Sutiman B. Sumitro Ambariyanto Abdul Hamid A. Toha

EPIGENETIKA

Epigenetika

Sutiman B. Sumitro
Ambariyanto
Abdul Hamid A. Toha

Sanksi Pelanggaran Pasal 113
Undang-Undang No. 28 Tahun 2014 Tentang Hak Cipta

1. Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp 100.000.000 (seratus juta rupiah).
2. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
3. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp 1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
4. Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp 4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

Epigenetika

Sutiman B. Sumitro
Ambariyanto
Abdul Hamid A. Toha

2020

EPIGENETIKA

Penulis:
Prof. Drs. Sutiman B. Sumitro, SU, D.Sc
Prof. Ambariyanto, M.Sc, Ph.D
Dr. Abdul Hamid A. Toha, M.Si

ISBN:

Perancang Sampul:
Tim UB Press

Penata Letak:
Tim UB Press

Pracetak dan Produksi:
Tim UB Press

Penerbit:
UB Press

Redaksi:
Jl. Veteran 10-11 Malang 65145 Indonesia
Gedung INBIS Lt.3
Telp: 0341-5081255, WA:082228238999
e-mail: ubpress@gmail.com/ubpress@ub.ac.id
http://www.ubpress.ub.ac.id

Cetakan Pertama, September 2017
i-x+237 hlm, 15.5 cm x 23.5 cm

Hak Cipta dilindungi Undang-undang
All Rights Reserved

Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan dengan cara apapun tanpa seizin tertulis dari penerbit

PENGANTAR PENULIS

Penulisan buku Epigenetika didasarkan oleh perkembangan ilmu, pengetahuan, teknik, metode dan kebutuhan tentang penjelasan, tujuan, fokus, dan hal lain yang lebih spesifik dalam bidang ilmu hayati. Kemajuan dan perkembangan ini mendorong Epigenetika lahir sebagai suatu ilmu atau disiplin pengetahuan. Beberapa perguruan tinggi luar negeri telah menambahkan Epigenetika dalam kurikulum pendidikannya, sementara perguruan tinggi domestik masih merupakan bagian suatu mata kuliah dan sebagian lain mengfasilitasi dalam mata kuliah pilihan. Epigenetika dapat menjadi mata kuliah yang mandiri dan wajib pada waktu yang akan datang.

Atas dasar pemikiran bahwa bidang ilmu Epigenetika akan terus berkembang, maka penyediaan literatur atau sumber rujukan perlu diadakan. Buku ini diharapkan dapat memberikan media dan materi untuk mengantisipasi hal tersebut. Buku ini dapat juga mendorong peneliti dan ilmuwan dalam negeri untuk mempelajari lebih dalam dan fokus pada materi, fenomena, dan dampak epigenetik sesuai dengan latar belakang disiplin ilmunya. Buku Epigenetika juga dapat menambah perbendaharaan pustaka Bahasa Indonesia serta memotivasi dosen dan peneliti untuk menulis buku berdasarkan pengetahuan dan kompetensinya.

Buku ini merupakan hasil mengikat makna (review) berbagai literatur, terutama jurnal, yang berasal dari berbagai sumber yang relevan. Buku dapat menjadi bahan pendukung utama pembelajaran dan dapat juga menjadi sumber informasi dan sosialisasi ilmu. Buku Epigenetika dapat juga menjadi sumber bacaan dan menambah koleksi pustaka ilmu pengetahuan di lingkungan kampus seluruh Indonesia. Buku dapat menjadi acuan dalam pendidikan, penelitian dan publikasi ilmu terkait yang relevan.

Ruang lingkup

Epigenetika telah merevolusi pandangan kalangan ilmuwan terhadap dogma biologi molekuler. Cabang ilmu tersebut telah memberikan pemahaman tentang bagaimana lingkungan dapat berpengaruh terhadap perubahan ekspresi gen dan

bagaimana sel merespon sehingga timbul fenotip yang berbeda dari semestinya. Epigenetik membuktikan pada kalangan peneliti bahwa perubahan fenotip tidak harus berasal dari perubahan sekuen DNA.

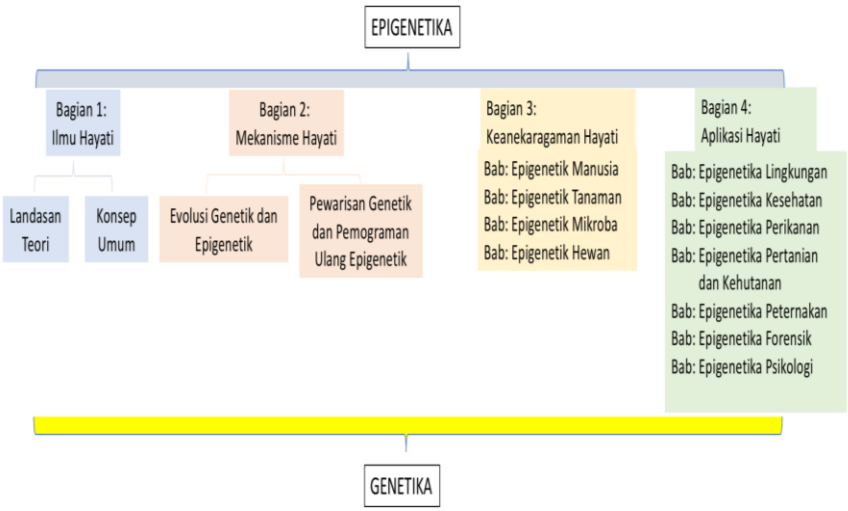
Penelitian Epigenetika di Indonesia masih kurang berkembang. Pendidikan dan pelatihan Epigenetika juga demikian. Ke depan, seiring dengan kemajuan ilmu, teknologi dan informasi, Epigenetika di Indonesia diharapkan lebih berkembang. Termasuk Epigenetika menjadi bidang kajian independen yang diajarkan di berbagai kampus terutama perguruan tinggi yang memiliki Fakultas Biologi dan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Fakultas Saintek, dan fakultas lain yang relevan. Melalui pemahaman mendalam dan arti penting Epigenetika, maka kebutuhan akan ilmu dan komponen-komponennya akan meningkat.

Bukti yang menunjukkan peran Epigenetika sebagai ilmu pengetahuan yang menjelaskan regulasi ekspresi gen yang berperan sebagai penghubung antara lingkungan dan genom, dan karena itu sebagai pemain penting dalam adaptasi terhadap perubahan lingkungan, meningkat dengan jelas. Pada saat bersamaan, pengetahuan kita tentang mekanisme epigenetik aktual yang mendasari plastisitas terus meningkat. Namun, masih banyak pertanyaan tentang mekanisme dan peran proses epigenetik dalam memungkinkan adaptasi mahluk hidup yang cepat ke lingkungan mereka, terutama karena konsekuensi dari kesulitan inheren mereka sebagai spesies penelitian.

Semua pengetahuan yang dihasilkan mengenai topik ini dan akan berpotensi berlaku dan secara bersamaan akan membawa serta pengembangan alat pengetahuan baru yang akan sangat berguna untuk menumbuhkan genetika dan perancangan program dan strategi pengelolaan yang akan memungkinkan peningkatan efisiensi dan produktivitas kita.

Buku ini mengulas secara lengkap ilmu dan konsep umum, mekanisme serta gejala, hasil, dan bentuk rinci cakupan epigenetik serta aplikasi yang berkaitan dengan Epigenetika pada mahluk hidup. Buku dirancang meliputi berbagai topik yang komprehensif dan penting tentang epigenetik, epigenom, epigenesis, ditinjau secara keilmuan dari dasar, aplikasi, dan terapan, termasuk tinjauan pada organisme baik pada manusia, hewan, tanaman, maupun mikroorganisme; serta tinjauan Epigenetik dalam berbagai bidang kehidupan baik kesehatan, perikanan, pertanian, kehutanan, dan lainnya.

Secara umum, bidang lingkup Epigenetika dalam buku ini terdiri atas empat bagian dan masing-masing mengulas topik-topik terkait dalam bab tersendiri.



Gambar . Ruang Lingkup isi buku

Bab satu tentang landasan teori yang memberi pengetahuan umum dan pengetahuan dasar yang berhubungan dengan Genetika dan Epigenetika. Penekanan lebih banyak pada Epigenetika serta mengulas hubungan Genetika dan Epigenetika. Bab ini juga mengulas secara mendalam Epigenetika sebagai bidang ilmu mandiri.

Bab dua berisi informasi fenotip, genotip, dan epigenetik serta hubungan masing-masing. Tak ketinggalan dalam bab ini Kami menyajikan materi genetik serta epigenom, epigenetik dan tanda-tanda epigenetik. Pembahasan mulai dari obyek dasar Genetika (Kromosom, DNA, Genom, Gen) hingga obyek dasar Epigenetika (Epigenom dan Epigenetik).

Selanjutnya Bab tiga membahas tentang Evolusi dan Keragaman epigenetik. Pembahasan juga mulai dari evolusi dan keragaman genetik (termasuk sumber keragaman) hingga evolusi dan keragaman epigenetik. Pada Bab empat, kami menyampaikan pewarisan genetik dan epigenetik beserta regulasinya. Pembahasan awal terkait dengan sifat bawaan (sifat fisik dan sifat non-fisik), diikuti dengan konsep pewarisan materi genetik berbagai jenis mahluk hidup, pewarisan sifat dengan dogma

sentral dan pewarisan serta mekanisme epigenetik (epigenesis). Tak ketinggalan diinformasikan pengaturan setiap tahapnya.

Empat bab selanjutnya mengulas epigenetik dan epigenom, serta epigenesis pada mahluk hidup seperti pada manusia (Bab lima), mikroba (Bab enam), tanaman (Bab tujuh), hewan (Bab delapan). Bab-bab selanjutnya menyampaikan aplikasi epigenetika mulai dari Epigenetika Lingkungan (Bab sembilan), Epigenetika Kesehatann (Bab sepuluh), Epigenetika Perikanan (Bab sebelas), Epigenetika Pertanian dan Kehutanan (Bab dua belas), Epigenetika Peternakan (Bab tiga belas), Epigenetika Forensika (Bab empat belas), dan Epigenetika Psikologi (Bab lima belas). Semua bab menguraikan aplikasi Epigenetika pada berbagai bidang kegiatan atau aktivitas yang berhubungan dengan manusia.

Semoga buku ini bermanfaat bagi para Pembaca dan dunia pendidikan Indonesia.

Terima Kasih

Puji dan syukur ke hadirat Allah SWT karena berkat dan kehendak-nya sehingga buku ini dapat diselesaikan dan diterbitkan. Buku ini merupakan *output* dari kerjasama antara perguruan tinggi di Indonesia, Universitas Diponegoro, Universitas Papua, dan Universitas Brawijaya.

Buku ini terbit atas dukungan berbagai pihak. Untuk itu Kami mengucapkan terima kasih kepada Afisindika F.H. Putri dan Muhammad Dailami, S.Si, M.Si. Kami juga menyampaikan terima kasih kepada UB Press Universitas Brawijaya yang telah memberikan hibah PHK Ketahanan Buku 2020 dan menerbitkan buku ini.

Malang, Semarang dan Manokwari,
April 2020
Penulis

DAFTAR ISI

PENGANTAR PENULIS vii
Ruang lingkup vii
Terima Kasih x

DAFTAR ISI xi

DAFTAR GAMBAR xvii

DAFTAR TABEL xix

Bab 1 Landasan Teori 1
1.1. Konsep: Genetika dan Epigenetika 1
1.2. Sejarah 7
1.3. Definisi 9
1.4. Tujuan 14
1.5. Manfaat 14
1.6. Metodologi dan Penelitian 21
Daftar Pustaka 30

Bab 2 Konsep Umum 35
2.1. Kromosom 35
2.2. DNA 38
2.3. Genom 39
2.4. Gen 41
2.5. Epigenetik 42
2.6. Epigenom 45
2.7. Kode dan Tanda Epigenetik dan Epigenom 46
2.8. Epigenotip dan Genotip 51
2.9. Hubungan Genom dan Epigenom 52
2.10. Hubungan Epigenetik dan Genetik 53
2.11. Fenotip dan Genotip 55

2.12. Epigenetik dan Lingkungan 58
2.13. Fenotip, Genotip dan Lingkungan 59
2.14. Fenotip, Genotip, Epigenotip, dan Lingkungan 62
Daftar Pustaka 63

Bab 3 Evolusi Genetik dan Epigenetik 67
3.1. Variasi Genetik 67
3.2. Proses dan Teori Evolusi 70
3.3. Evolusi Genetik 72
3.4. Keragaman Epigenetik 74
3.5. Epigenesis 75
3.6. Metilasi DNA 77
3.7. RNA bukan pengkode 80
3.8. Modifikasi histon 85
3.9. Perubahan bentuk kromatin 87
3.10. Epigenetik dalam Evolusi 87
Daftar Pustaka 91

Bab 4 Pewarisan Genetik dan Pemograman Ulang Epigenetik 95
4.1. Prinsip dogma sentral 95
4.2. Replikasi 96
4.3. Transkripsi 99
4.4. Transkripsi Balik 102
4.5. Translasi 103
4.6. Pengaturan Ekspresi Genetik 105
4.7. Pengaturan Epigenetik 105
4.8. Program Ulang Epigenetik saat Embriogenesis 108
4.9. Program Ulang Epigenetik saat Gametogenesis 110
4.10. Program Ulang Epigenetik pengembangan lanjut 111
Daftar Pustaka 112

Bab 5 Epigenetik Manusia 115
5.1. Justifikasi 115
5.2. Konsep 120
5.3. Usia Produktif 121
5.4. Penuaan 122
5.5. Kehamilan 124

5.6. Perbedaan Gender 126
5.7. Kembar Identik 128
5.8. ASI 131
Daftar Pustaka 131

Bab 6 Epigenetik Tanaman 135
6.1. Arti Penting 135
6.2. Prinsip Dasar 136
6.3. Plastisitas Fenotip 137
6.4. Penuaan dan Pematangan 138
6.5. Pengaturan 139
6.6. Beberapa Contoh 141
Daftar Pustaka 144

Bab 7 Epigenetik Mikroba 149
7.1. Konsep 149
7.2. Mengapa Jamur? 149
7.3. Bakteri 151
7.4. Amuba 151
7.5. Fitur 152
7.6. Kontribusi 154
Daftar Pustaka 156

Bab 8 Epigenetik Hewan 157
8.1. Peran 157
8.2. Pendekatan 158
8.3. Plastisitas Fentotip 160
8.4. Kasus Teresterial 163
8.5. Kasus Perairan 166
Daftar Pustaka 168

Bab 9 Epigenetika Lingkungan 175
9.1. Fokus 175
9.2. Pentingnya Epigenetika bagi ilmuwan Ekologi 175
9.2. Interaksi 177
9.3. Faktor 179
9.4. Bagaimana dengan Lingkungan Laut? 185
9.5. Beberapa Fakta 185

Daftar Pustaka 189

Bab 10 Epigenetika Kesehatan 193
10.1. Penyakit dan Kesehatan 193
10.2. Analisis Epigenomik 194
10.3. Diagnosa 195
10.4. Kanker 196
10.5. Gangguan Retardasi Mental 199
10.6. Gangguan neuropsikiatri 200
10.7. Sidrom Pediatrik 200
10.8. Terapi epigenetk 201
10.9. Imunitas 202
Daftar Pustaka 203

Bab 11 Epigenetika Perikanan dan Kelautan 205
11.1. Justifikasi 205
11.2. Perubahan ikan menjadi "herbivora" 207
11.3. Budidaya Perairan 208
11.4. Mengkodisikan pakan 209
11.5. Mengubah kebiasaan makan 210
11.6. Diet lebih efisien 210
11.7. Pemrograman Nutrisi 211
11.8. Penelitian 213
Daftar Pustaka 215

Bab 12 Epigenetika Pertanian dan Kehutanan 221
12.1. Aplikasi 221
12.2. Adaptasi Tanaman 222
12.3. Peningkatan gizi dan Kompensasi Dosis 224
12.4. Meningkatkan toleransi tekanan 224
12.5. Peningkatan resistensi virus pada tanaman 225
12.6. Kapas 226
12.7. Rami 226
12.8. Meningkatkan kandungan amilosa 227
Daftar Pustaka 228

Bab 13 Epigenetika Peternakan 231
13.1. Alasan 231

13.2. Budidaya 232
13.3. Mentolerir suhu hangat 232
13.4. Toleran Panas 233
13.5. Diet dan produksi susu 234
13.6. Modifikasi diet 234
13.7. Beberapa Fakta 235
Daftar Pustaka 236

Bab 14 Epigenetika Forensik 239
14.1. Pemanfaatan Metilasi DNA 239
14.2. Otentifikasi Sampel DNA 240
14.3. Prediksi Penuaan 241
14.4. Identifikasi asal usul 241
14.5. Membedakan kembar 241
Daftar Pustaka 242

Bab 15 Epigenetika Psikologi 243
15.1. Mental 243
15.2. Kepribadian 244
15.3. Kognisi 245
15.4. Perilaku 246
15.5. Etika Epigen 247
Daftar Pustaka 249

GLOSARIUM 251

INDEKS 277

BIOGRAFI PENULIS 281

DAFTAR GAMBAR

Gambar . Ruang Lingkup isi buku.....ix
Gambar 1.1. Genetika dan Epigenetika. 2
Gambar 1.2. Sejarah Epigenetika.....9
Gambar 1.3. Protokol sekuensing ATAC.....22
Gambar 2.1. Struktur Kromatin. 35
Gambar 2.2. Perbedaan antara Domain Eukromatin dan Heterokromatin. 37
Gambar 2.3. Dari kromosom ke gen: modifikasi organisasi dan epigenetik dari genom.....42
Gambar 2.4. Peta ekor-ekor histon yang menunjukkan sisi modifikasi.. 48
Gambar 2.5. Hipotesis kode histon 49
Gambar 2.6. DNA Versus Kromatin. 53
Gambar 2.7. Cara genom mengintegrasikan informasi dari lingkungannya 61
Gambar 2.8. Interaksi antara genotip, epigenotip, fenotip, dan lingkungan (regulator).....63
Gambar 3.1. Proses metilasi dan demetilasi sitosin. 78
Gambar 3.2. Mekanisme untuk mempertahankan pola metilasi DNA selama replikasi DNA. 79
Gambar 3.3. Fungsi ncRNA pada mahluk hidup. 81
Gambar 3.4. miRNA diatur oleh berbagai rangsangan dan setiap miRNA dapat menargetkan beberapa gen dalam proses seluler yang berbeda.....83
Gambar 3.5. Modifikasi Histon. 85
Gambar 3.6. Modifikasi Histon. 86
Gambar 3.7. Representasi heterokromatin yang terkondensasi dan eukromatin terbuka. 87
Gambar 4.1. Mekanisme pemeliharaan tanda epigenetik.. 107
Gambar 4.2. Memori pada tingkat sel.. 107

Gambar 4. 3. Skema dinamika metilasi DNA dan stabilitas epigenetik selama gametogenesis dan embriogenesis pada manusia. 109
Gambar 5.1. Karyotype jantan 117
Gambar 10.1. Perbedaan dan persamaan antara genetika ekologis (panah hitam) dan epigenetik ekologis (panah abu-abu)..... 176
Gambar 10.2. Interaksi antara mekanisme epigenetik yang berbeda selama respons terhadap tekanan lingkungan. 178

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1. Perbedaan Genetika dan Epigenetika.....6
Tabel 1.2. Proyek penelitian epigenetik.....28
Tabel 2.1. Perbandingan Ciri Khusus Jenis Genom Organisme.....40
Tabel 2.2. Kode histon.....50
Tabel 3.1. Interaksi dan target penting melibatkan miRNA yang diatur-atas.....82
Tabel 4.1. Enzim-enzim dalam replikasi semi-konservatif DNA...98
Tabel 5.1. Genom kromosom manusia.....118
Tabel. 7.1. Fitur (genomik dan epigenetik) tiga spesies jamur...153
Tabel 8.1. Plastisitas yang dikodekan secara epigenetik pada hewan.....161
Tabel 8.2. Plastisitas pada hewan laut.....162
Tabel 8.3. Studi epigenetik pada hewan laut.....167
Tabel 9.1. Hubungan makanan dan epigenetik.....180
Tabel 12.1. Aplikasi epigenetik pada tanaman.....227

Bab 1 Landasan Teori

Teori berkaitan dengan ilmu. Ilmu pewarisan dan variasi sifat yang kita kenal adalah Genetika. Genetika terus berkembang dan saat ini melahirkan cabang ilmu yang disebut Epigenetika. Perkembangan yang sangat pesat telah mendorong Epigenetika menjadi ilmu mandiri. Bab ini mengulas tentang Epigenetika sebagai sebagai ilmu mandiri tersebut.

1.1. Konsep: Genetika dan Epigenetika

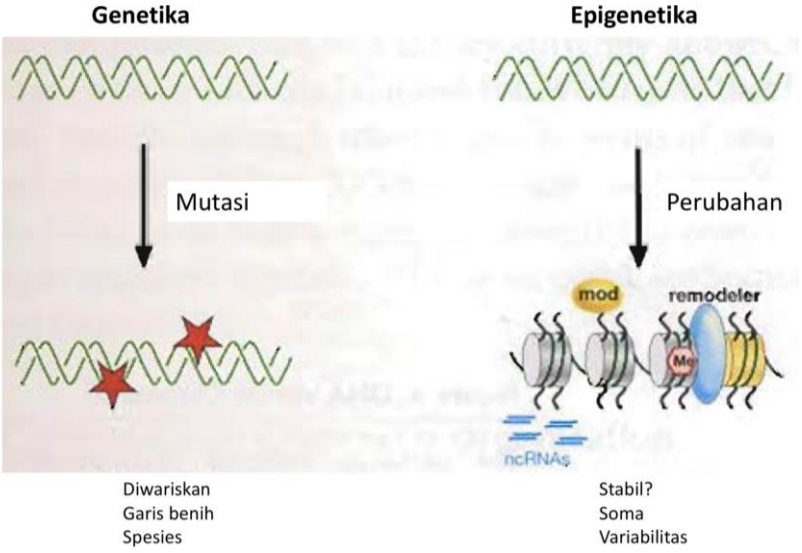
Epigenetika telah merevolusi Genetika terutama Genetika Molekuler. Dalam lima tahun terakhir dan terutama dalam satu atau dua tahun terakhir, beberapa penelitian telah mengfokuskan diri pada epigenetik. Selain itu ada pengembangan tujuan karena makin jelasnya pemahaman epigenetik dan epigenomik. Banyak pekerjaan yang berhubungan dan membutuhkan pemahaman yang menyeluruh dari semua aspek genetika, seperti sel-sel induk, kloning, penuaan, biologi sintetis, konservasi spesies, evolusi, dan pertanian membutuhkan pemahaman Epigenetika.

Epigenetika merupakan cabang ilmu Genetika (Biologi) yang mempelajari tentang epigenetik dan hal-hal yang berhubungan secara langsung atau tidak langsung dengannya. Epigenetik berkaitan dengan proses, materi, dampak. Secara harafiah epigenetik berarti di atas genetik atau di luar genetik yang peristiwanya dapat diwariskan. Semua hal ini diperlajari dalam ilmu yang kita sebut dengan Epigenetika.

Kebanyakan orang memiliki pemahaman genetika, bahwa karakteristik luar mahluk hidup ditentukan oleh gen yang dikode oleh urutan asam deoksiribonukleat atau *Deoxyribonucleac Acid* (DNA) dalam genomnya. Hal ini memang benar, tapi kenyataannya tidak sesederhana itu. Meskipun DNA yang diwariskan secara alami tidak berubah, faktor lingkungan dapat berperan dan mempengaruhi DNA, khususnya saat ekspresi gen. Perdebatan panjang mungkin terus terjadi untuk menentukan ciri-ciri individu sebagai produk bawaaan atau pengalaman dan belajar (*nature or nurture*). Epigenetika menjembatani kesenjangan antara *nature* dan *nurture*.

Hampir setiap sel dalam tubuh mahluk hidup memiliki

urutan DNA sama. Misalnya sel manusia memiliki urutan DNA sama, sel ikan memiliki urutan DNA sama, dan seterusnya untuk spesies lain memiliki materi genetik yang sama. Lalu, mengapa muncul beranekaragam sel, jaringan, dan organ dari urutan DNA yang sama? Misalnya ada sel jantung yang berbeda dari sel otak, dan lainnya? Mengapa mereka berbeda padahal memiliki urutan DNA yang sama? Mengapa terbentuk sel saraf, sel otot, dan sel lain padahal mereka disusun oleh DNA yang sama? Ada banyak faktor tambahan yang dijalankan secara paralel dengan genom yang menentukan gen "dihidupkan" atau diekspresikan dan yang "dimatikan" atau dihambat pada waktu tertentu, membuat sel hati menjadi sel hati dan sel kulit menjadi sel kulit dan seterusnya; Peristiwa ini dikenal sebagai epigenetik.



Gambar 1.1. Genetika dan Epigenetika. Genetika: Mutasi (bintang) pada cetakan DNA (heliks) diwariskan secara somatis dan melalui garis benih. Epigenetika: Variasi dalam struktur kromatin memodulasi penggunaan genom dengan (1) modifikasi histone (*mod*), (2) remodeling kromatin (*remodeler*), (3) komposisi varian histon (nuc kuning/eosome), (4) metilasi DNA (Me), dan (5) RNA nonkoding. Tanda pada cetakan kromatin dapat diwariskan melalui pembelahan sel dan secara kolektif berkontribusi untuk menentukan fenotipe seluler (Sumber: Allis dkk. 2007).

Genetika (*Genetics*) merupakan ilmu yang mempelajari hereditas, melibatkan struktur dan fungsi gen dan cara gen terwariskan dari generasi ke generasi. Dalam ilmu ini dipelajari

apa itu gen, bagaimana gen membawa informasi genetik, bagaimana gen direplikasi dan mengarahkan pembentukan sel atau organisme serta bagaimana ekspresi informasi gen tersebut menentukan sifat khas suatu organisme. Genetika adalah ilmu yang mempelajari variasi dan pewarisan sifat. Hal ini sudah dikenal lama.

Istilah genetik berasal dari bahasa Yunani kuno, *Geneticos*, "genitive" dan dari *genesis* "asal-usul". Perhatian Genetika saat ini lebih condong ke DNA, pembawa informasi genetik, atau RNA pada virus-virus tertentu. Dalam sejarah Genetika sebagai ilmu, perhatian DNA sebagai kajian Genetika dianggap relatif baru. Sebelumnya yang menjadi perhatian adalah hereditas (pola pewarisan sifat yang ada) dari induk ke keturunannnya.

Perubahan perhatian ini terutama disebabkan oleh makin banyaknya informasi tentang gen, bagian fungsional dari DNA, yang mengatur sifat-sifat yang diwariskan dari generasi ke generasi. Genetika adalah ilmu penting dan menjadi rujukan utama dalam menguraikan, menjelaskan dan memahami pewarisan dan variasi sifat turunan mahluk hidup. Meskipun demikian, dalam beberapa kasus, Genetika tidak mampu menjawab semua pertanyaan tentang pewarisan dan variasi sifat, penyakit dan lainnya. Misalnya, kembar identik. Kita tahu bahwa kembar identik memiliki gen yang sama. Namun sebagai individu, masing-masing memiliki perilaku, kepribadian, kesehatan, dan bahkan penampilan yang cukup berbeda, dan dapat tumbuh cenderung lebih berbeda dengan bertambahnya usia. Bagaimana gen yang identik menghasilkan efek yang berbeda seperti itu?

Contoh lain juga masih ada dan banyak. Oleh karena itu, pemahaman mekanisme ini membutuhkan pengetahuan dan ilmu pendukung yang tidak hanya meningkatkan pengetahuan dasar kita tetapi juga akan mengarah pada peningkatan deteksi, terapi dan prognosis dari beberapa penyakit baik pada manusia maupun pada mahluk hidup pada umumnya. Proses-proses biologis dasar juga sangat dipengaruhi oleh faktor-faktor lain termasuk dalam hal ini proses dan mekanisme epigenetis. Mekanisme epigenetis adalah peristiwa molekuler yang mengatur cara lingkungan mengatur genom organisme. Proses ini menyebabkan perbedaan individu dalam penampilan, fisiologi, kognisi, dan perilaku-dikenal sebagai fenotip.

Sementara Epigenetika seperti telah dijelaskan di atas merupakan bidang ilmu yang mempelajari dan menjelaskan mekanisme pewarisan sifat dan variasi genotip tanpa perubahan

pada materi genetik yang mengkodenya. Dalam ilmu ini dipelajari tentang epigenetik, epigenom, dan dampak epigenetik pada fenotip mahluk hidup.

Epigenetika adalah studi tentang kemungkinan perubahan genetik yang dapat diwariskan (gen aktif lawan tidak aktif) yang tidak melibatkan perubahan pada urutan DNA yang mendasarinya. Epigenetika juga didefinisikan merupakan ilmu yang mempelajari perubahan fenotip tanpa perubahan genotip - yang pada gilirannya mempengaruhi bagaimana sel membaca gen. Peristiwa yang dipelajari dalam Epigenetika merupakan kejadian biasa dan alami yang dipengaruhi oleh beberapa faktor termasuk usia, lingkungan atau gaya hidup, keadaan penyakit dan lainnya.

Bisakah kekurangan pangan, penyakit, dan tekanan yang dialami kakek dan nenek mempengaruhi apa yang terjadi pada cucu mereka? Apakah tanaman yang dihasilkan oleh perbanyakan vegetatif dan hewan yang diproduksi oleh kloning identik dengan "nenek moyang mereka"? Apakah mereka berperilaku dengan cara yang sama? Pertanyaan-pertanyaan ini dan lainnya saat ini sedang dipelajari berkat Epigenetika. Penelitian mulai menunjukkan bahwa beberapa faktor lingkungan (misalnya tekanan, nutrisi, atau interaksi perilaku) dapat memodifikasi epigenom, namun kasus di mana modifikasi ini diteruskan ke generasi berikutnya (warisan epigenetik) tetap sangat jarang terjadi.

Penelitian rintisan terbaru dalam biologi sel dan fisika kuantum menunjukkan bahwa gen dan DNA mahluk hidup diaktifkan dan dipengaruhi oleh sinyal dari luar membran sel. Penelitian ini termasuk dalam ilmu Epigenetika. Kajian Epigenetika menunjukkan bahwa kekuatan yang beroperasi di luar urutan DNA, termasuk pengaruh ekstraselular, lingkungan dan energik yang mempengaruhi perkembangan, fungsi dan evolusi sistem biologis.

Ilmu Epigenetika terletak pada melacak sinyal di luar sel kembali ke asal-usulnya. Ini mencari aliran energi yang menyebabkan cetak biru DNA mengaktifkan pola tertentu, kekuatan pendorong di belakang cara DNA kita mengaktifkan dan mengekspresikan dirinya. "Epi" menyiratkan sifat-sifat yang berada di atas, di samping, atau di atas membran sel. "Genetika" berkaitan dengan ilmu yang mempelajari DNA di dalam inti, perpustakaan cetak biru, yang ditemukan di dalam setiap organisme hidup atau sel individual. Oleh karena itu Epigenetika berarti ilmu yang mempelajari pengendalian atau pengaruh DNA

dari atas atau di luar gen.

Epigenetika mempelajari termasuk makanan yang kita makan, udara yang kita hirup, kata-kata yang kita ucapkan dan sistem ekologi tempat kita tinggal yang mempengaruhi saklar yang menghidupkan dan mematikan ekspresi gen dan DNA kita. Selain itu, sinyal yang dihasilkan dari persepsi kita tentang dunia tempat kita tinggal, pikiran, keyakinan, doa, meditasi, dan niat kita mempengaruhi lingkungan batin kita, menyebabkan perubahan kimiawi di tubuh dan otak kita dan mempengaruhi cara gen kita mengkomunikasikan instruksi ke sel kita dan secara harfiah memiliki efek mengubah dan mengaktifkan DNA mahluk hidup.

Epigenetika juga menunjukkan kepada mahluk hidup terutama manusia bahwa melalui niat sadar, kita dapat mengubah kualitas hidup dari apa yang telah kita turunkan secara epigenetik dari generasi sebelumnya. Ilmu pengetahuan ini mengkonfirmasikan bahwa itu adalah pilihan individual kita, berdasarkan tingkat kesadaran kita, yang memainkan peran dan mengubah struktur seluler dan tingkat aktivasi DNA mahluk hidup.

Penelitian mendorong kita untuk meninggalkan keyakinan usang bahwa kita adalah korban dari kode genetik yang telah ditentukan sebelumnya. Epigenetika mengklarifikasi bagaimana persepsi lingkungan batin dan luar kita membentuk biologi dan perilaku kita dan membuat kita menguasai hidup kita sendiri, menulis ulang aturan penyakit, keturunan dan kesejahteraan.

Sementara gen memainkan peran penting dalam mengatur bentuk dan keunikan individual, masih merupakan misteri, sains, bagaimana organisasi itu sendiri terjadi. Bagaimanapun, kera dan manusia, lalat buah dan cacing sangat berbeda, tapi sangat mirip, secara genetis. Penemuan ini dan penemuan lainnya yang dilakukan dalam seratus tahun terakhir telah membuka wawasan ilmuwan untuk kemungkinan bahwa komponen utama kehidupan diatur oleh sesuatu yang lebih.

Genetika dan Epigenetika sangat berhubungan dan saling mendukung. Keduanya dapat dipelajari secara bersama-sama untuk saling melengkapi dan dapat dipelajari secara terpisah sebagai bidang ilmu yang mandiri. Mempelajari Epigenetika sangat membantu bila didukung dengan pengetahuan Genetika. Sebaliknya mempelajari dan menjelaskan Genetika perlu pemahaman tentang faktor lingkungan, selain genotip, yang mempengaruhi fenotip.

Tabel 1.1. Perbedaan Genetika dan Epigenetika

No	Perbedaan	Genetika	Epigenetika	Rujukan
1.	Istilah	Diciptakan oleh William Batesson tahun 1905	Diciptakan oleh Waddington tahun 1939	Esteller (2009)
2.	Fokus	Pewarisan informasi yang ditransmisi pada urutan gen	Pewarisan informasi berdasarkan pada tingkat ekspresi gen	Ropero & Esteller (2009)
3.	Mekanisme regulasi	Melibatkan urutan dan perubahan DNA utama atau mutasi pada urutannya	Tidak melibatkan perubahan pada urutan DNA	Ropero & Esteller (2009)
4.	Perubahan	Genetik stabil dan jarang balik	Epigenetik dapat balik	Holliday (2006)
5.	Jumlah nukleotida	Empat nukleotida masing-masing G, A, T, dan C	Kemungkinan lebih dari empat nukleotida seiring dengan metilasi sitosin. Bisa lima atau enam nukleotida	Kay dkk. (1994)

Epigenetika adalah disiplin ilmu hayati yang mempelajari tentang epigenetic, epigenom, dan epigenesis. Epigenetika mendapatkan tempat sebagai fenomena utama dalam ilmu kehidupan modern. Berdasarkan data *PubMed*, hampir 50.000 makalah merujuk pada "epigenetika" telah diterbitkan sampai sekarang, dengan 19.000 diterbitkan sejak tahun 2013.

Epigenetika adalah bidang ilmu yang mempelajari peristiwa dan paralel dengan Genetika. Bidang ilmu ini merujuk pada ilmu yang mempelajari peristiwa di atas genetika sesuai awalan *epi* yang melekat pada epigenetika berarti di atas atau tambahan genetika. Secara sederhana, epigenetik dasarnya informasi tambahan di atas urutan nukleotida (AMP, CMP, GMP, dan TMP) yang membentuk DNA. Epigenetika merupakan ilmu yang mempelajari tentang proses kimia itu.

Epigenetika merupakan cabang ilmu yang mempelajari proses kimia dalam sel yang tidak berkait dengan informasi

genetik. Epigenetika adalah ilmu perubahan yang dapat diwariskan dalam ekspresi gen yang tidak melibatkan perubahan pada urutan DNA atau ilmu yang mempelajari perubahan fenotip tanpa mengubah genotip- yang mempengaruhi cara sel membaca gen. Perubahan epigenetik adalah kejadian regular dan alami tetapi dapat juga dipengaruhi oleh beberapa faktor termasuk penuaan, lingkungan atau gaya hidup, dan status penyakit. Modifikasi epigenetik dapat terwujud secara umum dalam pembagian sel sebagai sel kulit, sel hati sel otak, dan lain-lain. Atau, perubahan epigenetik dapat memiliki pengaruh sangat merusak yang dapat menyebabkan penyakit.

Epigenetika sebagai bidang ilmu saat ini berkembang secara cepat dan dengannya dapat memahami baik lingkungan dan gaya hidup individu yang seara langsung berinteraksi dengan genom untuk mempengaruhi perubahan epigenetik. Peningkatan pengetahuan dan teknologi dalam epigenetika pada sepuluh tahun terakhir telah memberikan pemahaman lebih baik antara perubahan epigenetik, regulasi gen, dan penyakit terutama pada manusia. Selain itu pemahaman epigenetika dan epigenetik.

Epigenetika adalah studi tentang perubahan pembungkaman gen atau aktivasi yang terjadi tanpa perubahan dalam gen itu sendiri. Banyak gen dalam tubuh secara permanen diaktifkan atau dinonaktifkan sebagai bagian dari perkembangan normal. Tapi kadang-kadang proses yang berjalan serba salah; mematikan gen yang harus dinyatakan tetap aktif, atau mengubah gen pada yang membahayakan. bidang studi dan terapi terkait bertujuan untuk beralih gen atau menonaktifkan dengan cara yang terkontrol. Ini adalah pendekatan baru dan sangat menjanjikan untuk pengobatan penuaan, penyakit warisan dan kanker, belum lagi neurohacking!

Seperti Genetika, Epigenetika mempelajari sistem molekuler yang menyimpan, menyampaikan, dan mengungkapkan informasi yang mengatur organisme hidup. Untuk sepenuhnya memahami Epigenetika dan Genetika, pertama-tama perlu dipahami keterkaitan yang erat antara informasi dan hasil ekspresinya. Semua bentuk kehidupan adalah hasil dari pengungkapan informasi yang mendorong pembangunan berbagai sistem molekuler terorganisir yang menjamin kehidupan, pemeliharaan, dan transmisi.

1.2. Sejarah

Ingat tentang hipotesis Jean-Baptiste Lamarck tentang

teori hereditas? Lamarck adalah ilmuwan Perancis pertama yang mengusulkan gagasan pewarisan sifat yang diperoleh. Dia membuat hipotesis teori hereditas yang melibatkan "pewarisan sifat-sifat yang diperoleh." Contoh klasiknya adalah perubahan leher panjang jerapah: awalnya jerapah memiliki leher lebih pendek. Perubahan leher didorong oleh kebutuhan untuk mendapatkan nutrisi dari daun pada pohon yang jauh lebih tinggi. Jerapah memperpanjang lehernya untuk mencapai daun yang lebih tinggi dan sifat itu kemudian diwariskan kepada keturunannya. Ini adalah contoh teori "pewarisan sifat-sifat yang diperoleh."

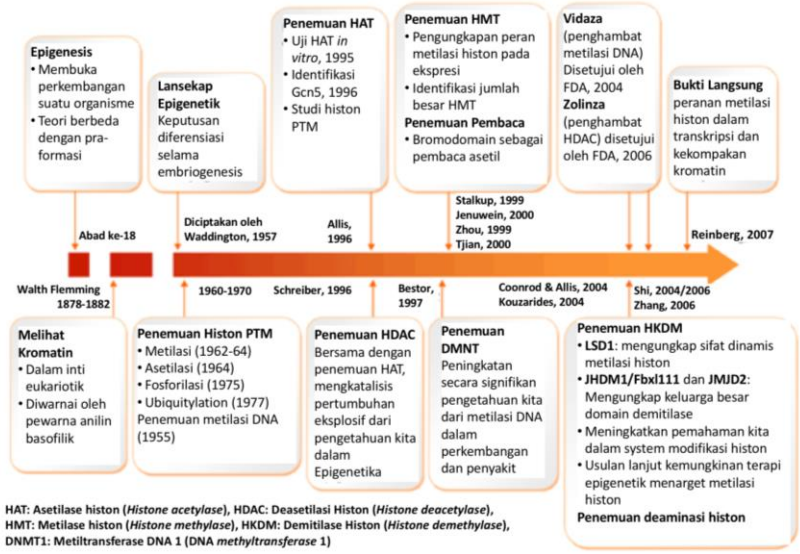
Melalui epigenetik, karya-karya klasik Charles Darwin, Gregor Mendel, dan Jean-Baptiste Lamarck dan lain-lain sekarang dilihat dengan cara yang berbeda. Sebagai faktor yang lebih mempengaruhi keturunan ditemukan, para ilmuwan saat ini menggunakan epigenetik untuk menguraikan peran DNA, RNA, protein, dan lingkungan dalam pewarisan. Masa depan Epigenetika akan mengungkap kompleksitas diferensiasi selular, embriologi, regulasi ekspresi gen, penuaan, kanker, dan penyakit lainnya dan sifat-sifat lain yang ada pada mahluk hidup.

Epigenetika sebagai ilmu berkembang dari gabungan ilmu genetika dan biologi perkembangan yang dirintis oleh ilmuwan Conrad H. Waddington dan Ernst Hadorn selama pertengahan abad 20. Istilah Epegenetika diciptakan oleh Waddington pada tahun 1942. Berasal dari makalahnya yang berjudul “the Epigenotype” (Waddington 1942), istilah ini dicetuskan olehnya sebelum DNA ditemukan dan sebelum kompleksitas.

Mula-mula, perkembangan Epigenetika tergolong lambat dan semakin berkembang cepat dalam beberapa tahun terakhir. Sejak Waddington menulis artikel tahun 1942, banyak periset telah mencoba, mencapai tingkat keberhasilan yang beragam, untuk mendefinisikan, mendefinisikan ulang atau hanya menjelaskan istilah Epigenetika. Dalam database NIH PubMed terdapat lebih dari 300 makalah yang mengandung frasa "definisi Epigenetika" dan/atau "mendefinisikan Epigenetika" dan, oleh karena itu mungkin dalam beberapa hal mempertimbangkan Epigenetika yang menentukan mekanisme dan fenotipe.

Epigenetika awalnya menggambarkan pengaruh proses genetik pada perkembangan (Waddington 1942). Tahun 1990-an Epigenetika menjadi minat baru dalam asimilasi genetik. Hal ini menyebabkan penjelasan dasar molekul pengamatan Conrad Waddington di mana tekanan lingkungan mengakibatkan

asimilasi genetik dari karakteristik fenotipik tertentu pada lalat buah *Drosophila*. Sejak itu, upaya penelitian telah difokuskan pada mengungkap mekanisme epigenetik yang terkait dengan jenis perubahan Brouwer (2012).



Gambar 1.2. Sejarah Epigenetika (sumber: http://www.epigenetic.us/disco.htm)

Conrad H. Waddington (1905-1975) pada 1942 diyakini membuat istilah Epigenetika sebagai cabang biologi yang mempelajari mekanisme sebab akibat antara genotip dan fenotip, yang menyebabkan fenotip menjadi ada. Epigenetika muncul dalam literatur pertengahan abad ke-19, meski konsep awal berasal dari Aristoteles (384-322 SM). Epigenetika menjembatani kesenjangan antara *nature* dan *nurture*. Pada abad ke-21 Epigenetika didefinisikan sebagai studi tentang perubahan diwariskan dalam fungsi genom tanpa perubahan dalam urutan DNA.

1.3. Definisi

Dalam buku ini, Epigenetika dan Genetika merujuk pada ilmu atau disiplin ilmu yang mempelajari pewarisan dan variasi sifat turun-temurun (Genetika) dan ilmu yang mempelajari proses dan mekanisme pewarisan dan variasi sifat yang tidak merubah urutan DNA mahluk hidup (Epigenetika). Hal ini sesuai dengan bahasa aslinya, *Epigenetics* dan *Genetics*.

Dalam Biologi, Epigenetika (*Epigenetics*) adalah ilmu tentang perubahan fenotip atau ekspresi genetik. Epigenetika adalah ilmu yang mempelajari perubahan secara turun-temurun oleh mekanisme selain perubahan urutan DNA. Berbeda dengan definisi Genetika, ilmu yang mendasarkan pada perubahan dalam urutan DNA (genotip), perubahan pada ekspresi gen atau fenotip sel dari epigenetik memiliki sebab lain sehingga menggunakan awalan *epi*, berasal dari bahasa Yunani, yang berarti di atas atau menutupi. Epigenetika (harafiahnya di atas Genetika) merupakan ilmu hayati yang mempelajari pewarisan dan variasi sifat mahluk hidup.

Epigenetika menurut Goldberg dkk. (2007) adalah kajian tentang faktor-faktor yang mempengaruhi ekspresi gen dengan cara diwariskan, tapi tidak mengubah urutan nukleotida DNA. Hal ini dapat digambarkan sebagai fenomena yang menentukan fungsi akhir dari lokus atau kromosom tanpa mengubah secara mendasar urutan DNA. Alih-alih mengubah urutan DNA, faktor epigenetik mempengaruhi bagaimana dan kapan gen diekspresikan. Definisi juga merujuk pada perubahan mereka sendiri; perubahan relevan secara fungsional pada genom yang tidak terlibat pada perubahan urutan nukleotida.

Epigenetika merupakan ilmu untuk yang mempelajari perubahan pewarisan dari DNA, tidak melibatkan perubahan dalam urutan DNA, yang mengatur ekspresi gen. Epigenetika adalah studi tentang perubahan diwariskan dalam ekspresi gen (gen aktif lawan gen tidak aktif) yang tidak melibatkan perubahan urutan DNA yang mendasari - perubahan fenotip tanpa perubahan genotip- yang pada gilirannya mempengaruhi bagaimana sel-sel membaca gen.

Epigenetik dan genetik merujuk pada *output* atau produk pewarisan atau varian yang menjadi topik utama masing-masing dalam Genetika dan Epigenetika. Genetik atau materi genetik adalah obyek yang dipelajari dalam Genetika, sedangkan epigenetik adalah obyek yang dipelajari dalam Epigenetika.

Materi genetik merupakan materi mahluk hidup yang bertanggung jawab terhadap pewarisan dan variasi sifat (informasi genetik) dari generasi ke generasi. DNA (RNA pada beberapa jenis virus) sebagai materi genetik merupakan cetak birunya mahluk hidup. Makromolekul ini tidak bisa dilihat oleh mata telanjang dan diturunkan dari generasi ke generasi, namun diekspresikan menjadi sesuatu yang tampak dan sangat menentukan pada mahluk hidup. Materi genetik yang membuat

sifat fisik mahluk hidup sama dan berbeda. Materi genetik juga yang mengatur pertumbuhan dan pembelahan sel, mengatur diferensiasi sel sehingga membentuk berbagai jaringan, organ, membentuk tumbuhan, hewan, manusia dan organisme lainnya. Begitu pentingnya materi genetik sehingga disebut sebagai molekul utama kehidupan.

Epigenetik adalah paralel dengan genetik untuk keadaan epigenetis tunggal dari sel mahluk hidup. Epigenom adalah paralel dengan genom untuk keseluruhan keadaan epigenetis dari sel mahluk hidup. Istilah epigenomik berkaitan dengan analisis global perubahan epigenetis lintas seluruh genom. Terminologi epigenetik menurut Gehring dkk. (2004) digunakan untuk menyatakan adanya aktivitas gen yang tidak melibatkan perubahan pada DNA. Proses epigenetik (epigenesis) terjadi karena adanya interaksi antara gen dan lingkungannya serta akibat tidak terekspresinya informasi genomik (*silenced genomes*).

Ada tiga definisi berkaitan dengan Epigenetika. Definisi luas epigenetik adalah transmisi dan pelestarian informasi yang tidak berdasarkan urutan DNA, misalnya, pelestarian fenotip selular melalui meiosis atau mitosis. Proses ini tidak terbatas pada transmisi berbasis DNA tetapi dapat juga berbasis protein. Definisi ini secara luas digunakan dalam literatur ragi, sebagai salah satu contoh, dimana fenotip yang dapat diwariskan oleh sel anak yang diabadikan masa pembelahan sel menggunakan mekanisme berbasis protein.

Ahli biologi perkembangan dan peneliti kanker cenderung mendefinisikan epigenetik sebagai perubahan pewarisan secara meiosis dan mitosis dalam ekspresi gen yang tidak dikodekan dalam urutan DNA itu sendiri. Pola yang diubah dari ekspresi gen dapat terjadi melalui dampak pada transkripsi gen dari beberapa mekanisme yang didasarkan pada DNA, RNA, atau protein. Kriteria utama untuk definisi epigenetik adalah heritabilitas. Perlu dicatat bahwa isu heritabilitas merupakan dasar biologi perkembangan di mana masalah utama adalah kesetiaan fenotip selular di seluruh proliferasi yang sangat penting untuk diferensiasi jaringan.

Definisi ketiga epigenetik adalah mekanisme untuk pemeliharaan stabil perubahan ekspresi gen yang melibatkan secara fisik DNA "menandai" atau protein terkait, yang memungkinkan sel-sel genotip yang identik (seperti semua sel dalam individu manusia) menjadi fenotip yang berbeda (misalnya neuron adalah fenotip berbeda dari sel hati).

Meskipun tidak ada definisi epigenetik yang seragam, epigenetik digambarkan sebagai perubahan yang dapat diwariskan dalam fungsi gen yang terjadi tanpa perubahan dalam urutan nukleotida (Bird 2007). Modifikasi epigenetik dapat diwariskan dari satu generasi sel ke generasi berikutnya (warisan mitosis) dan antara generasi spesies (warisan meiosis). Pada tumbuhan, epigenetik telah diketahui dengan baik, epigenetik dapat diwariskan dari satu generasi ke generasi berikutnya (Miryeganeh & Saze 2019). Pengetahuan epigenetik, pewarisan sifat epigenetik antara generasi, pada hewan masih terbatas (Anway dkk. 2005).

Epigenetik dapat didefinisikan sebagai perubahan yang dapat diwariskan secara meiosis dan mitosis dalam fungsi gen tanpa perubahan dalam urutan gen (Youngson & Whitelaw 2008). Menurut Egger dkk. (2004), epigenetik didefinisikan sebagai perubahan sifat turunan secara meiotic dan mitosis dalam ekspresi gen yang tidak dapat dijelaskan melalui perubahan urutan DNA. Epigenetik didefinisikan sebagai studi tentang perubahan diwariskan dalam ekspresi gen tanpa perubahan dalam urutan DNA yaitu mengubah fenotipe tanpa mengubah genotipe. Ini berarti bahwa ada tingkat lain kontrol genetik selain urutan DNA seseorang yang menentukan gen yang dimatikan dan diaktifkan. Epigenetik juga dapat didefinisikan sebagai perubahan ekspresi gen yang timbul dari modifikasi kimia protein DNA atau histon.

Istilah terkait dengan epigenetik adalah fenotip dan genotip. Fenotipe adalah tampilan luar sel, organisme atau individu yang dapat teramati. Sementara genotipe adalah penyusun genetik sel, organisme atau individu. Epigenetik merujuk pada perubahan diwariskan dalam ekspresi gen (aktif dibandingkan gen tidak aktif) yang tidak melibatkan perubahan urutan DNA yang mendasari; perubahan fenotip tanpa perubahan genotip.

Perubahan epigenetik adalah kejadian biasa dan alami. Epigenetik adalah materi studi perubahan diwariskan dalam ekspresi gen (aktif dibandingkan gen tidak aktif) yang tidak melibatkan perubahan urutan DNA yang mendasari - perubahan fenotipe tanpa perubahan genotip - yang pada gilirannya mempengaruhi bagaimana sel-sel membaca gen. Kejadian alami pada epigenetik dipengaruhi oleh usia, lingkungan atau gaya hidup, keadaan penyakit dan lainnya. Modifikasi epigenetik dapat bermanifestasi secara umum sebagai cara di mana sel-sel benih

berubah menjadi sel kulit, sel hati, sel-sel otak, dan lain-lain atau, perubahan epigenetik dapat memiliki efek yang lebih merusak yang dapat menyebabkan penyakit seperti kanker.

Epigenetik mengacu pada semua modifikasi gen selain perubahan dalam urutan DNA gen itu sendiri. Gen membawa cetak biru untuk membuat protein dalam sel. Urutan DNA dari gen ditranskripsi menjadi RNA, yang kemudian diterjemahkan ke dalam urutan protein. Setiap sel dalam tubuh memiliki informasi genetik yang sama; apa yang membuat sel-sel, jaringan, dan organ berbeda? Hasil penelitian menunjukkan bahwa yang berbeda adalah pengaturan gen yang *on* atau *off* atau kondisi diaktifkan atau didiamkan. Hal ini berkaitan dengan epigenetik tersebut.

Pengaturan mengubah cara gen dapat berinteraksi dengan mesin sel transkrip. Modifikasi atau "tanda" epigenetik umumnya mengubah atau menonaktifkan gen, mengizinkan atau menghalangi gen membuat protein. Hal ini berbeda dengan mutasi. Mutasi urutan DNA (seperti insersi atau delesi) mengubah tidak hanya urutan DNA dan RNA, tetapi dapat mempengaruhi urutan protein juga.

Apa itu epigenom? Epigenom adalah serangkaian modifikasi kimia yang terjadi pada DNA atau asam amino tertentu dalam protein histon yang melilit DNA. Epigenom bertindak sebagai penanda yang memberitahu gen harus aktif atau tidak aktif pada waktu tertentu, seperti cara lampu lalu lintas yang sama berubah dari merah ke hijau. Epigenom berubah dalam merespon signal. Signal datang dari dalam sel, dari sel tetangga, atau dari dunia luar (lingkungan).

Epigenom adalah senyawa kimia yang dapat mengatur genom terekspresi. Bila genom manusia terdiri atas tiga juga pasang basa DNA, yang membuat setiap individu unik. DNA mengandung instruksi untuk membentuk protein yang membawa berbagai fungsi dalam sel. Epigenom tersusun dari senyawa kimia dan protein yang menempel pada DNA dan langsung bekerja mengatur gen nyala atau padam, mengendalikan produksi protein dalam sel-sel khusus.

Bila senyawa epigenom melekat pada DNA dan memodifikasi fungsinya, mereka mengatakan memiliki genom. Tanda-tanda ini tidak merubah urutan DNA. Meskipun, mereka merubah sel-sel menggunakan instruksi DNA. Tanda-tanda tersebut kadang-kadang diwariskan dari sel ke sel melalui pemagian sel. Mereka dapat juga diwariskan dari satu generasi ke berikut.

Genetis disini diartikan sebagai proses atau mekanisme terkait dengan materi genetik. Sementara Epigenetis adalah proses atau mekanisme yang terkait dengan materi epigenetik. Epigenetis di dalam biologi merupakan mekanisme perubahan fenotip atau ekspresi genetik tanpa perubahan sekuens materi genetik. Epigenetis merupakan mekanisme intrinsik yang merubah ekspresi gen melalui modifikasi DNA dan protein histon kromosom.

Definisi klasik oleh Conrad Waddington pada tahun 1950-an menyatakan "sifat epigenetik adalah fenotipe yang diturunkan secara nyata akibat perubahan kromosom tanpa perubahan urutan DNA" (Berger dkk. 2009). Saat ini, Epigenetik didefinisikan secara aktual merupakan keseluruhan kandungan DNA sama persis dengan sel somatik satu spesies, sedangkan pola ekspresi gen memiliki perbedaan yang jelas pada berbagai jenis sel yang dapat diwariskan secara klonal (Felsenfeld 2014).

Proses epigenetis merupakan bagian integral dalam menentukan waktu dan tempat gen spesifik. Perubahan regulasi epigenetik dapat merubah fenotip mahluk hidup. Hasil penelitian menunjukkan bahwa proses-proses epigenetik dapat disebabkan oleh faktor-faktor eksternal seperti pola makan, gaya hidup dan lingkungan mulai dari usia dini hingga kehidupan seterusnya (Bell dkk. 2012). Menurut Holliday (2005), epigenesis juga merupakan mekanisme yang bertanggung jawab untuk perkembangan (*development*) dan pencetakan genomik (*genomic imprinting*).

1.4. Tujuan

Tujuan mempelajari Epigenetika adalah menjelaskan:

- konsep kunci di balik epigenetik termasuk definisi epigenetik, jenis modifikasi epigenetik, pentingnya epigenetik dan hubungan genetik dengan penyakit dan kondisi lain;
- mekanisme epigenetik (epigenesis) yang berpotensi mempengaruhi fenotip dan sifat bawaan lain;
- analisis dan evaluasi sumber daya yang berkaitan dengan epigenetik;
- alasan terstruktur dan logis yang relevan dengan epigenetik dan isu-isu sosial, etika, hukum dan ekonomi yang timbul di masyarakat.

1.5. Manfaat

Epigenetika adalah bidang ilmu yang sedang berkembang. Ini pertama kali digunakan di dunia ilmu tanaman dan sejak itu

berkembang pada bidang ilmu hewan. Bidang ilmu kehidupan dimana epigenetika mempengaruhi pemikiran disiplin tersebar luas, namun tidak merata, seperti yang ditunjukkan dalam bab-bab selanjutnya. Ada beberapa fokus yang penyajiannya luas dan umum seperti penuaan; ada juga yang focus mendalam dan spefisik pada bidang-bidang tertentu. Bagian ini memberi kita pengetahuan komprehensif tentang aplikasi Epigenetika pada berbagai aspek kehidupan mahluk hidup. Sebanyak delapan bab menggambarkan aplikasi Epigenetika terkait penuaan, Epigenetika di bidang lingkungan, pertanian, perikanan, kedokteran dan kesehtan, peternakan, kehutanan, dan lain-lain.

Sebagai ilmu, maka Epigenetika memiliki beberapa peran diantaranya untuk menjelaskan (*describing, explaining*), mengendalikan (*controlling*), dan meramalkan (*prediction*) hal yang terkait dengan epigenetik, epigenom dan epigenesis. Beberapa fungsi Epigenetika adalah menjelaskan, mengendalikan dan meramalkan tentang regulasi gen. Meski demikian, Epigenetika bukan ilmu penentu utama terkait fungsi gen yang menjadi topik kunci Genetika.

Epigenetika, studi tentang informasi molekuler mitosis yang dapat diwariskan dan dapat balik di luar urutan DNA, memainkan peran penting dalam menguraikan proses transkripsi, organisasi inti, stabilitas genom dan perekaman. Epigenetika menyediakan pengetahuan tentang kaitan antara gen dan fenotip (Waddington 1942). Gen atau eksposur lingkungan saja biasanya tidak cukup untuk benar-benar menjelaskan proses penyakit, tetapi justru merupakan salah satu komponen dari sistem molekuler kompleks yang lebih luas, yang secara keseluruhan menghasilkan fenotipe. Karena epigenetik merupakan komponen integral dari sistem molekuler, maka epigenetik dapat memainkan peran mekanistik dalam proses penyakit. Memang, keadaan epigenetik yang berubah telah terbukti terkait dengan berbagai macam penyakit termasuk kanker (Esteller 2008), kardiovaskular (Abi 2014), penuaan dan neurodegenerasi (Lardenoije dkk. 2015), psikiatri (Krishnan dkk. 2014) dan penyakit pada sistem kekebalan tubuh (Zhang & Zhang 2015).

