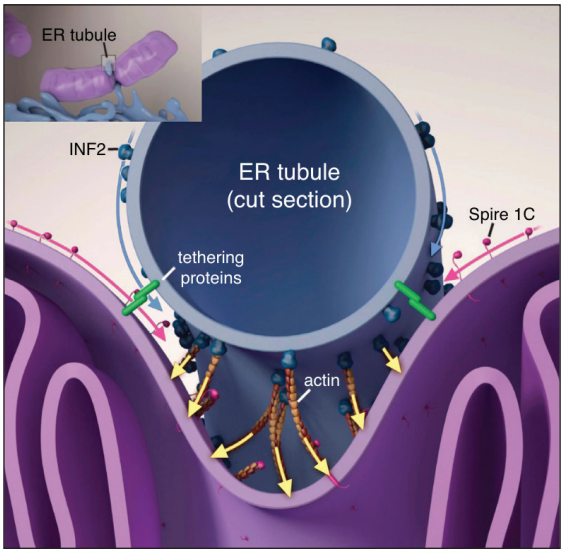
Mitokondria merupakan organela utama yang berperan dalam menghasilkan energi bagi sel. Di dalam organela ini, dibentuk ATP yang diekstrak dengan memanfaatkan nutrisi yang masuk ke dalam sel. Fungsi mitokondria dan penyakit yang berkaitan dengan kelainan fungsinya, akan dibahas lebih lanjut pada bab selanjutnya.

F. Interaksi Antarorganela

Interaksi antarorganela berperan penting dalam mempertahankan fungsi sel, baik pada kondisi normal maupun patologis dan degeneratif. Interaksi ini terjadi melalui *membrane contact sites* (MCS), yaitu daerah kontak antarmembran organela yang memungkinkan pertukaran metabolit, ion, lipid, dan protein, serta berperan dalam proses *organelale remodeling*. Selain memfasilitasi pertukaran materi, MCS juga berperan dalam pembelahan organela. Sebagai contoh, pembelahan mitokondria dan endosom terjadi pada daerah yang berdekatan dengan RE. Oleh karena itu, interaksi antarorganela sangat penting dalam biogenesis, pertumbuhan, dan pembelahan organela, serta mendukung pertumbuhan dan pembelahan sel.

Retikulum endoplasma (RE), misalnya, berinteraksi dengan berbagai organela, seperti mitokondria, lisosom, peroksisom, endosom, serta membran plasma. Salah satu fungsi interaksi tersebut adalah mengatur pertukaran ion Ca^{2+}. RE mempertahankan konsentrasi Ca^{2+} sekitar 10.000 kali lebih tinggi dibandingkan sitoplasma untuk mendukung berbagai proses persinyalan dan biosintetis. Ketika kadar Ca^{2+} di dalam RE menurun, berbagai jalur persinyalan yang melibatkan membran plasma akan diaktifkan sehingga memicu influks Ca^{2+} dari ruang ekstraseluler ke dalam sitoplasma untuk mengisi kembali cadangan kalsium di RE.

Buku ini tidak diperjualbelikan



Sumber: Cohen *et al*. (2018)
Gambar 1.6 Interaksi RE dan Mitokondria

Interaksi antarorganela juga tampak pada proses pembelahan mitokondria yang difasilitasi oleh kontak membran antara RE dan mitokondria. Fusi mitokondria dimediasi oleh protein mitofusins (Mfn1) dan mitofusin (Mfn2) pada membran luar, serta *optic atrophy* 1 (OPA1) pada membran dalam mitokondria. Sebaliknya, pembelahan mitokondria dimediasi oleh *dynamin-related 1* (Drp1) bersama protein lain dari keluarga GTPase. Proses pembelahan ini berlangsung pada daerah tempat RE melingkari area konstruksi mitokondria (Gambar 1.5). Protein *inverted formin 2* pada membran RE berinteraksi dengan Spire1C pada membran mitokondria untuk merekrut filamen aktin dan Drp1 ke membran luar mitokondria. Interaksi tersebut memfasilitasi proses pembelahan mitokondria oleh RE. Pembelahan mitokondria berperan penting dalam berbagai proses seluler, termasuk biogenesis dan replikasi DNA mitokondria.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Rangkuman

Sebagai unit fungsional terkecil penyusun tubuh, sel memiliki berbagai organela yang berperan sebagai "mesin" pendukung fungsinya. Organela tersebut meliputi nukleus, ribosom, retikulum endoplasma, apartus Golgi, mitokondria, lisosom, dan peroksisom yang berada di dalam sitoplasma. Masing-masing organela memiliki fungsi yang saling berinteraksi dalam mendukung berbagai aktivitas sel, seperti sintesis protein, pertahanan sel, komunikasi antarsel, serta biogenesis dan pertumbuhan sel. Jumlah, ukuran, dan distribusi organela pada setiap sel ditentukan oleh jenis serta fungsi sel tersebut. Selain itu, posisi organela di dalam sitoplasma bersifat dinamis dan dapat berubah sesuai dengan interaksinya dengan sitoskeleton.

Latihan Soal

1. Sebutkan organela penyusun sel.
2. Faktor-faktor apa yang menentukan jumlah organela dalam suatu sel?
3. Jelaskan fungsi organela sel dalam pembentukan protein.
4. Organela apa saja yang berperan penting dalam sistem pertahanan tubuh?
5. Organela apa saja yang terlibat dalam komunikasi antarsel?

Tindak Lanjut

1. Jika mahasiswa belum dapat menjawab latihan soal dengan baik (<50% jawaban benar), mahasiswa dianjurkan untuk mempelajari kembali Bab I.
2. Jika mahasiswa telah dapat menjawab semua pertanyaan dengan baik, mahasiswa dapat melanjutkan ke bab selanjutnya.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Daftar Pustaka

Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2022). *Cellular and molecular immunology* (10th ed.). Elsevier.

Alberts, B., Bray, D., Hopkin, K., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2014). *Essential cell biology* (4th ed.). Garland Science.

Alberts, B., Heald, R., Johnson, A., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2022). *Molecular biology of the cell* (7th ed.). W.W. Norton & Company.

Barrett, K. E. ., Barman, S. M., Brooks, H. L., & Yuan, J. X.-J. (2019). *Ganong's review of medical physiology* (26th ed.). McGraw-Hill Education.

Cohen, S., Valm, A. M., & Lippincott-Schwartz, J. (2018). Interacting organelles. *Current Opinion in Cell Biology*, *53*, 84–91.

Gartner, L. P., & Hiatt, J. L. (2015). *Cell Biology and Histology* (7th ed.). Wolters Kluwer Health.

Hall, J. E., & Hall, M. E. (2021). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (14th ed.). Elsevier.

Kresno, S. B. (2010). *Imunologi: Diagnosis dan prosedur laboratorium* (Edisi ke-5). Badan Penerbit FKUI.

Lecuit, T., & Yap, A. S. (2015). E-cadherin junctions as active mechanical integrators in tissue dynamics. *Nature Cell Biology*, *17*(5), 533–539.

Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., Krieger, M., Bretscher, A., Ploegh, H., Amon, A., & Martin, K. C. (2016). *Molecular cell biology* (8th ed.). W. H. Freeman.

Lopez-Crisosto, C., Pennanen, C., Vasquez-Trincado, C., Morales, P. E., Bravo-Sagua, R., Quest, A. F. G., Chiong, M., & Lavandero, S. (2017). Sarcoplasmic reticulum-mitochondria communication in cardiovascular pathophysiology. *Nature Reviews Cardiology, 14*(6), 342–360.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Lowrie Jr, D. J. (2020). *Histology: An essential textbook*. Thieme Medical Publisher.

Murphy, K., Weaver, C., & Janeway, C. (2017). *Janeway's immunobiology* (9th ed.). Garland Science.

Petrova, Y. I., Schecterson, L., & Gumbiner, B. M. (2016). Roles for E-cadherin cell surface regulation in cancer. *Molecular Biology of the Cell*, *27*(21), 3233–3244.

Quirós, P. M., Mottis, A., & Auwerx, J. (2016). Mitonuclear communication in homeostasis and stress. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *17*(4), 213–226.

Rosso, M., Majem, B., Devis, L., Lapyckyj, L., Besso, M. J., Llauradó, M., Abascal, M. F., Matos, M. L., Lanau, L., Castellví, J., Sánchez, J. L., Benavente, A. P., Gil-Moreno, A., Reventós, J., Margalef, A. S., Rigau, M., & Vazquez-Levin, M. H. (2017). E-cadherin: A determinant molecule associated with ovarian cancer progression, dissemination and aggressiveness. *PLoS ONE*, *12*(9), 1–25.

Wong, Y. C., Ysselstein, D., & Krainc, D. (2018). Mitochondria-lysosome contacts regulate mitochondrial fission via RAB7 GTP hydrolysis. *Nature*, *554*(7692), 382–386.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Buku ini tidak diperjualbelikan

BAB II
Nukleus

Pendahuluan

Bab ini membahas struktur nukleus pada tingkat molekuler. Pembahasan ini akan mengantarkan mahasiswa untuk memahami berbagai mekanisme transportasi molekul keluar atau menuju nukleus yang melibatkan berbagai protein transporter. Mekanisme tersebut juga berperan penting dalam berbagai proses seluler, termasuk sintesis dan pembentukan protein. Pemahaman yang mendalam mengenai struktur dan fungsi nukleus serta interaksinya dengan berbagai Organela dalam menjaga homeostasis sel akan memberikan landasan yang kuat untuk memahami berbagai penyakit yang berkaitan dengan kelainan fungsi nukleus.

Capaian Pembelajaran Mata Kuliah

Mahasiswa dapat menggambarkan dan menjelaskan struktur nukleus dan hubungannya dengan penyakit.

Subcapaian Pembelajaran Mata Kuliah

Setelah mempelajari bab ini, mahasiswa mampu:

1. menyebutkan dan menjelaskan struktur nukleus,
2. menjelaskan fungsi nukleus dalam homeostasis sel,
3. menjelaskan contoh penyakit yang berkaitan dengan kelainan fungsi nukleus.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Petunjuk bagi Mahasiswa

Sebelum mempelajari materi pada bab ini, mahasiswa diharapkan telah menguasai materi yang dibahas pada bab sebelumnya sebagai dasar untuk memahami struktur dan fungsi nukleus serta keterkaitannya dengan berbagai proses seluler.

A. Struktur Nukleus

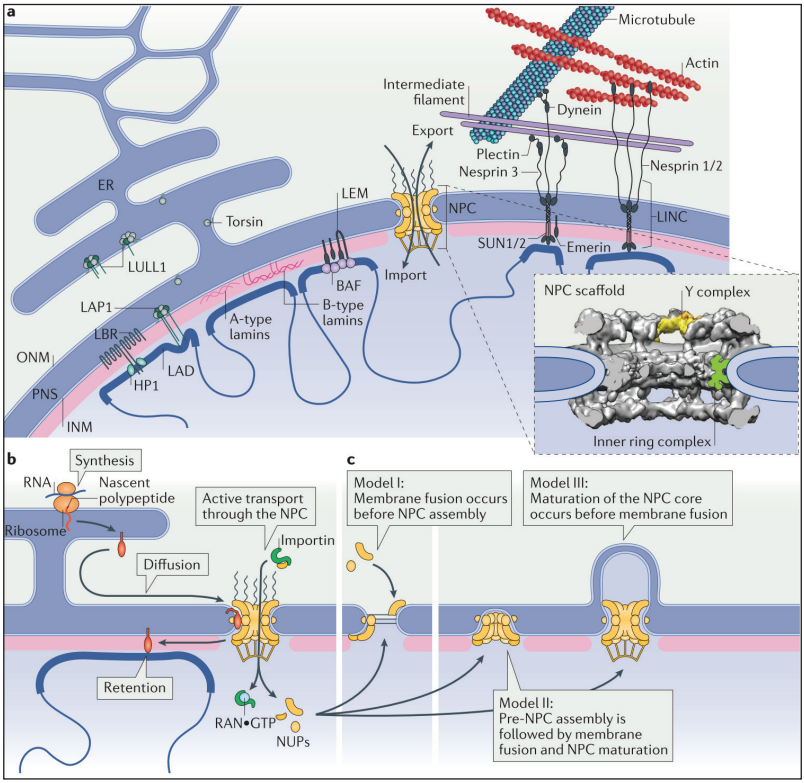
Nukleus merupakan organela yang menyimpan genom manusia dan berperan sebagai pusat pengendali berbagai aktivitas sel. Di dalam nukleus terjadi sintesis DNA dan RNA. Oleh karena itu, nukleus sering disebut sebagai "pusat kendali" sel karena merupakan sumber sintesis DNA-RNA dalam pembentukan berbagai protein seluler. Secara struktural, nukleus tersusun atas beberapa komponen utama, yaitu selubung nukleus, kompleks pori nukleus, sitoskeleton inti, dan DNA yang mengisi ruang inti sel.

Nukleus merupakan organela berukuran besar yang berada di dalam sitoplasma dan diselubungi oleh membran lapis ganda yang disebut selubung nukleus (*Nuclear envelope*, NE). Selubung ini berperan dalam melindungi genom, mempertahankan organisasi nukleus, dan mengatur pertukaran molekul antara nukleus dan sitoplasma, serta beradaptasi terhadap perubahan epigenetik dan lingkungannya. Selubung inti di bagian dalam diperkuat dengan struktur protein berbentuk lembaran yang disebut dengan lamina nuklear (*nuclear lamina*) (lihat gambar 2.1). Sementara itu, membran luar selubung nukleus berbatasan dan berlanjut bersama selubung RE. Walaupun disebut selubung, NE bukan merupakan struktur yang menutup secara sempurna, melainkan memiliki banyak pori nukleus yang disebut dengan *Nuclear Pore Complex* (NPC). Struktur ini berfungsi untuk memfasilitasi transpor molekul antara sitosol dan nukleus.

Lamina nuklear berperan pula dalam pengaturan berbagai mekanisme seluler, seperti replikasi DNA dan pembelahan sel. Protein ini berperan dalam regulasi ekspresi gen, dengan pengaturan

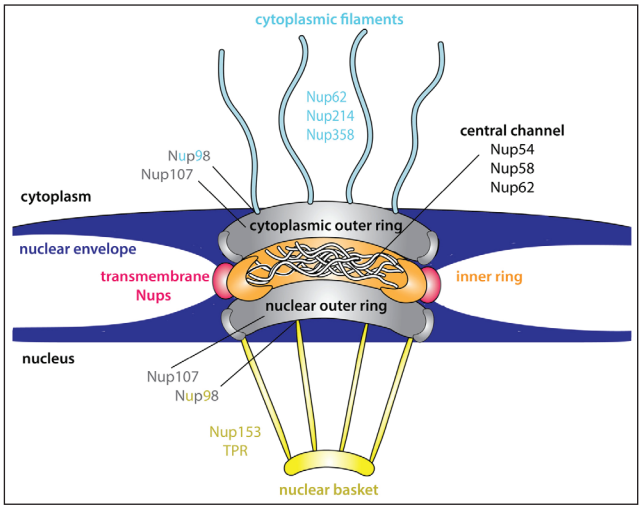
Buku ini tidak diperjualbelikan

gen *Lamin-associated domains* (LAD), perbaikan DNA, organisasi nukleolus, serta pengaturan posisi kromosom di dalam inti sel. Lamina nuklear membantu mengorganisasi genom ke dalam beberapa kompartemen fungsional, yaitu: (1) heterokromatin, yang dicirikan dengan penekanan DNA yang menambat pada LAD, (2) eukromatin, yang dicirikan dengan longgarnya struktur kromatin untuk transkripsi aktif, dan (3) nukleolus, yang merupakan tempat produksi dan penggabungan ribosom.



Sumber: Ungricht & Kutay (2017)
Gambar 2.1 Organisasi Selubung Nuklear

Buku ini tidak diperjualbelikan



Sumber: Wubben *et al.* (2020)

Gambar 2.2 Struktur *Nuclear Pore Complex* (NPC)

Struktur penting lainnya pada selubung nukleus adalah kompleks pori nukleus (*Nuclear Pore Complex,* NPC), yang merupakan salah satu penggabungan makromolekular terbesar di dalam sel. Setiap NPC tersusun atas 30 jenis protein yang disebut nucleoporin (*nucleoporins,* NUP), dengan salinan *multiple* dari masing-masing protein sehingga secara keseluruhan membentuk lebih dari 1.000 subunit protein. Fungsi utama NPC adalah mengatur keluar masuknya molekul ke dalam dan keluar nukleus dengan memfasilitasi lewatnya molekul melalui lipid bilayer NE. NPC juga berperan dalam organisasi kromosom dan regulasi gen, dengan berinteraksi dengan regio *enhancer* dan *super-enhancer* genom. Pada Gambar 2.2 ditunjukkan struktur NPC yang tersusun atas dua cincin luar dan satu cincin dalam yang membentuk kanal sentral NPC.

Protein yang berukuran kecil (sekitar ≤40 kDa) dapat berdifusi secara pasif melalui NPC. Sebaliknya, protein dengan ukuran lebih besar memerlukan transportasi aktif dengan transporter nuklear. Transporter tersebut termasuk ke dalam keluarga karioferin-β (*karyopherin-β*), yang terdiri atas importin, eksportin, dan

Buku ini tidak diperjualbelikan

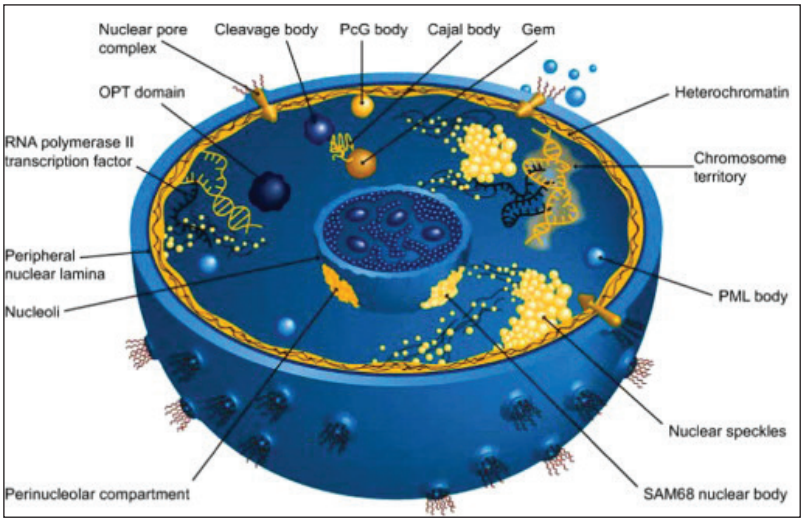
transporter dua arah. Protein yang akan melewati NPC umumnya memiliki sinyal spesifik, berupa asam amino pendek. Dengan demikian, transporter spesifik akan dapat mengenali sinyal masuk atau keluar ini, baik berupa *nuclear localization signal* (NLS) maupun *nuclear export signal* (NES).

Bagian inti dari nukleus yaitu nukleoplasma, mengandung genom nuklear dan semua mesin enzimatik maupun nonenzimatik, serta suatu jaringan protein yang dikenal sebagai matriks nuklear (*nuclear matrix*, NM) yang diperlukan untuk menyokong fungsi genom nuklear. Protein ini disebut lamina jika berada pada tepi nukleus.

Matriks nuklear dan protein lainnya di dalam inti membentuk struktur menyerupai sitoskeleton untuk mempertahankan bentuk inti sel serta menjadi tempat sebagai tempat penambatan DNA, NP, dan protein inti lainnya. Ruang intranuklear yang disokong oleh matriks ini mengandung genom yang terorganisasi ke dalam wilayah yang disebut teritori kromosom (*chromosome territories*). Genom yang berada dalam urutan nukleotida DNA dikemas menjadi benang kromatin yang berperan penting dalam proses pembentukan protein dan berbagai peran, seperti pertumbuhan sel, regulasi, komunikasi antarsel, serta pembentukan dan fungsi sel maupun jaringan. Di dalam teritori kromosom, terdapat bagian yang disebut eukromatin (aktif secara transkripsional) pada daerah tengah inti sel dan heterokromatin (aktivitas transkripsional rendah) yang berada pada daerah tepi inti sel.

Pada Gambar 2.3 tampak struktur dan organisasi nukleus. Selain matriks dan teritori kromosom, dapat dilihat adanya "pabrik transkripsi atau *transcription factories*" yang merupakan daerah kompleks transkripsional bergabung dengan DNA dan tempat terjadinya transkripsi. Sementara itu, terdapat pula nukleolus yang merupakan tempat produksi ribosom. *Promyelocytic leukemia bodies* (PML *bodies*) merupakan struktur yang berhubungan dengan penyimpanan protein, transkripsi, perbaikan DNA, pertahanan terhadap virus, stres, regulasi siklus sel, proteolisis, dan apoptosis.

Buku ini tidak diperjualbelikan



Sumber: Frege & Uversky (2015)
Gambar 2.3 Struktur dan Organisasi Nukleus

Struktur lain yang juga terdapat di dalam nukleus adalah *Cajal bodies*, yang merupakan pusat aktivitas enzimatik dan modifikasi DNA, serta merupakan tempat penggabungan atau modifikasi mesin-mesin transkripsional, yang juga mengandung struktur mesin-mesin metilasi dan asetilasi serta *spliceosome*.

B. Fungsi Nukleus dalam Pembentukan Protein dan Regulasi Ekspresi Gen

Fungsi utama nukleus selain sebagai tempat DNA dan RNA adalah mengatur transkripsi dan ekspresi gen, serta untuk memindahkan RNA ke sitoplasma agar dapat ditranslasi menjadi protein sesuai kebutuhan sel. Transkripsi gen diatur oleh berbagai mekanisme, salah satunya melalui perubahan lingkungan mikro di dalam sel. Perubahan lokasi dan ikatan DNA pada area yang berbeda di dalam nukleus dapat memengaruhi interaksi antargen dan menyebabkan perubahan dinamis transkripsi dan translasi RNA sehingga terjadi regulasi alternatif protein.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Seperti telah dijelaskan sebelumnya, berbagai protein yang berada pada selubung nukleus (NE) berperan dalam organisasi kromatin, mengatur ekspresi gen, serta pengaturan posisi dan migrasi nukleus. NE juga berperan dalam mengatur relokasi area teritori kromatin pada matriks nuklear. Perubahan lokasi kromatin tersebut dapat memengaruhi aktivasi maupun inaktivasi ekspresi gen.

Nukleus juga memiliki berbagai mesin transkrispsi di dalamnya, begitu pula mesin yang berperan dalam degradasi atau penghancuran molekul seperti mRNA, untuk mempertahankan homeostasis dan regulasi transkripsi gen. Salah satu contoh mekanisme *crosstalk* antara transkripsi dan mesin penghancuran RNA yaitu melalui eksonuklease sitoplasmik Xrn1 (5'-3'), yang dapat memengaruhi transkripsi gen secara langsung maupun melalui regulasi pascatranskripsi oleh Nrg1. Contoh lainnya melibatkan protein Nab2, yang kadarnya diatur secara ketat melalui autoregulasi oleh eksosom nuklear. Protein ini diperlukan untuk perlindungan ekor poli(A) mRNA. Ketika lebih banyak mRNA keluar dari nukleus ke sitoplasma dengan berikatan pada Nab2, jumlah Nab2 di dalam nukleus akan menurun. Secara autoregulasi, kadar Nab2 pada nukleus yang berkurang menyebabkan terjadinya peningkatan jumlah penghancuran mRNA di dalam nukleus.

C. Fungsi Nukleus dalam Hubungannya dengan Mitokondria

Mitokondria (yang akan dibahas pada bab selanjutnya) tidak hanya berfungsi sebagai pusat produksi energi sel, tetapi juga berperan penting dalam regulasi metabolisme dan apoptosis. Hubungan fungsional antara mitokondria dan nukleus bersifat dua arah. Penurunan dan peningkatan aktivitas mitokondria yang dipengaruhi oleh regulasi nukleus disebut dengan *anterograde regulation*. Sebaliknya, sinyal yang diberikan mitokondria kepada nukleus untuk mengubah ekspresi gen nuklear sehingga mengubah fungsi seluler dan reprogram metabolisme sel disebut *retrograde response*. Kedua persinyalan ini disebut dengan komunikasi mitonuklear, yang berperan penting dalam mempertahankan homeostasis pada kondisi basal maupun adaptasi pada berbagai stresor.

Buku ini tidak diperjualbelikan

D. Fungsi Nukleus dalam Pembelahan dan Reproduksi Sel

Mitosis merupakan proses seluler penting dalam pembelahan sel. Informasi genetik pada nukleus harus dapat ditransmisi secara akurat dari sel induk ke sel anak melalui spindel mitotik. Spindel mitotik merupakan struktur dinamis yang tersusun atas mikrotubulus dan berasosiasi dengan sentrosom sebagai pusat pengorganisasian mikrotubulus. Spindel mitotik meluas dari sentrosom dan menangkap *kinetochores* yang terbentuk pada sentromer kromosom mitotik.

Sel eukariotik secara umum mengalami dua jenis mitosis, yaitu *closed mitosis* dan *open mitosis*. Pada *open mitosis,* NE harus dihancurkan agar *kinetochores* dapat ditangkap oleh mikrotubulus. Pada akhir fase mitosis, NE harus dapat disusun kembali pada permukaan kromosom anakan yang telah terpisah. Proses ini terjadi dengan inaktivasi kinase mitotik dan aktivasi *protein phosphatases* (PPase). Protein lainnya seperti RanGTP dan importin β, yang memediasi transportasi nukleo-sitoplasmik pada interfase, diperlukan untuk penggabungan spindel mitotik, segregasi kromosom, dan formasi NE. Di sini terlihat peran penting berbagai protein pada NE dalam proses pembelahan sel.

E. Kelainan Nukleus

Integritas selubung nuklear dapat dipengaruhi berbagai proses seluler. Selama **apoptosis**, lamina dan NPC menjadi target mesin apoptotik. Adanya gangguan pada permeabilitas dan pemecahan NE menjadi penyebab destruksi nukleus dan kematian sel. Contoh apoptosis ini tampak pada proses NETosis yang terjadi pada netrofil. Netrofil dengan "sukarela" menghancurkan selubung sel dan membran plasmanya sebagai respons terhadap infeksi untuk melepaskan DNA yang membentuk jala ekstraseluler untuk memerangkap patogen seperti bakteri. Selain itu, memberikan sinyal pada sistem imun untuk aktivasi respons imun bawaan.

Pada proses **penuaan,** nukleus mengalami perubahan morfologi dan molekuler yang berkontribusi terhadap penurunan fungsi sel. Abnormalitas yang sering ditemukan meliputi pembesaran nukleus, hilangnya bentuk sirkular, terbentuknya nukleus multilobular,

Buku ini tidak diperjualbelikan

munculnya invaginasi selubung nuklear, perubahan ukuran dan morfologi nukleolus, serta berkurangnya kepadatan heterokromatin. Perubahan ini berhubungan dengan penurunan kadar lamin B melalui peningkatan autofagi dan penurunan stabilitas RNA. Sebaliknya, penuaan sel juga menghambat perubahan lokalisasi lamin A/C, dengan penurunan ekspresi pada nukleoplasma dan secara bersamaan terjadi akumulasi pada tepi nukleus, sehingga terjadi penurunan tri-metilasi spesifik heterokromatin Lys^{9} pada histon H3 (Tri-Me-K9H3). Hal inilah yang menyebabkan perubahan bentuk NE. Penuaan juga dapat memengaruhi NPC sehingga terjadi kebocoran dan kehilangan pemisahan nukleus-sitoplasma.

Abnormalitas pada protein NE akibat **mutasi** sering kali berhubungan dengan fenotip klinis berbagai penyakit mencakup miopati otot skeletal, lipodistrofi, neuropati perifer, dan penuaan prematur. Salah satu contoh laminopati adalah *Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome* (HGPS) yang terjadi akibat mutasi titik pada gen Lamin A sehingga terjadi farnesilasi permanen disebut progerin yang menyebabkan penuaan prematur. Umumnya, kematian diakibatkan komplikasi aterosklerosis, seperti serangan jantung dan stroke pada usia remaja. Mutasi lainnya, seperti pada lamin A/C diketahui berhubungan dengan *lipoatrophic diabetes/lipodystrophy*, sindrom metabolik yang sering berkaitan dengan gangguan selubung inti sel.

Rangkuman

Nukleus merupakan organela terbesar di dalam sel yang berperan penting dalam sintesis DNA dan RNA. Organela ini diselubungi oleh membran lapis ganda yang disebut selubung nukleus (NE). NE mengandung berbagai protein penting untuk menyokong fungsi nukleus, seperti melindungi, mengatur organisasi genom, serta beradaptasi terhadap perubahan epigenetik dan lingkungan sel. NE diinervasi oleh kompleks pori nukleus (NPC), yang berperan dalam mengatur lalu lintas molekul antara nukleus dan sitoplasma. Ganguan pada struktur dan fungsi nukleus dapat menyebabkan berbagai penyakit, termasuk kelainan herediter, penyakit degeneratif, dan kanker.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Latihan Soal

1. Sebutkan bagian-bagian penyusun nukleus.
2. Jelaskan peran selubung nukleus pada transkripsi gen dan proses pembelahan sel.
3. Jelaskan mekanisme komunikasi dua arah antara nukleus dan mitokondria.
4. Sebutkan dua penyakit yang berkaitan dengan disfungsi nukleus.

Tindak Lanjut

1. Jika mahasiswa belum dapat menjawab latihan soal dengan baik (<50% jawaban benar), mahasiswa dianjurkan untuk mempelajari kembali Bab II hingga memahami konsep-konsep yang dibahas.
2. Jika mahasiswa telah mampu menjawab seluruh latihan soal dengan baik, mahasiswa dapat melanjutkan pada bab selanjutnya.

Daftar Pustaka

Adriaens, C., Serebryannyy, L. A., Feric, M., Schibler, A., Meaburn, K. J., Kubben, N., Trzaskoma, P., Shachar, S., Vidak, S., Finn, E. H., Sood, V., Pegoraro, G., & Misteli, T. (2018). Blank spots on the map: some current questions on nuclear organization and genome architecture. *Histochemistry and Cell Biology*, *150*(6), 579–592. https://doi.org/10.1007/s00418-018-1726-0

Alberts, B., Bray, D., Hopkin, K., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2014). *Essential cell biology* (4th ed.). Garland Science.