Penggabungan Epigenetika ke dalam bidang epidemiologi cenderung membantu menjelaskan mekanisme biologis untuk faktor risiko genetik dan lingkungan untuk penyakit. Dimasukkannya epigenetik juga dapat menyebabkan identifikasi lokus dan/atau paparan yang berkaitan dengan penyakit yang jika tidak dapat dilewatkan melalui analisis tradisional yang tidak

memasukkan konteks epigenetik.

Epigenetika adalah cabang ilmu pegetahuan yang memberikan manfaat sebagai berikut:

- sebagai bagian penting dari data molekuler untuk dimasukkan ke dalam penelitian
- dapat memberikan wawasan mekanistik tentang faktor risiko genetik dan lingkungan untuk penyakit, mengidentifikasi target intervensi potensial, memberikan biomarker pemaparan, memberi iluminasi interaksi gen-lingkungan dan membantu melokalisasi penyakit- Daerah genomik yang relevan
- Epigenetik, sebagai penyebab atau konsekuensi penyakit, memiliki kegunaan sebagai biomarker klinis.
- Epigenetika memiliki potensi untuk berfungsi sebagai biomarker paparan lingkungan, bahkan jika itu bukan bagian dari jalur penyakit.

Selain itu, Epigenetika memiliki peran dalam evolusi. Seseorang tidak dapat lagi menganggap genom sebagai struktur tetap yang ditransmisikan dengan setia kepada keturunannya (hanya dengan beberapa kesalahan sesekali). Saat ini telah dipahami bahwa pola makan ibu dan anak dan paparan lingkungan dapat mempengaruhi kesehatan dan fenotipe keturunan melalui perubahan epigenetik global (Waterland dkk. 2006). Studi tentang evolusi morfologi cepat pada anjing menunjukkan bahwa pengkodean ekspansi berulang dan kontraksi sering dilibatkan (Fondon & Garner 2004), tetapi derajat dan laju mutasi semacam itu pada manusia tidak diketahui (Ruden dkk. 2008). Ruden dkk. (2008) mengusulkan agar perluasan dan kontraksi berada di bawah kontrol epigenetik oleh lingkungan, sehingga menyarankan mekanisme lebih lanjut untuk mendorong evolusi morfologi.

Modifikasi epigenom pada dasarnya berfungsi untuk menambahkan informasi tambahan ke genom. Informasi ini memediasi ekspresi gen dan memainkan peran penting dalam diferensiasi sel dan perkembangan individu.

Manusia memiliki banyak sekali sel. Diperkirakan ada sekitar trilyunan sel manausia. Sel-sel tersebut terspesialisasi untuk fungsi berbeda dalam otot, tulang dan otak, serta setiap sel ini secara esensial membawa genom yang sama dalam intinya. Perbedaan di antara sel ditentukan oleh bagaimana dan kapan susunan gen berbeda dinyalakan atau dimatikan pada berbagai jenis sel. Sel terspesialisasi dalam mata menyalakan gen yang

membuat protein yang dapat mendeteksi cahaya, sementara sel terspesialisasi pada sel darah merah membuat protein yang membawa oksigen dari udara ke tempat dari darah. Epigenom mengontrol banyak perubahan pada genom ini.

Genom manusia mengandung dua salinan dari masing-masing satu gen menyalin warisan dari ibu dan satunya dari ayah. Untuk sejumlah kecil gen, hanya salinan dari ibu yang menyala; untuk lain, hanya salinan dari ayah yang nyala. Pola ini disebut *imprinting* (perekaman). Epigenom membedakan antara dua salinan dari gen telah terekam dan menentukan yang dinyalakan.

Beberapa penyakit disebabkan oleh perekaman abnormal. Mereka termasuk sindrom Beckwith-Wiedemann, penyakit yang berhubungan dengan pertumbuhan lebih badan dan meningkatkan resiko kanker; sindrom Prader-Will berkaitan dengan kekurangan kemampuan otot berperan pada obesitas; dan sindrom Angelman yang berperan pada disabilitas intelektual karena kesulitan pergerakan yang benar.

Meskipun semua sel dalam darah mengandung genom yang sama, DNA ditandai oleh *tag* kimia pada DNA dan histon mendapatkan susunan ulang ketika sel menjadi terspesialisasi. Epigenom dapat juga mengubah seluruh waktu hidup individu.

Faktor gaya hidup dan lingkungan (seperti merokok, makanan dan penyakit infeksi) dapat memapar seseorang pada tekanan yang mempercepat respon kimia. Respon ini, selanjutnya, sering berperan pada perubahan dalam epigenom, beberapa dapat merusak. Meskipun, kemampuan epigenom untuk menyesuaikan pada tekanan hidup tampak menjadi kebutuhan untuk kesehatan manusia normal. Beberapa penyakit manusia disebabkan oleh tidak berfungsinya protein yang "membaca" dan "menulis" tanda epigenomik.

Kanker sebagai contoh, disebabkan oleh perubahan dalam genom, epigenom, atau keduanya. Perubahan dalam epigenom dapat menghidupkan atau mematikan gen yang terlibat dalam pertumbuhan sel atau respon kekebalan, Perubahan ini dapat berperan pada pertumbuhan tidak terkontrol, *hallmark* dari kanker, atau kegagalan system pertahanan untuk menghancurkan tumor.

Pada tipe tumor otak atau glioblastoma, doker telah memiliki beberapa keberhasil dalam mengobati pasien dengan obat temozolomida, yang membunuh sel kanker melalui penambahan gugus metil pada DNA. Pada beberapa kasus, metilasi menjadi efek sekunder; ia menghalangi gen yang berekasi

balik (*counteracts*) temozolomida. Penderita glioblastoma pemiliki tumor memiliki gen termetilasi jauh lebih mungkin untuk merespon pada temozolomida daripada yang gen-nya tidak termetilasi.

Perubahan dalam epigenom juga dapat mengaktifkan gen-gen yang promosi pertumbuhan dalam kanker perut, kanker kolon, dan kebanyakan tipe umum kanker ginjal. Dalam beberapa kanker lain, perubahan dalam epigenom mendiamkan gen yang secara normal menjaga pertumbuhan sel dalam pengecekan.

Menggabungkan daftar lengkap kemungkinan perubahan epigenom yang dapat berperan pada kanker, peneliti pada *the Cancer Genom Atlas* (TCGA) yang didukung oleh *National Institutes of Health*, sedang membandingkan genom dan epigenom dari sel-sel normal dengan sel-sel kanker. Diantara hal lain, mereka mencari perubahan pada urutan DNA dan perubahan pada sejumlah gugus metil pada DNA.

Pemahaman semua perubahan yang merubah sel normal menjadi sel kanker akan mempercepat usaha untuk mengembangkan cara diagnosa, pengobatan dan pencegahan baru dan lebih baik pada kanker. Dalam bidang pengetahuan epigenomik, para peneliti telah mencoba untuk memetakkan lokasi dan memahami fungsi semua *tag* kimiawi yang menandai genom.

Sampai saat ini, ilmuwan memikirkan bahwa penyakit manusia disebabkan terutama oleh perubahan dalam urutan DNA, kuman infeksi seperti bakteri dan virus, atau factor-faktor lingkungan. Meskipun sekarang, para peneliti telah menunjukkan bahwa perubahan dalam epigenom juga dapat menyebabkan atau menghasilkan penyakit. Epigenomik, dengan demikian, telah menjadi bagian vital dalam usaha untuk pemahaman lebih baik tubuh manusia dan meningkatkan kesehatan manusia. Peta epigenomik suatu hari dapat menjadi dokter untuk menentukan status kesehatan individu dan merespon pasien dengan terapi.

Sebagai bagian dari proyek ENCODE (*ENCyclopedia of DNA Elements*) yang bertujuan untuk membuat katalog bagian pekerjaan genom-*the National Human Genom Research Institute* yang mendanai para peneliti untuk memetakkan epigenomik dari berbagai jenis sel. Para peneliti yang didukung oleh NIH lain telah mengembangkan sejumlah peta epigenomik dari beberapa jaringan dan organ manusia. Proyek NIH ini adalah bagian upaya internasional untuk memahami cara epigenomik dapat berperan pada pencegahan, diagnosis dan pengobatan lebih baik terhadap

penyakit.

Visualisasi tampilan epigenetik pada lokus gen NANOG menggunakan sekuens NCBI. Penelusuran data epigenomik dapat ditampilkan mengikuti puncak-puncak pada fitur spesifik menjadi visual dan dibandingkan dengan sampel berbeda. Data penelusuran epigenomik ditampilkan pada bagian jejak tengah (biru). Dalam contoh ini, tanda jejak menunjukkan kita perbandingan tanda epigenetic H3K4me3 dan H3K27me3 pada lokus gen NANOG di dalam sel benih embrio (jalur kedua atas) dan fibroblast IMR90 (jalur dua bawah). Puncak dalam jalur menunjukkan daerah genom yang diperkaya untuk tampilan epigenetic khusus. Produk gen NANOG berpartisipasi dalam memelihara pluripotensi sel benih. Padas el benih embrio H1, dimana gen NANOG diekspresikan, jalur genom menunjukkan pengkayaan H3K4me3 (tanda berhubungan dengan gen-gen dapat ditranskripsi secara aktif), dan kekurangan H3K27me3 (tanda kromatin ditekan). Sebaliknya, pada fibroblast IMR90 gen NANOG tidak diekspresikan lebih lama, Pada contoh ini, tingkat H3K4me3 dikurangi, da nada pengkayaan H3K2me3 pada lokus NANOG.

Perkembangan penelitian epigenom sangat pesat. Umumnya topik penelitian terkait dengan metilasi, dan lain-lain sesuai dengan mekanisme epigenetik. Salah satu proyek penelitian epigenom adalah *Human Epigenome Pilot Project* yang membentuk konsorsium internasional dengan nama *International Human Epigenome Consortium*. Tujuan proyek ini adalah mengidentifikasi dan mengkatalog posisi variabel metilasi (*Methylation Variable Positions*, MVP) pada genom manusia.

Penelitian epigenom telah menghasilkan peta jalan (disebut *roadmap epigenomics project*) atau epigenom rujukan manusia normal atau individu sehat lintas jalur sel, sel utama dan jaringan utama. Hasil ini secara umum terdiri atas lima jenis uji aspek berbeda dari epigenom dan hasil status epigenom (seperti ekspresi gen) yaitu:

- Modifikasi histon-sekuensing imunopresipitasi kromatin (chromatin immunoprecipitation sequencing) mengidentifikasi pola umum genom dari modifikasi histon menggunakan antibodi vs modifikasi.
- Metilasi DNA, seluruh genom seq bisulfit, mengurangi perwakilan seq bisulfit (*reduced representation bisulfite-Seq*, RRBS), metilasi DNA sekuensing imunopresipitasi dan sekuensing enzim restriksi sensitif metilasi (MRE-Seq)
- Aksesibilitas kromatin- sekuensing sisi hipersensitif Dnase I

(Dnase-seq) idenetifikasi daerah kromatin terbuka.

- Ekspresi gen-identifikasi sekuensing RNA dan uji ekspresi pada tingkat ekspresi atau gen pengkode protein
- Ekspresi RNA kecil (sekunesing smRNA) identifikasi ekspresi RNA non kode kecil, miRNA pertama.

Penemuan ini mengungkap aspek-aspek penting dari pengaturan kehidupan sel dan organisme. Epigenetika juga membuka banyak bidang aplikasi dalam bioteknologi dan kesehatan manusia dan bahkan dalam sosiologi. Memahami mekanisme epigenetik juga membuat pemrograman ulang sel jauh lebih efektif. Hasilnya adalah banyak aplikasi potensial untuk kedokteran, pertanian dan industri terkait.

Selain itu, industri farmasi telah menyadari bahwa bidang aplikasi baru terbuka untuk mengembangkan banyak obat baru. Memang, "tanda" epigenetik yang mendidik genom adalah hasil dari lusinan aktivitas enzimatik. Molekul kecil yang mengatur enzim ini dapat digunakan untuk mengubah sifat dari instruksi ini dan dengan demikian memodifikasi keadaan ekspresi gen. Molekul lain dapat memodifikasi pengakuan "suar" ini oleh mesin seluler dan karenanya juga memodifikasi instruksi yang diberikan kepada gen.

Berbagai molekul alami atau sintetis ini memungkinkan untuk bertindak pada level yang berbeda pada ekspresi gen. Prospek munculnya obat baru ini mencakup berbagai macam penyakit. Untuk kanker, generasi pertama dari apa yang disebut obat "epigenetik" sudah digunakan dalam uji klinis atau pasien.

Pengetahuan Epigenetika ini juga mendefinisikan dasar untuk praktik gaya hidup yang baik dan dapat meningkatkan kesehatan masyarakat secara umum dan karena itu sangat penting secara sosial dan politik. Pengetahuan menyeluruh tentang dampak kualitas makanan, udara dan air serta gaya hidup pada keadaan ekspresi gen memberikan kesempatan untuk merasionalisasi pengelolaan lingkungan, makanan, dan gaya hidup Anda untuk mengoptimalkan kesejahteraan Anda.

Secara ekonomi, dampak dari pengetahuan baru ini sangat besar karena tidak hanya industri farmasi tetapi juga dunia bioteknologi dan industri pertanian pangan yang secara langsung terkait. Dengan memberikan kita pemahaman tentang antarmuka antara lingkungan dan genom, epigenetika adalah jantung dari revolusi ilmiah, politik dan ekonomi utama.

Politisi harus menyadari tantangan ini. Dan bahwa universitas berkomitmen untuk melatih para peneliti masa depan

di bidang ini. Hal ini adalah tantangan baru di zaman modern: merebut peluang dapat memiliki konsekuensi penting pada posisi kita di dunia yang akan datang.

1.6. Metodologi dan Penelitian

Metodologi Epigenetika dan Genetika berkaitan dengan teknik, metode analisis, kemampuan komputasi, studi mekanistik, dan strategi bioinformatika penelitian, kajian dan pengembangan Epigenetika dan Genetika. Hal ini masih terus berkembang dan merupakan kebutuhan pengembangan Epigenetika sebagai bidang ilmu. Beberapa merupakan kebutuhan dasar yang menuntut konsistensi penggunaan dan pengembangannya. Berikut adalah beberapa metode yang berkaitan dengan Genetika dan Epigenetika.

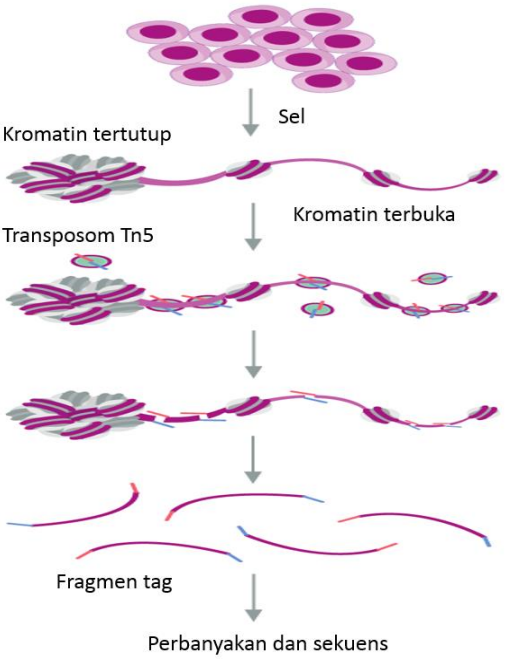
Pirosekuensing (atau *pyrosequencing*) adalah teknik pemetaan DNA berdasarkan deteksi pirofosfat yang dilepaskan selama sintesis DNA (Poire dkk. 2006). Pirosekuensing memanfaatkan reaksi enzimatik yang dikatalisis oleh ATP sulfurilase dan luciferase untuk pirofosfat anorganik yang dilepaskan selama penambahan nukleotida. Pirosekuensing adalah metode sekuensing DNA (menentukan urutan nukleotida dalam DNA) berdasarkan prinsip "sekuensing dengan sintesis".

Ada perbedaan pirosekuensing dan sekuensing metode Sanger. Sekuensing yang dilakukan pada pirosekuensing bergantung pada pendeteksian pelepasan pirofosfat pada penggabungan nukleotida, dan bukan penghentian rantai dengan dideoksinukleotida pada sekuensing Sanger. Teknik ini dikembangkan oleh Mostafa Ronaghi dan Pål Nyrén dari *Royal Institute of Technology* di Stockholm pada tahun 1996 (Nyrén 2007).

Sekuens (atau urutan) DNA yang diinginkan dapat ditentukan oleh cahaya yang dipancarkan pada penggabungan nukleotida pelengkap berikutnya oleh fakta bahwa hanya satu dari empat nukleotida A/T/C/G yang mungkin ditambahkan dan tersedia pada satu waktu sehingga hanya satu nukleotida dapat digabungkan pada cetakan (*template*) tunggal sesuai (yang merupakan urutan yang akan ditentukan). Intensitas cahaya menentukan apakah ada lebih dari satu nukleotida ini berturut-turut. Nukleotida sebelumnya (satu dari empat kemungkinan dNTP) terdegradasi sebelum nukleotida berikutnya ditambahkan untuk sintesis: memungkinkan terjadinya penambahan nukleotida berikutnya melalui intensitas cahaya yang dihasilkan (jika

nukleotida ditambahkan berikutnya). Proses ini diulang dengan masing-masing dari keempat nukleotida sampai urutan DNA dari cetakan tunggal ditentukan.

Teknik yang cepat dan sensitif untuk menilai akses kromatin genom-lebar. Pengujian untuk sekuensing kromatin yang mudah diakses transposase (ATAC-*seq*) didasarkan pada proses yang disebut tagmentasi: fragmentasi serentak dan penandaan genom dengan adaptor sekuensing (Adey dkk. 2010). Komponen kunci dari proses ini adalah transposase transposase transversal masif yang mengoreksi DNA yang cukup panjang. Selama pemberian *tag*, mutan Tn5 transposase, dimuat dengan adaptor DNA, memberi tag DNA genomik untuk eksisi dan fragmentasi hilir. ATAC-seq awalnya dirancang untuk persiapan sekuensing generasi berikutnya (NGS), namun kini telah berhasil disesuaikan untuk mengidentifikasi kromatin (Buenrostro dkk. 2013) secara efisien dan menjadi bagian dari analisis epigenetik standar.



Gambar 1.3. Protokol sekuensing ATAC. Diadaptasi dari Buenrostro dkk. (2015)

Tahapan sekuensing ATAC adalah:

- Panen 50.000 sel. Jumlah sel yang akurat adalah kunci

keberhasilan eksperimen.

- Uraikan sel untuk menghasilkan persiapan inti mentah
- Tn5 tagmentasi secara bersamaan memecah genom dan memberi tag (label) DNA yang dihasilkan dengan adaptor sekuensing
- Memurnikan DNA yang terfragmentasi dan diberi tag.
- PCR mengamplifikasi dan memurnikan DNA yang diamplifikasi.
- Urutan koleksi dan berkorelasi dengan kromatin terbuka dan tertutup.

Metode untuk menilai kromatin terbuka melalui NGS telah digunakan selama beberapa tahun sekarang (untuk ditinjau, lihat Meyer & Liu 2014). Keuntungan utama ATAC-*seq* atas metode yang ada ini adalah kesederhanaan protokol persiapan perpustakaan: penyisipan Tn5 diikuti oleh dua putaran PCR. Setelah persiapan perpustakaan, DNA diurutkan dengan teknologi NGS, dan jumlah pembacaan untuk suatu daerah berkorelasi dengan bagaimana kromatin terbuka pada resolusi nukleotida tunggal.

ATAC-*seq* tidak memerlukan sonikasi atau ekstraksi fenol-kloroform seperti FAIRE-*seq*; Tidak ada antibodi seperti ChIP-*seq*; Dan tidak ada enzim pencernaan yang sensitif seperti MNase-*seq* atau DNase-*seq*. Tidak seperti metode serupa, yang bisa memakan waktu hingga empat hari untuk menyelesaikannya, persiapan ATAC-*seq* bisa selesai dalam waktu kurang dari tiga jam.

Pertimbangan lain dalam protokol ATAC-*seq* adalah jumlah sel. Sementara jumlah sel mendefinisikan kompleksitas koleksi, terlalu sedikit sel yang mengarah ke transposisi rendah, sementara terlalu banyak menyebabkan *over-transposition* (Buenrostro dkk. 2015). Oleh karena itu penting untuk mengoptimalkan jumlah sel sejak awal: untuk penelitian manusia, 500-50.000 sel direkomendasikan (Buenrostro dkk. 2013), namun ini dapat bervariasi antara spesies dan tipe sel (Buenrostro dkk. 2015).

Penggunaan ATAC-seq yang paling umum digunakan adalah pemetaan nukleosom. Schep dkk. (2015) mengembangkan sebuah algoritma untuk menyimpulkan posisi rotasi dan translasi nukleosom dengan resolusi satu-dasar dari data ATAC-*seq*. Ini mengidentifikasi perubahan halus dalam posisi nukleosom antara kondisi eksperimental, dan korelasi dengan konteks urutan.

ATAC-seq juga terbukti berguna dalam analisis hunian faktor transkripsi (*Transcription factor*, TF) pada jenis sel

tertentu. Karena sinyal pengikatan TF dipengaruhi oleh banyak faktor (posisi nukleosom, kekuatan mengikat, kinetika dan lain-lain), dan pengujian yang berbeda dapat mendeteksi lokasi yang berbeda dengan lebih baik, ATAC-*seq* dapat digunakan bersamaan dengan DNAase-*seq* atau FAIRE-*seq* untuk memberikan gambaran lengkap tentang TF Hunian (Buenrostro dkk. 2013). Sebagai contoh, metode ini telah digunakan untuk menemukan faktor spesifik garis keturunan selama hematopoiesis (Lara-Astiaso dkk. 2014). Dalam studi serupa, FAIRE-*seq* dan ATAC-*seq* digunakan untuk mengidentifikasi situs pengikatan TF yang diduduki selama perkembangan normal dan onkogenesis pada *Drosophila* (Davie dkk. 2015).

Aplikasi ATAC-*seq* yang umum lainnya adalah mengidentifikasi *enhancer* baru selama pengembangan (Kim dkk. 2015). Sebagai contoh, telah digunakan untuk mengeksplorasi evolusi elemen *cis-regulatory neural crest* dengan membandingkan perkembangan manusia dan simpanse (Prescott dkk. 2015), dan untuk merencanakan pengembangan *enhancer* pada 20 spesies (Villar dkk. 2015).

Selain perkembangan normal, ATAC-*seq* bisa digunakan untuk mengeksplorasi berbagai kondisi patologis. Davie dkk. (2015) menggunakan metode ini untuk mengidentifikasi daerah yang aktif secara ektopik selama tergantung pada onkogenesis.

Di tahun-tahun mendatang, ATAC-*seq* tampaknya menjadi umum dalam analisis sel tunggal. Meskipun ATAC-*seq* tidak dioptimalkan untuk jumlah sel yang rendah, modifikasi terhadap protokol telah dibuat untuk mengakomodasi hal ini: mikrofluida dapat digunakan untuk memisahkan inti tunggal dan melakukan reaksi ATAC-*seq* secara individual (Buenrostro dkk. 2015).

Pilihan yang lebih tinggi adalah pengindeksan seluler kombinatorial, yang menggunakan barcode untuk mengukur aksesibilitas kromatin pada ribuan sel individual. Dengan pendekatan ini, ada kemungkinan untuk melihat lebih dari 17.000 sel per percobaan (Cusanovich dkk. 2015), walaupun teknik ini sebenarnya bukan analisis sel tunggal.

ATAC-*seq* kemungkinan akan menjadi komponen kunci dari alur kerja epigenomik yang komprehensif. Integrasi modifikasi histone seluruh genom, metilasi DNA, ekspresi gen, dan aksesibilitas kromatin menjadi norma. Alur kerja eksperimental tunggal untuk memeriksa semua komponen ini bersama-sama berada di cakrawala. ATAC-*seq* memiliki posisi yang baik untuk memenuhi bagian akses kromatin dari alur kerja tersebut, karena

potensi mudah, kecepatan, andal, dan berlipatganda.

Alat sekuensing generasi berikutnya (NGS) saat ini sedang dikembangkan berkat platform penelitian yang mempertemukan beberapa unit penelitian untuk berkolaborasi dalam berbagai proyek. Proyek *GenEpi* sedang memeriksa *tag* epigenetik yang dapat digunakan untuk mendiagnosis keadaan fisiologis hewan dan juga hal yang mungkin berguna dalam memprediksi respons hewan terhadap tantangan kekebalan dengan menggunakan sel yang mudah diakses, yaitu sel darah putih (monosit). Proyek *SeQuaMol*, yang didanai oleh hibah penelitian nasional (ANR Labcom) dan yang sedang dilakukan bekerjasama dengan *UNCEIA*, berusaha untuk mengkarakterisasi pola epigenetik yang terkait dengan kesuburan pada sapi jantan.

Teknik sekuens bisulfit diperkenalkan pada tahun 1992. Penelitian epigenetik dengan teknik modifikasi natrium bisulfit ini berguna untuk mempelajari metilasi DNA. Teknik ini terkait dengan prosedur reaksi berantai polimerase. Teknik bisulfit dapat menghilangkan gugus amin (deaminasi) pada sitosin hingga urasil dalam kondisi di mana 5-metil sitosin tidak mengalami deaminasi. Ketika DNA diperlakukan dengan bisulfit diperkuat dan diurutkan, semua residu 5-metil sitosin tetap menjadi sitosin, namun sitosin yang tidak dimetilasi telah menjadi timin. Teknik ini telah diterapkan dalam sejumlah besar konteks, dan terutama untuk menunjukkan metilasi banyak gen supresor tumor tidak aktif pada sel kanker.

Metode perlakuan bisulfit mengkaji metilasi DNA dan imunopresipitasi kromatin untuk mengetahui modifikasi histon dan interaksi protein-kromatin sangat berguna untuk menentukan mekanisme regulasi dan manfaat epigenetik pada berbagai aspek ekspresi gen yang berbeda.

Metilasi sitosin DNA mengenalkan sifat biokimia yang dapat digunakan untuk membedakan DNA termetilasi dari DNA tanpa metilasi. Yang terpenting, natrium bisulfit melakukan deaminasi sitosin menjadi urasil, namun 5-metilsitosin tetap, yang berarti perubahan dasar setelah perlakuan bisulfit dapat digunakan untuk menentukan secara eksperimental status metilasi DNA.

Genetika Molekuler dan pendekatan genom lengkap gen-lanjut (*Next-Gen whole-genome*) dapat digunakan untuk membedakan modifikasi epigenetik DNA, histon, dan RNA dari yang bukan. Selanjutnya, ada beberapa endonuklease restriksi yang sensitif metilasi mampu memotong DNA pada urutan

tertentu bergantung pada keadaan urutan metilasi DNA. Fitur-fitur ini, bila digabungkan dengan metode Genetika Molekuler umum lainnya, seperti sekuensing DNA, PCR, PCR waktu nyata (PCR *real-time*), ekstensi primer, *Southern blotting*, HPLC, dan MALDI-TOF MS, memberikan ahli Epigenetika berbagai alat untuk menyelidiki proses epigenetik (Allis dkk. 2007).

Selain itu, uji imunopresipitasi DNA termetilasi menggunakan antibodi yang secara khusus mengenali DNA termetilasi, dan imunopresipitasi DNA termetilasi dapat diidentifikasi dengan pendekatan PCR, sekuensing gen lanjut, atau hibridisasi *mikroarray*. Karena sekuensing DNA menjadi lebih terjangkau dan mampu melakukan seluruh pendekatan yang tinggi, sekuensing menjadi layak secara rutin mengurutkan seluruh genom pengubah bisulfat atau DNA terpresipitasi MeDIP menjadi profil metilasi DNA luas genom terdeteksi.

Modifikasi histon juga dapat dipelajari dengan menggunakan antibodi yang spesifik untuk modifikasi histon tertentu, dan kromatin yang terkait dengan modifikasi tersebut dapat dideteksi dengan uji imunopresipitasi kromatin (ChIP). Tes ChIP juga sangat berguna untuk menentukan apakah protein non-histon lainnya, seperti pemodelan kromatin dan faktor pemodifikasi histon dikaitkan dengan kromatin. Kromatin imunopresipitasi dalam tes ChIP dapat diidentifikasi dengan melakukan PCR untuk gen tertentu yang diminati, atau *genom-wide* dengan hibridisasi ke *microarray* (*chip ChIP-chip*), atau dengan urutan langsung *Next-Gen* dari kromatin imunopresipitasi (*ChIP-Seq*).

Proyek Epigenom Manusia (Eropa) secara resmi diluncurkan pada tahun 2003 oleh *Wellcome Trust Sanger Institute*, epigenomika AG, dan Pusat Nasional *de Génotypage*. Fokus para peneliti adalah penelitian DNA metilasi terikat kromosom 6, 13, 20, dan 22. Bergabung juga dalam tim adalah para ahli dari Jerman dan India yang fokus pada kromosom 21 dan X.

Secara komprehensif proyek ingin mempelajari semua faktor epigenetik dan epigenomik terkait dengan banyak penyakit dan kondisi kesehatan. Proyek epigenom manusia jauh lebih rumit daripada proyek genom manusia karena pada proyek genom hanya ada satu genom, sedangkan proyek epigenom pada sebuah epigenom bervariasi di setiap jaringan. Proyek genom manusia adalah usaha di seluruh dunia yang mengambil lebih dari satu dekade dan miliaran dolar untuk menyelesaikan.

Proyek epigenom lain adalah epigenom Jaringan Excellence yang dirintis mulai Juni 2004. Tujuan proyek adalah untuk mengkoordinasikan penelitian, menyediakan mentor, dan mendorong dialog melalui situs web. Di Asia, konferensi terkait epigenom diselenggarakan 7-10 November 2005 di Tokyo untuk memfasilitasi upaya penelitian epigenomika terkoordinasi di Jepang dan seluruh Asia.

Di Amerika Serikat, *National Cancer Institute* dan *National Human Genome Research Institute* secara resmi mulai melaksanakan penelitian epigenomik pada 13 Desember 2005. Proyek ini dirancang untuk meletakkan dasar studi komprehensif faktor genom yang berhubungan dengan kanker manusia. Penyelenggara proyek mengintegrasikan proyek epigenomika ke dalam portofolio penelitian selama lima sampai enam tahun terakhir. Beberapa kelompok profesional yang terlibat dalam pekerjaan epigenom juga telah berkembang perlahan tapi pasti selama dekade terakhir.

Meskipun peran yang berpotensi besar yang epigenetik dapat bermain di penyakit manusia, investasi di daerah ini studi tetap kecil dibandingkan dengan yang dikhususkan untuk pekerjaan genetika tradisional. Beberapa upaya perubahan yang sedang berlangsung.

Upaya lain yang mendapatkan perhatian adalah kelompok Eropa lain, yang dibentuk pada Juni 2004. Jaringan pertukaran informasi ini termasuk sektor publik dan swasta yang tersebar pada sepuluh negara Eropa Barat. Tujuan jaringan adalah mengkoordinasikan penelitian, menyediakan mentor, dan mendorong dialog melalui situs web mereka. Sementara di Asia, konferensi yang diselenggarakan 7-10 November 2005 di Tokyo, melahirkan *Genome-Edge Epigenetic* 2005, yang sebagian besar didedikasikan untuk memfasilitasi upaya penelitian epigenomika di Jepang dan mungkin seluruh Asia.

Untuk membantu mendorong batas-batas lebih jauh, NIEHS dan *National Cancer Institute* berada di tengah-tengah pemberian hibah sebesar $ 3.750.000 untuk mempelajari berbagai macam topik epigenetik, seperti identifikasi populasi berisiko tinggi, pengaruh diet pada kanker, dan studi rinci dari berbagai mekanisme khusus yang menghubungkan agen lingkungan dengan mekanisme epigenetik dan penyakit yang disebabkan.

NIEHS juga mulai mengintegrasikan proyek epigenomika ke dalam portofolio penelitian selama lima sampai enam tahun.

Dan epigenetik kemungkinan menjadi salah satu pertimbangan yang paling penting NIEHS.

Tabel 1.2. Proyek penelitian epigenetik

Singkatan	Deskripsi Proyek	Website
ATLAS	Pengembangan teknologi dan instrumen prototipe berbasis laser untuk analisis presipitasi imun kromatin genom luas	http://www.atlas-eu.com/
BLUEPRINT	Cetak biru Epigenom haematopoietic	http://www.blueprint-epigenome.eu/
CANCERDIP	Menggunakan imunopresipitasi DNA termetilasi MeDIP pada kanker untuk pengelolaan klinis lebih baik	http://www.cancerdip.eu/
CELLOMATIC	Genomik sel tunggal sistematik tinggi menggunakan cip fluida nano/mikro untuk ekstraksi, praanalisis, seleksi dan persiapan DNA siap sekuens	http://www.cellomatic.eu/
CURELUNG	Strategi terapi Epigenetik untuk meningkatkan diagnosa kanker paru	http://www.curelung.eu/
ELIXIR	Infrastruktur Ilmu hayati Eropa	http://www.elixir-europe.org/about
EPIFEMCARE	Epigenetik untuk perawatan kanker personal wanita	http://www.epifemcare.eu/
EPIGENESYS	Epigenetik menuju biologi sistem	http://www.epigenesys.eu/
ESGI	Infrastruktur sekuensing dan genotiping Eropa	http://www.esgi-infrastructure.eu/
EUROBATS	Identifikasi biomarker penuaan menggunakan seluruh sekuensing transkriptom	http://www.eurobats.eu/
GENCODYS	Jaringan Genetik dan Epigenetik pada disfungsi kognitif	http://www.gencodys.eu/index.php
GENICA	Ketidakstabilan genomik pada kanker dan prakanker	http://genica.unige.ch/
GEUVADIS	Variasi genetik orang Eropa dalam penyakit	http://www.geuvadis.org/
IDEAL	Penelitian terpadu pada perkembangan determinan penuaan dan kelangsungan hidup	http://www.ideal-ageing.eu/

Singkatan	Deskripsi Proyek	Website
MARK-AGE	Studi orang Eropa untuk mengadakan biomarker penuaan manusia	http://www.mark-age.eu/
MEDALL	Mekanisme pengembangan ALLergy	http://medall-fp7.eu/
MODHEP	Pendekatan genomic-epigenomik terpadu untuk kanker hati	http://www.modhep.eu/
NGS-PTL	Kerangka sekuensing generasi masa depan untuk terapi leukemia	http://www.ngs-ptl.com/
RADIANT	Perkembangan dan distribusi cepat alat statistic untuk data sekuensing resolusi tinggi	http://www.radiant-project.eu/
READNA	Pendekatan dan Perangkat REvolusi untuk analisis asam nukleat	http://www.cng.fr/READNA/
SETTREND	Epigenetika Schistosoma: target, regulasi, obat baru	http://settrend.cebio.org/
SIROCCO	RNA diam: pengorganisasi dan coordinator kompleksitas organisme eukariot	http://www.sirocco-project.eu/
SWITCHBOX	Mekanisme homeostatic untuk memelihara fasilitas kesehatan pada awal kehidupan hingga tua	http://www.switchbox-online.eu/

Sumber: Almouzni dkk. (2014)

DNA Metilasi Society, kelompok profesional, telah berkembang perlahan tapi pasti selama dekade terakhir. Sebagai bagian dari upaya tersebut, mereka meluncurkan jurnal Epigenetik, pada bulan Januari 2006 dengan tujuan yang mencakup spektrum penuh pertimbangan-medis, gizi, psikologi, perilaku-dalam setiap organisme epigenetik. Kelompok tersebut adalah titik kumpul yang berharga untuk bidang ini.

Sektor swasta juga ada. Misalnya, epigenomika AG, dengan kantor di Berlin dan Seattle, bekerja pada deteksi dini dan diagnosis kanker dan endometriosis (yang ada bukti terbatas komponen epigenetik), serta pengembangan produk untuk memprediksi efektivitas obat untuk mengobati penyakit ini. Didirikan pada tahun 1998, dan sekarang dengan sekitar 150 karyawan, perusahaan berfokus pada mekanisme DNA metilasi, dan bekerja sama dengan beberapa perusahaan diantaranya *Abbott Laboratories* dan *Johnson & Johnson*.

Perkembangan penelitian epigenom sangat pesat.

Umumnya topik penelitian terkait dengan metilasi, dan lain-lain sesuai dengan mekanisme epigenetik. Salah satu proyek penelitian epigenom adalah *Human Epigenome Pilot Project* yang membentuk konsorsium internasional dengan nama *International Human Epigenome Consortium*. Tujuan proyek ini adalah mengidentifikasi dan mengkatalog posisi variabel metilasi (*Methylation Variable Positions*, MVP) pada genom manusia.

Penelitian epigenom telah menghasilkan peta jalan (disebut *roadmap epigenomics project*) atau epigenom rujukan manusia normal atau individu sehat lintas jalur sel, sel utama dan jaringan utama. Hasil ini secara umum terdiri atas lima jenis uji aspek berbeda dari epigenom dan hasil status epigenom (seperti ekspresi gen) yaitu:

- Modifikasi histon-sekuensing imunopresipitasi kromatin (*chromatin immunoprecipitation sequencing*) mengidentifikasi pola umum genom dari modifikasi histon menggunakan antibodi vs modifikasi.
- Metilasi DNA, seluruh genom seq bisulfit, mengurangi perwakilan seq bisulfit (*reduced representation bisulfite*-Seq, RRBS), metilasi DNA sekuensing imunopresipitasi dan sekuensing enzim restriksi sensitif metilasi (MRE-*Seq*)
- Aksesibilitas kromatin-sekuensing sisi hipersensitif Dnase I (Dnase-seq) identifikasi daerah kromatin terbuka.
- Ekspresi gen-identifikasi sekuensing RNA dan uji ekspresi pada tingkat ekspresi atau gen pengkode protein
- Ekspresi RNA kecil (sekuensing smRNA), identifikasi ekspresi RNA non kode kecil, miRNA pertama.

Eropa termasuk kawasan yang unggul dalam penelitian bidang epigenetik dan epigenom. Tabel berikut meringkas proyek penelitian yang terkait dengan epigenetik di Eropa.

Daftar Pustaka

Abi KC. 2014. The emerging role of epigenetics in cardiovascular disease. Ther. Adv. Chronic Dis. 5(4), 178–187.

Adey A, Morrison HG, Asan, Xun X, Kitzman JO, Turner EH, Stackhouse B, MacKenzie AP, Caruccio NC, Zhang X, Shendure J. 2010. Rapid, low-input, low-bias construction of shotgun fragment libraries by high-density in vitro transposition. Genome Biology. 11, R119.

Allis CD, Jenuwein T, Reinberg D. 2007. Overview and Concepts. *Dalam* Epigenetics edited by C. David Allis, Thomas Jenewein, Danny Reinberg, Marie-Laure Caparros. Cold Spring Harbor

Laboratory Press. New York. ISBN-13: 978-0-87969-724-2.
Almouzni G, Altucci L, Amati B, Ashley N, Baulcombe D, Beaujean N, et al. 2014. Relationship between genome and epigenome - challenges and requirements for future research. BMC Genomics 15:487.
Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. 2005. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. Science 308: 1466– 1469.
Bell JT, Tsai P-C, Yang T-P, Pidsley R, Nisbet J, Glass D, et al. 2012. Epigenome-Wide Scans Identify Differentially Methylated Regions for Age and Age-Related Phenotypes in a Healthy Ageing Population. PLoS Genet 8(4): e1002629. doi:10.1371/journal.pgen.1002629.
Berger SL, Kouzarides T, Shiekhattar R, Shilatifard A. 2009. An operational definition of epigenetics. Genes and development. 23(7):781–783.
Bird A. 2007. Perceptions of epigenetics. Nature 447: 396– 398.
Brouwer JR. 2012. A Crash Course in Epigenetics Part 1: An intro to epigenetics. Bitesize Bio. Retrieved June 18, 2013 from bitesizebio.com.
Buenrostro JD, Giresi PG, Zaba C, Chang HY, Greenleaf WJ. 2013. Transposition of native chromatin for fast and sensitive epigenomic profiling of open chromatin, DNA-binding proteins and nucleosome position. Nat. Methods 10, 1213–8.
Buenrostro JD, Wu B, Litzenburger UM, Ruff D, Gonzales ML, Snyder MP, Chang HY, Greenleaf WJ. 2015. Single-cell chromatin accessibility reveals principles of regulatory variation. Nature 523, 486–490.
Cusanovich DA, Daza R, Adey A, Pliner HA, Christiansen L, Gunderson KL, Steemers FJ, Trapnell C, Shendure J. 2015. Multiplex single-cell profiling of chromatin accessibility by combinatorial cellular indexing. Science 348, 910–4.
Davie K, Jacobs J, Atkins M, Potier D, Christiaens V, Halder G, Aerts S. 2015. Discovery of Transcription Factors and Regulatory Regions Driving In Vivo Tumor Development by ATAC-seq and FAIRE-seq Open Chromatin Profiling. PLOS Genet. 11, e1004994.
Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA. 2004. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature, 429*, 457-463.
Esteller M. 2008. Epigenetics in cancer. N. Engl. J.

Med. 358(11), 1148–1159 .
Esteller M. 2009. An introduction to Epigenetics. In Epigenetics in Biology and Medicine edited by M. Esteller. Taylor and Francis Group. CRC Press.
Felsenfeld G. 2014. A brief history of epigenetics. Cold spring harbor perspectives in biology. 6(1) doi:10.1101/cshperspect.a018200.
Fondon JW, Garner HR. 2004. Molecular origins of rapid and continuous morphological evolution, Proc Natl Acad Sci U S A 101 (52), 18058–63.
Gehring M, Choi Y, Fischer R. 2004. Imprinting and seed development. The Plant Cell 16: S203–S213.
Goldberg AD, Allis CD, Bernstein E. 2007. Epigenetics: a landscape takes shape. Cell 128(4): 635-8.
Holliday R. 2005. DNA methylation and epigenotypes. Biochemistry 70: 500-504.
Holliday R. 2006. Epigenetics: A Historical Overview, Epigenetics, 1:2, 76-80, DOI: 10.4161/epi.1.2.2762
Iwasaki M, Paszkowski J. 2014. Epigenetic memory in plants. The EMBO Journal 33(18):1987-98.
Kay PH, Pereira E, Marlow SA, Turbett G, Mitchell CA, Jacobsen PF, Holliday R, Papadimitriou. 1994. Evidence for adenine methylation within the mouse myogenic gene MyoD1, Gene 151:89-95.
Kim T.-K, Shiekhattar R. 2015. Architectural and Functional Commonalities between Enhancers and Promoters. Cell 162, 948–959.
Krishnan HR, Sakharkar AJ, Teppen TL, Berkel TD, Pandey SC. 2014. The epigenetic landscape of alcoholism. Int. Rev. Neurobiol 115, 75–116 .
Lara-Astiaso, D. et al. 2014. Immunogenetics. Chromatin state dynamics during blood formation. Science 345, 943–9.
Lardenoije R, Iatrou A, Kenis G et al. 2015. The epigenetics of aging and neurodegeneration. Prog. Neurobiol. 131, 21–64.
Miryeganeh M, Saze H. 2019. Epigenetic inheritance and plant evolution. Population Ecology 62 (1). https://doi.org/10.1002/1438-390X.12018:
Meyer CA, Liu XS. 2014. Identifying and mitigating bias in next-generation sequencing methods for chromatin biology. Nat. Rev. Genet. 15, 709–721.
Nyrén, P. 2007. The History of Pyrosequencing". Methods Mol Biology. 373: 1–14. doi:10.1385/1-59745-377-3:1.

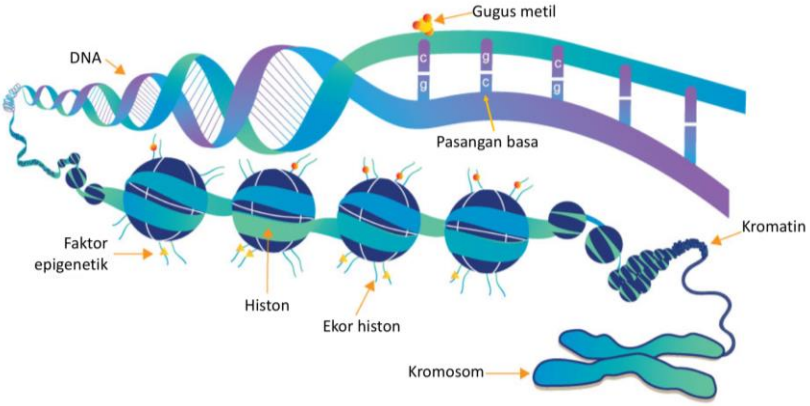
PMID 17185753.
Poirel L, Naas T, Nordmann P. 2006. Pyrosequencing as a Rapid Tool for Identification of GES-Type Extended-Spectrum Lactamases. J Clin Microbiol 44(8):3008-11.
Prescott SL, Srinivasan R, Marchetto MC, Grishina I, Narvaiza I, Selleri L, Gage FH, Swigut T, Wysocka J. 2015. Enhancer Divergence and cis-Regulatory Evolution in the Human and Chimp Neural Crest. Cell 163, 68–83.
Ropero S, Esteller M. 2009. Epigenetics and Cancer: Histone modification. In Epigenetics in Biology and Medicine edited by M. Esteller. Taylor and Francis Group. CRC Press.
Ruden DM, Jamison DC, Zeeberg BR, Garfinkel MD, Weinstein JN, Rasouli P, Lu X. 2008. The EDGE Hypothesis: Epigenetically Directed Genetic Errors in Repeat-Containing Proteins (RCPs) Involved in Evolution, Neuroendocrine Signaling, and Cancer. Front Neuroendocrinol. 29(3): 428–444. doi: 10.1016/j.yfrne.2007.12.004.
Schep AN, Buenrostro JD, Denny SK, Schwartz K, Sherlock G, Greenleaf WJ. 2015. Structured nucleosome fingerprints enable high-resolution mapping of chromatin architecture within regulatory regions. Genome Res. 25, 1757–1770.
Villar D, Berthelot C, Aldridge S, Rayner TF, Lukk M, Pignatelli M, Park TJ, Deaville R, Erichsen JT, Jasinska AJ, Turner JM, Bertelsen MF, Murchison EP, Flicek P, Odom DT. 2015. Enhancer Evolution across 20 Mammalian Species. Cell 160, 554–566.
Waddington CH. 1942. The epigenotype. Endeavour 1: 18–20.
Waterland RA, Lin J-R, Smith CA, Jirtle RL. 2006. Post-weaning diet affects genomic imprinting at the insulin-like growth factor 2 (Igf2) locus. Hum Mol Genet. 15(5):705–16.
Youngson NA, Whitelaw E. 2008. Transgenerational epigenetic effects. Annu. Rev. Genom. Hum Genet 9: 233-257.
Zhang Z, Zhang R. 2015. Epigenetics in autoimmune diseases: pathogenesis and prospects for therapy. Autoimmun. Rev. 14(10), 854–863.

Bab 2 Konsep Umum

Karakteristik organisme dewasa, yaitu fenotipnya, harus dipelajari untuk mencapai kesimpulan tentang genotipe, yaitu konstitusi turun-temurun yang membentuk subjek-materi dasar genetika. Tetapi antara genotipe dan fenotipe terdapat keseluruhan proses pengembangan yang kompleks yang disebut 'epigenotipe.' Bab ini mengulas Fenotip, Genotip, dan Epigenotip tersebut.

2.1. Kromosom

Materi genetik di dalam sel dikemas dalam kromosom. Kromosom juga dikemas dalam berbagai tingkat agar materi genetik tertata rapi dan fungsional di dalam sel. Organisasi kromatin merupakan tingkatan kompleks pengemasan yang dibutuhkan untuk kecocokan atau kesesuaian DNA di dalam inti sel. Struktur kromatin, termasuk histon dan DNA, disajikan di bawah ini.



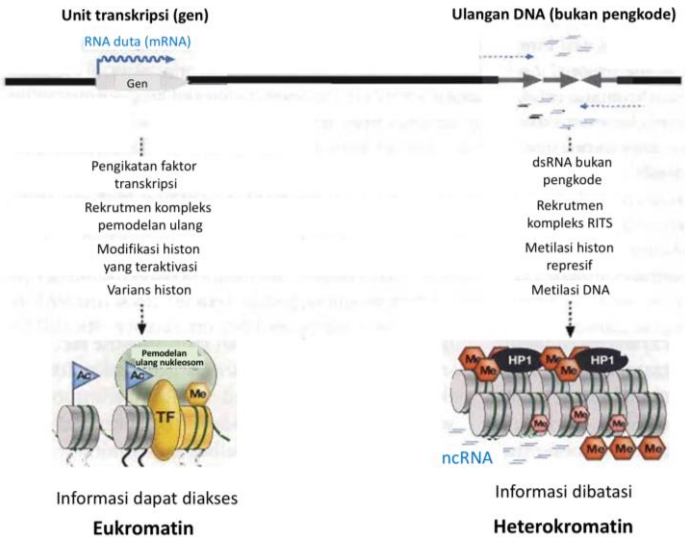
Gambar 2.1. Struktur Kromatin. Salah satu tingkatan kromosom, kromation, yang di dalamnya termasuk histon dan DNA. Beberapa faktor epigenetik juga ditampilkan (Sumber: https://www.whatisepigenetics.com/fundamentals/)

Penggunaan utama keanekaragaman kromosom adalah untuk membedakan spesies (Benirschke & Kumamoto 1991). Spesies biasanya berbeda dalam jumlah, bentuk dan/atau pola pita kromosom mereka. Kromosom ditandai dari jaringan yang membelah dengan cepat. Sel somatik hewan dapat dikultur dari biopsi darah atau kulit, dan sel garis kuman dari biopsi testis. Pada tanaman, ujung akar menyediakan sel somatik sementara kuncup bunga menyediakan bahan garis kuman.

Pada banyak spesies, karakterisasi kromosom yang lebih tepat dapat dicapai dengan metode pewarnaan diferensial yang menunjukkan pita kromosom. Ini dapat mengungkapkan variasi di antara individu dalam spesies. Misalnya, varian dengan urutan gen yang berbeda (inversi) adalah umum pada lalat buah, tetapi tidak umum pada spesies lain. Namun, individu heterozigot untuk beberapa jenis penyusunan ulang kromosom telah mengurangi kesuburan. Hewan dengan kesulitan reproduksi dalam program penangkaran dapat diperiksa secara sitologis. Populasi tanaman mungkin berbeda dalam tingkat ploidi (jumlah set kromosom - 2n diploid, 4n tetraploid, dan lain-lain).

Gen-gen di dalam kromosom mengalami replikasi dan transkripsi saat interfase. Saat itu, kromosom mempunyai struktur yang sangat baur dan tidak dapat dilihat satu demi satu. Bagian kromatin yang selama interfase tetap tampak sangat kompak meskipun tidak sekompak ketika metafase dinamakan heterokromatin. Heterokromatin terlihat di bawah mikroskop sebagai daerah yang gelap di bagian tepi inti. Heterokromatin berisi sejumlah sekuens repetitif yang secara genetik tidak aktif atau tidak banyak mengalami transkripsi. Kebanyakan terdiri atas DNA satelit. Dalam kasus tertentu seluruh kromosom bisa saja berupa heterokromatin.

Bagian kromatin yang berisi sekuens nonrepetitif (tunggal, tidak berulang) yang secara genetik sangat aktif atau banyak mengalami transkripsi disebut eukromatin. Kenampakannya tidak sejelas heterokromatin dan tidak homogen sempurna. Daerah yang secara genetik relatif tidak aktif masih banyak. Sekitar 10% di antaranya berisi gen-gen yang sedang dan akan ditranskripsi. Di daerah semacam ini serabut 30 nm mengalami disosiasi menjadi struktur seperti tasbih. Bahkan, beberapa bagian di antaranya kehilangan nukleosom. Hal ini diduga untuk memudahkan pengikatan faktor-faktor transkripsi dan protein lainnya.



Gambar 2.2. Perbedaan antara Domain Eukromatin dan Heterokromatin. Perbedaan umum antara eukromatin dan heterokromatin konstitutif. Ini termasuk perbedaan dalam jenis transkrip yang diproduksi, rekrutmen protein pengikat DNA (misalnya faktor transkripsi, *Transcription Factor*, TF), protein dan kompleks yang terkait kromatin, modifikasi histon kovalen, dan komposisi varian histon (Sumber: Allis dkk. 2007).

Kromatin sensitif pada enzim DNase I. Enzim ini memotong ikatan fosfodiester molekul DNA kecuali jika DNA tersebut terlindungi oleh protein yang terikat padanya. DNase I telah digunakan untuk memetakan daerah-daerah yang aktif mengalami transkripsi. Daerah-daerah pendek yang hipersensitif terhadap DNase I dianggap menggambarkan daerah yang serabut 30 nm-nya diselingi oleh pengikatan suatu protein regulator tertentu. Hal ini menunjukan DNA yang tebuka dan mudah diserang oleh DNase I. Sedangkan daerah sensitif yang lebih panjang menggambarkan sekuens-sekuens yang mengalami transkripsi. Daerah tersebut bevariasi di antara jenis sel, sesuai dengan tempat gen yang akan diekspresikan pada sel tertentu.

Modifikasi kimia, biasa dikenal sebagai **metilasi CpG,** adalah metilasi atom C ke 5 pada basa sitosin (C) dengan sekuens 5'-CG-3'. Modifikasi ini penting dan diduga terlibat dalam sinyal pengemasan kromosom di tempat gen-gen yang diekspresikan pada sel-sel mamalia. Metilasi CpG biasanya relatif jarang karena 5-metil sitosin secara spontan akan mengalami deaminasi menjadi timin. Metilasi CpG berkaitan dengan daerah-daerah kromatin

yang tidak aktif mengalami transkripsi. Meskipun demikian, ada daerah sekitar 2 kb yang berisi CpG yang tidak mengalami metilasi dan ternyata sensitif terhadap DNase I. Daerah ini dinamakan **Kepulauan CpG**. Kepulauan CpG merupakan tempat pengikatan promoter gen-gen yang akan ditranskripsi.

Prokariot berasal dari bahasa Yunani (berarti "sebelum inti) meliputi berbagai mahluk hidup tanpa inti sel termasuk eubakteri dan Archaea dan kromosom sel prokariot tidak terlindung oleh membran terpisah. Umumnya bakteri mengandung satu sel, kromosom sirkular. (Pengecualian pada beberapa bakteri, misalnya, genus *Strptomyces*- memiliki kromosom linier, memiliki dua kromosom sirkular). Kromosom, bersama dengan ribosom dan protein berikatan dengan ekspresi gen- terletak di bagian sitoplasma sel disebut nucleid.

Genom prokariot kompak dibandingkan dengan eukariot, karena tidak memiliki intron, dan gen cenderung dinyatakan dalam kelompok yang dikenal sebagai operon. Kromosom melingkar dari bakteri *Escherichia coli* terdiri atas molekul DNA sekitar 4,6 juta nukleotida panjang. Selanjutnya, kromosom utama, bakteri juga dicirikan oleh kehadiran elemen genetik luar kromosom yang disebut plasmid.

2.2. DNA

DNA (*Deoxyribo Nucleic Acid*) atau asam deoksiribonukleat secara umum berfungsi sebagai materi genetik; artinya, DNA menyimpan cetak biru bagi segala aktivitas sel. DNA berfungsi sebagai cetakan (*template*) untuk sintesis molekul polipeptida protein dan sintesis informasi turunan dari generasi ke generasi. DNA juga yang menyimpan energi penentu sifat sel dan cara sel tumbuh dan membelah. Dengan demikian, DNA sebagai materi genetik mahluk hidup dapat menjalankan tiga manfaat pokok yaitu fungsi genotipik, fungsi fenotipik, dan fungsi evolulioner.

Fungsi DNA adalah 1) membawa informasi genetik mahluk hidup untuk pembentukan ciri dan sifat mahluk hidup. 2) duplikasi diri dan pewarisan sifat (replikasi). Replikasi DNA memberikan jalan bagi DNA untuk diwariskan dari satu sel ke sel lainnya. 3) Ekspresi informasi genetik untuk membentuk protein melalui mekanisme sintesis protein. Proses pembentukan protein ini terjadi melalui proses transkripsi DNA menjadi RNA dan translasi RNA menjadi polipeptida (Toha 2001, 2011).

DNA memenuhi persyaratan sebagai senyawa yang meneruskan informasi genetik. Menurut Toha (2001), DNA

mengandung informasi biologis yang berguna dan dijaga dalam bentuk mantap. DNA dapat juga diperbanyak dan dipindahkan dengan seksama ke sel atau dari generasi ke generasi. Selain itu DNA dapat mengekspresi diri untuk mempertahankan sel dan organisme serta dapat bervariasi.

DNA adalah molekul menakjubkan yang menyimpan semua informasi kehidupan. Molekul yang ada pada semua mahluk hidup ini tersusun atas monomer-monomer nukleotida yang berasal dari gula deoksiribosa, gugus fosfat, dan basa nitrogen adenin (A), guanin (G), sitosin (C), dam timin (T). Rantai DNA memiliki lebar 22-24 Å, sementara panjang satu unit nukleotida 3,3 Å. Walaupun unit monomer ini sangat kecil, DNA dapat memiliki jutaan nukleotida yang terangkai seperti rantai. Pada manusia, kromosom terbesar terdiri atas 220 juta nukleotida.

DNA terdiri atas dua rantai polinukleotida berpilin membentuk struktur heliks ganda. Orientasi kedua rantai berlawanan, disebut sebagai *antiparalel*. Masing-masing untai terdiri dari rangka utama, sebagai struktur utama, dan basa nitrogen, yang berinteraksi dengan untai DNA satunya pada heliks. Kedua rantai atau untai pada heliks ganda DNA disatukan oleh ikatan hidrogen antara basa-basa yang terdapat pada kedua untai tersebut. Adenin berikatan hidrogen dengan timin dan sebaliknya, sedangkan guanin berikatan dengan sitosin dan sebaliknya.

2.3. Genom

Genom (*genome*) adalah seperangkat lengkap gen dalam suatu organisme atau seluruh kesatuan gen secara lengkap. Genom merupakan totalitas genetik suatu organisme yang dinyatakan dalam berat molekul DNA atau jumlah pasang basa nukleotida per haploid kromosom. Genom berarti juga satu kesatuan gen yang secara alami dimiliki oleh satu sel atau virus, atau satu kesatuan kromosom eukariot dalam fase haploid.

Genom sel dapat ditemukan pada organel sel seperti inti, kloroplas, dan mitokondria. Berdasarkan hal tersebut, dikenal ada tiga jenis genom, yaitu genom inti (terdapat pada sel prokariot dan eukariot), genom mitokondria (hanya ditemukan di sel eukariot, meskipun dianggap berasal dari sel prokariot), dan genom kloroplas (hanya ditemukan pada kebanyakan sel eukariot tanaman, meskipun dianggap berasal dari sel prokariot).

Tabel 2.1. Perbandingan Ciri Khusus Jenis Genom Organisme

Ciri-ciri	Mitokondria manusia	Mitokondria ragi	Prokariot (*E. coli*)	*D. melanogaster* (Eukariot)
DNA genom	1 ganda; sirkular	1 dupleks, sirkular	1 dupleks, sirkular	4 dupleks, linier
Panjang keliling	5.5 m	25-26 m	1300 m	50.000 m
Jumlah kilo pasang basa	16.57	75-78	4.000	150.000
Daerah intergen	tidak ada	ada	ada	Ada
Gen-gen				
Gen polipeptida tertentu	5 diketahui + 8 URF	7 diketahui + URF	3000-4000	5.000-10.000
Gen-gen tRNA	22	25	32 + kopi ganda	32 + kopi ganda
Gen-gen rRNA	2; berdekatan	2; berjauhan	3 (masing-masing 5-10 kopi)	2 (ratusan kopi)
Bagian non kode dan pencari (*trailer*)	tidak ada	ada	ada	Ada
Transkripsi	di dalam mitokondria	di dalam mitokondria	di dalam nukleod	di dalam inti
kodon berhenti	tidak ada pada beberapa gen	ada	ada	Ada
Organisasi ekson-intron	tidak ada	ada pada beberapa gen	tidak ada	Ada
Jumlah promoter	1	5 atau lebih	banyak	Banyak
Pre-mRNA	Ada	ada	ada	Ada
mRNA	ditranskripsi langsung	diproses dari pre-mRNA	ditranskripsi langsung	diproses dari pre-mRNA
Translasi	di dalam mitokondria	di dalam mitokondria	di dalam sitoplasma	di dalam sitoplasma
Ribosom	55-60S	80S	70S	80S
	UGA = Trp	UGA = Trp	UGA = stop	UGA = stop
	AUA = Met	AUA = Ile	AUA =Ile	AUA =Ile
	AG_G^A= tidak digunakan	AG_G^A=Arg tidak digunakan	AG_G^A=Arg	AG_G^A= Arg
	CUN = Leu	CUN = Thr	CUN =Leu	CUN = Leu

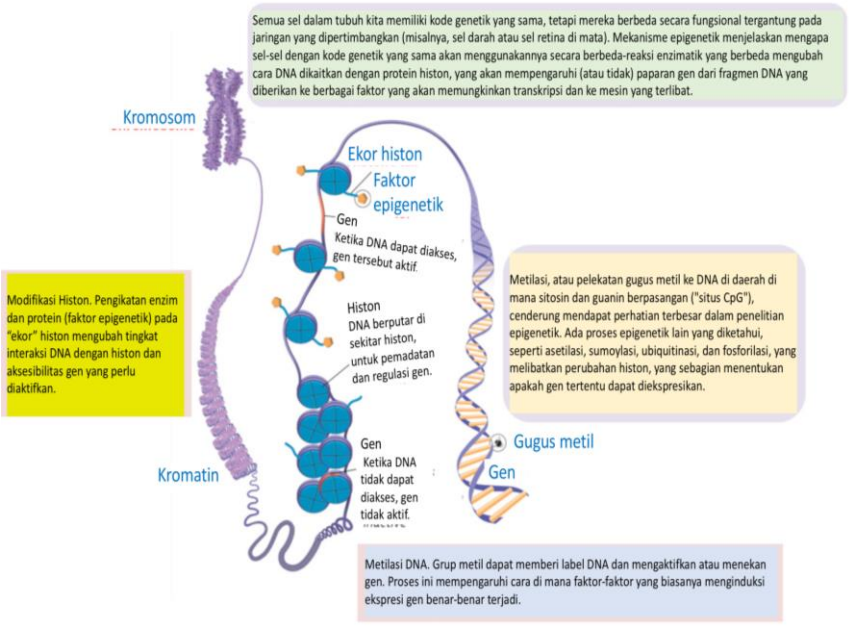
Gen-gen rRNA mitokondria manusia = 12S dan 16 S; gen-gen rRNA mitokondria ragi = 15S dan 21S; gen-gen rRNA *E. coli* = 16S, 23S, dan 5S; gen-gen rRNA *D. melanogaster* = 38S (diproses menjadi rRNA 18S dan 28S) dan 5S.

Usaha pengungkapan genom pada berbagai jenis organisme telah dilakukan oleh para ahli, di antaranya adalah pengungkapan genom bulu babi (hewan laut yang kaya fungsi) dan manusia. Proyek Genom Manusia (*Human Genome Project*) merupakan proyek kerjasama internasional yang akan menghasilkan kumpulan informasi dasar genetik yang luar biasa banyaknya bagi penelitian terhadap kesehatan dan penyakit. Tujuan jangka panjang proyek yang menelan biaya mencapai tiga milyar atau 200 juta dolar AS per tahun ini adalah merangkaikan urutan lengkap 3 milyar ($3x10^9$) pasang nukelotida genom manusia dan genom beberapa model organisme lainnya yang sudah dijadikan landasan bagi penelitian genetik (misalnya *Escherchia coli*, beberapa jenis ragi, *Drosophila, Caenorhabditis elegans* dan mencit).

2.4. Gen

Gen yang membentuk genotip adalah bentangan DNA di sepanjang kromosom di dalam inti semua sel; lokasi gen pada kromosom disebut lokus (jamak loci). Gen (*gene*) adalah unit dasar hereditas. Gen merupakan satuan fungsional dan struktural suatu genom. Ciri-ciri gen adalah sebagai berikut: terletak pada kromosom dan mengendalikan sifat karakteristik yang dapat diamati, dapat mengalami mutasi dan berubah, dan dapat mengalami rekombinasi dengan homolognya pada kromosom lain. Ukuran gen sangat bervariasi, tergantung jenis informasi yang dibawa untuk mengkode suatu protein.

Gen sel eukariot dapat dikelompokan dalam gen pengode protein, gen pengode RNA dan gen repetitif. Gen juga dapat dikelompokan menjadi gen kelas I yaitu gen-gen yang mengkode pembentukan rRNA 5,8S, rRNA 18S, dan rRNA 28S; gen kelas II yaitu gen-gen yang mengode sintesis semua molekul protein; dan gen kelas III yaitu gen-gen yang mengkode pembentukan tRNA dan rRNA 5S.



Gambar 2.3. Dari kromosom ke gen: modifikasi organisasi dan epigenetik dari genom. Genom diatur dalam struktur yang dikenal sebagai kromatin. Ini termasuk DNA yang berinteraksi dengan protein yang disebut histon. Empat histon berbeda membentuk unit dasar kromatin: nukleosom. Dengan berinteraksi satu sama lain, nukleosom membentuk rantai "kalung mutiara". DNA dan histon dapat dimodifikasi secara kimia, menciptakan sistem *markup* molekuler yang merupakan bagian integral dari epigenom (Sumber: Diagram yang diadaptasi dari Lisensi Publik Domain Publik Mark 2012 © 2012 janewhitney.com)

Komunikasi gen antara mereka, dengan lingkungannya dan sumber energi dan materi, memungkinkan koherensi seluruh sistem seluler dan ekspresi kehidupan. Gen beroperasi secara terus menerus dengan cara yang terprogram dan terprogram. Menanggapi berbagai rangsangan, mereka memungkinkan pembentukan dan pemeliharaan semua struktur seluler dan membuatnya dinamis dan mudah beradaptasi. Disandi oleh gen tertentu, regulator molekuler khusus memastikan ekspresi genom yang sesuai sebagai respons terhadap berbagai rangsangan internal atau eksternal.

2.5. Epigenetik

Fenomena epigenetik dapat dilihat di sekitar kita setiap

hari. Ilmuwan telah mengidentifikasi contoh banyak epigenetk semenjak lama. Selama hampir satu abad setelah istilah "epigenetik" pertama kali digunakan di media cetak, ilmuwan mencari celah di antara bagian genetik mahluk hidup. Ilmuwan berusaha mencari petunjuk perubahan fungsi gen lebih dari sekedar perubahan urutan nukleotida genetik. Kini, telah ada bukti yang mengaitkan berbagai macam penyakit, perilaku, dan indikator kesehatan lainnya dengan mekanisme epigenetik. Semua jenis penyakit kanker, ketiadaan fungsi kognitif dan pernapasan, kardiovaskular, reproduksi, autoimun, dan penyakit perilaku saraf adalah berhubungan dengan epigenetik. Diduga pengendali balik proses epigenetik mencakup banyak agen, termasuk logam berat, pestisida, knalpot diesel, asap tembakau, hidrokarbon aromatik polisiklik, hormon, radioaktivitas, virus, bakteri, dan nutrisi dasar.

Epigenetik mengacu pada modifikasi kovalen DNA, protein, atau RNA, yang mengakibatkan perubahan fungsi dan/atau regulasi molekul-molekul tersebut, tanpa mengubah urutan utama mereka. Dalam beberapa kasus, modifikasi epigenetik stabil dan diwariskan kepada generasi yang akan datang, tetapi dalam kasus lain mereka dinamis dan mengalami perubahan dalam menanggapi rangsangan lingkungan. Hampir setiap aspek biologi dipengaruhi oleh epigenetik, membuatnya menjadi salah satu bidang yang paling penting dalam ilmu.

Epigenetik secara harafiah berarti "di atas genetik". Epigenetik menjelaskan regulasi di tingkat atas, atau di samping, dari mekanisme genetik. Jenis umum regulasi epigenetik adalah metilasi DNA dan hidroksimetilasi, modifikasi histon, pemodelan ulang kromatin, dan regulasi oleh RNA non koding kecil dan besar. Bidang epigenetik adalah nama umum dan didefinisikan secara jelas hanya ~ 50 tahun yang lalu, tapi sekarang menjadi disiplin yang dinamis dan berkembang pesat, menantang dan merevisi paradigma pewarisan tradisional.

Dalam lima tahun terakhir, dan terutama dalam satu atau dua tahun terakhir, beberapa penelitian inovatif telah memfokuskan perhatian pada epigenetik. Tujuan telah ditingkatkan karena telah menjadi jelas bahwa pemahaman epigenetik dan epigenomika-distribusi luas genom dari perubahan epigenetik, akan menjadi penting dalam pekerjaan yang berhubungan dengan banyak topik lain yang membutuhkan pemahaman yang menyeluruh dari semua aspek genetika. Aspek genetic tersebut diantaranya adalah sel-sel induk, kloning,

penuaan, biologi sintetis, konservasi spesies, evolusi, dan pertanian.

Banyak keadaan dan penyakit disebabkan oleh kombinasi jenis berbeda dari perubahan dalam banyak gen berbeda. Beberapa perubahan ini adalah mutasi genetik yang diwariskan ke turunannya. Beberapa mutasi terjadi secara acak atau karena faktor-faktor lingkungan. Dan perubahan epigenetik disebabkan oleh lingkungan atau faktor-faktor lain. Banyak penyakit dan hal lain kemungkinan berhubungan dengan epigenetik atau perubahan epigenetik. Sejauh ini, ilmuwan telah mampu mengaitkan penyakit-penyakit tertentu dengan epigenetik (Beaudet 2003, Egger dkk. 2004): obesitas, penyakit hati, berbagai kanker, autism, sindrom fragil X, disabilitas intelektual, dan penyakit lain.

Hal di atas hanya sebagian. Beberapa kondisi dan keadaan fenotip, tingkah laku, morfologi kemungkinan disebabkan, sebagian, oleh perubahan epigenetik. Ilmuwan telah melakukan penelitian dan studi untuk mempelajari perubahan spesifik tersebut.

Warisan epigenetik menambahkan dimensi lain untuk gambaran evolusi modern. Epigenetik intinya mempengaruhi bagaimana gen dibaca oleh sel, dan selanjutnya bagaimana mereka menghasilkan protein. Epigenetik memainkan peran penting dalam mempengaruhi fenotip dan sifat-sifat tertentu. Beberapa pokok penting tentang epigenetik adalah:

- Epigenetik mengendalikan gen. Dengan kata lain, gen dapat dimatikan (menjadi dorman) atau dinyalakan (menjadi aktif).
- Epigenetik dimana saja. Epigenetik terdapat dalam kehidupan mahluk hidup dan dapat menyebabkan modifikasi dan mengubah gen dari waktu ke waktu. Hal ini termasuk penyakit dan kesehatan mahluk hidup.
- Epigenetik membuat mahluk hidup khas dan unik. Adanya keragaman dan keseragaman mahluk hidup adalah contohnya. Perubahan epigenetic, seperti pewarisan genetik, dapat diwariskan.
- Epigenetik dapat balik. Perubahan epigenetik dapat membalikkan keadaan gen untuk menjaga sesuatu yang baik sementara menghilangkan sesuatu yang buruk .

Mempelajari Epigenetik berguna untuk:

- Sebagai kunci penghubung antara lingkungan, status fisiologis, dan regulasi gen.
- Sebagai kunci regulasi ekspresi gen yang berperan sebagai

penghubung antara lingkungan dan genom, dan karena itu sebagai pemain penting dalam adaptasi terhadap perubahan lingkungan.

Pada saat bersamaan, pengetahuan kita tentang mekanisme epigenetik aktual yang mendasari plastisitas terus meningkat. Namun, masih banyak pertanyaan tentang mekanisme dan peran proses epigenetik dalam memungkinkan adaptasi tanaman yang cepat ke lingkungan mereka, terutama di pohon hutan sebagai konsekuensi dari kesulitan inheren mereka sebagai spesies penelitian.

2.6. Epigenom

Setiap mahluk hidup mengandung genom dan epigenom. Tapi apa itu epigenom? Epigenom umumnya terdiri atas semua modifikasi epigenetik seperti metilasi DNA dan modifikasi histon, serta RNA *non-coding* pada suatu titik waktu tertentu. Epigenom merupakan semua penanda atau tanda yang telah ditambahkan ke genom. *Tag* atau tanda ini mengatur ekspresi gen. Sel dari jenis jaringan yang berbeda semuanya mengandung DNA yang sama namun memiliki profil epigenetik yang berbeda, yang menjelaskan bagaimana mereka menjadi terdiferensiasi.

Epigenom sel bersifat dinamis dan dapat dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan. Epigenom adalah senyawa kimia atau signal lingkungan yang dapat mengatur atau mempengaruhi aktivitas genom DNA. DNA berisi informasi genetik untuk membentuk protein yang melaksanakan berbagai fungsi dalam sel. Epigenom tersusun atas senyawa kimia dan protein yang menempel pada DNA dan secara langsung menyalakan atau menonaktifkan gen, mengendalikan produksi protein dalam sel tertentu. Ketika senyawa epigenom menempel pada DNA dan mengubah fungsi ini, mereka dikatakan telah "menandai" genom. Tanda-tanda ini tidak mengubah urutan DNA. Sebaliknya, mereka mengubah cara sel menggunakan instruksi DNA. Tanda kadang-kadang diwariskan dari sel ke sel saat sel membelah. Mereka juga dapat diwariskan dari satu generasi ke generasi berikut.

Epigenom merupakan kombinasi perubahan dalam ekspresi gen dalam suatu sel. Epigenom fleksibel untuk menyesuaikan diri dengan perubahan lingkungan sekitar dan belajar dari pengalaman. Epigenom sangat berbeda dengan genom DNA. Genom memuat informasi genetik berbentuk tangga berpilin, sedangkan epigenom hanyalah sistem label kimia yang menempel pada DNA genom. Epigenom berisi catatan perubahan

kimia pada DNA dan protein histon organisme yaitu perubahan yang dapat diwariskan pada turunan organisme. Perubahan epigenom dapat menghasilkan perubahan pada struktur kromatin dan mengubah fungsi dari genom. Epigenom terlibat dalam pengaturan ekspresi gen, pengembangan, diferensiasi jaringan, dan supresi elemen yang dapat dipindahkan (transposon). Tidak seperti genom yang sebagian besar statis dalam suatu individu, epigenom dapat berubah secara dinamis oleh kondisi lingkungan.

Sel menggunakan kode DNA-nya dalam cara berbeda, tergantung pada pekerjaannya. Jadi, sementara Proyek Genom Manusia memberikan "cetak biru untuk hidup (urutan basa), epigenom akan memberitahu kita bagaimana hal-hal tersebut dieksekusi". Epigenom mengandung petunjuk tentang bagaimana perubahan epigenetik bisa terlibat dan mempengaruhi genetik tanpa mengubah genetiknya. Epigenom mengarahkan informasi genom bisa digunakan dengan tepat. Epigenom mengaktifkan atau menonaktifkan rangkaian genom bergantung pada kebutuhan sel dan faktor dari luar.

2.7. Kode dan Tanda Epigenetik dan Epigenom

Ada berbagai jenis tanda epigenetik, dan masing-masing menceritakan protein dalam sel untuk memproses bagian-bagian dari DNA dengan cara tertentu. Misalnya, DNA dapat ditandai dengan molekul kecil yang disebut gugus metil yang menempel beberapa nukleotida C-nya. *Tag* lain dapat ditambahkan ke protein yang disebut histon yang terkait erat dengan DNA. Ada protein yang secara khusus mencari dan mengikat ke daerah-daerah termetilasi, dan menutupnya sehingga gen di wilayah yang tidak aktif dalam sel itu. Jadi metilasi seperti stabilo biru mengatakan sel "Anda tidak perlu tahu tentang bagian ini sekarang."

Metilasi DNA, modifikasi histon, dan ncRNAs merupakan mekanisme independen, tetapi ada hubungan sebagai tanda epigenetik yang berbeda dalam mengatur epigenom. Proyek Konsorsium ENKODE, upaya kolaborasi besar dikembangkan untuk mendefinisikan semua elemen fungsional dalam genom manusia, baru-baru ini menerbitkan data set besar transkripsi, modifikasi histon, dan data mengikat protein tambahan. Data ini keterangan kedua tumpang tindih fitur epigenetik global dan regional, yang dalam kombinasi mengatur ekspresi gen.

Sekurang-kurangnya ada tiga sistem dalam epigenom termasuk metilasi DNA, modifikasi histon dan asosiasi gen diam

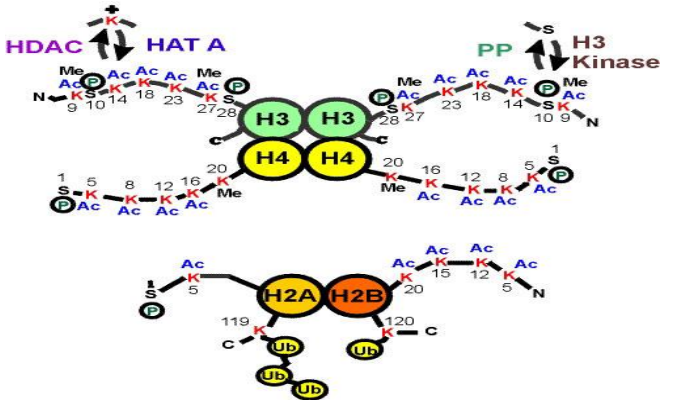
dan RNA non kode yang saat ini dpertimbangkan untuk mengawali dan mempertahankan perubahan epigenetik. Ketiga sistem dikenal dengan tanda epigenetik. Dengan demikian, tanda epigenetik terdiri atas metilasi DNA, modifikasi histon dan RNA non kode termasuk perubahan konformasi kromatin. Tanda atau kode epigenetik dapat dipicu oleh rangsangan lingkungan dan dapat bertahan sepanjang hidup atau lintas beberapa generasi.

Faktor-faktor epigenetik (dikenal juga sebagai tanda-tanda epigenetik) mengendalikan banyak fungsi normal sel dalam tubuh kita. Sebagai contoh, tanda epigenetik mengendalikan bagaimana dan kapan gen tertentu diaktifkan dan dipasifkan untuk membantu tubuh tumbuh dan berkembang (NIH 2008).

Kadang-kadang, tanda epigenetic menyebabkan gen-gen tertentu menjadi aktif atau sebaliknya pada tahap-tahap berbeda dari pertumbuhan dan perkembangan tubuh dalam cara berperannya pada penyakit. Misalnya, gen-gen tertentu secara normal bekerja untuk melindungi melawan penyakit kanker. Beberapa tanda epigenetic dapat membuat gen tersebut tidak aktif, meningkatkan resiko kanker. Ilmuwan masih belum memahami betul mengapa tanda epigenetic tertentu mengpasifkan gen kita butuhkan untuk tetap sehat, atau aktifkan gen yang menyebabkan penyakit (Aguilera dkk. 2010).

Beberapa tanda epigenetik dapat juga diwariskan dari orang tua kepada anak-anaknya (NIH 2008). Epigenetik merubah gen untuk membangun, membuatnya lebih atau kurang mungkin melewati waktu gen tertentu untuk *on* atau *off* pada seluruh kehidupan manusia. Pembentukan epigenetik merubah bagian penuaan normal. Namun, pembentukan ini dapat juga meningkatkan kemungkinan gen-gen tertentu berubah dalam cara yang mempengaruhi seseorang untuk mengembangkan penyakit terkait umur, seperti kanker dan diabetes (Aguilera dkk. 2010).

Dasar kode epigenetik adalah sistem di atas kode genetik dari sel tunggal. Bila satu individu memiliki kode genetik sama pada setiap sel, kode epigenetik spesifik pada jaringan dan sel (Turner 2007). Kode epigenetik dapat multi dimensi dalam alam. Ia bisa termasuk tiga makromolekul sel yaitu DNA (kode bebas), RNA, dan atau protein. Dalam beberapa *siliata* kode sturuktural potensial juga ada (Chahwan dkk. 2011). Kode epigenetik dihipotesiskan menjadi kode tertentu pada setiap sel eukariot berisi modifikasi epigenetik spesifik pada setiap sel. Kode ini berisi modifikasi histon yang ditentukan oleh kode histon dan modifikasi epigenetik tambahan seperti metilasi DNA.



Gambar 2.4. Peta ekor-ekor histon yang menunjukkan sisi modifikasi. Ekor histon diperpanjang dari banyak molekul histon padat untuk memberikan kerangka untuk berbagai modifikasi pasca translasi. Modifikasi ini mempengaruhi kemampuan histon untuk mengikat DNA dan satu sama lain, yang dapat mempengaruhi ekspresi gen. Disitasi dari Strahl & Allis (2000).

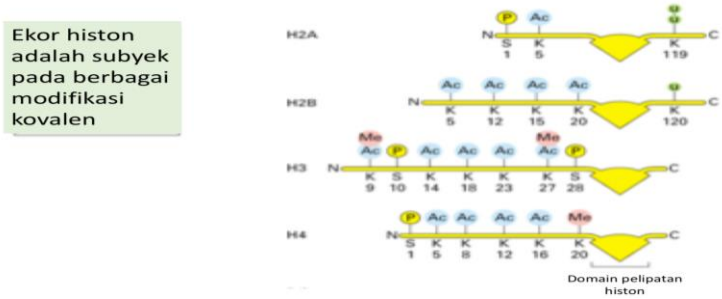
Gugus metil dan *tag* molekul kecil lainnya dapat menempel ke lokasi yang berbeda pada protein histon, masing-masing memiliki efek yang berbeda. Beberapa tag di beberapa lokasi melonggarkan tempelan antara DNA dan histon, membuat DNA lebih mudah diakses oleh protein yang bertanggung jawab untuk mengaktifkan gen di wilayah itu; ini adalah seperti stabilo yang menandai bagian penting suatu tulisan. *Tag* lain di lokasi lain melakukan hal yang sebaliknya, atau menarik protein lain dengan fungsi tertentu lainnya. Ada tanda epigenetik yang mengelompok di sekitar titik awal gen; ada tanda yang membentang sepanjang DNA, dan lainnya mempengaruhi daerah yang lebih pendek; bahkan ada modifikasi epigenetik dari RNA.

Kode histon merupakan sebuah hipotesis tentang transkripsi informasi genetik yang dikode DNA dalam bagian yang diatur oleh modifikasi kimia pada protein histon, terutama pada bagian ujung tidak terstruktur mereka. Umumnya modifikasi ekor histon berkorelasi sangat baik dengan struktur kromatin dan keduanya.

Modifikasi histon dan struktur kromatin berkorelasi baik dengan tingkat ekspresi gen. Konsep penting hipotesis kode histon adalah bahwa modifikasi histon melayani penerimaan protein lain melalui pengenalan spesifik histon termodifikasi

melalui domain protein khusus untuk tujuan tersebut, daripada menstabilkan atau melabilkan interaksi antara histon dan DNA. Penerimaan protein ini selanjutnya merubah struktur kromatin secara aktif atau mempromosi transkripsi.

Hipotesis kode histon menduga bahwa modifikasi pasca-translasi dari histon, sendiri atau dalam kombinasi, berfungsi untuk mengarahkan program cetakan DNA spesifik dan berbeda. Pengetahuan umum bahwa histon bisa dimodifikasi pasca translasi oleh enzim tertentu yang menulis kode histon dengan menambahkan atau menghapus sejumlah modifikasi kimia yang berbeda, termasuk asetil, fosforil dan kelompok metil. Modifikasi hanya terjadi pada residu asam amino tertentu pada histon tertentu dalam berbagai organisme eukariotik. Sebagai contoh, asetilasi residu lisin kunci dari histon H3 dan H4 oleh enzim yang dikenal sebagai *histone acetiltransferase* (HAT) untuk katalis aktivasi transkripsi.



Gambar 2.5. Hipotesis kode histon (Sumber: Molecular Biology of the Cell, 4th Edition)

Pada hipotesis kode histon, modifikasi ekor histon bertindak sebagai tanda yang bisa dibaca oleh protein lain untuk mengontrol ekspresi atau replikasi daerah kromosom. Pengkodean di histon mungkin diwariskan. Umumnya, asetilasi histon yang terkait dengan gen aktif secara transkripsi mengaktifkan deaktilasi yang berhubungan dengan gen tidak aktif (atau membungkam gen).

Kode histon sangat mendasar dalam mengatur ekspresi gen. Berikut adalah kode tersebut.

Tabel 2.2. Kode histon

Histon	Jenis Modifikasi			
	Monometilasi	Dimetilasi	Trimetilasi	Asetilasi
H3K4	Aktivasi	Aktivasi	Aktivasi	
H3K9	Aktivasi	Represi	Represi	Aktivasi
H3K14				Aktivasi
H3K27	Aktivasi	Represi	Represi	Aktivasi
H3K79	Aktivasi	Aktivasi	Represi	
H3K122				Aktivasi
H4K20	Aktivasi			
H2BK4	Aktivasi		Represi	

Sitosin adalah satu dari empat basa DNA yang dapat termetilasi untuk membentuk 5-metilsitosin. “5” merujuk pada posisi pada cincin dimana gugus metil (-CH3) ditambahkan, bukan jumlah gugus metil. Reaksi metilasi dilakukan oleh sel kebanyakan mahluk hidup oleh satu dari tiga enzim yang disebut DNMT1, DNMT3A atau DNMT3B. DNMT adalah singkatan metiltransferase DNA (DNA methyltransferase, MT). DNMT adalah contoh-contoh “Para Penulis” epigenetik yaitu enzim yang membuat kode epigenetic. Kebanaykan enzim-enzim ini hanya akan menambah gugus metil pada sebuah C yang diikuti oleh G. C diikuti oleh G disebut CpG.

Kehadiran 5-metilsitosin berperan pada pendiaman gen pada daerah lokal suatu kromosom. Metilasi CpG ini adalah modifikasi epigenetik yang juga disebut tanda epigenetik. Gugus kimia “menempel” pada DNA tetapi tidak secara nyata merubah urutan genetik. C telah dihias bukan diubah. Hal lain adalah modifikasi terlalu kecil. Ini karena metilasi DNA telah sangat mempengaruhi pada bagaimana gen diekspresikan dan akhirnya pada sel, jaringan dan fungsi seluruh tubuh.

Pada awal 1980 para ahli menunjukkan bahwa jika kita memasukkan DNA ke dalam sel mamalia, jumlah metilasi pada injeksi DNA mempengaruhi bagaimana baiknya ditranskripsi menjadi RNA. Lebih banyak DNA terinjeksi lebih sedikit transkripsi yang terjadi. Dengan kata lain, tingkat metilasi DNA tinggi berkaitan dengan gen yang di-*off*-kan. Namun itu tidak jelas bagaimana signifikan ini untuk gen ditemukan secara normal dalam inti sel daripada lainnya diinjeksikan ke dalam sel.

Sebaliknya, penghilangan gugus asetil oleh enzim histon deasetilase (HDAC) yang diketahui terkait dengan kromatin tidak aktif pada transkripsi. Temuan lebih baru menunjukkan bahwa modifikasi histon tertentu benar-benar dapat menghalangi atau

menerima modifikasi histon tambahan. Misalnya, metilasi H4 dapat menghalangi secara langsung aktivitas enzimatik HAT menghasilkan histon H4 yang termetilasi tetapi tanpa asetilasi yang dikaitkan dengan daerah tidak aktif secara transkripsi. Sebaliknya, selama stimulasi mitogenik, fosforilasi H3 dapat menerima HAT untuk mengasetilasi H3 menghasilkan histon H3 yang terfosforilasi dan terasetilasi berkaitan dengan daerah yang sangat ditranskrip.

Epigenom terdiri atas semua senyawa kimia yang telah ditambahkan ke DNA total (genom) sebagai cara untuk mengatur aktivitas (ekspresi) dari semua gen dalam genom. Senyawa kimia epigenom bukan bagian dari urutan DNA, tetapi melekat pada DNA. Pengaruh lingkungan, seperti pola makan, paparan polutan dan lainnya dapat juga mempengaruhi epigenom.

2.8. Epigenotip dan Genotip

Organisme (apalagi organisme kompleks) memiliki satu genotip dan banyak epigenotip sel yang mengekspresikan fenotip yang berbeda. Genotip (*Genotipe*) adalah konstitusi alel dari suatu individu. Genotip merupakan istilah yang secara tradisional berlawanan dengan fenotip. Istilah genotip sinonim dengan kumpulan gen dalam kromosom atau kromosom-komosom organisme. Genotip organisme adalah susunan informasi yang mengkode semua sifat organsime. Genotip menggambarkan sifat potensial, tetapi bukan sifat mereka sendiri. Dalam istilah molekul, genotip organisme merupakan kumpulan gen, seluruh DNA, sidik jari yang menentukan karakteristik unik organisme. Organisme prokariot hanya memiliki satu set genotip atau bersifat haploid, meskipun kadang dapat bersifat diploid sebagian atau partial diploid. Sedangkan organisme eukariot bisa memiliki sepasang genotip identik atau bersifat haploid atau diploid meskipun tidak berarti sama persis.

Epigenotip merupakan total sistem perkembangan yang terdiri atas lintasan-lintasan perkembangan yang saling berhubungan di mana melalui interelasi lintasan-lintasan tersebut bentuk dewasa suatu organisme terlihat (Holliday 2005). Secara lebih spesifik Holliday (2005) mendeskripsikan pengertian epigenotip: meskipun seluruh gen-gen yang diwariskan pada semua sel-sel zigot sama, produk gen-gen tersebut berbeda pada tiap tipe sel yang berbeda. Misalnya, pada embrio yang sedang berkembang terdapat sel otot, saraf, sel-sel jaringan penghubung dan lain-lain. Ini terjadi karena adanya perbedaan ekspresi gen.

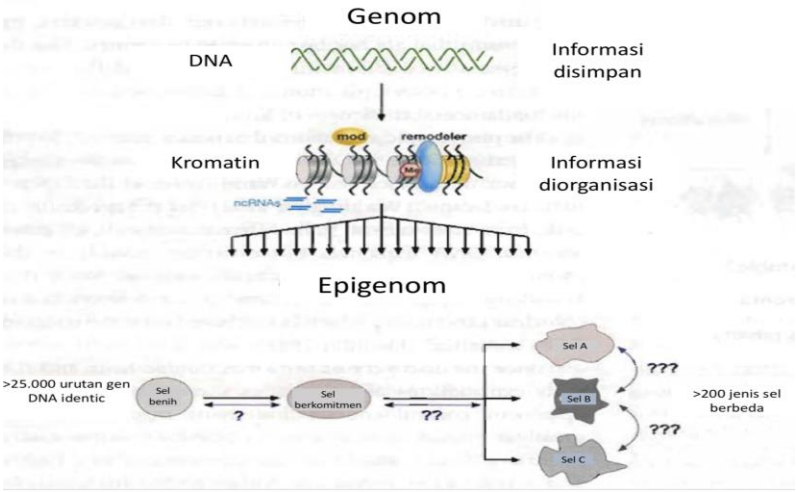
Setiap sel memiliki set gen aktif standar yang diperlukan untuk metabolisme normal. Produk gen tersebut umumnya merupakan enzim atau protein *housekeeping.* Ketika sel-sel tertentu terdiferensiasi, set protein lainnya juga dibentuk. Protein tersebut umumnya dikenal dengan protein mewah (*luxury protein*). Dengan demikian tipe sel A memiliki satu set protein mewah A', dan tipe sel B memiliki set protein B' di mana keduanya memiliki protein *housekeeping* yang mirip atau sama. Sel A tidak mensintesis protein B' dan sel B tidak mensintesis protein A'. Pada beberapa kasus, keduanya dapat mensintesis protein mewah C', atau bisa jadi sama sekali tidak ada protein yang dibentuk oleh kedua tipe sel. Oleh karena itu, dapat dikatakan bahwa perbedaan fenotipe sel tipe A dan B disebabkan oleh berbedanya epigenotipe sel-sel tersebut.

2.9. Hubungan Genom dan Epigenom

Genom berubah perlahan-lahan, melalui proses mutasi acak dan seleksi alam. Dibutuhkan banyak generasi untuk sifat genetik untuk menjadi umum dalam suatu populasi. Sedangkan epigenom dapat berubah dengan cepat dalam menanggapi sinyal dari lingkungan. Dan perubahan epigenetik dapat terjadi di banyak individu sekaligus. Melalui warisan epigenetik, beberapa pengalaman dari orang tua/induk dapat mewariskan ke generasi mendatang. Pada saat yang sama, epigenom tetap fleksibel karena kondisi lingkungan terus berubah. Warisan epigenetik memungkinkan suatu organisme untuk terus menyesuaikan ekspresi gen yang sesuai lingkungannya - tanpa mengubah kode DNA-nya.

Berbeda dengan genom yang sebagian besar statis (tingkat mutasi untuk genom manusia adalah ~ 1,1 × 10-8 per sisi per generasi), epigenom jauh lebih fleksibel dan makna dinamis yang berubah dari waktu ke waktu dalam merespons sejumlah faktor lingkungan berbeda. Ini termasuk makanan, polusi, gaya hidup, radiasi dan paparan bahan kimia.

Satu genom tunggal dapat menimbulkan beberapa epigenom tergantung pada kondisi lingkungan, spesifisitas jaringan, tahap perkembangan, dan lain-lain. Diusulkan bahwa hubungan genom dan epigenom adalah (1 Genom/n Epigenom); merupakan dasar untuk masalah biologis mendasar seperti pluripotensi dan diferensiasi sel, variasi fenotipik, dan lain-lain.



Gambar 2.6. DNA Versus Kromatin. Genom: Urutan DNA invarian (helix ganda) dari seorang individu. Epigenom: Komposisi kromatin keseluruhan, yang mengindeks seluruh genom dalam sel tertentu. Ini bervariasi sesuai dengan jenis sel, dan respons terhadap sinyal internal dan eksternal yang diterimanya. (Panel bawah) Diversifikasi epigenom terjadi selama perkembangan dalam organisme multisel sebagai hasil diferensiasi dari sel induk tunggal (embrio yang dibuahi) ke sel yang lebih berkomitmen. Pembalikan diferensiasi atau transdifferensiasi (garis biru) memerlukan pemrograman ulang epigenom sel (Sumber: Allis dkk. 2007).

Hal ini terkait dengan penyakit seperti mengubah epigenom akan mengubah apakah gen aktif atau tidak aktif sedemikian rupa sehingga aktivitas dapat berada di saat mereka harus mati atau mati ketika mereka harus bisa menyebabkan penyakit seperti waktu ekspresi gen dan biasanya dikontrol secara ketat.

2.10. Hubungan Epigenetik dan Genetik

Setidaknya ada dua bentuk informasi dalam genom sel yaitu informasi genetik dan epigenetik. Informasi genetik menyediakan bahan baku untuk pembentukan semua protein yang dibutuhkan untuk aktivitas fungsional sel. Sedangkan informasi epigenetik memberikan instruksi tambahan tentang bagaimana, kapan dan di mana informasi ini harus digunakan.

Tanda epigenetik yang mempengaruhi ekspresi gen yang dipicu oleh rangsangan lingkungan, dapat bertahan sepanjang hidup atau di beberapa generasi dan dapat mempengaruhi fenotip

individu. Dalam beberapa tahun terakhir telah terjadi kebangkitan kembali minat tentang kemungkinan peran epigenetik dalam mempengaruhi sifat kompleks atau kuantitatif. Minat ini sebagian didorong oleh meningkatnya pemahaman dan kemajuan teknologi yang mempelajari epigenetik.

Kebanyakan organisme kompleks berkembang dari sel-sel reproduksi khusus (telur dan sperma pada hewan). Dua sel reproduksi bertemu, maka mereka tumbuh dan membelah untuk membentuk setiap jenis sel dalam organisme dewasa. Agar proses ini terjadi, epigenom harus dihapus melalui proses yang disebut "pemrograman ulang." Pemrograman ulang ini penting karena telur dan sperma berkembang dari sel-sel khusus dengan profil ekspresi gen yang stabil. Dengan demikian, informasi genetik mereka ditandai dengan *tag* epigenetik. Sebelum organisme baru dapat tumbuh menjadi embrio yang sehat, *tag* epigenetik harus dihapus.

Pada waktu tertentu selama pengembangan (waktu bervariasi antara spesies), mesin seluler khusus gerusan genom dan menghapus *tag* epigenetik dalam rangka untuk mengembalikan sel-sel ke genetik "batu tulis kosong." Namun, untuk minoritas kecil gen, *tag* epigenetik membuatnya melalui proses ini dan lewat tidak berubah dari induk/orang tua kepada keturunannya. Tidak ada perubahan pada sekuens DNA, melainkan faktor epigenetik yang menyebabkan ekspresi gen berubah.

Warisan epigenetik yang tidak konvensional bertentangan dengan gagasan pewarisan melalui kode DNA dari orang tua kepada keturunannya. Ini berarti bahwa pengalaman orang tua, dalam bentuk *tag* epigenetik, bisa diwariskan kepada generasi mendatang. Karena tidak konvensional mungkin ada sedikit keraguan bahwa warisan epigenetik adalah nyata. Bahkan, menjelaskan beberapa pola aneh genetika warisan telah membingungkan selama selama beberapa dekade. Namun keraguan itu sirna dengan berbagai bukti ilmiah yang mendukung epigenetik mahluk hidup.

Perdebatan mana yang lebih penting antara alami dan buatan telah lama terjadi. Sifat bawaan dan sifat buatan memang mempengaruhi kehidupan kita, masing-masing merupakan sumbangan materi genetik (DNA) dan lingkungan. Tidak dapat dipungkiri lingkungan sangat mempengaruhi bagaimana seorang anak tumbuh dan berkembang, juga tidak dapat dipungkiri bahwa DNA kita adalah cetak biru yang membuat kita menjadi siapa.

Epigenetik menggabungkan dua hal yang tampaknya bertentangan untuk menjelaskan bagaimana faktor-faktor lingkungan menyebabkan modifikasi pada DNA dan struktur terkaitnya, yang mengakibatkan fungsi berubah.

Conrad H. Waddington, ilmuwan Inggris bidang biologi perkembangan, adalah orang yang secara resmi pertama menggunakan konsep ”bentang epigenetik (*epigenetic landscape*)" antara tahun 1940 dan 1950. Kontur bentang epigenetik dibentuk oleh gen dan interaksi mereka dengan lingkungan. Waddington mengusulkan bahwa sekali sel telah mengambil jalan tertentu dalam bentang ini, nasibnya hampir seluruhnya tertutup.

Epigenetik dikombinasikan dengan genetika adalah bidang yang berkembang pesat dengan implikasi yang menjanjikan untuk kesehatan dan penyakit karena banyak penyakit yang umum terjadi akibat interaksi antara genetik make-up dari individu dan faktor lingkungan yang mereka terkena (Mill & Heijmans 2013).

Istilah genetik berasal dari bahasa Yunani kuno, *Geneticos*, “genitive” dan dari *genesis* “asal-usul”. Perhatian genetika saat ini lebih condong ke DNA, pembawa informasi genetik, atau RNA pada virus-virus tertentu. Dalam sejarah genetika sebagai ilmu, perhatian DNA sebagai kajian genetika dianggap relatif baru. Sebelumnya yang menjadi perhatian adalah hereditas (pola pewarisan sifat yang ada) dari induk ke keturunannnya.

Perubahan perhatian ini terutama disebabkan oleh makin banyaknya informasi tentang gen, bagian fungsional dari DNA, yang mengatur sifat-sifat yang diwariskan dari generasi ke generasi.

2.11. Fenotip dan Genotip

Dalam suatu organisme kompleks dengan sel-sel yang terdiferensiasi, sel-selnya memiliki berbagai fenotip yang berbeda. Meskipun demikian, genotip-genotip sel-sel tersebut adalah sama. Perbedaan fenotip tersebut disebabkan oleh mekanisme sekelompok gen menjadi aktif pada sel-sel tertentu sementara gen lainnya tidak aktif. Mekanisme ini sangat dipengaruhi oleh lingkungan dan merupakan mekanisme epigenetik yang menentukan epigenotip sel-sel tersebut (Holliday 2005).

Sifat atau fenotip dapat dikelompokkan dalam bentuk fisik, non-fisik, perilaku, adaptasi dan lainnya yang tampak dalam wujud diantaranya organisme, jaringan, dan sel.

Warna mata pada manusia ditentukan oleh beberapa gen berbeda yang menghasilkan berbagai jenis protein. Satu gen, yang disebut EYCL3, membawa kode untuk enzim (protein yang mengkatalisis reaksi kimia) yang menghasilkan pigmen coklat. Gen ini digunakan, atau "dinyalakan" di sel iris. Seorang individu yang mewarisi gen fungsional untuk enzim ini dari salah satu orang tua akan dapat menghasilkan pigmen coklat di irisnya, dan akan memiliki mata coklat. Mutasi pada gen ini dapat menyebabkan protein tidak bekerja. Seorang individu yang mewarisi gen non-fungsional untuk enzim ini dari kedua orang tua tidak akan dapat menghasilkan pigmen coklat. Akibatnya, individu akan memiliki mata hijau atau biru. (Pigmen hijau juga bergantung pada gen yang menghasilkan enzim; warna biru adalah hasil dari cara sel iris memantulkan cahaya, dan tidak didasarkan pada pigmen biru).

Gen khusus ini tidak perlu fungsional atau tidak fungsional. Seperti halnya gen, ada banyak variasi yang mungkin berbeda. Satu variasi dapat menghasilkan protein yang merupakan enzim yang sangat aktif; Individu dengan versi gen ini akan memiliki mata coklat yang sangat gelap. Variasi lain menghasilkan enzim yang bekerja, namun tidak terlalu baik. Enzim ini tidak bisa menghasilkan pigmen coklat sebanyak. Individu dengan versi gen ini akan memiliki mata coklat muda.

Gen adalah seperangkat instruksi untuk enzim; Enzim menghasilkan pigmen. Variasi dalam urutan gen, yang dihasilkan dari mutasi, membuat enzim dengan berbagai tingkat aktivitas. Hal ini muncul dalam populasi manusia sebagai variasi intensitas warna coklat pada iris mata kita.

Warna rambut dan warna kulit mirip dengan warna mata. Gen yang menentukan warna membawa informasi untuk enzim yang menghasilkan pigmen. Jika kita memproduksi enzim, kita membuat pigmen (rambut coklat, atau kulit coklat). Jika kita tidak menghasilkan enzim, kita tidak membuat pigmen (rambut pirang, atau kulit ringan). Variasi gen yang berbeda menghasilkan variasi karakteristik individu yang berbeda.

Beberapa individu tidak dapat mentoleransi alkohol. Ini adalah hasil membawa versi gen tertentu, ALDH2. Diperkirakan bahwa versi gen yang menghasilkan karakteristik ini pertama kali muncul di Asia, karena ketidakmampuan untuk mentolerir alkohol paling sering terjadi pada populasi Asia.

Alkohol dimetabolisme oleh dua enzim. Yang pertama (ADH) mengubah alkohol menjadi asetaldehida. Yang kedua

(ALDH) mengubah asetaldehida menjadi asam asetat. Kita kemudian bisa menggunakan asam asetat dalam jalur metabolisme energi kita.

Meskipun alkohol sendiri berinteraksi dengan sel otak kita untuk membuat kita merasa pusing (antara lain), asetaldehida bersifat toksik, dan membuat kita merasa sakit (atau lebih buruk lagi). Oleh karena itu, kemampuan untuk mentolerir alkohol bergantung, sebagian, seberapa cepat kita dapat mengubah asetaldehida menjadi asam asetat. Versi gen ALDH2 yang menyebabkan ketidakmampuan mentoleransi alkohol menghasilkan protein yang mencegah konversi asetaldehida. Individu dengan variasi genetik ini memetabolisme alkohol menjadi asetaldehida, namun tidak dapat menyingkirkan asetaldehida tersebut. Akibatnya, mereka menjadi sangat cepat sakit, dan cepat belajar menghindari alkohol. Meskipun ini mungkin terdengar tidak menguntungkan, ternyata karakteristik genetik tertentu ini memberikan perlindungan hampir 100% untuk tidak menjadi pecandu alkohol.

Tingkah laku atau perilaku (*behavior*) diartikan sebagai tindakan, reaksi, atau fungsi dalam suatu cara tertentu sebagai tanggapan terhadap rangsangan. Perilaku adalah tanggapan terhadap rangsangan yang berasal dari lingkungan dan dari mahluk hidup. Perilaku warisan merupakan perilaku bawaan (*innate, inborn, instinct*) bersifat tetap, terprogram secara genetik.

Perilaku warisan atau bawaan dapat dimodifikasi oleh lingkungan tempat mahluk hidup tinggal. Perilaku ini merupakan produk atau sifat yang lahir dari interaksi antara genetik dan pengaruh lingkungan. Perilaku terdiri atas perilaku individu dan perilaku sosial. Perilaku sosial terjadi bila setiap jenis interaksi antara dua atau lebih hewan, misalnya, umumnya terjadi pada spesies sama.

Jenis perilaku bawaan atau perilaku turunan berkaitan dengan komunikasi, perilaku makan, memelihara keturunan, pertahanan diri, kawin, bermain, wawasan. Beberapa contoh perilaku bawaan diantaranya adalah *innate* merupakan perilaku yang telah ada di dalam individu (misalnya tukik yang mampu menuju laut meski tanpa pemandu), insting kadang merupakan campuran dari sifat bawaan dan hasil pengalaman, pola aksi tetap (*fixed action pattern*) yaitu perilaku yang disebabkan oleh adanya stimulus spesifik misalnya induk burung yang mampu memberi makan anaknya yang baru menetas.

Penyakit adalah keadaan tidak normal (abnormal) tubuh

atau pikiran yang menyebabkan ketidaknyamanan, disfungsi atau kesukaran seseorang yang memilikinya. Sementara penyakit bawaan atau penyakit turunan merupakan suatu penyakit atau kelainan genetik yang diwariskan dari induk atau orang tua kepada anaknya secara genetis. Induk atau orangtua dapat bertindak hanya sebagai pembawa sifat dan penyakit baru muncul setelah dipicu oleh lingkungan dan gaya hidup. Beberapa penyakit bawaan sangat serius karena bisa diturunkan pada generasi berikutnya.

Adaptasi adalah semua ciri makhluk hidup secara genetis yang membuat individu atau spesies dapat bertahan hidup pada lingkungannya. Makhluk hidup dapat menyesuaikan diri terhadap lingkungan sekitar habitatnya. Tujuan makhluk hidup beradaptasi adalah agar dapat bertahan hidup dari kondisi lingkungan yang mungkin kurang menguntungkan.

2.12. Epigenetik dan Lingkungan

Modifikasi epigenetik diinduksi oleh lingkungan dalam arti luas: sel secara konstan menerima semua jenis sinyal yang menginformasikannya tentang lingkungannya, sehingga ia berspesialisasi selama pengembangan, atau menyesuaikan aktivitasnya dengan situasi. Sinyal-sinyal ini, termasuk yang terkait dengan perilaku kita (diet, merokok, stres, dan lain-lain), Dapat menyebabkan perubahan dalam ekspresi gen kita, tanpa mempengaruhi urutannya. Fenomena ini mungkin bersifat sementara, tetapi ada perubahan epigenetik permanen, yang bertahan ketika sinyal yang diinduksi menghilang. Tidak seperti mutasi genetik, yang tidak dapat dipulihkan, "penandaan" epigenetik dapat berubah. Perubahan lingkungan yang sederhana dapat mengubah cara gen yang kita warisi saat lahir, dan karenanya “fenotip” kita (Jablonka & Lamb 2005).

Hubungan langsung antara mekanisme epigenetik dan lingkungan memungkinkan untuk mengidentifikasi gangguan lingkungan yang dapat mempengaruhi fungsi gen. Efek dari gangguan ini juga dapat ditentukan. Berkenaan dengan patologi, dimungkinkan untuk memodifikasi keadaan ekspresi gen untuk memindahkan sel menjauh dari keadaan patologis dan patogen dan/atau untuk membuatnya lebih mudah menerima pengobatan yang ditargetkan atau generalis. Dan masih banyak lagi potensi yang dapat dimanfaatkan berdasarkan hubungan epigenetik dan lingkungan.

2.13. Fenotip, Genotip dan Lingkungan

Fenotip adalah apa yang terlihat - ekspresi gen yang terlihat atau dapat diamati dari genotip, dikombinasikan dengan pengaruh lingkungan terhadap penampilan atau perilaku organisme. Fenotip atau karakter atau sifat atau tampilan fisik suatu individu ataupun hal-hal yang dapat terukur pada suatu organisme merupakan bentuk sifat turunan. Fenotip atau sifat atau karakter ini adalah ekspresi informasi gen yang dapat diamati dengan indera. Fenotip dapat ditentukan dengan pengamatan sederhana. Contoh fenotip seperti warna mata, rambut dan kulit, tinggi badan, suara, penyakit tertentu, perilaku, paruh burung, duri tanaman atau hewan, panjang ekor, corak garis pada kucing, ukuran dan bentuk bintik pada hewan, ukuran kaki.

Sifat tampak atau fenotip merupakan produk ekspresi dari genotip mahluk hidup. Fenotip adalah suatu karakter yang dapat diamati pada organisme yang diatur oleh genotip dan lingkungan serta interaksi keduanya. Dalam tingkat molekul fenotip bisa diartikan sebagai kumpulan protein, karena kebanyakan sifat sel berasal dari struktur dan fungsi proteinnya. Meskipun hal tersebut tidak terlalu tepat, pengertian ini berguna untuk penyederhanaan.

Fenotip dapat digunakan sebagai istilah kolektif yang mengacu pada jumlah sifat atau karakter yang mencirikan suatu organisme. Misalnya fenotip standar burung mencakup berbulu, dapat terbang dan sebagainya; fenotip standar ikan mencakup hidup di dalam air, bernafas dengan insang, paru-paru atau kulit. Keanekaragaman fenotip ditentukan oleh keadaan perkembangan organisme, pengaruh lingkungan dan sebagainya. Fenotip meliputi semua produk atau manifestasi gen-gen organisme-urutan asam amino proteinnya, aktifitas enzimnya, penampakannya dan bahkan perilakunya. Fenotip juga bisa berkaitan dengan jenis sel, status penyakit berbeda, dan respon pada rangsangan fisiologis.

Genotip adalah apa yang membuat sifat. Genotip merupakan susunan genetik organisme dan menghasilkan beberapa karakteristik fisik dari organisme tersebut. Genotip dapat ditentukan dengan tes biologis, bukan pengamatan. Genotip adalah sifat warisan dan informasi turun temurun yang diwariskan oleh induk atau orang tua. Informasi genetik menentukan genotip. Seluruh informasi tentang suatu organisme terkandung dalam genotipe - bahkan sifat bawaan yang tidak

tampak secara visual. Misalnya gen yang bertanggung jawab untuk warna duri, warna kulit, tinggi tubuh, suara, penyakit dan lainnya.

Lingkungan adalah keseluruhan yang ada di sekitar mahluk hidup dan mempengaruhi kehidupan mahluk hidup. Lingkungan terdiri atas komponen tidak bernyawa (abiotik) dan komponen bernyawa (biotik) serta komponen lain yang mempengaruhi langsung atau tidak langsung pada fenotip mahluk hidup. Sedangkan genotip adalah komponen pembawa dan penentu variasi sifat turunan mahluk hidup. Genotip berbeda dengan fenotip yang tampak, sifat ini tidak tampak secara kasat mata. Genotip mahluk hidup dapat dipelajari diantaranya melalui molekul DNA atau asam deoksiribonukleat.

Fungsi atau peran lingkungan terhadap makhluk hidup diantaranya adalah sebagai habitat atau tempat tinggal; pengatur metabolisme tubuh, pertumbuhan dan perkembangan organisme; dan penentu sifat atau karakteristik makhluk hidup

Fenotip, genotip, dan lingkungan memiliki hubungan yang sangat dekat sebagaimana digambarkan dalam formula:

$$P = G + E + GE$$

Dimana P= *Phenotype* (fenotip), G = *Genotype* (genotip), E= *Environment* (Lingkungan).

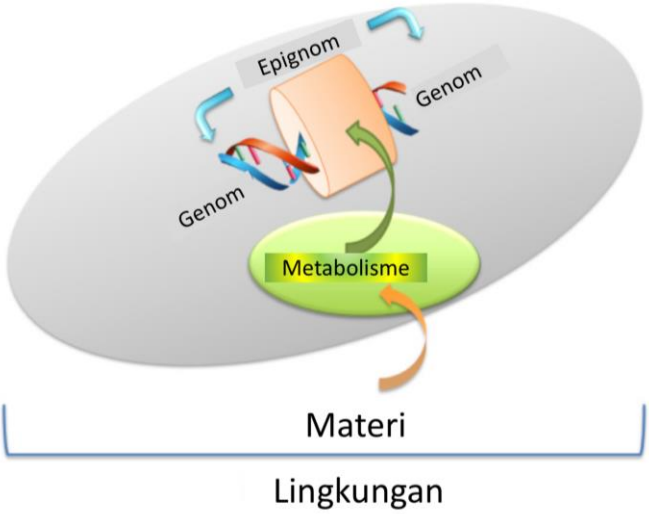
Lingkungan dan faktor lainnya bersama genotip sangat mempegaruhi fenotip suatu individu. Lingkungan dapat mempengaruhi secara langsung terhadap fenotip organisme melalui makanan, penyakit, pengelolaan dan lainnya. Fenotip individu merupakan hasil interaksi antara genotip dan lingkungan. Dengan kata lain fenotip (P) dipengaruhi oleh genotip individu (G), lingkungan hidup individu (E), serta interaksi antara genotip dan lingkungan (GE).

Pengaruh lingkungan terhadap genotip mungkin tidak terjadi secara langsung tetapi melalui proses yang sekarang disebut epigenetik. Pengaruh genotip dapat dibedakan oleh pengaruh bersifat aditif, pengaruh yang bersifat dominan, dan pengaruh epigenetik.

$$G = A + D + E$$

Masing-masing adalah: G = Genotip, A=Aditif, D= Dominan, dan E=

Epigenetis



Gambar 2.7. Cara genom mengintegrasikan informasi dari lingkungannya (Sumber: Saadi 2020).

Metabolisme sel mencakup semua reaksi kimia yang mensintesis atau memecah molekul yang membentuk sel. Beberapa senyawa yang dihasilkan selama proses ini secara langsung mengontrol perubahan kimiawi dalam histones dan DNA dan dengan demikian berdampak pada fungsi gen dan dapat berkontribusi untuk meninggalkan memori dari peristiwa tertentu dalam genom. Ada aliran materi yang terus menerus antara lingkungan, proses metabolisme dan epigenom. Ini menyesuaikan dan menyesuaikan aktivitas genom sesuai dengan keadaan metabolisme dan dengan demikian secara tidak langsung ke lingkungan.

Semua enzim yang terlibat dalam perubahan kimiawi DNA, histon dan protein pengatur lainnya menggunakan molekul dari metabolisme sel untuk mencapai perubahan ini. Adapun enzim yang menghilangkan perubahan ini, mereka mungkin bergantung pada atau peka terhadap molekul yang dihasilkan oleh metabolisme.

Enzim-enzim "epigenetik" karena itu secara langsung menghubungkan metabolisme sel dan kontrol ekspresi gen. Faktanya, informasi yang diberikan oleh enzim-enzim ini berdampak pada ekspresi gen dengan cara yang kurang lebih stabil, yang mencerminkan keadaan metabolisme sel. Dengan kata

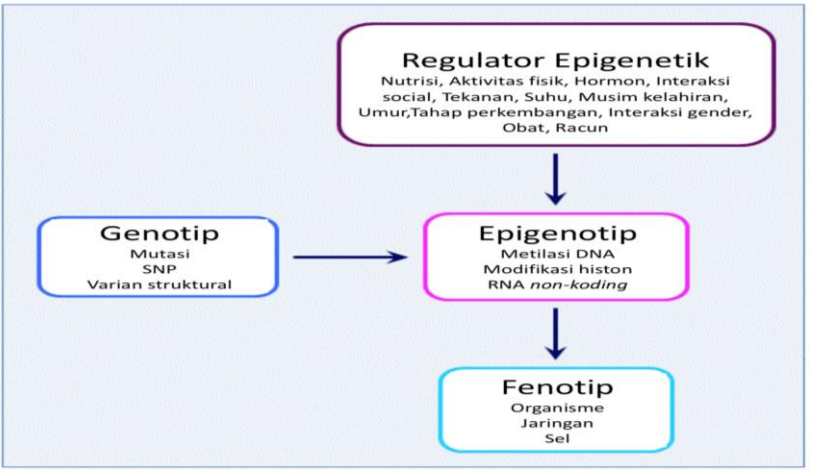
lain, keadaan metabolisme seluler sangat menentukan instruksi yang diberikan pada mesin seluler untuk mengekspresikan gen atau tidak. Oleh karena itu, metabolisme adalah komponen kunci dari sistem komunikasi antara genom dan lingkungan. Melalui metabolisme, perubahan lingkungan karenanya dapat mempengaruhi ekspresi gen. Poin ini adalah elemen sentral. Diet, usaha fisik atau kehidupan menetap, penyakit, penuaan ...: segala sesuatu yang memengaruhi metabolisme dapat mengubah ekspresi gen kita.