Alberts, B., Heald, R., Johnson, A., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2022). *Molecular biology of the cell* (B. Twitchell, Ed.; 7th ed.). W.W. Norton & Company.

Arifulin, E. A., Musinova, Y. R., Vassetzky, Y. S., & Sheval, E. V. (2018). Mobility of nuclear components and genome functioning.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Biochemistry (Moscow), *83*(6), 690–700. https://doi.org/10.1134/S0006297918060093

Barrett, K. E., Barman, S. M., Brooks, H. L., & Yuan, J. X.-J. . (2019). *Ganong's review of medical physiology* (26th ed.). McGraw-Hill Education.

Burla, R., La Torre, M., Maccaroni, K., Verni, F., Giunta, S., & Saggio, I. (2020). Interplay of the nuclear envelope with chromatin in physiology and pathology. *Nucleus*, *11*(1), 205–218. https://doi.org/10.1080/19491034.2020.1807084

Cau, P., Navarro, C., Harhouri, K., Roll, P., Sigaudy, S., Kaspi, E., Perrin, S., De Sandre-Giovannoli, A., & Lévy, N. (2014). Nuclear matrix, nuclear envelope and premature aging syndromes in a translational research perspective. *Seminars in Cell and Developmental Biology, 29*, 125–147. https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2013.12.002

Chi, Y. H., Chen, Z. J., & Jeang, K. T. (2009). The nuclear envelopathies and human diseases. *Journal of Biomedical Science*, Article 96. https://doi.org/10.1186/1423-0127-16-96

Frege, T., & Uversky, V. N. (2015). Intrinsically disordered proteins in the nucleus of human cells. *Biochemistry and Biophysics Reports*, *1*(1), 33–51. https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2014.11.003

Gaillard, M. C., & Reddy, K. L. (2017). The nuclear lamina and genome organization. In K. L. Schirmer & J. I. de las Heras (Eds.), *Nuclear architecture and dynamics* (pp. 321–343). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803438-5.00014-3

Gauthier, B. R., & Comaills, V. (2021). Nuclear envelope integrity in health and disease: Consequences on genome instability and inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(14). Article 7282. https://doi.org/10.3390/ijms22147282

Hall, J. E., & Hall, M. E. (2021). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (14th ed.). Elsevier.

Hetzer, M. W. (2010). The nuclear envelope. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *2*(3), a000539.https://doi.org/10.1101/cshperspect.a000539

Buku ini tidak diperjualbelikan

Jamali, T., Jamali, Y., Mehrbod, M., & Mofrad, M. R. K. (2011). Biochemistry and biophysics of nucleocytoplasmic transport in health and disease. In R. Jeon (Ed.), *International review of cell and molecular biology* (Vol. 287, pp. 233–286). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386043-9.00006-5

Kehlenbach, R. H., & Gerace, L. (2002). Analysis of nuclear protein import and export *in vitro* using fluorescent cargoes. In E. Manser & T. Leung (Eds.), *GTPase protocols: The Ras superfamily* (Metods in Molecular Biology, Vol. 189, pp. 189–201). Humana Press. https://doi.org/10.1385/1-59259-281-6:189

Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., Krieger, M., Bretscher, A., Ploegh, H., Amon, A., & Martin, K. C. (2016). *Molecular cell biology* (B. Cole, E. Champion, & H. Moffat, Eds.; 8th ed.). W. H. Freeman.

Lu, J., Wu, T., Zhang, B., Liu, S., Song, W., Qiao, J., & Ruan, H. (2021). Types of nuclear localization signals and mechanisms of protein import into the nucleus. *Cell Communication and Signaling*, *19*, Article 60. https://doi.org/10.1186/s12964-021-00741-y

Mimura, Y., & Imamoto, N. (2016). Nuclear organization (nuclear structure and dynamics). In R. A. Bradshaw & P. D. Stahl (Eds.), *Encyclopedia of cell biology* (Vol. 2, pp. 311–318). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394447-4.30053-7

Pemberton, L. F., & Paschal, B. M. (2005). Mechanisms of receptor-mediated nuclear import and nuclear export. *Traffic, 6*(3), 187–198. https://doi.org/10.1111/j.1600-0854.2005.00270

Roux, K. J., & Burke, B. (2007). Nuclear envelope defects in muscular dystrophy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)– Molecular Basis of Disease, 1772*(2), 118–127. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2006.08.005

Rynearson, A. L., & Sussman, C. R. (2011). Nuclear structure, organization, and oncogenesis. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, *42*(2), 112–117. https://doi.org/10.1007/s12029-010-9212-5

Buku ini tidak diperjualbelikan

Sawyer, I. A., & Dundr, M. (2017). Nuclear bodies. In K.L. Schirmer & J. I. de las Heras (Eds.), *Nuclear architecture and dynamics* (pp. 235–256). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803438-5.00010-6

Schmid, M., & Jensen, T. H. (2018). Controlling nuclear RNA levels. *Nature Reviews Genetics*, *19*(8), 518–529. https://doi.org/10.1038/s41576-018-0013-2

Shin, J. Y., Méndez-López, I., Wang, Y., Hays, A. P., Tanji, K., Lefkowitch, J. H., Schulze, P. C., Worman, H. J., & Dauer, W. T. (2013). Lamina-associated polypeptide-1 interacts with the muscular dystrophy protein emerin and is essential for skeletal muscle maintenance. *Developmental Cell*, *26*(6), 591–603. https://doi.org/10.1016/j.devcel.2013.08.003

Ungricht, R., & Kutay, U. (2017). Mechanisms and functions of nuclear envelope remodelling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *18*(4), 229–245. https://doi.org/10.1038/nrm.2017.19

Worman, H. J., Ostlund, C., & Wang, Y. (2010). Diseases of the nuclear envelope. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *2*(2), a000760. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a000760

Wubben, J. M., Atkinson, S. C., & Borg, N. A. (2020). The role of protein disorder in nuclear transport and in its subversion by viruses. *Cells*, *9*(12), Article 2654. https://doi.org/10.3390/cells9122654

Zuleger, N., Robson, M. I., & Schirmer, E. C. (2011). The nuclear envelope as a chromatin organizer. *Nucleus*, *2*(5), 339–349. https://doi.org/10.4161/nucl.2.5.17846

Buku ini tidak diperjualbelikan

Buku ini tidak diperjualbelikan

BAB III
Retikulum Endoplasma

Pendahuluan

Bab ini membahas struktur dan fungsi retikulum endoplasma sebagai salah satu Organela sel yang berperan penting dalam mempertahankan homeostasis seluler. Berbagai fungsi retikulum endoplasma akan diuraikan, termasuk perannya dalam proses pembentukan protein dan fungsinya sebagai tempat penyimpanan cadangan ion kalsium di dalam sel. Dengan demikian, pembaca dapat memahami kaitan berbagai penyakit dengan kelainan fungsi pada retikulum endoplasma.

Capaian Pembelajaran Mata Kuliah

Mahasiswa dapat menggambarkan dan menjelaskan struktur dan fungsi retikulum endoplasma dan hubungannya dengan penyakit.

Subcapaian Pembelajaran Mata Kuliah

Setelah mempelajari bab ini, mahasiswa mampu:

1. menyebutkan dan menjelaskan struktur retikulum endoplasma,
2. menjelaskan fungsi retikulum endoplasma dalam homeostasis sel,
3. menjelaskan contoh penyakit yang berkaitan dengan kelainan fungsi retikulum endoplasma.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Petunjuk bagi Mahasiswa

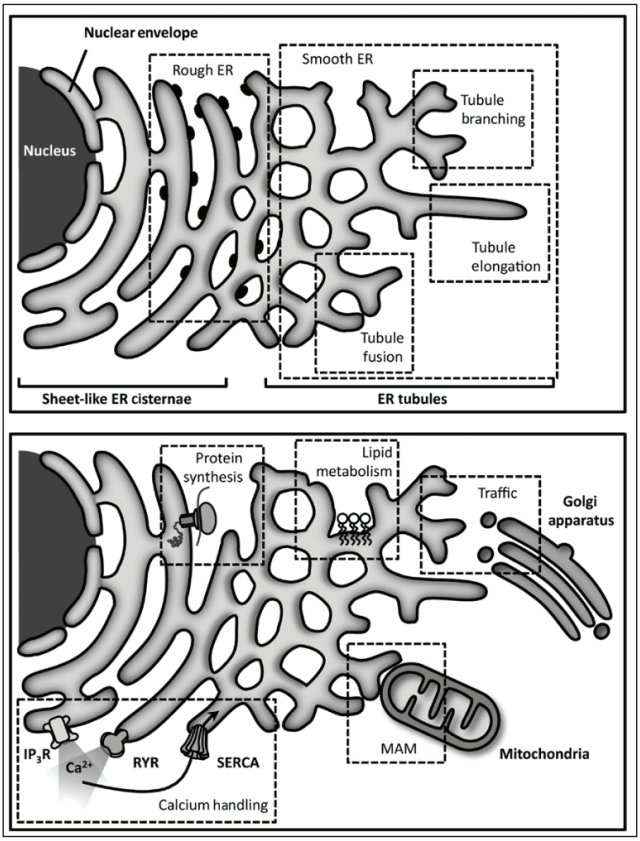
Sebelum mempelajari materi pada bab ini, mahasiswa diharapkan telah menguasai materi yang dibahas pada bab sebelumnya sebagai dasar untuk memahami struktur, fungsi, serta peran retikulum endoplasma dalam homeostasis sel dan kaitannya dengan berbagai penyakit.

A. Struktur Retikulum Endoplasma

Retikulum endoplasma (RE) merupakan organela yang kompartemennya meluas dari nukleus hingga sitosol. Berdasarkan strukturnya, RE dibedakan menjadi dua jenis, yaitu RE kasar (*Rough Endoplasmic Reticulum,* RER) yang ditempeli ribosom dan berbentuk lembaran; dan RE halus (*Smooth Endoplasmic Reticulum*, SER) yang tidak ditempeli ribosom dan berbentuk tabung. Umumnya, sel yang berperan dalam sekresi protein dalam skala besar akan memiliki RER yang cukup banyak, sementara sel yang mensintesis steroid dan sel-sel otot memiliki jumlah SER yang lebih banyak. Pada sebagian besar sel, RER dan SER tidak terpisah lokasinya di dalam sitoplasma. Namun, pada beberapa jenis sel, seperti hepatosit dan neuron, kedua jenis RE tersebut menempati wilayah sitoplasma yang relatif berbeda sesuai dengan spesialisasi fungsinya.

Kompartemen RE tersusun atas tiga domain utama, yaitu selubung nukleus (NE), sisterna (*sheet-like cisternae*), dan susunan tubulus poligonal (Gambar 3.1). Kedua bentuk RE, baik sisterna (lembaran) maupun tabung, sangatlah dinamis dan sering kali saling bertukar secara konsisten. RE berbentuk tubulus umumnya memiliki kemampuan berfusi, memanjang, dan membentuk percabangan secara dinamis di dalam sel. NE mengatur aliran informasi antara sitoplasma dan nukleoplasma dan tersusun atas lumen yang tertutup membran bilayer. Seperti yang sudah dibahas pada bab sebelumnya, NE melingkupi nukleus dengan inervasi NPC dan menjadi penambat kromatin pada bagian dalam membrannya. Selubung inti bagian dalam (INM) dan luar (ONM) merupakan membran sisternal datar yang besar, yang bertumpuk satu sama lain, dan dipisahkan oleh

Buku ini tidak diperjualbelikan



Sumber: Bravo *et al.* (2013)
Gambar 3.1 Struktur dan Fungsi Umum Retikulum Endoplasma

ruang membran antarnuklear (*Inter-Nuclear Membrane Space*, INS). Membran bilayer INM dan ONM ini bergabung satu sama lain pada pori nuklear (NPC) dan berperan sebagai saluran untuk difusi antara kompartemen inti dan sitoplasma.

Retikulum endoplasma menjalankan berbagai fungsi esensial dalam mempertahankan homeostasis sel. Salah satu fungsi utamanya adalah mengatur homeostasis ion kalsium melalui kerja terkoordinasi berbagai kanal ion, pompa, dan protein sawar. RE

Buku ini tidak diperjualbelikan

sangat penting pada sintesis protein dan lipid, serta pengendalian kualitas dan degradasi protein. RE juga bekerja sama dengan aparatus Golgi dalam pemrosesan "pertukaran" seluler yang penting dalam ekspor produk dari retikulum menuju lingkungan luar sel. RE juga meregulasi fungsi organela lainnya seperti mitokondria melalui interaksi dinamik pada zona yang disebut *mitchondria-associated membranes* (MAM), yaitu area kontak antara RE dan mitokondria pada mamalia, dan terlibat dalam homeostasis kalsium pada area ini.

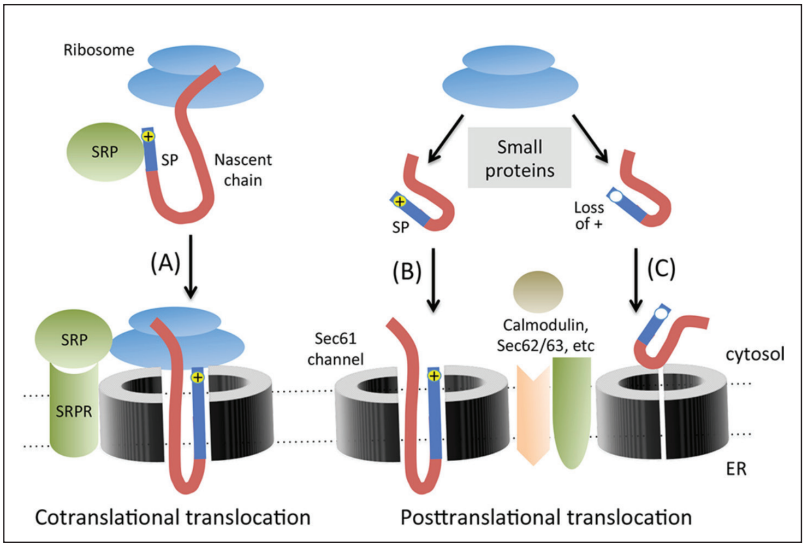
B. Fungsi Retikulum Endoplasma dalam Sintesis Protein dan Lipid

Protein yang telah dibentuk dan ditargetkan menuju RE dan Organela lainnya, ataupun yang akan disekresikan, harus dibentuk melalui RE, yaitu dengan proses **translokasi.** Proses ini diikuti oleh ***folding*** dan **penggabungan** polipeptida baru. Polipeptida yang baru saja dibentuk memiliki sinyal pada ujung N yang membawa polipeptida ini menuju RE. Sekuens sinyal ini dikenali oleh *Signal Recognition Particle* (SRP), yang terdiri dari enam polipeptida yang terikat pada RNA kecil, dapat ditemukan pada sitoplasma dan membran RE. Ketika SRP mengenali dan berikatan dengan sekuens sinyal polipeptida, terjadi jeda dalam translasi.

Selanjutnya, kompleks SRP-ribosom berpindah dari sitoplasma ke membran SER dan berikatan dengan reseptor SRP (SR). Segera setelah proses ini selesai, SRP dan SR dilepaskan sehingga translasi dapat berlangsung kembali. Pada saat yang sama, polipeptida baru tadi akan ditranslokasi oleh *translocon complex* (TC) yang dibentuk oleh lebih dari 25 polipeptida. Inti dari TC ini adalah Sec61, sebuah protein yang diperlukan untuk translokasi pada protein sekretorik maupun protein membran. Sec61 (*secretion 61*) tersusun atas tiga subunit, yaitu Sec61α, Sec61β, dan Sec61γ. Kompleks ini memiliki situs ikatan ribosomal dan strukturnya membentuk sebuah pori tempat polipeptida melintasi membran. Protein lainnya yang terlibat yaitu *translocation-associated membrane protein* (TRAM), yaitu protein integral komponen TC yang membantu proses translokasi

Buku ini tidak diperjualbelikan

beberapa prekursor seperti ppαF. Proses ini disebut dengan **translokasi ko-translasional**. Translokasi terjadi bersamaan dengan proses translasi oleh ribosom. Proses masuknya protein menuju RE juga dapat terjadi secara **post-translasional**. Proses ini terjadi secara independen dari SRP, baik pada sel jamur maupun sel mamalia. Pada proses ini, protein yang telah selesai dibentuk akan diarahkan menuju RE oleh *chaperone* sitoplasmik, seperti Hsp70, untuk mencegah pelipatan prematur. Setelah mencapai membran RE, protein dikenali oleh kompleks reseptor dan masuk ke dalam translokon. Di dalam lumen RE, *chaperone* membantu menarik protein untuk masuk dan mengalami pelipatan yang sesuai. Sebagai contoh, pada jamur, Sec62p, Sec63p, Sec71p, dan Sec72p membentuk suatu kompleks protein tertramerik yang berfungsi sebagai reseptor pada proses translokasi ini. Terdapat pula protein seperti Sec61 yang berperan sebagai *chaperone*.

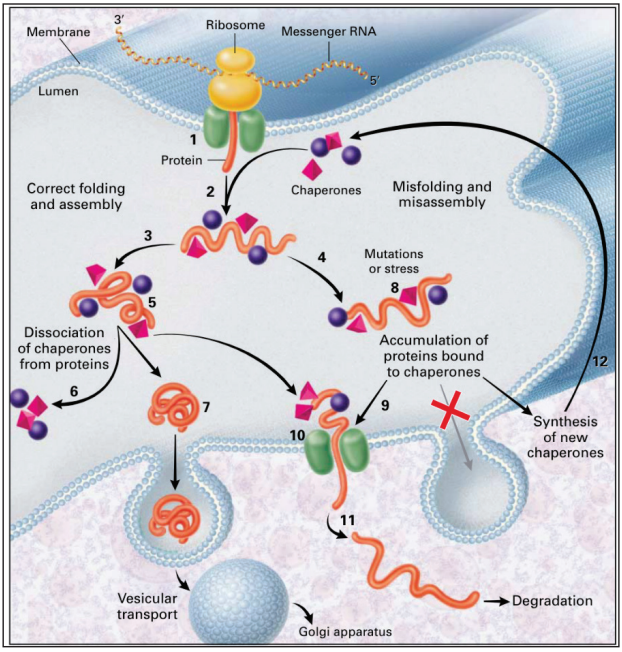


Sumber: Okamoto & Shikano (2018)

Gambar 3.2 Proses Translokasi Polipeptida Menuju Retikulum Endoplasma

Buku ini tidak diperjualbelikan

Setelah proses translokasi, tahapan berikutnya dalam sintesis protein adalah pelipatan (*folding*) dan penggabungan (*assembly*) polipeptida baru secara tepat. Untuk mendukung proses ini, RE menyediakan berbagai protein, seperti *protein disulfide isomerase* (PDI) dan ERp57, yaitu enzim golongan thiol oksidoreduktase yang mengatalisis formasi ikatan disulfida melalui kapasitas oksidatif yang disediakan oleh oksidoreduktasi 1 RE (ERO1). Protein penting lainnya adalah *glucose-regulated protein 78* (GRP78), sebuah *chaperone* dari keluarga *heat-shock protein* yang berfungsi mengenali, mengikat, dan menstabilkan protein yang tidak melipat dengan benar, dan berpartisipasi pada translokasi post-translasional. Protein yang mengalami mutasi maupun kesalahan pelipatan akan mengaktivasi *Unfolded Protein Response* (UPR) dan mengakibatkan degradasi hingga autofagi dan apoptosis.



Sumber: Kuznetsov & Nigam (1998)

Gambar 3.3 Proses Pelipatan dan Penyusunan Protein pada Kondisi Normal Maupun Mutasi/Stres

Buku ini tidak diperjualbelikan

Keterangan: Selama proses sintesis, baik protein sekretorik maupun membran akan ditranslokasi ke dalam lumen RE melalui kanal (1). Protein ini akan berikatan dengan chaperon (2) dan memulai proses pelipatan yang dibantu oleh *chaperone* dan enzim tertentu (3). Kemudian, terjadi proses pelipatan dan modifikasi pos-translasional (5), protein terdisosiasi (7) dari *chaperone* (6) dan ditransportasi menuju aparatus Golgi. Jika terjadi mutasi atau tidak terjadi pelipatan sempurna (4), protein ini akan berikatan dengan *chaperone* dan dipertahankan di dalam RE (8). Retensi ini juga merupakan sinyal untuk sintesis *chaperone* baru (12) dan berperan dalam survival seluler selama stres. Protein yang mengalami kesalahan pelipatan juga dapat ditransportasi menuju sitoplasma melalui kanal yang sama pada translokasi (9 dan 10), dan mengalami degradasi di sitoplasma (11).

Selain protein, lipid juga berperan penting dalam homeostasis seluler. Lipid dapat menyediakan sumber energi cadangan, berperan sebagai molekul sinyal, dan sebagai komponen utama penyusun membran plasma. RE berperan penting dalam biogenesis lipid, terutama dalam sintesis *glycerophospholipids* dan *sphingolipids*, komponen utama dari membran sel. Enzim pada RE seperti *glycerol-3-phosphate acetyltransferase-like* dan *1-acylglycerol-3-phosphate-O-acetyltransferase* mengubah gliserol dan asam lemak menjadi prekursor fosfolipid, seperti trigliserid dan *diacylglycerol phosphate* (DPG). Pada lumen RE, DPG mengalami defosforilasi oleh *phosphatidic acid phosphatases* untuk membentuk *diacylglycerol* (DG), yang dikonversi menjadi *phosphatidylcholine* dan *phosphatidylethanolamine*. Sementara *phosphatidylinositol* disintesis di dalam RE oleh *phosphatidylinositol synthase* dan berperan dalan proses persinyalan dan pengangkutan vesikel.

C. Fungsi Khusus Retikulum Endoplasma dalam Homeostasis Kalsium

Kalsium (Ca^{2+}) merupakan salah satu *second messenger* penting di dalam sel yang berperan dalam berbagai proses seluler, seperti sintesis protein, kontraksi otot, ekspresi gen, sekresi, siklus sel, metabolisme, dan apoptosis. Oleh karena itu, konsentrasi kalsium di dalam sitoplasma harus dapat diatur secara ketat.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Retikulum endoplasma (RE) merupakan organela yang berperan dalam homeostasis kalsium di dalam sel. Regulasi ini bergantung pada aktivitas beberapa protein transpor pada membran RE, yaitu: *sarcoplasmic/endoplasmic reticulum* Ca^{2+}*-ATPase* (SERCA) yang memompa ion kalsium dari sitoplasma menuju ke lumen RE; *ryanodine receptor* (RyR); dan *inositol 1,4,5-triphosphate receptor* (IP_3R) yang merupakan dua kanal kalsium yang berperan melepaskan ion kalsium dari lumen RE ke sitoplasma.

SERCA merupakan pompa ATPase tipe P yang mentranspor ion kalsium dari sitoplasma ke lumen RE melalui hidrolisis satu molekul ATP sehingga berperan mempertahankan kadar kalsium di dalam lumen RE. Sebaliknya, *ryanodine receptor* (RyR) merupakan kanal kalsium pada RE dan SER yang mengatur transien kalsium pada sel yang distimulasi. Terdapat tiga isoform RyR, yaitu RyR1, RyR2, dan RyR3. RyR1 terutama ditemukan pada otot rangka, RyR2 pada otot jantung, dan RyR3 pada serabut saraf dan sel yang tidak dapat dieksitasi. IP_3R merupakan protein tetramerik yang memindahkan ion kalsium dari lumen RE ke sitoplasma. Protein ini berperan dalam transien kalsium pada sel noneksitabel, pengaturan kadar kalsium nuklear, dan perpindahan kalsium dari RE ke mitokondria. IP_3R memerlukan adanya peningkatan level kalsium untuk diaktivasi oleh IP_3. Kalsium mengatur fungsi IP_3 melalui situs pengikatan kalsium, yang berbeda dari proses transportasi ion. Kadar kalsium yang rendah akan meningkatkan respons IP_3R dan tidak bergantung pada level IP3. Sementara itu, kadar kalsium yang tinggi akan menghambat aktivitas kanal ini. IP_3R juga berinteraksi dengan berbagai protein yang berperan dalam apoptosis, seperti caspase-3, calpain, dan cytochrome c sehingga berkontribusi dalam penentuan apoptosis sel.

Chaperone pengikat kalsium, seperti calreticulin dan calnexin, juga berperan dalam pengaturan homeostasis kalsium di dalam lumen RE. Protein-protein ini berperan sebagai penyangga (*buffer*) yang mengikat kalsium sehingga menjaga kalsium bebas di dalam lumen RE tetap rendah. Konsentrasi kalsium bebas di lumen RE berkisar

Buku ini tidak diperjualbelikan

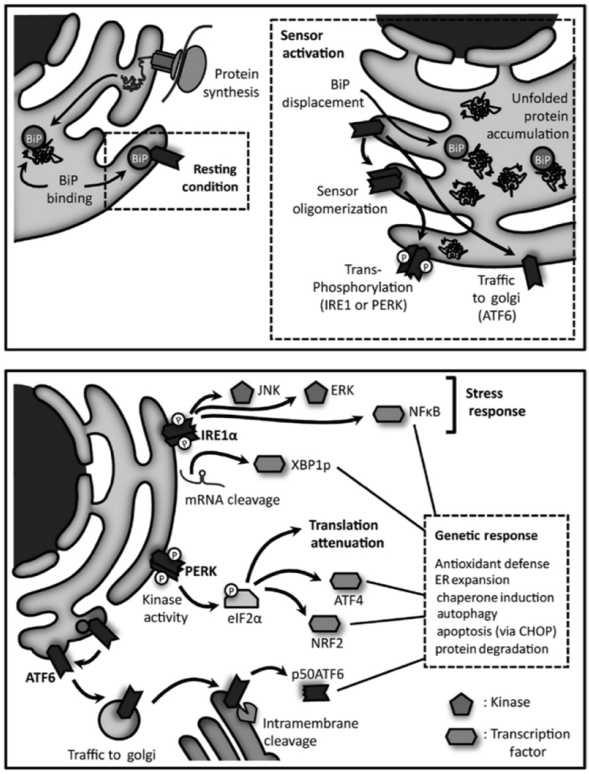
antara 5–500 μM, sedangkan konsentrasi total kalsium di lumen RE dapat mencapai sekitar 2 mM. Calreticulin mengikat kalsium melalui domain C-terminalnya yang memiliki kapasitas pengikatan tinggi. Pada retikulum sarkoplasma (RS), protein homolog calreticulin, yaitu calsequestrin, merupakan protein pengikat kalsium utama yang berperan penting dalam kontraksi otot melalui kemampuannya memodulasi fungsi RyR.

D. Stres Retikulum Endoplasma dan *Unfolded Protein Response* (UPR)

Perubahan homeostasis sel, termasuk pada RE, dapat memicu stres RE. Kondisi ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor, salah satunya adalah akumulasi protein yang tidak terlipat (*unfolded*) dan salah lipat (*misfolded*) di dalam lumen RE. Untuk mempertahankan kelangsungan hidup sel, homeostasis RE harus dipulihkan melalui aktivasi *unfolded protein response* (UPR). Respons ini bertujuan mengembalikan fungsi normal RE melalui berbagai mekanisme, antara lain meningkatkan ekspresi protein *chaperone* RE untuk mencegah agregasi protein dan memfasilitasi perbaikan pelipatan protein. Selain itu, jumlah protein yang masuk ke dalam RE juga akan direduksi oleh inhibisi proses translasi sementara. Volume RE juga meningkat yang diakibatkan oleh stimulasi sintesis lipid membran. Pada akhirnya, terjadi peningkatan degradasi *unfolded* protein oleh aktivasi *endoplasmic reticulum-associated* protein *degradation* (ERAD).

Terdapat tiga sensor utama aktivasi *unfolded protein response* (UPR), yaitu *protein kinase RNA-like ER kinase* (PERK), *inositol-requiring enzyme-1*α (IRE1α), dan *activating transcription factor 6* (ATF6). Pada Gambar 3.4 terlihat bahwa pada kondisi istirahat (bagian atas panel), sensor stres IRE1, PERK, dan ATF6 berinteraksi dengan BiP/GRP78. Akumulasi protein yang mengalami kesalahan pelipatan pada lumen RE memisahkan *chaperone* dari setiap sensor. Aktivasi IRE1 dan PERK melibatkan oligomerisasi dan transfosforilasi regio efektor sitoplasmanya. Sementara itu, aktivasi

Buku ini tidak diperjualbelikan



Sumber: Bravo et al. (2013)

Gambar 3.4 Persinyalan Stres Retikulum Endoplasma

ATF6 memerlukan transportasi menuju badan Golgi untuk dapat dipotong oleh S1P dan S2P.

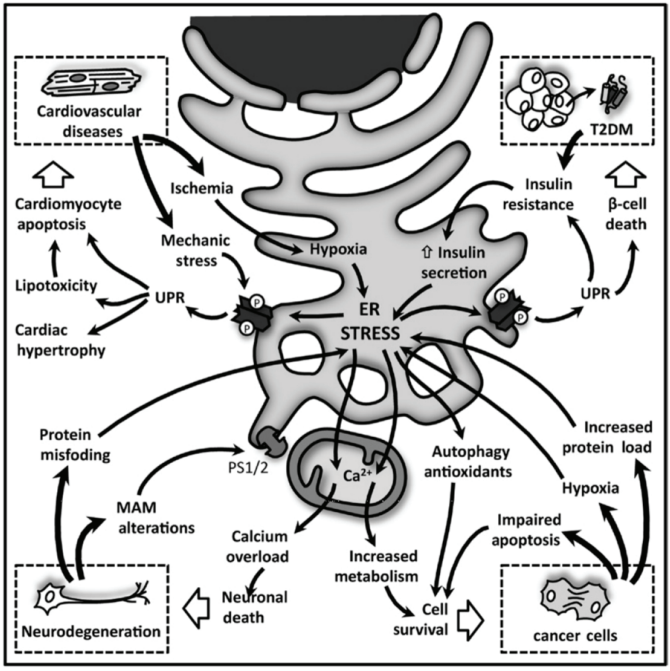
Ketiga sensor tersebut kemudian mengaktivasi beberapa faktor transkripsi, seperti *X-box binding protein 1* (XBP1), *activating transcription factor 4* (ATF4), p50ATF6, NF-κB, dan *C/EBP Homologous Protein* (CHOP), serta protein kinase, seperti *c-Jun N-terminal kinase* (JNK) dan AKT, yang menyebabkan aktivasi berbagai program genetik sebagai respons terhadap akumulasi protein *misfolded* ini. Respons ini melibatkan induksi *chaperone*, aktivasi jalur degradasi protein melalui proteasom dan autofagi,

Buku ini tidak diperjualbelikan

ekspansi RE, dan peningkatan pertahanan antioksidan. Selain itu, jalur PERK menghambat translasi mRNA secara umum melalui fosforilasi eIF2α. Jika homeostasis RE tidak dapat dipulihkan, respons UPR akan beralih mengaktifkan jalur apoptosis.

E. Retikulum Endoplasma dan Penyakit

Perubahan homeostasis pada RE, termasuk stres RE dan perubahan kalsium seluler, merupakan *hallmark* berbagai penyakit, seperti diabetes melitus tipe 2, resistensi insulin, penyakit kardiovaskular, dan penyakit Alzheimer. Berbagai penyakit ini juga ditandai oleh penurunan metabolisme seluler.



Sumber: Bravo *et al.* (2013)

Gambar 3.5 Patomekanisme Stres Retikulum dan Penyakit

Buku ini tidak diperjualbelikan

Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit multifaktorial yang berhubungan erat dengan obesitas, dislipidemia, disfungsi endotel, inflamasi, dan hipertensi. Penyakit ini ditandai oleh resistensi insulin perifer, gangguan regulasi produksi glukosa di hati, dan sekresi insulin yang tidak adekuat. Pada individu dengan obesitas dan resistensi insulin, ditemukan peningkatan ekspresi berbagai penanda stres RE pada hepatosit dan adiposit, seperti GRP78, XBP1. eIF2α terfosforilasi, dan JNK.

Terdapat hubungan kausal antara stres RE dan perkembangan penyakit metabolik seperti resistensi insulin dan DM tipe 2. Dari berbagai penelitian diketahui bahwa obesitas dapat menyebabkan stres RE. XBP-1 dapat berinteraksi dengan faktor transkripsi FOXO1, yang merupakan regulator utama glukoneogenesis sehingga ikatan ini menyebabkan degradasi proteasomal FOXO1. Oleh karena itu, overekspresi XBP1 hepatik menyebabkan penurunan kadar glukosa dan perbaikan toleransi glukosa. XBP1 berperan dalam regulasi kadar gula darah sebagai respons terhadap stres RE. Sebaliknya, reduksi protein ini menyebabkan peningkatan aktivasi JNK berkontribusi terhadap terjadinya resistensi insulin.

Pada DM tipe 2, terjadi peningkatan produksi insulin oleh sel β pankreas sebagai respons terhadap resistensi insulin. Kondisi ini meningkatkan kebutuhan sintesis insulin, yang bersama dengan peningkatan kadar asam lemak bebas dan hiperglikemia, yang kemudian mengaktivasi sinyal UPR pada sel β pankreas. Ditemukan adanya mutasi pada berbagai gen yang berkaitan dengan diabetes. Mutasi pada gen UPR, seperti *EIF2AK3* yang mengkode PERK dan gen *WSF1*, yang diduga sebagai faktor risiko perkembangan diabetes. Selain itu, tingginya gula darah juga berhubungan dengan peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan reduksi fungsi sel β pankreas.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Hipertrofi dan Gagal Jantung

Pada sel-sel otot, retikulum endoplasma disebut dengan retikulum sarkoplasma (RS). Pada kondisi peningkatan bebas tekanan (*pressure overload*), beban volume (*volume overload*), maupun stres mekanik yang menginduksi hipertrofi dan gagal jantung, terjadi stres RE disertai aktivasi UPR. Pada tingkat seluler, hipertrofi ditandai oleh peningkatan jumlah dan reorganisasi sarkomer, peningkatan sintesis protein, dan re-ekspresi gen yang umumnya ditemukan selama perkembangan embrio. Keseluruhan perubahan ini disertai dengan perubahan homeostasis kalsium, perubahan metabolisme sel, dan peningkatan sintesis protein, yang selanjutnya memicu stres RE dan mengaktivasi UPR. Aktivasi stres RE yang berlangsung berkepanjangan dapat menginduksi apoptosis, menyebabkan hilangnya fungsi kardiomiosit, dan berkontribusi terhadap progesi hipertrofi menjadi gagal jantung.

Neurodegenerasi

Pada sel saraf dan beberapa model penyakit neurodegeneratif, ion kalsium berperan penting sebagai *second messenger* dalam regulasi fungsi sinaps, pelepasan neurotransmiter, dan viabilitas sel. Pada kondisi basal, konsentrasi kalsium RE mencapai 300 μM, sedangkan konsentrasi kalsium sitosolik berkisar antara 5–50 nM. Beberapa *chaperone* RE memerlukan konsentrasi optimal ini untuk aktivitas *folding* dan maturasi protein. Selain itu, peningkatan abnormal kadar kalsium sitosolik dapat menginduksi apoptosis yang dimediasi oleh mitokondria melalui aktivasi protein seperti calcineurin atau akibat *calcium overload* pada mitokondria. Oleh karena itu, regulasi homeostasis kalsium antara RE dan sitosol berperan krusial dalam mempertahankan fungsi normal neuron.

Mari, kita bahas salah satu contoh penyakit neurodegeneratif yang banyak ditemukan terutama pada negara berkembang, yaitu penyakit Alzheimer. Pada penyakit ini terjadi gangguan persinyalan kalsium yang memengaruhi fungsi RE sehingga terjadi gangguan homeostasis kalsium dan mitokondria. Ganguan tersebut antara lain

Buku ini tidak diperjualbelikan

berupa peningkatan pelepasan kalsium yang dimediasi IP_3R pada fibroblas pasien dengan *sporadic Alzheimer disease* (SAD) maupun *familial Alzheimer disease* (FAD).

Sebagian besar kasus FAD disebabkan oleh mutasi titik pada gen dari dua homolog protein, yaitu *presenilin 1* (PS1) dan *presenilin* 2 (PS2). Kedua protein tersebut merupakan komponen penting kompleks γ-secretase yang bertanggung jawab untuk produksi peptida *amyloid β* (Aβ). γ-secretase merupakan kompleks protein membran yang berukuran besar dan terdiri atas empat jenis protein integral yang berbeda. Salah satunya adalah presenilin sebagai komponen katalitik utama. Mutasi ini menyebabkan gangguan kontrol kalsium oleh *presenilin* di RE, yang berdampak pada perubahan sensitivitas dan ekspresi RyR serta IP_3R, sekaligus memengaruhi aktivitas SERCA.

Kanker

Peningkatan kecepatan pembelahan sel pada kanker selama pertumbuhan tumor memerlukan peningkatan sintesis protein dan membran sel. Perubahan ini juga melibatkan peran dari mesin-mesin di dalam RE. Proliferasi sel kanker juga sering disertai kondisi hipoksia dan "kelaparan" sel. Sel kanker beradaptasi terhadap kondisi ini dengan mengaktivasi UPR, yang tentu saja menguntungkan bagi pertumbuhan sel kanker. Aktivasi UPR juga berkontribusi terhadap onkogenesis melalui respons inflamasi dan induksi *heat shock proteins*.

Pada kondisi stres RE, sensor ATF6 dan IRE1 menginduksi peningkatan ekspresi BiP/GRP78, yang berperan dalam mempertahankan homeostasis RE dan meningkatkan resistensi terhadap apoptosis melalui interaksinya dengan BIK dan caspase-7. Peningkatan ekspresi BiP/GRP78 telah dilaporkan berkorelasi dengan progresi berbagai jenis kanker, termasuk karsinoma lambung, melanoma, karsinoma hepatoseluler, dan kanker payudara.

Jalur *IRE1-XBP1* pada UPR juga berperan penting dalam mempertahankan kelangsungan hidup sel kanker pada kondisi hipoksia serta mendukung sifat malignannya. Jalur ini juga berperan dalam regulasi transkripsional VEGF, suatu faktor angiogenik yang

Buku ini tidak diperjualbelikan

diekspresikan tinggi pada berbagai jenis kanker. Peningkatan ekspresi VEGF berkontribusi terhadap angiogenesis, proteksi terhadap cedera iskemik, serta mendukung pertumbuhan tumor.

Rangkuman

Retikulum Endoplasma (RE) merupakan organela yang berperan penting dalam sintesis protein dan lipid. RE terdiri atas dua tipe, yaitu retikulum endoplasma kasar (RE kasar) dan retikulum endoplasma halus (RE halus), yang memiliki perbedaan morfologi dan fungsi. Secara struktural, RE tersusun atas tiga domain utama, yaitu selubung nukleus, sisterna, dan tubulus poligonal. Dalam sintesis protein, RE berperan sebagai tempat pelipatan, modifikasi, dan penggabungan polipeptida yang baru disintesis sebelum ditransportasikan ke badan Golgi. Proses ini melibatkan berbagai protein RE yang bekerja secara terkoordinasi untuk menjaga kualitas protein. Apabila terjadi kesalahan pelipatan atau pemrosesan protein, akan timbul stres RE yang mengaktifkan *Unfolded Protein Response* (UPR) yang bertujuan untuk mengembalikan protein pada struktur normalnya. Jika respons tersebut gagal mengatasi gangguan, sel dapat mengalami autofagi maupun apoptosis. Berbagai kelainan yang berkaitan dengan gangguan fungsi RE, yaitu diabetes melitus, penyakit metabolik, penyakit neurodegeneratif, hipertrofi dan gagal jantung, serta kanker.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Latihan Soal

1. Sebutkan struktur retikulum endoplasma (RE).
2. Jelaskan fungsi retikulum endoplasma dalam sintesis protein.
3. Jelaskan fungsi retikulum endoplasma dalam menjaga homeostasis kalsium.
4. Sebutkan tiga sensor stres retikulum endoplasma yang dapat mengaktivasi *Unfolded Protein Response* (UPR).
5. Sebutkan contoh penyakit yang disebabkan oleh gangguan homeostasis kalsium pada retikulum endoplasma.
6. Sebutkan dan jelaskan contoh penyakit yang berkaitan dengan adanya stres RE.

Tindak Lanjut

1. Jika mahasiswa belum dapat menjawab latihan soal dengan baik (<50% jawaban benar), mahasiswa dianjurkan mempelajari kembali Bab III.
2. Jika mahasiswa telah dapat menjawab seluruh pertanyaan dengan baik, mahasiswa dapat melanjutkan pembelajaran pada bab berikutnya.

Daftar Pustaka

Alberts, B., Bray, D., Hopkin, K., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2014). *Essential cell biology* (4th ed.). Garland Science.

Alberts, B., Heald, R., Johnson, A., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2022). *Molecular biology of the cell* (7th ed., B. Twitchell, Ed.). W.W. Norton & Company.

Barrett, K. E., Barman, S. M., Brooks, H. L., & Yuan, J. X.-J. (2019). *Ganong's review of medical physiology* (26th ed.). McGraw-Hill.

Basseri, S., & Austin, R. C. (2012). Endoplasmic reticulum stress and lipid metabolism: Mechanisms and therapeutic potential. *Biochemistry Research International*, *2012,* Article 841362. https://doi.org/10.1155/2012/841362

Buku ini tidak diperjualbelikan

Bravo, R., Parra, V., Gatica, D., Rodriguez, A. E., Torrealba, N., Paredes, F., Wang, Z. V., Zorzano, A., Hill, J. A., Jaimovich, E., Quest, A. F. G., & Lavandero, S. (2013). Endoplasmic reticulum and the unfolded protein response. Dynamics and metabolic integration. In *International review of cell and molecular biology* (Vol. 301, pp. 215–290). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407704-1.00004-2

Estébanez, B., De Paz, J. A., Cuevas, M. J., & González-Gallego, J. (2018). Endoplasmic reticulum unfolded protein response, aging and exercise: An update. *Frontiers in Physiology*, *9,* Article 1744. https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01744

Hall, J. E., & Hall, M. E. (2021). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (14th ed.). Elsevier.

Hapala, I., Marza, E., & Ferreira, T. (2011). Is fat so bad? Modulation of endoplasmic reticulum stress by lipid droplet formation. *Biology of the Cell*, *103*(6), 271–285. https://doi.org/10.1042/BC20100148

Kuznetsov, G., & Nigam, S. K. (1998). Folding of secretory and membrane proteins. *The New England Journal of Medicine*, *339*(24), 1688–1695. https://doi.org/10.1056/NEJM199812103392407

Li, T., Jiang, S., Lu, C., Hu, W., Ji, T., Han, M., Yang, Y., & Jin, Z. (2018). Snapshots: Endoplasmic reticulum stress in lipid metabolism and cardiovascular disease. *Current Issues in Molecular Biology*, *28*, 14–28. https://doi.org/10.21775/cimb.028.014

Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., Krieger, M., Bretscher, A., Ploegh, H., Amon, A., & Martin, K. C. (2016). *Molecular cell biology* (8th ed., B. Cole, E. Champion, & H. Moffat, Eds.). W. H. Freeman.

Miller, M. A., & Zachary, J. F. (2017). Mechanisms and morphology of cellular injury, adaptation, and death. In J. F. Zachary (Ed.), *Pathologic basis of veterinary disease* (6th ed., pp. 2–43). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35775-3.00001-1

Buku ini tidak diperjualbelikan

Miyamoto, Y., Yoneda, Y., & Oka, M. (2017). Protein transport between the nucleus and cytoplasm. In K. Rippe (Ed.), *Nuclear architecture and dynamics* (pp. 387–403). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803389-0.00014-8

Nicchitta, C. V. (2009). Cell biology: How to combat stress. *Nature*, *457*(7230), 668–669. https://doi.org/10.1038/457668a

Okamoto, Y., & Shikano, S. (2018). Positive zip coding in small protein translocation. *Journal of Biological Chemistry*, *293*(5), 1908–1909. https://doi.org/10.1074/jbc.H117.813568

Reid, D. W., & Nicchitta, C. V. (2015). Diversity and selectivity in mRNA translation on the endoplasmic reticulum. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *16*(4), 221–231. https://doi.org/10.1038/nrm3958

Buku ini tidak diperjualbelikan

BAB IV
Ribosom

Pendahuluan

Bab ini membahas mengenai struktur molekuler dan fungsi ribosom dalam pembentukan protein serta kaitannya dengan berbagai penyakit. Pemahaman yang mendalam mengenai disfungsi ribosom sangat penting sebagai dasar untuk memahami patomekanisme berbagai penyakit.

Capaian Pembelajaran Mata Kuliah

Mahasiswa mampu menggambarkan dan menjelaskan struktur dan fungsi ribosom serta menganalisis hubungannya dengan berbagai penyakit.

Subcapaian Pembelajaran Mata Kuliah

1. Menyebutkan dan menjelaskan struktur ribosom,
2. Menjelaskan fungsi ribosom dalam menjaga homeostasis sel,
3. Menjelaskan berbagai penyakit yang berkaitan dengan ganguan fungsi ribosom.

Petunjuk bagi Mahasiswa

Sebelum mempelajari materi pada bab ini, mahasiswa diharapkan telah menguasai materi pada bab sebelumnya.

Buku ini tidak diperjualbelikan

A. Struktur dan Biogenesis Ribosom

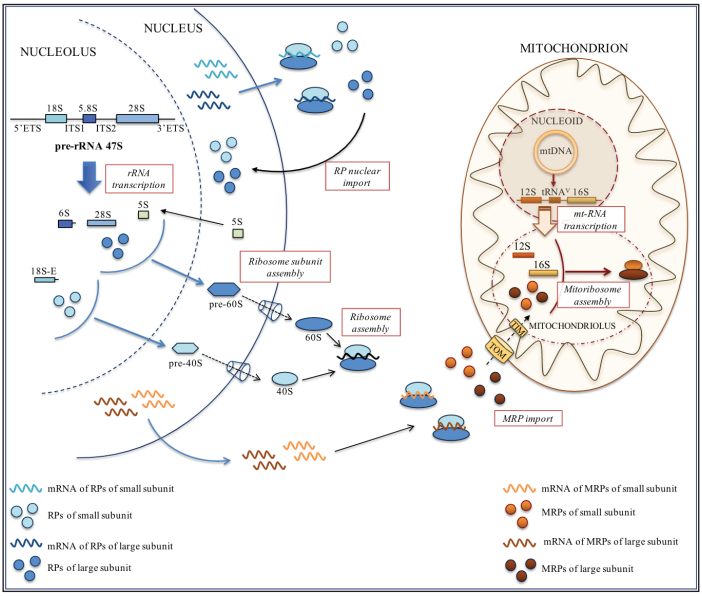
Secara umum, terdapat dua jenis ribosom, yaitu sitoribosom dan mitoribosom. Sitoribosom (*cytoribosome*) merupakan kompleks makromolekul ribonukleoprotein yang tersusun atas RNA ribosom (rRNA) dan protein ribosom, serta berperan penting dalam sintesis protein di sitosol. Sebaliknya, mitoribosom (*mitoribosome*) merupakan ribosom yang terdapat di dalam mitokondria dan berfungsi melakukan translasi protein yang berperan dalam sistem fosforilasi oksidatif.

Biogenesis sitoribosom dan mitoribosom melibatkan transkripsi, pemrosesan, modifikasi, dan perakitan RNA ribosom (rRNA) dengan protein ribosom melalui bantuan berbagai faktor biogenesis. Proses ini mengonsumsi energi utama di dalam sel sehingga sangat terkoordinasi dan sangat sensitif terhadap beberapa pemicu stres seluler. Pada mitokondria, pengaturan biogenesis mitoribosom sangat penting untuk respirasi seluler, suatu proses yang terkait dengan pertumbuhan dan proliferasi sel.

Pada sel eukariotik, ribosom sitosolik 80S tersusun atas dua subunit, yaitu subunit kecil 40Sdan subunit besar 60S. Subunit 40S mengandung 18S ribosomal RNA (rRNA) dan 33 protein ribosom sitosolik (CRP), serta berperan dalam pengikatan dan pembacaan *messenger* RNA (mRNA) serta pengenalan aminoasil-transfer RNA (*aminoacyl*-tRNA). Sementara itu, subunit 60S terdiri atas 5S, 5,8S, dan 28S rRNA dan 47 CRP, dan berperan mengatalisis pembentukan ikatan peptida melalui aktivitas *peptidyl transferase* selama proses translasi. Produksi ribosom terjadi di dalam nukleolus dan melibatkan berbagai komponen, antara lain RNA polimerase (RNA *Polymerase;* RNA Pol), rRNA, *small nucleolar RNA* (snoRNA), CRP, serta berbagai faktor yang berperan dalam regulasi, pemrosesan, perakitan, dan maturasi protein.

Proses perakitan pra-ribosom 90S berlangsung di nukleolus, kemudian mengalami pemisahan menjadi partikel pra-60S dan pra-40S (Gambar 4.1). Kedua partikel tersebut selanjutnya mengalami maturasi bersamaan melalui jalur independen dengan melibatkan

Buku ini tidak diperjualbelikan



Sumber: Pecoraro *et al*. (2021)
Gambar 4.1 Skematik Biogenesis Ribosom Sitosolik dan Mitokondrial

berbagai faktor perakitan (*assembly factors*, AF). Setelah itu, masing-masing partikel ditranspor ke sitoplasma untuk menjalani tahap maturasi akhir sehingga terbentuk ribosom 80S yang matur dan fungsional.

Biogenesis mitoribosom berlangsung pada kompartemen khusus di dalam matriks mitokondria yang terletak di dekat nukleoid DNA mitokondria (mtDNA), yaitu granula RNA atau *mitochondriolus*. Kompartemen ini mengandung enzim pemrosesan RNA, protein mitoribosom (*mitoribosomal proteins,* MRPs), serta berbagai protein lain yang diperlukan dalam proses biogenesis mitoribosom. MRPs dikodekan oleh genom nukleus. Setelah gen tersebut ditranskripsi, mRNA hasil transkripsi ditranspor melalui sitoskeleton menuju sitoribosom yang berasosiasi dengan permukaan mitokondria untuk diterjemahkan menjadi protein. Selanjutnya, MRPs yang baru dibentuk kemudian masuk ke dalam organela tersebut.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Tabel 4.1 Perbedaan Mitoribosom dan Sitoribosom Sel Manusia

Aspek	Mitoribosom	Sitoribosom
Lokasi	Terdapat di dalam matriks mitokondria	Tersebar di sitoplasma (bebas ataupun terikat pada membran RE)
Fungsi	Sintesis protein yang dikode oleh DNA mitokondria	Sintesis protein yang dikode oleh DNA nukleus
Komposisi rRNA	Subunit kecil: 12S rRNA Subunit besar: 16S rRNA	Subunit kecil: 18S rRNA Subunit besar: 28S; 5,8S; dan 5S rRNA
Rasio protein: rRNA	Rasio tinggi (75% protein: 25% rRNA)	Rasio rendah (50% protein: 50% rRNA)
Sensitivitas terhadap Antibiotik	Sensitif terhadap beberapa antibiotik bakteri, seperti kloramfenikol dan eritromisin	Tidak sensitif terhadap antibiotik bakteri; sensitif terhadap sikloheksimid

B. Fungsi Ribosom

Sebagaimana telah dijelaskan sebelumnya, ribosom merupakan mesin molekuler yang berperan dalam proses translasi RNA duta (mRNA) menjadi rantai polipeptida. Untuk menjelaskan fungsi tersebut, ribosom terdiri atas subunit besar yang mengandung *peptidyl transferase centre* (PTC) dan subunit kecil yang mengandung *mRNA decoding centre* (DC).

Sintesis protein berlangsung melalui empat tahap, yaitu inisiasi, elongasi, terminasi, dan daur ulang (*recycling*) ribosom. Pada tahap inisiasi kanonik, sitoribosom ditarik menuju mRNA dan mendeteksi kodon "*start*" pada regio 5' *untranslated* (5'UTR). Beberapa jalur diaktifkan pada tahap inisiasi untuk mengendalikan kecepatan sintesis protein, seperti jalur *mammalian or mechanistic target of rapamycin* (mTOR), *mitogen activated protein kinases* (MAPKs), dan

Buku ini tidak diperjualbelikan

integrated stress response (ISR). Pengaturan translasi mRNA berperan penting dalam pengaturan ekspresi gen selama perkembangan embrio maupun dalam mempertahankan fungsi jaringan dewasa.

C. Disfungsi Ribosom dan Penyakit

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa disfungsi ribosom berkaitan dengan berbagai penyakit, salah satunya adalah **hipertrofi jantung**. Hipertrofi jantung merupakan proses adaptif terhadap berbagai kondisi, seperti adanya kelebihan beban volume, kardiomiopati inflamasi, dan stimulasi yang berlangsung dalam jangka panjang. Salah satu mekanisme yang mendasarinya adalah gangguan pemrosesan *precusor ribosomal RNA* (*pre-rRNA*), yang menyebabkan abnormalitas pembentukan ribosom. Kondisi ini mengakibatkan perubahan struktur dan fungsi ribosom, mengganggu keseimbangan protein kardiak, dan menginduksi hipertrofi kardiak.

Penyakit jantung lainnya yang sering dijumpai adalah **infark miokardial** (MI), yaitu kondisi yang terjadi akibat sumbatan pada arteri koroner. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa disfungsi ribosom erat kaitannya dengan MI. Penurunan regulasi NCL (*Nucleolin*), rRNA, RPL9 dan RPL26 terlibat dalam MI yang diinduksi oleh disfungsi ribosom.

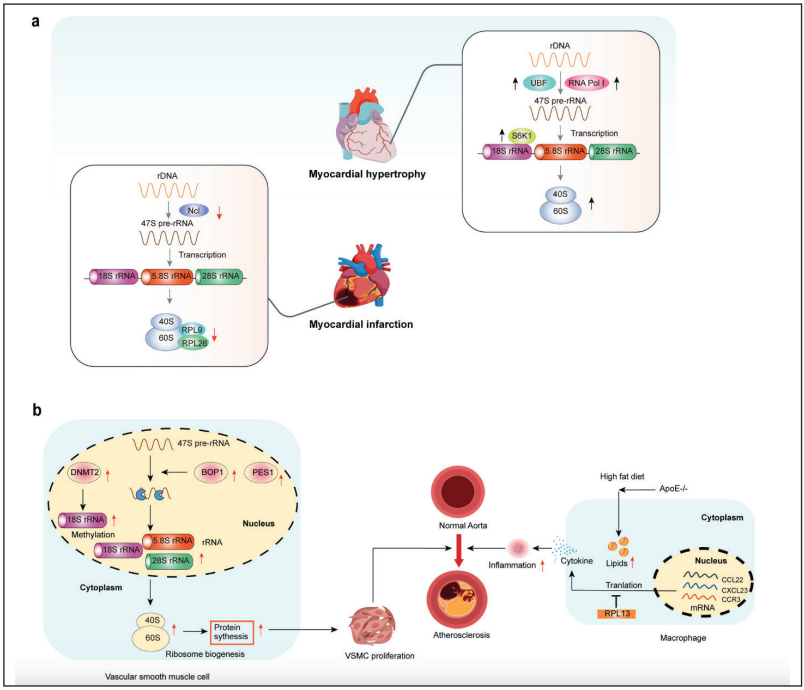
Penyakit pada sistem vaskular yang sering dijumpai adalah **aterosklerosis**, yaitu kondisi yang ditandai oleh adanya deposisi lipid pada lapisan intima dinding arteri sehingga menyebabkan peningkatan ketebalan dinding arteri tersebut. Kelainan ini sering kali menjadi dasar terjadinya penyakit jantung, seperti MI dan penyakit jantung koroner.

Biogenesis ribosom berperan penting dalam mengatur proliferasi dan diferensiasi sel melalui serangkaian proses yang meliputi sintesis rRNA, sintesis protein ribosomal, dan perakitan subunit ribosom hingga terbentuk ribosom matur. Salah satu tahap penting dalam proses ini adalah maturasi rRNA yang berhubungan dengan kompleks PeBow (PES1-BOP1-WDR12), yang mengikat *pre-rRNA* dan memfasilitasi pemrosesan 47S *pre-rRNA* menjadi 28S dan 5,8S rRNA matur.

Buku ini tidak diperjualbelikan

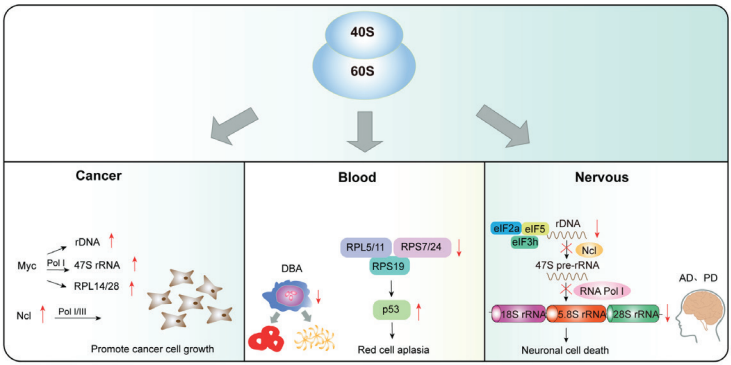
Pada arteri koroner pasien dengan aterosklerosis ditemukan terjadi peningkatan BOP1, yang disertai dengan hiperplasia neointimal akibat proliferasi sel otot polos vaskular (VSMC). Temuan ini menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi BOP1 dan PES1 dapat meningkatkan biogenesis ribosom sehingga mengakibatkan proliferasi abnormal sel otot polos vaskular dan aterosklerosis.

Aterosklerosis juga merupakan penyakit inflamasi kronis. Makrofag berperan penting dalam patogenesis penyakit ini melalui fagositosis droplet lipit yang menyebabkan terbentuknya *foam cells* (sel busa). Akumulasi *foam cells* pada dinding arteri memicu respons inflamasi yang berkelanjutan dan mempercepat progresivitas aterosklerosis. Secara skematis, keterlibatan ribosom dalam berbagai penyakit disajikan pada gambar berikut.



Sumber: Jiao *et al.* (2023)
Gambar 4.2 Ribosom dan Penyakit Kardiovaskular

Buku ini tidak diperjualbelikan



Sumber: Jiao *et al.* (2023)
Gambar 4.3 Ribosom dan Penyakit pada Manusia

Hubungan antara disfungsi ribosom dan penyakit pada manusia juga tampak pada **kanker**. Biogenesis aktif abnormal ribosom diperlukan sel kanker untuk membelah dan migrasi. Pada kanker, *MYC* meningkatkan regulasi transkripsi rDNA dengan mengaktivasi sintesis 47S *pre-RNA* dengan mediasi RNA polimerase I (RNA Pol I). Selain itu, NCL membantu pertumbuhan kanker dengan meningkatkan aktivitas RNA Pol I. Di sisi lain, protein ribosomal juga diketahui mengatur ekspresi berbagai onkogen dan gen penekan tumor sehingga berperan dalam pertumbuhan dan metastasis kanker.

Rangkuman

Ribosom merupakan organela yang berperan penting dalam sintesis protein dengan bertugas menerjemahkan urutan kodon pada mRNA menjadi rangkaian asam amino dan membentuk protein. Berdasarkan lokasinya, ribosom dibedakan menjadi dua jenis, yaitu sitoribosom dan mitoribosom. Ribosom sitosolik 80S tersusun atas dua subunit, yaitu subunit kecil 40S dan subunit besar 60S, yang bekerja secara terkoordinasi selama proses translasi. Pembentukan dan fungsi ribosom yang normal sangat penting untuk menjaga homeostasis sel. Sebaliknya, disfungsi ribosom dapat mengganggu sintesis protein dan berkontribusi terhadap terjadinya berbagai penyakit, seperti penyakit kardiovaskular, seperti hipertrofi jantung, infark miokardial, aterosklerosis, serta berbagai jenis kanker.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Latihan Soal

1. Sebutkan struktur penyusun ribosom.
2. Sebutkan empat fase sintesis protein yang berlangsung pada ribosom.
3. Jelaskan mekanisme patogenesis penyakit kardiovaskular akibat adanya disfungsi ribosom.