Banyak hasil percobaan menggunakan berbagai organisme model seperti ragi, tanaman Arabidopsis, lalat Drosophila, C. elegans cacing atau tikus, menunjukkan bahwa diet atau hanya pengalaman stres atau pengkondisian tertentu dapat mempengaruhi keturunan, tanpa mengubah DNA mereka. Namun, mekanisme yang tepat dari fenomena ini masih sulit dipahami. Di antara contoh lainnya, lebah menarik dalam perkembangannya dan fenotip yang diekspresikan sangat dipengaruhi oleh makanannya.

2.14. Fenotip, Genotip, Epigenotip, dan Lingkungan

Fenotip yang merupakan sifat tampak memiliki hubungan dengan genotip yang merupakan sifat bawaan asal, serta keduanya memiliki hubungan dengan tanda-tanda epigenetik yang mengatur ekspresi genotip untuk menghasilkan fenotip mahluk hidup. Relevansi menggabungkan studi tentang Fenotip, Genotip dan Epigenotip disorot pada Gambar 2.13.

Telah lama diakui bahwa genotip tidak selalu menentukan fenotip. Seandainya beberapa organisme dari konstitusi genotip identik berkembang di bawah kondisi eksternal yang berbeda, maka perbedaan ini akan menghasilkan lebih banyak atau lebih sedikit perbedaan mengenai kualitas pribadi dari masing-masing organisme. Suhu lingkungan, nutrisi dan interaksi antara variabel-variabel ini sangat mempengaruhi berbagai aspek perkembangan mamalia, morfologi, fisiologi, perilaku, endokrinologi, biologi sel dan biologi molekuler (Dauncey 1995). Memang, perubahan yang diinduksi postnatal sangat besar sehingga mereka bisa secara keliru dianggap sebagai karena perbedaan genetik. Pada akhirnya, efek ini dimediasi oleh mekanisme epigenetik, dengan banyak regulator endogen dan eksogen memodifikasi ekspresi gen melalui perubahan epigenotip.



Gambar 2.8. Interaksi antara genotip, epigenotip, fenotip, dan lingkungan (regulator) (Sumber: Dauncey 2013)

Plastisitas fenotipik umum terjadi di seluruh spesies, dan merupakan ekspresi diferensial dari fenotipe alternatif dari genotipe tunggal tergantung pada kondisi lingkungan (Anstey dkk. 2009). Perubahan terjadi pada tingkat organisme, jaringan, atau sel dan pemodelan ulang epigenetik ini memungkinkan individu untuk merespons dan beradaptasi dengan faktor spesifik di lingkungan seperti nutrisi, suhu, dan interaksi sosial. Dalam sistem saraf, misalnya, remodeling epigenetik dapat secara signifikan mempengaruhi pembelajaran dan memori. Plastisitas struktural dan fungsional yang ditandai terjadi di otak selama perkembangan dan pada orang dewasa. Apakah regulator epigenetik bermanfaat atau berbahaya memiliki implikasi mendalam untuk hasil fenotipik dalam hal fungsi otak. Mekanisme yang tepat yang mendasari plastisitas otak dan neuron dengan demikian sangat relevan dan memberikan wawasan baru tentang mekanisme yang mendasari fungsi neurologis.

Daftar Pustaka

Aguilera O, Fernández AF, Muñoz A, Fraga MF. 2010. Epigenetics and environment: A complex relationship. Journal of Applied Physiology, 109, 243-251.

Allis CD, Jenuwein T, Reinberg D. 2007. Overview and Concepts. *Dalam* Epigenetics edited by C. David Allis, Thomas Jenewein, Danny Reinberg, Marie-Laure Caparros. Cold Spring Harbor Laboratory Press. New York. ISBN-13: 978-0-87969-724-2.

Anstey ML, Rogers SM, Ott SR, Burrows M, Simpson SJ. 2009. Serotonin mediates behavioral gregarization underlying swarm formation in desert locusts. Science 323, 627–630.

Beaudet A. 2003. The role of imprinting defects in Angelman syndrome, autism, and other disorders. Retrieved July 24, 2012, from http://www.nichd.nih.gov/about/meetings/2003/ppb_fetalgrowth/Documents/beaudet_pdf.pdf (PDF - 1.13 MB)

Benirschke K, Kumamoto AT. 1991. Mammalian cytogenetics and conservation of species. Journal of Heredity 82: 187-191.

Chahwan R, Wontakai SN. Roa S. 2011. The multidimensional nature of epigenetic information and its role in disease. Dicovery Medicine, Mar 11(58): 233-43.

Dauncey MJ. 2013. Genomic and Epigenomic Insights into Nutrition and Brain Disorders. Nutrients 5, 887-914; doi:10.3390/nu5030887.

Dauncey MJ. 1995. From whole body to molecule: An integrated approach to the regulation of metabolism and growth. Thermochim. Acta 250, 305–318.

Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA. 2004. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature, 429*, 457-463.

Holliday R. 2005. DNA methylation and epigenotypes. Biochemistry 70: 500-504.

Jablonka E & Lamb M. 2005. Evolution in four dimensions. Cambridge MA. MIT press.

Mill J, Heijmans BT. 2013. From promises to practical strategies in epigenetic epidemiology. Nat Rev Genet. 14: 585-594. 10.1038/nrg3405 [doi]

NIH. 2008. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *NIH announces new initiative in epigenomics [press release]*. http://www.ninds.nih.gov/news_and_events/news_articles/pressrelease_New_Initiative_Epigenomics.htm

Saadi K. 2020. Epigenetics, the genome and its environment, Encyclopedia of the Environment, [online ISSN 2555-0950] url: https://www.encyclopedie-environnement.org/en/life/epigenetics-genome-and-its-environment/.

Strahl BD, Allis CD. 2000. The language of covalent histone modifications. Nature 403:41-45.

Turner B. 2007. Defining an epigenetic code. Nature Cell Biology 9

(1): 2-6. Doi:10.1038/ncb0107-2.
Toha AHA. 2001. Deoxyribo Nucleac Acid. Keanekaragaman, Ekspresi, Rekayasa, dan Efek Pemanfaatannya. Penerbit Alfabeta. Bandung. 113p.
Toha AHA. 2011. Ensiklopedia Biokimia dan Biologi Molekuler. Penerbit EGC. Jakarta. 900p.

Bab 3 Evolusi Genetik dan Epigenetik

Materi genetik bervariasi. Variasi ini dihasilkan oleh faktor keturunan (genetik) dan faktor non-keturunan (epigenetik) yang berevolusi secara turun temurun dari generasi ke generasi. Evolusi berasal dari kata *evolve* yang artinya perubahan. Kedua istilah yang sangat berkaitan ini diuraikan dalam bab ini.

3.1. Variasi Genetik

Variasi genetik merujuk pada variasi pada tingkat gen-gen individu (polimorfik), dan memberikan suatu mekanisme untuk populasi beradaptasi pada perubahan lingkungannya.

Menggambarkan keragaman genetik dalam populasi dan mempelajari mekanisme untuk mempertahankan keragaman merupakan salah satu aspek penting Genetika Populasi. Keragaman genetik populasi dapat didekati pada berbagai jenjang, keragaman alel pada protein (lokus structural), polimorfisme sisi pemotongan DNA oleh RFLP (Abdel-Hamid dkk. 2014), polimorfisme nukleotida tunggal (Wang dkk. 2019).

Keragaman genetik dipengaruhi oleh banyak faktor dan karena itu bervariasi antara populasi. Beberapa faktor penentu yang paling penting dari keanekaragaman genetik, termasuk hanyutan genetik, kemacetan populasi (*bottlenecks*), seleksi alam dan metode reproduksi. Penting untuk diingat bahwa tidak ada proses bertindak secara tersendiri, misalnya tingkat di mana populasi pulih dari hambatan akan tergantung sebagian pada ekologi reproduksi. Selain itu, sulit untuk memprediksi sejauh mana faktor tertentu mempengaruhi keragaman genetik karena tidak ada dua populasi yang sama. Namun demikian, beberapa faktor memiliki relevansi universal keragaman genetik.

Tingkat keragaman genetik dalam satu populasi ditentukan terutama oleh empat kekuatan: (1) mutasi, sumber utama dari semua keragaman genetik; (2) migrasi, pertukaran individu antara populasi; (3) seleksi alam, penghapusan "tidak layak" individu dari populasi; dan (4) pergeseran genetik, perubahan acak dalam frekuensi gen setiap generasi karena

jumlah terbatas dewasa pembibitan.

Mutasi adalah penyebab variasi. Mutasi berguna bagi lingkungan. Hal tersebut dapat meningkatkan kemungkinan bertahan hidup makhluk tersebut. Mutasi adalah perubahan DNA. Mutasi tunggal memiliki efek besar, tetapi dalam banyak kasus, perubahan evolusioner didasarkan pada akumulasi mutasi. Aliran gen adalah gerakan gen dari satu populasi ke populasi lain dan merupakan sumber penting dari variasi genetik.

Mutasi disebabkan oleh kesalahan basa (nukleotida) dalam berpasangan, modifikasi kovalen, serta delesi dan insersi basa. Substitusi merupakan jenis mutasi yang paling umum terjadi. Mutasi ini terdiri atas mutasi transisi dan transversi. Transisi merupakan pergantian antar purin atau antar pirimidin. Sebaliknya transversi merupakan pergantian lintas dari purin ke pirimidin atau sebaliknya. Perubahan satu purin oleh satu pirimidin atau sebaliknya.

Mutasi adalah perubahan DNA. Mutasi terjadi secara acak, dapat bermanfaat, netral, atau berbahaya bagi organisme. Namun mutasi tidak "mencoba" untuk memasok “kebutuhan". Dalam hal ini, mutasi acak - apakah mutasi tertentu terjadi atau tidak, tidak berhubungan dengan bagaimana mutasi akan berguna. Banyak tempat terjadinya mutasi. Meskipun demikian, tidak semua mutasi penting bagi evolusi. Sebagai contoh, mutasi somatik yang terjadi pada sel non-reproduksi tidak akan diteruskan ke keturunannya.

Meskipun replikasi DNA sangat akurat, namun tidak 100% akurat. Terkadang, kesalahan dibuat. Jika kesalahan terjadi pada DNA gen, maka gen tersebut diubah. DNA adalah zat kimia. Oleh karena itu, itu mengikuti hukum kimia. Akibatnya, molekul DNA dapat rusak - diubah secara kimia - oleh radiasi, bahan kimia, sinar kosmik, radikal oksigen, dan lain-lain. Meskipun kerusakan DNA seringkali dapat diperbaiki, namun tidak selalu diperbaiki, dan perbaikan mungkin tidak sempurna. Perbaikan kerusakan dan/atau perbaikan yang tidak sempurna juga bisa mengubah gen. Perubahan DNA ini adalah mutasi. Karena mereka terjadi dengan normal, mekanisme kimiawi, tidak mungkin mencegahnya terjadi. Hal ini juga tidak mungkin menyebabkan mereka terjadi pada gen tertentu. Mereka terjadi secara acak.

"Mutasi acak" tidak berarti "mutasi yang tidak disebabkan." Ini berarti bahwa mekanisme yang menyebabkan mutasi tidak dapat memilih bagian mana dari molekul DNA yang akan mempengaruhi. Ini diilustrasikan pada gambar di sebelah

kanan, yang menunjukkan radikal oksigen (mutagen umum) di dalam inti sel. Dikelilingi oleh DNA, dari banyak gen yang berbeda, namun semua DNA secara kimiawi sama. Radikal oksigen memiliki kemungkinan reaksi yang sama dengan nukleotida dalam molekul DNA di dekatnya. Probabilitas bahwa basis akan dimodifikasi, dan dengan demikian menyebabkan mutasi, secara statistik acak.

Hal ini sangat penting untuk diketahui bahwa mutasi adalah perubahan DNA. Seseorang tidak bisa bermutasi. Seekor kura-kura tidak bisa bermutasi (dan berubah menjadi ninja). Kenapa tidak? Karena kesalahan kimia dalam DNA satu sel hanya mempengaruhi sel itu, dan tidak menyebar ke seluruh tubuh ke semua sel. Sebuah mutasi pada DNA manusia dewasa tidak akan mengubah orang itu [kecuali mutasi terjadi pada gen yang mengendalikan pembelahan sel, dalam hal ini sel yang bermutasi dapat mulai terbelah secara tidak terkendali, dan menjadi kanker].

Untuk mengubah karakteristik keseluruhan organisme, mutasi harus terjadi pada sel di gonad, ditakdirkan menjadi sel telur atau sperma, dan dimasukkan ke dalam telur yang telah dibuahi, dan berkembang menjadi individu yang utuh. Baru kemudian bisa mutasi baru, perubahan DNA baru, menjadi bagian dari setiap sel dalam organisme individu. Baru kemudian bisa mutasi baru mengubah karakteristik organisme. Dengan kata lain, jika seseorang terkena zat kimia atau radiasi mutasi, individu tersebut tidak akan bermutasi. Namun, keturunan individu itu mungkin membawa mutasi. Begitu keturunan bereproduksi, dan melewati perubahan DNA ke generasi berikutnya, mutasi menjadi bagian dari keragaman genetik spesies tersebut.

Jika mutasi tersebut memberi keuntungan kepada individu, sehingga individu lebih cenderung menghasilkan keturunan yang sehat, maka jumlah individu dengan variasi genetik tertentu akan meningkat dengan setiap generasi yang melewatinya. Jika mutasi memberi individu suatu kerugian, sehingga individu tersebut mereproduksi kurang berhasil (atau mati), maka variasi genetik tertentu akan hilang dari kolam gen spesies tersebut.

Penyimpangan atau hanyutan genetik adalah proses yang menyebabkan frekuensi alel populasi berubah dari generasi ke generasi hanya sebagai akibat dari kebetulan. Hal ini terjadi karena keberhasilan reproduksi dalam populasi dapat bervariasi, dengan beberapa individu memproduksi lebih banyak keturunan

daripada yang lain. Akibatnya, tidak semua alel direproduksi pada tingkat yang sama, dan karena itu alel frekuensi akan berfluktuasi dari satu generasi ke generasi berikutnya. Karena hanyutan genetika mengubah frekuensi alel dalam cara acak secara murni, itu menghasilkan perubahan evolusioner non-adaptif. Efek hanyutan yang paling mendasar dalam populasi kecil di mana, dengan tidak adanya seleksi, hanyutan mendorong setiap alel baik fiksasi atau kepunahan dalam waktu yang relatif singkat, dan karena efeknya secara keseluruhan adalah untuk mengurangi keragaman genetik.

Reproduksi seksual telah lama dipandang sebagai sesuatu yang paradoks karena mendominasi taksa multiseluler eukariotik. Dalam kebanyakan spesies seksual setengah dari keturunan yang dihasilkan adalah laki-laki, sedangkan perempuan aseksual akan menghasilkan hanya keturunan perempuan. Laki-laki yang mahal karena kontribusi mereka hanya untuk generasi berikutnya adalah fertilisasi perempuan. Oleh karena itu perempuan seksual memiliki penurunan kebugaran dibandingkan dengan perempuan aseksual karena mereka menyampaikan hanya 50 persen gen mereka untuk masing-masing anak dan, karena mereka menghasilkan baik wanita dan pria, keturunan mereka berkembang biak di setengah tingkat keturunan klonal. Hasil ini sering dinyatakan sebagai 'biaya dua kali lipat dari seks'. Harus ada beberapa keuntungan, oleh karena itu, yang dapat menjelaskan dominasi seks, dan penjelasan yang paling sering dikutip adalah rekombinasi, yang terus menghasilkan genotipe baru yang memiliki potensi untuk beradaptasi dengan perubahan lingkungan. Perkembangan cepat keragaman genetik melalui rekombinasi berarti bahwa populasi bereproduksi secara seksual biasanya memiliki tingkat yang lebih tinggi dari keanekaragaman genetik dari populasi aseksual.

3.2. Proses dan Teori Evolusi

Teori evolusi disampaikan oleh Darwin dan Lamarck. Keduanya menyatakan bahwa evolusi terjadi pada spesies dalam waktu lama, berangsur-angsur dari generasi ke generasi. Meskipun demikian, kedua berbeda pendapat terkait penyebab dan mekanisme terjadinya evolusi.

Contoh evolusi yang terkenal adalah panjang leher jerapah. Darwin dan Lamarck sepakat bahwa panjang leher jerapah merupakan hasil evolusi. Menurut Lamarck panjang leher jerapah mengalami evolusi karena aktivitas nenek moyangnya.

Menurutnya leher jerapah dahulu tidak panjang kemudian berevolusi menjadi panjang karena jerapah terus berusaha mencapai dedaunan pada pohon yang tinggi hingga lehernya menjadi panjang. Sifat leher panjang ini, kemudian diwariskan kepada keturunannya sehingga akhirnya semua jerapah memiliki leher yang panjang.

Sedangkan Darwin menjelaskan bahwa panjang leher jerapah berbeda karena adanya variasi dalam populasi jerapah. Sebagian jerapah berleher pendek dan sebagian lain memiliki leher lebih panjang. Jerapah berleher pendek tidak dapat bertahan dan mati karena kesulitan menjangkau makanan di tempat lebih tinggi. Sedangkan jerapah leher panjang dapat bertahan hidup. Selama beberapa generasi terjadi seleksi yang sama. Akibatnya, jerapah berleher panjang tetap bertahan hidup dan menghasilkan keturunan seperti sekarang.

Teori Lamarck dan Darwin berbeda pada penjelasan variasi dalam populasi. Menurut Lamarck variasi terjadi sebagai hasil dari perubahan lingkungan. Ketika makanan semakin tinggi, leher jerapah berevolusi semakin panjang. Sedangkan Darwin menyatakan bahwa variasi terbentuk dengan sendirinya, bukan respons kondisi lingkungan.

Evolusi biologis terjadi ketika organisme individual dengan karakteristik tertentu menggantikan individu lain dengan karakteristik lain. Bukannya karakteristik setiap perubahan individu, atau berkembang, selama masa hidupnya. Sebaliknya, setiap individu menjalani hidupnya dengan caranya sendiri, menghasilkan keturunan jika dan bila bisa.

Kunci evolusi adalah tingkat keberhasilan yang dengannya masing-masing individu menghasilkan keturunan. Setiap karakteristik genetik dapat diwariskan kepada keturunan. Akibatnya, individu-individu yang memiliki keturunan paling banyak berkontribusi paling banyak pada generasi mendatang. Orang-orang yang memiliki keturunan paling sedikit berkontribusi paling sedikit terhadap generasi mendatang. Selama beberapa generasi, beberapa karakteristik yang diturunkan secara genetis hilang dari populasi secara keseluruhan, sementara yang lainnya menjadi umum.

Evolusi hanya dapat terjadi jika ada karakteristik yang berbeda secara genetik dalam populasi organisme. Harus ada keragaman genetik. Di hampir semua populasi hampir semua spesies, ada keragaman genetik. Sebagian, ini karena informasi genetik kembali beragam di setiap generasi. Hal ini juga karena

mutasi kadang terjadi, menyebabkan perubahan informasi genetik. Begitu mutasi terjadi, dan diteruskan ke keturunan individu pertama untuk membawa mutasi itu, maka mutasi tersebut menjadi bagian dari keragaman genetik populasi.

Evolusi bisa terjadi dengan cepat atau sangat lambat. Itu terjadi secara perlahan, jika sama sekali, bila karakteristik tertentu dari suatu populasi membuatnya sesuai dengan lingkungan tempat tinggalnya. Dalam kondisi seperti itu, kebanyakan perubahan melalui mutasi membuat individu kurang cocok dengan lingkungan. Akibatnya, karakteristik yang lebih umum tetap menjadi norma.

Evolusi yang cepat dapat terjadi pada saat terjadi perubahan lingkungan. Lingkungan populasi dapat berubah jika individu di populasi tersebut bermigrasi ke lokasi baru. Atau, kondisi lingkungan dapat berubah karena berbagai alasan, termasuk perubahan iklim jangka panjang, pengenalan spesies baru, atau hilangnya spesies yang sebelumnya umum ditemukan. Di lingkungan baru, variasi genetik yang sebelumnya jarang terjadi menguntungkan. Individu dengan variasi ini sekarang bisa bersaing dengan rekan mereka, dan variasi genetik mereka bisa menjadi norma baru bagi populasi tersebut.

Prinsip dasar evolusi adalah:

1. Evolusi tergantung pada variasi genetik.
2. Evolusi terjadi karena beberapa variasi genetik menjadi umum pada populasi, dan yang lainnya menjadi langka.
3. Sumber variasi genetik adalah mutasi. Variasi genetik dapat ditambah dengan reassortment genetik selama produksi keturunan.
4. Organisme individu tidak berubah atau berevolusi. Evolusi adalah penggantinya, selama beberapa generasi, dari beberapa variasi genetik berdasarkan variasi genetik lainnya.
5. Tidak mungkin bermutasi untuk mengantisipasi perubahan lingkungan, atau mengarahkan mutasi ke karakteristik tertentu. Mutasi bukanlah proses sadar.

3.3. Evolusi Genetik

Evolusi genetik menjelaskan perubahan gen dan frekuensi genotip dalam populasi dan proses yang mengubah variasi dengan populasi menjadi variasi yang kurang lebih permanen antara spesies (Wade 2008). Genetika evolusi (*Evolutionary genetics*) adalah bidang ilmu yang secara khusus mempelajari evolusi

genetik sebagai hasil integrasi antara genetika dan evolusi Darwin.

Kekuatan evolusi yang menyebabkan perubahan gen dan frekuensi gen adalah mutasi, hanyutan genetik acak, seleksi alam, dan aliran gen. Menurut Wade (2008), keempat kekuatan ini bekerja di dalam dan di antara populasi sehingga menyebabkan perubahan mikroevolusi dan cukup menjelaskan pola makroevolusi yang muncul dalam jangka panjang dari aksi kolektif keempat kekuatan.

Studi teoritis dan empiris menunjukkan bahwa mutasi baru yang terjadi di tepi populasi yang berkembang dapat meningkat frekuensinya dan menyebar ke sebagian besar wilayah baru. Proses ini disebut pelayaran gen atau *gene surfing* (Klopfstein dkk. 2006) dan hasil proses evolusi stokastik di mana kepadatan populasi rendah dan penyimpangan genetik kuat (Hallactschek & Nelson 2008, 2010). Menurut Wade (2008) kekuatan mutasi adalah sumber utama variasi genetik baru dalam populasi. Meskipun sebagian besar mutasi bersifat netral tanpa efek pada kebugaran atau berbahaya, beberapa mutasi memiliki efek positif kecil pada kebugaran dan varian ini adalah bahan baku untuk evolusi adaptif bertahap.

Hanyutan genetik merupakan proses bebas yang menghasilkan perubahan acak pada frekuensi sifat suatu populasi. Hanyutan genetik dihasilkan oleh probabilitas suatu sifat diwariskan ketika suatu individu bertahan hidup dan bereproduksi. Menurut Wade (2008) dalam populasi terbatas, hanyutan genetik acak dan seleksi alam mempengaruhi variasi mutasi. Kekuatan migrasi atau aliran gen memiliki efek pada variasi genetik yang merupakan kebalikan dari yang disebabkan oleh hanyutan genetik acak.

Seleksi alam merupakan sebuah proses yang menyebabkan sifat terwaris yang berguna untuk keberlangsungan hidup dan reproduksi organisme menjadi lebih umum dalam suatu populasi - dan sebaliknya. Sifat yang merugikan menjadi lebih berkurang. Hal ini terjadi karena individu dengan sifat-sifat yang menguntungkan lebih berpeluang besar bereproduksi, sehingga lebih banyak individu pada generasi selanjutnya yang mewarisi sifat-sifat yang menguntungkan ini (Futuyma 2005). Adaptasi terjadi setelah beberapa generasi melalui kombinasi perubahan kecil sifat yang terjadi secara terus menerus dan acak dengan seleksi alam (Ayala 2007). Menurut Wade (2008) seleksi alam adalah satu-satunya kekuatan evolusi yang dapat

menghasilkan adaptasi, kesesuaian antara organisme dan lingkungan, atau melestarikan keadaan genetik selama periode waktu yang sangat lama dalam menghadapi kekuatan dispersif dari mutasi dan pergeseran.

Makroevolusi merupakan evolusi yang terjadi pada tingkat di atas spesies (misalnya kepunahan dan spesiasi), sementara mikroevolusi adalah perubahan evolusioner kecil (misalnya adaptasi dalam spesies atau populasi). Makroevolusi dianggap sebagai akibat jangka panjang dari mikroevolusi (Hendry & Kinnison 2001), sehingga keduanya tidak begitu banyak berbeda kecuali pada waktu yang terlibat dalam proses tersebut (Leroi 2000).

Meskipun demikian pada makroevolusi, sifat keseluruhan spesies adalah penting. Variasi dalam jumlah besar di antara individu misalnya, mengizinkan spesies secara cepat beradaptasi terhadap habitat yang baru, mengurangi kemungkinan terjadinya kepunahan. Sementara luasnya kisaran geografi meningkatkan kemungkinan spesiasi dengan membuat sebagian populasi menjadi terisolasi. Dengan demikian, mikroevolusi dan makroevolusi dapat melibatkan seleksi pada tingkat-tingkat yang berbeda, dengan mikroevolusi bekerja pada gen dan organisme, sedangkan makroevolusi bekerja pada keseluruhan spesies dan memengaruhi laju spesiasi dan kepunahan (Jablonski 2000).

Terdapat sebuah miskonsepsi bahwa evolusi bersifat "progresif", namun seleksi alam tidaklah memiliki tujuan jangka panjang dan tidak perlul menghasilkan kompleksitas yang lebih besar. Walaupun spesies kompleks berkembang dari evolusi, hal ini terjadi sebagai efek samping dari jumlah organisme yang meningkat, dan bentuk kehidupan yang sederhana tetap lebih umum (Carroll 2008).

3.4. Keragaman Epigenetik

Perubahan epigenetik berkontribusi signifikan terhadap keragaman dalam ekspresi gen dan, dengan demikian, untuk potensi adaptasi. Banyak indeks telah dikembangkan untuk menggambarkan keanekaragaman, dan semua indeks bekerja secara kongruen dalam situasi umum; tetapi mereka mungkin bertentangan dalam beberapa kasus. Para peneliti telah menghitung tiga indeks untuk membandingkan keragaman genetik dan epigenetik di antara semua kelompok. Ketika divergensi terjadi, indeks uHe lebih disukai karena terbatasnya jumlah individu dari masing-masing kelompok.

Konsisten dengan sebagian besar studi epigenetik sebelumnya dari diferensiasi populasi alami, lebih banyak varians epigenetik ada di dalam kelompok daripada varians genetik. Satu penjelasan umum untuk ini adalah bahwa populasi dengan keragaman genetik terbatas, terutama setelah pergeseran genetik, dapat memperluas ceruk ekologisnya melalui variasi epigenetik, yang berpotensi sensitif terhadap stimulasi. Karena beberapa variasi epigenetik dipengaruhi oleh faktor-faktor perkembangan daripada lingkungan, variasi epigenetik umum dalam populasi dapat dideteksi. Oleh karena itu, jumlah lokus spesifik dengan efek ekologis dapat dan harus ditentukan dalam penelitian yang ketat melalui model linier umum atau metode statistik lainnya.

3.5. Epigenesis

Epigenetis adalah proses atau mekanisme intrinsik yang merubah ekspresi gen tanpa merubah sekuens DNA, dan mengarah ke modifikasi yang dapat diwariskan ke turunannya (meskipun percobaan menunjukkan bahwa beberapa perubahan epigenetik dapat balik). Istilah Epigenesis diciptakan pertama kali oleh William Harvey, seorang ahli fisiologi dan anatomi Inggris, pada tahun 1651.

Mekanisme epigenetik dapat mempengaruhi aktivitas gen pada tingkat transkripsi dan pasca-transkripsi dan/atau pada tingkat translasi dan modifikasi pasca translasi. Mekanisme epigenetik semacam itu dengan spektrum konsekuensi yang berpotensi luas dapat menghasilkan lebih banyak varietas diferensiasi sel, morfogenesis, variabilitas, dan kemampuan adaptasi suatu organisme, yang dapat dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan (Haluskova 2010). Oleh karena itu, bidang epigenetik mencakup modifikasi DNA, protein pengikat DNA, dan histon, yang penting dalam membuat perubahan pada struktur kromatin tanpa adanya perubahan urutan nukleotida DNA yang diberikan. Juga, beberapa perubahan ini dapat ditransfer antar generasi (Egger dkk. 2004).

Epigenesis terjadi sebagai konsekuensi adanya interaksi antara gen dan lingkungannya serta dapat terjadi akibat tidak terekspresinya informasi genomik (*silenced genes* atau *silenced genomes*). Epigenesis meliputi seluruh mekanisme yang menyebabkan perbedaan ekspresi gen pada sel-sel tertentu seperti metilasi DNA, konfigurasi kromatin, atau kombinasi keduanya (Egger dkk. 2004). Konsekuensinya adalah sebuah spektrum gen-gen yang aktif dan gen-gen yang tidak aktif (*silent*)

pada setiap tipe sel yang ada.

Epigenesis diatur oleh sejumlah besar protein yang membangun, membaca, dan menghapus modifikasi epigenetik tertentu, sehingga dapat menentukan tempat dan waktu mesin transkripsi dapat mengakses urutan DNA utama untuk mendorong pertumbuhan dan diferensiasi normal dalam perkembangan embrio dan janin. Beberapa jenis tanda epigenetik bekerja untuk mendorong ekspresi gen yang sesuai. Ini termasuk metilasi DNA pada dinukleotida CpG, modifikasi kovalen protein histon, ncRNAs, dan mekanisme lainnya mengendalikan agar organisasi kromatin yang lebih tinggi dalam inti sel.

Epigenetis memiliki efek pada aktivitas gen tanpa mengubah kode genetik dan dapat ditransfer dari satu generasi ke sel lain (mitosis) atau dari satu individu ke keturunan (meiosis). Perubahan semacam itu mungkin bertahan pada putaran generasi sel dan juga terjadi di seluruh generasi (Saze 2008, Youngson & Whitelaw 2008).

Banyak proses seluler, termasuk ekspresi gen dan replikasi DNA, sering diatur oleh mekanisme yang masuk dalam kategori "genetika klasik". Biasanya mekanisme klasik dikendalikan oleh unsur-unsur seperti promotor, *enhancer*, atau sisi pengikatan protein represor, yang hadir atau tidak ada dalam urutan DNA. Contoh dari jenis regulasi ini adalah kontrol ekspresi dari onkogen seluler. Dalam sel-sel normal (non-kanker), gen ini tidak akan diekspresikan. Namun, dalam sel kanker, gen ini bisa mengalami mutasi, yang merupakan perubahan ke urutan DNA, yang memungkinkan onkogen yang akan diekspresikan sehingga dapat memberikan kontribusi pada perkembangan kanker.

Selain mekanisme pengaturan genetik klasik, hampir semua proses seluler juga dapat diatur oleh mekanisme epigenesis. Epigenesis bisa sama penting untuk peristiwa biologis sebagai mekanisme genetik, dan juga dapat mengakibatkan perubahan stabil dan diwariskan. Namun, perbedaan besar antara regulasi genetik dan epigenetik adalah bahwa mekanisme epigenetik tidak melibatkan perubahan ke urutan DNA, sedangkan mekanisme genetik melibatkan urutan utama DNA dan perubahan atau mutasi ke urutan ini. Pengaturan epigenetik melibatkan modifikasi DNA dan protein yang terkait dengan DNA, yang mengakibatkan perubahan konformasi DNA dan aksesibilitas faktor lainnya untuk DNA, tanpa perubahan ke urutan DNA.

Epigenetis merupakan kejadian biasa dan alami tetapi juga dapat dipengaruhi oleh beberapa faktort. Modifikasi epigenetik

dapat bermanifestasi sebagai cara umum di mana sel-sel parah membedakan sel-sel kulit, sel hati, sel-sel otak, dan lain-lain atau perubahan epigenetik dapat memiliki efek yang lebih merusak yang dapat menyebabkan penyakit. Menurut Holliday (2005) setidaknya proses molekuler tersebut terdiri atas metilasi DNA, modifikasi histon dan perubahan bentuk kromatin dalam mengatur gen-terkait untuk memulai dan mempertahankan perubahan epigenetik.

Proses epigenetis yang terkenal karena mudah mempelajari dengan teknologi yang ada adalah DNA metilasi. Mekanismenya adalah penambahan atau penghapusan gugus metil (CH3), terutama pada urutan basa sitosin. DNA metilasi pertama kali dikonfirmasi pada manusia terjadi pada kanker tahun 1983, dan sejak itu telah diamati pada banyak penyakit dan kondisi kesehatan lain.

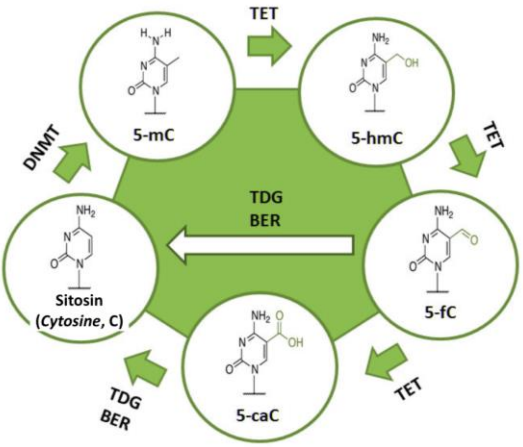
Proses epigenetis lain yang signifikan adalah modifikasi kromatin. Kromatin adalah kompleks protein histon dan DNA yang dikemas sedemikian rupa sehingga dapat masuk ke dalam inti. Mekanisme lain adalah kompleks (dapat dimodifikasi dengan zat-zat seperti kelompok asetil (proses yang disebut asetilasi), enzim, dan beberapa bentuk RNA. Modifikasi ini mengubah struktur kromatin mempengaruhi ekspresi gen. Secara umum, melipat erat kromatin cenderung ditutup, atau tidak diungkapkan, sementara kromatin lebih terbuka fungsional, atau mengungkapkan.

3.6. Metilasi DNA

Metilasi DNA adalah mekanisme epigenetik yang paling banyak dipelajari yang digunakan oleh sel untuk pembentukan dan pemeliharaan pola ekspresi gen yang terkontrol. Metilasi DNA secara harafiah berarti menempelkan gugus metil (-CH_3, terdiri atas atom-atom karbon dan hidrogen) pada sitosin DNA sehingga berubah menjadi 5-metilsitosin DNA.

Menurut Plass & Soloway (2002) dan Hsieh & Fischer (2005), metilasi DNA merupakan reaksi penambahan gugus metil pada ujung 5' sitosin dalam dinukleotida CpG dan trinukleotida CpNpG. Karena 5'CG3' adalah palindromik, metilasi dapat terjadi hanya pada satu rantai (*hemi-methylated*) ataupun kedua rantai DNA (*homo-methylated*) (Plass & Soloway, 2002). Metilasi DNA dalam konteks dinukleotida CpG yang simetrik (*homo-methylated*) ini merupakan modifikasi yang dipertahankan. Pola metilasi simetrik ini dipertahankan setelah replikasi DNA di mana setiap

rantai DNA tetua menyimpan setengah dari informasi metilasi.

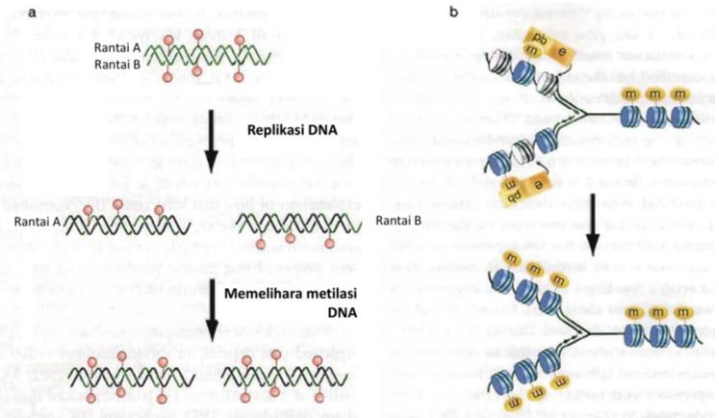


Gambar 3.1. Proses metilasi dan demetilasi sitosin. Berbagai bentuk sitosin yang dimodifikasi bersama dengan enzim yang sesuai yang bertanggung jawab untuk setiap modifikasi ditampilkan. DNMT (DNA *methyltransferase*, metiltransferase DNA), TET (*ten-eleven translocation*, translokasi *ten-eleven*), 5-mC (*5-methylcytosine*, 5-metilsitosin), 5-fC (*5-formylcytosine*, 5-formilsitosin), 5-caC (5-*carboxylcytosine*, 5-karboksilsitosin), BER (*base excision repair*), TDG (*thymine DNA glycosylase*, glosilase DNA timin)(Sumber: https://www.whatisepigenetics.com/dna-methylation/).

Metilasi DNA memerlukan beberapa kelompok DNA metiltransferase, DNMT, enzim yang bertanggung jawab untuk metilasi DNA yaitu, DNMT1, DNMT2, DNMT3 dan reaksi kimia lainnya. DNMT1 merupakan DNA metiltransferase terbesar pada sel mamalia. DNMT1 adalah enzim utama yang bertanggung jawab untuk pemeliharaan metilasi DNA. Hal ini sering disebut sebagai metiltransferase 'perawatan'. DNMT1 memiliki isoform somatik DNMT1, varian DNMGT1b dan isoform spesifik-oosit DNMT10 (*primary methyltransferase*). Fungsi dan cara kerja DNMT2 masih belum diketahui. Sedangkan DNMT3 merupakan kelompok DNA metiltransferase yang dapat memetilasi CpG-dinukleotida heme termetilasi dan tidak termetilasi (Paoloni-Giacobino 2007). Dua anggota paling terkenal dari DNMT3 yaitu DNMT3a dan DNMT3b. Kedua penting untuk kelangsungan hidup mamalia. Penelitian yang dilakukan tanpa adanya salah satu jenis enzim menyebabkan keadaan fatal (Robertson 2001).

Pemeliharaan DNA metiltransferase, seperti DNMT1 pada

hewan dan MET1 pada tanaman, terjadi dengan cara mengkopi tanda (area) metilasi pada rantai DNA anak. Dengan cara tersebut, metilasi DNA memperlihatkan mekanisme yang efisien dalam menyimpan informasi epigenetik yang dengan stabil dapat diwariskan melalui pembelahan sel (Hsieh & Fischer 2005).



Gambar 3.2. Mekanisme untuk mempertahankan pola metilasi DNA selama replikasi DNA. Selama replikasi, untaian DNA individu, dengan pola metilasi spesifik pada residu CpG atau CpXpG, dipasangkan dengan untai DNA yang baru disintesis, tidak termetilasi. CpG di satu untai memiliki CpG yang sesuai di sisi lain. Pemeliharaan DNA metiltransferase mengenali situs hemimetilasi, dan memetilasi sitosin pada untai baru, sehingga pola metilasi tidak terganggu. (B) Mekanisme umum untuk mempertahankan modifikasi histon selama replikasi. Ekor histon yang dimodifikasi (m) berinteraksi dengan pengikat protein (pb) yang memiliki situs pengikatan spesifik untuk modifikasi itu. pb, pada gilirannya, memiliki situs spesifik untuk enzim (e) yang melakukan modifikasi histon itu. e, pada gilirannya, kemudian dapat memodifikasi nukleosom yang berdekatan. Selama replikasi, histon yang baru disimpan yang diselingi dengan histon orangtua dapat dengan demikian memperoleh modifikasi orangtua. Mekanisme serupa akan memungkinkan propagasi modifikasi histon dari daerah yang dimodifikasi menjadi yang tidak dimodifikasi pada setiap tahap siklus sel (Sumber: Felsenfeld 2007).

Metilasi DNA adalah mekanisme epigenetik yang paling luas diteliti (Moghadam dkk. 2015). Jenis mekanisme ini merupakan salah satu modifikasi epigenetik yang paling banyak terjadi pada tanaman dan hewan. Manusia memiliki mekanisme umum untuk meredam DNA. Mekanisme peredaman ini disebut

metilasi sitosin. Sitosin disini merujuk ke jenis nukleotida C dalam kode genetik. Penempelan gugus metil mengubah gen menjadi *off* (Goldberg dkk. 2007).

Sebagian besar genom menghabiskan banyak waktu dalam kondisi termetilasi atau terblokade, atau setidaknya sebagian besar promoter gen (bagian awal gen transkripsi dimulai). Secara umum diandaikan bahwa metilasi berfungsi menonaktifkan gen-gen yang tidak diperlukan dalam jaringan-jaringan tertentu, itu sebabnya otak berbeda dengan hati, yang selanjutnya berbeda dari kulit dan sebagainya.

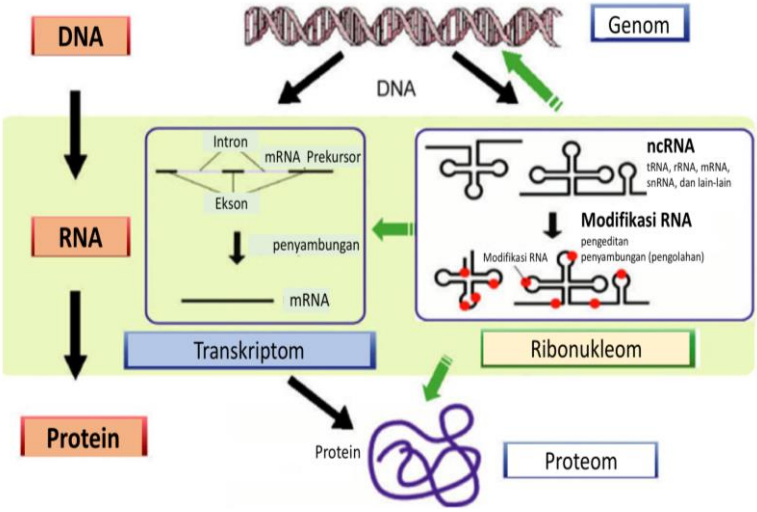
Namun selanjutnya ini dijadikan dasar untuk sebuah penjelasan lain. Metilasi mungkin hampir tidak berurusan dengan ekspresi khusus untuk jaringan dan lebih banyak terpusat pada peredaman transposon serta parasit-parasit dalam genom lain. Kebanyakan metilasi terjadi dalam transposon-transposon seperti Alu dan *LINE*-1. Teori baru itu berpijak pada kenyataan bahwa selama perkembangan awal embrio, semua gen ditelanjangi dahulu dari metilasi-metilasi dan diaktifkan. Ini kemudian dilanjutkan dengan pemeriksaan dari dekat terhadap seluruh genom oleh molekul-molekul yang bertugas mencari urutan berulang dan mengunci mereka dengan metilasi.

3.7. RNA bukan pengkode

RNA bukan pengkode (*RNA non-coding,* ncRNA) adalah RNA fungsional yang ditranskripsi dari DNA tetapi tidak ditranslasi menjadi protein. NcRNA terkait epigenetik termasuk miRNA, siRNA, piRNA dan lncRNA. Secara umum, ncRNA berfungsi untuk mengatur ekspresi gen pada level transkripsi dan pasca transkripsi. NcRNA yang terlibat dalam proses epigenetik dapat dibagi menjadi dua kelompok utama; ncRNA pendek (<30 nukleotida) dan ncRNA panjang (> 200 nukleotida). Tiga kelas utama RNA *non-coding* pendek adalah *microRNA* (miRNA), RNA interfering pendek (siRNA), dan RNA yang berinteraksi dengan piwi (piRNA). Kedua kelompok utama terbukti memainkan peran dalam pembentukan heterokromatin, modifikasi histon, penargetan metilasi DNA, dan pembungkaman gen.

miRNA adalah molekul kecil RNA bukan pengkode yang menginduksi pembungkaman gen dengan pemasangan basa dengan urutan yang saling melengkapi dengan daerah 3′ yang tidak diterjemahkan dari molekul target mRNA. miRNA umumnya terikat ke mRNA target tertentu dengan urutan pelengkap untuk menginduksi pemotongan, atau degradasi atau menghalangi

translasi. Ini dapat dilakukan dalam konteks mekanisme umpan balik yang melibatkan metilasi kromosom. Misalnya, gen miRNA mir-127 dan mir-136 ditemukan terlibat dalam mengatur pencetakan genetik Rtl1, gen kunci yang terlibat dalam pembentukan plasenta pada tikus. Metilasi wilayah tertentu dalam kromosom paternal menghasilkan ekspresi Rtl1. Jika kromosom tidak dimetilasi, seperti pada kromosom maternal, mir-127 dan mir-136 diproduksi dan mengikat transkrip Rtl1 dan menginduksi degradasi. Kurangnya ekspresi protein Rt1 karena modifikasi epigenetik yang tidak tepat dapat menyebabkan kematian janin pada tikus (Ciu dkk. 2009).



Gambar 3.3. Fungsi ncRNA pada mahluk hidup. Sumber: https://www.whatisepigenetics.com/wp-content/uploads/2013/07/ncrna.jpg

miRNA tersusun dari 21-23 nucleotida dan sangat dikonservasi untuk mengatur ekspresi gen pasca transkripsi (Bartel 2009). miRNA mengikat urutan pelengkap dalam 3 daerah yang tidak diterjemahkan (3-*untranslated region*, 3 UTR) dari transkrip mRNA target, biasanya menghasilkan pembungkaman gen (Bartel 2004). miRNA dikodekan oleh gen spesifik dalam genom, yang ditranskripsi sebagai transkrip primer yang disebut miRNA primer. Biogenesis miRNA telah dipelajari secara luas dan ulasan yang sangat baik juga tersedia (Winter dkk. 2009).

Tabel 3.1. Interaksi dan target penting melibatkan miRNA yang diatur-atas

Dari	Ke	Efek	Mekanisme
miRNA 192	TCF8	Menghambat	Mengikat miRNA
miRNA 185	HMGA2	Menghambat	Mengikat miRNA
miRNA 205	SIP1 (ZFHX1B)	Menghambat	Mengikat miRNA
miRNA 185	AKT1	Menghambat	Mengikat miRNA
miRNA 205	SIP1 (ZFHX1B)	Menghambat	Mengikat miRNA
miRNA 184	miRNA 205	Menghambat	Kompetisi
miRNA 205	SHIP2	Menghambat	Mengikat miRNA
miRNA 192	GRO-2	Menghambat	Mengikat miRNA
miRNA 184	SHIP2	Mengaktifkan	Tidak spesifik
miRNA 192	SIP1 (ZFHX1B)	Menghambat	Mengikat miRNA
miRNA 183	Kif2a	Menghambat	Mengikat miRNA
miRNA 211	RUNX2	Menghambat	Mengikat miRNA
miRNA 185	FGFR1	Menghambat	Mengikat miRNA
miRNA 205	IFT122	Menghambat	Mengikat miRNA
miRNA 192	PER1	Menghambat	Mengikat miRNA
miRNA 183	VIL2 (ezrin)	Menghambat	Mengikat miRNA
miRNA 184	NF-AT1 (NFATC2)	Menghambat	Mengikat miRNA
miRNA 205	VEGF-A	Menghambat	Mengikat miRNA
miRNA 185	Cyclin E	Menghambat	Mengikat miRNA
miRNA 192	PER2	Menghambat	Mengikat miRNA
miRNA 183	IRS-1	Menghambat	Mengikat miRNA
miRNA 183	Beta-TrCP	Menghambat	Mengikat miRNA

Sumber: Li dkk. (2012)

miRNA pertama kali ditemukan dari *Caenorhabditis elegans* pada tahun 1991 dan didemonstrasikan sebagai mekanisme baru untuk regulasi gen. Ada banyak miRNA yang berbeda dan masing-masing dapat menargetkan banyak mRNA, yang dapat terlibat dalam berbagai proses seluler seperti pembelahan sel, kematian sel, perbaikan DNA, diferensiasi, dan mekanisme epigenetik. Oleh karena itu, ekspresi miRNA dapat memiliki efek mendalam dalam mengatur ekspresi gen. Dalam kondisi seluler tertentu, miRNA juga dapat meningkatkan translasi gen target.

miRNA diatur oleh berbagai rangsangan seperti amplifikasi gen, penghapusan gen, stres sel, dan peradangan, serta oleh mekanisme epigenetik.

Gambar 3.4. miRNA diatur oleh berbagai rangsangan dan setiap miRNA dapat menargetkan beberapa gen dalam proses seluler yang berbeda (Sumber: Li dkk. 2012)

RNA *interfering* pendek (*Short interfering RNA*, **siRNA**) berfungsi dengan cara yang sama seperti miRNA untuk memediasi pembungkaman gen pasca-transkripsi (PTGS) sebagai hasil dari degradasi mRNA. Selain fungsi ini, siRNA juga telah terbukti menginduksi pembentukan heterokromatin melalui kompleks pembungkaman transkripsi yang diinduksi RNA (*RNA-induced transcriptional silencing*, RITS) ketika terikat dengan siRNA mempromosikan metilasi H3K9 dan kondensasi kromatin (Carthew & Sontheimer 2009).

SiRNA terkait langsung dengan interferensi RNA (RNA *interference*, RNAi). RNAi adalah proses biologis dimana RNA menghambat translasi atau ekspresi gen, dengan menetralkan molekul mRNA yang ditargetkan. RNAi menggambarkan mekanisme seluler yang menggunakan urutan gen DNA untuk mematikannya, sebuah proses yang oleh para periset disebut pembungkaman. Dalam berbagai organisme, termasuk hewan, tumbuhan, dan jamur, RNAi dipicu oleh RNA beruntai ganda (*double stranded RNA*, dsRNA). Pemicu dapat terjadi secara alami, seperti dalam kasus infeksi seluler oleh virus dsRNA, atau dengan pengenalan dsRNA yang disengaja untuk mendorong degradasi yang diarahkan pengguna transkrip serumpun.

RNAi adalah proses dua langkah. Langkah pertama melibatkan enzim utama dalam proses RNAi, endoribonuklease tipe III yang tepat bernama *Dicer*. Enzim ini terlibat dalam pemotongan dsRNA tergantung ATP yang lebih panjang menjadi molekul siRNA 21 hingga 23 pb dengan karakteristik 3′ dinukleotida yang tergantung pada kedua untaian. Pada langkah

kedua, siRNA, terlepas dari sumbernya, menjadi bagian dari kompleks diam terinduksi RNA (RNA-*induced silencing complex*, RISC).

Membungkam gen adalah istilah umum yang digunakan untuk menggambarkan regulasi ekspresi gen ini. Secara khusus, istilah ini mengacu pada kemampuan sel untuk mencegah translasi gen tertentu. Membungkam gen dapat terjadi selama transkripsi atau translasi dan sering digunakan dalam penelitian.

Penggunaan RNAi sebagai sarana untuk mempelajari efek ekspresi gen dalam sel atau dalam suatu organisme kadang-kadang disebut genetika terbalik, yang tujuannya adalah untuk menentukan konsekuensi bagi sel ketika protein tidak diproduksi. Dengan kata lain, fungsi gen seringkali dapat ditemukan dengan membungkamnya. Efisiensi RNAi keseluruhan dalam percobaan juga merupakan fungsi dari kelimpahan dan stabilitas mRNA target dan protein yang disandikan, dan wilayah mRNA yang tepat yang ditargetkan untuk pemotongan.

Andrew Fire (Stanford, CA) dan Craig Mello (Massachusetts, MA) dianugerahi Hadiah Nobel bersama pada bidang Fisiologi atau Kedokteran untuk pekerjaan terkait RNA *interference* (interferensi RNA, RNAi) pada cacing gelang, *Caenorhabditis elegans*. Penemuan mereka dipublikasi pada jurnal Nature tahun 1998. Kedua ilmuwan menerima penghargaan Nobel tahun 2006.

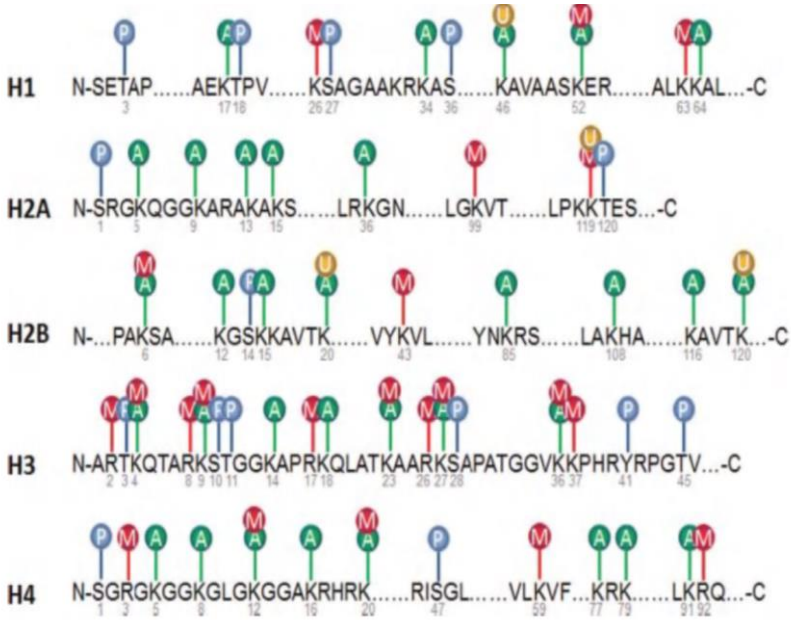
RNA berinteraksi piwi (*Piwi-interacting RNA*, **piRNA**) dinamakan demikian karena interaksinya dengan keluarga protein piwi. Fungsi utama molekul RNA ini melibatkan pengaturan kromatin dan penekanan aktivitas transposon dalam sel germline dan somatik. PiRNA yang antisense terhadap target transposon yang diekspresikan dan membelah transposon dalam kompleks dengan protein PIWI. Pembelahan ini menghasilkan piRNA tambahan yang menargetkan dan membelah transposon tambahan. Siklus ini terus menghasilkan banyak piRNA dan menambah pembungkaman transposon (Brennecke dkk. 2007).

Kebanyakan ncRNA panjang (*long non-coding RNA*, **lncRNA**) membentuk kompleks dengan protein pengubah kromatin dan merekrut aktivitas katalitik mereka ke lokasi spesifik dalam genom, dengan demikian memodifikasi keadaan kromatin dan mempengaruhi ekspresi gen (Mercer & Mattick 2013). Fungsi ncRNA panjang dalam pemodelan ulang kromatin, regulasi transkripsi, regulasi pasca transkripsi, dan sebagai prekursor untuk siRNA. Satu subkelompok khusus lncRNA, RNA

bukan pengkode antargen besar (*large intergenic non-coding* RNA, *lincRNA*), telah dikaitkan dengan kompleks pengubah kromatin yang dapat menargetkan spesifik lokus genomik untuk mempromosikan keadaan epigenetik tertentu.

3.8. Modifikasi histon

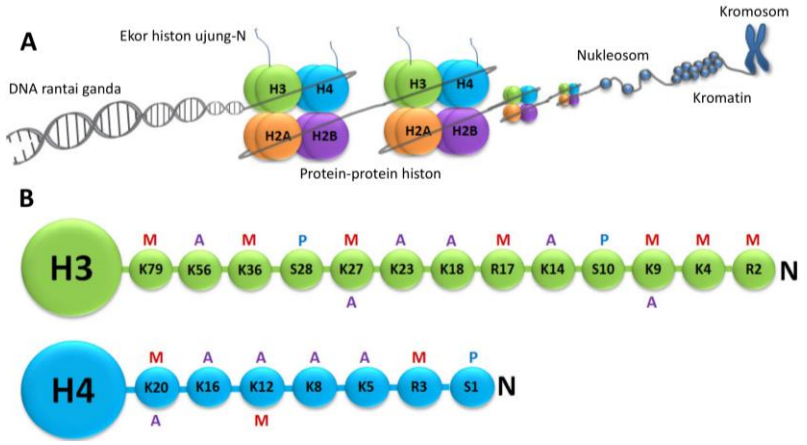
Histon adalah protein yang penting untuk kemasan DNA dalam struktur kromosom. Untai DNA membungkus protein histon untuk membuat kompleks nukleosom yang dikemas dalam kromosom. Modifikasi histon merupakan mekanisme perubahan yang dialami oleh protein histon. Ada lima jenis modifikasi histon berbeda yaitu metilasi, asetilasi, fosforilasi, ubiquination, dan sumoylation.



Gambar 3.5. Modifikasi Histon. Empat modifikasi histon utama pasca transkripsi pada ekor histon digambarkan: asetilasi (hijau), metilasi (merah), fosforilasi (biru), dan ubiquitinasi (kuning). Angka abu-abu di bawah masing-masing asam amino mewakili posisi dalam urutan (Sumber: Khatib 2012).

Modifikasi histon terjadi pada ujung N histon. Dua mode utama modifikasi adalah asetilasi dan metilasi. Asetilasi adalah dari residu lisin umumnya mengaktifkan kromatin dengan melonggarkan DNA sekitar histon dan membuat gen lebih mudah

tersedia untuk ditranskripsi. Deasetilasi dikaitkan dengan heterochromatin, yang merupakan bentuk yang lebih kental dari kromatin yang menghambat transkripsi DNA untuk terjadi. Metilasi dapat menyebabkan baik aktivasi atau inaktivasi tergantung di mana kelompok metil menempel dan ketika modifikasi terjadi. Pola genomik dan lokasi modifikasi bisa diwariskan dan mempengaruhi ekspresi gen. Metilasi di lisin sembilan dari histon tiga (H3K9) menyebabkan pembungkaman gen yang sesuai, tapi metilasi di lisin 4 dari histon tiga (H3K4) akan aktif sesuai gen. Modifikasi histon mempengaruhi perubahan bentuk kromatin.



Gambar 3.6. Modifikasi Histon. A. Representasi skematis menunjukkan organisasi dan pengemasan materi genetik. Nukleosom diwakili oleh DNA (abu-abu) yang melilit delapan protein histon, H2A, H2B, H3, dan H4 (lingkaran berwarna). Ekor histon ujung N (biru) ditunjukkan menonjol dari H3 dan H4 (Sumber: https://www.whatisepigenetics.com/wp-content/uploads/2013/07/histone_structure.jpg). B. Modifikasi ekor H3 dan H4 ujung N. M = dimetilasi, A = diasetilasi, P = terfosforilasi (Sumber: https://www.whatisepigenetics.com/wp-content/uploads/2013/07/histone_modifications.jpg).