Tindak Lanjut

1. Jika mahasiswa belum dapat menjawab latihan soal dengan baik (<50% jawaban benar), mahasiswa dianjurkan untuk mempelajari kembali Bab IV sebelum melanjutkan ke bab berikutnya.
2. Jika mahasiswa telah mampu menjawab seluruh latihan soal dengan baik, mahasiswa dapat melanjutkan pembelajaran pada bab selanjutnya.

Daftar Pustaka

Abraham, K. J., Khosraviani, N., Chan, J. N. Y., Gorthi, A., Samman, A., Zhao, D. Y., Wang, M., Bokros, M., Vidya, E., Ostrowski, L. A., Oshidari, R., Pietrobon, V., Patel, P. S., Algouneh, A., Singhania, R., Liu, Y., Yerlici, V. T., De Carvalho, D. D., Ohh, M., … Mekhail, K. (2020). Nucleolar RNA polymerase II drives ribosome biogenesis. *Nature*, *585*(7824), 298–302. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2497-0

Alberts, B., Bray, D., Hopkin, K., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2014). *Essential Cell Biology* (4th ed.). Garland Science.

Alberts, B., Heald, R., Johnson, A., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2022). *Molecular Biology of the Cell* (7th ed., B. Twitchell, Ed.). W. W. Norton & Company.

Barrett, K. E., Barman, S. M., Brooks, H. L., & Yuan, J. X.-J. (2019). *Ganong's Review of Medical Physiology* (26th ed.). McGraw Hill.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Baßler, J., & Hurt, E. (2019). Eukaryotic ribosome assembly. *Annual Review of Biochemistry*, *88*, 281–306. https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-013118-110817

Behrmann, E., Loerke, J., Budkevich, T. V., Yamamoto, K., Schmidt, A., Penczek, P. A., Vos, M. R., Bürger, J., Mielke, T., Scheerer, P., & Spahn, C. M. T. (2015). Structural snapshots of actively translating human ribosomes. *Cell*, *161*(4), 845–857. https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.052

Hall, J. E., & Hall, M. E. (2021). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* (14th ed.). Elsevier.

Jiao, L., Liu, Y., Yu, X. Y., Pan, X., Zhang, Y., Tu, J., Song, Y. H., & Li, Y. (2023). Ribosome biogenesis in disease: New players and therapeutic targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *8,* 15. https://doi.org/10.1038/s41392-022-01280-y

Jobe, A., Liu, Z., Gutierrez-Vargas, C., & Frank, J. (2019). New insights into ribosome structure and function. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *11*(8), a032615. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a032615

Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., Krieger, M., Bretscher, A., Ploegh, H., Amon, A., & Martin, K. C. (2016). *Molecular Cell Biology* (8th ed. B. Cole, E. Champion, & H. Moffat, Eds.). W. H. Freeman.

Opron, K., & Burton, Z. F. (2019). Ribosome structure, function, and early evolution. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(1), 40. https://doi.org/10.3390/ijms20010040

Pecoraro, A., Pagano, M., Russo, G., & Russo, A. (2021). Ribosome biogenesis and cancer: Overview on ribosomal proteins. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(11), 5496. https://doi.org/10.3390/ijms22115496

Tahmasebi, S., Khoutorsky, A., Mathews, M. B., & Sonenberg, N. (2018). Translation deregulation in human disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *19*(12), 791–807. https://doi.org/10.1038/s41580-018-0034-x

Buku ini tidak diperjualbelikan

Buku ini tidak diperjualbelikan

BAB V
Aparatus Golgi

Pendahuluan

Bab ini membahas peran aparatus Golgi dan strukturnya. Fungsi utama organela ini dikaitkan dengan perannya dalam modifikasi postranslasional pada pembentukan protein. Aparatus Golgi juga berperan dalam proses infeksi di dalam sel.

Capaian Pembelajaran Mata Kuliah

Mahasiswa mampu menggambarkan dan menjelaskan struktur dan fungsi aparatus Golgi serta hubungannya dengan berbagai penyakit.

Subcapaian Pembelajaran Mata Kuliah

1. Menyebutkan dan menjelaskan struktur aparatus Golgi,
2. Menjelaskan fungsi aparatus Golgi dalam mempertahankan homeostasis sel,
3. Menjelaskan berbagai penyakit yang berkaitan dengan kelainan fungsi aparatus Golgi.

Petunjuk bagi Mahasiswa

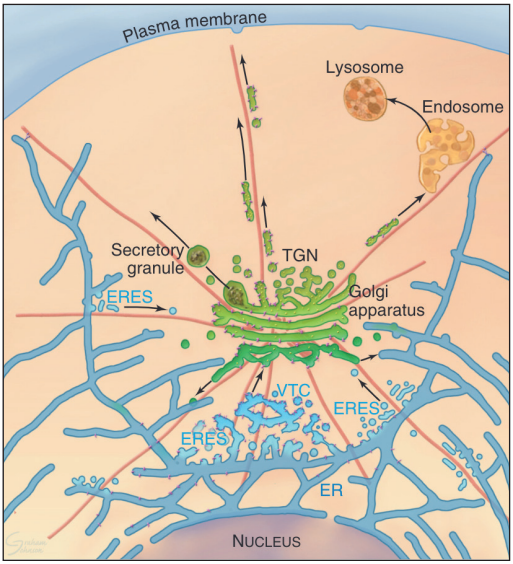
Sebelum mempelajari materi pada bab ini, mahasiswa diharapkan telah menguasai materi pada bab sebelumnya.

Buku ini tidak diperjualbelikan

A. Struktur Aparatus Golgi

Sel manusia, sebagai sel eukariotik, mentransportasikan protein yang baru disintesis untuk kebutuhan ruang ekstraseluler, membran plasma, dan sistem endositik/lisosomal melalui beberapa sistem fungsional, yaitu kompartemen terikat membran yang mencakup retikulum endoplasma (RE), aparatus/badan Golgi, dan perantara transportasi vesikular. Sistem membran sekretorik memfasilitasi sel untuk tiga fungsi utama, yaitu distribusi protein dan lipid yang disintesis oleh RE menuju permukaan sel dan lokasi lain di dalam sel, modifikasi dan/atau penyimpanan protein dan molekul lipid setelah keluar dari RE, serta membentuk serta mempertahankan identitas fungsi khas RE, aparatus Golgi, dan membran plasma.

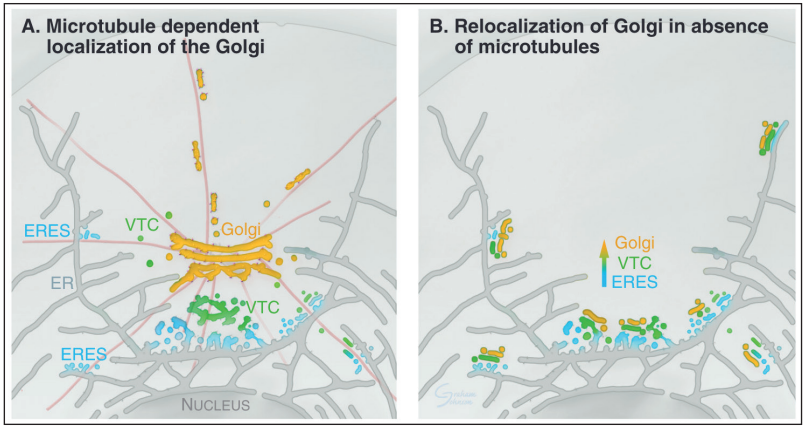
Pada bab ini, pembahasan difokuskan pada struktur dan fungsi aparatus Golgi sebagai bagian dari sistem membran sekretorik sel. Aparatus Golgi memiliki struktur menyerupai pita (*ribbon-like*



Sumber: Pollard *et al.* (2017)
Gambar 5.1 Sistem Membran Sekretorik

Buku ini tidak diperjualbelikan

structure) yang terletak bersebelahan dengan nukleus dan berada dekat dengan sentrosom. Organela ini tersusun atas tumpukan sisterna (*cisternae*) yang ditumpuk, diratakan, dan ditutupi membran sehingga menyerupai tumpukan panekuk (*pancake*). Tubulus dan vesikel di tepi sisterna menghubungkan setiap tumpukan sehingga menjadi satu struktur seperti pita. Pembentukan dan pemeliharaan struktur ini bergantung pada mikrotubulus (Gambar 5.2A). Jika mikrotubulus mengalami depolimerisasi secara eksperimental, struktur aparatus Golgi yang menyerupai pita akan mengalami reorganisasi menjadi tumpukan sisterna tunggal yang terletak di lokasi keluarnya vesikel dari RE (Gambar 5.2B).



A. Mikrotubulus (warna merah) menyebar dari sentrosom (garis merah) dengan ujung di pinggiran sel, berperan dalam menentukan posisi aparatus Golgi. Mikrotubulus ini berperan sebagai jalur pergerakan bagi *vesicular tubular carriers* (VTC) yang berasal dari retikulum endoplasma (ER). VTC ini mengangkut muatan sekretorik dan enzim Golgi menuju aparatus Golgi. Sementara transportasi retrograd enzim Golgi menuju ER tidak memerlukan mikrotubulus. Oleh karena itu, mikrotubulus mengalami disosiasi (gambar B), aparatus Golgi akan terbentuk kembali sebagai tumpukan terpisah di dekat titik ekspor ER (ERES). Hal ini terjadi akibat enzim Golgi yang mengalami siklus terakumulasi pada lokasi ini.

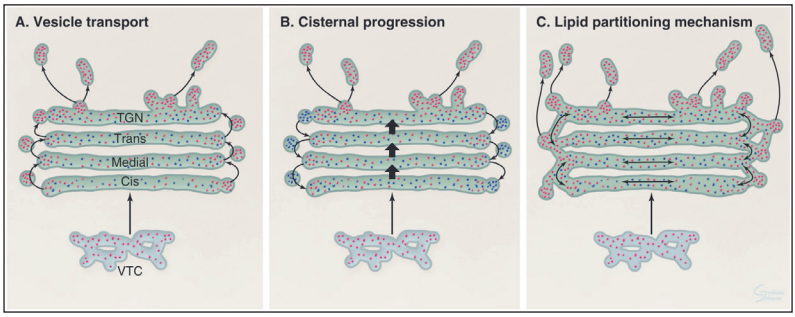
Sumber: Pollard *et al*., (2017)

Gambar 5 2 Distribusi Aparatus Golgi yang Dipengaruhi oleh Depolimerisasi Mikrotubulus.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Sisterna aparatus Golgi, baik pada sel hewan maupun tumbuhan, memiliki polaritas dari sisi *cis* ke *trans,* yang mencerminkan perjalanan muatan melalui organela. Protein dan lipid dari RE akan memasuki permukaan *cis* (sisi masuk) dari Golgi. Setelah melewati tumpukan sisterna, muatan akan keluar dari permukaan *trans* di seberang tumpukan. Proses penyortiran dan pengangkutan molekul berlangsung terutama pada permukaan *cis* dan *trans*, serta pada struktur tubular-vesikular yang menghubungkan antarsisterna.

Pada proses pengangkutan kargo di aparatus Golgi, baik berupa protein maupun lipid, terdapat tiga model yang menjelaskan mekanisme perpindahan molekul tersebut (Gambar 5.3). Model pertama adalah transpor vesikular, yang menggambarkan sisterna sebagai struktur yang relatif stabil. Pada model ini, kargo sekretorik berpindah dari satu sisterna ke sisterna lain melalui tumpukan di dalam tubulus atau vesikel, yang membentuk tunas dari satu sisterna dan melakukan fusi pada sisterna yang lain. Model kedua adalah progresi sisterna (*cisternal progression*), yaitu mekanisme yang menjelaskan bahwa kargo sekretorik ditranspor melewati tumpukan pada sisterna yang mengalami progresi. Sisterna baru dibentuk pada permukaan *cis* dan berprogres melewati tumpukan pada sisi *trans*. Sementara model ketiga adalah mekanisme partisi lipid. Pada proses ini terjadi partisi kargo protein menjadi domain lipid yang mengalami deplesi enzim aparatus Golgi sehingga memfasilitasi pemisahan dan keluarnya lipid dari Golgi.



Sumber: Pollard *et al.,* (2017)
Gambar 5.3 Model Pergerakan Kargo melalui Aparatus Golgi

Buku ini tidak diperjualbelikan

Aparatus Golgi merupakan salah satu organela yang paling dinamis di dalam sel karena ukuran, jumlah, dan morfologinya dipengaruhi oleh jumlah serta kecepatan pergerakan kargo yang melaluinya. Tidak terdapat kelas protein tertentu yang khusus berada di dalam organela ini. Protein integral membran, termasuk enzim pemroses dan SNARE (*soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment protein receptor*), secara terus-menerus keluar dan masuk ke dalam aparatus Golgi melalui jalur *membrane-trafficking* dari dan menuju RE. Selain itu, protein perifer membran, seperti Arf1 (*ADP-ribosylation factor 1*), *coatomer*, Rab (*Ras-related proteins from brain*), protein matriks, faktor penambat, dan GEF (*guanine nucleotide exchange factor*), selalu mengalami pertukaran antara membran aparatus Golgi dan sitoplasma.

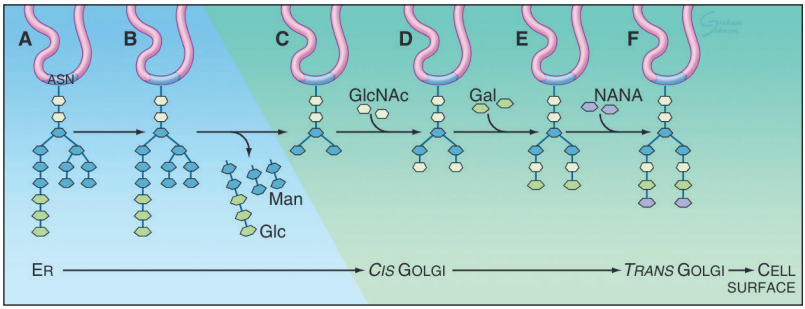
B. Fungsi Aparatus Golgi

Aparatus Golgi menjalankan tiga fungsi utama dalam sistem membran sekretorik, yaitu sebagai berikut.

1. Tempat produksi rantai karbohidrat pada glikoprotein, proteoglikan, dan polisakarida pada tumbuhan. Proses-proses tersebut penting untuk menghasilkan molekul yang siap menjalankan fungsi biologisnya, terutama pada permukaan sel.
2. Tempat menyortir protein untuk disampaikan menuju ke berbagai tujuan di dalam sel. Tujuan ini mencakup membran plasma, sekresi menuju eksterior sel, sistem endosom/ lisosom, maupun kembali menuju ke RE.
3. Tepat mensintesis sfingomielin (*sphingomyelin*) dan glikos-fingolipid (*glycosphingolipids*). Bersama kolesterol, kedua jenis lipid tersebut memengaruhi penyortiran protein di aparatus Golgi dan berkontribusi terhadap organisasi dan fungsi membran plasma.

Fungsi utama aparatus Golgi adalah melakukan glikosilasi, yaitu penambahan dan modifikasi rantai karbohidrat (glikan) pada protein dan lipid sehingga menghasilkan glikoprotein dan glikolipid. Sebagian besar protein dan lipid yang terdapat pada permukaan

Buku ini tidak diperjualbelikan



Sumber: Pollard *et al.,* (2017)

Gambar 5.4 Pemrosesan Oligosakarida di dalam Aparatus Golgi

sel, serta protein yang disekresikan ke luar sel, mengalami proses glikosilasi selama melewati aparatus Golgi. Glikan yang melekat pada molekul-molekul tersebut berperan penting dalam berbagai fungsi biologis, antara lain memediasi interaksi antarsel dan interaksi antara sel dan matriks ekstraseluler, mengatur pengangkutan intraseluler dan antarsel, serta berperan dalam proses persinyalan.

Glikosilasi di aparatus Golgi mencakup modifikasi terhadap oligosakarida berikatan-N (*N-linked oligosaccharides*) pada glikoprotein. Rantai gula yang terdiri atas 14 residu gula ditambahkan pada residu aspargin protein di RE. Di dalam Golgi, rantai gula ini mengalami modifikasi ekstensif pada beberapa sekuens. Proses diawali dengan penghilangan sebagian residu manosa (Man), diikuti penambahan residu *N*-asetilglukosamin (*N-acetylglucosamine,* GlcNAc), penghilangan residu manosa yang tersisa, penambahan residu fukosa (*fucose*, Fuc) dan *N*-asetilglukosamin tambahan, kemudian diakhiri dengan penambahan residu galaktosa (Gal) dan asam sialat (*N-acetylneuraminic acid*, NANA).

Selain mengalami penambahan monosakarida, banyak oligosakarida juga dimodifikasi lebih lanjut oleh enzim yang bertugas menambahkan gugus fosfat, sulfat, asetil, atau metil. Berbagai modifikasi ini berkontribusi pada diversitas residu glukosa pada permukaan sel dan berperan dalam fungsi spesifik pada rantai gula.

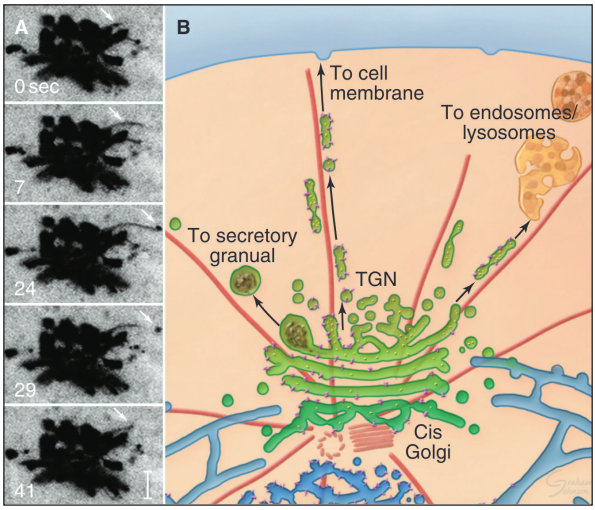
Buku ini tidak diperjualbelikan

Enzim-enzim di aparatus Golgi berperan penting dalam biosintesis dan pematangan glikoprotein serta glikolipid. Dua kelompok enzim utama yang terlibat adalah glikosiltransferase (*Glycosyltransferase*), yang berfungsi menambahkan residu gula tertentu ke rantai glikan, dan glikosidase (*glycosidase*), yang berfungsi menghilangkan residu gula secara spesifik selama proses pematangan glikan. Kedua kelompok enzim tersebut merupakan protein transmembran tipe II yang memiliki domain N-terminal sitoplasmik yang pendek, diikuti oleh satu segmen transmembran dan domain katalitik pada sisi luminal yang menghadap lumen sisterna Golgi.

Selain berperan dalam modifikasi protein, aparatus Golgi juga berfungsi dalam proses pemotongan prekursor protein agar dapat aktif berfungsi. Banyak protein, termasuk hormon peptida, harus dipotong menjadi fragmen aktif di dalam aparatus Golgi dan vesikel sekretorik. Protein ini umumnya disintesis sebagai prekursor besar dengan satu atau lebih hormon kecil yang tertanam di polipeptida yang panjang. Proteolisis pada Golgi berpengaruh pada kondisi *folding* akhir dan aktivitas berbagai protein.

Selain berperan dalam modifikasi protein, aparatus Golgi juga merupakan tempat utama biosintesis berbagai sfingolipid (*sphingolipids*), terutama sfingomielin (*sphingomyelin*) dan glikosfingolipid (*glycosphingolipids*), seperti glukosilseramida (*glucosylceramide*) dan galaktosilseramida (*galactosylceramide*). Salah satu enzim penting yang terdapat pada sisi luminal membran Golgi adalah sfingomielin sintase (*sphingomyelin synthase*), yang mengatalisis pembentukan sfingomielin melalui transfer gugus fosforilkolin (*phosphorylcholine*) dari fosfatidilkolin (*phosphatidylcoline*) ke seramida (*ceramide*). Reaksi ini melepaskan sinyal *lipid diacylglycerol* (DAG) pada prosesnya. Jika DAG ini mengalami akumulasi di aparatus Golgi, gugus fosforilkolin dapat ditransfer kembali dari sfingomielin ke DAG sehingga menghasilkan fosfatidilkolin dan seramida. Selanjutnya, DAG dapat dimetabolisme lebih lanjut melalui hidrolisis oleh enzim lipase.

Buku ini tidak diperjualbelikan



Ket.:Gambar A menunjukkan mikrograf fluoresensi sel yang mengekspresikan protein *vesicular stomatitis* G yang ditandai dengan fluoresens hijau (VSVG-GFP). Pada gambar tampak tubulus panjang yang kaya akan protein berlabel (panah) berasal dari aparatus Golgi. Tubulus tersebut kemudian terlepas dari aparatus Golgi dan bergerak menuju membran plasma. Gambar B memperlihatkan proses penyortiran dan pengemasan kargo di aparatus Golgi ke dalam berbagai karier transpor yang mengantar molekul menuju membran plasma, endosom/lisosom, atau granula sekretorik.

Sumber: Pollard *et al.*, (2017)

Gambar 5.5 Jalur pada Trans-Golgi Network

Mari kita kembali pada peran aparatus Golgi dalam transpor molekul. Setelah melewati rangkaian sisterna Golgi, kargo atau molekul keluar melalui sisi *trans* aparatus Golgi, yang dikenal sebagai Trans-Golgi Network (TGN). TGN berfungsi sebagai pusat penyortiran dan distribusi molekul menuju tujuan akhirnya.

Kargo yang melewati TGN akan didistribusikan oleh karier transpor menuju tiga lokasi intraseluler utama, yaitu (1) membran plasma dan lingkungan luar sel; (2) sistem endosomal/lisosomal; serta (3) permukaan sel terpolarisasi atau organela dan granula sekretorik. Pemilihan jalur transpor ini ditentukan oleh berbagai

Buku ini tidak diperjualbelikan

faktor, antara lain kemampuan protein untuk beragregasi, kebutuhan akan lingkungan lipid tertentu, serta keberadaan sinyal penyortiran (*sorting signals*) tertentu pada rantai polipeptidanya.

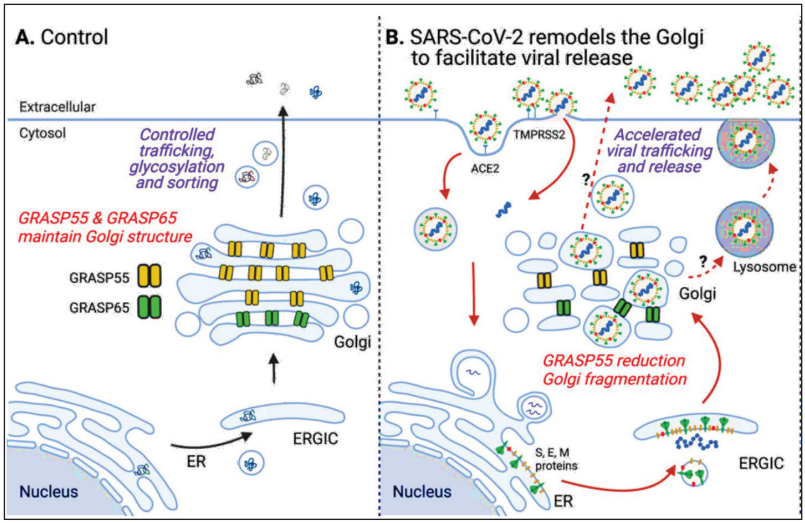
C. Aparatus Golgi dan Penyakit

Jika diperhatikan, judul Subbab ini bukan "Disfungsi Aparatus Golgi dan Penyakit", melainkan "Aparatus Golgi dan Penyakit". Pemilihan judul tersebut bukan tanpa alasan. Pada beberapa penyakit, terutama yang disebabkan oleh agen infeksi, aparatus Golgi justru dimodifikasi dan dimanfaatkan untuk perkembangan suatu penyakit.

Masih hangat dalam ingatan kita bagaimana infeksi COVID-19 berkembang menjadi pandemi global. Virus SARS-CoV-2, yang menginfeksi sel melalui interaksi antara protein *spike* dan reseptor ACE2, mampu memodifikasi fungsi aparatus Golgi untuk mendukung replikasi dan perakitan partikel virus di dalam sel inang. Dengan memanfaatkan jalur sekretorik sel, SARS-CoV-2 menjalankan proses replikasi, perakitan, dan pelepasan virion secara efisien. Pada tahap awal infeksi, tiga protein nonstruktural Nsp3, Nsp4, dan Nsp6, merombak RE sehingga terbentuk vesikel bermembran ganda (*double-membrane vesicles,* DMV) yang menjadi tempat berlangsungnya replikasi RNA virus. Selanjutnya, virion dirakit dan bertunas ke dalam lumen *ER-Golgi intermediate compartment* (ERGIC) dan aparatus Golgi. Pada kompartemen ini, protein *spike* mengalami modifikasi pascatraslasi berupa glikosilasi dan pemotongan oleh enzim furin, yang penting untuk menghasilkan virion matang dengan kemampuan infeksi yang optimal.

Seperti yang telah dibahas sebelumnya, aparatus Golgi berperan penting dalam *membrane trafficking*, pemrosesan, dan penyortiran protein. Agar fungsi-fungsi tersebut dapat berlangsung dengan baik, aparatus Golgi memerlukan dua protein struktural utama, yaitu *Golgi reassembly and stacking protein 55* (GRASP55) dan *Golgi reassembly and stacking protein 65* (GRASP65). Deplesi kedua protein ini menyebabkan fragmentasi aparatus Golgi sehingga mengganggu fungsi normalnya. Kondisi tersebut juga berpengaruh pada fungsi sel lainnya, seperti perlekatan sel, migrasi, dan pertumbuhan.

Buku ini tidak diperjualbelikan



Ket.: A. Pada sel sehat, pembentukan struktur aparatus Golgi berperan sebagai mekanisme kontrol dalam proses glikosilasi penyortiran protein. B. pada infeksi SARS-COV-2, virus menyebabkan fragmentasi aparatus Golgi yang dikaitkan dengan penurunan ekspresi GRASP55 sehingga meningkatkan maturasi dan pelepasan virus. *Remodeling* aparatus Golgi ini diperlukan untuk mendukung siklus hidup virus.
Sumber: Wang & Gandy, 2022
Gambar 5.6 *Remodeling* aparatus Golgi pada Infeksi SARS-CoV-2.

Pada infeksi SARS-CoV-2, fragmentasi aparatus Golgi merupakan salah satu perubahan yang dimanfaatkan virus untuk memfasilitasi pelepasan virion dari sel inang. Selain itu, deplesi GRASP juga meningkatkan interaksi antara protein spike SARS-CoV-2 dan reseptor ACE2, suatu proses yang diperantarai oleh heparan sulfat.

Sekali lagi, perlu dipahami bahwa aparatus Golgi berperan penting dalam mengatur transpor serta modifikasi protein dan lipid. Oleh karena itu, disfungsi organela ini dapat menyebabkan gangguan lokasi dan akumulasi protein, serta gangguan proses glikosilasi yang berkontribusi terhadap berbagai penyakit degeneratif, seperti penyakit Parkinson, maupun gangguan neurodevelopmental (NDD).

Buku ini tidak diperjualbelikan

Hambatan pergerakan vesikular oleh *α-synuclein* memengaruhi neuron penghasil dopamin dan neuromodulator, sementara fragmentasi dan defek pada aparatus Golgi menyebabkan jalur apoptotik selama mekanisme patologis. Defek dan fragmentasi aparatus Golgi juga diketahui berkontribusi terhadap progresi kanker sehingga perubahan struktur dan fungsi organela ini menjadi salah satu fokus utama penelitian biomedis.

Penyakit lainnya yang berkaitan dengan gangguan fungsi aparatus Golgi adalah *congenital disorders of glycosylation* (CDG), yaitu sekelompok kelainan genetik yang disebabkan oleh gangguan proses glikosilasi. CDG memiliki spektrum manifestasi klinis yang luas, termasuk abnormalitas skeletal, seperti dismorfisme kraniofasial, anomali tungkai, kontraktur sendi, dan anomali tulang belakang. Selain itu, CDG juga berkaitan dengan penurunan kepadatan mineral tulang (BMD) yang meningkatkan risiko osteoporosis dan fraktur. Penurunan BMD pada CDG diduga disebabkan oleh berbagai mekanisme, antara lain disrupsi pada glikosilasi protein matriks, perubahan metabolisme kalsium, gangguan fungsi osteoblas dan osteoklas yang mengganggu keseimbangan pembentukan serta resorpsi tulang, serta disregulasi berbagai faktor yang berperan dalam mempertahankan homeostasis tulang.

Rangkuman

Aparatus Golgi merupakan bagian dari sistem membran sekretorik yang tersusun atas tumpukan sisterna (*cisternae*) dan saling terhubung oleh tubulus serta vesikel pada bagian tepinya. Organela ini berperan penting dalam modifikasi, penyortiran, dan pengemasan protein serta lipid sebelum didistribusikan ke tujuan akhirnya. Selain itu, aparatus Golgi juga berfungsi dalam modifikasi protein dan lipid, tempat sortir protein, dan sintesis sfingomielin dan glikosfingolipid. Aparatus Golgi juga memiliki berbagai enzim yang salah satunya berperan dalam proteolisis untuk mengaktivasi prekursor protein. Gangguan struktur maupun fungsi aparatus Golgi dapat menghambat transpor dan pemrosesan molekul di dalam sel

Buku ini tidak diperjualbelikan

sehingga berkontribusi terhadap berbagai penyakit, misalnya infeksi SARS-CoV-2.

Latihan Soal

1. Sebutkan tiga fungsi utama aparatus Golgi.
2. Jelaskan struktur aparatus Golgi.
3. Jelaskan bagaimana *remodeling* aparatus Golgi berperan dalam siklus infeksi SARS-Cov-2.