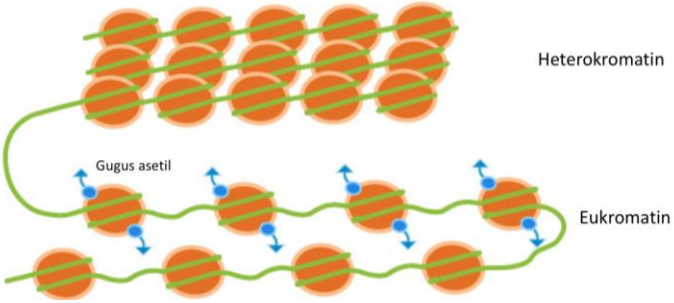
Histon menjadi subjek modifikasi pasca translasi yang meliputi, proses asetilasi, metilasi, fosforilasi, ubiquitinasi, sumoilasi dan ribosilasi ADP. Kombinasi spesifik dari modifikasi ini dapat berpengaruh secara signifikan pada kondisi kromatin dan penanda gen untuk meningkatkan aktifitas atau *transcriptional silencing* (Berger 2007).

Metilasi DNA dan penanda histon sering berfungsi untuk

meregulasi ekspresi gen. Sebagai contoh, metilasi histon (H3K9) dapat berkombinasi dengan metilasi DNA untuk memperkuat efek represif pada aktifitas gen dan modifikasi ini disertai dengan deasetilasi histon pada daerah genom yang sama (Fuks 2005).

3.9. Perubahan bentuk kromatin

Perubahan bentuk (pemodelan ulang) kromatin adalah penataan ulang kromatin dari keadaan terkondensasi menjadi keadaan yang dapat diakses secara transkripsi, memungkinkan faktor transkripsi atau protein pengikat DNA lainnya untuk mengakses DNA dan mengontrol ekspresi gen. Untuk membentuk kromatin, DNA dikondensasi secara ketat dengan dibungkus protein inti yang disebut histon. Tipe kromatin pada tahap interfase sel eukariot terdiri atas eukromatin dan heterokromatin.



Gambar 3.7. Representasi heterokromatin yang terkondensasi dan eukromatin terbuka. Asetilasi histon, misalnya, dapat mempengaruhi aksesibilitas kromatin dan mengubah ekspresi gen. Sumber: https://www.whatisepigenetics.com/wp-content/uploads/2013/07/heterochromatin-euchromatin.jpg

Secara umum, semakin terkondensasi kromatin, semakin sulit faktor transkripsi dan protein pengikat DNA lainnya untuk mengakses DNA dan melakukan tugasnya. Ketika kromatin dikemas dengan ketat, dan tidak secara aktif ditranskripsikan disebut heterochromatin. Ketika kromatin lebih longgar, dan karena itu dapat diakses untuk transkripsi itu disebut euchromatin. Pemodelan ulang kromatin sangat terlibat dalam epigenetik.

3.10. Epigenetik dalam Evolusi

Penemuan pewarisan epigenetik telah menimbulkan pertanyaan menarik tentang evolusi: jika beberapa modifikasi

epigenetik yang kita peroleh selama hidup kita dapat diteruskan kepada anak cucu kita, dapatkah mereka juga memengaruhi bagaimana spesies berevolusi selama ratusan generasi?

Gagasan bahwa karakteristik yang diperoleh dapat diwariskan, membantu membentuk bagaimana spesies berubah dari waktu ke waktu, bukanlah hal baru. Saat ini, ini terkait paling dekat dengan ahli biologi Perancis Jean-Baptiste Lamarck (1744-1829), dan sering disebut sebagai "Lamarckism", tetapi konsepnya sendiri jauh lebih tua. Lamarck, bagaimanapun, memformalkan gagasan "warisan lembut" ini pada tahun 1809.

Meskipun Lamarckisme dan teori-teori terkait populer untuk waktu yang lama, mereka bukan tanpa cacat. Sebagai contoh, meskipun silsilah generasi anjing memiliki telinga dan ekor yang berlabuh, anak-anak anjing mereka tetap terlahir dengan telinga dan ekor yang panjang.

Pada 1859, naturalis Inggris Charles Darwin (1809–82) menerbitkan teorinya sendiri tentang evolusi melalui seleksi alam. Teori Darwin dapat menjelaskan bagaimana sifat rata-rata spesies berubah dari waktu ke waktu, tanpa bergantung pada pewarisan perubahan yang diperoleh oleh individu selama masa hidup mereka.

Setelah karya Mendel tentang hukum waris ditemukan kembali, dan ketika kita mulai belajar lebih banyak tentang gen, kromosom, DNA, dan mutasi, menjadi jelas bahwa hanya teori evolusi Darwin yang konsisten dengan pemahaman kita tentang genetika. Gagasan tentang warisan lembut, atau Lamarckian, pada dasarnya didiskreditkan.

Namun, penemuan pewarisan epigenetik pada akhir 1990-an tampaknya memberi garis hidup pada teori yang lebih tua. Eksposur lingkungan kadang-kadang tampaknya beralih ke generasi selanjutnya. Mungkinkah ada ruang untuk versi Lamarckisme sebagai salah satu komponen teori evolusi modern?

Pemahaman modern tentang evolusi Darwin berfokus pada perubahan urutan DNA yang diwarisi yang memengaruhi karakteristik dan perilaku individu. Namun, penemuan modifikasi epigenetik telah membuktikan bahwa ada lebih banyak kehidupan daripada urutan DNA saja: modifikasi epigenetik membantu untuk menentukan pola aktivasi gen, dan perubahan stabil pada pola ini juga bisa sangat penting dalam evolusi. Sebagai contoh, aktivasi sebelumnya atau pembungkaman gen yang mendorong pertumbuhan neuron selama perkembangan embrionik mungkin membantu meningkatkan kecerdasan.

Sebuah studi 2013 yang dipimpin oleh Andrew Sharp dan Tomas Marques-Bonet membandingkan pola metilasi DNA pada manusia, simpanse, bonobo, gorila dan orangutan. Seratus tujuh puluh gen dengan pola metilasi spesifik manusia diidentifikasi; beberapa gen ini diketahui memiliki fungsi di otak, organ yang memiliki minat khusus pada evolusi manusia.

Beberapa dari 170 gen dengan pola pola metilasi khusus manusia untuk protein yang identik dengan rekan kera mereka. Penemuan ini memperkuat gagasan bahwa perubahan kapan dan di mana gen diaktifkan bisa sama pentingnya dengan perubahan urutan dan fungsinya.

Terlepas dari hubungan antara modifikasi epigenetik dan pola aktivasi gen, dan peran pola aktivasi gen yang diubah dalam evolusi, evolusi Lamarck masih tidak benar-benar cocok dengan pemikiran evolusi modern. Alasannya adalah bahwa evolusi beroperasi selama ribuan tahun, jadi perubahan yang mendorongnya harus sangat stabil.

Modifikasi epigenetik dapat memengaruhi bagaimana individu merespons perubahan lingkungan dalam jangka pendek, tetapi tampaknya sangat tidak mungkin bahwa warisan epigenetik jangka panjang dapat secara permanen mengubah karakteristik suatu spesies selama ratusan dan ribuan generasi.

Jika perubahan epigenetik tidak cukup stabil untuk diwarisi langsung melalui beberapa generasi, bagaimana perbedaan epigenetik antar spesies berevolusi?

Jawabannya adalah bahwa evolusi epigenetik didorong oleh perubahan pada sekuens DNA: secara spesifik, sekuens yang mengkode RNA dan protein yang mengontrol modifikasi epigenetik, atau sekuens yang sendiri dimodifikasi. Setiap perubahan pada urutan DNA yang terlibat dalam regulasi epigenetik berpotensi mempengaruhi fungsinya. Beberapa perubahan akan bermanfaat; yang lain akan berbahaya. Karenanya evolusi epigenetik terjadi dengan cara yang sepenuhnya konsisten dengan definisi modern Darwinisme.

Karena ada kesenjangan yang begitu panjang antara generasi manusia, banyak penelitian evolusi berfokus pada spesies yang bereproduksi (dan karenanya berevolusi) lebih cepat, seperti bakteri dan cacing.

Bakteri biasanya memiliki beberapa protein metiltransferase DNA, yang masing-masing mengenali dan memetilasi urutan DNA tertentu. Berbagai jenis bakteri telah mengembangkan gen metiltransferase dengan urutan DNA yang

berbeda; perubahan ini mempengaruhi preferensi situs target dari protein yang sesuai, dan oleh karena itu pola metilasi DNA dalam genom.

Beberapa spesies cacing nematoda baru-baru ini benar-benar kehilangan salah satu gen DNA metiltransferase mereka. Karena itu mereka memiliki pola metilasi genom yang berbeda dibandingkan dengan kerabat terdekat mereka.

Dalam kedua kasus, pola metilasi DNA yang berbeda mempengaruhi jumlah, waktu dan lokasi aktivasi gen.

RNA regulator juga berperan dalam evolusi epigenetik. Perubahan dalam urutan untai RNA dapat memungkinkannya untuk mengikat ke urutan DNA komplementer yang berbeda, menargetkan sepenuhnya gen baru, dan/atau dapat memungkinkannya untuk merekrut pengubah epigenetik yang berbeda untuk gen target yang ada, mengubah di dalam status aktivasi mereka.

Bahkan perubahan urutan RNA kecil dapat memiliki efek signifikan pada pola aktivasi gen. Karena alasan ini, mutasi yang memengaruhi RNA pengatur mungkin sama pentingnya dengan mutasi yang mengubah sekuens protein - atau bahkan mungkin lebih penting. Sementara beberapa lRRNA dilestarikan di berbagai spesies, banyak lainnya unik untuk satu spesies. Bukti ini lebih jauh mendukung hipotesis bahwa evolusi RNA terlibat dalam evolusi spesies.

Modifikasi epigenetik juga dapat membantu membentuk mutasi dan evolusi urutan DNA itu sendiri. Basa C kadang-kadang keliru dikonversi menjadi *Ts* selama demetilasi DNA aktif. Kesalahan apa pun yang terjadi pada sel benih dan yang tidak diperbaiki akan diwariskan oleh generasi berikutnya. Situs target metilasi dapat hilang, sehingga mempengaruhi transkripsi gen terdekat. Ada petunjuk bahwa pola metilasi dapat mempengaruhi frekuensi jenis mutasi lainnya juga.

Meskipun konsekuensi spesifik dari jenis perubahan ini belum dipahami dengan baik, setiap perubahan urutan DNA memiliki potensi untuk menyebabkan sifat fisik baru yang berkontribusi pada bagaimana spesies berevolusi.

Teori evolusi telah berkembang jauh sejak zaman Lamarck dan Darwin. Masih belum jelas berapa banyak epigenetik yang berkontribusi pada evolusi kehidupan di Bumi, tetapi kita memiliki pemahaman yang kuat tentang prinsip-prinsip dasar di mana sekuens DNA dan pola modifikasi epigenetik dapat berkembang dari waktu ke waktu - dan kami telah mulai

menemukan contoh perubahan epigenetik yang konsisten dengan prinsip-prinsip ini dan dengan aspek lain dari Darwinisme modern.

Namun, epigenetik masih merupakan bidang yang sangat muda, dan mungkin ada lebih banyak kejutan di depan. Untungnya, teori tentang evolusi dapat berevolusi sendiri!

Daftar Pustaka

Bartel DP. 2004. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell 116(2): 281–297.

Abdel-Hamid ZG, El-Kader HAMA, Aboelhassan DM, Mahrous KF. 2014. Genetic Diversity in Egyptian Tilapia Species Using PCR-RFLP of D-loop Mitochondrial DNA Gene. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Science. 5(6): 469-475.

Ayala FJ. 2007. Darwin's greatest discovery: design without designer. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 104 Suppl 1: 8567–73.

Bartel DP. 2009. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. Cell 136(2): 215–233.

Berger SL. 2007. The complex language of chromatin regulation during transcription. Nature 447:407–412.

Brennecke J, Aravin AA, Stark A, Dus M, Kellis M, Sachidanandam R, Hannon GJ. 2007. Discrete small RNA-generating loci as master regulators of transposon activity in Drosophila. Cell. 128(6):1089-103.

Carroll SB. 2008. Evo-devo and an expanding evolutionary synthesis: a genetic theory of morphological evolution. Cell 134 (1): 25–36.

Carthew RW, Sontheimer EJ. 2009. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs. Cell 136(4): 642–655.

Cui XS, Zhang DX, Ko YG, Kim NH. 2009. Aberrant epigenetic reprogramming of imprinted microRNA 127 and Rtl1 in cloned mouse embryos. Biochem Biophys Res Commun. Feb 6;379(2):390-4.

Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA. 2004. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature, 429*, 457-463.

Felsenfeld G. 2007. Brief history of Epigenetics. *Dalam* Epigenetics edited by C. David Allis, Thomas Jenewein, Danny Reinberg, Marie-Laure Caparros. Cold Spring Harbor Laboratory Press. New York.

Fuks F. 2005. DNA methylation and histone modifications:

teaming up to silence genes. Curr Opin Genet Dev. 15(5):490–495.
Futuyma DJ. 2005. Evolution. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates, Inc.
Goldberg AD, Allis CD, Bernstein E. 2007. Epigenetics: a landscape takes shape. Cell 128(4): p. 635-8.
Hallatschek O, Nelson DR. 2008. Gene surfing in expanding populations. Theor Popul Biol. 2008;73(1):158–170. doi: 10.1016/j.tpb.2007.08.008.
Hallatschek O, Nelson DR. 2010. Life at the front of an expanding population. Evolution. 2010;64(1):193–206. doi: 10.1111/j.1558-5646.2009.00809.x.
Haluskova J. 2010. Epigenetic studies in human diseases. Folia biologica (Praha) 56(3):83–96.
Hendry AP, Kinnison MT. 2001. An introduction to microevolution: rate, pattern, process. Genetica. 112–113: 1–8.
Holliday R. 2005. DNA methylation and epigenotypes. Biochemistry 70: 500-504.
Hsieh TF, Fischer RL. 2005. Biology of chromatin dynamics. Annu. Rev. Plant Biol. 56 327–351. 10.1146/annurev.arplant.56.032604.144118
Jablonski D. 2000. Micro- and macroevolution: scale and hierarchy in evolutionary biology and paleobiology. Paleobiology 26 (sp4): 15–52.
Khatib H (Ed). 2012. Livestock epigenetics. Wiley-Blackwell. John Wiley & Sons, Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex, UK.
Klopfstein S, Currat M, Excoffier L. 2006. The fate of mutations surfing on the wave of a range expansion. Mol Biol Evol. 23(3):482–490. doi: 10.1093/molbev/msj057.
Leroi AM. 2000. The scale independence of evolution. Evol. Dev. 2 (2): 67–77.
Li C-J, Li RW, Elsasser TH. 2012. Chapter 10 Nutrients and Epigenetics in Bovine Cells. *In* Livestock Epigenetics, First Edition Edited by Hasan Khatib. John Wiley & Sons, Inc.
Mercer TR, Mattick JS. 2013. Structure and function of long noncoding RNAs in epigenetic regulation. Nature Structural & Molecular Biology 20, 300-307.
Moghadam, H., Mørkøre T., Robinson N. 2015. Epigenetics—Potential for Programming Fish for Aquaculture? J. Mar. Sci. Eng. 2015, 3, 175-192; doi:10.3390/jmse3020175
Nature Education. 2012. Epigenetic influences and disease. Nature

Education, 1(1). Retrieved July 24, 2012, from http://www.nature.com/scitable/topicpage/epigenetic-influences-and-disease-895.
Plass C, Soloway P. 2002. DNA methilation and Cancer. Eur. J. Hum. Genet. 10:6-16.
Paoloni-Giacobino A. 2007. Epigenetics in Reproductive Medicine. Pediatr Res 61, 51–57. https://doi.org/10.1203/pdr.0b013e318039d978
Robertson KD. 2001. DNA methylation, methyltransferases, and cancer. Oncogene. 2001 May 28;20(24):3139-55.
Saze H. 2008. Epigenetic memory transmission through mitosis and meiosis in plants. Semin Cell Dev Biol 19(6):527–536
Wade M. 2008. Evolutionary Genetics. The Stanford Encyclopedia of Philosophy (Fall 2008 Edition), Edward N. Zalta (ed.), URL = <https://plato.stanford.edu/archives/fall2008/entries/evolutionary-genetics/>.
Wang Y, Zhou T, Li D, Zhang X, Yu W, Cai J, et al. 2019. The genetic diversity and population structure of Sophora alopecuroides (Faboideae) as determined by microsatellite markers developed from transcriptome. PLoS ONE 14(12): e0226100. https://doi.org/10.1371/journal.pone.022610
Winter J, Jung S, Keller S, Gregory RI, Diederichs S. 2009. Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. Nat Cell Biol 11(3): 228–234.
Youngson NA, Whitelaw E. 2008. Transgenerational epigenetic effects. Annu. Rev. Genom. Hum Genet 9: 233-257.

Bab 4 Pewarisan Genetik dan Pemograman Ulang Epigenetik

Pewarisan sifat mengikuti beberapa konsep dalam prinsip yang disebut dogma sentral (*Central Dogma*). Bab ini menguraikan pewarisan genetik dan pemograman ulang epigenetik berdasarkan pendekatan molekuler.

4.1. Prinsip dogma sentral

Dogma sentral merupakan prinsip organisasi kimia genetik; informasi genetik mengalir dari DNA ke RNA dan ke protein. Istilah ini juga berarti penterjemahan informasi genetik ke dalam struktur protein (RNA Protein) menggunakan mRNA sebagai suatu cetakan dalam sintesis polipeptida untuk menspesifikasi penggabungan asam amino. Awalnya dogma sentral ini menyatakan bahwa informasi pewarisan berjalan hanya dalam satu arah: dari DNA ke RNA lalu membentuk polipeptida. Kemudian berkembang bahwa RNA virus dapat menjadi cetakan untuk menghasilkan RNA dan melakukan transkripsi balik menghasilkan DNA.

Francis Crick dan George Gamov adalah ilmuwan yang menemukan dogma sentral pada tahun 1957. Dogma sentral pada prinsipnya menjadikan DNA sebagai pusat dan menentukan jenis RNA yang akan dibentuk, selanjutnya RNA menentukan macam protein yang dapat disintesis. Dogma sentral berlaku universal dan menyatakan bahwa sekali informasi telah diteruskan menjadi protein, maka tidak dapat dikembalikan lagi menjadi bentuk asalnya. Aliran informasi dari asam nukleat (DNA) ke asam nukleat (RNA) memang memungkinankan, tetapi aliran informasi dari protein ke asam nukleat (DNA atau RNA) atau dari protein ke protein tidak memungkinkan.

Dogma sentral terdiri atas tahap replikasi, transkripsi dan tahap translasi (Toha 2011). Replikasi dilakukan oleh sel untuk memasok DNA pada setiap organisma. Transkripsi adalah menyalin ulang DNA dalam bentuk mRNA (*messenger* RNA = duta RNA). Sedangkan translasi adalah tahap untuk menerjemahkan informasi genetik dari mRNA ke bentuk polipeptida protein.

Virus tertentu, memiliki aliran informasi genetik berbeda. Beberapa virus memiliki materi genetik berupa RNA (bukan DNA) dan melakukan transkripsi balik. Transkripsi balik dilakukan oleh virus dengan menyalin RNA ke bentuk DNA dan selanjutnya DNA yang terbentuk berintegrasi dengan DNA inang untuk kemudian melakukan transkripsi dan translasi seperti aliran dogma sentral sebelumnya.

4.2. Replikasi

Replikasi DNA (*DNA replication*) menurut Toha (2011) adalah proses perbanyakan atau amplifikasi *in vivo* DNA sel mahluk hidup. Replikasi DNA merupakan tahap penting dalam pewarisan sifat dari induk ke turunannya. Tahap replikasi DNA adalah salah tahap dalam dogma sentral. Tahapan ini dilakukan untuk memasok DNA pada setiap sel.

Proses replikasi mulai pada sisi khusus DNA (asal replikasi atau *origin of replication*) biasanya disingkat dengan *ori*. *Ori* kromosom eukariot ganda, menyebabkan replikasi DNA- terjadi dalam waktu lama. Sedangkan DNA yang berukuran lebih kecil seperti DNA mitokondria, DNA kloroplas, DNA virus hewan dan tanaman memiliki *ori* tunggal. Satuan replikasi lengkap sering disebut replikon (*replicon*). Replikasi DNA dalam kromosom eukariot berlangsung pada kecepatan sekitar 50 nukleotida per detik, dalam bakteri sekitar 500 nukleotida per detik.

Replikasi DNA terjadi secara semi konservatif. Model semi konservatif ini dikukuhkan oleh M.S. Messelson dan F.W. Stahl pada tahun 1957. Proses replikasi semi konservatif pada dasarnya terdiri atas tahap pembukaan DNA untai-ganda superkoil; tahap sintesis oligonukleotida primer; pemanjangan rantai DNA arah 5'➔3', pelepasan primer, penyambungan fragmen DNA baru dan pembentukan ikatan fosfodiester.

Dalam *E. coli* kebanyakan rantai DNA induk tetap dalam bentuk sirkular selama proses replikasi. Pada saat replikasi, molekul DNA sirkular membentuk struktur mirip *theta* (θ) karena inisiasi gelumbung replikasi pada *origin of replication* (asal replikasi = *ori*). Pada kasus DNA kromosom *E. coli* dan sejumlah DNA kromosom sirkular lain, replikasi terjadi dalam dua arah dari *ori*. Dan DNA kromosom lain seperti plasmid tertentu, proses replikasinya terjadi dalam satu arah.

Selain itu proses replikasi DNA ganda sirkular dapat juga terjadi melalui mekanisme *rolling circle*. Mekanisme ini diawali dengan pembentukan *nick* pada rantai tunggal dari DNA ganda

induk. Kemudian ujung 5' rantai tersebut terlepas dan diikat oleh protein SSB. Polimerisasi dilakukan pada ujung 3' dengan menambah deoksiribonukleotida baru. Selanjutnya pengikatan replisom dan pembentukan fragmen Okazaki. Mekanisme ini dapat digunakan secara langsung untuk memindahkan DNA dari donor ke sel sasaran selama konyugasi sel *E. coli*.

Umumnya plasmid –dan DNA kromosom lain- memiliki kurang lebih satu rangkaian DNA yang dapat bertindak sebagai asal replikasi. Adanya *ori* tersebut menyebabkan plasmid mampu bereplikasi di dalam sel tanpa tergantung pada DNA kromosom bakteri. Dan hanya sedikit plasmid yang menggunakan enzim-enzim replikasi DNA sel tuan rumah untuk membuat salinan plasmid itu sendiri, sedangkan beberapa plasmid yang lebih besar mempunyai gen yang mengkode enzim yang spesifik untuk replikasi plasmid. Plasmid tertentu seperti pMBi dan ColEi dapat mengalami proses replikasi menggunakan DNA polimerase I, RNA polimerase, dan enzim-enzim yang dikode oleh gen *dna*B, *dna*C, *dna*D, dan *dna*Z dalam kromosom.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa replikasi plasmid pada sel berbeda menggunakan sejumlah enzim yang berbeda pula. Ada plasmid yang mampu bereplikasi hingga mencapai jumlah molekul sekitar 700 molekul plasmid per sel inang (*high copy number plasmid*), sedangkan plasmid lain hanya mampu bereplikasi sampai satu molekul plasmid per sel inang (*low copy number plasmid*). Berdasarkan kemampuan memperbanyak diri tersebut, plasmid dapat digolongkan menjadi: plasmid *relaxed* dan plasmid *stringent.* Plasmid *relaxed* merupakan plasmid yang kontrol replikasinya tidak begitu ketat sehingga terdapat dalam jumlah banyak sekitar 1 sampai 20 salinan per sel. Sedangkan plasmid *stringent* diatur sangat ketat sehingga hanya terdapat dalam jumlah terbatas dalam tiap genom bakteri.

Replikasi DNA mitokondria terjadi sepanjang siklus sel. Prosesnya diawali pada dua titik berbeda dari kedua rantai DNA mitokondria. Replikasi rantai H dimulai dari O_H sementara replikasi rantai L dimulai dari O_L. Proses replikasi dimulai dengan membuat rantai H menghasilkan *D-loop* berantai tiga pada posisi 16207-191 dan rantai H pendek sekitar 68 pb (7SDNA). Ketiga 7SDNA tersebut terdiri atas empat bereukuran besar dan tiga berukuran kecil yang umumnya berawal pada posisi 110, 124, 169, 219, 310, dan 441. Primer untuk membuat 7SDNA berasal dari promoter L. Beberapa proses replikasi DNA mitokondria tergantung pada DNA inti, dan yang lain bersifat autonom.

Replikasi DNA kloroplas terjadi melalui proses semikonservatif yang mirip dengan proses replikasi DNA mitokondria. Telah diketahui bahwa enzim spesifik kloroplas digunakan dalam proses replikasi tersebut. Enzim-enzim ini berbeda dari enzim replikasi inti dan replikasi mitokondria. Kebanyakan enzim kloroplas dikode melalui gen inti dan dipindahkan ke dalam kloroplas. Kloroplas sendiri tumbuh dan membagi diri dalam cara yang sama seperti yang dilakukan mitokondria.

Replikasi DNA virus yang berbentuk sirkular atau linier, juga dimulai dari suatu tempat pada genomnya dan bergerak menjauh dalam dua arah sampai proses duplikasinya menjadi lengkap. Ada dua mekanisme perbanyakan DNA virus berdasarkan siklus hidupnya, yaitu mekanisme lisis (litik) dan lisogenik. Pertama adalah mekanisme replikasi tanpa menggabungkan DNA dengan DNA sel inang dan menghasilkan banyak replikon disertai dengan lisisnya sel inang. Mekanisme kedua (lisogenik) terjadi melalui penggabungan DNA virus dengan DNA kromosom sel inang diikuti dengan proses replikasi. Proses penggabungan ini terjadi melalui peristiwa pindah silang. Hasil (profag) ini tidak tidak aktif sampai terjadi peristiwa induksi yang membebaskan DNA virus dari kromosom sel inang, dan memberikan kesempatan untuk memulai siklus hidup secara litik.

Tabel 4.1. Enzim-enzim dalam replikasi semi-konservatif DNA

Enzim	**Peran**
DNA polimerase	Menambahkan dNTP pada rantai *leading* dan fragmen Okazaki yang tumbuh pada rantai *lagging*.
Primase	Mensintesis primer (menolong inisiasi fragmen Okazaki
Eksonuklease	Menghilangkan primer dan perbaikan
Ligase	Menggabungkan fragmen-fragmen Okazaki
Protein *unwinding*	Membantu membuka lilitan DNA ganda pada *fork* replikasi
Topoisomerase	Merelaksasikan molekul DNA karena adanya tekanan dari *unwinding* DNA ganda
Protein *single strand binding* (protein SSB)	Menstabilkan DNA rantai tunggal yang sedang melakukan pengkopian pada rantai *leading* di depan inisiasi fragmen Okazaki
Girase	Membantu *unwind* heliks ganda di depan *fork* replikasi atau untuk inisiasi replikasi

Replikasi semi konservatif (*Replication of Semi-conservative*) merupakan mekanisme replikasi DNA. Replikasi semi konservatif merupakan proses yang sangat kompleks pada "garpu" replikasi yang diteruskan sepanjang molekul DNA.

Replikasi semi konservatif berasal dari penelitian Meselson dan Stahl tahun 1957. Mereka menumbuhkan *E. coli* dalam media dengan sumber nitrogen (NH_4Cl) dilabel dengan ^{15}N, isotop nitrogen berat, sehingga setelah beberapa generasi DNA tersebut hanya mengandung nitrogen berat. Bakteri lalu dipindahkan ke dalam media yang mengandung ^{14}N, isotop nitrogen normal, dan sel dipanen setelah beberapa generasi. Setelah itu DNA diisolasi dan dianalisis dengan sentrifugasi pada gradien CsCl (sesium klorida).

DNA yang hanya mengandung ^{15}N disebut "DNA berat" sedangkan DNA dengan ^{14}N terkait dengan "DNA ringan". Hasil dari percobaan tersebut menunjukkan bahwa setelah satu generasi ada campuran sama dari hibrid dan DNA "ringan" dan pola ini berlangsung hingga pada generasi berrikutnya dengan proporsi bentuk hibrid secara berangsur-angsur berkurang. Hasil ini mendukung mekanisme semi konservatif replikasi DNA.

4.3. Transkripsi

Transkripsi (*transcription*) merupakan tahapan pembentukan RNA (mRNA) melalui proses menyalin ulang DNA menjadi RNA rantai tunggal dengan suatu urutan basa komplementer terhadap bagian rantai DNA yang ditranskripsikan (Toha 2011).

Reaksi transkripsi pada sel mahluk hidup ini dapat diringkas dengan persamaan reaksi sebagai berikut:

$$n(NMP)_n + NTP \rightleftharpoons (NMP)_{n+1} + PPi$$

Dimana:
n = jumlah nukleotida
NMP = Nukleotida Monofosfat
$n(NMP)_n$= RNA
NTP = Ribonukleosida 5'-trifosfat (ATP, GTP, UTP, dan CTP)
$(NMP)_{n+1}$ = rantai RNA bertambah panjang
PPi = Pirofosfat anorganik

Transkripsi terjadi dalam empat tahap. Transkripsi sel eukariot lebih kompleks dibandingkan dengan sel prokariot. Perbedaan utama adalah sebagai berikut:

- tiga RNA polimerase berbeda mentranskripsi DNA inti eukariot. Masing-masing mensintesis satu atau lebih jenis RNA khas.
- Promoter eukariot sangat berbeda daripada promoter prokariot. Tidak hanya berbeda pada jenis promoter untuk ketiga RNA polimerase, tetapi perbedaan utama di antara gen pengkode protein. Selanjutnya beberapa promoter eukariot terletak pada posisi *downstream* dari titik awal transkripsi.
- Banyak faktor transkripsi terlibat dalam pengikatan RNA polimerase eukariot ke DNA. Berbeda dengan faktor sigma prokariot, protein ini bukan berkaitan dengan polimerase. Faktor tersebut kebanyakan harus terikat pada DNA sebelum polimerase dapat berikatan pada promoter dan mengawali transkripsi.
- Interaksi protein-protein sangat penting dalam tahap awal transkripsi eukariot. Meskipun beberapa faktor transkripsi mengikat secara langsung pada DNA, banyak ikatan lain pada protein lain, faktor lain atau polimerase sendiri.
- Terminasi transkripsi sering kurang penting daripada penguraian RNA dalam menentukan ujung 3' dari produk RNA.

Transkripsi menyerupai replikasi namun memiliki perbedaan prinsip. Replikasi seluruh urutan nukleotida DNA digandakan seperti DNA induk. Sedangkan pada proses transkripsi tidak semua DNA ditranskripsi menjadi RNA, hanya gen atau kelompok gen yang ditranskripsi. Reaksi polimerisasi RNA berlangsung mengikuti arah ribonukleosida 5'- trifosfat ke ribonukleosida 3'-fosfat. Produk yang terbentuk dari proses ini adalah RNA yang komplemen dengan salah satu rantai DNA dupleks yang menjadi cetakan. Semua produk RNA-nya -dalam berbagai jenis-, berantai tunggal.

Transkripsi gen-gen sel prokariot (DNA kromosom) yang berada dalam satu operon terjadi pada waktu bersamaan menjadi mRNA tunggal sehingga menjamin keberadaan enzim-enzim dalam satu rangkaian reaksi metabolik dalam waktu yang sama. Umumnya hanya satu rantai operon yang mengalami transkripsi, baik transkripsi searah jarum jam atau sebaliknya. Kebanyakan mRNA eukariot, tidak seperti pada sel prokariot, mempunyai deretan panjang A (ekor poli-A) pada ujung-ujung 3'-nya sementara pada ujung 5'-nya terdapat "topi" sisa-sisa 7-metil-guanosin. Ekor poli-A ditambahkan setelah proses transkripsi berakhir menggunakan katalis poli-A sintetase. Sedangkan sisa-sisa metilguanosin pada ujung lima ditambahkan setelah sintesis

transkripsi primer. Kedua ujung ini memberikan perlindungan tambahan pada mRNA eukariot dari serangan enzim-enzim pengurai RNA.

Proses transkripsi DNA mitokondria. Pengamatan terpisah gen-gen tRNA dalam DNA mitokondria yang dilakukan oleh Guiseppe Attardi dkk., mengusulkan suatu model untuk sintesis RNA. Berdasarkan analisis intensif transkripsi molekul RNA dan garis persamaan mereka, dengan urutan pengkode DNA, Attardi mengusulkan bahwa apapun daerah transkripsi tRNA, mereka bertindak sebagai signal pengenal dalam pemecahan enzim nuklease dari molekul RNA poligenik yang disalin dari untai H. Molekul DNA mitokondria manusia tampaknya mempunyai promoter tunggal sehingga seluruh untai H dapat ditranskripsi sebagai transkrip RNA tunggal. Promoter diyakini berada dalam daerah nonkode *D-loop* dimana awal replikasi terletak.

Model pembacaan tRNA dari pengolahan RNA dalam mitokondria manusia menentukan bahwa struktur sekunder tRNA-*loop* mungkin signal pemecahan pada masing-masing ujung dari urutan tRNA. Sekali tRNA-nya dihentikan, transkripsi mRNA dan rRNA yang mengapit tRNA akan dipisahkan pada waktu yang sama. Proses selanjutnya dari transkripsi menghasilkan RNA matang yang berfungsi dalam proses translasi. Dalam tahapan proses ini poliadenilasi transkrip: poli(A) ditambahkan secara *posttranskripsi* pada ujung 3’ transkrip RNA manusia. Pengamatan ini membantu untuk mengusulkan bahwa poliadenilasi merupakan aspek penting dari proses RNA dalam mitokondria manusia.

Urutan basa DNA mitokondria manusia dan transkripsi RNA-nya menyatakan bahwa sejumlah gen mempunyai kodon terminasi tidak lengkap pada ujungnya. Sebuah gen bisa mempunyai 5’-A atau 5’-Au sebagai ujung, serta berbatasan dengan kodon awal gen tetangganya. Melalui *posttranskripsi* penambahan poli A, transkripsi RNA berakhir pada komplemen 3’-U atau 3’-UA dapat diperpanjang dengan memasukkan UAA-3’ sebagai kodon terminasi. Gen mitokondria ragi tidak hanya membawa kodon terminsi lengkap, tetapi juga diikuti dengan urutan penanda nonkode pada ujung 5’-nya. Transkripsi RNA ragi bukan poliadenilat menurut bukti tidak langsung.

Gen-gen penyela dalam ragi ditranskripsi ke dalam mRNA awal yang harus diproses menjadi mRNA matang. Urutan sela dipotong oleh nuklease dan urutan kode diligasi untuk

menghasilkan deretan kodon kolinier berdekatan dengan produk gen. Potr Slonimski dkk., telah mengusulkan bahwa pemotongan urutan penyela memainkan peran dalam menghubungkan secara berurutan ekson untuk menghasilkan RNA transkrip fungsional.

Penelitian ragi berdasarkan gen-gen mitokondria yang telah berubah, menunjukkan bahwa urutan penyela dalam gen harus ada dan harus dihilangkan supaya menghasilkan produk gen fungsional, seperti subunit polipeptida sitokrom oksidase. Ini mengingatkan proses RNA inti eukariot dan fungsinya dalam ekspresi gen fungsional.

Dalam mamalia, gen-gen tRNA mitokondria dapat dilibatkan dalam proses transkripsi, tetapi dalam ragi mereka tidak dilibatkan, DNA mitokondria ragi mengandung kira-kira 5 promoter berbeda, karena genom panjangnya 26-m tidak ditranskripsi dalam RNA poligenik tunggal. Proses transkripsi dan postranskripsi dalam mitokondria ragi sama dengan sistem RNA eukariot dan cukup berbeda dengan proses yang membantu ekspresi gen mitokondria manusia.

4.4. Transkripsi Balik

Transkripsi balik (*reverse transcription*) merupakan proses sintesis DNA dari RNA atau polimerisasi DNA dari RNA. Transkripsi balik menggunakan RNA sebagai cetakan. Reaksi ini merupakan kebalikan dari transkripsi yang umum dilakukan oleh mahluk hidup. Transkripsi balik adalah proses pengaliran informasi genetik dari RNA ke DNA dan bukan dari DNA ke RNA seperti reaksi transkripsi umumnya.

Transkripsi balik pertama kali ditemukan pada organisma virus tertentu. Mekanisme transkripsi balik pertama kali dibuktikan oleh David Baltimore dan Howard Temim tahun 1970. Transkripsi balik adalah proses hayati yang dilakukan oleh virus dalam menginfeksi organisme lain. Virus ini memiliki RNA sebagai materi genetiknya. Virus memiliki kemampuan melakukan transkripsi balik terutama karena adanya enzim transkriptase balik. Enzim ini tidak ditemukan pada organisme non virus.

Transkriptase Balik (*reverse transcriptase*) juga disebut enzim DNA polimerase yang dikendalikan oleh RNA (*RNA-directed DNA polymerase*) adalah enzim yang mengkatalisis pembentukan polimer DNA dari RNA. Enzim ini hanya terdapat pada virus tertentu.

Reverse transcriptase adalah nama trivial enzim yang diberikan oleh ilmuwan Howard Temin dan David Baltimore

tahun 1970. Nama ini diberikan oleh keduanya bersamaan dengan penamaan Retrovirus bagi virus yang mampu membalikkan arah aliran informasi genetik.

Transkriptase balik khas karena menggunakan RNA sebagai cetakan dan bukan DNA. Kemampuan enzim ini dalam mensintesis DNA komplemen dengan cetakan RNA sangat penting dalam teknik kloning cDNA. Enzim ini juga penting dalam proses transposisi (*retrotransposon*) yang dalam mempengaruhi variabilitas sifat-sifat genetik mahluk hidup (terutama virus).

4.5. Translasi

Translasi (*translation*) merupakan kelanjutan dari proses transkripsi untuk mengubah atau menerjemahkan mRNA menjadi polipeptida atau protein. Urutan nukleotida pada mRNA menentukan urutan asam amino polipeptida pada protein. Polinukleotida mRNA terdiri atas kelompok tiga basa berurutan (kodon) yang menyampaikan perintah kepada mesin seluler untuk mensintesis polipeptida atau protein.

Translasi atau biosintesis protein merupakan proses penerjemahan polinukleotida mRNA menjadi protein. Proses ini sangat kompleks dan umumnya terdiri atas tahap aktivasi asam amino, inisiasi rantai polipeptida, pemanjangan rantai polipeptida, terminasi dan pembebasan rantai polipeptida serta tahap pelipatan dan pengolahan.

Biaya energi tersebut sebenarnya lebih tinggi, karena energi metabolit yang dibutuhkan untuk menyusun berbagai komponen mesin translasi tidak dimasukkan dalam perhitungan.

Tahap translasi pada sel prokariot terjadi pada saat proses transkripsi sedang berlangsung, ujung 3’ mRNA sedang ditranskripsi, ujung 5’-nya dapat ditranslasi. Pada sel eukariot terjadi sebaliknya, proses translasinya terjadi bila proses transkripsi (dalam inti) telah selesai dan produk transkripsi tersebut harus diangkut ke sitoplasma untuk melangsungkan proses translasi.

Proses translasi pada mitokondria umumnya menggunakan satuan pendek tRNA dan beberapa kodon daripada sistem sitoplasma. Satuan 24 tRNA nampak cukup untuk translasi mitokondria karena beberapa kodon digunakan dan antikodon tRNA sama dapat berinteraski dengan keempat jenis kodon mRNA. Studi manfaat kodon memiliki informasi penting tentang sistem mitokondria mereka dan persyaratan minimum untuk beberapa sistem translasi.

DNA mitokondria dapat mengkode kira-kira 70 rantai polipeptida dengan berat molekul (BM) 17.000. Proses sintesis protein mitokondria diperkirakan terjadi di dalam organel mitokondria tersebut. Di dalam organel mitokondria ditemukan perlengkapan untuk sintesis protein seperti DNA polimerase yang ditemukan pada membran dalam dan matriksnya, di dalam matriks mitokondria juga ditemukan ribosom 70S dan tRNA, mRNA dan enzim-enzim yang mengkatalisis pembentukan protein-protein tertentu. Selain itu ditemukan juga RNA polimerase yang berperan dalam mensintesis RNA dengan DNA mitokondria sebagai cetakannya. Kenyataan ini menunjukkan bahwa mitokondria memiliki perlengkapan sintesis protein sendiri, yang mungkin diperlukan untuk memenuhi kebutuhan miokondria akan protein-proteinnya.

Beberapa protein mitokondria disintesis oleh enzim-enzim selaput dalam mitokondria, sedangkan protein selaput luar mitokondria disintesis oleh enzim-enzim sitoplasma dan nukleus. Namun demikian sandi genetik sebagian besar protein mitokondria, baik struktural maupun enzim, berada di dalam inti dan bukan di dalam gen mitokondria. Proteinnya disintesis di sitoplasma kemudian dibawa ke mitokondria.

Sintesis protein kloroplas. Sintesis protein kloroplas menggunakan ribosom yang berbeda dengan ribosom mitokondria dan sitoplasma. Ribosom kloroplas mempunyai koefisien sedimentasi 70S dan mengandung dua subunit berukuran sama, 50S dan 30S-jadi ribosom kloroplas mempunyai koefisien sedimentasi yang sama dengan ribosom prokariot.

Subunit besar ribosom kloroplas mengandung kurang lebih 2 spesies rRNA, masing-masing ada dalam salinan : 223S dan 5S. Subunit kecil ribosom kloroplas mengandung satu salinan rRNA 16S. Kebanyakan protein ribosom dibuat pada ribosom sitoplasma sehingga dikode melalui genom inti. Umumnya penelitian yang dilakukan menggunakan *Euglena*, menemukan 9 protein ribosom dibuat di dalam kloroplas dan 12 protein lain dibuat dalam sitoplasma.

Sintesis protein dalam kloroplas sama dengan proses dalam prokariot. tRNA formilmetionil digunakan untuk mengawali semua protein dan reaksi formilasi dikatalis oleh transformilase yang terletak di dalam kloroplas. Kloroplas menggunakan IF dan EF (*Elongation Factor*, faktor elongasi) yang berbeda dengan sistem sintesis protein sitoplasma.

Seperti ribosom mitokondria, ribosom kloroplas juga

resisten terhadap sikloheksimida, yaitu sebuah penghambat ribosom sitoplasma, tetapi sensitif terhadap semua penghambat dalam sintesis protein prokariot. Ribosom mereka sendiri ditemukan bebas dan juga terikat membran dalam kloroplas. Ribosom bebas membuat subunit besar dari enzim ribulosa difosfat dekarboksilase, sementara ribosom yang terikat pada membran diperkirakan membuat protein hidrofobik yang penting dalam fotosintesis. Protein hidrofobik terletak dalam membran kloroplas.

4.6. Pengaturan Ekspresi Genetik

Pengaturan ekspresi gen terjadi pada banyak tingkatan seperti:

- Sekuens DNA (mutasi)-genetik
- Konformasi DNA (struktur fisik)
- Metilasi DNA
- Protein dan modifikasi kromatin (molekul histon dan bukan-histon)
- Faktor-faktor transkripsi dan protein asosiasi
- Regulasi pasca transkripsi pelipatan mRNA, paruh hidup mRNA, pengendalian translasi, protein-RNA, lokalisasi dan aktivitas protein, interaksi protein-protein.

Tingkatan pertama (sekuens DNA) dan terakhir (regulasi pasca transkripsi) termasuk mekanisme pengaturan genetik, sementara tingkatan regulasi ekspresi gen pada tingkat dua hingga lima termasuk mekanisme pengaturan epigenetik. Jalur pengendalian epigenetik pada ekspresi gen seperti sirkular (termasuk dua arah menyebabkan pengaruh) dan dinamis (terbuka pada lingkungan).

Regulasi ekspresi genetik pada sel prokariot dan eukariot berbeda. Prokariot memiliki mRNA polisistronik yang menyandi semua produk gen. Sedangkan eukariot mRNA non polisistronik. Meskipun demikian ada kondisi yang dapat disetarakan antara keduanya, yakni sintesis poliprotein.

4.7. Pengaturan Epigenetik

Regulasi epigenetik mengontrol kisaran luas perubahan gen yang diwariskan, namun dapat dibalikkan. Ini menghasilkan tingkat tambahan informasi yang ditransmisikan dan keanekaragaman ekspresi gen di banyak organisme. Ini terlibat dalam pertahanan terhadap molekul DNA dan RNA yang mengganggu, dalam stabilisasi genom, dan dalam regulasi

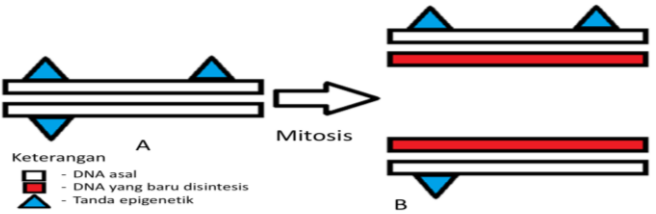
perkembangan dan morfologi.

Ekspresi gen pada genom besar bergantung pada kontrol transkripsi gen jangka panjang. Daerah regulasi yang distal, termasuk *enhancers*, *silencers* dan *boundary elements*, mengalami perubahan epigenetik dinamis selama diferensiasi seluler. Perbandingan sel ES *murine* dan sel induk progenitor ES yang diturunkan berasal dari hampir 20.000 lokasi distal yang kehilangan tanda aktif H3K4me1 dan me2 pada diferensiasi dan nomor serupa yang mendapatkan metilasi H3K4. Dalam semua kasus, perubahan metilasi histon disertai dengan perubahan metilasi DNA. Meskipun sebagian besar situs distal ini saling tumpang tindih dengan daerah yang sangat dilestarikan, relevansi fungsional mereka perlu diselidiki lebih lanjut.

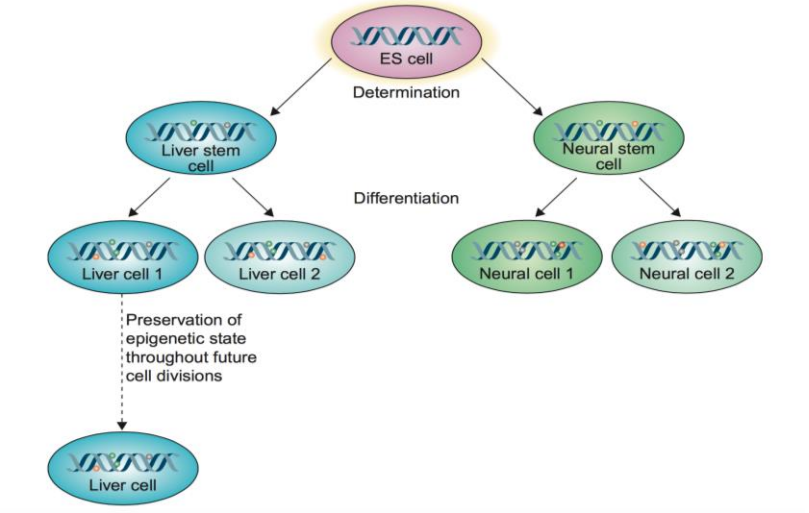
Imprinting (perekaman atau pencetakan) genom adalah mekanisme di mana satu ekspresi alel berbeda bergantung pada orang tua mana yang diwarisi. Ini menyiratkan bahwa gen yang merekam berbeda dalam telur atau sperma, atau mungkin terlihat berbeda pada zigot awal. Perekaman dilakukan selama pengembangan sel kuman menjadi sperma atau telur (Reik & Walter 2001). Gen yang merekam berfungsi sebagai haploid yang membuatnya lebih rentan terhadap efek mutasi negatif (Jirtle & Weidman 2007). Akibatnya, mutasi tunggal bisa mengubah epigenom. Epigenom juga bisa berubah melalui stimulasi oleh lingkungan. Penghapusan atau mutasi pada gen yang merekam sering dikaitkan dengan penyakit, seperti kanker, obesitas, asma, diabetes serta beberapa kelainan perkembangan dan perilaku (Jirtle & Weidman 2007).

Ada 161 gen tercetak yang terdeteksi pada tikus, manusia, babi, domba, tikus, anjing dan ternak. Sebagian besar gen yang terekam secara keseluruhan direkam secara patologis (~ 50,3%) dan banyak gen yang tercetak saat ini hanya didefinisikan pada manusia dan/atau tikus. Semua gen yang diketahui terekam juga ditemukan pada tikus atau manusia, namun hanya 29 yang tercetak pada kedua spesies tersebut (Morison dkk. 2005). Sebagian besar pertama ditemukan pada spesies ini dan kemudian dipelajari pada spesies lainnya. Beberapa ilmuwan berpendapat bahwa sampai 600 gen tikus mungkin terekam (Luedi dkk. 2005). Jumlah total gen yang terekam dalam ternak adalah 19 dan sebagian besar ditemukan pada babi. Lainnya mengacu pada isoform *dependent* dan tidak diketahui. Dengan demikian, kemungkinan gen tambahan terekam akan didefinisikan dalam genom di masa depan.

Mekanisme pemeliharaan epigenetik menentukan perbedaan pewarisan secara mitosis potensi ekspresi gen tanpa mengubah urutan DNA primer.



Gambar 4.1. Mekanisme pemeliharaan tanda epigenetik. Gambar menunjukkan bagaimana tanda epigenetik dapat dipertahankan dalam epigenom sel individu selama mitosis. (A) kromosom asli mengandung tanda epigenetik pada kedua kromatid, dan pada (B) kedua kromosom anak mengandung beberapa tanda epigenetik dari kromosom ibu karena sifat mitosis yang semi-dilestarikan. Sumber: Osborne (2017).



Gambar 4.2. Memori pada tingkat sel. Semua sel embrio mulai dengan genotipe dan fenotipe identik. Sinyal eksternal memicu peristiwa perkembangan yang mengarah pada diferensiasi sel. Sel-sel dewasa menjadi yang berbeda secara fenotip, tetapi memiliki genotip yang tetap identik. Perbedaan dalam ekspresi gen bertahan dalam menghadapi berbagai pembelahan sel, yang menunjukkan bahwa mereka mandiri. Perubahan ini perkembangan diinduksi dalam ekspresi gen dalam sel matang dimediasi oleh regulasi epigenetik ekspresi gen. Diadaptasi dari Levenson & Sweatt (2005).

Transfer tanda epigenetik dari sel induk ke sel anak dalam jaringan somatik. Ini menjelaskan bagaimana tanda-tanda ini dapat dipertahankan pada individu, tetapi tidak bagaimana mereka menyebar ke generasi berikutnya. Embrio mamalia mengalami dua siklus utama pemrograman ulang epigenetik termasuk periode perkembangan sel benih dan praimplantasi.

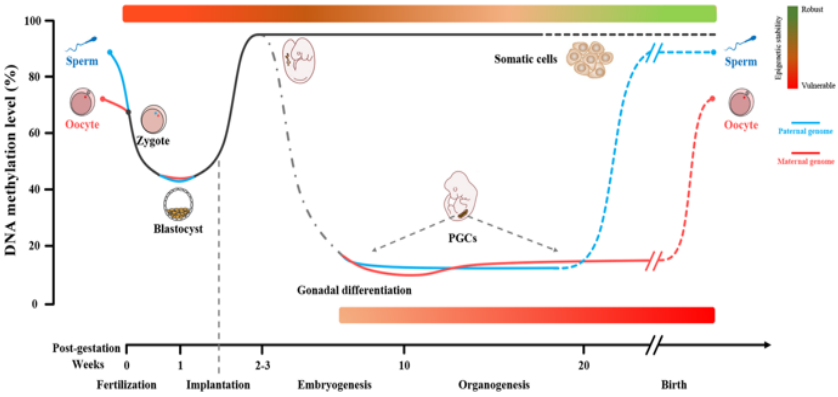
Tema umum semua definisi Epigenetik adalah mekanisme untuk menyimpan dan melestarikan "memori" pada tingkat sel. Fenomena katalis yang memfokuskan perhatian pada mekanisme ini adalah pembelahan sel. Hal ini jelas dari studi perkembangan yang memerlukan mekanisme untuk mentransfer informasi yang menyangkut keadaan berbeda sel dari sel induk ke sel turunan; fenotipe harus dilestarikan melalui banyak pembelahan sel berikutnya.

Mekanisme memori selular tidak bergantung pada perubahan dalam urutan DNA. Hal ini luar biasa: sel syaraf dan sel hati, misalnya, berbeda dari sel induk yang sama primordial embrio dan memiliki urutan DNA yang sama dalam individu. Oleh karena itu, mekanisme melestarikan diri untuk diferensiasi, yang berasal saat sel induk yang sama membagi, tidak bisa menjadi perubahan dalam urutan DNA. Fenotip yang berbeda dari masing-masing sel dipelihara oleh mekanisme epigenetik yang dapat dideteksi dalam pola ekspresi mRNA dan protein dalam setiap sel.Tanda-tanda epigenetik juga dapat dilestarikan dalam kromatid putri mereka selama meiosis, sehingga semua gamet membawa tanda epigenetik dari individu asal. Namun, banyak dari tanda-tanda ini dihilangkan selama proses pembentukan gamet. Sekarang dipahami bahwa beberapa gen dilindungi dari proses demetilasi ini, menghasilkan tanda yang dipertahankan dalam epigenom gamet mereka (Giuliani dkk. 2015). Modifikasi histon dikenal sebagai kunci untuk mengidentifikasi area genom keturunan untuk metilasi setelah pembuahan gamet (Samson dkk. 2014).

4.8. Program Ulang Epigenetik saat Embriogenesis

Setelah pembuahan, demetilasi dramatis terjadi pada embrio awal. Menurut Guo dkk. (2015) dan Vaiserman (2015) Jumlah metilasi dalam sperma (86%, median) dan dalam oosit (72%, median) dengan cepat berkurang dan mencapai tingkat minimum (43%, median) dalam massa sel bagian dalam (ICM) dari embrio tahap blastocyst awal (32-64 sel). Dalam proses ini, pola metilasi spesifik gamet awal yang diwarisi dari orang tua

serta modifikasi epigenetik yang diperoleh dihapus, sementara daerah yang dimetilasi dalam gen yang tercetak secara akurat dipertahankan, yang sangat penting untuk pembentukan pluripotensi. Sebelum demetilasi selebar genom, transformasi yang luar biasa dari genom paternal terjadi dalam sitoplasma telur, di mana protamin dari kromatin sperma digantikan oleh histon asetat, menunjukkan bahwa demetilasi dapat dikaitkan dengan remodeling kromatin (Reik dkk. 2001).



Gambar 4.3. Skema dinamika metilasi DNA dan stabilitas epigenetik selama gametogenesis dan embriogenesis pada manusia. Pemograman ulang metilom DNA dalam sel benih: sel benih primordial (*primordial germ cell*, PGC) pada manusia menjadi terdetilasi pada awal pengembangan; dari diferensiasi gonad menjadi gametogenesis, metilasi DNA sel spermatosit dan oosit meningkat secara bertahap sampai pembuahan, di mana titik sperma mencapai tingkat metilasi yang lebih tinggi daripada oosit. Pemrograman ulang metilom DNA selama perkembangan embrionik: setelah pembuahan, dalam minggu pertama, tingkat metilasi zigot berkurang ke tingkat terendah pada periode blastokista awal, di mana metilasi DNA genom ayah mencapai tingkat yang lebih rendah; selanjutnya, metilasi de novo terjadi dalam garis keturunan sel somatik, sampai mereka berkembang menjadi sel somatik yang matang dengan tingkat metilasi yang stabil. Stabilitas epigenetik selama pengembangan: stabilitas epigenetik sebanding dengan tingkat metilasi DNA. Garis biru mewakili genom ayah. Garis merah menunjukkan genom ibu. Garis putus-putus berwarna abu-abu menunjukkan sel somatik matang. Dari merah ke hijau, menandakan dari rentan ke kuat epigenome. PGC, sel benih primordial (Li dkk. 2019).

Sebuah studi menemukan bahwa setelah tahap dua sel, demetilasi yang terjadi dalam genom ayah jauh lebih cepat dan menyeluruh daripada dalam genom ibu, dan metilasi genom ibu yang lebih tinggi ini dipertahankan sampai tahap pasca implantasi, terutama pada tahap ekstra-implantasi embrionik villus (Zhu dkk. 2018).

Temuan ini menunjukkan bahwa metilom DNA terdistribusi secara asimetris dalam genom ibu dan ayah. Sebaliknya, dibandingkan dengan genom ayah, genom ibu dapat berkontribusi lebih banyak memori metilasi DNA untuk embrio awal; dengan demikian, faktor lingkungan yang merugikan seperti polutan, virus dan malnutrisi lebih mungkin untuk mengubah pola metilasi dalam genom ibu selama gametogenesis yang mengarah ke displasia akut dan kerentanan penyakit di kemudian hari. Perlu dicatat bahwa demetilasi dan metilasi de novo menjaga keseimbangan dinamis sebelum metilasi global embrio awal mencapai tingkat terendah pada tahap blastula (Zhu dkk. 2018). Setelah implantasi, gelombang pertama metilasi de novo terjadi (Jirtle & Skinner 2007), dan pola metilasi DNA dibangun kembali oleh DNMT pada tahap blastokista. Anehnya, bagaimanapun, waktu remethylating epigenome paternal lebih awal daripada yang maternal, di antaranya H19 adalah contoh khas (Davis dkk. 2000). Pada usia sekitar 2-3 minggu, sel-sel dalam embrio manusia secara bertahap berkembang menjadi sel somatik matang dengan tingkat metilasi yang relatif stabil (Guo dkk. 2015).

4.9. Program Ulang Epigenetik saat Gametogenesis

Human primordial germ cell (PGC) diproduksi pada tahap awal perkembangan embrionik. PGC adalah nenek moyang embrionik dari oosit dan sperma (Vaiserman 2015), yang dapat mentransmisikan informasi genetik kepada keturunan dan menjaga kelanjutan spesies. Dalam keadaan normal, penanda metilasi DNA pada DNA genom dari sebagian besar jaringan dan organ dalam embrio pasca-implantasi pada dasarnya akan tetap stabil, sedangkan metilom DNA pada PGC akan mengalami eliminasi masif dan rekonstruksi kedua, yang jauh lebih teliti daripada gelombang pertama dalam embrio preimplantasi (Guo dkk. 2015). Sekitar 10-11 minggu setelah kehamilan, metilasi DNA global dari PGC menurun drastis dari lebih dari 90% pada embrio pasca-implantasi awal menjadi masing-masing hanya 7,8% dan 6,0% pada PGC pria dan wanita, masing-masing (Guo dkk. 2015).

Meskipun memori metilasi DNA di sebagian besar wilayah PGC benar-benar terhapus, beberapa sekuens berulang masih mempertahankan tingkat metilasi residu yang lebih tinggi, terutama sekuens yang lebih muda secara evolusioner dan satelit alfa [Guo dkk. 2015, Kobayashi dkk. 2013), yang menyarankan dasar bagi epigenetik transgenerasional yang potensial. Setelah periode hipometilasi, remetilasi sel kuman jantan terjadi selama perkembangan embrionik akhir, sedangkan metilasi de novo pada sel kuman betina terjadi setelah kelahiran, karena proses perkembangan yang berlarut-larut. Telah terbukti bahwa metilasi DNA global sel sperma manusia lebih tinggi dari pada pada oosit (Guo dkk. 2015). Ada tiga kemungkinan tujuan pemrograman ulang dalam sel benih: pengaturan ulang jejak, yang terutama terjadi pada spesies dengan pencetakan (Reik dkk. 2001); penghapusan modifikasi epigenetik yang diperoleh dipengaruhi oleh faktor-faktor lingkungan endogen dan eksogen individu; dan mengurangi laju mutasi yang disebabkan oleh demetilasi aktif dan inaktivasi kromosom X (Lessing & Lee 2013).

4.10. Program Ulang Epigenetik pengembangan lanjut

Adaptasi janin, sebuah konsep yang muncul dalam beberapa tahun terakhir, menafsirkan peran regulasi epigenetik kemudian dalam pengembangan, yang dipisahkan dari embriogenesis dan implantasi awal. Dalam konteks ini, modifikasi epigenetik yang halus memungkinkan genotipe janin untuk merespons berbagai faktor lingkungan perkembangan. Meskipun kehamilan dini adalah periode yang paling rentan bagi janin, harus dicatat bahwa stimulasi lingkungan pada perkembangan embrionik akhir, masa bayi, dan anak usia dini juga dapat memiliki implikasi kesehatan jangka panjang dalam kehidupan selanjutnya (Park dkk. 2017). Penelitian telah menunjukkan bahwa diet tinggi lemak (HFD) yang ditambahkan pada masa dewasa menyebabkan perubahan metilasi skala besar pada otot rangka (Jacobsen dkk. 2012). Suplementasi asam folat selama periode peri-pubertas telah terbukti menginduksi hipermetilasi gen PPARα dan penurunan aktivitas DNMT (Ly dkk. 2011). Selain itu, tikus post-weaning yang dilengkapi dengan diet kekurangan donor metil menunjukkan kehilangan permanen pencetakan IGF2, disregulasi ekspresi mRNA, dan hipometilasi proto-onkogen seperti c-Myc dan c-Ras (Waterland dkk. 2006). Semua penelitian ini menunjukkan bahwa plastisitas epigenom manusia juga dapat bertahan hingga dewasa (Jacobsen dkk. 2012) dan mekanisme

epigenetik terlibat dalam adaptasi seumur hidup (Lillycrop & Burdge 2015).

Daftar Pustaka

Davis TL, Yang GJ, McCarrey JR, Bartolomei MS. 2000. The H19 methylation imprint is erased and re-established differentially on the parental alleles during male germ cell development. Hum Mol Genet. 9(19):2885–94.

Giuliani C, Bacalini MG, Sazzini M, Pirazzini C, Franceschi C, Garagnani P, Luiselli D. 2015. The Epigenetic sideof human adaptation: hypotheses, evidences and theories, Annalsof Human Biology, 42 (1), 1–9.

Guo F, Yan L, Guo H, Li L, Hu B, Zhao Y, Yong J, Hu Y, Wang X, Wei Y, Wang W, Li R, Yan J, Zhi X, Zhang Y, Jin H, Zhang W, Hou Y, Zhu P, Li J, Zhang L, Liu S, Ren Y, Zhu X, Wen L, Gao YQ, Tang F, Qiao J. 2015. The transcriptome and DNA methylome landscapes of human primordial germ cells. Cell. 161(6):1437–52.

Jacobsen S, Brøns C, Bork-Jensen J, Ribel-Madsen R, Yang B, Lara E, et al. 2012. Effects of short-term high-fat overfeeding on genome-wide DNA methylation in the skeletal muscle of healthy young men. Diabetologia 55(12):3341–9.

Jirtle RL, Skinner MK. 2007. Environmental epigenomics and disease susceptibility. Nature Reviews Genetics 8, 253-262.

Jirtle RL, Weidman JR. 2007. Imprinted and more equal. American Scientist 95, 143–149.

Kobayashi H, Sakurai T, Miura F, Imai M, Mochiduki K, Yanagisawa E, et al. 2013. High-resolution DNA methylome analysis of primordial germ cells identifies gender-specific reprogramming in mice. Genome Res. 23(4):616–27.

Lessing DMC, Lee JT. 2013. X chromosome inactivation and epigenetic responses to cellular reprogramming. Annu Rev Genomics Hum Genet.14:85–110.

Levenson JM, Sweatt JD. 2005. Epigenetic mechanisms in memory formation. Nat Rev Neurosci 6(2):108–118

Li S, Chen M, Li Y, Tollefsbol TO. 2019. Prenatal epigenetics diets play protective roles against environmental pollution. Clinical Epigenetics 11:82 https://doi.org/10.1186/s13148-019-0659-4

Lillycrop K, Burdge G. 2015. Maternal diet as a modifier of offspring epigenetics. J Dev Orig Health Dis.6(2):88–95.

Luedi PP, Hartemink AJ, Jirtle RL. 2005. Genome-wide prediction

of imprinted murine genes. Genome Res 15: 875–884.
Ly A, Lee H, Chen J, Sie KK, Renlund R, Medline A, et al. 2011. Effect of maternal and postweaning folic acid supplementation on mammary tumor risk in the offspring. Cancer Res. 71(3):988–97.
Morison IM, Ramsay JP, Spencer HG. 2005. A census of mammalian imprinting. Trends Genet 21: 457–465.
Osborne A. 2017. The role of epigenetics in human evolution. Bioscience Horizons: The International Journal of Student Research 10. hzx007.
Park J-H, Kim S-H, Lee MS, Kim M-S. 2017. Epigenetic modification by dietary factors: implications in metabolic syndrome. Mol Asp Med. 54:58–70.
Reik W, Walter J. 2001. Genomic Imprinting: Parental influence on the genome. Nature Reviews Genetics 2: 21-32. https://www.reed.edu/biology/courses/BIO431S05_2013/suggested_reading/Reik_Walters_2001.pdf
Reik W, Dean W, Walter J. 2001. Epigenetic reprogramming in mammalian development. Science. 2001;293(5532):1089–93.
Samson M, Jow MM, Wong CC, et al. 2014. The specification andglobal reprogramming of histone Epigenetic marks during gameteformation and early embryo development in C. elegans,PLoSGenetics, 10 (10), e1004588
Toha AHA. 2011. Ensiklopedia Biokimia dan Biologi Molekuler. Penerbit EGC. Jakarta. 900p.
Vaiserman A. 2015. Epidemiologic evidence for association between adverse environmental exposures in early life and epigenetic variation: a potential link to disease susceptibility? Clin Epigenetics. 7(1):96.
Waterland RA, Lin J-R, Smith CA, Jirtle RL. 2006. Post-weaning diet affects genomic imprinting at the insulin-like growth factor 2 (Igf2) locus. Hum Mol Genet. 15(5):705–16.
Zhu P, Guo H, Ren Y, Hou Y, Dong J, Li R, et al. 2018. Single-cell DNA methylome sequencing of human preimplantation embryos. Nat Genet. 50(1):12.

Bab 5 Epigenetik Manusia

Manusia adalah mahluk hidup bersel banyak dan kompleks. Setiap sel memiliki genom yang sama meskipun berasal dari berbagai jenis sel. Munculnya berbagai jenis sel dari genom yang sama berhubungan dengan epigenom. Bagian ini mengulas komponen epigenom pada manusia.

5.1. Justifikasi

Manusia menyimpan triliunan "mahluk hidup" dalam tubuh. Bukan mengacu pada mikroorganisme dalam usus, tetapi lebih pada sel-sel yang kita anggap milik kita. Masing-masing sel ini, tertanam dalam lingkungan yang mendukung, mempertahankan cara hidup yang rumit dan unik. Jika kita mengamatinya melalui mikroskop, tampak bahwa sel-sel tersebut sebagai organisme yang jauh terkait. Secara fenotip satu jenis sel dapat berbeda dari yang lain.

Semua sel dalam tubuh manusia diturunkan dari satu sel (zigot) dengan genom tunggal. Dan sama seperti ratusan jenis sel yang berbeda muncul dari satu zigot itu, demikian juga, memiliki entitas multiseluler, terorganisir rumit yang kita tahu seperti paru-paru, jantung, mata, ginjal, dan pankreas, bersama dengan semua organ kita yang lain. Sangat saling tergantung seperti ini, masing-masing adalah dunia organik yang berfungsi dengan karakter yang sama sekali berbeda.

Awalnya fakta-fakta perkembangan ini dianggap menghadirkan masalah (sebagian besar diabaikan) untuk pandangan kehidupan yang berpusat pada gen. Ahli biologi perkembangan, Frank Lillie, mengatakan pada tahun 1927 tentang perbedaan antara "gen yang tetap sama sepanjang hidup." sejarah "suatu organisme, dan proses perkembangan yang" tidak pernah diam dari kuman sampai usia tua ". Dalam pandangannya, "mereka yang ingin menjadikan genetika sebagai dasar fisiologi perkembangan harus menjelaskan bagaimana suatu kompleks yang tidak berubah dapat mengarahkan jalannya aliran perkembangan yang tertata".

Aliran perkembangan yang teratur ini, tentu saja, termasuk generasi dari ratusan jenis sel yang berbeda dalam

tubuh. Sulit untuk memahami bagaimana "cetak biru" genom tunggal - atau cara lain untuk menafsirkan urutan genetik tetap - dengan sendirinya dapat memberikan dasar sebab akibat yang pasti untuk ratusan cara hidup yang sangat berbeda secara radikal ini. Jika cetak biru itu kompatibel dengan semuanya, apakah kita memiliki alasan kuat untuk berpikir bahwa itu secara mendasar menentukan satu jenis sel, atau organ, apalagi semuanya bersama-sama? Orang mungkin berharap bahwa faktor-faktor lain mengarahkan proses perkembangan menuju hasil-hasil tertentu dari jenis yang berbeda.

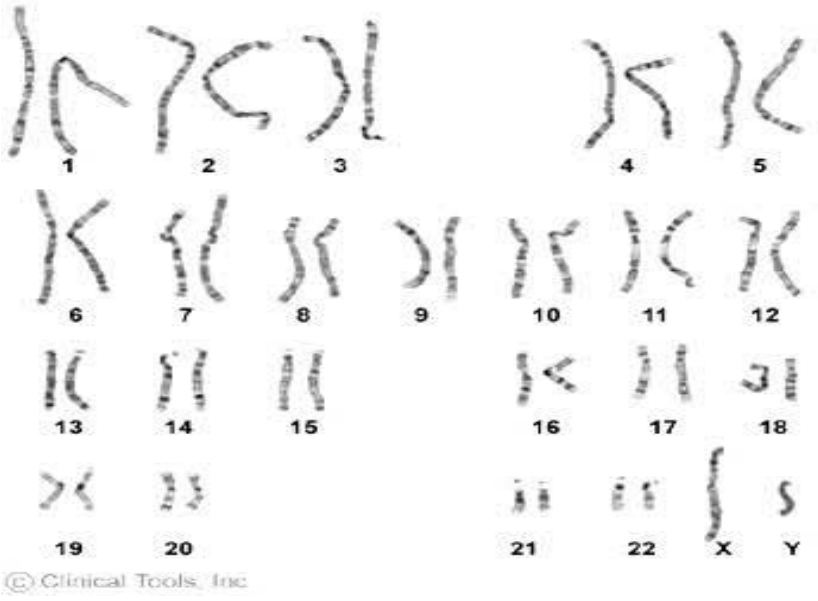
Pemahaman yang lebih seimbang muncul ketika menyaksikan cara setiap sel menampilkan karakternya melalui kehidupannya secara keseluruhan. Karakter itu, dalam semua kekayaan kualitatifnya, entah bagaimana tampaknya menentukan. DNA terperangkap dalam cara hidup yang mulus dan integral. Ketika kita memahami sifat integral ini, kita dengan cepat menyadari bahwa gagasan DNA sebagai penentu sebab-akibat penting dari keseluruhan adalah sesuatu yang mustahil. Ketika jenis sel hati tertentu melewati garis turunannya, ia harus mempertahankan seluruh organisasinya dengan cara yang koheren dan terarah dari satu generasi sel ke generasi berikutnya. Ini juga harus menghasilkan dan mengatur pertunjukan rumit dari kromosomnya.

Genom manusia adalah kumpulan lengkap DNA–sekitar 3 miliar pasang basa - yang membuat setiap individu unik. Proyek Genom Manusia selesai pada tahun 2003 dan mengarah identifikasi semua gen manusia. Namun, pertanyaan mendasar yang belum terjawab adalah bagaimana gen berfungsi dan bagaimana mereka diatur? Epigenetik dapat memberikan banyak jawaban penting. Epigenetik mencakup semua proses yang menyebabkan perubahan diwariskan dalam ekspresi gen sebagai sel membelah, sedangkan epigenomika mengacu analisis perubahan epigenetik di seluruh genom dalam sel atau seluruh organisme.

Genom manusia memiliki panjang kurang lebih 3200 Mega basa (Mb). Di antara panjang genom tersebut, 1200 Mb merupakan sekuens gen dan terkait gen dan sisanya sekitar 2000 Mb merupakan DNA antar gen. Beberapa diantaranya telah dikeompokkan dalam ulangan lebar genom (1400 Mb) dan daerah antar gen lain (600 Mb). Pada ulangan lebar genom terdapat elemen-elemen seperti *Long interspersed nuclear element* (LINE) atau elemen inti selingan panjang, *Short interspersed nuclear*

element (SINE) atau elemen inti selingan pendek, elemen *long terminal repeat* (LTR) atau ulangan ujung panjang, dan Transposon. Pada daerah antar gen lain terdapat mikrosatelit dan daerah antar gen yang bervariasi. Misteri ini masih perlu dipelajari.

Gen-gen manusia berada dalam 46 kromosom di dalam inti sel (kecuali pada sel-sel reproduksi).



Gambar 5.1. Karyotype jantan (http://www2.le.ac.uk/departments/genetics/vgec/schoolscolleges/topics/dna-genes-chromosomes)

Kromosom 1 adalah kromosom paling besar dan tiga kali lebih besar daripada kromosom 22. Pasangan kromosom ke-23 adalah dua kromosom khusus, X dan Y, yang menentukan jenis kelamin manusia. Kromosom betina terdiri atas dua X (XX) dan kromosom jantan terdiri atas sebuah X dan sebuah Y (XY). Satu anggota setiap pasang kromosom berasal dari ibu (melalui sel telur); satu anggota dari setiap pasang berasal dari ayah (melalui sel sperma).

Setiap kromosom adalah molekul yang sangat panjang, sehingga perlu dibungkus erat oleh protein untuk kemasan efisien. Dengan munculnya teknik-teknik baru dalam analisis DNA, kita dapat melihat kromosom lebih detail. Sedangkan pemetaan sitogenetika memberikan pandangan sekilas dari

kromosom, metode yang lebih modern menunjukkan DNA pada resolusi yang lebih tinggi. *The Human Genome Project* bertujuan untuk mengidentifikasi dan mengurutkan ~ 30.000 gen dalam genom DNA manusia.

Tabel 5.1. Genom kromosom manusia

Kromosom	Jumlah Gen	Jumlah nukleotida (pb)	Jumlah yang telah ditentukan (%)
1	>3000	>240 juta	~90
2	>2500	>240 juta	~95
3	±1900	±200 juta	~95
4	±1600	±190juta	~95
5	±1700	±180juta	~95
6	±1900	±170juta	~95
7	±1800	>150 juta	~95
8	>1400	>140 juta	~95
9	>1400	>130 juta	~85
10	>1400	>130 juta	~95
11	±2000	>130 juta	~95
12	>1600	>130 juta	~95
13	±800	>110 juta	~80
14	±1200	>100 juta	~80
15	±1200	±100 juta	~80
16	±1300	±90 juta	~85
17	>1600	±80 juta	~95
18	>600	>70 juta	~95
19	>1700	>60 juta	~85
20	>900	>60 juta	~90
21	>400	>40 juta	~70
22	>800	>40 juta	~70
X	>1400	>150 juta	~95
Y	>200	>50 juta	~50

Sumber: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22266/

Panjang DNA dalam satu sel manusia dapat mencapai 2 m, dengan total semua DNA memiliki panjang 2x1013 m atau 2x1010 km. Ahli lain menyebut panjang total DNA manusia adalah sekitar 3.000.000 pb. Sebelum mulai HGP, kebanyakan ilmuwan memperkirakan bahwa jumlah total gen manusia antara 80.000 hingga 100.000 gen. Jumlah total gen manusia secara luas diperkirakan dapat mencapai 100.000 gen (Aparicio 2000). Ternyata setelah merampungkan proyek HGP tahun 2001, para

ilmuwan menyatakan bahwa genom DNA manusia hanya antara 30.000 sampai 35.000 gen (Ewing & Green 2000).

Hasil terbaru dari urutan DNA genom manusia telah memberikan gambaran lebih akurat tentang ukuran dan kompleksitas genom manusia. Tahun 2008, jumlah total gen manusia berbeda diperkirakan antara 20.000 sampai 25.000 gen.

Genom manusia telah sepenuhnya diurutkan untuk semua tujuan praktis, namun masih ada ratusan kesenjangan dalam urutan. Selain itu, masih ada banyak celah di bagian heterokromatik dari genom yang jauh lebih sulit untuk urutan karena banyak pengulangan dan fitur urutan keras lainnya. Berikut adalah data genom kromosom manusia.

Jika angka ini bisa dipercaya, maka manusia hanya memiliki tujuh kali lebih banyak dari gen ragi, 2,5 kali banyak dengan lalat *Drosophila melanogaster* dan kurang dari dua kali banyak cacing nematoda. Angka ini bisa jadi berubah seiring dengan perkembangan penelitian genetik molekuler dan meningkatnya pemahaman tentang genom. Meskipun tidak mungkin jumlahnya akan melampau 50.000 gen.

Proyek *Human Genome* mulai pada tanggal 1 Oktober. Bagian awal proyek (1991-1995) yang dikepalai oleh James Watson ini memiliki beberapa tujuan jangka pendek yang sebagian di antaranya dicantumkan di bawah ini. Banyak dari tujuan ini telah dicapai, termasuk telah ditentukannya semua urutan nukleotida manusia.Tercapainya tujuan ini telah memberi dampak pada berbagai bidang kehidupan manusia. Implikasi medis proyek ini adalah dihasilkannya informasi latar belakang yang sangat menakjubkan dan tidak ternilai harganya oleh proyek untuk mengungkapkan dasar-dasar molekuler serta pengobatan pelbagai kelainan genetik. Dalam pandangan Watson, “proyek ini akan memberikan penjelasan molekuler bagi ilmu pengetahuan biokimia kesehatan dan penyakit.”

Selain itu percabangan proyek genom manusia telah digunakan untuk menggali seluruh sistem biologi. Pada tahun 1995, seluruh rangkaian genom dua bakteri, *H. influenzae* dan *Mycoplasma genitalium* telah dilaporkan oleh dua tim peneliti yang keduanya dipimpin oleh Craig Venter.

Lebih dari 30 juta pasang basa genom manusia adalah dinukleotida CG (CpG). Sisi CpG adalah target untuk metilasi, yang berikatan kovalen dari gugus metil ke posisi 5 'dari sitosin (C). Pola metilasi CG berkorelasi dengan pola membungkam transkripsi yang diamati pada 60-90% dari gen-gen manusia

(Nakao 2001).

Metilasi posisi karbon 5‘ sitosin pada genom manusia terjadi oleh aktiivitas kelompok enzim DNA metiltransferases. Metilasi ini membentuk 5-metilsitosin (5-mC), yang hadir di sekitar 4% -6% dari basa sitosin genom manusia. Metilasi DNA sebagian besar terjadi dalam dinukleotida CpG, meskipun metilasi di luar konteks CpG telah dilaporkan dalam DNA manusia. Nukleotida CpG ada di seluruh genom. CpG yang terletak di daerah promotor gen biasanya berbanding terbalik dengan transkripsi gen karena pengikatan metil-CpG mengikat protein sehingga menghalangi transkripsi.

5.2. Konsep

Warisan epigenetik pada manusia masih menjadi tantangan secara khusus. Manusia memiliki rentang hidup lama, membuatnya memerlukan waktu untuk menjejaki generasi kompleks. Manusia memiliki keragaman genetik lebih besar dibandingkan jenis tanaman laboratorium, membuatnya sulit untuk mengatur perbedaan genetik. Pertimbangan etik membatasi jumlah manipulasi percobaan yang dapat dibuat. Tetapi kita memiliki beberapa petunjuk yang mengusulkan bahwa epigenetik terjadi pada manusia. Genetikawan telah menganalisis 200 tahun nilai catatan panenan dari kota kecil di Swedia. Mereka melihat hubungan antara ketersediaan makanan (panen besar atau kecil) dalam satu generasi dan insiden penyakit diabetes dan hati pada generasi berikut.

Manusia berkembang dari satu sel menjadi organisme multiseluler kompleks yang tersusun dari berbagai variasi sel. Variasi sel ini diatur dengan ketat namun belum sempurna dan bersifat plastis. Pengaturan variasi sel ini diturunkan dari kedua orang tua serta pemprograman di luar kode variasi orang tua. Pemprograman epigenetik salah satunya. Pemprograman ini dapat terlibat dalam pemprograman variasi pola ekspresi gen. Pemprograman epigenetik ini melibatkan beberapa tingkat pengaturan yang memiliki penanda primer dan sekunder berupa perubahan kovalen DNA (metilasi dan hidroksimetilasi dari sitosin pada dinukleotida CpG) dan protein yang berkaitan dengan DNA (histon metilasi, asetilasi, ubiquinasi, dan fosforilasi). Pengaturan ini mempengaruhi struktur dan fungsi pada area genom seperti promotor gen, keseluruhan kromosom, dan keseluruhan genom (Klose & Bird 2006, Okada dkk. 2010).

Pemprograman epigenetik menurut Hollingsworth dkk.

(2008) terpicu dan menyediakan plastisitas ekspresi gen sebagai respon terhadap perubahan lingkungan. Lebih lanjut disebutkan bahwa kemampuan adaptasi ekspresi gen dapat menguntungkan karena proses adaptasi manusia serta proses evolusi terhadap lingkungan dapat berlangsung lebih cepat. Namun kemampuan ini juga dapat menjadi bumerang, seperti pada penyakit alergi, karena paparan terhadap lingkungan yang potensial dapat menyebabkan maladaptasi.

5.3. Usia Produktif

Sel manusia melanjutkan untuk mendengar signal bahkan dalam usia tua. Signal lingkungan mendorong perubahan dalam epigenom, membuat sel merespon secara dinamis dunia luar. Signal internal meneruskan aktifivitas yang perlu untuk memelihara tubuh, seperti sel darah dan kulit dan memperbaiki jaringan dan organ rusak termasuk dalam motivasi untuk bekerja keras.

Masih ingat Jamie Vardy, striker Leicester City? Vardy menjalani debut Premier League pada usia 27 tahun. Usia yang terbilang tidak produktif pada sepak bola. Jika hingga usia 27 tahun belum pernah merasakan bermain di kasta tertinggi, tampaknya takdir sudah ditentukan; Anda gagal. Namun, perjalanan karir Vardy menunjukkan cerita yang berbeda. Vardy mencatat sejarah sebagai pemain pemegang rekor 11 gol dalam sebelas laga beruntun di Premier League. Dia melampaui rekor Ruud van Nistelrooy ketika membela Manchester United pada 2003.

Di Inggris, sejak 1990-an hingga sekarang, dipercaya bahwa karir seorang pemain profesional sudah ditentukan jika belum direkrut klub pada usia 18 tahun atau paling lambat 20 tahun. Lebih baik, mereka mencari pekerjaan luar sepak bola atau tetap bermain, tetapi di level semipro sambil mengerjakan hal lain di luar sepak bola. Sebab, terlalu telat untuk mengawali di atas usia itu untuk menggapai *Primier League*.

Pada usia 16 tahun, akademi sepak bola mulai menilai dan menakar seorang berbakat atau tidak. Apakah seorang pemain akan mampu mencapai kasta teratas yang artinya menghasilkan uang buat akademi atau tidak. Saat itu, Vardy dianggap tidak layak oleh Sheffield Wednesday. Dia terlalu kurus dan terlalu pendek. Dia pun akan sulit bersaing sebagai seorang striker.

“Saat saya dikeluarkan dari Sheffield Wednesday, klub yang saya dukung sepanjang hidup, itu sungguh menjadi pukulan

yang sangat telak', ujar Vardy. "Itu membuat saya berpikir, sepak bola tampaknya bukan untuk saya," tambahnya.

Karena terpukul setelah "*Drop Out*" ("putus sekolah") dari Sheffield, Vardy sempat berhenti dari sepak bola hingga kemudian datang tawaran dari klub antah-berantah Stockbridge Park Steels. Tentu, tidak banyak uang yang bisa dihasilkan sehingga dia tetap harus bekerja sambilan.

Allen Betherl, chairman Stocksbridge Park Steels, masih mengenang Vardy muda. Dia menggambarkan pemain itu sebagai sosok yang selalu datang paling awal saat latihan dan pulang paling akhir. Dia menutup keahliannya yang tidak luar biasa dengan kerja keras melebihi kuli angkut di pelabuhan.

Kegilaan lainnya terjadi ketika membela Fleetwood Town. Mungkin, pemain lain dengan keahlian yang lebih baik dan potensial akan menyerah. Saat itu, dia terkena hukuman lantaran telat latihan atau hal remeh lainnya. Hukuman itu sungguh membuat orang lain bisa angkat tangan.

Pelatih memberikan hukuman berlari di tengah lapangan dalam cuaca musim dingin di wilayah laut utara Inggris yang bikin menggigil. Bukannya menyerah, Vardy malah berlari tanpa mengenakan pakaian. Untungnya, saat itu, orang-orang belum terbiasa mengambil gambar dengan video atau foto," kenangnya.

Andaikata kala itu dia menyerah. Andaikan dia memilih bekerja penuh waktu sebagai pmbuat alat penyangga untuk orang difabel. Tetapi, dia percaya, keahliannya yang tak begitu dahsyat mampu ditutupi dengan bekerja lebih keras. Dan, sekarang kita bisa menyaksikan sebuah dongeng tentang seorang pemain dari liga antah berantah yang bersinar terang di Premier League. Begitulah Vardy mengajari kita cara menjemput impiah.

Sungguh sahih goresan pena Coelho, "Ketika kamu menginginkan sesuatu dan bersungguh-sungguh untuk menggapainya, maka alam semesta akan berkonspirasi membantumu mewujudkannya." Itulah sepenggal kisah tentang keberhasilan seorang atlit yang di luar kelaziman. Bagaimana epigenetik menjelaskan fenomena dan kisah ini.

5.4. Penuaan

Penuaan dapat memiliki peran ganda. Satu sisi menguntungkan dan lain sisi merugikan. Penuaan memiliki keuntungan misalnya pada manusia memiliki potensi kreativitas dengan memadukan otak kiri (logika) dan kanan (kreativitas). Otak orang tua dapat memiliki memori yang lebih banyak

dibandingkan dengan otak orang muda. Orang tua juga cenderung makin bijaksana. Mengetahui yang efektif dan tidak. Orang tua juga memiliki prediksi yang lebih akurat dari yang muda. Selain dapat memiliki kemampuan lebih baik dalam membaca situasi, lebih mudah memecahkan konflik. Semakin tua, maka makin penyayang. Orang tua selalu peduli kepada orang yang mirip dengannya, dalam hal ini adalah keluarga terdekat. Hal ini merupakan sifat turunan. Makin lama, manusia yang bersama, makin menunjukkan wajah yang mirip. Hal ini didorong oleh lingkungan. Kekwatiran pada usia tua diantaranya adalah menurunnya kemampuan fisik yang dimiliki. Tua juga makin rapuh meskipun lebih kreatif.

Dengan demikian, penuaan yang kita alami tergantung pada cara kita menjalani hidup. Dampak penuaan berbeda pada masing-masing terutama disebabkan oleh lingkungan yang berbeda. Oleh karena itu, penuaan memiliki kaitan erat dengan epigenetik. Bell dkk. (2012) menyatakan bahwa perubahan epigenetik dapat digunakan sebagai potensi 'penanda' penuaan biologis dan di masa depan bisa menjadi target terapi anti-penuaan.

Ketika semuanya berjalan sebagaimana mestinya, modifikasi epigenetik membantu untuk menetapkan dan mempertahankan pola aktivasi gen dan produksi protein yang diperlukan untuk perkembangan embrionik normal dan untuk fungsi lanjutan sel kita sepanjang rentang hidup kita.

Namun, sel dan tubuh kita adalah sistem yang sangat rumit. Karena itu, ada banyak potensi fungsi molekul, sel, jaringan dan organ terganggu pada setiap tahap kehidupan, tetapi terutama seiring bertambahnya usia. Perubahan awal yang kecil dapat menyebabkan masalah serius, yang mengakibatkan kesehatan buruk secara umum atau jenis penyakit tertentu.

Pola modifikasi epigenetik dapat berubah setelah paparan faktor lingkungan tertentu. Mereka juga mengalami perubahan bertahap, acak dari waktu ke waktu. Fenomena terakhir ini dikenal sebagai pergeseran epigenetik dan dianggap memainkan peran penting dalam penuaan.

Penyimpangan epigenetik menyebabkan perubahan yang berbeda pada setiap sel dan masing-masing individu, tetapi mengikuti pola umum yang dapat diprediksi. Beberapa gen mengakumulasi tingkat metilasi DNA yang lebih tinggi dari waktu ke waktu, tetapi pola keseluruhannya adalah bahwa jumlah total metilasi DNA perlahan-lahan berkurang seiring bertambahnya

usia. Studi pada tikus menunjukkan bahwa demetilasi ini menghasilkan reaktivasi bertahap gen yang dibungkam; jenis perubahan ini dapat mengubah perilaku sel dengan cara yang berbahaya.

Penyimpangan epigenetik dapat menyebabkan diferensiasi parsial sel induk. Proses ireversibel ini mengurangi jumlah sel induk aktif dalam tubuh yang tersedia untuk menggantikan sel dewasa yang sekarat. Otot jantung, elastisitas kulit dan jaringan serta fungsi lainnya dapat memburuk.

Perubahan epigenetik juga terjadi pada sel yang dipengaruhi oleh penyakit penuaan tertentu, dari kanker hingga penyakit Alzheimer dan Parkinson, osteoporosis, dan gagal jantung. Namun mengingat kompleksitas regulasi epigenetik, penting untuk tidak menginterpretasikan bukti secara berlebihan. Tidak setiap perbedaan epigenetik antara sel sehat dan abnormal bermakna, dan beberapa perbedaan mungkin merupakan respons terhadap penyakit daripada penyebabnya.

5.5. Kehamilan

Ternyata tidak semua wanita mengalami kehamilan yang normal seperti layaknya yang dialami wanita. Berikut adalah informasi kehamilan ibu terunik di dunia lainnya.

- Ibu melahirkan bayi kembar 8. Nadya Denise Dous-Suleman Giterrez dikenal juga sebagai oktonom karena pada Januari 2009 ia melahirkan 8 bayi sekaligus dalam satu kehamilan. Wanita asal Amerika ini tercatat dalam rekor dunia sebagai ibu yang melahirkan bayi kembar terbanyak. Sayangnya, ia tidak memiliki pekerjaan sehingga ia tidak tahu bagaiman menghidupi anak-anaknya.
- Ibu termuda di dunia. Usianya baru lima tahun anmun ia sudah melahirkan seorang bayi. Perempuan asal Peru bernama Lina Medina ini awalnya dibawa orang tuanya ke rumah sakit karena perutnya yang terus membesar. Awalnya ia kira itu adalah tumor sebelum dokter menyakinkan bahwa ia tengah hamil 7 bulan.
- Menjadi ibu di usia tertua. Setelah menantikan selama 40 tahun, Rajo Devi Lohan akhirnya melahirkan seorang anak pada November 2008. Usia Rajo pada saat itu adalah 70 tahun sehingga ia dinobatkan menjadi wanita tertua yang menjadi ibu.
- Ibu yang melahirkan paling sering. Ibu asal Rusia ini telah melahirkan 69 anak dari 27 kehamilannya.

- Ibu terkecil di dunia. Tingginya hanya 2 kaki dan 4 inchi namun hal tersebut tidak menghalangi Stacey Herald untuk mengandung anak ketiganya. Karena perutnya terus membesar dan tubuhnya yang kecil, suaminya menaruh Stacey di kursi roda agar bisa berjalan-jalan di sekitar perumahan mereka.

Pemrograman ulang epigenetik selama perkembangan embrio awal, dan sekali lagi selama pengembangan sel-sel benih primordial, dianggap bertindak sebagai tombol reset yang mencegah perubahan epigenetik yang menumpuk selama masa hidup individu dari diteruskan ke generasi berikutnya.

Dalam kebanyakan kasus, epigenetik tampaknya berhasil dibersihkan. Namun ada bukti dari beberapa penelitian bahwa beberapa derajat pewarisan epigenetik dari orang tua ke anak dapat terjadi. Ini adalah area penelitian kontroversial yang dapat memiliki implikasi luas - mulai dari nutrisi selama kehamilan hingga bagaimana kita berpikir tentang evolusi!

Satu alasan untuk kontroversi ini adalah bahwa sulit untuk membedakan warisan epigenetik asli dari efek pajanan di dalam rahim atau selama masa kanak-kanak.

Sel sangat rentan terhadap paparan lingkungan saat mereka sedang menjalani pemrograman ulang epigenetik. Lingkungan wanita hamil selama minggu pertama perkembangan embrio dapat membuat perubahan epigenetik dengan konsekuensi seumur hidup untuk anaknya. Perubahan kemudian dalam kehamilan, sekitar minggu sepuluh hingga sebelas, ketika sel-sel benih primordial embrio berkembang juga dapat mempengaruhi cucu-cucunya di masa depan.

Tetapi dapatkah paparan lingkungan ibu sebelum hamil - atau lingkungan ayah - juga mempengaruhi generasi berikutnya?

Selama musim dingin yang keras pada tahun 1944–1945, Nazi memblokir semua impor makanan ke Belanda, menyebabkan kelaparan yang menghancurkan. Diperkirakan 20.000 orang meninggal karena kelaparan sebelum persediaan makanan kembali normal dengan pembebasan Belanda pada Mei 1945.

Batas-batas tajam periode kelaparan, dan akses para penyintas selanjutnya untuk sistem kesehatan publik yang komprehensif, menghadirkan peluang penelitian yang unik untuk studi pewarisan epigenetik. Tim ilmuwan Belanda dan internasional telah mempelajari para penyintas dan keturunan mereka sejak kelaparan berakhir.

Ahli epidemiologi kelahiran Belanda, Bertie Lumey, telah meneliti para korban yang selamat dari *Dutch Hunger Winter*, dan

menemukan bahwa orang yang dikandung selama masa kelaparan (yang ibunya kelaparan selama awal kehamilan) memiliki peningkatan risiko obesitas, diabetes, dan penyakit jantung. Tim Lumey menunjukkan pada 2008 bahwa risiko ini berkorelasi dengan berkurangnya tingkat metilasi DNA pada gen tercetak yang terlibat dalam metabolisme.

Anak-anak yang ibunya pertama kali mengalami kelaparan di akhir kehamilan tidak terpengaruh dengan cara yang sama, menunjukkan bahwa embrio tahap awal lebih rentan terhadap perubahan epigenetik yang disebabkan oleh lingkungan. Namun, kelompok orang terakhir ini memang memiliki berat lahir sedikit lebih rendah dari rata-rata dan tingkat obesitas lebih rendah dari rata-rata selama masa hidup mereka.

Analisis statistik pertama dari data dari generasi ketiga para penyintas *Dutch Hunger Winter* menyarankan bahwa dampak kesehatan dari kelaparan tetap ada pada cucu-cucu mereka yang selamat. Namun, sebuah penelitian kemudian tidak menemukan bukti untuk risiko penyakit tertentu yang lebih tinggi, meskipun studi tersebut menemukan bahwa individu generasi ketiga umumnya memiliki lebih banyak lemak tubuh dan kesehatan keseluruhan yang lebih buruk. Penting untuk dicatat bahwa temuan penelitian awal dipublikasikan dengan baik, dan cucu yang selamat mungkin telah mengubah gaya hidup mereka untuk mengurangi risiko penyakit mereka yang lebih tinggi sebelum penelitian selanjutnya selesai.

Hasil yang agak membingungkan ini menyoroti kesulitan mempelajari populasi manusia secara umum, dan transmisi ibu pada khususnya. Bahkan jika kelaparan benar-benar masih mempengaruhi generasi ketiga, mekanismenya mungkin melibatkan pemaparan sel benih primordial generasi kedua terhadap kelaparan di dalam rahim, daripada pewarisan epigenetik asli.

5.6. Perbedaan Gender

Sebuah tim Swedia yang dipimpin oleh Michael Sjöström dan Lars Olov Bygren telah menemukan bukti kuat untuk pewarisan epigenetik manusia, berkat pencatatan yang cermat di kota utara Överkalix. Menggabungkan catatan panen dan kelahiran kota dari tahun 1890 dan seterusnya memungkinkan para peneliti untuk mengidentifikasi orang-orang yang mengalami pesta (makan besar) atau kelaparan pada berbagai tahap kehidupan mereka, dan untuk melacak sejarah medis keturunan

mereka.

Salah satu temuan kunci dari studi Överkalix menyangkut pola risiko penyakit berdasarkan jenis kelamin pada generasi berikutnya: wanita yang berada dalam rahim ibu mereka selama masa kelaparan meneruskan risiko penyakit kardiovaskular yang lebih tinggi kepada cucu perempuan mereka, tetapi tidak pada cucu lelaki mereka.

Para peneliti Överkalix juga menemukan pola pewarisan khusus jenis kelamin di garis lelaki: laki-laki yang pernah mengalami tahun pesta (makan besar) antara usia sembilan dan dua belas tahun memiliki cucu laki-laki - tetapi bukan cucu perempuan - dengan rentang hidup yang lebih pendek dari rata-rata. Sebaliknya, masa kelaparan di masa pra-puasa yang sama menghasilkan cucu yang lebih sehat dengan rentang hidup lebih lama.

Sel-sel prekursor sperma berdiferensiasi dan menjadi matang pada tahun-tahun sebelum masa pubertas, dan karenanya mungkin rentan terhadap perubahan epigenetik yang disebabkan oleh lingkungan. Pola risiko penyakit berdasarkan jenis kelamin menunjukkan bahwa gen yang tercetak mungkin terlibat, meskipun belum ada mekanisme yang jelas yang ditemukan.

Anak laki-laki tampaknya sangat rentan terhadap paparan lingkungan lainnya selama tahun-tahun sebelum masa pubertas. Sebuah penelitian di Inggris yang dipimpin oleh ahli genetika Marcus Pembrey menemukan bahwa pria yang merokok sebelum pubertas umumnya memiliki anak laki-laki - tetapi bukan anak perempuan - dengan lemak tubuh lebih banyak, terlepas dari apakah pria itu masih perokok ketika anak-anak mereka dikandung.

Sebuah penelitian di Taiwan dan Inggris yang dipimpin oleh Barbara Boucher menemukan hubungan yang sama antara mengunyah pinang pada anak laki-laki pra-remaja dan risiko yang lebih tinggi dari sindrom metabolik (prekursor diabetes dan penyakit kardiovaskular) pada keturunan mereka di masa depan, meskipun penelitian terakhir ini tidak menemukan perbedaan jenis kelamin tertentu.

Epigenetik dan jenis kelamin juga ditunjukkan oleh peneliti lain. Misalnya, tanda metilasi dapat diwarisi dari ibu (Giuliani dkk. 2015) atau gamet paternal (Soubry 2015). Melalui sang ayah, keturunannya dapat mewarisi beragam tanda metilasi, dengan sebagian besar tanda-tanda ini dalam beberapa cara mempengaruhi sistem pencernaan anak (Soubry 2015). Dengan

cara ini, pola makan ayah sendiri dapat memengaruhi perkembangan dan adaptasi anaknya agar lebih cocok dengan kondisi makanan yang dijalaninya.

Pengaruh yang jauh lebih besar diberikan oleh epigenom orang tua ibu mengenai kondisi makanan. Sang ibu memiliki pengaruh dua kali lebih banyak pada epigenom anak-anaknya, pertama dengan adaptasi epigenetiknya sendiri, yang diperolehnya pada periode perikonsepsi hidupnya (Giuliani dkk. 2015), dan kedua, selama kehamilan itu sendiri (Heijmans dkk. 2008).

Pengaruh peningkatan sebanding dari epigenom ibu lebih disorot dalam kasus kelaparan. Jika orang tua yang terkena adalah ibu efek dari tanda epigenetik yang merusak lebih banyak diekspresikan dalam fenotip keturunan, terutama jika kelaparan terjadi selama tahap awal kehamilan (Tobi dkk. 2009). Sebagai contoh dari sifat hipometilasi yang merusak ini, kita dapat melihat *Dutch Winter of Hunger*, contoh kelaparan yang terdokumentasi dengan baik di dunia modern yang terjadi dari tahun 1944 hingga 1945 karena penyumbatan yang mencegah pergerakan bahan bakar dan makanan di Belanda. Kelaparan ini mengakibatkan hipometilasi gen IGF-2, gen yang bertanggung jawab untuk pembentukan faktor pertumbuhan seperti insulin 2. Protein ini sangat penting dalam pertumbuhan dan perkembangan janin sehingga metilasi gen dan pembungkaman selanjutnya menyebabkan peningkatan penyakit metabolik pada bayi (Heijmans dkk. 2008). Kemampuan gizi buruk orang tua untuk memengaruhi epigenom anak dengan cara negatif dan berbahaya

5.7. Kembar Identik

Salah satu contoh peran perubahan epigenetika pada kehidupan manusia adalah perbedaan yang terlihat pada dua orang kembar identik3. Kembar identik terjadi melalui pembuahan satu sel telur yang diikuti oleh pembelahan zigot di dalam rahim dan berkembangnya masing-masing zigot menjadi dua janin. Karena berasal dari satu sel telur, kedua janin akan memiliki DNA atau gen yang identik. Walaupun demikian, dua orang yang kembar identik tetap memiliki perbedaan, misalnya pada karakter diri dan kerentanan terhadap suatu penyakit. Hal ini disebabkan perbedaan paparan lingkungan yang didapatkan oleh kedua orang kembar tersebut yang berpotensi menghasilkan status epigenetika yang berbeda.

Kembar identik manusia telah menjadi sumber takhayul dan daya tarik sepanjang sejarah manusia, dari Romulus dan Remus, pendiri mitos Roma, hingga film-film seperti Cronenberg's "Dead Ringers," hingga paradoks kembar dalam teori relativitas khusus. Bagi ahli biologi dan psikolog, kembar menjadi sumber penting untuk menjelajahi etiologi penyakit dan untuk memahami peran faktor genetik dan lingkungan dalam menentukan fenotip, dan pertanyaan mendasar ini pertama kali dinyatakan dalam bentuk aliterasi oleh ahli pada abad ke-19.

Kontribusi relatif dari alam versus pengasuhan dapat diperkirakan dengan membandingkan tingkat kesamaan fenotipik pada kembar monozigot (MZ) versus kembar dizigotik (DZ). Kembar MZ muncul dari zigot yang sama, sedangkan kembar dizigotik muncul dari sepasang sel telur yang terpisah, dibuahi oleh dua sperma yang berbeda. Akibatnya, kembar MZ memiliki urutan DNA kromosom yang sama, kecuali untuk kesalahan replikasi DNA yang sangat kecil setelah tahap zigot sel empat hingga delapan. Kembar MZ berbagi semua DNA nuklirnya, sedangkan kembar DZ hanya berbagi 50% variasi urutan DNA. Oleh karena itu, tingkat kontribusi genetik terhadap fenotipe yang diberikan dapat diperkirakan dari perbandingan tingkat kesesuaian MZ dengan DZ atau koefisien korelasi intra-kelas. Ciri-ciri yang menunjukkan kesamaan MZ versus DZ yang lebih tinggi diasumsikan memiliki komponen genetik karena tingkat pembagian genetik dan tingkat kesamaan fenotipik berkorelasi. Jumlah kontribusi genetik dapat dinyatakan sebagai 'heritabilitas' (h2), yang dihitung dengan berbagai cara (misalnya dua kali perbedaan antara tingkat kesesuaian MZ dan DZ) (Boomsma dkk. 2002, Carey 2003).

Sebagian besar (jika tidak semua) penyakit manusia yang umum menunjukkan heritabilitas yang signifikan menurut definisi ini; namun, sementara kembar MZ tampak hampir identik, mereka sering sumbang karena penyakit. Misalnya, heritabilitas skizofrenia dilaporkan bervariasi pada kisaran 0,70-0,84, berdasarkan konkordansi kembar MZ 50% dan konkordansi kembar DZ 10–15% (Kendler 2001). Angka heritabilitas 0,8 (atau 80%) tampaknya menyiratkan bahwa kontribusi genetik terhadap kerentanan penyakit adalah komponen utama risiko. Namun, setengah dari pasangan kembar MZ, dalam kasus skizofrenia, tidak berbagi penyakit. Situasinya serupa untuk hampir semua penyakit non-Mendel yang kompleks di mana jelas ada beberapa tingkat risiko yang dapat diwariskan, namun proporsi yang

signifikan dari pasangan kembar MZ tidak sesuai dengan penyakit ini.

Kemampuan faktor non-genetik untuk mengubah pola modifikasi epigenetik membantu menjelaskan mengapa kembar identik tidak benar-benar identik. Saudara kandung yang memiliki urutan DNA yang sama, tetapi yang mengumpulkan pengalaman yang semakin berbeda dan paparan lingkungan seiring bertambahnya usia, memberikan kesempatan unik untuk mempelajari dampak epigenetik pada kesehatan manusia.

Pada tahun 2005, ahli genetika Spanyol Manel Esteller (lahir 1968) membandingkan kromatin pasangan kembar identik pada berbagai usia, dari lahir hingga usia tua. Seperti yang Anda harapkan, kembar sangat mirip secara epigenetik saat lahir, tetapi metilasi DNA mereka dan terutama pola modifikasi histon mereka berbeda secara bertahap dari waktu ke waktu. Perbedaan yang lebih besar terlihat antara kembar yang telah menghabiskan lebih banyak waktu terpisah.

Studi kembar epigenetik berkisar dari yang konvensional, seperti membandingkan perokok dengan kembar mereka yang tidak merokok, hingga yang benar-benar unik: eksperimen NASA 2015-16 yang membandingkan astronot kembar identik, Scott dan Mark Kelly, selama dan setelah misi Scott selama setahun ke Stasiun Luar Angkasa Internasional. Hasil penelitian epigenetika kosmik NASA sangat dinanti.

Kembali di Bumi, pada 2015 sebuah tim Kanada yang dipimpin oleh Shiva Singh menemukan pola metilasi DNA yang berbeda dalam sel darah dari pasangan kembar identik di mana satu saudara kandung memiliki skizofrenia dan yang lainnya tidak. Belum diketahui apakah perbedaan ini secara langsung relevan dengan gangguan tersebut, tetapi jenis penelitian ini pada akhirnya mungkin menjelaskan komponen yang tidak dapat diwariskan dari gangguan kompleks - dan mungkin membantu mencegah penyakit pada individu dengan risiko genetik yang tinggi.

Penelitian epigenetika mungkin juga menemukan aplikasi dalam penegakan hukum. Misalnya, analisis epigenetik berpotensi menyelesaikan kejahatan di mana bukti DNA menunjukkan bahwa salah satu dari dua kembar identik yang harus disalahkan. Ini mungkin terdengar seperti plot sebuah drama kejahatan Skandinavia, tetapi sebenarnya telah terjadi beberapa kali, di negara-negara di seluruh dunia!

Secara lebih luas, di luar membedakan kembar, tes epigenetik bukti TKP akhirnya mungkin dapat menunjukkan bahwa pelakunya adalah perokok, pecandu heroin atau penggemar olahraga. Kami belum cukup tahu tentang efek epigenetik dari bahan kimia dan perilaku tertentu, tetapi penyelidikan (dan drama kriminal) di masa depan mungkin hanya memasukkan *profiling* epigenetik semacam ini.

5.8. ASI

ASI atau air susu ibu adalah nutrisi pertama untuk manusia di luar rahim. ASI adalah sistem biologis yang nyata. Menurut Mortensen dkk. (2002), ASI terkait dengan peningkatan parameter pertumbuhan dan dengan perkembangan perilaku-saraf yang lebih baik. Lebih lanjut *American Academy of Pediatrics* (2012) dan WHO (2013) mengaitkan ASI dengan pencegahan beberapa penyakit menular dan tidak menular.

Sumber dari efek menguntungkan kesehatan ini mungkin adalah komposisi khusus ASI, sebagian dijelaskan oleh proses epigenetic. Memang, hubungan antara nutrisi dalam kehidupan awal dan genom memungkinkan untuk memahami mekanisme penyakit yang mendasari yang memiliki dampak tinggi pada kesehatan individu (Verduci dkk. 2014).

Dampak epigenetik menyusui telah lama diketahui. WHO (2013) diantaranya telah mendokumentasikan manfaat kesehatan menyusui bagi anak baik untuk jangka pendek dan panjang termasuk dikaitkan dengan pengurangan kejadian infeksi saluran pencernaan, infeksi saluran pernapasan, dan otitis media dan manfaat lain (lihat Verduci dkk. 2014).

Daftar Pustaka

American Academy of Pediatrics. 2012. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics 29, e827–e841.

Aparicio SAJR. 2000. How to count…. Human genes. Nat Get 25: 129-130.

Bell JT, Tsai P-C, Yang T-P, Pidsley R, Nisbet J, Glass D, et al. 2012. Epigenome-Wide Scans Identify Differentially Methylated Regions for Age and Age-Related Phenotypes in a Healthy Ageing Population. PLoS Genet 8(4): e1002629. doi:10.1371/journal.pgen.1002629.

Boomsma D, Busjahn A, Peltonen L. 2002. Classical twin studies and beyond. Nat Rev Genet 3, 872–882.

Carey, G. 2003. Human genetics for the social sciences. Thousand

Oaks, Calif.: Sage Publications.
Ewing B, Green P. 2000. Analysis of expressed sequence tags indicates 35,000 human genes. Nature Genet. 25: 232-234.
Giuliani C, Bacalini MG, Sazzini M, Pirazzini C, Franceschi C, Garagnani P, Luiselli D. 2015. The epigenetic side of human adaptation: hypotheses, evidences and theories.Ann Hum Biol. 42(1):1-9. doi: 10.3109/03014460.2014.961960.
Heijmans BT, Tobi EL, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, Slagboom PE, Lumeye LH. 2008. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. Proceedings of the National Academy of Sciences 105(44): 17046–17049.
Hollingsworth JW, Maruoka S, Boon K, Garantziotis S, Li Z, Tomfoh J, et al. 2008. In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice. J Clin Invest 118(10):3462-9
Kendler KS. 2001. Twin studies of psychiatric illness: an update. Arch Gen Psychiatry 58, 1005–1014.
Klose RJ, Bird AP. 2006. Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. Trends Biochem Sci. 31:89–97
Mortensen EL, Michaelsen KF, Sanders SA, Reinisch JM. 2002. The association between duration of breastfeeding and adult intelligence. JAMA 287: 2365–2371.
Nakao M. 2001. Epigenetics: interaction of DNA methylation and chromatin. Gene. 278:25–31. doi: 10.1016/S03781119(01)00721-1.
Okada Y, Yamagata K, Hong K, Wakayama T, Zhang Y. 2010. A role for the elongator complex in zygotic paternal genome demethylation. Nature 463(7280):554–558.
Soubry A. 2015. Epigenetic inheritance and evolution: a paternal perspective on dietary influences, Progress in Biophysics and Molecular Biology, 118 (1–2), 79–85.
Tobi EW, Lumey LH, Talens Rudolf P. et al. 2009. DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific, Human Molecular Genetics, 18 (21), 4046–4053
Verduci E, Banderali G, Barberi S, Radaelli G, Lops A, Betti F, Riva E, Giovannini M. 2014. Epigenetic Effects of Human Breast Milk.Nutrients 6: 1711-1724; doi:10.3390/nu6041711.
World Health Organization. 2013. Long-Term Effects of Breastfeeding: A Systematic Review; WHO: Geneva, Switzerland, http://www.who.int/maternal_child_adolescent/

documents/breastfeeding_long_term_effects/en/ (accessed on 19 April 2014).

Bab 6 Epigenetik Tanaman

Penelitian terkini tentang mekanisme epigenetik menunjukkan bahwa epigenetik terlibat dalam hampir setiap aspek kehidupan tanaman termasuk sifat-sifat agronomis penting seperti waktu berbunga, perkembangan buah, tanggapan terhadap faktor lingkungan, dan kekebalan tanaman. Bab ini menyampaikan tentang epigenetik tanaman.

6.1. Arti Penting

Makalah Minow & Colasanti (2020) membahas tentang apakah epegenetik akan mempengaruhi evolusi tanaman? Disampaikan bahwa ekspresi sRNA yang dipicu oleh lingkungan dan perubahan epigenetik memungkinkan tanaman beradaptasi dan keturunan mereka dapat makin berkembang di lingkunganya. Sehingga pada populasi yang memiliki sedikit keragaman genetik, epigenetik dapat menjadi sumber penting variasi fenotipik yang dapat diwariskan.

Tanaman telah mengembangkan mekanisme rumit pada tingkat molekuler untuk bertahan hidup di bawah kondisi kritis. Berbagai jenis stresor dapat menginduksi perubahan transien, stabil, dan epigenetik, secara umum. Respons tanaman terhadap stres eksternal kebanyakan bersifat sementara, sedangkan epigenetik bersifat lama.

Tumbuhan dianggap sebagai “tuan” pengaturan epigenetik. Kemampuannya untuk modifikasi tergolong cepat dan dapat membalikan keadaan epigenetik. Tumbuhan juga dapat mempertahankan "ingatan" yang stabil, dalam kondisi yang berbeda .

Minat terhadap epigenetik dalam komunitas pertanian telah meningkat karena semakin jelas bahwa mekanisme epigenetik dapat memberikan hubungan yang terukur antara lingkungan dan fenotip. Epigenetik memainkan peran penting dan mampu memberikan kerangka kerja mekanistik dalam konteks tumbuhan atau tanaman secara khusus.

6.2. Prinsip Dasar

Fungsi epigenetik, menurut Mirouze & Paszkowski (2011), dibuktikan saat tanaman tercekam kondisi lingkungan yang tidak ideal atau saat tanaman mendapatkan stimulus eksternal misalnya perlakuan, pupuk, penambahan zat hara, dan lainnya. Perubahan epigenetik yang diinduksi dapat menjadi sumber variasi fenotipik dalam populasi tanaman alami yang dapat diwarisi oleh keturunan untuk beberapa generasi (Miryeganeh & Saze 2019).

Selama puluhan tahun, peneliti telah mempelajari mekanisme molekuler yang mendasari paramutasi, *gene imprinting*, pengaturan transposon dan *silencing* lokus transgenik pada tanaman, Mekanisme ini mengarah pada regulasi epigenetik yang diwariskan dari generasi ke generasi (Iwasaki & Paszkowski 2014). Menurut Iwasaki & Paszkowski (2014), epigenetik memberikan "memori seluler" yang diwariskan karena kondisi kromatin dapat diperbanyak melalui mekanisme mitosis dan meiosis.

Waktu berbunga adalah contoh memori seluler yang disebabkan oleh epigenetik. Waktu berbunga sangat penting untuk keberhasilan reproduksi tanaman dan karena itu diatur secara ketat oleh isyarat endogen dan eksogen (We dkk. 2020). Pembungaan tanaman cepat dipromosikan melalui represi gen *Flowering Locus C* (*FLC*)(Coupland 2019, We dkk. 2020). Menurut Berry & Dean (2015), gen *FLC* merupakan regulator negatif yang mengakibatkan represi sehingga terjadi pembungaan. Proses pembungaan melibatkan remodelisasi kromatin yang menyebabkan ekspresi gen *FLC* tertekan. Proses tersebut berulang-ulang terjadi setiap musim dingin dan semi sehingga generasi anakan dari tanaman tersebut dapat melakukan proses yang sama.

Mekanisme epigenetik dalam pembentukan memori telah dijelaskan dengan baik pada tanaman dengan generasi pendek (Molinier dkk. 2006, Zhong dkk. 2013) atau organisme lainnya (Levenson & Sweatt 2005). Namun hanya sedikit yang diketahui spesies yang berumur panjang seperti pohon (Yakovlev dkk. 2011). Sebagai kejutan bagi ahli genetika klasik, sifat adaptif yang menampilkan variasi klan yang jelas di antara populasi cemara Norwegia, disesuaikan oleh mekanisme epigenetik. Yakovlev dkk. (2012) menyajikan hasil dari penelitian genetik dengan cemara Norwegia yang memberi bukti bahwa spesies dapat menyesuaikan kinerjanya dalam sifat adaptif dengan mekanisme

epigenetik yang cepat dan mungkin, melalui jenis ingatan jangka panjang sejak pengembangan embrio.

Mekanisme epigenetik melalui ingatan molekuler mendasari fase untuk mempertahankan respon terhadap perubahan lingkungan (Avramova 2015). Vernalisasi dan peredaman RNA (*RNA silencing*) adalah dua mekanisme diantaranya yang penting terkait epigenetik pada tanaman. Vernalisasi (*vernalization*) membuat tanaman berbunga setelah terpapar oleh cekaman udara dingin yang mengarah ke beku (Michaels dkk. 2003). Vernalisasi diatur secara epigenetik melalui kontrol gen *FLC* (Berry & Dean 2015). Gen ini tidak aktif melalui mekanisme pemodelan ulang kromatin (Mylne dkk. 2006). Menurut Crevillen dkk. (2014) untuk mereset vernalisasi, represi gen *FLC* dihilangkan selama proses embriogenesis melalui mekanisme yang melibatkan sistem metilase *H3K27*.

RNA Silencing. RNA kecil atau molekul RNA non pengode kecil (*microRNA, miRNA*) diketahui terlibat dalam menentukan dan menstabilkan keadaan kromatin yang berbeda. RNA kecil memiliki kapasitas untuk memicu pembungkaman gen epigenetic (Duempelmann dkk. 2020). Mekanisme pembungkaman diantaranya terjadi pada tanaman terserang virus. Pembentukan kompleks protein *RISC* mengenali RNA virus yang masuk dalam sel tanaman dan memotongnya sehingga tidak aktif. Proses *silencing* atau pembungkaman juga terjadi pada tanaman "mengingat" mekanisme tersebut dan menggunakannya untuk membungkam gen saat dibutuhkan (Baulcombe & Dean 2014, Eichten dkk. 2014).