Tindak Lanjut

1. Jika mahasiswa belum dapat menjawab latihan soal dengan baik (<50% jawaban benar), mahasiswa dianjurkan untuk mempelajari kembali Bab V.
2. Jika mahasiswa telah mampu menjawab seluruh pertanyaan dengan baik, mahasiswa dapat melanjutkan ke bab berikutnya.

Daftar Pustaka

Alberts, B., Bray, D., Hopkin, K., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2014). *Essential cell biology* (4th ed.). Garland Science.

Alberts, B., Heald, R., Johnson, A., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2022). *Molecular biology of the cell* (7th ed.; B. Twitchell, Ed.). W. W. Norton & Company.

Bajaj, R., Warner, A. N., Fradette, J. F., & Gibbons, D. L. (2022). Dance of the Golgi: Understanding Golgi dynamics in cancer metastasis. *Cells*, *11*(9). Article 1484. https://doi.org/10.3390/cells11091484

Barrett, K. E., Barman, S. M., Brooks, H. L., & Yuan, J. X.-J. (2019). *Ganong's review of medical physiology* (26th ed.). McGraw-Hill.

Brandizzi, F., & Barlowe, C. (2013). Organization of the ER-Golgi interface for membrane traffic control. *Nature Reviews Molecular Cell Biology, 14*(6), pp. 382–392. https://doi.org/10.1038/nrm3588

Buku ini tidak diperjualbelikan

Gómez, D. J. (2023). Untangling the microscopic world of organelles, cells, tissues, and organs: A focus on the dysfunctional Golgi apparatus in disease research. *Biology and Life Sciences Forum*, *21*, Article 15. https://doi.org/10.3390/blsf2023021015

Grünewald, S., Matthijs, G., & Jaeken, J. (2002). Congenital disorders of glycosylation: A review. *Pediatric Research*, *52*(5), 618–624. https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000031921.02259.35

Hall, J. E., & Hall, M. E. (2021). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* (14th ed.). Elsevier.

Iacobescu, G. L., Corlatescu, A.-D., Popa, M., Iacobescu, L., Cirstoiu, C., & Orban, C. (2024). Exploring the implications of Golgi apparatus dysfunction in bone diseases. *Cureus*, *16*(3), e56982. https://doi.org/10.7759/cureus.56982

Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., Krieger, M., Bretscher, A., Ploegh, H., Amon, A., & Martin, K. C. (2016). *Molecular Cell Biology* (B. Cole, E. Champion, & H. Moffat, Eds.; 8th ed.). W. H. Freeman.

Pollard, T. D., Earnshaw, W. C., Lippincott-Schwartz, J., & Johnson, G. T. (2017). Secretory membrane system and Golgi apparatus. In *Cell Biology* (3rd ed., pp. 351–376). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-34126-4.00021-9

Wang, Y., & Gandy, S. (2022). The Golgi apparatus: Site for convergence of COVID-19 brain fog and Alzheimer's disease? *Molecular Neurodegeneration*, *17*(1), Article 67. https://doi.org/10.1186/s13024-022-00568-2

Ysrafil, Y., Pratiwi, S. E., & Cornillot, E. (2023). *Application of genetic engineering in COVID-19*. In D. Barh & V. Azevedo (Eds.), *Omics approaches and technologies in COVID-19* (pp. 219–237). Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91794-0.00021-4

Zhang, X., & Wang, Y. (2016). GRASPs in Golgi structure and function. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* , *3*, Article 84. https://doi.org/10.3389/fcell.2015.00084

Buku ini tidak diperjualbelikan

Buku ini tidak diperjualbelikan

BAB VI
Mitokondria

Pendahuluan

Bab ini membahas struktur, biogenesis, dan fungsi mitokondria sebagai organela utama penghasil energi sel. Selain berperan dalam sintesis adenosin trifosfat (ATP), mitokondria juga berperan penting dalam mengatur apoptosis, respons sel terhadap stres seluler, dan mekanisme pertahanan terhadap infeksi. Disfungsi mitokondria menyebabkan berbagai penyakit, salah satunya adalah kanker.

Capaian Pembelajaran Mata Kuliah

Mahasiswa dapat menggambarkan dan menjelaskan struktur, biogenesis, dan fungsi mitokondria serta menganalis hubungan mitokondria dengan berbagai penyakit.

Subcapaian Pembelajaran Mata Kuliah

1. Menyebutkan dan menjelaskan struktur dan biogenesis mitokondria,
2. Menjelaskan fungsi mitokondria dalam menjaga homeostasis sel,
3. Menganalisis hubungan disfungsi mitokondria dengan berbagai penyakit disertai contoh kasus.

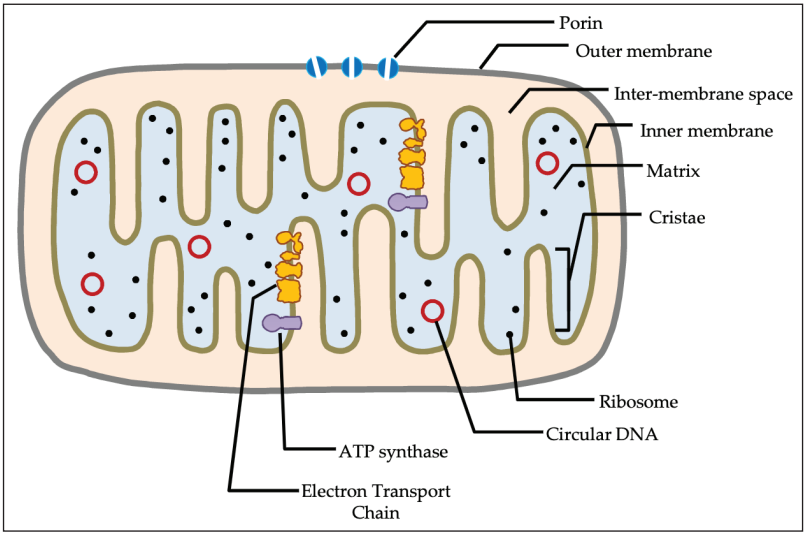
Petunjuk bagi Mahasiswa

Sebelum mempelajari materi pada bab ini, mahasiswa diharapkan telah menguasai materi pada bab sebelumnya.

Buku ini tidak diperjualbelikan

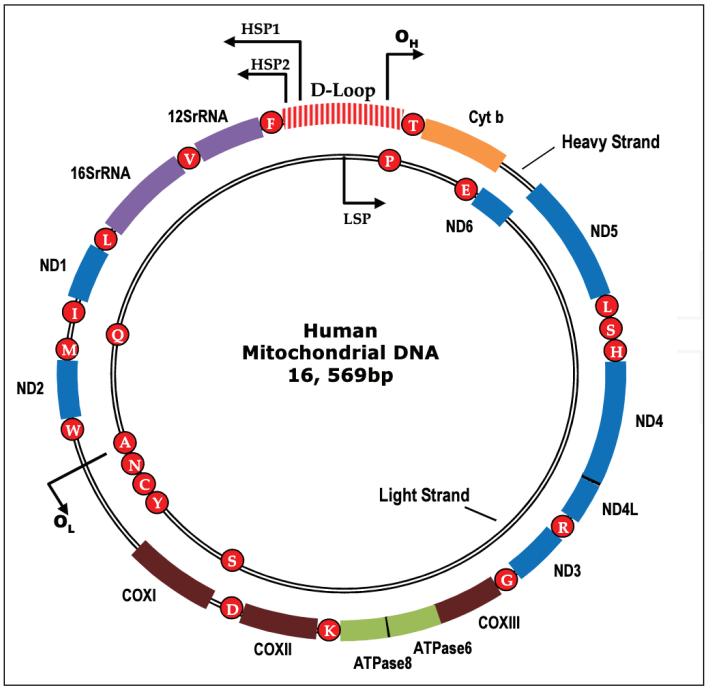
A. Struktur dan Biogenesis Mitokondria

Mitokondria merupakan organela yang diselubungi oleh dua membran, yaitu membran luar yang membatasi ruang intermembran dan membran dalam yang membatasi matriks mitokondria. Setiap membran dan kompartemennya memiliki susunan dan fungsi protein yang berbeda. Membran luar mengandung protein porin yang membentuk kanal nonspesifik sehingga memungkinkan molekul dengan massa molekul kurang dari 5.000 Da, termasuk berbagai metabolit yang diperlukan untuk sintesis ATP, melewati membran tersebut. Protein yang terdapat di ruang intermembran berperan dalam sintesis ATP. Namun, ketika dilepaskan ke dalam sitoplasma, beberapa protein tersebut akan menstimulus apoptosis. Sementara itu, matriks mitokondria merupakan tempat berlangsungnya oksidasi asam lemak, siklus asam sitrat, dan sintesis protein mitokondria.



Sumber: Yusoff *et al*. (2015)
Gambar 6.1 Struktur Mitokondria

Buku ini tidak diperjualbelikan



Genom mitokondria merupakan DNA untai ganda berbentuk sirkular yang mengkode 13 subunit esensial rantai respirasi. ND1-ND6 dan ND4L mengkode tujuh subunit kompleks I, CYT b mengkode satu subunit kompleks III, COX I-COX III mengkode tiga subunit katalitik utama dari kompleks IV, dan ATPase6 dan ATPase8 mengkode dua subunit dari kompleks V. Pada gambar juga tampak dua gen ribosomal RNA (12S rRNA dan 16S rRNA) dan 22 gen RNA transfer (warna merah, digambarkan dengan huruf tunggal asam amino) yang diperlukan dalam sintesis protein mitokondria. F, *Phenylalanine*; V, *Valine*; L, *Leucine*; I, *Isoleucine*; Q, *Glutamine*; M, *Methionine*; W, *Tryptophan*; A, *Alanine*; N, *Asparagine*; C, *Cysteine*; Y, *Tyrosine*; S, *Serine*; D, *Aspartic acid*; K, *Lysine*; G, *Glycine*; R, *Arginine*; H, *Histidine*; E, *Glutamic acid*; T, *Threonine*; P, *Proline*. *Displacement loop* (D-loop), atau regio kontrol nonkoding mengandung promoter untuk transkripsi dari rantai L (LSP) dan H (HSP1 dan HSP2) dan origin replikasi dari rantai H (O_H). Sementara, origin replikasi untuk rantai L terlihat sebagai O_L.

Sumber: Yusoff *et al*. (2015)

Gambar 6.2 Genom Mitokondria (mtDNA).

Buku ini tidak diperjualbelikan

Pertumbuhan mitokondria dimulai dengan memasukan sebagian besar proteinnya dari sitoplasma, disertai sintesis internal sebagian protein oleh mitokondria sendiri dan mereplikasi genomnya. Selain mengalami pertumbuhan, mitokondria juga bersifat dinamis karena mengalami pembelahan (*fission*) dan peleburan (*fusion*) antarmitokondria. Keseimbangan antara proses pembelahan dan peleburan tersebut berperan penting dalam menentukan jumlah, distribusi, dan fungsi mitokondria di dalam sel.

Struktur penting lain yang dibahas dalam bab ini adalah genom mitokondria. Berbeda dengan organela lainnya, mitokondria memiliki genom sendiri yang dikenal sebagai mtDNA, yang terpisah dari DNA nuklear. MtDNA merupakan molekul DNA rantai ganda berbentuk sirkular tertutup yang terdiri atas 16.569 pasang basa (Gambar 6.2).

Genom mitokondria mengandung 37 gen yang mengkode mRNA untuk 13 polipeptida yang merupakan bagian dari empat sampai lima kompleks enzim yang terlibat dalam sistem fosforilasi oksidatif, 22 tRNA dan 2 rRNA (komponen mitoribosom spesifik) yang diperlukan untuk sintesis polipeptida. Berbeda dengan DNA nuklear, mtDNA tidak memiliki intron seperti DNA nuklear. Polipeptida ND1 hingga ND6 dan ND4L merupakan subunit pada kompleks I; sitokrom b merupakan bagian dari kompleks III; COX I, COX II, dan COX III merupakan subunit katalitik kompleks IV; dan ATPase 6 dan 8 merupakan subunit kompleks V (F_0F_1 ATP sintase). *Heavy strand* merupakan rantai koding utama dan mengkode 2 rRNA, 14 tRNA, dan 12 polipeptida. Sementara, *light strand* mengkode 8 tRNA dan satu polipeptida, yaitu subunit ND6 (NADH-*dehydrogenase*).

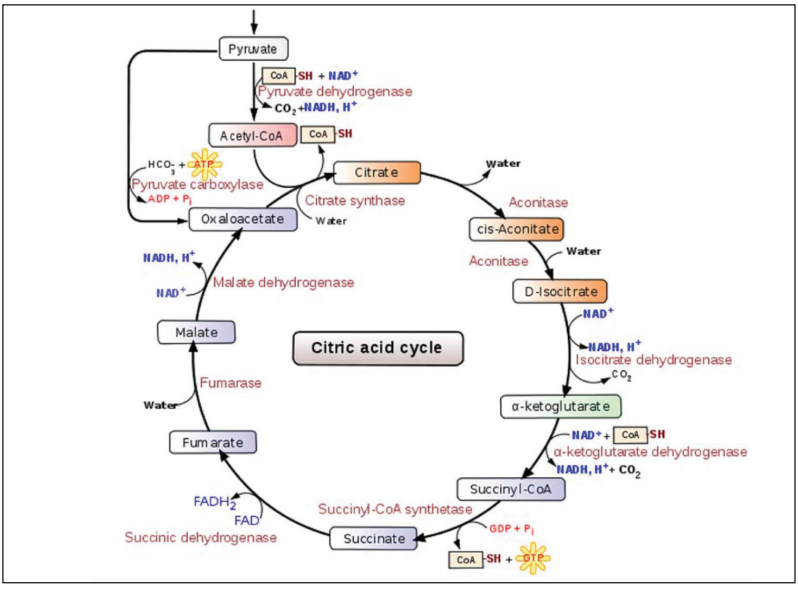
B. Sintesis ATP oleh Mitokondria

Mitokondria memanfaatkan energi yang didapatkan dari ikatan kimia nutrien untuk membentuk gradien proton melewati membran dalam mitokondria. Gradien proton ini menyebabkan sintase ATP tipe F atau kompleks V untuk menghasilkan ATP dari *adenosine diphosphate* (ADP) dan fosfat anorganik (Pi). Enzim pada membran dalam dan

Buku ini tidak diperjualbelikan

matriks, bekerja sama dengan pompa, karier, dan protein transpor elektron pada membran dalam untuk memindahkan elektron serta proton, melewati membran dalam yang bersifat impermeabel. Proses ini disebut proses *chemiosmosis* klasik. Hipotesis *chemiosmosis* menyatakan bahwa ion hidrogen (H^+ atau proton) ditransfer dari matriks mitokondria keluar dari membran dalam menuju ruang intermembran, tempat transpor elektron terjadi melalui serial reaksi reduksi-oksidasi yang menghasilkan gradien elektrokimia. Mari, kita bahas proses ini.

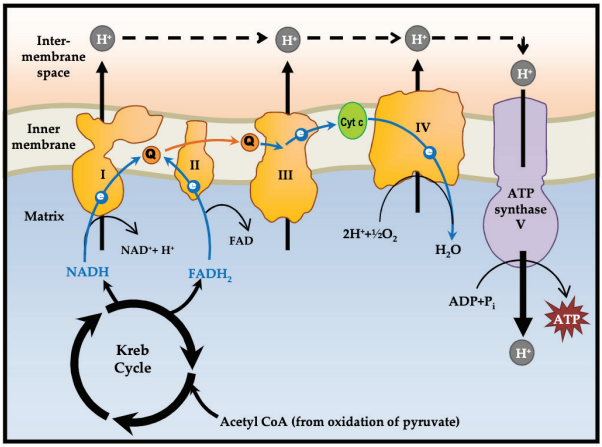
Fungsi utama mitokondria adalah menghasilkan energi bagi sel melalui sintesis ATP. Energi tersebut berasal dari proses konversi energi (respirasi) di dalam sel melalui rantai transpor elektron dan mekanisme kompleks fosforilasi oksidatif (*oxidative phosphorylation*, OXPHOS). Proses ini menghasilkan ATP menggunakan energi yang diperoleh dari transfer elektron pada sistem transpor elektron dan terjadi oleh adanya *chemiosmosis*.



Sumber: Korla & Mitra (2013)

Gambar 6.3 Siklus Asam Sitrat atau Siklus Krebs

Buku ini tidak diperjualbelikan



Kompleks I-IV yang terlibat dalam rantai elektron ditunjukkan dengan protein berwarna kuning. Sementara itu, kompleks V (ATP sintase) yang berperan dalam pembentukan ATP dari ADP ditunjukkan dengan warna ungu. Sumber: Yusoff *et al*. (2015)

Gambar 6.4 Mekanisme Fosforilasi Oksidatif

Agar proses OXPHOS ini berjalan, diperlukan tahap pertama yaitu siklus asam sitrat atau siklus Krebs yang memerlukan piruvat, yang dibentuk di sitosol selama glikolisis (pemecahan karbohidrat). Piruvat ini ditranspor melalui dual membran mitokondria dan masuk menuju matriks. Molekul piruvat kemudian dikonversi menjadi dua senyawa karbon asetil koenzim A (asetil KoA). Reaksi dekarboksilasi oksidatif ini dikatalisis oleh kompleks piruvat dehidrogenase. Asetil KoA kemudian mengalami serangkaian reaksi yang dikatalisis secara enzimatik, dikenal sebagai siklus asam sitrat, yang menyelesaikan proses oksidasi karbon dan menghasilkan akseptor elektron agar siklus terus menerus berjalan. Oksidasi asetil KoA dalam siklus asam sitrat (disebut juga siklus Krebs atau siklus asam trikarboksilat, TCA) dikatalisis oleh berbagai enzim yang berada pada matriks mitokondria. Selama proses ini, pelepasan elektron yang dihasilkan ditransfer ke ko-enzim, NAD+ dan FAD untuk membentuk NADH dan FADH2. Kemudian, NADH dan FADH2 ini mentransfer

Buku ini tidak diperjualbelikan

elektron menuju akseptor elektron pada rantai transpor elektron di membran dalam mitokondria. Pada proses ini, koenzim Q (*ubiquinon*) dan sitokrom c juga terlibat dalam OXPHOS, berperan sebagai pembawa elektron bergerak di antara kompleks di membran dalam mitokondria (Gambar 6.4)

Elektron dari NADH ke kompleks I atau FADH2 ke kompleks II (pada rantai elektron) diteruskan ke koenzim Q. Kemudian, elektron menuju kompleks III yang mentransfer elektron ke sitokrom c, lalu menuju kompleks IV dan terakhir menuju ½ O_2 untuk memproduksi H_2O. Selama proses lewatnya elektron melalui kompleks-kompleks ini, energi yang dilepaskan oleh rantai transpor elektron digunakan untuk memompa proton keluar dari matriks mitokondria menuju ruang intermembran melalui kompleks I, III, dan IV, serta menghasilkan gradien elektrokimia. Kemudian, gradien elektrokimia ini menyebabkan proton masuk kembali ke matriks melalui pori di kompleks V (ATP sintase), menggunakan energi yang dilepaskan untuk mengkatalisis sintesis ATP dari ADP dan fosfat.

C. Peran Mitokondria dalam Apoptosis

Apoptosis atau dikenal dengan kematian sel terprogram, merupakan proses fisiologis yang penting dalam perkembangan dan homeostasis pada organisme multiseluler, memerlukan peran dari mitokondria. Adanya sinyal apoptosis menyebabkan permeabilisasi membran mitokondria dan menyebabkan pelepasan sitokrom c, yang mengaktivasi kaspase. Aktivasi ini menyebabkan kondensasi kromatin, fragmentasi nuklear, dan sel mengalami fragmentasi. Kemudian, dieliminasi oleh makrofag tanpa adanya induksi peradangan.

D. Mitokondria dan Infeksi

Pada infeksi virus, mitokondria turut berperan dalam mendeteksi keberadaan virus. *Mitochondrial antiviral signaling protein* (MAVS) merupakan protein yang terlokalisasi pada membran luar mitokondria. MAVS berperan sebagai pusat pengaturan jalur *retinoic acid-inducible gene I* (RIG-I)-like receptor (RLR), yang merupakan

Buku ini tidak diperjualbelikan

bagian dari *pattern recognition receptors* (PRR). Aktivasi RLR selanjutnya memicu produksi sitokin proinflamasi dan interferon tipe I.

Sementara pada infeksi bakteri, sel inang akan menghasilkan ROS sebagai mekanisme pertahanan terhadap metabolisme yang mengalami gangguan dan pertumbuhan bakteri intraseluler. ROS dapat menimbulkan kerusakan pada lipid, protein, dan asam nukleat patogen. Akan tetapi, pada beberapa bakteri dapat memanfaatkan ROS dan mempertahankan produksi ROS intraseluler untuk pertumbuhannya. Oleh karena itu, dinamika mitokondria, seperti pembelahan (*fission*) mitokondria, merupakan faktor penting untuk mengeliminasi sel yang terinfeksi dan mereduksi penyebaran bakteri antarsel. Sebagai contoh, infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) sebagai penyebab tuberkulosis dapat menginduksi fusi mitokondria pada fase nonpatogenik, sehingga meningkatkan produksi ATP dan menghambat apoptosis, serta meningkatkan survival bakteri. Sementara itu, pada fase patogenik, terjadi perombakan mitokondria yang menyebabkan gangguan membran luar mitokondria, pelepasan sitokrom c, dan nekrosis. Kondisi tersebut dapat meningkatkan terjadinya penyebaran bakteri.

E. Mitokondria dan Kanker

Terdapat berbagai penyakit yang dikaitkan dengan perubahan jumlah maupun fungsi mitokondria, salah satunya adalah **kanker**. Dalam kaitannya dengan fungsi mitokondria dalam pengaturan apoptosis, defek pada proses ini berkontribusi terhadap instabilitas genomik dan tumorigenesis. Disfungsi rantai respirasi dapat memicu maupun menghambat apoptosis. Pada kanker, defek respirasi mitokondria dapat menyebabkan aktivasi jalur *survival* yang dimediasi oleh Akt sehingga meningkatkan resistensi terhadap kematian sel dan kemampuan bertahan hidup sel kanker.

Pada tahun 1930-an, seorang peneliti Jerman, Dr. Otto H. Warburg melaporkan adanya perubahan respirasi mitokondria pada kanker. Sel kanker menunjukkan adanya peningkatan laju glikolisis

Buku ini tidak diperjualbelikan

meskipun kadar oksigen tinggi. Fenomena ini dikenal dengan efek Warburg. Sel kanker lebih bergantung pada glikolisis anaerob dibandingkan dengan respirasi mitokondria dalam menghasilkan ATP. Disfungsi metabolisme akibat gangguan fungsi mitokondria dapat berperan dalam inisiasi dan progresi kanker karena dapat mengaktifkan jalur persinyalan kritis yang memengaruhi proliferasi dan pertumbuhan sel.

Selain disfungsi, defek juga dapat disebabkan oleh mutasi dan delesi mtDNA. Berbagai penyakit yang berkaitan dengan perubahan tersebut meliputi diabetes melitus, penyakit Parkinson, penyakit Alzheimer, epilepsi, tuli sensorineural, dan berbagai sindrom yang melibatkan otot dan sistem saraf pusat, serta kanker. Mutasi titik genom mitokondria somatik sering ditemukan pada regio D-*loop*, khususnya pada *polycytosine* (*poly-C*) *mononucleotide repeat tract* yang terletak pada nukleotida 303-315 dan dikenal sebagai D310. Lokasi ini diketahui sering mengalami perubahan yang berkaitan dengan berbagai jenis kanker, termasuk kanker otak seperti glioma. Sementara itu, delesi mtDNA sepanjang 4.977 bp diketahui berkaitan dengan kejadian kanker tiroid, karsinoma esofagus, karsinoma hepatoseluler, kanker lambung, dan kanker payudara.

Rangkuman

Mitokondria merupakan organela yang dibatasi oleh dua lapis membran, yaitu membran luar dan membran dalam. Kedua membran serta kompartemen mitokondria memiliki susunan protein yang berbeda dan mendukung fungsi yang spesifik. Membran dalam berperan penting dalam sintesis ATP, sedangkan matriks merupakan tempat berlangsungnya oksidasi asam lemak, siklus asam sitrat, dan sintesis protein mitokondria. Mitokondria berperan dalam berbagai proses seluler, termasuk sintesis ATP, apoptosis, dan pertahanan tubuh. Disfungsi mitokondria berkaitan dengan berbagai penyakit, termasuk kanker.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Latihan Soal

1. Sebutkan dan jelaskan struktur mitokondria.
2. Sebutkan minimal tiga fungsi penting mitokondria.
3. Jelaskan proses respirasi oksidatif pada mitokondria dalam pembentukan ATP.
4. Jelaskan hubungan disfungsi mitokondria dan kanker.

Tindak Lanjut

1. Jika mahasiswa belum dapat menjawab latihan soal dengan baik (<50% jawaban benar), mahasiswa dianjurkan mempelajari kembali Bab VI.
2. Jika mahasiswa telah dapat menjawab semua pertanyaan dengan baik, mahasiswa dapat melanjutkan pada Bab selanjutnya.

Daftar Pustaka

Alberts, B., Bray, D., Hopkin, K., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2014). *Essential cell biology* (4th ed.). Garland Science.

Alberts, B., Heald, R., Johnson, A., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2022). *Molecular biology of the cell* (B. Twitchell, Ed.; 7th ed.). W. W. Norton & Company.

Andrieux, P., Chevillard, C., Cunha-Neto, E., & Nunes, J. P. S. (2021). Mitochondria as a cellular hub in infection and inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(21), 11338. https://doi.org/10.3390/ijms222111338.

Barrett, K. E., Barman, S. M., Brooks, H. L., & Yuan, J. X.-J. (2019). *Ganong's review of medical physiology* (26th ed.). McGraw-Hill Education.

Doan, M. T., & Teitell, M. A. (2022). Krebs and an alternative TCA cycle! *Cell Research*, *32*, 509–510.

Hall, J. E., & Hall, M. E. (2021). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (14th ed.). Elsevier.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Korla, K., & Mitra, C. K. (2013). Modelling the Krebs cycle and oxidative phosphorylation. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, *32*(2), 242–256. https://doi.org/10.1080/07391102.2013.787735

Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., Krieger, M., Bretscher, A., Ploegh, H., Amon, A., & Martin, K. C. (2016). *Molecular cell biology* (B. Cole, E. Champion, & H. Moffat, Eds.; 8th ed.). W. H. Freeman.

Yusoff, A. A. M., Ahmad, F., Idris, Z., Jaafar, H., & Abdullah, J. M. (2015). Understanding mitochondrial DNA in brain tumorigenesis. In *Molecular considerations and evolving surgical management issues in the treatment of patients with a brain tumor.* InTech.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Buku ini tidak diperjualbelikan

BAB VII
Lisosom

Pendahuluan

Bab ini membahas struktur dan pembentukan lisosom sebagai organela yang berperan penting dalam pencernaan intraseluler. Lisosom mengandung berbagai enzim hidrolitik yang berfungsi menguraikan protein, polisakarida, dan kompleks lipid menjadi komponen penyusunnya, seperti asam amino, monosakarida, dan asam lemak bebas. Selain berperan dalam proses degradasi, lisosom juga terlibat dalam pembersihan seluler, autofagi, dan respons imun terhadap patogen. Difungsi lisosom dapat mengganggu berbagai proses seluler dan menyebabkan timbulnya beragam penyakit.

Capaian Pembelajaran Mata Kuliah

Mahasiswa mampu menggambarkan dan menjelaskan struktur dan fungsi lisosom dan mengaitkannya dengan berbagai penyakit akibat disfungsi lisosom.

Subcapaian Pembelajaran Mata Kuliah

Setelah mempelajari materi ini, mahasiswa mampu:
1. menyebutkan dan menjelaskan struktur lisosom,
2. menjelaskan fungsi lisoson dalam menjaga homeostasis sel,
3. menjelaskan berbagai penyakit yang berkaitan dengan ganguan fungsi lisosom.

Petunjuk bagi Mahasiswa

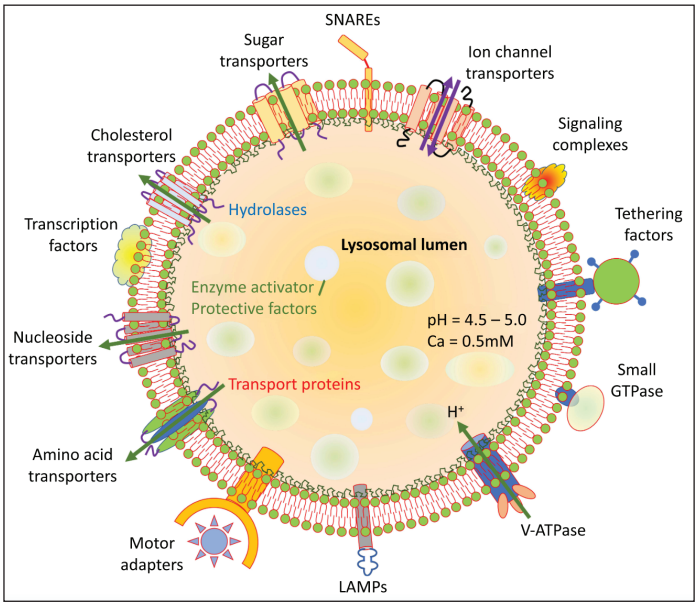
Sebelum mempelajari materi pada Bab ini, mahasiswa diharapkan sudah menguasai materi Bab sebelumnya.

Buku ini tidak diperjualbelikan

A. Struktur dan Biogenesis Lisosom

Lisosom merupakan organela berdiameter 0,2-0,3 µm yang berperan sebagai kompartemen proteolitik utama pada sel mamalia. Organela ini membuang dan mendaur ulang makromolekul ekstraselular dan intraselular dengan bergabung dengan endosom atau autofagosom serta berbagai mekanisme autofagi, seperti autofagi yang dimediasi *chaperon* atau mikroautofagi.