6.3. Plastisitas Fenotip

Tanaman memiliki kemampuan besar untuk berkembang dalam berbagai cara tergantung pada kondisi lingkungan. Semakin jelas bahwa sifat plastisitas seperti ukuran tanaman, jumlah bunga, dan lain-lain dapat diatur secara genetik. Morfologi bunga tampaknya kurang memiliki plastisitas. Jika sifat-sifat seperti itu sangat plastis, itu akan mengancam reproduksi spesies. Spesies yang berbeda mungkin memiliki plastisitas fenotipik yang berbeda sesuai dengan karakteristik ekologisnya.

Tanaman memiliki mekanisme plastisitas untuk memantau siklus harian dan musiman guna menyelaraskan metabolisme, pertumbuhan dan perkembangan dengan perubahan kondisi lingkungan. Plastisitas ini memerlukan persepsi dan integrasi sinyal eksternal, perubahan ekspresi gen

dalam menanggapi sinyal, dan pemeliharaan respon tersebut hingga keadaan kembali berubah (Baulcombe & Dean 2014). Menurut Miryeganeh & Saze (2019), plastisitas pada tanaman sebagian besar dikendalikan secara genetik dan mekanisme epigenetik, terutama metilasi DNA, untuk regulasi gen dan plastisitas fenotipik dalam menanggapi rangsangan internal dan eksternal.

Variasi epigenetik cenderung berkontribusi terhadap plastisitas fenotipik dan kapasitas adaptif spesies tanaman, dan mungkin sangat penting bagi organisme berumur panjang dengan siklus hidup yang kompleks seperti pohon hutan (Bra¨utigam dkk. 2013). Pengetahuan tentang variasi plastisitas fenotipik dalam populasi tanaman masih terbatas. Untuk itu perlu penelitian epigenetik plastisitas tanaman. Hal ini menjadi tantangan bagi peneliti Genetika dengan obyek utama tanaman.

6.4. Penuaan dan Pematangan

Penuaan dan pematangan pohon ditandai oleh pola pertumbuhan yang berbeda dalam hal diferensiasi organ (yaitu heteroblasty), diferensiasi sel, dan perolehan kompetensi fisiologis. Peran metilasi DNA dan modifikasi post translasi histone selama proses ini telah dipelajari secara ekstensif pada beberapa jenis pohon. Dalam radius Pinus telah ditunjukkan bahwa program penuaan tanaman dan fase perubahan seiring dengan peningkatan tingkat metilasi DNA tunas apikal (Fraga dkk. 2002). Efek serupa terjadi selama pengembangan jarum, di mana jarum primordial menunjukkan tingkat metilasi DNA yang lebih rendah dibandingkan jarum matang.

Pada tingkat histon, jaringan muda menunjukkan kelimpahan tanda yang lebih tinggi terkait ekspresi gen euchromatin seperti AcH3 atau H4K4me3, tanda ini semakin hilang selama perkembangan, dan digantikan oleh tanda represif seperti H4K9me3 (Valledor dkk. 2010). Di Acacia, spesies heteroblastik, morfologi daun yang berbeda telah dikaitkan dengan tingkat metilasi DNA yang berbeda: mikroflot dengan morfologi remaja atau dewasa diamati, sebagai tingkat metilasi DNA yang lebih tinggi pada tunas muda. Regulasi epigenetik tidak hanya terkait dengan bentuk organ atau pertumbuhan, tetapi juga terhadap regulasi metabolisme primer dan sekunder, karena beberapa gen terkait dengan fungsi organ yaitu fotosintesis, metabolisme sekunder yang diatur oleh mekanisme ini (Charron dkk. 2009).

Meskipun tersedianya pemetaan *genom-wide* metilasi DNA dan histon PTMs di *Populus×euramericana*, *Arabidopsis*, *Oryza*, dan *Populus* (Li dkk. 2008, Lafon-Placette dkk. 2013, 2018) dan konsensus umum dari Permisif (H4ac, H3K4me3) dan efek represif (H3K9me3 dan H3K27me3) dari histone PTMs pada tingkat transkripsi (Berger 2007, Kouzarides & Berger 2007), studi mendalam tentang mekanisme epigenetik spesifik gen yang terlibat dalam pengendalian diferensiasi dan pematangan organ tanaman masih terbatas dengan hampir semua informasi mengenai peraturan spesifik enzim yang berkaitan dengan metabolisme primer dan sekunder pada tahap perkembangan atau situasi lingkungan. Salah satu dari sedikit penelitian mengenai implikasi fisiologis epigenetik dilakukan oleh Charron dkk. (2009) dan menganalisis lansekap H3K9ac, H3K9me3, H3K27ac, dan H3K27me3 selama proses de-etiolasi di *Arabidopsis* yang memberikan gambaran epigenomik dari proses ini.

6.5. Pengaturan

Modifikasi epigenetik dari genom tumbuhan menyerupai mamalia karena terdapat profil tanda histon yang serupa dan DNA dapat dimetilasi pada residu sitosin. Namun, epigenom tumbuhan lebih rentan terhadap pengaruh lingkungan daripada pada hewan. Para peneliti meninjau regulasi epigenetik yang dimediasi lingkungan pada tanaman menggunakan dua sejarah kasus.

Salah satunya melibatkan gen penekan berbunga (*FLC*). Level basal ekspresi *FLC* diatur oleh proses yang berlawanan yang mengaktifkan atau menekan level ekspresinya. Aktivasi melibatkan regulator transkripsi - FRIGIDA - dan represi melibatkan kegiatan yang dikelompokkan dalam apa yang disebut "jalur otonom," yang mengurangi modifikasi metilasi H3K4 dan H3K36 yang terkait dengan kromatin aktif dan meningkatkan metilasi H3K27, yang terkait dengan kromatin diam. Ekspresi *FLC* kemudian dibungkam secara epigenetik setelah paparan dingin yang berkepanjangan melalui proses yang dikenal sebagai vernalisasi. Paparan dingin juga mengarah pada rekrutmen progresif dari homeodomain tanaman kompleks ke daerah terlokalisasi dalam gen *FLC*. Penyebaran kompleks ini selanjutnya mengarah pada tingginya tingkat metilasi H3K27 di seluruh lokus. Sifat kuantitatif vernalisasi adalah hasil dari pergantian otonom ekspresi *FLC* dalam proporsi sel yang meningkat. Variasi dalam mekanisme pembungkaman epigenetik ini menopang adaptasi tanaman terhadap iklim dengan musim dingin yang berbeda.

Persyaratan verbalisasi ulang selama gametogenesis atau embriogenesis sehingga pembungaan bergantung pada paparan dingin pada setiap generasi.

Riwayat kasus kedua melibatkan pembungkaman yang diinduksi virus dan tanda epigenetik yang terkait dengan metilasi DNA. Mekanisme modifikasi epigenetik yang diinduksi oleh virus kemungkinan akan melibatkan jalur yang juga terlibat dalam transposon *silencing* di mana *Dicer* menghasilkan RNA kecil yang mengganggu (siRNA) yang ditargetkan ke RNA *scaffold* yang terikat kromatin dalam hubungannya dengan protein Argonaute. Metiltransferase DNA kemudian direkrut ke lokus kromatin tempat mereka memperkenalkan gugus metil ke residu C dalam konteks CG, CHG, dan CHH. Tanda-tanda metilasi DNA ini dapat mengakibatkan pembungkaman ekspresi gen jika mereka berada dalam atau dekat dengan urutan promotor dan, dalam beberapa kasus, mereka diwariskan dari generasi ke generasi. Jika ada variasi fenotip yang diwariskan karena efek pembungkaman gen, ada juga efek pada kebugaran yang tergantung pada seleksi alam. Namun, tidak seperti pewarisan genetik, modifikasi epigenetik tidak stabil dan dipengaruhi oleh lingkungan.

Dua sejarah kasus ini menggambarkan mekanisme yang cenderung menjelaskan fenomena dalam biologi tanaman di mana tekanan dari berbagai jenis dapat memicu respons yang bertahan lebih lama daripada stimulus yang dipicu. Dalam beberapa kasus, kegigihan meluas lintas generasi yang mengindikasikan potensi peran mekanisme epigenetik dalam evolusi.

Tumbuhan memantau siklus siang atau malam dan musiman guna menyelaraskan metabolisme, pertumbuhan, dan perkembangannya dengan perubahan kondisi lingkungan. Plastisitas ini membutuhkan persepsi sinyal atau integrasi, mengubah ekspresi gen sebagai respons terhadap sinyal-sinyal tersebut, dan kemudian mempertahankan respons itu hingga kondisi berubah lagi. Mekanisme epigenetik, menurut definisi, memungkinkan keadaan yang berubah untuk bertahan melalui pembelahan sel, bahkan tanpa adanya stimulus penginduksi, dan mereka memberikan memori molekuler yang menopang fase pemeliharaan dari respons ini.

Banyak perubahan epigenetik yang diinduksi lingkungan pada tanaman direset selama gametogenesis, seperti juga sebagian besar tanda epigenetik pada hewan. Namun, beberapa bertahan melalui gametogenesis dan dapat stabil melalui banyak generasi. Oleh karena itu, ada potensi pasti untuk perubahan

epigenetik transgenerasional pada tanaman sedangkan, pada hewan, kemungkinan ini lebih kontroversial.

Ada dua faktor yang menjelaskan potensi yang lebih besar untuk regulasi epigenetik yang diwariskan pada tanaman versus hewan. Pertama, ada diferensiasi akhir dari garis benih. Ini tidak diletakkan dalam embriogenesis seperti pada hewan, tetapi muncul dari jaringan somatik setelah berbunga pada organ reproduksi jantan dan betina. Sel *germline* tanaman, oleh karena itu, diturunkan dari sel somatik dan mereka membawa tanda epigenetik sebagai sisa-sisa rangsangan lingkungan sebelumnya. Faktor kedua untuk membedakan pewarisan lintas generasi pada tumbuhan dan hewan terkait dengan penghapusan epigenetik selama embriogenesis, yang lebih lengkap pada hewan daripada pada tumbuhan (Gutierrez-Marcos & Dickinson 2012).

6.6. Beberapa Contoh

Contoh perubahan epigenetik yang diwariskan secara transgenerasi telah dilaporkan pada beberapa tanaman (Hauser dkk. 2011, Miryeganeh & Saze 2019).

Linaria vulgaris merupakan jenis bunga yang memiliki kelopak bunga yang tipis. Mutan spesies ini terjadi secara alami, yang awalnya dijelaskan lebih dari 250 tahun yang lalu oleh Linnaeus, di mana simetri dasar bunga diubah dari bilateral ke radial. Beberapa warna bunga ini yang sangat cantik dan cerah. Perpaduan berbagai warna ini semakin menambah nilai keindahannya dan cocok pula dijadikan sebagai bunga potong. Tidak mengherankan kalau *Moroccan toadflax* sering menarik perhatian burung-burung, lebah dan kupu-kupu.

Toadflax umum dan toadflax pelor adalah dua tanaman yang identik, kecuali bentuk bunga mereka. Keduanya adalah dua varian tanaman sama dengan perbedaan dalam satu gen. Tetapi mereka tidak memiliki perbedaan dalam kode DNA. Itu adalah perbedaan epigenetik. Dan toadflax pelor dapat mewariskan epimutasi ini ke turunannya. Ini menunjukkan bahwa mutasi epigenetik mungkin memainkan peran yang lebih signifikan dalam evolusi daripada yang diduga sebelumnya.

Peneliti menunjukkan bahwa mutan tersebut membawa cacad pada gen *Lcyc*, sebuah homolog dari gen cycloidea yang mengendalikan asimetri dorsoventral di Antirrhinum. Gen *Lcyc* secara luas dimetilasi dan diam secara transkripsi dalam mutan. Modifikasi ini diwariskan dan disatukan dengan fenotip mutan. Kadang-kadang mutan kembali secara fenotip selama

pengembangan somatik, berkorelasi dengan demetilasi *Lcyc* dan pemulihan ekspresi gen. Sangat mengejutkan bahwa mutan morfologis alami pertama yang dikarakterisasi harus dilacak hingga metilasi, mengingat kelangkaan mekanisme mutasi ini di laboratorium.

Raphanus raphanistrum adalah tanaman sayuran yang masuk ke dalam famili *Brassicaceae*. Bentuk umbi lobak seperti wortel, tetapi kulit dan isinya berwarna putih. Tanaman lobak didomestikasi di Eropa pada zaman pra-Romawi tetapi berasal dari Tiongkok. Tanaman tahunan ini telah diusahakan di Indonesia.

Lobak dapat mengalami epigenetik. Ketika tanaman lobak diserang oleh ulat, mereka menghasilkan bahan kimia tidak menyenangkan dan menumbuhkan duri pelindung. Keturunan lobak merusak ulat juga memproduksi pertahanan ini, bahkan ketika mereka tinggal di lingkungan bebas ulat. Bukti warisan epigenetik tidak langsung, sangat mungkin bahwa informasi warisan dari orang tua kepada keturunannya melalui sel-sel reproduksi.

Kelapa sawit. Mekanisme epigenetik pada kelapa sawit dapat dikaitkan dengan variasi somaklonal hingga pembentukan buah mantel (Yaacob dkk. 2013). Salah satunya terkait dengan retrotransposon Karma. Jenis transposon ini menentukan normal atau tidaknya buah mantel kelapa sawit. Ong-Abdullah dkk. (2015) menyatakan bahwa transposon tersebut berada di antara intron gen yang menentukan ekspresi buah mantel kelapa sawit.

Hasil penelitian tersebut mengungkapkan dampak metilasi DNA dalam karakteristik penting buah (Ong-Abdullah dkk. 2015). Sebagian lokus yang dihipometilasi merupakan transposon dan pengulangan, sedangkan lokus yang tidak terlalu hipermetilasi termasuk daerah sekuens gen. Metilasi dekat transposon Karma memprediksi buah normal dan hipometilasi memprediksi transformasi homeotik, parthenocarpy dan ditandai hilangnya hasil. Hilangnya metilasi transposon Karma berkontribusi terhadap asal tanaman bermantel, dan telah menghentikan upaya untuk mengkloning hibrida elit untuk produksi minyak (Thiebaut dkk. 2019).

Tanaman rumput. Rumput juga memperlihatkan mekanisme epigenetik. Salah satu diantaranya diperlihatkan pada saat rumput terinjak. Ada mekanisme pertahanan diri rumput generasi pertama melalui pengaktifan elemen transposon. Mekanisme pertahanan disimpan sebagai materi epigenetik dan

diwariskan pada tanaman generasi berikut. Caranya adalah rumput memproduksi kutikula dan menebalkan dinding sel supaya tahan atau tidak rentan terhadap tekanan mekanis.

Bukti lain bahwa rumput mengalami epigenetik juga ditunjukkan oleh percobaan aktivasi transposon. Meskipun konsistensi eliminasi urutan transposon pada rumput masih sulit dijelaskan, ada bukti bahwa telah terjadi translokasi dan pengaturan ulang genomik sebagai dampak dari adanya epigenetik.

Mangrove putih. Analisis urutan nukleotida DNA dan pola metilasi pada mangrove putih (*Laguncularia racemosa*) mendeteksi epigenetik lebih besar daripada variasi genetik di dalam dan di antara populasi di lingkungan yang kontras (Lira-Medeiros dkk. 2010). Di sisi lain, di *Populus*, Raj dkk. (2011) mempelajari genotipe poplar yang sama yang diperoleh dari lokasi geografis yang berbeda dengan kondisi lingkungan dan kekeringan yang sama. Mereka dapat mengamati bahwa respons tingkat transkripome terhadap pemotongan air dipengaruhi oleh asal geografis untuk dua dari tiga genotipe tersebut, dan paralel dengan perbedaan metilasi DNA total. Hasil ini menggarisbawahi pentingnya mekanisme epigenetik yang terkait dengan adaptasi spesies berumur panjang seperti pohon poplar ke lingkungan lokal (Raj dkk. 2011).

Tanaman pohon berkayu keras. Selanjutnya pada tanaman pohon berkayu keras, variasi genotipik untuk kedua metilasi dan sifat DNA yang terkait dengan produktivitas biomassa diamati pada hibrida (*Populus deltoids, P. nigra*), dan korelasi positif terbentuk di antara variabel-variabel ini dalam kondisi yang sangat baik (Gourcilleau dkk. 2010). Demikian pula, di Betula (*Betula ermanii*), Wu dkk. (2013) menilai struktur populasi genetik dan epigenetik pada populasi terpilih dari dua habitat yang berbeda. Dalam penelitian ini, populasi dari tundra alpine menunjukkan keragaman dan diferensiasi epigenetik yang jauh lebih signifikan daripada populasi hutan subalpine.

Tanaman lain. Perubahan epigenetik tanaman diantaranya dimodelkan dalam tanaman *Arabidopsis*. Ilmuwan menyelidiki kromatin, ekspresi gen, rekombinasi, pewarisan dan variasi alami dalam diploid, pada duplikasi genom dalam poliploid dan setelah perawatan stres. ***Arabidopsis thaliana*** memiliki beberapa elemen berulang yang berada di bawah regulasi epigenetik oleh pembungkaman gen transkripsi dan tidak diekspresikan pada suhu sekitar atau pada paparan panas jangka

pendek. Namun, pengulangan yang biasanya heterokromatik ini menjadi diaktifkan oleh stres panas yang berkepanjangan. Aktivasi terjadi walaupun terdapat tanda heterokromatin yang tersisa, tetapi disertai dengan hilangnya nukleosom dan oleh dekondensasi heterokromatin. Asosiasi nukleosom dan pembungkaman transkripsional dipulihkan setelah pemulihan dari tekanan panas tetapi tertunda pada mutan dengan gangguan fungsi perakitan kromatin.

Para ilmuwan mempelajari aksesi *Arabidopsis* dari habitat dan asal geografis yang berbeda untuk menentukan faktor genetik yang bertanggung jawab atas perbedaan substansial dalam aktivasi transkripsional yang diinduksi oleh panas dan pemulihan selanjutnya dari fitur kromatin.

Kerusakan DNA setelah perawatan stres atau dipicu oleh rangsangan endogen menginduksi tanda kromatin sementara di lokasi kerusakan. Situs-situs ini perlu diakses oleh enzim perbaikan, dan ini diharapkan membutuhkan aktivitas remodeling kromatin. Peneliti memiliki bukti dari beberapa tes untuk peran kompleks *remodeling* diduga selama perbaikan dan rekombinasi DNA. Di sisi lain, penghapusan sekuens DNA dapat memicu juga perubahan kromatin yang berlangsung lama di dekatnya. Oleh karena itu, peristiwa genetik dan epigenetik dapat saling berhubungan erat.

Daftar Pustaka

Avramova Z. 2015. Transcriptional 'memory' of a stress: transient chromatin and memory (epigenetic) marks at stress-response genes. The Plant Journal 83: 149-159.

Baulcombe DC, Dean C. 2014. Epigenetic Regulation in Plant Responses to the Environment. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology 6.

Berger SL. 2007. The complex language of chromatin regulation during transcription. Nature 447:407–412.

Berry S, Dean C. 2015. Environmental perception and epigenetic memory: mechanistic insight through FLC. The Plant Journal 83: 133-148

Bra¨utigam K, Vining KJ, Lafon-Placette C, Fossdal CG, Mirouze M, Marcos JG, Fluch S, Fraga MF, Guevara MA´, Abarca D, Johnsen Ø, Maury S, Strauss SH, Campbell MM, Rohde A, D´ıaz-Sala C, Cervera M-T. 2013. Epigenetic regulation of adaptive responses of forest tree species to the environment. Ecol Evol 3(2):399–415.

Charron J-BF, He H, Elling AA, Deng XW. 2009. Dynamic landscapes of four histone modifications during deetiolation in Arabidopsis. Plant Cell 21: 3732–3748.
Coupland G. 2019. Flowering Locus C Isolation and Characterization. The Plant Cell 31: 1190–1191.doi: https://doi.org/10.1105/tpc.19.00325
Crevillen P, Yang H, Cui X, Greeff C, Trick M, Qiu Q, Cao X, Dean C. 2014. Epigenetic reprogramming that prevents transgenerational inheritance of the vernalized state. Nature 515: 587-590.
Duempelmann L, Skribbe M, Bühler M. 2020. Small RNAs in the Transgenerational Inheritance of Epigenetic Information. Trends in Genetics 36 (3): 203-214. https://doi.org/10.1016/j.tig.2019.12.001
Eichten SR, Schmitz RJ, Springer NM. 2014. Epigenetics: Beyond Chromatin Modifications and Complex Genetic Regulation. Plant Physiology 165: 933-947.
Fraga MF, Fodriguez R, Canal MJ. 2002. Genomic DNA methylation-demmethylation during aging and reinvigoration of *Pinus radiata*. Tree Physiol 22: 813-816.
Gourcilleau D, Bogeat-Triboulot M-B, Le Thiec D, Lafon-Placette C, Delaunay A, El-Soud WA, Brignolas F, Maury S. 2010. DNA methylation and histone acetylation: genotypic variations in hybrid poplars, impact of water deficit and relationships with productivity. Ann For Sci 67(2): 208
Gutierrez-Marcos JF, Dickinson HG. 2012. Epigenetic reprogramming in plant reproductive lineages. Plant Cell Physiol 53(5):817-23. doi: 10.1093/pcp/pcs052. Epub 2012 Apr 13.
Hauser MT, Aufsatz W, Jonak C, Luschnig C. 2011. Transgenerational epigenetic inheritance in plants. Biochim Biophys Acta 1809(8):459-68. doi: 10.1016/j.bbagrm.2011.03.007. Epub 2011 Apr 9.
Iwasaki M, Paszkowski J. 2014. Epigenetic memory in plants. The EMBO Journal 33(18):1987-98.
Kouzarides T, Berger SL. 2007. In CD Allis, T Jenuwein, & D Reinberg (Eds.), Epigenetics (p. 191-210). New York: Cold Spring Harbor Press.
Lafon-Placette C, Faivre-Rampant P, Delaunay A, Street N, Brignolas F, Maury S. 2013. Methylome of DNase I sensitive chromatin in Populus trichocarpa shoot apical meristematic cells: a simplified approach revealing characteristics of gene-

body DNA methylation in open chromatin state. New Phytologist197, 416–430.
Lafon-Placette C, Gac A-LL, Chauveau D, Segura V, Delaunay A, Lesage-Descauses M-C, Hummel I, Cohen D, Jesson B, Thiec DL et al. 2018. Changes in the epigenome and transcriptome of the poplar shoot apical meristem in response to water availability affect preferentially hormone pathways. Journal of Experimental Botany 69 (3): 537–551, https://doi.org/10.1093/jxb/erx409
Levenson JM, Sweatt JD. 2005. Epigenetic mechanisms in memory formation. Nat Rev Neurosci 6(2):108–118
Li H, Ruan J, Durbin R. 2008. Mapping short DNA sequencing reads and calling variants using mapping quality scores. Genome Res. 18: 1851–1858.
Lira-Medeiros CF, Parisod C, Fernandes RA, Mata CS, Cardoso MA, Ferreira PCG. 2010. Epigenetic Variation in Mangrove Plants Occurring in Contrasting Natural Environment. PLoS ONE 5(4): e10326. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010326
Michaels SD, He Y, Scortecci KC, Amasino RM. 2003. Attenuation of FLOWERING LOCUS C activity as a mechanism for the evolution of summer-annual flowering behavior in Arabidopsis. Proceedings of the National Academy of Sciences 100: 10102-10107.
Minow MA, Colasanti J. 2020. Does variable epigenetic inheritance fuel plant evolution?. Genome, https://doi.org/10.1139/gen-2019-0190
Mirouze M, Paszkowski J. 2011. Epigenetic contribution to stress adaptation in plants. Curr Opin Plant Biol. 14(3):267-74.
Miryeganeh M, Saze H. 2019. Epigenetic inheritance and plant evolution. Population Ecology 62 (1). https://doi.org/10.1002/1438-390X.12018:
Molinier J, Ries G, Zipfel C, Hohn B. 2006. Transgeneration memory of stress in plants. Nature 442(7106):1046–1049
Mylne JS, Barrett L, Tessadori F, Mesnage S, Johnson L, et al. 2006. LHP1, the Arabidopsis homologue of HETEROCHROMATIN PROTEIN1, is required for epigenetic silencing of FLC. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 103: 5012-5017.
Ong-Abdullah M, Ordway JM, Jiang N, Ooi SE, Kok SY, Sarpan N, et al. 2015. Loss of Karma transposon methylation underlies the mantled somaclonal variant of oil palm. Nature

525(7570):533-7.
Raj S, Bra¨utigam K, Hamanishi ET, Wilkins O, Thomas BR, Schroeder W, Mansfield SD, Plant AL, Campbell MM. 2011. Clone history shapes Populus drought responses. Proc Natl Acad Sci U S A 108(30):12521–12526
Thiebaut F, Hemerly AS, Ferreira PCG. 2019. A Role for Epigenetic Regulation in the Adaptation and Stress Responses of Non-model Plants. Front. Plant Sci., 01 https://doi.org/10.3389/fpls.2019.00246
Tsygankova VA, Iutynska GA, Galkin AP, Blume YB. 2012. Impact of New Natural Waddington CH. The Epigenotype. International Journal of Epidemiology 41(1):10-3.
Valledor L, Meijón M, Hasbún R, Jesús Cañal M, Rodríguez R. 2010. JVariations in DNA methylation, acetylated histone H4, and methylated histone H3 during Pinus radiata needle maturation in relation to the loss of in vitro organogenic capability. Plant Physiol. 167(5):351-7. doi: 10.1016/j.jplph.2009.09.018.
Wu Z, Fang X, Zhu D, Dean C. 2020. Autonomous Pathway: Flowering Locus C Repression through an Antisense-Mediated Chromatin-Silencing Mechanism. Plant Physiology 182: 27–37, Doi: https://doi.org/10.1104/pp.19.01009
Wu W-Q, Yi M, Wang X-F, Ma L-L, Jiang L, Li X-W, Xiao H-X, Sun M-Z, Li L-F, Liu B. 2013. Genetic and epigenetic differentiation between natural *Betula ermanii* (Betulaceae) populations inhabiting contrasting habitats. Tree Genet Genomics 9(5):1321–1328
Yaacob JS, Loh HS, Mat Taha R. 2013. Protein profiling and histone deacetylation activities in somaclonal variants of oil palm (Elaeis guineensis Jacq.). ScientificWorldJournal 2013: 613635.
'Yakovlev I, Fossdal CG, Skrøppa T, Olsen JE, Jahren AH, Johnsen Ø. 2012. An adaptive epigenetic memory in conifers with important implications for seed production. Seed Sci Res 22(02):63–76
Yakovlev IA, Asante DKA, Fossdal CG, Junttila O, Johnsen Ø. 2011. Differential gene expression related to an epigenetic memory affecting climatic adaptation in Norway spruce. Plant Sci 180 (1):132–139
Zhong S-H, Liu J-Z, Jin H, Lin L, Li Q, Chen Y, Yuan Y-X, Wang Z-Y, Huang H, Qi Y-J, Chen X-Y, Vaucheret H, Chory J, Li J, He Z-H. 2013. Warm temperatures induce transgenerational

epigenetic release of RNA silencing by inhibiting siRNA biogenesis in Arabidopsis. Proc Natl Acad Sci U S A 110(22):9171–9176

Bab 7 Epigenetik Mikroba

Bab ini mengulas epigenetik yang terjadi pada mikroba atau mikroorganisme seperti bakteri, kapang, amuba.

7.1. Konsep

Proyek genom mikroba (*microbial genome Project*) mirip Proyek Genom Manusia dilakukan untuk menyelidiki mikroba dalam air tanah, limbah, dan tubuh manusia. Pada proyek ini, mikroba diteliti sebagai individu dan komunitas dengan tujuan mengetahui gen bekerja sama memecahkan masalah seperti mencari makanan dalam lingkungan tercemar. Bakteri diketahui langsung mengubah tanda dan mesin epigenetik untuk regulasi epigenetik, dan bisa mempengaruhi secara negatif atau positif kemampuan inang, atau keturunannya, untuk menolak penyakit (Bierne dkk. 2012).

Modifikasi epigenetik langsung dapat mempengaruhi ekspresi genetik predisposisi penyakit atau bahwa penanda epigenetik dapat berinteraksi dengan DNA-urutan varian spesifik sehingga mempengaruhi penetrasi dari penyebab penyakit varian (Bjornsson dkk. 2004). Jenis interaksi telah dibuktikan dalam kasus "selubung" atau "membuka selubung" dari mutasi gen Hsp90 di *Drosophila melanogaster* (Rutherford & Lindquist 1998), dan juga cara pencetakan mempengaruhi ekspresi gen yang berasal dari salah satu induk pada mamalia (Barlow dkk. 2014). Jika mekanisme seperti terlibat dalam mengendalikan tahan penyakit maka hubungan antara fenotip penyakit dan QTL mengendalikan sifat tersebut akan "disanggah" dan tergantung pada keadaan tanda epigenetik. Oleh karena itu, untuk beberapa sifat yang kompleks, pengukuran epigenom (misalnya, menggunakan sekuensing DNA termetilasi) bisa sangat informatif.

7.2. Mengapa Jamur?

Jamur menjadi sumber utama bioteknologi industri untuk menghasilkan produksi metabolit primer dan sekunder serta enzim dan protein rekombinan. Penelitian epigenetik pada jamur *Aspergillus nidulans* dan *Neurospora crassa* telah telah menuntun pada perbaikan strain jamur industri yang digunakan.

Melalui jamur telah dihasilkan beragam produk alami yang

menunjukkan berbagai aktivitas biologis, dan banyak dari senyawa ini, termasuk penisilin, siklosporin, dan lovastatin memiliki dampak besar dalam kedokteran manusia. Kemajuan dalam sekuensing genom dan anotasi gen telah mengungkap bahwa banyak jamur memiliki potensi genetik untuk menghasilkan lebih banyak produk alami daripada apa yang biasanya diamati pada kondisi fermentasi standar.

Jamur penting juga sebagai organisme model. Jamur diantaranya telah dikenal sebagai sistem model penting untuk studi biokimia, genetik, dan sitology dari proses-proses sel dasar. Jamur merupakan organisme model yang sangat baik untuk memahami berbagai fenomena diantaranya struktur dan fungsi kromatin baik di daerah yang ditranskripsi secara aktif (*euchromatin*) maupun di daerah yang tidak memiliki transkripsi (*heterochromatin*).

Jamur *Saccharomyces cerevisiae* menjadi organisme model eukariotik yang sangat berharga untuk mempelajari struktur kromatin yang terkait dengan transkripsi di daerah eukromatik dan menyediakan paradigma untuk kromatin diam (Grunstein & Gasser 2013). Ragi atau jamur *Schizosaccharomyces pombe*, memiliki beberapa mesin epigenetik yang tidak ada pada *S. cerevisiae* tetapi umum pada organisme yang lebih tinggi — terutama untuk gangguan RNA (RNAi) dan untuk metilasi lisin 9 dari histone H3 (H3K9me). Seperti dijelaskan dalam Allshire & Ekwall (2015), penelitian menggunakan *S. pombe* telah memberikan informasi yang sangat berharga tentang struktur dan fungsi heterokromatin, terutama ditemukan di daerah sentromer, telomer, dan gen tipe kawin diam.

Studi epigenetik pada jamur juga telah banyak digunakan untuk mengurai regulasi epigenetik (Allshire & Ekwall 2015, Aramayo & Selker 2013). Studi pada model tersebut telah mengungkapkan tiga mekanisme epigenetik regulasi pada jamur: metilasi DNA, modifikasi histon dan sistem pembungkaman RNA. Menariknya, ada laporan tentang tidak adanya atau adanya mekanisme alternatif pengaturan epigenetik dalam model jamur.

Keragaman mekanisme epigenetik pada jamur menunjukkan aspek yang menarik dari regulasi epigenetik yang dapat dilakukan untuk mengidentifikasi mekanisme regulasi yang serupa, alternatif atau berbeda. Namun, meskipun ada kemajuan dalam studi epigenetik jamur non-fitopatogenik, pemahaman tentang peran epigenetik dalam modulasi patogenesis jamur-tanaman masih dalam masa pertumbuhan. Perbedaan yang jelas

dalam pengetahuan yang tersedia antara model jamur non-patogen dan fitopatogenik memerlukan perlunya pemahaman yang lebih dalam tentang epigenetik patogenesis jamur. Pengembangan pemahaman lengkap tentang modulasi regulasi epigenetik pada patogen jamur dapat membantu dalam identifikasi titik target untuk memerangi patogenesis jamur.

7.3. Bakteri

Seperti kebanyakan eukariot, bakteri memanfaatkan secara luas metilasi DNA pasca replikasi untuk mengontrol epigenetik interaksi DNA-protein. Meskipun demikian, berbeda dengan eukariot, bakteri menggunakan metilasi DNA adenin (bukan metilasi DNA sitosin) sebagai sinyal epigenetik. metilasi DNA adenin memainkan peran dalam virulensi berbagai patogen manusia dan hewan ternak, termasuk bakteri patogen.

Dalam *Alphaproteobacteria*, metilasi adenin pada sisi GANTC oleh metilase CCRM mengatur siklus sel dan pasangan gen transkripsi untuk replikasi DNA. Dalam Gammaproteobacteria, metilasi adenin pada sisi GATC oleh metilase *Dam* memberikan sinyal untuk replikasi DNA, segregasi kromosom, perbaikan ketidaksesuaian (*mismatch*), pengepakan genom bakteriofag, aktivitas transposase, dan regulasi ekspresi gen. Represi transkripsi oleh metilasi *Dam* tampaknya lebih umum daripada aktivasi transkripsi. Promotor tertentu yang aktif hanya selama jelang hemimetilasi mengikuti replikasi DNA; represi dipulihkan ketika rantai DNA yang baru disintesis termetilasi.

Meskipun demikian dalam genom *E. coli*, metilasi sisi GATC tertentu dapat diblokir oleh protein DNA mengikat serumpun. Blokade metilasi GATC luar pembelahan sel memungkinkan transmisi pola metilasi DNA untuk sel anak dan dapat menimbulkan keadaan epigenetik yang berbeda, masing-masing dipropagasi oleh umpan balik positif. Perubahan antara pola metilasi DNA alternatif dapat membagi populasi bakteri klonal dalam garis keturunan epigenetik dengan cara mengingatkan diferensiasi sel eukariotik. Pewarisan pola metilasi DNA propagasi sendiri mengatur variasi fase dalam operon *pap E. coli*, gen agn43, dan lokus pengkodean terkait virulensi fungsi permukaan sel lainnya.

7.4. Amuba

Referensi epigenetika amuba sangat terbatas, meskipun mikroba ini memiliki nilai ilmiah lebih dari referensi untuk

organisme lain karena ada berbagai macam amuba di alam. Penggunaan umum amuba sebagai organisme model dalam mempelajari epigenetik juga sangat terbatas. Apalagi meskipun amuba telah dikenal selama lebih dari ratusan tahun, masih ada kontroversi sehubungan dengan struktur, fisiologi, dan siklus hidup mereka. Dapat dimengerti bahwa ketertarikan penelitian epigenetik amuba dan kontribusinya bagi manusia dan ilmu pengetahuan masih terbatas.

Epigenetik amuba dipelajari pada *Entamoeba histolytica*. Amuba patogen usus manusia ini memiliki sejumlah faktor virulensi yang dapat menyebabkan kerusakan pada inang. Pembungkaman transkripsi dari kode gen untuk salah satu molekul toksik utamanya, *amoebapore* (*Ehap*-a), terjadi setelah transfeksi trofozoit amuba dengan plasmid yang mengandung daerah promoter *Ehap*-a 5 'serta elemen SINE1 hulu yang ditranskripsi dari untai yang berlawanan. Pembungkaman ini tergantung pada keberadaan urutan SINE1.

Sejumlah kecil molekul ssRNA pendek (sekitar 140 n) dengan homologi untuk SINE1 terdeteksi dalam amuba yang dibungkam tetapi tidak ada siRNA. Domain gen Ehap-a yang dibungkam memiliki modifikasi kromatin yang menunjukkan inaktivasi transkripsi tanpa metilasi DNA. Penghapusan plasmid tidak mengembalikan transkripsi Ehap-a. Analisis transkripsi mengungkapkan bahwa sejumlah gen tambahan dibungkam dan beberapa juga diatur. Transpeksi amuba yang telah memiliki Ehap-a yang dibungkam, dengan plasmid yang mengandung gen kedua yang diikat ke daerah hulu Ehap-a 5 ', memungkinkan pembungkaman, in-trans, dari gen pilihan lainnya. Fenotipe nonvirulent dari amuba yang dibungkam gen diperlihatkan dalam berbagai tes dan hasilnya menunjukkan bahwa mereka mungkin memiliki potensi penggunaan untuk vaksinasi.

Dengan keterbatasan yang ada, amuba menjadi peluang dan tantangan bagi dunia pendidikan dan penelitian untuk mengeksplorasi mikroba ini untuk kepentingan manusia dan lingkungan.

7.5. Fitur

Fitur tiga spesies model jamur, *S. cerevisiae, Schizosaccharomyces pombe* dan *Neurospora crassa* yang terkait dengan Epigenetik disajikan pada tabel di bawah.

Tabel. 7.1. Fitur (genomik dan epigenetik) tiga spesies jamur

ON/OFF	FITUR	*S. cerevisiae*	*S. pombe*	*N. crassa*
	Genomik			
	Ukuran Genom	12 MB	14 MB	43 MB
	Jumlah gen	6.000	5.000	10.000
	Ukuran gen rata-rata	1,45 kb	1,45 kb	1,7 kb
	Jumlah intron/gen rata-rata	<1	2	2
	% genom sebagai pengkode protein	70	60	44
	Epigenetik			
ON	Asetilasi histon	+	+	+
ON	Metilasi H3K4	+	+	+
ON	Metilasi H3K36	+	+	+
ON	Metilasi H3K79	+	+	+
ON	Varian histon H3.3	+	+	+
ON/OFF	Kompleks ATPase SWI/SNF	+	+	+
ON	Keluarga ATPase CHDi	+	(+)	(+)
ON	ATPase SWR1	+	(+)	(+)
ON/OFF	ATPase ISWI	+	+	+
ON/OFF	ATPase INO80	+	+	+
OFF	ATPase MI-2	-	(+)	(+)
OFF	Varian histon sentromerik CENP-A	+	+	+
OFF	Metilasi H3K9	-	+	+
OFF	Protein seperti-HP1	-	+	+
OFF	Gangguan RNA (iRNA)	-	+	+
OFF	Metilasi H4L20	-	+	+
OFF	Metilasi H3K27	-	-	+
OFF	Kompleks represif polycomb	-	-	-
OFF	Metilasi DNA	-	-	+
OFF	Metilasi DNA terikat protein	-	+	+
OFF	Pencetakan (*Imprinting*)	-	-	-

Saccharomyces adalah istilah bahasa Latin yang artinya gula-cetakan atau gula-jamur. Istilah ini berasal dari *saccharon* bentuk gabungan gula dan *myces* menjadi jamur. *Cerevisiae* juga berasal dari bahasa Latin yang artinya bir. *S. cerevisiae* bersifat fermentatif kuat. Namun bila ada oksigen *Saccharomyces* ini dapat melakukan respirasi.

Spesies *S. pombe* menjadi organisme model dalam penelitian siklus sel, biologi molekuler dan biologi sel. Spesies ini dapat tumbuh secara eksklusif melalui ujung sel dan membelah dengan fisi medial untuk mempertahankan bentuknya. Pertahanan ini menghasilkan dua sel anak dengan ukuran yang sama.

N. crassa tergolong jenis kapang roti merah dalam filum Ascomycota. Alasan spesies ini menjadi organisme model diantaranya terkait dengan siklus hidup dan pertumbuhannya. *N. crassa* mudah tumbuh dan siklus hidupnya haploid. Selain itu, analisis genetik *N. crassa* sederhana.

7.6. Kontribusi

Karena penggunaannya sebagai sistem model, dapat dimengerti studi tentang *S. cerevisiae* dan *S. pombe* mendominasi bidang epigenetika ragi. Namun, ragi patogen telah mengalami evolus program epigenetik unik pusat biologi mereka yang memerlukan penyelidikan. Program epigenetik ini memberikan plastisitas patogen jamur dengan fenotipik yang memungkinkan mereka untuk menanggapi isyarat lingkungan dan bertahan hidup dalam inang manusia. Keadaan ini mungkin berkontribusi pada kemampuan ragi untuk menyerang tubuh manusia. Hubungan antara pewarisan epigenetik dan penyakit jamur adalah topik yang kurang dieksplorasi dalam epigenetik ragi yang patut mendapat perhatian, terutama mengingat gudang terapi antijamur saat ini terbatas untuk memerangi patogen ini.

Meskipun tidak secara umum dipelajari sebagai ragi, *Neurospora* telah terbukti menjadi sumber pengetahuan yang sangat kaya yang akan sulit atau tidak mungkin diperoleh dari sistem lain. Fitur *Neurospora* ditemukan pada eukariot yang lebih tinggi, termasuk metilasi DNA dan sistem metilasi H3K27 ("Polycomb") yang tidak dimiliki ragi lain, serta RNAi dan proses epigenetik lainnya yang ditemukan dalam ragi. Ini telah memberikan banyak informasi yang tidak terduga tentang sistem pembungkaman gen, beberapa di antaranya beroperasi pada tahap yang berbeda dari siklus hidupnya.

Ada dua mekanisme yang ditemukan. Mekanisme pertama disebut mutasi titik diinduksi ulangan (*repeat-induced point mutation*, RIP), memiliki aspek epigenetik dan genetik dan memberikan contoh pertama dari sistem pertahanan genom berbasis homologi. Yang kedua, bernama *quelling*, adalah mekanisme berbasis RNAi yang menghasilkan pembungkaman

transgen dan homolog asli mereka. Yang ketiga, bernama pembungkaman meiotik, *meiotic silencing* (atau *meiotic silencing* oleh DNA yang tidak berpasangan), juga berbasis RNAi tetapi berbeda dari memadamkan waktu tindakan, target, dan tujuan yang jelas. Dengan demikian *N. crassa* akan terus berfungsi sebagai sumber informasi yang kaya tentang mekanisme epigenetik yang beroperasi pada berbagai eukariot.

Edward Tatum dan George Wells Beadle memenangkan penghargaan Nobel Fisiologi tahun 1958 dalam eksperiman menggunakan *N. crassa*. *S. cerevisiae* dan *S. pombe* adalah dua sistem model yang paling dikenal dan dipelajari untuk regulasi epigenetik dan pewarisan status kromatin. Lokus diam mereka berfungsi sebagai proksi untuk kromatin heterokromatik pada eukariot yang lebih tinggi, dan karena itu kedua spesies telah memberikan banyak informasi tentang mekanisme di balik pembentukan dan pemeliharaan keadaan epigenetik, tidak hanya dalam ragi, tetapi pada eukariot yang lebih tinggi (O'Kane & Hyland 2019).

Haemophilus influenza. Epigenetik pada *H. influenzae* telah diuji oleh para ahli (Atack dkk. 2015) menggunakan *H. influenzae* yang mengandung metiltransferase DNA N6-Adenin (ModA) yang memiliki saklar *on/off* acak). Lima alel *mod*A, *mod*A2, *mod*A4, *mod*A5, *mod*A9 dan *mod*A10, berjumlah lebih dari dua-pertiga dari otitis media klinis isolat yang disurvei. Para ilmuwan menggunakan sekuensing SMRT (*single molecule real time*) dari *H. inluenzae* untuk menemukan modulasi saklar *on/off* secara epigenetik yang mengatur penghindaran kekebalan tubuh, resistensi antibiotik, dan pembentukan biofilm.

Ada variasi fase alel dalam mengatur beberapa protein termasuk kandidat vaksin dan fenotip virulensi utama resistensi antibiotik (*mod*A2, *mod*A5, *mod*A10), pembentukan biofilm (*mod*A2) dan imunoevasi (*mod*A4). Analisis strain modA2 pada organisme model tikus *Chinchilla* (*Chinchilla lanigera*) menunjukkan pilihan yang jelas untuk mengubah saklar *mod*A2 *On* di telinga tengah. Hasil ini menunjukkan bahwa saklar epigenetik bifase dapat mengontrol virulensi bakteri, *immunoevasion* dan adaptasi *niche* dalam sistem model hewan (Atack dkk. 2015).

Streptococcus pneumonia merubah patogenisitas berdasarkan modifikasi epigenetik. *S. pneumonia* adalah salah satu bakteri patogen terkemuka di dunia, beralih antara bentuk atau fase fenotip yang mendukung baik gerbong tanpa gejala atau

penyakit invasif.

Para ilmuwan menggunakan analisis metilom SMRT dan sekuensing genom SMRT untuk membuktikan mekanisme yang mendasari pergantian ini tergantung pada regulasi epigenetik dari sistem modifikasi restriksi tipe I (SpnD39III). Masing-masing dari enam varian fase ini memiliki efek yang berbeda pada imunoevasion dan virulensi (Manso dkk. 2014).

Daftar Pustaka

Allshire RC, Ekwall K. 2015. Epigenetic Regulation of Chromatin States in *Schizosaccharomyces pombe*. Cold Spring Harb Perspect Biol. 7(7):a018770. doi: 10.1101/cshperspect.a018770.

Aramayo R, Selker EU.2013. *Neurospora crassa*, a model system for epigenetics research.Cold Spring Harb Perspect Biol. 5(10):a017921. doi: 10.1101/cshperspect.a017921.

Atack JM, Srikhanta YN, Fox KL, Jurcisek JA, Brockman KL, Clark TA, Boitano M, Power PM, et al. 2015. A biphasic epigenetic switch controls immunoevasion, virulence and niche adaptation in non-typeable *Haemophilus influenzae*. Nat. Commun. 6:7828 doi: 10.1038/ncomms8828.

Barlow DP. 2014. Bartolomei, M.S. Genomic Imprinting in Mammals. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2014, 6, a018382.

Bierne H, Hamon M, Cossart P. 2012. Epigenetics and bacterial infections. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2, a010272.

Bjornsson HT, Fallin DM, Feinberg AP. 2004. An integrated epigenetic and genetic approach to common human disease. Trends Genet. 20, 350–358.

Grunstein M, Gasser SM. 2013. Epigenetics in *Saccharomyces cerevisiae*. Cold Spring Harb Perspect Biol 5: a017491.

Manso, AS, Chai MH, Atack JM, Furi L, Croix MDS, Haigh R, Trappetti C, et al. 2014. A random six-phase switch regulates *Pneumococcal virulence* via global epigenetic changes. Nature Communications. 5, 5055.

O'Kane CJ, Hyland EM. 2019. Yeast epigenetics: the inheritance of histone modification states. Biosci Rep. 2019 May 31; 39(5): doi: 10.1042/BSR20182006

Rutherford SL, Lindquist S. 1998. Hsp90 as a capacitor for morphological evolution. Nature 396, 336–342.

Bab 8 Epigenetik Hewan

Hewan atau disebut juga binatang merupakan organisme dalam kerajaan Animalia atau metazoa. Sebutan lainnya adalah fauna dan margasatwa (atau satwa). Epigenetik hewan telah diuraikan para ahli sejak lama. Bab ini mengulas epigenetik hewan secara umum.

8.1. Peran

Manusia telah lama menggunakan model hewan untuk memahami biologi, perilaku, dan kesehatan kita sendiri. Model hewan sangat penting karena memungkinkan peneliti untuk menjelaskan mekanisme biologis kompleks yang mendasari perkembangan, perilaku, dan kesehatan. Hal ini adalah sesuatu yang tidak dapat dilakukan dalam penelitian manusia karena menjelaskan seperti itu memerlukan manipulasi eksperimental yang dikendalikan dengan hati-hati, seperti genetik *knock-out* atau *knock-in*, perubahan hormon, pemberian agen farmakologis, atau paparan racun lingkungan yang terkendali atau virus, dan kemudian koleksi jaringan otak untuk analisis biokimia.

Model hewan juga membantu mengontrol variabilitas lingkungan yang ada dalam penelitian epidemiologis dan klinis dan memberikan kesempatan untuk pengamatan dan pengukuran perilaku yang dikendalikan dengan hati-hati. Dalam penelitian yang melibatkan partisipan manusia, sulit dan kadang-kadang mustahil untuk mengurai kontribusi berbagai faktor dalam kehidupan individu terhadap hasil fisiologis, perilaku, dan kesehatan. Di sisi lain, model hewan memungkinkan peneliti mengontrol semua faktor yang ada pada hewan tersebut dan untuk menguji efek dari faktor-faktor tersebut secara individu atau bersama-sama. Mengurai konsekuensi hilir dari faktor tertentu atau sekelompok faktor serta dampak korelasional versus kausatif sangat penting untuk melanjutkan momentum ke depan dalam mengembangkan obat dan perawatan yang presisi.

Sejumlah penelitian telah menggambarkan pentingnya faktor genetik dan lingkungan (interaksi epigenetik) pada biologi, perilaku, dan kesehatan, dan bukti awal muncul yang menunjukkan bahwa gen dan lingkungan entah bagaimana berinteraksi untuk menghasilkan berbagai perilaku dan gangguan

atau fenomena penyakit. Perubahan epigenetik menyebabkan perubahan fungsi biologis dalam organisme, dan selanjutnya, perubahan perilaku atau kesehatan. Modifikasi ini dapat terjadi kapan saja dalam kehidupan organisme, meskipun perkembangan awal tampaknya lebih rentan, dan bahkan dapat diwariskan.

Model hewan diperlukan untuk menentukan apa dan bagaimana faktor-faktor tertentu berkontribusi pada biologi, perilaku, dan kesehatan kita. Pekerjaan terbaru di bidang epigenetika perilaku dengan berbagai model hewan sudah pasti mulai memberi kita pemahaman yang lebih baik tentang mekanisme kompleks yang menjelaskan hubungan antara perkembangan otak dan hasil perilaku dan kesehatan.

8.2. Pendekatan

Thompson dkk. (2020) dalam reviewnya tentang epigenetika lingkungan serta pada hewan ternak domestik menyatakan bahwa banyak penelitian epigenetik baik dengan tanaman, hewan pengerat, dan manusia, namun sedikit yang menggunakann hewan ternak domestik. Beberapa penelitian yang menggunakan ternak umumnya melihat pengaruh epigenetik setelah terpapar racun, terjadi perubahan nutrisi atau penyakit menular pada hewan yang terpapar langsung, atau pada keturunan yang mereka hasilkan. Sedangkan studi yang melihat pewarisan transgenerasional epigenetik tanpa adanya paparan yang berkelanjutan masih terbatas.

Cara termudah untuk mempelajari pewarisan epigenetik adalah dengan melakukan eksperimen yang sangat hati-hati menggunakan hewan laboratorium. Penelitian pada hewan (yang sangat ketat diatur, dengan persetujuan ahli independen diperlukan untuk setiap studi) dapat menggunakan teknik yang tidak praktis atau dilarang dalam studi manusia. Misalnya, diet ibu hamil dan menyusui bisa sangat ketat dikendalikan; ibu pengganti dapat digunakan; dan hewan yang baru lahir dapat ditempatkan dengan ibu asuh yang tidak terkait. Pendekatan ini memungkinkan para ilmuwan untuk mengisolasi dan mengkarakterisasi kontribusi genetika, epigenetik, gaya pengasuhan dan paparan selama kehamilan, untuk mendapatkan pemahaman yang lebih baik tentang bagaimana sifat-sifat yang diwarisi.

Karakteristik fisik yang bergantung pada metilasi dari tikus agouti sangat berguna dalam penelitian pewarisan epigenetik. Dalam keadaan normal, tingkat metilasi potongan DNA

berulang yang dekat dengan gen agouti bervariasi secara acak di antara masing-masing individu, dan menentukan di mana masing-masing tikus jatuh pada spektrum dari kuning, gemuk dan diabetes (ulangan yang tidak termetilasi) menjadi gelap, ramping dan sehat (ulangan sepenuhnya termetilasi).

Status metilasi tikus agouti jantan tidak mempengaruhi keturunan mereka; apakah warnanya kuning atau hitam, mereka menjadi sampah dengan campuran warna dan bobot bulu. Tidak seperti jantan, tikus agouti betina menghasilkan keturunan lebih seperti diri mereka sendiri: betina yang lebih gelap menghasilkan lebih banyak keturunan yang dimetilasi, lebih gelap, lebih ramping daripada betina yang berwarna kuning.

Karena hanya status metilasi DNA betina yang mempengaruhi generasi berikutnya, mekanismenya secara teoritis dapat melibatkan paparan selama kehamilan, daripada pewarisan epigenetik langsung. Mungkin betina hamil yang obesitas dan diabetes menyediakan lebih banyak gula, hormon, atau hal lain yang mempengaruhi embrio yang berkembang secara langsung.

Untuk mengesampingkan kemungkinan ini, ahli genetika Australia Emma Whitelaw mengambil zigot yang baru dibuahi dari betina gelap dan menanamkannya ke dalam rahim kuning, dan sebaliknya. Status metilasi dari betina kandung, bukan betina pengganti, mempengaruhi generasi berikutnya, memberikan bukti untuk pewarisan langsung dari modifikasi epigenetik.

Seperti agouti, gen *axin* dikendalikan oleh potongan DNA berulang di beberapa strain tikus. Pengulangan tanpa metilasi mengganggu transkripsi aktin, mengubah urutan mRNA dan protein yang sesuai. Protein aktin bermutasi memperkenalkan ketegaran ke dalam ekor tikus.

Tidak seperti agouti, tikus jantan dan betina dapat mentransmisikan status metilasi gen *axin* mereka ke generasi berikutnya: induk jantan dan betina dengan pengulangan yang lebih banyak dimetilasi dan ekor yang lebih lurus menghasilkan keturunan ekor yang lebih lurus daripada induk dengan ekor yang berkerut. Sekali lagi, temuan ini memberikan bukti untuk pewarisan epigenetik langsung, terlepas dari paparan selama kehamilan.

Bukti tambahan untuk pewarisan epigenetik langsung berasal dari studi tikus remaja terkena tetrahidrocannabinol (*tetrahydrocannabinol*, THC), molekul aktif dalam ganja. Setelah semua THC dibersihkan dari tubuh tikus, subjek uji kawin dengan

tikus yang tidak diobati. Hasilnya, anak diberikan kepada betina asuh yang tidak pernah terpapar THC sebelumnya, seandainya obat itu memengaruhi keterampilan pengasuhan betina biologis.

Ketika dewasa, mereka diperkenalkan ke sistem yang mengharuskan mereka untuk mengerahkan upaya fisik untuk mengelola heroin. Tikus dengan induk yang telah terpapar THC melakukan lebih banyak upaya untuk mendapatkan obat. Tikus jantan dan betina yang diberi THC sebagai remaja menghasilkan keturunan yang cenderung kecanduan heroin. Generasi berikutnya - cucu dari tikus yang dirawat - juga menunjukkan pola perilaku yang berubah.

Dengan demikian, keturunan tikus yang diobati THC memiliki pola abnormal mRNA dan produksi protein dalam sel otak mereka. Beberapa protein yang terpengaruh bertindak sebagai reseptor untuk obat-obatan berbasis kanabis, dan terlibat dalam perilaku kompulsif dan kecanduan. Sebuah studi lanjutan oleh tim yang sama pada tahun 2015 menemukan perubahan metilasi DNA spesifik otak yang berkorelasi dengan pola transkripsi gen yang berubah.

Modifikasi epigenetik juga dapat diwarisi secara tidak langsung. Misalnya, beberapa induk betina sering menjilat anak-anaknya, sementara yang lain kurang perhatian. Menjilat menyebabkan demetilasi gen yang terlibat dalam merespons secara tepat terhadap situasi stres; anak-anak yang tidak disentuh dan diabaikan tumbuh menjadi dewasa yang lebih tertekan. Eksperimen lintas-pembinaan menunjukkan bahwa tingkat stres anak ditentukan oleh keterampilan mengasuh induk asuh, daripada induk kandung.

Beberapa kelebihan metilasi DNA pada tikus yang terabaikan memengaruhi gen yang terlibat dalam pengasuhan. Oleh karena itu tikus yang stres tidak menjilat anak-anaknya sendiri, mengabadikan siklus pengabaian meskipun modifikasi epigenetik tidak diteruskan secara langsung.

8.3. Plastisitas Fentotip

Di bawah ini adalah beberapa contoh untuk memahami hubungan antara variasi epigenetik, plastisitas fenotipik dan evolusi pada populasi alami hewan yang mengalami perubahan kondisi lingkungan. Memahami mekanisme yang digunakan hewan untuk memahami dan merespons sinyal lingkungan merupakan hal yang sangat penting bagi ekologi dan evolusi.

Tabel 8.1. Plastisitas yang dikodekan secara epigenetik pada hewan

Spesies hewan	Fenotip	Modifikasi Epigenetik	Rujukan
Dicentrarchus labrax	Rasio seks	Metilasi DNA	Navarro - Martin dkk. (2011)
Trachemys scripta	Rasio seks	Metilasi DNA	Matsumoto dkk. (2013)
Alligator mississippiensis	Rasio seks	Metilasi DNA	Parrott dkk. (2014)
Solea senegalensis	Diameter serat otot	Metilasi DNA	Campos dkk. (2013)
Danio rerio	Fenotip otot	miRNA	Johnston dkk. (2009)
Gallus gallus domesticus	Akuisisi termotoleransi	Modifikasi histon	Kisliouk & Meiri (2009)
Gallus gallus domesticus	Akuisisi termotoleransi	miRNA	Kisliouk dkk. (2011)
Spiophanes tcherniai	Tingkat metabolik	Metilasi DNA	Marsh & Pasqualone (2014)
Cyprinus carpio	Organisasi nukleolar	Struktur kromatin	Alvarez dkk. (2006)
Drosophila melanogaster	Toleransi panas, rentang hidup	Modifikasi histon	Camporeale dkk. (2006)
	Toleransi panas, rentang hidup, fertilitas, metabolisme		Smith dkk. (2007)
	Warna mata	Struktur kromatin	Seong dkk. (2011)
Cavia aperea	Tidak ada	Metilasi DNA	Weyrich dkk. (2016)
Acropora hyacinthus, A. millepora, A. palmate, Pocillopora damicornis, Porites astreoides, Stylophora pistillata	Tidak ada	Metilasi DNA	Dimond & Roberts (2016)

(Sumber: Hu & Barrett 2017)

Dalam banyak penelitian, perubahan yang diinduksi lingkungan dalam ekspresi gen telah dikaitkan dengan perubahan pola metilasi DNA atau dengan modifikasi histon yang diubah (Feil & Fraga 2012). Secara khusus, daerah yang sedang berkembang untuk penelitian tanggapan epigenetik terhadap perubahan lingkungan telah menjadi investigasi plastisitas termal yang dikodekan secara epigenetik pada hewan.