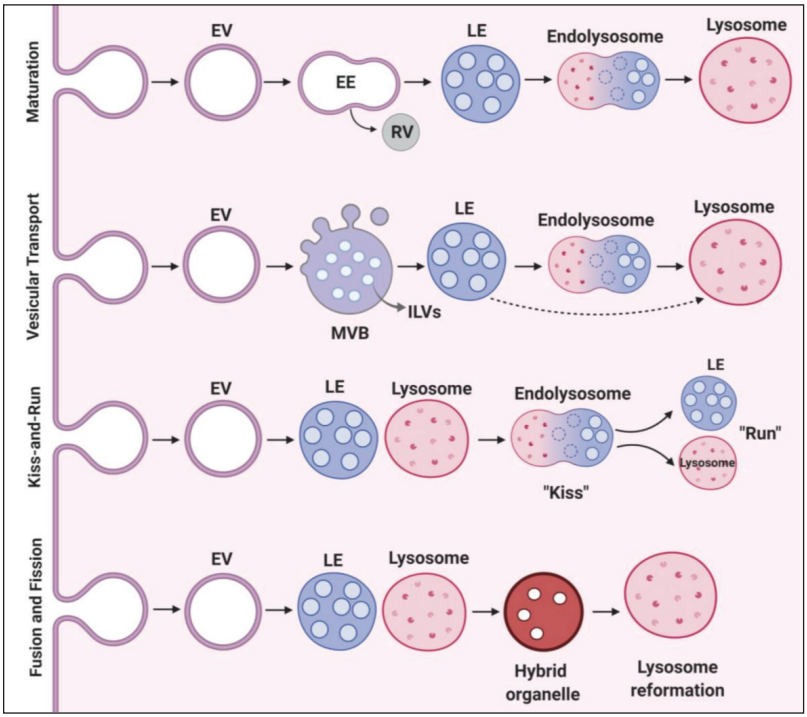
Lisosom primer berasal dari aparatus Golgi. Terdapat empat model biogenesis lisosom, yaitu maturasi, transpor vesikular, *kiss-and-run*, dan fusi-fisi. Model pertama adalah maturasi. Pada model ini, endosom awal (*early endosome*, EE) terbentuk dari membran plasma, kemudian mengalami maturasi menjadi endosom akhir (*late endosome*, LE) dan selanjutnya menjadi lisosom. Model kedua adalah **transpor vesikular**. Pada model ini, vesikel karier endosomal atau badan multivesikular (*endosomal carrier vesicle*, ECV, dan *multivesicular*



Sumber: Allemailem et al. (2021)

Gambar 7.1 Struktur Umum Lisosom

Buku ini tidak diperjualbelikan



Sumber: Trivedi et al. (2020)

Gambar 7.2 Model Biogenesis Lisosom

body, MVB) mentransfer kargo dari endosom awal menuju endosom akhir dan kemudian ke lisosom. Endosom akhir juga dapat mengalami maturasi secara langsung menjadi lisosom. Model ketiga adalah ***kiss-and-run***. Pada model ini, LE (*kiss*) dari daerah kontak lisosom untuk mentransfer kargo dengan memastikan adanya disosiasi (*run*) lisosom dan LE. Model keempat adalah fusi-fisi. Model ini menampilkan biogenesis lisosom yang berasal dari proses **fusi-fisi** yang melibatkan fusi heterotipik LE-lisosom untuk membentuk organela hibrid, dan diikuti dengan pembentukan ulang lisosom (Gambar 7.2).

Lisosom mengandung enzim hidrolitik yang terikat pada membran dan terlibat dalam proses digestif intraselular. Membran lisosom mencegah enzim mendigesti komponen seluler dan

Buku ini tidak diperjualbelikan

makromolekul. Enzim ini baru dapat teraktivasi pada pH asam di dalam lisosom dan mengalami inaktivasi pada pH yang lebih tinggi di sitosol. Pengaturan ini melindungi sel dari enzim lisosom yang dilepaskan ke dalam sitoplasma. Saat berfusi dengan endosom dan fagosom, enzim hidrolitik lisosom akan mendigesti kandungan endolisosom dengan aman. Pada sel darah putih dan platelet, lisosom tampak sebagai granul intraseluler.

B. Fungsi Umum Lisosom

Lisosom merupakan pusat degradasi sel yang bertanggung jawab atas pemecahan protein, polisakarida, dan kompleks lipid menjadi unit-unit pembangunnya, seperti asam amino, monosakarida, dan asam lemak bebas. Lisosom mengandung lebih dari 60 jenis hidrolase: lipase, protease, dan glikosidase untuk degradasi katabolik. Hasil degradasi, katabolit lisosomal, ditransportasi keluar lisosom melalui eksporter spesifik pada membran terbatas atau melalui angkutan membran vesikular untuk homeostasis energi atau penggunaan ulang dalam berbagai jalur biosistesis.

Degradasi katabolik yang dimediasi oleh lisosom merupakan proses adaptif yang diatur oleh status nutrisi dan persinyalan seluler. Lisosom menerima kargo ekstraseluler atau permukaan sel diterima melalui proses endositosis, sedangkan komponen intraseluler melalui autofagi. Peningkatan aliran endositik dan autofagi dapat mestimulasi degradasi lisosomal. Sebaliknya, akumulasi katabolit, seperti asam amino, di dalam lisosom dapat menghentikan proses degradasi dan aliran autofagi. Agar dapat beradaptasi dengan perubahan lingkungan, lisosom memiliki mesin sensor nutrien yang melibatkan *mechanistic/mammalian target of rapamycin* (mTOR), yaitu pengatur utama pertumbuhan sel, dan berbagai protein yang berkaitan. Kekurangann nutrisi tidak hanya dapat menghambat pertumbuhan yang dimediasi mTOR, tetapi juga meningkatkan pembentukan autofagosom (AP). Sinyal ini juga mengaktivasi *transcription factor EB* (TFEB), yaitu faktor transkripsi yang berperan dalam biogenesis lisosom. Aktivasi TFEB meningkatkan fungsi lisosom, termasuk

Buku ini tidak diperjualbelikan

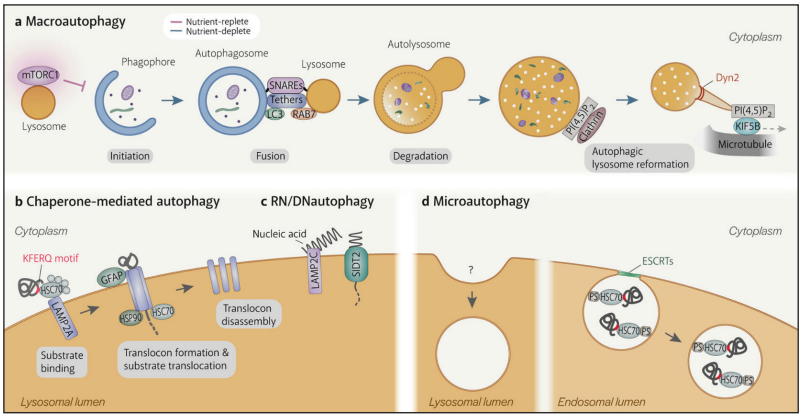
asidifikasi dan pengiriman hidrolase, serta mendukung transportasi lisosom melalui fusi autofagosom dengan lisosom.

Adaptasi terhadap perubahan lingkungan, seperti pada kondisi kelaparan, menyebabkan perubahan pada jumlah, distribusi, dan ukuran lisosom. Umumnya, terdapat ratusan lisosom dalam sebuah sel. Namun, pada kondisi kelaparan, jumlah lisosom dapat berkurang hingga kurang dari 50 lisosom per sel, sedangkan ukurannya meningkat menjadi sekitar 500–1.500 nm akibat proses fusi membran.

Kanal ion dan transporter pada membran lisosom berperan dalam menjaga homeostasis organela ini. Dalam menjalankan fungsinya, lisosom memerlukan homeostasis ionik dan potensial membran ($\Delta\Psi = V_{sitosol} - V_{lumen}$; $V_{lumen} \approx 0$ mV). Sebagai contoh, hidrolase lisosomal memerlukan kondisi asam agar dapat berfungsi secara optimal. Pemompaan ion H^+ untuk mempertahankan kondisi asam tersebut juga bergantung pada potensial membran lisosom ($\Delta\Psi$), yang berkisar antara −20 hingga −40 mV. Potensial membran juga berperan dalam memfasilitasi transportasi katabolit melalui eksporter yang umumnya sensitif terhadap perubahan $\Delta\Psi$ lisosomal. Kemudian, regulasi ionik juga berperan dalam pengangkutan lisosomal, yaitu bergantung pada homeostasis H^+, $\Delta\Psi$, atau Ca^{2+}. Aliran ion H^+ dan perubahan $\Delta\Psi$ dapat memengaruhi pelepasan Ca^{2+} lisosomal, dan Ca^{2+} berperan dalam pengaturan pengangkutan lisosom, termasuk fusi lisosom pada AP dan endosom akhir (LE). Fusi LE-lisosom memediasi penghantaran hidrolase menuju lisosom.

Berdasarkan pemaparan ini, lisosom merupakan organela kunci dalam berbagai proses seluler, termasuk **degradasi dan pembersihan seluler** (autofagosom dan endositosis), **eksositosis lisosomal,** dan **perbaikan membran plasma**, **regulasi transkrispi** (dalam biogenesis lisosomal, autofagi, dan katabolisme lipid), **sensor nutrisi** dan **reservoir** asam amino, metabolit, dan ion, serta berperan dalam **imunitas**. Organela ini dalam menjalankan perannya, juga berhubungan dengan Organela lainnya, seperti mitokondria dan RE, serta bergantung pada sitoskeleton untuk transportasi dan distribusinya di dalam sel. Selanjutnya, berbagai fungsi lisosom tersebut akan dibahas lebih lanjut.

Buku ini tidak diperjualbelikan



Ket.:a. Makroautofagi melibatkan organel khusus yang disebut autofagosom. Proses ini diinduksi ketika mTORC1 mengalami inaktivasi dan terlepas dari lisosom. Setelah phagophore mengalami maturasi menjadi autofagosom bermembran ganda, lisosom berfusi dengan membran autofagosom membentuk autolisosom. Enzim lisosom kemudian mendegradasi komponen di dalam autofagosom, termasuk membran bagian dalamnya. Tubulus dapat memanjang dari autolisosom melalui interaksi KIF5B dengan klaster $PI(4,5)P_2$ yang terorganisasi oleh clathrin pada membran autolisosom. Tubulus tersebut kemudian bergerak menjauh di sepanjang mikrotubulus. b. Autofagi yang dimediasi chaperone (CMA) melibatkan pengambilan protein secara langsung ke dalam lisosom. Protein dengan motif KFERQ atau motif serupa dikenali oleh chaperone dan ditranslokasikan ke dalam lisosom melalui kompleks translokasi yang melibatkan monomer LAMP2A pada membran lisosom. LAMP2A distabilkan oleh GFAP dan HSP90 pada sisi lumen lisosom. c. Autofagi RNA/DNA (RN/D) merupakan proses pengiriman langsung asam nukleat ke dalam lisosom melalui transporter asam nukleat SIDT2. LAMP2C berikatan dengan asam nukleat dan membantu pengangkutannya melalui SIDT2 menuju lumen lisosom. d. Mikroautofagi merupakan proses pengambilan komponen sitoplasmik secara langsung melalui invaginasi membran lisosom.
Sumber: Yim & Mizushima (2020)
Gambar 7.3 Proses Autofagi.

Autofagi merupakan jalur seluler yang mentransfer material sitoplasmik ke lisosom untuk didegradasi. Kondisi kelaparan sel dan berbagai gangguan homeostasis sel dapat menginduksi autofagi. Proses ini memungkinkan sel memperoleh nutrien melalui daur

Buku ini tidak diperjualbelikan

ulang material yang tidak diperlukan serta mengeliminasi material yang berpotensi membahayakan sel. Terdapat tiga jenis autofagi, yaitu makroautofagi, autofagi dimediasi *chaperone* (*chaperone-mediated autophagy,* CMA), dan mikroautofagi (Gambar 7.3).

Makroautofagi merupakan satu-satunya jenis autofagi yang melibatkan organela khusus, yaitu autofagosom. Proses ini diinisiasi saat mTORC1 mengalami inaktivasi akibat disosiasi lisosom. Saat *phagophore* mengalami maturasi menjadi autofagosom bermembran ganda, lisosom berfusi dengan membran luar autofagosom, dan bergantung pada SNARE (*soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor*). Fusi tersebut difasilitasi oleh faktor penambatan yang berinteraksi dengan protein pada autofagosom, seperti LC3, dan protein pada lisosom, seperti RAB7. Enzim pada lisosom mendegradasi membran dalam autofagosom dan zat asing. Selanjutnya, tubulus memanjang dari autolisosom oleh ikatan *kinesin motor protein* KIF5B pada klaster *clathrin-organised* $PI(4,5)P_2$ pada membran autolisosom dan menjauh dari autolisosom di sepanjang mikrotubulus.

Chaperone-mediated autophagy (CMA) merupakan proses translokasi langsung substrat protein dari sitosol menuju lumen lisosom yang dimediasi oleh LAMP2A (*Lysosome-associated membrane glycoprotein 2, LAMP2*). Substrat CMA ditranspor menuju lisosom oleh HSC70, yaitu *chaperone* sitosolik. HSC70 berikatan pada lima asam amino *long motif*, KFERQ, pada substrat CMA dan membawanya menuju LAMP2A pada membran lisosom. Kedua kompleks ini berasosiasi dengan regio sitosolik LAMP2A, sehingga terbentuk kompleks LAMP2A multimerik yang berfungsi sebagai kanal translokasi substrat ke dalam lumen lisosom.

Jenis autofagi berikutnya adalah mikroautofagi, yaitu proses ketika lisosom secara langsung menelan material di sitosol melalui invaginasi membran. Mekanisme ini masih belum sepenuhnya dipahami. Pada mikroautofagi endosomal, substrat yang mengandung motif KFERQ(-like) dikenali oleh HSC70 di sitosol dan dibawa menuju endosom. Di endosom, HSC70 berinteraksi dengan fosfatidilserin pada membran. Deformasi membran dan

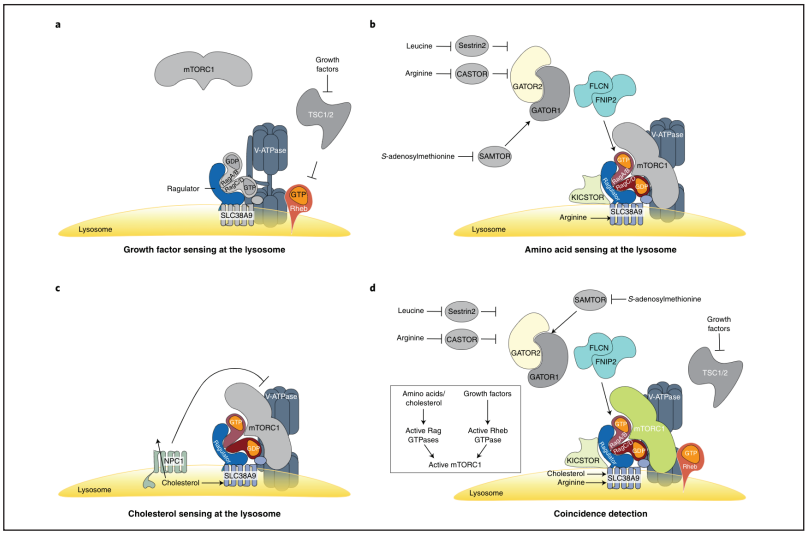
Buku ini tidak diperjualbelikan

pemotongan vesikel intralumen dari membran endosom dijalankan oleh mesin ESCRT (*endosomal sorting complex required for transport*). Penjelasan mengenai berbagai mekanisme autofagi ini dapat dilihat secara ringkas pada Gambar 7.3.

Pada **sistem imun bawaan dan adaptif,** aktivitas lisosom pada sel imun seperti sel dendritik (DC) dan makrofag sangat krusial. Pada respons imun, bawaan, patogen seperti bakteri akan diinternalisasi melalui proses fagositosis dan ditarget oleh lisosom untuk didegradasi. Jika bakteri berhasil menghindari fagosom dan masuk ke sitosol, lisosom dapat menangkap dan mendegradasinya melalui proses autofagi. Lisosom juga mengandung *Toll-like receptors* (TLR) yang dapat mengenali berbagai mikroba dan *host-derived ligands* serta memicu sinyal proinflamasi. Pada respons imun adaptif, peptida antigen diproses untuk dipresentasikan kepada sel T $CD4^+$ melalui ikatan dengan molekul *major histocompatibility complex* kelas II (MHC-II). Dalam proses ini, tubulasi fagosom dan lisosom yang dipicu oleh sinyal TLR4 berperan penting dalam presentasi antigen. Akan tetapi, autofagi juga memiliki peran yang berbeda dalam presentasi antigen melalui MHC-I dan MHC-II. Transfer protein sitosolik menuju lisosom dan presentasi antigen melalui MHC-II difasilitasi oleh autofagi, sementara hambatan autofagi menurunkan presentasi MHC-II. Sebaliknya, oleh autofagi. Sebaliknya, penghambatan autofagi dapat menurunkan presentasi antigen melalui MHC-II. Pada MHC-I, autofagi dapat meningkatkan internalisasi MHC-I sehingga menurunkan presentasi antigen melalui MHC-I. Proses ini berkaitan dengan transporter yang berasosiasi dengan kompleks pemrosesan antigen. Pemahaman mengenai peran lisosom dalam sistem imun penting untuk mendukung pengembangan berbagai pendekatan imunoterapi.

Lisosom berperan sebagai **pusat persinyalan metabolisme melalui kemampuannya dalam mendeteksi asam amino, kolesterol**, dan **faktor pertumbuhan**, yang dipengaruhi oleh sinyal lokalisasi kompleks protein kinase mTORC1, yaitu suatu pengatur pertumbuhan utama. Protein kinase ini direkrut dan diaktivasi pada lisosom sebagai respons terhadap zat gizi dan faktor pertumbuhan

Buku ini tidak diperjualbelikan



Sumber: Lawrence & Zoncu (2019)

Gambar 7.4 Regulasi mTORC1 Sebagai Respons Terhadap Nutrisi pada Sel

pada sel mamalia. Aktivasi mTORC1 kemudian memicu berbagai jalur anabolik yang mendukung pertumbuhan dan perkembangan sel, bahkan hingga tingkat organisme.

Aktivasi *ragulator* dan *Rag GTPase* yang dimediasi oleh asam amino merupakan kunci dalam lokalisasi kompleks mTORC1 pada membran lisosom. Sebuah transporter dan sensor asam amino, *solute carrier family 38 member 9* (SLC38A9), diduga mendeteksi asam amino, seperti arginin, glutamin, dan leusin untuk mengaktivasi mTORC1 melalui *Ragulator* dan *Rag GTPase dan Rag GTPase*. Komponen sensor lainnya meliputi Sestrin2 sebagai sensor leusin dan *cellular arginine sensor for mTORC1* (CASTOR) sebagai sensor arginin. Setelah teraktivasi, mTORC1 berperan sebagai regulator utama berbagai proses seluler, termasuk pertumbuhan sel, autofagi, dan biogenesis lisosom.

Buku ini tidak diperjualbelikan

C. Lisosom dan Penyakit

Lisosom sebagai organela seluler yang berperan dalam proses pencernaan sel memiliki fungsi penting dalam mempertahankan keseimbangan di dalam sel. Gangguan pada fungsi lisosom dapat berkontribusi terhadap perkembangan berbagai penyakit, termasuk aterosklerosis, penyakit degeneratif, dan sejumlah penyakit lain yang berkaitan dengan kelainan fungsi lisosom. Aterosklerosis, misalnya, merupakan kondisi yang ditandai oleh penumpukan lemak pada dinding arteri yang dapat dipengaruhi oleh disfungsi lisosom dalam proses degradasi lipoprotein. Begitu pula pada penyakit degeneratif, seperti penyakit Alzheimer dan Parkinson kelainan dalam proses autofagi yang melibatkan lisosom dapat mempercepat kerusakan sel otak. Oleh karena itu, pemahaman yang mendalam mengenai hubungan antara lisosom dan berbagai penyakit ini menjadi sangat penting untuk mendukung pengembangan terapi yang lebih efektif dan inovatif dalam pengobatan penyakit-penyakit tersebut.

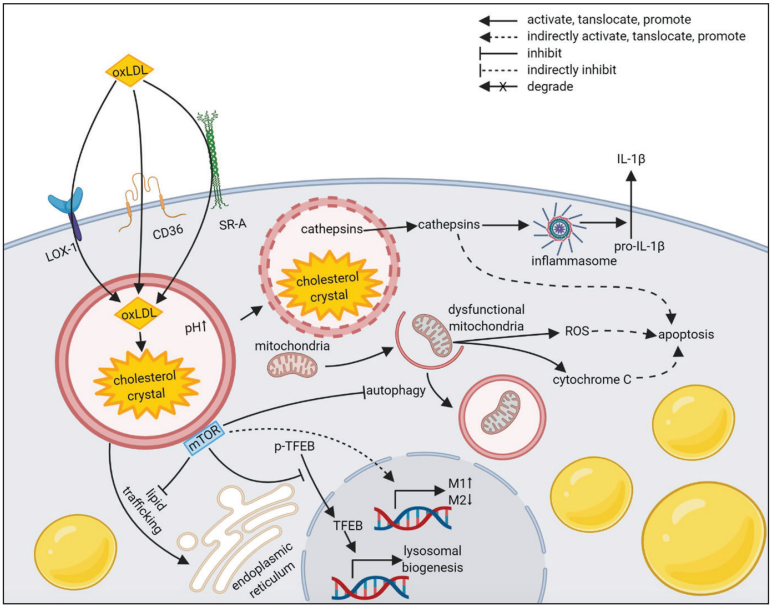
Aterosklerosis

Aterosklerosis dapat menyebabkan sindrom koroner, stroke iskemik, klaudikasi intermiten, aneurisma, pertumbuhan plak, dan trombus. *Low-density lipoprotein cholesterol* (LDL-C) dan *oxidize oxidized low-density lipoprotein* (oxLDL), yang ditelan oleh makrofag pada intima arteri merupakan faktor penting dalam patogenesis aterosklerosis yang menyebabkan inflamasi kronis. Sel-sel tersebut dapat mengalami kematian sel terprogram yang menyebabkan terbentuknya inti nekrotik yang ditutupi oleh *fibrous cap.* Jika *fibrous cap* tersebut pecah, faktor jaringan dapat terekspos dan pada akhirnya memicu terjadinya trombosis.

Sumber utama sel *foam,* yaitu makrofag, melibatkan lisosom dalam proses pembentukan aterosklerosis, mulai dari inisiasi, perkembangan, hingga progresivitas plak. Selama proses inisiasi, *scavenger receptor* pada membran, seperti CD36, *scavenger receptor A* (SR-A), dan *lectin-like oxidized LDL receptor-1* (LOX-1), bertanggung jawab dalam menginternalisasi lipid, terutama *oxidized low-density*

Buku ini tidak diperjualbelikan

lipoprotein (oxLDL), ke dalam lisosom. LDL kemudian dihidrolisis oleh enzim, seperti lipase, untuk menghasilkan kolesterol bebas yang diekspor menuju retikulum endoplasma untuk mengalami reesterifikasi dan penyimpanan. Penurunan aktivitas lipase lisosomal secara substansial dapat menyebabkan perkembangan aterosklerosis prematur pada manusia. Proses ini dapat mengalami gangguan ketika makrofag terpapar oxLDL. Paparan terhadap oxLDL atau



Reseptor seperti CD36, scavenger receptor A (SR-A), dan lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) menginternalisasi lipid, khususnya oxidized low-density lipoprotein (oxLDL), ke dalam lisosom. Di dalam lisosom, oxLDL dihidrolisis oleh enzim, seperti lysosomal acid lipase, untuk menghasilkan kolesterol bebas yang kemudian diekspor ke retikulum endoplasma. Autofagi merupakan proses protektif terhadap aterosklerosis melalui hidrolisis droplet lipid dan efluks kolesterol bebas dari sel foam. Gangguan autofagi menyebabkan akumulasi kristal kolesterol dan disfungsi mitokondria yang mengakibatkan hiperaktivasi inflammasom, polarisasi M1, dan apoptosis.

Sumber: Zhang et al., (2021)

Gambar 7.5 Peran Lisosom dalam Perkembangan Aterosklerosis.

Buku ini tidak diperjualbelikan

kristal kolesterol dapat menyebabkan disfungsi lisosomal yang ditandai oleh peningkatan pH lisosomal, peningkatan permeabilitas membran lisosom, penurunan kapasitas degradasi, dan perubahan morfologi. Kedua mekanisme tersebut, yaitu disfungsi akibat oxLDL dan penurunan aktivitas lipase, dapat menyebabkan perubahan patologis yang berkontribusi terhadap aterosklerosis melalui pengaturan autofagi, inflammasom, apoptosis, dan biogenesis lisosomal (Gambar 7.5).

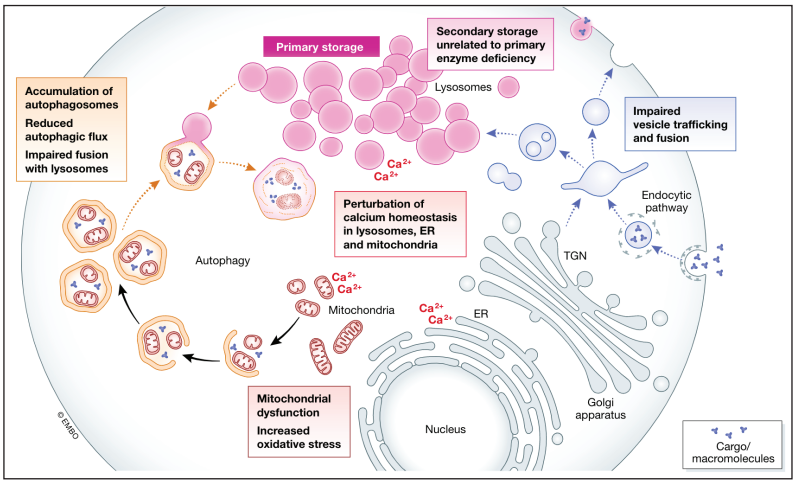
Penyakit Neurodegeneratif

Pada penyakit neurodegeneratif sering ditemukan adanya agregasi protein dan organela abnormal. Jalur autofagi-lisosom (ALP) sangat penting untuk survival neuron *non-dividing* dengan berkontribusi terhadap eliminasi agregat protein berukuran besar dan organela yang abnormal. Defek pembersihan oleh ALP dan/atau peningkatan jumlah agregat protein abnormal sering ditemukan pada penyakit neurodegeneratif, seperti Alzeimer, Parkinson, dan penyakit Huntington. Agregasi protein toksik, akumulasi organela yang rusak, stres oksidatif, dan insufisiensi ATP dapat berinteraksi dengan defek ALP. Keseluruhan proses tersebut dapat memperburuk patologi penyakit dan pada akhirnya menyebabkan kematian sel.

Lysosomal storage disease

Lysosomal storage disease (LSD) merupakan sekelompok gangguan metabolik yang diturunkan secara heterogen dan sebagian besar disebabkan oleh mutasi pada hidrolase lisosomal tertentu. Akibatnya, terjadi penumpukan substrat hidrolase atau produk sekunder yang dipicu oleh akumulasi substrat tersebut. Sebagai contoh, disregulasi mitofagi menyebabkan peningkatan kerusakan mitokondria yang dapat menimbulkan spesies oksigen reaktif (ROS), gangguan produksi ATP, dan ketidakseimbangan Ca^{2+}. Pada penyakit Pompe, terjadi gangguan mikroautofagi. Sementara itu, pada penyakit Danon, terjadi defek CMA yang disebabkan oleh mutasi LAMP2.

Buku ini tidak diperjualbelikan



Sumber: Parenti et al., (2021)
Gambar 7.6 Patofisiologi Lysosomal Storage Diseases

Kanker

Sel kanker memiliki karakteristik berupa instabilitas genom, banyak mengalami mutasi, mampu membelah diri tanpa batas, menghindari kematian sel, menginduksi angiogenesis, mampu menginvasi dan bermetastasis, menghindari respons imun, serta resisten terhadap kemoterapi dan radioterapi. Penelitian saat ini menghubungkan karakteristik tersebut dengan adanya proses transisi epithelial-mesenkimal dan keberadaan sel punca kanker yang berimplikasi terhadap fenotipe malignan. Aktivitas lisosomal ternyata juga berperan dalam fenotipe ini. Aktivitas lisosomal, autofagi, terbukti dapat menghambat tumorigenesis melalui penghambatan transformasi sel pramalignan. Autofagi dapat mengeliminasi spesies oksigen reaktif (ROS) yang bersifat genotoksik dan mitokondria yang mengalami disfungsi.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Rangkuman

Lisosom merupakan organela proteolitik utama pada sel mamalia dengan ukuran diameter 0,2-0,3 μm. Terdapat empat model biogenesis lisosom, yaitu model maturasi, transpor vesikular, *kiss and run*, dan fusi-fisi. Fungsi utama organela ini meliputi degradasi dan pembersihan seluler, eksositosis lisosomal, serta sebagai sensor nutrisi dan pertumbuhan. Lisosom juga berperan dalam imunitas dan sebagai reservoir asam amino, berbagai metabolit, serta ion. Gangguan pada lisosom berkaitan dengan berbagai penyakit, seperti aterosklerosis, neurodegeneratif, *lisosomal storage diseases*, dan kanker.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Latihan Soal

1. Jelaskan fungsi lisosom dalam menginduksi autofagi pada kondisi starvasi seluler!
2. Jelaskan fungsi lisosom dalam degradasi dan eliminasi patogen seperti bakteri!
3. Jelaskan mengenai tiga jenis autofagi!
4. Jelaskan proses patogenesis *lisosomal storage diseases*!

Tindak Lanjut

1. Jika Mahasiswa belum dapat menjawab latihan soal dengan baik (<50% jawaban benar), maka dianjurkan mempelajari kembali BAB VII.
2. Jika mahasiswa telah dapat menjawab semua pertanyaan dengan baik, maka dapat melanjtukan pada BAB selanjutnya.

Daftar Pustaka

Alberts, B., Bray, D., Hopkin, K., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2014). *Essential Cell Biology* (4th ed.). Garland Science.

Alberts, B., Heald, R., Johnson, A., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2022). *Molecular Biology of The Cell* (B. Twitchell, Ed.; 7th ed.). W.W.Norton & Company.

Allemailem, K. S., Almatroudi, A., Alrumaihi, F., Almatroodi, S. A., Alkurbi, M. O., Basfar, G. T., Rahmani, A. H., & Khan, A. A. (2021). Novel approaches of dysregulating lysosome functions in cancer cells by specific drugs and its nanoformulations: A smart approach of modern therapeutics. *International Journal of Nanomedicine*, *16*, 5065–5098.

Ballabio, A., & Bonifacino, J. S. (2020). Lysosomes as dynamic regulators of cell and organismal homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *21*(2), 101–118.

Barrett, K. E. ., Barman, S. M. ., Brooks, H. L. ., & Yuan, J. X.-J. . (2019). *Ganong's Review of Medical Physiology* (26th ed.). McGraw-Hill Education.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Bonam, S. R., Wang, F., & Muller, S. (2019). Lysosomes as a therapeutic target. *Nature Reviews Drug Discovery*, *18*(12), 923–948.

Hall, J. E., & Hall, M. E. (2021). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* (14th ed.). Elsevier.

Keohane, E. M. (2019). Cellular structure and function. In *Rodak's Hematology: Clinical Principles and Applications* (pp. 31–42). Elsevier.

Lawrence, R. E., & Zoncu, R. (2019). The lysosome as a cellular centre for signalling, metabolism and quality control. *Nature Cell Biology*, *21*(2), 133–142.

Lim, C. Y., & Zoncu, R. (2016). The lysosome as a command-and-control center for cellular metabolism. *Journal of Cell Biology*, *214*(6).

Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., Krieger, M., Bretscher, A., Ploegh, H., Amon, A., & Martin, K. C. (2016). *Molecular Cell Biology* (B. Cole, E. Champion, & H. Moffat, Eds.; 8th ed.). W.H.Freeman.

Parenti, G., Medina, D. L., & Ballabio, A. (2021). The rapidly evolving view of lysosomal storage diseases. *EMBO Molecular Medicine*, *13*(e12836).

Platt, F. M., d'Azzo, A., Davidson, B. L., Neufeld, E. F., & Tifft, C. J. (2018). Lysosomal storage diseases. *Nature Reviews Disease Primers*, *4*(1).

Trivedi, P. C., Bartlett, J. J., & Pulinilkunnil, T. (2020). Lysosomal Biology and Function: Modern View of Cellular Debris Bin. *Cells*, *9*(1131).

Xu, H., & Ren, D. (2015). Lysosomal physiology. *Annual Review of Physiology*, *77*, 57–80.

Yim, W. W. Y., & Mizushima, N. (2020). Lysosome biology in autophagy. *Cell Discovery*, *6*(6).

Zhang, Z., Yue, P., Lu, T., Wang, Y., Wei, Y., & Wei, X. (2021). Role of lysosomes in physiological activities, diseases, and therapy. *Journal of Hematology and Oncology*, *14*(79).

Zhu, S. yu, Yao, R. qi, Li, Y. xuan, Zhao, P. yue, Ren, C., Du, X. hui, & Yao, Y. ming. (2020). Lysosomal quality control of cell fate: a novel therapeutic target for human diseases. *Cell Death and Disease*, *11*(817).

Buku ini tidak diperjualbelikan

BAB VIII
Peroksisom

Pendahuluan

Bab terakhir dalam buku ini membahas mengenai organela yang berperan sebagai organela protektor pada imunitas sel, yaitu peroksisom. Peroksisom bersama **mitokondria** terlibat dalam proses oksidasi asam lemak dan metabolisme *reactive oxygen species* (ROS).

Capaian Pembelajaran Mata Kuliah

Mahasiswa mampu menggambarkan dan menjelaskan struktur dan fungsi peroksisom dan menganalisis hubungannya dengan berbagai penyakit

Subcapaian Pembelajaran Mata Kuliah

Setelah mempelajari materi ini, mahasiswa mampu:

1. menyebutkan dan menjelaskan struktur peroksisom,
2. menjelaskan fungsi peroksisom dalam metabolisme sel,
3. menjelaskan berbagai penyakit yang berkaitan dengan kelainan fungsi peroksisom.

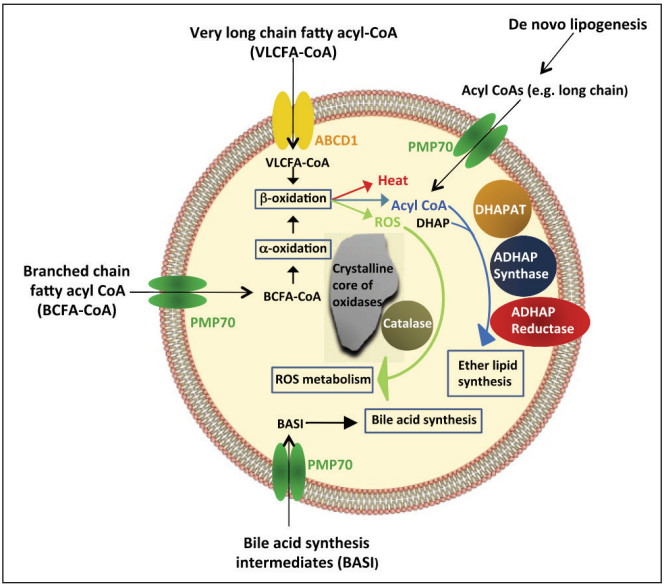
Petunjuk bagi Mahasiswa

Sebelum mempelajari materi dalam bab ini, mahasiswa diharapkan telah menguasai materi pada bab sebelumnya.

Buku ini tidak diperjualbelikan

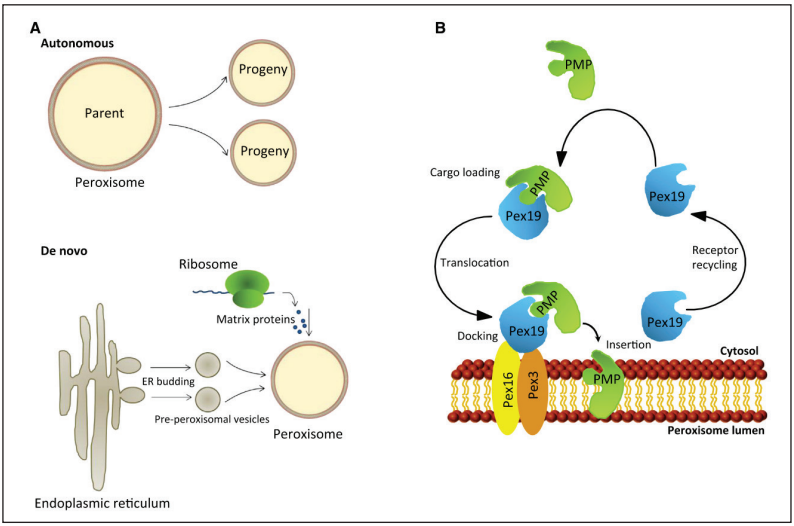
A. Struktur peroksisom

Peroksisom merupakan organela subseluler yang dibatasi oleh membran tunggal dan menjadi salah satu kompartemen penting dalam sel eukariotik. Peranan utama peroksisom adalah detoksifikasi, pemecahan H_2O_2, oksidasi asam lemak, dan sintesis plasmalogen. Dalam kondisi normal, waktu paruh peroksisom berkisar 1,5–2 hari, yang menunjukkan proses biogenesis dan degradasi organela ini sangat dinamis. Berbagai penelitian saat ini menunjukkan peroksisom sebagai pusat sinyal dan organela protektif sebagai pusat pengaturan pada imunitas. Organela ini menyediakan platform untuk pensinyalan antivirus seluler, dan berperan dalam mengendalikan infeksi bakteri, serta mengatur proses peradangan. Peroksisom berperan dalam proses metabolik seperti homeostasis asam lemak (β-oksidasi asam lemak rantai sangat panjang dan α-oksidasi asam lemak rantai bercabang), oksidasi D-asam amino dan poliamina, sintesis *ether-phospholipids* dan asam empedu, sintesis DHA, serta berperan dalam aktivasi sel mast.



Sumber: Lodhi & Semenkovich (2014)
Gambar 8.1 Struktur dan Fungsi Peroksisom

Buku ini tidak diperjualbelikan



Sumber: Lodhi & Semenkovich (2014)
Gambar 8.2 Proses Biogenesis Peroksisom

Pada dasarnya, terdapat beberapa model biogenesis peroksisom, yaitu (1) pertumbuhan dan pembelahan dari peroksisom yang telah ada, (2) perakitan menggunakan salinan organela yang telah ada, dan (3) pembentukan *de novo*. Berdasarkan model klasik biogenesis peroksisom, organela ini secara autonom berasal dari peroksisom yang telah ada melalui pertumbuhan dan pembelahan. Sementara pada model alternatif, peroksisom merupakan organela semiautonom yang mendapatkan protein matriksnya dari sitosol dan protein serta lipid membrannya berasal dari retikulum endoplasma (RE). Adanya kontak antara peroksisom dan RE halus, mendukung teori biogenesis ini.

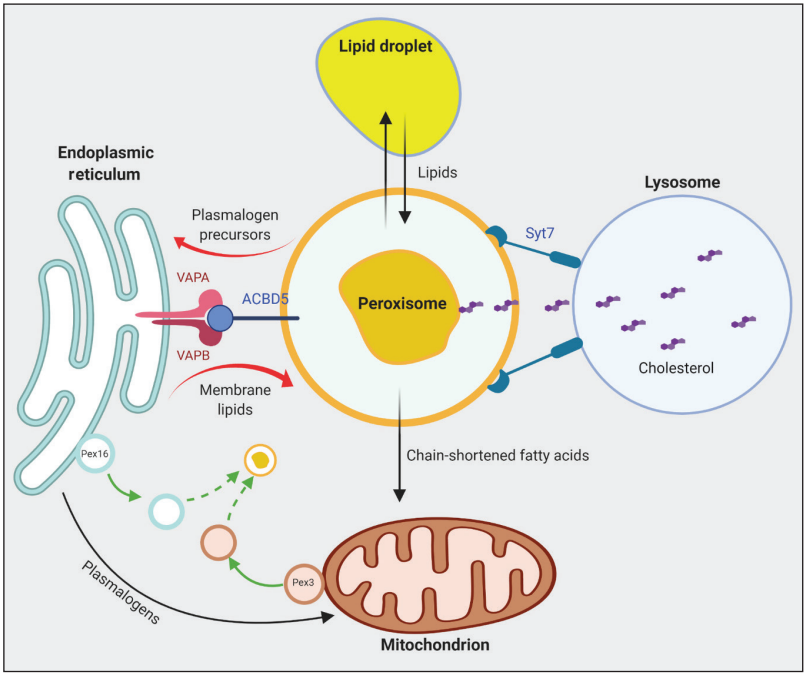
Berdasarkan asalnya, peroksisom memerlukan sekelompok protein yang disebut peroksin (Pex) untuk perakitan, pembelahan, dan pemeliharaannya. Sedikitnya terdapat tiga peroksin, yaitu Pex3, Pex16, dan Pex19, yang dibutuhkan dalam perakitan membran peroksisom dan impor protein membran peroksisom (PMP). Pex19 merupakan *chaperone* terlarut dan reseptor impor untuk PMP

Buku ini tidak diperjualbelikan

yang baru disintesis. Pex3 bertunas dari RE pada sebuah vesikel pre-peroksisom dan berfungsi sebagai reseptor penambat untuk Pex19. Sementara Pex16 berperan sebagai tempat penambatan pada permukaan peroksisom untuk rekrutmen Pex3. Protein matriks peroksisom ditranslasi pada ribosom bebas di sitoplasma.

B. Peroksisom dan Organela Lainnya

Peroksisom merupakan organela multifungsional dan sangat dinamis yang berkontribusi pada pensinyalan sel, regulasi nasib sel, imunitas dan peradangan, serta pada proses penuaan. Untuk dapat menjalankan berbagai fungsinya, peroksisom berinteraksi dengan beberapa organela, seperti nukleus, mitokondria, retikulum endoplasma, lisosom, dan droplet lipid.



Sumber: He at al. (2021)

Gambar 8 3 Crosstalk Antara Peroksisom dan Organela Lainnya

Buku ini tidak diperjualbelikan

Semua gen yang mengode protein peroksisom berada di nukleus, sedangkan protein peroksisom disintesis oleh ribosom di sitoplasma dan kemudian ditranspor ke dalam matriks atau membran peroksisom. Proliferasi peroksisom dan metabolisme lipid diatur oleh berbagai faktor transkripsi nuklear, salah satunya *peroxisome proliferator-activated receptor alpha* (PPARα). PPARα diaktivasi oleh berbagai molekul lipid, seperti asil-KoA, asam lemak teroksidasi, eikosanoid, dan asam fitanat. Aktivasi PPARα selanjutnya menginduksi ekspresi gen yang berperan dalam β-oksidasi asam lemak dan biogenesis peroksisom, termasuk gen Pex.

Peroksisom dan mitokondria bersama-sama terlibat dalam proses oksidasi asam lemak dan metabolisme ROS. Kedua Organela ini mengandung enzim yang berbeda untuk β-oksidasi asam lemak: asam lemak rantai sangat panjang mengalami oksidasi di peroksisom, sedangkan asam lemak dengan rantai medium dan pendek mengalami metabolisme di mitokondria. Komunikasi antara kedua Organela ini juga didukung oleh interaksi fisik melalui kontak membran, serta adanya *mitochondria-derived vesicles* (MDVs) yang diidentifikasi sebagai jalur transportasi intraseluler antara mitokondria dan peroksisom.

Komunikasi antara peroksisom dan **retikulum endoplasma** berperan penting dalam mempertahankan homeostasis lipid karena kedua organela ini juga terlibat dalam proses metabolisme lipid. Sebagai contoh, oksidasi asam lemak di peroksisom sangat bergantung pada komunikasi dengan RE karena asam lemak rantai sangat panjang (VLCFA) berasal dari RE. Sebagian besar VLCFA tidak berasal dari makanan, tetapi disintesis dari asam lemak rantai yang lebih pendek melalui kompleks *fatty acid synthase* (FAS) yang diikuti oleh sistem elongasi yang ada di RE.

Droplet lipid merupakan organela subseluler yang berfungsi menyimpan lipid dan melindungi sel dari efek toksik akibat akumulasi lipid berlebihan. Droplet lipid juga menjadi sumber energi untuk pertumbuhan dan berbagai proses metabolik serta membantu

Buku ini tidak diperjualbelikan

mempertahankan kelangsungan hidup sel saat kekurangan nutrisi. Struktur droplet lipid terdiri atas inti yang mengandung trigliserida dan *cholesteryl esters* yang dikelilingi oleh satu lapis fosfolipid. Droplet lipid terdapat pada hampir seluruh jenis sel, terutama adiposit.

Peroksisom dan droplet lipid bersama-sama mengatur aliran metabolisme lipid intraseluler melalui koordinasi antarkedua organela. Interaksi kedua organela ini memperlihatkan koordinasi pengaturan metabolisme dan lipid melewati batas antarorganelanya. Saat sel membutuhkan energi, asam lemak rantai sangat panjang yang tersimpan sebagai trigliserida dalam droplet lipid dapat dimobilisasi dan dialirkan ke peroksisom untuk menjalani oksidasi asam lemak. Peran peroksisom dalam metabolisme lipid akan dibahas lebih lanjut pada bagian berikutnya.

C. Peroksisom dan Homeostasis Lemak

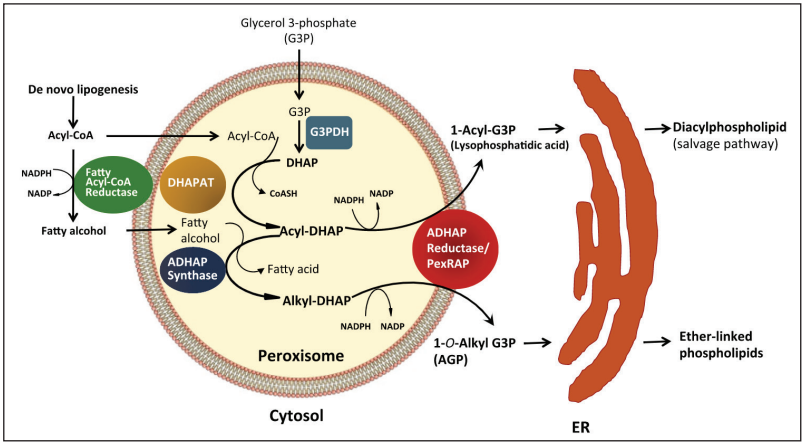
Pada semua sel eukariotik, peroksisom memiliki kemampuan oksidasi asam lemak. Pada sel hewan, oksidasi asam lemak ini terjadi pada mitokondria dan peroksisom. Sebagian besar asam lemak dimetabolisme dengan β-oksidasi, yang melibatkan eliminasi dua karbon pada karboksil terminus molekul. Proses ini terjadi di peroksisom dan mitokondria. Studi terdahulu telah menyebutkan bahwa β-oksidasi asam lemak rantai sangat panjang lebih sering terjadi pada peroksisom dibandingkan mitokondria. Selain itu, akumulasi asam lemak rantai cabang pada pasien dengan gangguan peroksisom,menunjukkan pentingnya peran peroksisom dalam α-oksidasi. Asam lemak rantai bercabang seperti asam fitanat, memiliki grup metil pada atom karbon ketiga yang dapat mencegah terjadinya β-oksidasi. Seperti pada mitokondria, β-oksidasi terjadi pada empat tahap, yaitu dehidrogenasi (oksidasi), hidrasi, dehidrogenasi kembali, dan pemotongan tiolitik. Di dalam peroksisom, FADH berinteraksi dengan O_2 untuk memproduksi H_2O_2, yang didegradasi oleh katalase menjadi H_2O dan O_2. Reoksidasi FADH bersamaan dengan rantai transpor elektron untuk memproduksi ATP di mitokondria.

Proses oksidasi asam lemak di peroksisom merupakan suatu proses yang kompleks. *Acyl CoA oxidase* peroksisomal dan *acyl*

Buku ini tidak diperjualbelikan

CoA dehydrogenase mitokondrial bermanisfestasi pada spesifisitas panjang rantai yang berbeda. Dasar fisiologis perbedaan ini masih belum diketahui. Perbedaan ini diduga berkaitan dengan toksisitas asam lemak rantai sangat panjang terhadap mitokondria, sehingga peroksisom berperan penting dalam oksidasi asam lemak tersebut. Selain berperan dalam oksidasi asam lemak, peroksisom juga diduga berkontribusi terhadap pembangkitan panas yang dapat membantu mempertahankan struktur membran, aliran darah dan oksigenasi jaringan, serta kondisi yang mendukung aktivitas enzim selama proses regenerasi dan perbaikan jaringan.

Peroksisom tidak hanya terlibat dalam proses katabolik (pemecahan), tapi juga dalam proses sintesis fosfolipid, yang merupakan komponen utama membran plasma dan membran organela intraseluler. Pada tahun 1977, Amiya Hajra dan timnya menemukan bahwa *dihydroxyacetone phosphate acyltransferase* (DHAPAT)-sebuah enzim yang dibutuhkan untuk sintesis *Acyl* DHAP yang merupakan prekursor untuk *glycerol ether lipids*-berada pada peroksisom. Umumnya, pada *diacyl phospholipid,* rantai tepi *fatty acyl* berikatan dengan posisi sn-1 dan sn-2 gliserol dengan



Sumber: Lodhi & Semenkovich (2014)

Gambar 8.4 Jalur *Acyl* DHAP pada Sintesis Fosfolipid

Buku ini tidak diperjualbelikan

ikatan ester. Pada *ether lipid* (seperti *alkyl ether phospholids* dan *plasmalogens*), sn-1 melekat pada punggung gliserol oleh ikatan eter. Penelitian selanjutnya menunjukkan bahwa beberapa enzim lain dalam jalur biosintesis *ether lipid* dan asam empedu juga terdapat di peroksisom. Temuan tersebut menegaskan peran penting peroksisom dalam biosintesis lipid.

Peran molekuler ether *lipid intraseluler* dan dalam sirkulasi belum sepenuhnya dipahami. Pada mielin sel saraf dan jantung, lipid ini berperan dalam mempertahankan fungsi membran dan transpor ion. Sementara itu, pada sel darah putih seperti neutrofil, *ether lipid* berfungsi sebagai reservoir asam lemak tak jenuh ganda, termasuk asam arakidonat, yang dapat digunakan dalam pensinyalan inflamasi melalui pembentukan eikosanoid.

D. Peroksisom sebagai Mediator Respons Stres Selular

Peroksisom tidak hanya berperan dalam berbagai reaksi metabolisme, tetapi juga berperan sebagai pusat pensinyalan yang membantu sel merespons stres metabolik. Berikut akan dibahas satu per satu peran peroksisom dalam adaptasi terhadap berbagai stresor seluler.

Regulasi Stres Oksidatif oleh Peroksisom

Peroksisom berperan penting dalam metabolisme H_2O_2. Respirasi peroksisom menggunakan hampir 20% total konsumsi oksigen seluler dan menghasilkan sebanyak 35% total H_2O_2 pada jaringan tertentu melalui peran beberapa *FAD-dependent oxidoreductase* pada organela ini. Untuk mencegah dampak buruk ROS, peroksisom mengandung beberapa enzim antioksidan, seperti katalase, yang mereduksi H_2O_2 menjadi air. Ketidakseimbangan antara produksi ROS dan elimisnasinya dapat menyebabkan stres oksidatif dan berhubungan dengan timbulnya berbagai penyakit, seperti diabetes, kanker, dan penyakit neurodegeneratif.

Peran Peroksisom dalam Adaptasi terhadap Stres Hipoksik

Kadar oksigen yang inadekuat di dalam sel, atau hipoksia, dapat ditemukan pada berbagai kondisi fisiologis maupun patologis.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Peroksisom terbukti berperan dalam adaptasi terhadap keadaan hipoksia ini. Gen yang terlibat dalam biogenesis peroksisom seperti *Pex2, Pex5, Pex7, Pex10, Pex12,* dan *Pex13*, serta gen yang terlibat dalam sintesis plasmogen, seperti *GNPAT, AGPS, FAR1/2,* dan *TMEM189*, secara selektif sangat penting untuk pertumbuhan sel pada kondisi 1% Oksigen dibandingkan 21% O_2. Defek pertumbuhan sel akibat kondisi hipoksia dapat diatasi dengan penambahan asam lemak tak jenuh oleat, tetapi dapat diperburuk oleh adanya lemak jenuh asam palmitat. Peningkatan rasio asam lemak jenuh dan tak jenuh ini menyebabkan kegagalan pertumbuhan sel, yang dikaitkan dengan peningkatan rigiditas membran. Plasmalogen yang dihasilkan peroksisom dapat berdampak pada fluiditas membran, sehingga pada keadaan hipoksia dapat menurunkan rigiditas membran. Kadar plasmogen diketahui meningkat pada kondisi hipoksia dan dapat berperan sebagai antioksidan endogen.

Regulasi Peroksisom Selama Stres Nutrien

Sel adiposit menyimpan kelebihan energi dalam bentuk droplet lipid. Gudang intrasel ini dapat dimobilisasi selama adanya status kelaparan atau kekurangan nutrisi melalui proses yang disebut lipolisis, yang melibatkan induksi sinyal reseptor β-adrenergik, menghasilkan aktivasi cAMP dan jalur bergantung protein kinase A (PKA). Lipolisis melibatkan beberapa enzim lipase, termasuk *adipose triglyceride lipase* (ATGL) yang mengkatalisis tahap awal berupa hidrolisis trigliserida menjadi digliserida. Aktivitas enzim lipolitik dipengaruhi oleh status nutrisi. Kondisi puasa dapat meningkatkan interaksi fisik antara peroksisom dan droplet lipid, sehingga mendukung mobilisasi dan pelepasan asam lemak melalui lipolisis pada jaringan adiposa putih.

E. Peroksisom dan Sistem Imun

Sistem imun bawaan merupakan lini pertama pertahanan tubuh terhadap infeksi. Pada infeksi virus, respons imun bawaan berperan dalam mengenali asam nukleat virus melalui *pathogen recognition receptors*, termasuk reseptor sitosolik, seperti *RIG-I-like receptors* (RLR), yang mengaktivasi protein pensinyalan antiviral mitokondrial

Buku ini tidak diperjualbelikan

(MAVS) untuk menghancurkan virus. Walaupun diketahui sebagai protein membran mitokondria yang mengativasi NF-κB dan faktor regulator interferon (IFN), menghasilkan produksi sitokin inflamatori dan IFN tipe I, MAVS juga berlokasi pada membran peroksisom dan mencetuskan ekspresi IFN tipe III dan *IFN-stimulated gene* terhadap infeksi virus. Produk gen yang distimulasi IFN ini memiliki efek antivirus, yang dapat menghancurkan virus atau menghambat replikasi virus.

Sementara pada infeksi bakteri, peroksisom juga berperan dalam respons imun bawaan. Mikroba yang masuk ke dalam tubuh dapat dihancurkan melalui fagositosis dan masuk ke dalam kompartemen intraseluler yang disebut fagosom.Kompartemen ini kemudian akan bergabung dengan lisosom membentuk fagolisosom, yang mampu mendegradasi patogen. Peroksisom berada dekat dengan lokasi fagolisosom ini. Penelitian menunjukkan bahwa adanya kehilangan dari Pex5 atau Pex7 menyebabkan penurunan kemampuan fagositosis sel terhadap bakteri. Defisiensi peroksisom berdampak pada disorganisasi jaringan aktin dan defek pada pembentukan fagositik *cup*, bersamaan dengan gangguan metabolisme ROS.

F. Disfungsi Peroksisom dan Penyakit

Aktivitas peroksisom menurun sejalan dengan pertambahan usia, baik dalam ekspresi gen dan protein maupun transportasi protein ke dalam matriks peroksisom. Pada fibroblas yang mengalami senesens, terjadi penurunan impor katalase yang kemudian menyebabkan akumulasi H_2O_2 dan semakin mengganggu impor protein peroksisom. Disfungsi organela ini berhubungan dengan terjadinya berbagai penyakit, seperti penyakit degeneratif yang diakibatkan oleh penuaan, yaitu penyakit Alzeimer, penyakit Parkinson, dan sklerosis lateral amiotrofi. Selain itu, disfungsi ini juga dapat menimbulkan penyakit degeneratif dan metabolisme lainnya seperti penyakit kardiovaskular, obesitas, diabetes, dan penyakit liver nonalkohol. Dasar patologis berbagai penyakit ini diakibatkan oleh peningkatan stres oksidatif dan penurunan sintesis plasmalogen.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Rangkuman

Peroksisom merupakan organela yang dibatasi oleh membran tunggal dan bersifat dinamis. Organela ini berperan penting dalam metabolisme asam lemak, sintesis fosfolipid, asam empedu, dan DHA, serta dalam respons imun dan adaptasi sel terhadap berbagai stresor. Dalam menjalankan fungsinya, peroksisom berinteraksi dengan berbagai organela, seperti nukleus, mitokondria, retikulum endoplasma (RE), dan droplet lipid. Disfungsi peroksisom berkaitan dengan berbagai penyakit degeneratif dan metabolik, termasuk penyakit Alzheimer, penyakit Parkinson, penyakit kardiovaskular, obesitas, dan diabetes.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Latihan Soal

1. Sebutkan ciri dari peroksisom.
2. Sebutkan fungsi utama peroksisom.
3. Bagaimana peran peroksisom dalam homeostasis lemak?
4. Bagaimana peran peroksisom dalam adaptasi stres?
5. Bagaimana peran peroksisom dalam adaptasi terhadap kelaparan sel?

Tindak Lanjut

1. Jika mahasiswa belum dapat menjawab latihan soal dengan baik (<50% jawaban benar), maka dianjurkan mempelajari kembali Bab VIII.
2. Jika mahasiswa telah dapat menjawab seluruh pertanyaan dengan baik, mahasiswa dapat melanjutkan ke bab selanjutnya.

Daftar Pustaka

Alberts, B., Bray, D., Hopkin, K., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2014). *Essential cell biology* (4th ed.). Garland Science.

Alberts, B., Heald, R., Johnson, A., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2022). *Molecular biology of the cell* (B. Twitchell, Ed.; 7th ed.). W. W. Norton & Company.

Aubourg, P., & Wanders, R. (2013). Peroxisomal disorders. In O. Dulac, M. Lassonde, & H. B. Sarnat (Eds.), *Handbook of clinical neurology* (3rd ed., Vol. 113, pp. 1593–1609). Elsevier B.V.

Barrett, K. E, Barman, S. M, Brooks, H. L, & Yuan, J. X-J. (2019). *Ganong's review of medical physiology* (26th ed.). McGraw-Hill Education.

Dasouki, M. (2017). Peroxisomal disorders. In *Biomarkers in inborn errors of metabolism* (pp. 235–282). Elsevier.

Di Cara, F., Savary, S., Kovacs, W. J., Kim, P., & Rachubinski, R. A. (2023). The peroxisome: an up-and-coming organelle in

Buku ini tidak diperjualbelikan

immunometabolism. *Trends in Cell Biology*, *33*(1), 70–86. https://doi.org/10.1016/j.tcb.2022.06.001

Hall, J. E., & Hall, M. E. (2021). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (14th ed.). Elsevier.

He, A., Dean, J. M., & Lodhi, I. J. (2021). Peroxisomes as cellular adaptors to metabolic and environmental stress. *Trends in Cell Biology*, *31*(8), 656–670. https://doi.org/10.1016/j.tcb.2021.02.005

Kawaguchi, K., & Imanaka, T. (2019). Peroxisome biogenesis. In T. Imanaka & N. Shimozawa (Eds.), *Peroxisomes: Biogenesis, function, and role in human disease* (pp. 15–42). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-15-1169-1_2

Kim, J., & Bai, H. (2022). Peroxisomal stress response and inter-organelle communication in cellular homeostasis and aging. *Antioxidants*, *11*(2), 192. https://doi.org/10.3390/antiox11020192.

Lodhi, I. J., & Semenkovich, C. F. (2014). Peroxisomes: A nexus for lipid metabolism and cellular signaling. *Cell Metabolism*, 380–392. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.01.002

Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., Krieger, M., Bretscher, A., Ploegh, H., Amon, A., & Martin, K. C. (2016). *Molecular cell biology* (8th ed.). W. H. Freeman.

Skoneczny, M., Francisco, T., Erdmann, R., & Gatsogiannis, C. (2022). Editorial: Structural aspects of peroxisome biogenesis and functions. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 1114759. https://doi.org/10.3389/fcell.2022.1114759

Smith, J. J., & Aitchison, J. D. (2013). Peroxisomes take shape. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *14*(12), 803–817. https://doi.org/10.1038/nrm3700

Uzor, N. E., McCullough, L. D., & Tsvetkov, A. S. (2020). Peroxisomal dysfunction in neurological diseases and brain aging. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *14*(44).

Buku ini tidak diperjualbelikan

Buku ini tidak diperjualbelikan

Pembahasan Latihan Soal

Latihan Soal Bab I

1. Sebutkan Organela penyusun suatu sel.

   Jawaban:

   Sel tersusun atas berbagai organela yang memiliki fungsi khusus, antara lain nukleus, retikulum endoplasma, ribosom, aparatus Golgi, mitokondria, lisosom, dan peroksisom.

2. Hal apakah yang menentukan jumlah organela pada suatu sel?

   Jawaban:

   Jumlah dan jenis organela dalam suatu sel dapat berbeda-beda, bergantung pada jenis sel, fungsi sel, serta kebutuhan metabolisme sel tersebut.

3. Jelaskan fungsi organela sel dalam pembentukan protein.

   Jawaban:

   Pembentukan dan pemrosesan protein melibatkan beberapa organela, yaitu:

   - Nukleus, sebagai tempat DNA yang mengandung informasi genetik dan berlangsungnya proses transkripsi DNA menjadi messenger RNA (mRNA).
   - Ribosom, sebagai tempat berlangsungnya translasi mRNA menjadi rantai polipeptida yang tersusun atas asam amino.
   - Retikulum endoplasma, sebagai tempat pemrosesan pelipatan protein dan tempat pemeriksaan protein sebelum

Buku ini tidak diperjualbelikan

"dikemas" untuk memastikan protein yang dihasilkan merupakan protein yang tepat dan fungsional.

- Aparatus Golgi, berperan dalam memodifikasi, menyortir, dan mengemas protein untuk dikirim ke lokasi yang sesuai di dalam atau di luar sel.

4. Organela apa saja yang berperan krusial dalam sistem pertahanan tubuh?

   Jawaban:

   Sistem pertahanan tubuh melibatkan berbagai organela yang bekerja secara terkoordinasi. Beberapa organela yang berperan penting antara lain:

   - **Lisosom,** berperan dalam fagositosis dan penghancuran patogen atau partikel asing melalui enzim hidrolitik yang terdapat di dalamnya.
   - **Retikulum endoplasma (RE),** berperan dalam sintesis dan perakitan molekul major histocompatibility complex (MHC). MHC kelas I berfungsi menyajikan peptida yang berasal dari protein intraseluler, termasuk protein virus, kepada sel T.
   - **Nukleus,** berperan dalam mengatur ekspresi gen yang diperlukan selama respons imun dan inflamasi, termasuk gen yang mengode berbagai sitokin dan protein pertahanan.
   - **Ribosom,** berperan dalam sintesis protein yang dibutuhkan dalam respons imun, termasuk sitokin, reseptor, dan protein pertahanan lainnya.
   - **Aparatus Golgi,** berperan dalam memodifikasi, menyortir, dan mengemas protein, termasuk protein yang akan disekresikan selama respons imun dan inflamasi.

Buku ini tidak diperjualbelikan

5. Organela apa saja yang terlibat dalam komunikasi antarsel?

Jawaban:

Komunikasi antarsel melibatkan beberapa organela yang bekerja secara terkoordinasi. Retikulum sarkoplasma berperan dalam pelepasan kalsium. Contohnya pada otot rangka sehingga memungkinkan otot rangka berkontraksi. Pada sel saraf, komunikasi antar sel terjadi pada proses pelepasan neurotransmiter. Vesikel yang dihasilkan oleh Golgi menampung berbagai protein sekretorik, contohnya neurotransmiter.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Latihan Soal Bab II

1. Sebutkan bagian-bagian penyusun nukleus.

   Jawaban:

   Nukleus tersusun atas dua bagian utama, yaitu selubung dan inti. Berikut penyusun dari bagian-bagian ini:

   - Selubung Nukleus (NE)

     Selubung nukleus ini terdiri atas dua lapisan, yaitu membran dalam dan membran luar (INM dan ONM) dan diperkuat oleh protein lamina. NE ini memiliki pori yang disebut dengan *nuclear pore complex* (NPC) untuk tempat keluar dan masuknya berbagai molekul. Lamina nuklear juga berkaitan dengan regulasi gen yang berkaitan dengan penambatan kromatin.

   - Inti

     Bagian inti yaitu nukleoplasma mengandung genom nuklear dan mesin-mesin enzimatik maupun nonenzimatik, serta matriks nuklear (NM). Ruang intranuklear berisi genom yang terorganisasi menjadi teritori kromosom yang terbagi menjadi eukromatin dan heterokromatin. Selain itu, terdapat pula daerah kompleks transkripsional yang disebut *transcription factories*, nukleolus (area produksi ribosom), *promyelocytic leukemia bodies* (PML *body*), dan *cajal bodies*.

2. Jelaskan peran selubung nukleus pada transkripsi gen maupun pembelahan sel.

   Jawaban:

   Peran selubung nukleus adalah dalam proses organisasi kromatin, mengatur ekspresi gen, serta posisi dan migrasi nukleus. Selain itu, NE juga berperan dalam pengaturan relokasi area teritori kromatin pada matriks nuklear. Pengaturan ini berperan penting dalam transkripsi gen maupun pembelahan sel.

Buku ini tidak diperjualbelikan

3. Jelaskan mengenai komunikasi antara nukleus dan mitokondria.

   Jawaban:

   Komunikasi antara nukleus dan mitokondria disebut dengan komunikasi mitonuklear, yang terjadi dua arah dan berperan dalam homeostasis pada kondisi basal maupun pertahanan terhadap stresor. Aktivitas mitokondria diatur oleh nukleus yang disebut *anterograde regulation*. Sementara itu, sinyal dari mitokondria pada nukleus untuk mengatur ekspresi gen disebut dengan *retrograde response*.

4. Sebutkan dua penyakit yang berkaitan dengan disfungsi nukleus.

   Jawaban:

   Dua penyakit yang berkaitan dengan disfungsi nukleus adalah *Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome* (HGPS) yang terjadi akibat mutasi titik pada gen Lamin A (terjadi farnesilasi permanen disebut progerin, yang menyebabkan penuaan prematur) dan *lipoatrophic diabetes/lipodystrophy*, yaitu sindrom metabolik yang sering berkaitan dengan gangguan selubung inti sel (mutasi pada lamin A/C).

Buku ini tidak diperjualbelikan

Latihan Soal Bab III

1. Sebutkan struktur retikulum endoplasma.

   Jawaban:

   Struktur retikulum endoplasma dibagi menjadi tiga kompartmen, yaitu:

   - Selubung, yang merupakan perluasan dari selubung nukleus
   - Sisterna (*sheet-like cisternae*)
   - Susunan tubulus poligonal

2. Jelaskan fungsi retikulum endoplasma dalam sintesis protein.

   Jawaban:

   Polipeptida yang telah ditranslasi oleh ribosom, akan mengalami translokasi yang diikuti oleh pelipatan dan penggabungan polipeptida baru di retikulum endoplasma. Selain itu, RE juga berperan dalam pengenalan dan stabilisasi protein yang tidak melipat dengan benar, untuk diproses pada perbaikan atau degradasi hingga autofagi dan apoptosis.

3. Jelaskan fungsi retikulum endoplasma dalam homeostasis kalsium.

   Jawaban:

   Retikulum endoplasma dapat terlibat dalam homeostasis kalsium melalui adanya aktivitas beberapa transporter pada membran RE. *Sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium-ATPase* (SERCA) merupakan pompa kalsium yang mentranspor kalsium dari sitoplasma menuju lumer RE. Selain itu, terdapat dua kanal kalsium pada RE yang berperan melepaskan ion menuju sitoplasma, yaitu *Ryanodine receptor* (Ryr) dan *inositol 1,4,5-triphosphate receptor* (IP3R).

4. Sebutkan tiga sensor stres retikulum endoplasma yang dapat mengaktivasi *Unfolded Protein Response* (UPR).

   Jawaban:

   Terdapat tiga sensor aktivasi UPR, yaitu PERK, *inositol-requiring enzyme-1* (IRE1α), dan *activating transcription factor* (ATF6).

Buku ini tidak diperjualbelikan

5. Sebutkan contoh penyakit yang disebabkan oleh gangguan homeostasis kalsium pada retikulum endoplasma.

   Jawaban:

   Salah satu penyakit yang disebabkan oleh gangguan homeostasis kalsium pada retikulum endoplasma adalah Alzeimer. Terjadi defek persinyalan kalsium yang memengaruhi fungsi RE sehingga terjadi gangguan homeostasis kalsium dan mitokondria pada penyakit ini, termasuk peningkatan pelepasan kalsium dimediasi IP3 pada fibroblas pasien dengan *sporadic Alzheimer's disease* (SAD) maupun *familial Alzheimer's disease* (FAD).

6. Sebutkan dan jelaskan contoh penyakit yang berkaitan dengan adanya stres RE.

   Jawaban:

   Contoh penyakit yang berkaitan dengan adanya stres RE adalah kanker. Peningkatan kecepatan pembelahan sel pada kanker selama pertumbuhan tumor memerlukan peningkatan sintesis protein dan membran sel pula. Proliferasi sel kanker kerap kali dikaitkan dengan kondisi hipoksia dan "kelaparan" sel. Sel kanker beradaptasi terhadap kondisi ini dengan mengaktivasi UPR, yang menguntungkan bagi pertumbuhan sel kanker. UPR menyebabkan onkogenesis yang diinduksi oleh inflamasi melalui *heat-shock protein*.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Latihan Soal Bab IV

1. Sebutkan struktur penyusun ribosom.

   Jawaban:

   Ribosom sitosolik 80S disusun oleh dua subunit, yaitu subunit kecil 40S dan subunit besar 60S. Subunit 40S mengandung 18S ribosomal RNA (rRNA) dan 33 protein ribosomal sitosolik (CRP) yang berperan dalam translasi mRNA dengan *aminoacyl-transfer* RNA (tRNA). Sementara itu, subunit 60S terdiri atas 5S, 5,8S, dan 28S rRNA dan 47 CRP yang mengatalisis pembentukan ikatan peptida oleh reaksi *peptidyl transferase.*

2. Sebutkan 4 fase sintesis protein oleh ribosom.

   Jawaban:

   Sintesis protein oleh ribosom terjadi dalam empat fase, yaitu inisiasi, elongasi, terminasi, dan daur ulang (*recycling*).

3. Jelaskan mekanisme patogenesis penyakit kardiovaskular akibat adanya disfungsi ribosom.

   Jawaban:

   - **Hipertrofi jantung.** Pemrosesan pra-rRNA yang abnormal menyebabkan defek pada struktur dan fungsi ribosom sehingga mengganggu keseimbangan protein kardiak dan menginduksi hipertrofi kardiak.
   - **Infark miokardial.** Disfungsi ribosom menyebabkan penurunan regulasi *Ncl* (*Nucleolin*), rRNA, RPL9, dan RPL26 yang terlibat dalam MI.
   - **Aterosklerosis.** Peningkatan ekspresi BOP1 dan PES1 meningkatkan biogenesis ribosom sehingga mengakibatkan proliferasi abnormal sel otot polos vaskular dan berkontribusi terhadap aterosklerosis.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Latihan Soal Bab V

1. Sebutkan tiga fungsi utama aparatus Golgi.

   Jawaban:

   Fungsi utama aparatus Golgi adalah:

   - Sebagai tempat produksi rantai karbohidrat pada glikoprotein, proteoglikan, dan polisakarida pada tumbuhan dalam persiapan untuk menjalankan fungsi biologisnya di permukaan sel.
   - Sebagai tempat penyortiran protein untuk disampaikan menuju berbagai tujuan seluler. Tujuan tersebut mencakup membran plasma, sekresi menuju eksterior sel, sistem endosom/lisosom, atau menuju RE.
   - Mensintesis sfingomielin dan glikosfingolipid, yang berhubungan dengan kolesterol serta memengaruhi penyortiran protein di aparatus Golgi dan membran plasma.

2. Jelaskan struktur Aparatus Golgi.

   Jawaban:

   Aparatus Golgi terdiri dari *cisternae* yang bertumpuk dan dibatasi membran yang menyerupai tumpukan *pancake*. Tubulus dan vesikel di tepi *cisternae* menghubungkan struktur tersebut sehingga membentuk satu kesatuan seperti pita. *Cisternae* Golgi, baik pada sel hewan maupun tumbuhan, menunjukkan dari sisi cis ke trans yang mencerminkan perjalanan muatan melalui organela.

3. Jelaskan peran aparatus Golgi dalam infeksi SARS-Cov-2.

   Jawaban:

   Aparatus Golgi berperan dalam *membrane trafficking*, pemrosesan, dan penyortiran protein. Untuk dapat melakukan fungsi ini, diperlukan dua protein Golgi, yaitu GRASP55 dan GRASP65. Deplesi kedua protein ini menyebabkan fragmentasi aparatus Golgi dan gangguan fungsi Golgi serta memengaruhi fungsi sel lainnya, seperti perlekatan sel, migrasi, dan pertum-

Buku ini tidak diperjualbelikan

buhan. Infeksi SARS-CoV-2 menyebabkan fragmentasi aparatus Golgi sehingga terjadi pelepasan virus. Selain itu, SARS-CoV-2 merupakan virus yang replikasi, perakitan, dan pelepasannya terjadi pada jalur sekretorik sel inangnya. Tiga protein nonstruktural, yaitu Nsp3, Nsp4, dan Nsp6, merombak RE untuk membentuk vesikel bermembran ganda (*double-membrane vesicles*, DMV) yang memfasilitasi replikasi RNA virus. Virion kemudian dirakit dan bertunas ke dalam lumen *ER-Golgi intermediate compartment* (ERGIC) dan aparatus Golgi, tempat protein *spike* mengalami glikosilasi dan pemotongan oleh furin.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Latihan Soal Bab VI

1. Sebutkan dan jelaskan struktur mitokondria.

   Jawaban:

   Mitokondria dilapisi oleh dua membran, yaitu membran luar yang membatasi ruang intermembran dan membran dalam yang membatasi matriks mitokondria. Pada membran luar terdapat porin di membran luar, yang menyediakan kanal nonspesifik untuk lewatnya molekul. Pada ruangan intermembran terjadi sintesis ATP. Selain itu, terdapat matriks mitokondria yang merupakan tempat berlangsungnya oksidasi asam lemak, siklus asam sitrat, dan sintesis protein mitokondria.

2. Sebutkan minimal tiga fungsi penting mitokondria.

   Jawaban:

   - Sintesis ATP.
   - Berperan dalam proses apoptosis.
   - Berperan dalam mendeteksi adanya virus.

3. Jelaskan hubungan disfungsi mitokondria dan kanker.

   Jawaban:

   Defek pada pengaturan apoptosis berkontribusi dalam instabilitas genom dan tumorigenesis. Disfungsi pada rantai respirasi dapat memicu maupun menghambat apoptosis. Pada kanker, defek respirasi mitokondria menyebabkan aktivasi jalur *survival* Akt yang menyebabkan resistensi kematian sel sehingga meningkatkan kemampuan bertahan hidup sel kanker.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Latihan Soal Bab VII

1. Jelaskan fungsi lisosom dalam menginduksi autofagi pada kondisi starvasi seluler.

   Jawaban:

   Lisosom memiliki sensor nutrien yang mengandung *mechanistic/mammalian target of rapamycin* (mTOR), yaitu pengatur utama pertumbuhan, dan berbagai protein yang berkaitan. Kekurangan nutrisi tidak hanya dapat menghambat pertumbuhan dimediasi oleh mTOR, tetapi juga meningkatkan pembentukan autofagosom (AP). Sinyal ini juga mengaktivasi TFEB, yaitu faktor transkripsi yang berperan dalam biogenesis lisosomal, untuk memfasilitasi degradasi lisosom dengan meningkatkan fungsi (asidifikasi dan deliveri hidrolase) dan pengangkutan lisosom (AP-*lysosome fusion*). Pada kondisi starvasi, jumlah lisosom dapat berkurang hingga di bawah 50 lisosom per sel, sedangkan ukurannya meningkat menjadi 500-1500nm akibat adanya proses fusi membran.

2. Jelaskan fungsi lisosom dalam degradasi dan eliminasi patogen seperti bakteri.

   Jawaban:

   Pada respons imun bawaan maupun adaptif, lisosom berperan dalam degradasi patogen, terutama pada fagosit, dimana lisosom akan mendegradasi patogen dengan fusi membentuk fagolisosom. Sementara itu, pada sel penyaji antigen (antigen-presenting cells, APC), lisosom juga berperan penting dalam pemrosesan antigen untuk selanjutnya dipresentasikan melalui molekul MHC pada permukaan sel.

3. Jelaskan mengenai tiga jenis autofagi.

   Jawaban:

   - Makroautofagi, dimediasi oleh autofagosom. Setelah autofagosom berfusi dengan lisosom, yang difasilitasi oleh faktor penambatan, enzim pada lisosom akan

Buku ini tidak diperjualbelikan

mendegradasi membran dalam autofagosom dan material yang terkandung di dalamnya.

- Autofagi dimediasi *chaperone,* yaitu merupakan translokasi langsung substrat protein dari sitosol menuju lumen lisosom yang dimediasi oleh LAMP2A (*Lysosome-associated membrane glycoprotein 2, LAMP2*). Substrat ditranspor menuju lisosom oleh HSC70, yang merupakan suatu *chaperone* sitosolik, untuk kemudian mengalami autofagi.
- Mikroautofagi, proses ketika lisosom secara langsung menelan material di sitosol melalui invaginasi membran.

4. Jelaskan proses patogenesis *lysosomal storage diseases*.

Jawaban:

Lysosomal storage diseases merupakan gangguan metabolik yang diturunkan secara heterogen, yang sebagian besar diakibatkan oleh mutasi hidrolase lisosomal tertentu. Akibatnya, terjadi penumpukan substrat hidrolase atau produk sekunder yang dipicu oleh substrat. Sebagai contoh, deregulasi mitofagi menyebabkan peningkatan kerusakan mitokondria yang menimbulkan spesies oksigen reaktif (ROS), penurunan produksi ATP, dan ketdakseimbangan Ca^{2+}.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Latihan Soal Bab VIII

1. Sebutkan ciri dari peroksisom.

   Jawaban:

   Organela subseluler yang dilapisi oleh membran tunggal.

2. Sebutkan fungsi utama peroksisom.

   Jawaban:

   - Mempertahankan homeostasis lipid.
   - Memediasi respons terhadap stres seluler, termasuk stres oksidatif, stres hipoksik, dan stres nutrien.
   - Berperan dalam respons imun.

3. Bagaimana peran peroksisom dalam homeostasis lemak?

   Jawaban:

   Peroksisom berperan dalam oksidasi asam lemak melalui β-oksidasi, yang juga berlangsung di mitokondria. β-oksidasi terdiri atas empat tahap, yaitu dehidrogenasi, hidrasi, dehidrogenasi, dan tiolisis. Di dalam peroksisom, elektron dari $FADH_2$ ditransfer ke O_2 sehingga menghasilkan H_2O_2. Selanjutnya, H_2O_2 didegradasi oleh enzim katalase menjadi H_2O dan O_2. Berbeda dengan β-oksidasi di mitokondria, elektron yang dihasilkan dalam β-oksidasi peroksisomal tidak digunakan secara langsung untuk menghasilkan ATP melalui rantai transpor elektron. Selain berperan dalam proses katabolik, peroksisom juga terlibat dalam sintesis lipid tertentu, termasuk fosfolipid yang merupakan komponen membran plasma dan membran organela intraseluler.

4. Bagaimana peran peroksisom dalam adaptasi terhadap stres?

   Jawaban:

   - Adaptasi terhadap stres oksidatif.

     Untuk mengurangi dampak negatif oksigen reaktif (ROS), peroksisom mengandung enzim antioksidan, seperti katalase, yang menguraikan H_2O_2 menjadi H_2O dan O_2.

Buku ini tidak diperjualbelikan

- Adaptasi terhadap stres hipoksik

  Plasmalogen yang dihasilkan oleh peroksisom dapat memengaruhi fluiditas membran. Pada kondisi hipoksia, plasmalogen dapat meningkatkan fluiditas membran dengan menurunkan rigiditas membran. Kadar plasmalogen diketahui meningkat pada kondisi hipoksia dan dapat berperan sebagai antioksidan endogen.

- Adaptasi terhadap stres nutrien.

  Lipolisis berlangsung melalui beberapa tahap yang dikatalisis oleh enzim lipase, termasuk *adipose triglyceride lipase* (ATGL), yang mengkatalisis tahap pertama, yaitu hidrolisis trigliserida menjadi digliserida. Aktivitas enzim lipolitik diatur oleh status nutrisi. Kondisi puasa dapat menstimulasi interaksi fisik antara peroksisom dan droplet lipid serta menginduksi pelepasan asam lemak melalui lipolisis pada jaringan adiposa putih.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Buku ini tidak diperjualbelikan

Daftar Singkatan

APC	:	*Antigen-Presenting Cells*
ATP	:	*Adenosine Triphosphate*
HGPS	:	*Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome*
INS	:	*Inter-Nuclear Space*
LAD	:	*Lamina-Associated Domain*
MCS	:	*Membrane Contact Sites*
MHC	:	*Major Histocompatibility Complex*
mRNA	:	*Messenger RNA*
NE	:	*Nuclear Envelope*
NES	:	*Nuclear Export Signals*
NK	:	*Natural Killer*
NLS	:	*Nuclear Localization Signals*
NM	:	*Nuclear Matrix*
NPC	:	*Nuclear Pore Complex*
NUP	:	*Nucleoporins*
PML *body*	:	*Promyelocytic Leukemia Bodies*
RE	:	Retikulum Endoplasma
RER	:	*Rough Endoplasmic Reticulum*
SER	:	*Smooth Endoplasmic Reticulum*
SERCA	:	*Sarcoplasmic Reticulum* Ca^{2+}*-ATPase*
SRP	:	*Signal Recognition Particle*
UPR	:	*Unfolding Protein Response*

Buku ini tidak diperjualbelikan

Buku ini tidak diperjualbelikan

Glosarium

antigen presenting cells	:	sel yang memproses antigen dan menyajikan fragmen antigen dalam kompleks dengan molekul MHC kepada sel T untuk memicu respons imun.
apoptosis	:	kematian sel terprogram.
autofagi	:	proses seluler untuk mendegradasi dan mendaur ulang komponen sel yang rusak atau tidak diperlukan.
endosom	:	kompartemen bermembran yang menerima dan menyortir materi yang masuk ke dalam sel melalui proses endositosis.
endositosis	:	proses masuknya materi dari luar sel ke dalam sel melalui pembentukan vesikel dari membran plasma.
herediter	:	bersifat dapat diwariskan secara genetik dari orang tua kepada keturunannya.
homeostasis	:	kemampuan tubuh untuk mempertahankan kondisi internal yang relatif stabil meskipun terjadi perubahan lingkungan.
kromosom	:	struktur yang tersusun atas DNA dan protein serta membawa informasi genetik dalam sel.
metabolisme	:	keseluruhan reaksi kimia yang terjadi di dalam sel atau organisme untuk mempertahankan kehidupan, termasuk proses pembentukan dan penguraian zat.

Buku ini tidak diperjualbelikan

patogen : agen biologis yang dapat menyebabkan penyakit pada organisme, seperti bakteri, virus, parasit, dan jamur.

reaksi oksidatif : reaksi kimia yang melibatkan pelepasan elektron dan peningkatan bilangan oksidasi suatu zat.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Biografi Penulis



dr. Sari Eka Pratiwi, M. Biomed. menyelesaikan pendidikan Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter di Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura, Pontianak, serta memperoleh gelar Magister Ilmu Biomedik dari FK-KMK Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

Sejak tahun 2012 hingga saat ini, beliau aktif sebagai dosen pada Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura. Bidang keilmuan yang ditekuni adalah kedokteran molekuler, yang mencakup biologi sel, genetika dan epigenetika, mikroRNA, imuno-onkologi, patobiologi, serta imuno-informatika pada penyakit degeneratif dan kanker.

Buku ilmiah yang telah diterbitkan sebelumnya meliputi *Kanker dan Perilaku Seksual Berisiko pada Remaja, Konsep Dasar Biologi Molekuler Kanker untuk Mahasiswa Kedokteran dan Kesehatan, Konsep Dasar Patobiologi Kanker Payudara, HPV A–Z, Konsep Dasar Biologi Molekuler Kanker Edisi 2: Pendalaman Hallmark of Cancer,* dan *Immunoassay.*

Adapun buku ajar yang telah diterbitkan sebelumnya adalah *Membran Sel, Organel Sel Edisi Pertama, dan Inflamasi, Regenerasi, dan Repair Jaringan*.

Buku ini tidak diperjualbelikan

Buku ini tidak diperjualbelikan

Indeks

Alzheimer xvi, 41, 43, 44, 71, 81, 94, 111, 121
antigen-presenting cells 7, 126
aparatus Golgi 59, 61, 63, 67, 69, 70, 123
apoptosis 79, 131
aterosklerosis 54, 94
ATP 74, 76, 77, 79, 80, 81, 82, 96, 106, 127
autofagi 25, 36, 40, 45, 85, 86, 88, 89-97, 99, 120, 126, 127, 131, 134, 135

Chaperone 35, 36, 37, 38, 39, 40, 43, 90, 91, 103, 127

diabetes 25, 41, 42, 45, 81, 108, 110, 111, 119

homeostasis xix, xx, 1, 2, 8, 15, 17, 23, 31, 32, 33, 34, 37, 38, 39, 41, 43, 44, 46, 49, 55, 59, 69, 73, 79, 85, 88-90, 99, 102, 105, 112, 113, 119-121, 128, 131

kanker 44, 80, 97

lipid xx, 3, 4, 11, 20, 34, 37, 39, 45, 46, 47, 53, 60, 62, 63, 65, 67-69, 80, 85, 88, 89, 94, 95, 103-106, 108, 109, 111, 113, 128, 129
lisosom vi, 85, 86, 87, 88, 94, 98

metabolisme xv, 2, 3, 4, 23, 37, 41, 43, 69, 80, 81, 92, 101, 105, 106, 108, 110, 111, 115, 131, 134, 135
mitokondria xv, xvi, xx, 2, 4, 5, 10-13, 23, 26, 34, 38, 43, 50, 51, 52, 73-82, 89, 95, 96, 97, 101, 104-107, 110, 111, 115, 119, 121, 125, 127, 128, 134, 135

nuclear envelope 18, 27, 28, 133
nuclear pore complex 133
nukleus v, ix, 3, 17, 18, 22, 23, 24, 25, 115

oksidatif 4, 36, 50, 76, 77, 78, 82, 96, 108, 110, 128, 132
organel xi, xv, xix, xx, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 13, 18, 25, 33, 34, 38, 45, 51, 55, 59, 62, 63, 66, 68, 69, 73, 74, 76, 81, 85, 86, 87, 89, 90, 91, 94, 96, 98, 101-108, 110, 111, 115, 116, 117, 123, 128

Buku ini tidak diperjualbelikan

Parkinson 96, 110
peroksisom 101, 102, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110
progeria 119
protein 45, 46, 55, 62, 63, 65, 74, 92, 104, 120
retikulum endoplasma xv, xvi, xx, 2, 3, 5, 7, 13, 31, 32, 43, 45, 46, 60, 61, 103, 104, 105, 115, 120, 121
ribosom 49, 50, 55

sistem imun 109

translokasi 34, 35, 36, 37, 91, 120, 127

Buku ini tidak diperjualbelikan

Sel merupakan unit dasar dari kehidupan yang terdiri dari berbagai komponen, salah satunya adalah organel. Setiap organel memiliki fungsi spesifik yang saling berinteraksi satu sama lain. Hal tersebut menciptakan keselarasan yang memungkinkan sel berfungsi optimal. Dalam keadaan normal, organel bekerja dengan sangat efisien, menjaga keseimbangan dan fungsi sel secara keseluruhan. Jika antarorganel mengalami gangguan atau terjadi kelainan—baik yang disebabkan oleh faktor genetik, lingkungan, infeksi, atau peradangan—sel tidak dapat berfungsi dengan baik. Hal ini akan memicu berbagai penyakit.

Buku *Organel Sel dalam Fungsi Normal dan Kaitan dengan Penyakit* ini hadir untuk memberikan informasi yang jelas dan komprehensif tentang fungsi masing-masing organel pada sel manusia serta dampaknya terhadap kesehatan jika terjadi disfungsi. Selain itu, buku ini juga membahas kaitan antara ilmu sel manusia dengan perkembangan terapi medis sehingga riset seluler dalam mencari solusi berbagai penyakit itu sangat penting. Buku ini dapat dimanfaatkan sebagai sumber referensi bagi mahasiswa, peneliti, praktisi, dan siapa pun yang tertarik memahami lebih dalam mengenai dunia mikroskopis.

BRIN Publishing
The Legacy of Knowledge

Diterbitkan oleh:
Penerbit BRIN, anggota Ikapi
Gedung B.J. Habibie Lt. 8,
Jln. M.H. Thamrin No. 8,
Kota Jakarta Pusat 10340
E-mail: penerbit@brin.go.id
Website: penerbit.brin.go.id

DOI: 10.55981/brin.1647

ISBN 978-634-7933-11-9

Buku ini tidak diperjualbelikan