Studi telah mengkarakterisasi efek epigenetik dalam generasi dan berpotensi transgenerasi, yang merupakan mekanisme spesifik yang menghasilkan variasi populasi, dan mekanisme berbasis kromatin dan asam nukleat telah dieksplorasi.

Tabel 8.2. Plastisitas pada hewan laut

Takson	Variabel tanggapan	Variabel eksperimen	Sitasi
Oister	Perkembangan, pertumbuhan	Variabel pCO2	Parker dkk. (2015)
Copepoda	Fekunditas, tingkat metabolit	Variabel pCO2	Thor & Dupont (2015)
Copepoda	Transkriptom	Variabel pCO2	De Wit dkk. (2016)
Polichaeta	Pertumbuhan	Variabel pCO2	Lane dkk. (2015)
Polichaeta	Tolerasi panas	Suhu	Massamba-N'siala dkk. (2014)
Koral	Ukuran larva, respirasi	Variabel pCO2	Putnam & Gates (2015)
Ikan	Kelangsungan hidup, pertumbuhan	Varibel pH in situ	Murray dkk. (2014)
Ikan	Pertumbuhan	Suhu	Shama dkk. (2014)
Ikan	Respirasi mitokondria dan ekspresi gen	Suhu	Shama dkk. (2016)
Ikan	Reproduksi	Pemanasan	Donelson dkk. 2016, Munday (2014), Metzger & Schulte (2016)

Sumber: (Sumber: Hofmann, 2017)

Dalam metazoa laut, ada banyak bukti bahwa plastisitas fisiologis yang diciptakan oleh plastisitas transgenerasi (*transgenerational plasticity*, TGP) adalah pilihan "respons pertama" bagi organisme untuk menyesuaikan diri dengan perubahan lingkungan yang cepat. Dalam ekosistem laut, bukti

menunjukkan bahwa tekanan lingkungan dapat disangga oleh TGP, situasi di mana pengalaman lingkungan hewan dewasa dapat memengaruhi fenotip keturunan (Salinas & Munch 2012, Munday 2014), dengan efek induk menjadi yang utama (misalnya Marshall 2008). Khususnya, TGP telah didokumentasikan dalam organisme laut sebagai respons terhadap variabel pH dan/atau kondisi pCO2 yang meningkat dalam konteks pengasaman laut, misalnya.

Studi seperti ini semua menunjuk pada kemungkinan bahwa mekanisme epigenetik dapat memodulasi interaksi lingkungan-organisme.

8.4. Kasus Teresterial

Beberapa hewan teresterial menunjukkan mekanisme epigenetiknya. Hal ini diketahui berdasarkan penelitian beberapa ahli. Beberapa hewan teresterial tersebut adalah cacing, tikus, kutu, lebah madu, lalat, dan lainnya.

Cacing. *C. elegans* memiliki siklus hidup yang relatif singkat (2-3 minggu) dan karenanya merupakan model organisme yang sangat baik untuk mengeksplorasi pengalaman lingkungan atau perkembangan yang berbeda memengaruhi memori seluler dari populasi yang identik secara genetik. *C. elegans* menjadi model organisme yang penting untuk menguji berbagai target obat yang menghambat fungsi enzim pengubah kromatin, dan dengan demikian memengaruhi penelitian tentang terapi kanker serta menyumbangkan informasi penting yang relevan dengan teknologi sel punca dan kanker.

Cacing yang telah melalui tahap larva dauer tahan stres menampilkan pola ekspresi gen yang berbeda dan profil kromatin dibandingkan dengan hewan dewasa yang tidak pernah keluar dari siklus reproduksi. Efek ini tergantung pada aktivitas protein terkait kromatin, menunjukkan bahwa remodeling kromatin memainkan peran penting dalam pembentukan profil ekspresi post-dauer (Hall dkk. 2010). Perubahan genomik dapat berkontribusi terhadap perbedaan fenotipik di antara hewan yang terpapar pada hewan. pengalaman lingkungan atau perkembangan yang berbeda, dan karena itu memengaruhi variasi fenotipik hewan yang identik secara genetik. Sangat menarik untuk lebih memahami mekanisme molekuler yang terlibat dalam pengalaman yang tercetak secara epigenetik 'yang menghasilkan perubahan global pada organisme dewasa, serta untuk menentukan apakah mekanisme ini dilestarikan secara evolusioner.

Pengubah histon, modifikasi histon terkait dan pembacanya, sering berfungsi secara terpadu untuk berkontribusi pada fungsi kromatin. Transisi dari kondisi kromatin tertekan ke aktif tercapai saat sel-sel normal menggunakan modifikasi kromatin dinamis untuk membangun homeostasis epiginetik. Isyarat lingkungan dibaca dan diterjemahkan melalui mekanisme epigenetik, dan saat keadaan kromatin ditetapkan dan dipertahankan dari generasi ke generasi. Informasi yang diperoleh dari profil modifikasi histon lebar genom, dikombinasikan dengan kekuatan pendekatan genetik dalam *C. elegans*, tidak diragukan lagi akan memberikan wawasan baru tentang mekanisme molekuler yang mendasari dan pentingnya fungsional regulasi epigenetik.

Jerapah. Masih ingat teori klasik tentang perubahan leher jerapah. Ya.. Epigenetik hewan merupakan fenomena yang telah diketahui sejak lama dan sering dicontohkan dengan jerapah. Perubahan panjang leher jerapah merupakan fenomena epigenetik. Awalnya jerapah memiliki leher lebih pendek. Perubahan leher didorong oleh kebutuhan untuk mendapatkan nutrisi dari daun pada pohon yang jauh lebih tinggi. Jerapah memperpanjang lehernya untuk mencapai daun yang lebih tinggi dan sifat itu kemudian diwariskan kepada keturunannya.

Meskipun ada dua teori yang bertentangan yang menjelaskan fenomena ini, teori Darwin tentang seleksi alam lebih dipercaya menjelaskan fenomena leher jerapah. Seleksi alam menggambarkan adanya individu yang bertahan hidup selain yang sebaliknya dan mewariskan sifat bawaan leher panjang kepada turunannya. Dampaknya jerapah leher panjang yang ada dan sebaliknya jerapah leher pendek punah. Seleksi alam identifik dengan lingkungan yang mempengaruhi sifat bawaah pada leher jerapah.

Tikus. Penelitian gen yang sama dan status metilasi DNA berbeda pada dua tikus hasil kloning menghasilkan ekspresi genetik yang berbeda. Selanjutnya, percobaan menggunakan vinclozin pada tikus. Vinclozolin adalah fungisida umum yang digunakan pada penelitian epigenetik menggunakan tikus sebagai hewan percobaan. Pemberian makanan mengandung vinclozolin pada tikus hamil menyebabkan perubahan epigenetik jangka panjang pada anaknya. Ketika dewasa, turunan jantan memiliki jumlah sperma rendah, miskin fertilisat, dan menderita sejumlah penyakit termasuk prostat dan penyakit ginjal. Keturunan selanjutnya juga terekspos memiliki jumlah sperma rendah.

Dua turunan bukti dalam kasus ini mendukung warisan epigenetik. Pertama, jumlah sperma rendah bertahan hingga ke generasi ketiga. Kedua, sperma memiliki tingkat abnormal tinggi dari tag metil (jenis tag epigenetik yang biasanya gen-gen diam). Ini adalah kasus terbaik untuk warisan epigenetik dalam mamalia.

Kutu Air. Bukti epigenetik pada hewan juga ditunjukkan pada kutu air. Kutu air betina merespon signal kimia dari predator mereka melalui perkembangan helmet protektif. Turunan kutu air helmet juga lahir dengan helem-juga dalam ketidakhadiran signal predator. Pengaruh kelanjutan ini pada generasi berkutnya, melalui helmet dalam cucu yang lebih kecil.

Lebah Madu. Epigenetik pada hewan juga ditunjukkan oleh percobaan menggunakan lebah madu. Penelitian bertujuan mengetahui pengaruh makanan terhadap epigenetik. Makanan yang dikonsumsi oleh lebah sejak larva dapat mempengaruhi perkembangan fenotip lebah. Royal jelly dapat memicu pengembangan fenotip lebah ketika larva calon ratu diberi makan royal jelly. Hal itu memungkinkan lebah dapat bereproduksi ketika dewasa, dan mengubah program gennya lebih subur dan menghasilkan telur untuk keturunannya.

Lalat *Drosophila melanogaster*. *Drosophila* adalah serangga yang biasa digunakan di laboratorium. Genom mereka relatif sederhana untuk dipahami dan sebagai hasilnya, mereka adalah "bintang" penelitian genetik. Pada April 2009, ilmuwan dari *University of Basel* mengumumkan penemuan baru yang luar biasa mengenai mereka: jika telur lalat buah dipanaskan hingga 37 °C sebelum menetas, lalat memiliki mata merah. Kalau tidak, matanya putih. Karakter "mata merah" telah diwariskan dari generasi ke generasi. Karena itu karakteristik yang diperoleh melalui pengaruh faktor eksternal (suhu) yang menjadi turun temurun (Merdes & Paro 2009). Studi hewan ini, tampaknya mendukung teori ilmiah yang diwakili oleh Lamarckism. Menurut publikasi yang terkenal - " *The Influence of Circumstances* atau Pengaruh Situasi" - diterbitkan pada 1809-1810, Lamarck mendukung gagasan bahwa perubahan fisik yang diperoleh selama masa hidup individu dapat ditransmisikan ke keturunannya.

Babi. Wang dkk. (2020) yang meneliti tentang metilasi seluruh genom dengan melihat variasi epigenetik pada babi kloning dan donor melalui fibroblast darah dan telinga babi donor dan babi kloning untuk melakukan sekuensing seluruh genom bisulfit. Penelitian ini mengindentifikasi 215 dan 707 gen metilasi

diferensial (DMG) dalam darah dan fibroblast telinga. Peneliti ini menemukan bahwa DMG berperan di banyak jalur, termasuk T/B atau diferensiasi sel pembunuh alami, pematangan oosit, perkembangan embrionik, dan sekresi hormon reproduksi. Disamping itu disebutkan pula bahwa 22 DMG dalam darah dan 75 di telinga dikaitkan dengan respons imun. Selain itu 18 DMG dalam darah dan 53 dalam fibroblast telinga terlibat dalam reproduksi. Sehingga disimpulkan bahwa melalui pemahaman terhadap pola ekspresi DMG, terkait dengan respon imun dan reproduksi, akan memberikan gambaran dan meningkatkan kemajuan teknik kloning somatik pada babi.

8.5. Kasus Perairan

Beberapa hewan perairan juga menunjukkan mekanisme epigenetik. Hasil penelitian epigenetik organisme ikan diantaranya terkait *cyanoglossus semilaevis*, *leucoraja ocellata*, *danio rerio*, dan lain-lain.

C. semilaevis. Salah satu penelitian epigenetik terkait hewan perairan menyimpulkan bahwa regulasi epigenetik memainkan peran ganda penting dalam pembalikan seksual ikan *C. semilaevis*. Ada hubungan sebab akibat antara bias seks kromosom bermacam-macam dalam keturunan keluarga pseudo jantan dan pewarisan epigenetik *transgenerasi* pembalikan seksual pada ikan tersebut (Shao dkk. 2014).

Ikan ***Leucozonia ocellata*** (*Chondrichthyes, Elasmobranchii*) menunjukkan kemampuan beradaptasi dengan lingkungan yang berbeda secara dramatis dari waktu ke waktu (7.000.000 tahun) dengan perubahan genetik sedikit. Menurut Lighten dkk. (2016) ikan ini melakukan mekanisme epigenetik dalam ekspresi gen, yang memungkinkan spesiesnya secara cepat merespon tantangan lingkungan baru.

Danio rerio. Pencetakan genomik pada ikan jarang terjadi. Salah satu yang jarang tersebut diamati terjadi selama perkembangan embrio awal ikan zebra (*D. rerio*)(Daneshfozouna dkk. 2015). Hasil penelitian menggunakan antibodi anti-5-metilsitosin di imunohistokimia dan imunobloting Southern menunjukkan terjadinya epeigenetik tersebut. Pemrograman ulang metilasi DNA yang ditemukan pada ikan zebra mirip dengan pemrograman ulang selama perkembangan mamalia.

Karang ***Acropora*** telah dipahami mengalami metilasi DNA memodulasi ekspresi gen, dan dengan demikian terjadi plastisitas fenotipik pada hewan laut ini.

Tabel 8.3. Studi epigenetik pada hewan laut

Takson	Jenis Data	Eksperimen/ Variabel studi/Jenis sampel	Sitasi
Oyster (*C. gigas*)	Metilom (Methylome)	Gamet jantan	Olson & Roberts, 2014
C. gigas	Metilasi DNA	Jaringan insang	Gavery & Roberts 2010
C. gigas	sek-BS + sek-RNA	Jaringan insang	Gavery & Roberts 2013
C. gigas	Metilasi DNA global	Tahap perkembangan	Riviere dkk. 2013
C. gigas	Sek-BS	Jenis jaringan	Wang dkk. 2014
C. gigas	MSAP F	Induk ke turunan	Jiang dkk. 2016
C. gigas	MSAP	Dewasa	Jiang dkk. 2013
Gurita	MSAP	Tahap perkembangan	Diaz-Freije dkk. 2014
Aplysia californica	Profil metilom + sek-RNA	Neuron	Moroz & Kohn 2013
Kerang	MSAP	Jenis jaringan	Sun dkk. 2014
Polichaeta	MSAP + NGS	Suhu	Marsh & Pasqualone 2014
Acropora milepora	Metilasi + sek RNA dugaan	Bagian koral	Dixon dkk. 2014
Acropora milepora	Sek MBD	Jaringan dewasa dan larva	Dixon dkk. 2014
Enam spesies koral	Metilasi prediksi	Jaringan dewasa dan larva	Dimond & Roberts 2016
	Metilasi DNA global	pCO2	Putnam dkk. 2016
Anemon laut dan koral	Analisis metilasi	Suhu	Marsh dkk. 2016
Ikan lidah, *Sole*	WGBS	Determinasi gender	Shao dkk.2014
Ikan (*killfish*) bakau	Metilasi DNA	Determinasi gender	Elison dkk. 2015
Lamprey laut	MSAP	Jaringan dewasa dan larva	Covelo-Soto dkk. 2015

Keterangan: Sek-BS= sekuensing bisulfit; MSAP= *methylation-sensitive ampliction polymorphism*; F-MSAP= *Flurorescence-base MSAP*; sek-RNA= sekuensing RNA; NGS= *next-generation sequencing*; sek MBD= *methylation binding domain enrichment*

sequencing; WGBS= *whole genome bisulfuite sequencing* (Sumber: Hofmann 2017)

Studi karang, *Acropora millepora* adalah contoh dari pendekatan ini (Dixon dkk. 2014). Menggunakan sampel yang dihasilkan dalam percobaan transplantasi timbal balik yang dilakukan di lapangan, para peneliti mengidentifikasi korelasi ekspresi gen diferensial dan metilasi DNA dalam karang di seluruh populasi, dan antara lingkungan *outplant* yang bervariasi dalam kondisi abiotik. Selain menilai hubungan ekspresi gen dengan metilasi gen, penelitian ini juga mengungkapkan pola di mana metilasi yang lemah meningkatkan fleksibilitas, atau plastisitas ekspresi gen, dalam menanggapi isyarat lingkungan, sesuatu yang telah diusulkan sebelumnya oleh peneliti lain (Roberts & Gavery 2012).

Daftar Pustaka

Alvarez M, Quezada C, Molina A, Krauskopf M, Vera MI, Thiry M. 2006. Ultrastructural changes of the carp Cyprinus carpio hepatocyte nucleolus during seasonal acclimatization. Biol. Cell 98: 457–463.

Camporeale G, Giordano E, Rendina R, Zempleni J, Eissenberg JC. 2006. Drosophila melanogaster holocarboxylase synthetase is a chromosomal protein required for normal histone biotinylation, gene transcription patterns, lifespan, and heat tolerance. J. Nutr. 136: 2735–2742.

Campos C, Valente LM, Concei"c~ao LE, Engrola S, Fernandes JM. 2013. Temperature affects methylation of the myogenin putative promoter, its expression and muscle cellu- larity in Senegalese sole larvae. Epigenetics 8: 389–397.

Covelo-Soto L, Saura M, Morán P. 2015. Does DNA methylation regulate metamorphosis? The case of the sea lamprey (*Petromyzon marinus*) as an example. Comp. Biochem. Physiol. B Biochemi. Mol. Biol. 185, 42–46. doi: 10.1016/j.cbpb.2015.03.007

Daneshfozouna H, Panjvinib F, Ghorbanic F, Farahmandd H. 2015. A Review of Epigenetic Imprints in Aquatic Animals. Fish Aquac J 6: 119. doi:10.4172/2150-3508.1000119

De Wit P, Dupont S, Thor P. 2016. Selection on oxidative phosphorylation and ribosomal structure as a multigenerational response to ocean acidification in the common copepod Pseudocalanus acuspes. Evol. Appl. 9, 1112–1123. doi: 10.1111/eva.12335

Díaz-Freije E, Gestal C, Castellanos-Martínez S, Morán P. 2014. The role of DNA methylation on Octopus vulgaris development and their perspectives. Fronti. Physiol. 5:62. doi: 10.3389/fphys.2014.00062

Dimond JL, Roberts SB. 2016. Germline DNA methylation in reef corals: patterns and potential roles in response to environmental change. Mol. Ecol. 25: 1895–1904.

Dixon GB, Bay LK, Matz MV. 2014. Bimodal signatures of germline methylation are linked with gene expression plasticity in the coral Acropora millepora. BMC Genomics 15:1109. doi: 10.1186/1471-2164-15-1109

Donelson JM, Wong M, Booth DJ, Munday PL. 2016. Transgenerational plasticity of reproduction depends on rate of warming across generations. Evol. Appl. 9, 1072–1081. doi: 10.1111/eva.12386

Ellison A, Rodríguez López CM, Moran P, Breen J, Swain M, Megias M, Hegarty M, Wilkinson M, Pawluk R, Consuegra S. 2015. Epigenetic regulation of sex ratios may explain natural variation in self-fertilization rates. Proc. R. Soc. B Biol. Sci. 282:20151900. doi: 10.1098/rspb.2015.1900

Feil R, Fraga MF. 2012. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. Nat. Rev. Genet. 13: 97–109.

Gavery MR, Roberts SB. 2010. DNA methylation patterns provide insight into epigenetic regulation in the Pacific oyster (*Crassostrea gigas*). BMC Genomics 11:483. doi: 10.1186/1471-2164-11-483

Gavery MR, Roberts SB. 2013. Predominant intragenic methylation is associated with gene expression characteristics in a bivalve mollusc. PeerJ 1:e215. doi: 10.7717/peerj.215

Hall SE, Beverly M, Russ C, Nusbaum C, Sengupta P. 2010. A cellular memory of developmental history generates phenotypic diversity in C. elegans. Curr Biol. 20(2):149-55.

Hofmann GE. 2017. Ecological Epigenetics in Marine Metazoans. Front. Mar. Sci., https://doi.org/10.3389/fmars.2017.00004

Hu J, Barrett RDH. 2017. Epigenetics in natural animal populations. Journal of Evolutionary Biology 30: 1612–1632. doi: 10.1111/jeb.13130.

Jiang Q, Li Q, Yu H, Kong L-F. 2013. Genetic and epigenetic variation in mass selection populations of Pacific oyster *Crassostrea gigas*. Genes Genom. 35:641–47

Jiang Q, Li Q, Yu H, Kong L-F. 2016. Inheritance and variation of

genomic DNA methylation in diploid and triploid Pacific Oyster (*Crassostrea gigas*). Mar. Biotechnol. 18:124–32.

Johnston IA, Lee HT, Macqueen DJ, Paranthaman K, Kawashima C, Anwar A, Kinghorn JR, Dalmay T. 2009. Embryonic temperature affects muscle fibre recruitment in adult zebrafish: Genome-wide changes in gene and microRNA expression associated with the transition from hyperplastic to hypertrophic growth phenotypes. J. Exp. Biol. 212, 1781–1793.

Kisliouk T, Meiri N. 2009. A critical role for dynamic changes in histone H3 methylation at the Bdnf promoter during postnatal thermotolerance acquisition. Eur. J. Neu- rosci. 30: 1909–1922.

Kisliouk T, Yosefi S, Meiri N. 2011. MiR-138 inhibits EZH2 methyltransferase expression and methylation of his- tone H3 at lysine 27, and affects thermotolerance acquisi- tion. Eur. J. Neurosci. 33: 224–235

Lane A, Campanati C, Dupont S, Thiyagarajan V. 2015. Trans-generational responses to low pH depend on parental gender in a calcifying tubeworm. Sci. Rep. 5:10847. doi: 10.1038/srep10847

Lighten J, Incarnato D, Ward BJ, van Oosterhout C, Bradbury I, Hanson M, Bentzen P. 2016. Adaptive phenotypic response to climate enabled by epigenetics in a K-strategy species, the fish *Leucoraja ocellata* (Rajidae). Royal Society ttps://doi.org/10.1098/rsos.160299

Marsh AG, Hoadley KD, Warner ME. 2016. Distribution of CpG motifs in upstream gene domains in a reef coral and sea anemone: implications for epigenetics in cnidarians. PLoS ONE 11:e0150840. doi: 10.1371/journal.pone.0150840

Marsh AG, Pasqualone AA. 2014. DNA methylation and temperature stress in an Antarctic polychaete, Spiophanes tcherniai. Front. Physiol. 5: 173–181.

Marshall DJ. 2008. Transgenerational plasticity in the sea: context-dependent maternal effects across the life history. Ecology 89, 418–427. doi: 10.1890/07-0449.1.

Massamba-N'siala G, Prevedelli D, Simonini R. 2014. Trans-generational plasticity in physiological thermal tolerance is modulated by maternal pre-reproductive environment in the polychaete Ophryotrocha labronica. J. Exp. Biol. 217, 2004–2012. doi: 10.1242/jeb.094474

Matsumoto Y, Buemio A, Chu R, Vafaee, M, Crews D. 2013.

Epigenetic control of gonadal aromatase cpy19a1 in temperature-dependent sex determination of read-eared slider turtles. PLoS ONE 8: e63599.
Merdes G, Paro R. 2009. About Combs, Notches, and Tumors: Epigenetics Meets Signaling. Developmental Cell 17 (4): 440-442.
Metzger DCH, Schulte PM. 2016. Epigenomics in marine fishes. Mar. Genomics 30, 43–54. doi: 10.1016/j.margen.2016.01.004
Moroz LL, Kohn AB. 2013. "Single-neuron transcriptome and methylome sequencing for epigenomic analysis of aging," in Biological Aging: Methods and Protocols, ed T. O. Tollefsbol (Totowa, NJ: Humana Press), 323–352.
Munday PL. 2014. Transgenerational acclimation of fishes to climate change and ocean acidification. F1000Prime Rep. 6:99. doi: 10.12703/P6-99
Murray C, Malvezzi A, Gobler C, Baumann H. 2014. Offspring sensitivity to ocean acidification changes seasonally in a coastal marine fish. Mar. Ecol. Prog. Ser. 504, 1–11. doi: 10.3354/meps10791
Navarro-Martin L, Viñas J, Ribas L, Dıaz N, Gutierrez A, Di Croce L, Piferrer F. 2011. DNA methylation of the gonadal aromatase cpy19a promoter is involved in temperature- dependent sex ratio shifts in the European sea bass. PLoS Genet. 7: e1002447.
Olson CE, Roberts SB. 2014. Indication of family-specific DNA methylation patterns in developing oysters. bioRxiv. https://doi.org/10.1101/012831
Parker LM, O'Connor WA, Raftos DA, Pörtner H.-O, Ross PM. 2015. Persistence of positive carryover effects in the oyster, Saccostrea glomerata, following transgenerational exposure to ocean acidification. PLoS ONE 10:e0132276. doi: 10.1371/journal.pone.0132276
Parrott BB, Kohno S, Cloy-McCoy JA, Guillette LJ Jr. 2014. Differential incubation temperatures result in dimor- phic DNA methylation patterning of the SOX9 and aromatase promoters in gonads of alligator Alligator mississippiensis embryos. Biol. Reprod. 90: 1–11.
Putnam HM, Gates RD. 2015. Preconditioning in the reef-building coral Pocillopora damicornis and the potential for trans-generational acclimatization in coral larvae under future climate change conditions. J. Exp. Biol. 218, 2365–2372. doi: 10.1242/jeb.123018

Putnam HM, Davidson JM, Gates RD. 2016. Ocean acidification influences host DNA methylation and phenotypic plasticity in environmentally susceptible corals. Evol. Appl. 9, 1165–1178. doi: 10.1111/eva.12408

Roberts SB, Gavery MR. 2012. Is there a relationship between DNA methylation and phenotypic plasticity in invertebrates? Front. Physiol. 2: 1–5.

Riviere G, Wu G.-C, Fellous A, Goux D, Sourdaine P, Favrel P. 2013. DNA methylation is crucial for the early development in the oyster C. gigas. Mar. Biotechnol. 15, 739–753. doi: 10.1007/s10126-013-9523-2

Salinas S, Munch SB. 2012. Thermal legacies: transgenerational effects of temperature on growth in a vertebrate. Ecol. Lett. 15, 159–163. doi: 10.1111/j.1461-0248.2011.01721.x

Seong K, Li D, Shimizu H, Nakamura R, Ishii S. 2011. Inheritance of stress-induced, ATF-2 dependent epigenetic change. Cell 145: 1049–1061.

Shama LN, Mark FC, Strobel A, Lokmer A, John U, Mathias Wegner K. 2016. Transgenerational effects persist down the maternal line in marine sticklebacks: gene expression matches physiology in a warming ocean. Evol. Appl. 9, 1096–1111. doi: 10.1111/eva.12370

Shama LNS, Strobel A, Mark FC, Mathias Wegner K. 2014. Transgenerational plasticity in marine sticklebacks: maternal effects mediate impacts of a warming ocean. Funct. Ecol. 28, 1482–1493. doi: 10.1111/1365-2435.12280

Shao C, Li Q, Chen S, Zang P, Lian J, Hu Q, Sun B, Jin L, Liu S, Wang Z, Zhao H, Jin Z, Liang Z, Li Y, Zheng Q, Zhang Y, Wang J, Zhang G. 2014. Epigenetic modification and inheritance in sexual reversal of fish. Genome research. 604-615.

Smith EM, Hoi JT, Eissenberg JC, Shoemaker JD, Neckameyer WS, Ilvarsonn AM, Harshman LG, Schlegel VL, Zempleni J. 2007. Feeding Drosophila a biotin-deficient diet for multiple generations increases stress resistance and lifespan and alters gene expression and histone biotinylation patterns. J. Nutr. 137: 2006–2012.

Thompson RP, Nilsson E, Skinner MK. 2020. Environmental epigenetics and epigenetic inheritance in domestic farm animals. Animal Reproduction Science, p.106316. inpress https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2020.106316

Sun Y, Hou R, Fu X, Sun C, Wang S, Wang C., Li N, Zhang L, Bao Z. 2014. Genome-wide analysis of DNA methylation in five

tissues of zhikong scallop, Chlamys farreri. PLoS ONE 9:e86232. doi: 10.1371/journal.pone.0086232

Thor P, Dupont S. 2015. Transgenerational effects alleviate severe fecundity loss during ocean acidification in a ubiquitous planktonic copepod. Glob. Chang. Biol. 21, 2261–2271. doi: 10.1111/gcb.12815

Wang X, Li Q, Lian J, Li L, Jin L, Cai H, Xu F, Qi H, Zhang L, Wu F, Meng J, Que H, Fang X, Guo X, Zhang G. 2014. Genome-wide and single-base resolution DNA methylomes of the Pacific oyster Crassostrea gigas provide insight into the evolution of invertebrate CpG methylation. BMC Genomics 15(1): 1119. doi: 10.1186/1471-2164-15-1119.

Wang M, Feng S, Ma G, Miao Y, Zuo B, Ruan J, Zhao S, Wang H, Du X, Liu X. 2020. Whole-genome methylation analysis reveals epigenetic variation in cloned and donor pigs. *Frontiers in Genetics*, *11*: 23 doi: 10.3389/fgene.2020.00023

Weyrich A, Lenz D, Jeschek M, Chung TH, Rübensam K, Göritz F, Jewgenow K, Fickel J. 2016. Paternal intergenerational epigenetic response to heat exposure in male Wild guinea pigs. Mol. Ecol. 25: 1729–1740.

Bab 9 Epigenetika Lingkungan

Bab ini menguraikan aplikasi Epigenetika dalam bidang lingkungan.

9.1. Fokus

Epigenetika lingkungan memiliki fokus menjelaskan hubungan sebab-akibat di antara paparan terhadap stresor lingkungan, modifikasi dalam keadaan epigenetik, dan perubahan selanjutnya dalam fenotipe organisme.

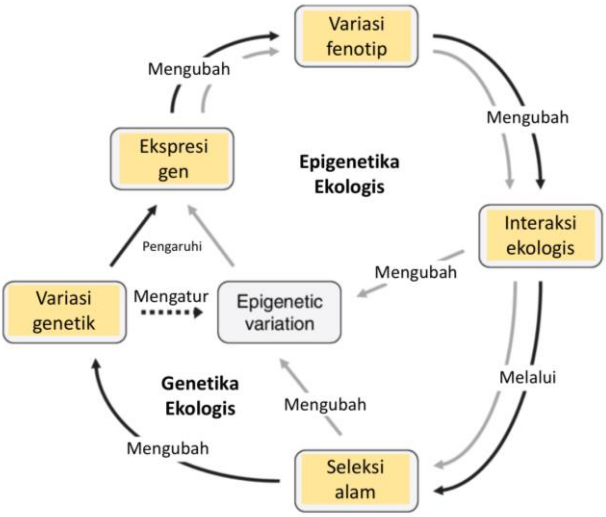
Dengan bukti substansial untuk perubahan iklim antropogenik yang cepat dan signifikan (IPCC 2014), kontribusi mekanisme epigenetik terhadap plastisitas fenotipik dan aklimatisasi selama respons aklimatorik dan adaptif yang cepat mulai muncul sebagai faktor yang signifikan. Lebih tepatnya, peran mekanisme epigenetik dalam menghasilkan buffer temporal, atau meningkatkan atau memperlambat aklimatisasi dan/atau adaptasi (Kronholm & Collins 2016), merupakan topik utama dalam penelitian epigenetik lingkungan.

Selain itu, pengembangan studi epigenetik lingkungan juga mendorong analisis jejak epigenetik, memfasilitasi penilaian retrospektif dari paparan stres pada populasi yang sangat penting untuk tujuan biomonitoring (Mirbahai & Chipman 2014). Analisis epigenetik lingkungan karena itu dapat menginformasikan kapasitas kita untuk memahami ketahanan lingkungan dan ketahanan organisme, akibatnya meningkatkan kemampuan kita untuk memeriksa interaksi mekanisme genetik dan epigenetik, mengurangi ketidakpastian dalam kemampuan kita untuk meramalkan ekologi dan proses evolusi (Kronholm & Collins 2016), dan berpotensi berkontribusi pada konservasi, restorasi, dan praktik budidaya perairan (Gavery & Roberts 2017) di *Anthropocene*.

9.2. Pentingnya Epigenetika bagi ilmuwan Ekologi

Saat ekologis masih berjuang untuk secara konseptual dan metodologis memasukkan genetika ke dalam pekerjaan mereka, situasi sekarang cenderung menjadi lebih kompleks, karena penelitian terbaru menunjukkan bahwa proses epigenetik juga dapat memainkan peran penting dalam variasi alam dan evolusi

mikro. Ada dua cara dimana proses epigenetik dapat berkontribusi pada evolusi mikro dalam populasi alami. Di satu sisi, jika variasi epigenetik yang diwariskan diterjemahkan ke dalam variasi fenotipik dan, pada akhirnya, perbedaan kebugaran di antara individu, maka proses epigenetik dapat menyediakan sistem kedua variasi yang diwariskan untuk seleksi alam untuk ditindaklanjuti, mirip dengan yang didasarkan pada variasi genetik. Di sisi lain, variasi epigenetik, tidak seperti variasi genetik, dapat diubah secara langsung oleh interaksi ekologis dan karenanya dapat memberikan tambahan, jalur dipercepat untuk perubahan evolusioner.



Gambar 10.1. Perbedaan dan persamaan antara genetika ekologis (panah hitam) dan epigenetik ekologis (panah abu-abu). Di satu sisi, proses epigenetik dapat menyediakan sistem pewarisan kedua, sangat mirip dengan sistem pewarisan genetik, yang memungkinkan evolusi melalui seleksi alam. Di sisi lain, variasi epigenetik, tidak seperti variasi genetik, dapat diubah secara langsung oleh interaksi ekologis dan karenanya memberikan jalur tambahan yang dipercepat untuk perubahan evolusioner. Sumber: Bossdorf dkk. (2008).

Epigenetika ekologis dapat melengkapi epigenetik molekuler dengan mempelajari proses epigenetik dalam konteks ekologis. Beberapa pertanyaan yang diajukan akan sejajar dengan pertanyaan-pertanyaan yang dibahas dalam genetika ekologis. Akibatnya, kita harus dapat menggunakan banyak pendekatan

metodologis standar genetika.

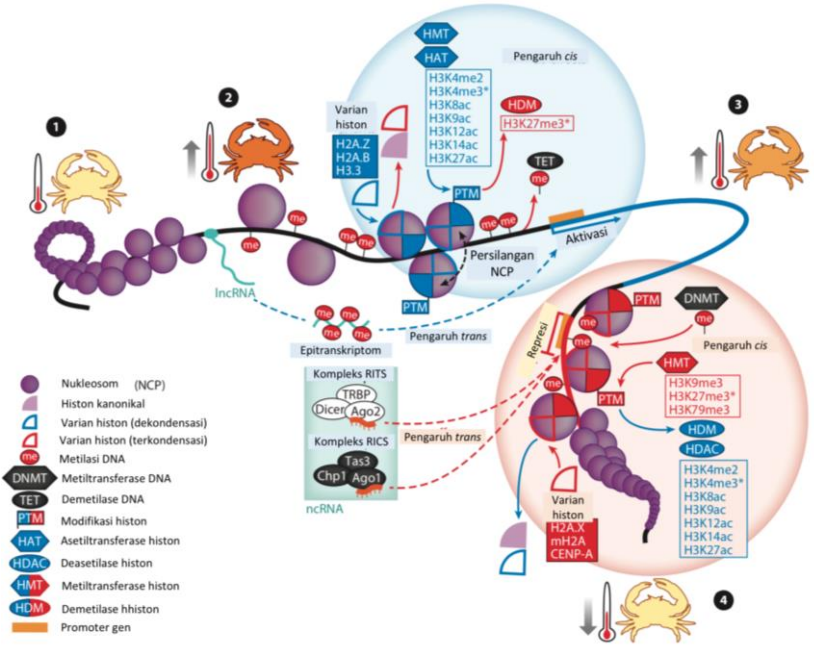
Pertanyaan paling mendasar dalam epigenetika ekologis adalah: (i) Berapa luas dan struktur variasi epigenetik di dalam dan di antara populasi alami? (ii) Apakah variasi epigenetik memengaruhi variasi fenotipik dalam sifat yang relevan secara ekologis? (iii) Apa kepentingan relatif dari variasi epigenetik dalam menentukan hasil interaksi ekologis? (iv) Sejauh mana faktor lingkungan biotik dan abiotik dapat menyebabkan perubahan herediter dalam variasi epigenetik? Berikut ini, kami menguraikan masing-masing pertanyaan ini, dan bagaimana mengatasinya.

Dalam semua pertanyaan dan pendekatan yang diuraikan di bawah ini, masalah konseptual yang penting adalah otonomi variasi epigenetik (Richards 2006). Karena banyak proses perkembangan memiliki komponen genetik dan epigenetik, variasi genetik di antara populasi harus sering disertai dengan beberapa derajat variasi epigenetik yang sesuai. Dalam banyak kasus ini, variasi epigenetik mungkin sebagian besar berada di bawah kendali genetik, dan oleh karena itu kuantifikasi tidak akan memberikan wawasan apa pun (yaitu penjelasan varians fenotipik) di luar yang telah diperoleh dari studi variasi genetik. Namun, variasi epigenetik dapat (dan kadang-kadang akan) sebagian atau sepenuhnya otonom dari variasi genetik (Richards 2006), dan itu adalah kasus-kasus yang menjadi fokus epigenetik ekologis.

9.2. Interaksi

Ekspresi gen dapat berubah dan perubahannya dipengaruhi oleh lingkungan. Ada pemahaman bahwa baik lingkungan dan gaya hidup individu dapat langsung berinteraksi dengan genom untuk mempengaruhi perubahan epigenetik. Perubahan ini dapat tercermin pada berbagai tahap sepanjang hidup seseorang dan bahkan pada generasi berikutnya.

Berikut ini adalah contoh interaksi epigenetik dan lingkungan. Ada beberapa mekanisme epigenetik yang berbeda dalam merespons tekanan lingkungan.



Gambar 10.2. Interaksi antara mekanisme epigenetik yang berbeda selama respons terhadap tekanan lingkungan. Singkatan: ac, asetilasi; DNMT, DNA methyltransferase; HAT, histone acetyltransferase; HDAC, histon deacetylase; HDM, histone demethylase; HMT, histon methyltransferase; lncRNA, RNA nonkode yang panjang; saya, metilasi; NCP, partikel inti nukleosom; ncRNA, noncoding RNA; PTM, modifikasi posttranslasional; RISC, kompleks pembungkaman yang diinduksi RNA; RITS, pembungkaman transkripsional yang diinduksi RNA; TET, sepuluh sebelas translokasi (Eirin-Lopez & Putnam 2019).

Perubahan sementara terjadi dari (1) normal ke (2) suhu air tinggi memunculkan regulasi gen epigenetik yang terlibat dalam respons stres termal. Dengan demikian, segmen kromatin yang berbeda yang menyimpan gen tersebut dapat diperkaya dengan tanda aktif transkripsi, termasuk demetilasi DNA pada promotor gen atau dalam badan gen, metilasi dan asetilasi H3 histon, dan perekrutan varian histon yang terlibat dalam dekondensasi kromatin (ditunjukkan dengan warna biru). Keseimbangan modifikasi histon bivalen (yaitu, tanda histon yang berlawanan secara fungsional, ditunjukkan dengan tanda bintang)

menghasilkan status transkripsi yang berbeda. Tanda-tanda epigenetik ini ditulis atau dihapus oleh enzim dan protein pendamping dengan fungsi khusus (HAT/HDAC, HMT/HDM, dan lain-lain), Dan bersama dengan kontribusi ncRNA panjang dan pendek serta modifikasi mereka (yaitu, epitranskriptom). mereka mempromosikan timbulnya (3) fenotip teraklimatisasi.

Setelah kembali ke tingkat suhu normal, sebagian besar tanda epigenetik dibalik, termasuk metilasi DNA, tanda transkripsi aktif (yang dihapus dan/atau diganti dengan tanda represif), dan varian histon yang terlibat dalam kondensasi kromatin (ditunjukkan dengan warna merah). Proses ini dapat dibantu oleh mekanisme terkait RNA, termasuk RITS dan RISC, mempromosikan (4) penghentian fenotip yang teraklimatisasi. Fleksibilitas dari parameter epigenetik ini sebagai respons terhadap pengaruh eksogen memungkinkan untuk perbanyakan keadaan aktivitas gen yang stabil dari satu generasi seluler ke generasi berikutnya.

Mekanisme epigenetik memungkinkan induk menyampaikan informasi tentang lingkungan mereka kepada anak-anak turunannya. Lingkungan leluhur memiliki potensi untuk mempengaruhi fenotip keturunannya. Ada berbagai mekanisme epigenetik yang digunakan untuk merespon lingkungan leluhur agar dapat diwariskan ke generasi berikutnya.

Setelah kelahiran dan melanjutkan kehidupan, berbagai faktor lingkungan mulai memainkan peran dalam membentuk epigenom. Interaksi sosial, aktivitas fisik, makanan dan masukan lain menghasilkan signal yang memindahkan dari sel ke sel seluruh tubuh. Seperti dalam perkembangan awal, signal dari dalam tubuh selanjutnya menjadi penting untuk banyak proses, termasuk pertumbuhan fisik dan pembelajaran. Signal-signal hormon mendorong perubahan besar pada pubertas.

9.3. Faktor

Sekurangnya ada tiga faktor lingkungan terkait epigenetik yang dapat mempengaruhi keturunan yaitu makanan, tekanan atau stres dan aktivitas fisik.

Makanan. Epigenetik makanan mengacu pada kelas senyawa diet bioaktif yang dapat mengatur epigenom (Hardy & Tollefsbol 2011). Studi menunjukkan bahwa diet epigenetik memainkan peran penting dalam regulasi epigenetik seperti modifikasi histon, metilasi DNA, dan regulasi microRNA (miRNA).

Tabel 9.1. Hubungan makanan dan epigenetik

Makanan	Nutrisi	Peran epigenetic
Kacang, biji bunga matahari, ragi roti, hati	Asam folat	Metilasi DNA (membungkam DNA)
Bayam dan sayuran berdaun lain	Metionin dan asam folat	Metilasi DNA (membungkam DNA)
Brokoli	Sulforafin	Asetilasi histon (mengaktifkan gen)
Daging, produk gandum, sayuran, kacang-kacangan	Vitamin B6	Metilasi DNA (membungkam DNA)
Bawang putih	Dialilsulfida (DADS)	Asetilasi histon (mengaktifkan gen)
Kedelai atau produk kedelai	Kolin, genistein	Metilasi DNA (membungkam DNA)
Susu, kerang, daging sapi	Vitamin B12	Metilasi DNA (membungkam DNA)
Ikan, merica, biji wijen	Metionin	Metilasi DNA (membungkam DNA)
Daging sapi muda, ayam, kuning telur	Kolin	Metilasi DNA (membungkam DNA)
Anggur merah	Senyawa polifenol (resveratrol)	Memindahkan gugus asetil histon, meningkatkan kesehatan (skala lab-tikus lab)
SAM-e	Pil suplemen makanan popular, tidak stabil dalam makanan	Enzim transfer gugus metil dari SAM secara langsung ke DNA

Makanan atau nutrisi penting dalam menyediakan energi, nutrisi penting bagi organisme dan komponen sel aktif biologis yang diperlukan untuk pemeliharaan dan berfungsinya dengan benar. Komponen makanan juga telah ditemukan sebagai pengatur sejumlah jalur fisiologis yang sering melibatkan metabolisme mereka sendiri. Regulasi ini sebagian besar dimediasi melalui ekspresi gen di mana efek epigenetik memainkan peran penting. Metilasi DNA adalah mekanisme pengaturan utama dalam transkripsi gen dan dipengaruhi oleh komponen makanan yang menyediakan kelompok metil. Karena universalitas mekanisme ini dan tergantung pada gen dan

jaringan yang terlibat, perubahan metilasi DNA dapat memiliki sejumlah konsekuensi.

Efek makanan terhadap epigenetik terlihat jelas pada percobaan menggunakan lebah madu. Hal ini bukan soal genetik, tetapi terkait makanan yang dikonsumsi lebah sejak larva. Fenotip lebah madu yang berbeda terjadi melalui perubahan epigenetik dalam pola metilasi DNA yang diinduksi oleh jenis madu yang dimakan, oleh karena itu menggambarkan hubungan yang kuat antara perubahan epigenetik yang disebabkan oleh diet yang mengarah pada perkembangan yang berbeda dari latar belakang genetik yang sama.

Contoh paradigmatik lainnya dari hubungan nutrisi-epigenetik-fenotip adalah model *Agouti mouse* di mana kandungan metil makanan ibu mempengaruhi warna bulu keturunan hewan pengerat serta mengubah kerentanan hewan terhadap penyakit kronis tertentu seperti obesitas dan kanker. Selain itu, penelitian lain pada mamalia menunjukkan bahwa rangsangan lingkungan seperti paparan faktor makanan yang berbeda dapat memodifikasi metilasi DNA dan pola asetilasi histon dan, oleh karena itu, mempengaruhi regulasi gen dan ekspresi fenotipik suatu gen.

Telah diketahui bahwa banyak organisme dapat merespon berbagai faktor lingkungan/nutrisi dengan menunjukkan plastisitas fenotipik, yang berarti bahwa fenotipnya dapat dimodifikasi oleh modulasi nutrisi mekanisme epigenetik.

Makanan leluhur telah dikaitkan dengan fenotip keturunan (Rando 2012). Para ilmuwan menunjukkan makanan dapat menghasilkan efek epigenetik. Makanan dicerna dan diubah menjadi molekul yang dapat mengubah aktivitas DNA. Beberapa makanan mengaktifkan aktivitas, sementara yang lain menghambat aktivitas. Berikut adalah jenis makanan yang berhubungan dengan epigenetik manusia.

Penelitian pada manusia menunjukkan bahwa manipulasi perinatal dari serapan asam alfa-linolenat menginduksi perubahan epigenetik pada hati keturunan dan bahwa beberapa asam lemak bertindak sebagai hormon dan mengendalikan aktivitas faktor transkripsi.

Aktivitas Fisik. Semua pengaruh aktivitas fisik pada epigenom belum dipahami penuh namun ada bukti awal bahwa hormon dihasilkan selama aktivitas fisik dapat merubah tanda-tanda epigenetik. Studi juga menunjukkan epigenom dalam obesitas dan barangkali juga pada kesukaan untuk olahraga.

Efek menguntungkan dari olahraga telah dikenal selama beberapa generasi, tetapi mekanismenya masih belum jelas. Namun, ada bukti bahwa perubahan pada pola tanda epigenetik pada otot dan jaringan lemak yang terlibat.

Tekanan atau stres. Tekanan lingkungan memiliki potensi untuk mempengaruhi generasi mendatang bahkan setelah tekanan awal telah reda. Lingkungan penuh tekanan dapat berupa kekalahan sosial, tekanan merusak DNA, dan racun lingkungan. Penelitian telah menunjukkan bahwa tekanan lingkungan pada orang tua dapat mempengaruhi keturunannya. Kasus pertama melibatkan penyuntikkan konsentrasi tinggi vinclozolin pengganggu endokrin ke tikus betina hamil. Kesuburan keturunan berkurang selama tiga sampai empat generasi. Apoptosis testis meningkat dan perilaku garis keturunan jantan berubah.

Dalam kasus kedua embrio lalat awal yang panas terkejut atau ditempatkan di bawah tekanan osmotik. Tekanan lingkungan ini menyebabkan heterokromatin derepresi pada induk dan keturunan tersebut. Keturunan jantan dengan heterokromatin derepresi dibiakkan dengan kontrol tipe betina liar. Keturunan pemuliaan ini menghasilkan keturunan jantan dengan heterokromatin derepresi yang berasal dari betina tanpa tekanan.

Menurut Vaiserman (2015) dan Zhong dkk. (2017), modifikasi epigenetik diyakini menjadi salah satu kontributor utama yang dapat menghubungkan paparan **polusi udara** dengan berbagai hasil kesehatan yang merugikan.

Beberapa senyawa bioaktif dapat menetralkan atau melemahkan kerusakan pada epigenom yang disebabkan oleh polusi. Sebagai contoh yang paling mencolok, telah ditunjukkan bahwa suplementasi ibu dengan donor metil dapat membalikkan hipometilasi DNA yang diinduksi oleh bisphenol A, bahan kimia yang mengganggu endokrin dari masalah kesehatan masyarakat (Dolinoy dkk. 2007).

Laporan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memperkirakan bahwa 1,8 miliar anak-anak (sekitar 93% dari anak-anak di dunia) menghirup udara yang tercemar setiap hari, yang menyebabkan 600.000 anak-anak yang meninggal akibat infeksi saluran pernapasan bawah akut pada 2016. Kumpulan data dari WHO menunjukkan bahwa pada 2012, faktor risiko lingkungan, seperti polusi udara, air dan tanah, paparan bahan kimia, perubahan iklim, dan radiasi ultraviolet menyebabkan 12,6 juta kematian, yang melibatkan lebih dari 100 penyakit dan cedera. Menggabungkan bukti lebih kuat menunjukkan bahwa

pencemaran lingkungan sangat mempengaruhi kesehatan manusia.

Penelitian juga menunjukkan bahwa paparan ibu terhadap polusi dapat memengaruhi kerentanan asma anaknya dan asupan vitamin D-nya dapat mengubah metilasi DNA yang memengaruhi fungsi plasenta. Namun, hal itu tidak berhenti pada sang ibu, karena penelitian lebih lanjut mendukung bahwa sang ayah memiliki andil dalam kesehatan dan tanda epigenetik anaknya.

Li dkk. (2019) menyebutkan bahwa studi epidemiologis menunjukkan bahwa kehidupan awal, terutama pranatal, paparan faktor lingkungan dapat menyebabkan perubahan metabolisme dan fisiologis persisten pada janin melalui perubahan profil epigenetik yang menyebabkan kerentanan yang berbeda terhadap berbagai penyakit kronis seperti obesitas, kardiovaskular, diabetes, dan bahkan kanker di kemudian hari. kehidupan.

Asap tembakau, selain faktor lingkungan lain seperti stres, alkohol, polusi dan obat-obatan, telah terbukti memiliki dampak langsung pada modifikasi epigenetik yang terkait dengan protein DNA dan histon. Dengan demikian, mereka memiliki dampak langsung pada profil ekspresi gen dan dikaitkan dengan kecenderungan untuk sejumlah penyakit multifaktorial termasuk asma dan kanker.

Konsumsi tembakau di Inggris telah diidentifikasi sebagai penyebab tunggal terbesar penyakit dapat dicegah dan kematian dini, dengan lebih dari 100.000 kematian diperkirakan pada tahun 2009 disebabkan penyakit yang berhubungan dengan merokok termasuk kanker (Peto dkk. 2012). Statistik terbaru menunjukkan bahwa 20% dari orang dewasa di Inggris merokok, dengan tingkat penurunan rata-rata sebesar 0,4% per tahun (*Health and Social Care, Information Centre* 2010).

Selain itu, bukti juga menunjukkan bahwa modifikasi epigenetik dapat diwariskan dari generasi ke generasi sehingga apa pun seseorang terkena selama hidup mereka bisa memiliki dampak merugikan pada kesehatan anak-anak dan cucu turunan mereka, sebuah fenomena yang dikenal sebagai warisan transgenerational. Merokok orangtua selama masa prakonsepsi dan kehamilan telah dikaitkan dengan peningkatan risiko hepatoblastoma dan leukimia pada keturunannya (Secretan dkk. 2009) ini menekankan pentingnya prasangka dan di lingkungan rahim selama pengembangan dan bagaimana merugikan eksposur dapat berdampak baik pertumbuhan dan perkembangan janin serta kesehatan postnatal anak.

Perubahan iklim yang cepat menghasilkan berbagai tekanan seleksi baru pada populasi alami. Akibatnya, tergantung pada tingkat dan besarnya perubahan lingkungan, serta faktor-faktor seperti fragmentasi habitat dan hambatan alami, banyak spesies mengalami kondisi di luar toleransi fisiologis dan karena itu rentan terhadap penurunan dan kepunahan. Salah satu mekanisme penting yang dapat mengurangi efek merugikan dari perubahan lingkungan pada organisme adalah plastisitas fenotipik, misalnya, aklimasi suhu melalui penyesuaian waktu pengembangbiakan pada burung atau komposisi jenis serat dalam otot-otot renang ikan. Meskipun studi tentang evolusi plastisitas fenotipik biasanya menggunakan genetika kuantitatif klasik untuk memecah varians fenotipik (*variance of phenotypic*,VP) menjadi genetik (*variance of genetic*, VG), lingkungan (*variance of environmental*, VE) dan genotipe melalui varians lingkungan (*genotype-by-environment variance*, VG × E), dan berfokus pada bagaimana seleksi bertindak pada plastisitas fenotipik berbasis genetik, telah disarankan bahwa mungkin ada variasi genetik yang tidak memadai untuk memungkinkan semacam respons fenotipik terhadap perubahan iklim di banyak populasi alami.

Menurut Duncan dkk. (2014) studi empiris dan teoritis telah menunjukkan bahwa variasi epigenetik dapat berkontribusi secara independen terhadap plastisitas fenotipik, atau memediasi respon plastis yang dikodekan secara genetik. Selain itu, beberapa temuan telah menjelaskan berbagai peran berbeda yang mungkin dimainkan oleh variasi epigenetik selama evolusi. Pertama misalnya Waterland & Jirtle (2003) dan Kucharski dkk. (2008), menyatakan bahwa tidak seperti variasi genetik yang disebabkan oleh mutasi acak dan biasanya independen dari perubahan lingkungan, variasi epigenetik dapat merespon perubahan lingkungan dalam beberapa situasi. Kedua, variasi epigenetik mungkin diwariskan (misalnya Seong dkk. 2011). Ketiga, dengan tingkat mutasi spontan yang lebih tinggi daripada mutasi nukleotida (misalnya tingkat epimutasi ditemukan menjadi tiga urutan besarnya lebih tinggi dari tingkat mutasi genetik di *Arabidopsis thaliana*; Schmitz dkk. 2011), tergantung pada stabilitas transgenerasional jangka panjangnya. Variasi epigenetik dapat menyediakan bahan baku untuk pemilihan fenotipik ketika variasi genetik terbatas. Hal ini menunjukkan bahwa variasi epigenetik dapat berperan penting dalam mengatur plastisitas fenotipik dan memfasilitasi adaptasi evolusi.

9.4. Bagaimana dengan Lingkungan Laut?

Lautan secara khusus mengalami perubahan akibat tekanan antropogenik. Peningkatan dan beberapa stresor ekosistem dan peningkatan invasi biologis, yang bersama-sama secara negatif mempengaruhi jumlah taksa laut yang melimpah dan fungsinya (Lotze dkk. 2006). Secara keseluruhan, kombinasi stresor ini menghasilkan konsekuensi yang mengerikan bagi lautan dunia dan populasi manusia yang bergantung (Hoegh-Guldberg & Bruno 2010).

Pewarisan tanda epigenetik merupakan titik diskusi yang mendasar (mungkin yang paling penting dan paling kontroversial), menimbulkan banyak pertanyaan tentang mekanisme mediasi penularan, ketekunan, dan efeknya pada fenotip. Jika variasi epigenetik yang diwariskan dapat mendasari perubahan evolusioner, maka konsep hereditas yang lebih luas, bersama dengan pengakuan bahwa seleksi alam dapat bertindak pada beberapa jenis variasi yang diwariskan (Darwinian dan Lamarckian), diperlukan (Jablonka & Lamb 2002).

Pengetahuan epigenetik organisme laut penting untuk lingkungan laut. Epigenetika lingkungan laut memiliki potensi aplikasi termasuk biomonitoring tekanan lingkungan pada ekosistem laut, parameter populasi laut (Eirin-Lopez & Putnam 2019).

9.5. Beberapa Fakta

Penemuan bahwa faktor lingkungan dapat menyebabkan perubahan epigenetik menjelaskan bagaimana sifat dan kerentanan kita terhadap penyakit dipengaruhi oleh alam dan pengasuhan. Batas antara "lawan" ini kabur.

Efek epigenetik lingkungan pertama kali dipelajari dalam strain tikus bawaan yang dinamai gen agouti. Tikus Agouti memiliki sepotong DNA berulang dekat dengan gen senama mereka yang - ketika tidak termetilasi - membuat gen terus diaktifkan, menyebabkan warna bulu kuning, obesitas, diabetes tipe 2 dan peningkatan risiko kanker. Ketika DNA ini dimetilasi, gen agouti dibungkam, menyebabkan tikus yang lebih gelap, lebih tipis dan lebih sehat. Ketika tikus agouti hamil makan suplemen kaya-metil, seperti asam folat, DNA berulang menjadi lebih banyak dimetilasi dalam sel-sel embrio. Kekuatan efek berkorelasi dengan luasnya metilasi DNA.

Para ilmuwan telah mengekspos sel manusia terhadap bahan kimia di laboratorium, dan membandingkan pola

modifikasi epigenetik pada orang yang pernah mengalami paparan bahan kimia yang sama. Studi-studi ini telah mengidentifikasi banyak faktor lingkungan yang memiliki efek epigenetik. Pengubah epigenetik berkisar dari yang berbahaya - nikotin, benzena, arsenik, infeksi virus - hingga molekul yang lebih jinak seperti asam folat dan vitamin C.

Eksposur lingkungan pada setiap tahap kehidupan dapat mempengaruhi kesehatan kita. Tapi sama seperti tikus agouti yang mengalami konsekuensi seumur hidup dari diet induk hamil mereka, kita sangat rentan terhadap perubahan epigenetik saat kita berkembang - baik di dalam rahim dan selama masa kanak-kanak.

Ada bukti bahwa makanan/diet berperan dalam pengembangan jenis kanker tertentu yang terkait dengan paparan karsinogen. Perubahan epigenetik dari ekspresi gen juga terbukti terlibat dalam beberapa model hewan obesitas. Karena banyak dari perubahan ini yang dapat diturunkan, pola makan dari orang tua atau induk dapat memiliki pengaruh yang luas pada keturunan mereka dan mungkin berkontribusi pada peningkatan dalam prevalensi kelebihan berat badan dan penyakit metabolisme terkait.

Kajian epidemiologi manusia telah memberikan bukti bahwa faktor lingkungan pra-natal dan pascakelahiran dini memengaruhi risiko orang dewasa terkena berbagai penyakit kronis dan gangguan perilaku (Jirtle & Skinner 2007). Studi menunjukkan bahwa anak-anak yang lahir selama masa kelaparan Belanda dari 1944-1945 mengalami peningkatan angka kematian. dari penyakit jantung koroner dan obesitas setelah ibu terpapar kelaparan selama awal kehamilan dibandingkan dengan mereka yang tidak terpapar kelaparan (Painter dkk. 2005). Kurangnya metilasi DNA dari gen faktor pertumbuhan II (IGF2) seperti insulin, lokus epigenetik yang dikarakterisasi dengan baik, ditemukan terkait dengan pajanan ini (Heijmans dkk. 2008). Demikian juga, orang dewasa yang secara pranatalnya terpapar dengan kondisi kelaparan juga telah dilaporkan memiliki insiden skizofrenia yang secara signifikan lebih tinggi.

Tetapi pada tahun 2008, peneliti lebih lanjut menjelaskan perubahan epigenetik ini (Heijmans dkk. 2008): individu yang mengalami kelaparan dalam kandungan memiliki lebih sedikit kelompok metil yang melekat pada gen yang mengontrol produksi faktor pertumbuhan, IGF-2 (*insulin-likegrowth factor*-2). Unsur kimia lain dari makanan kita juga diperlukan untuk mengangkut

kelompok metil melalui tubuh dan dengan hati-hati menempelkannya pada DNA: seng, vitamin B12.

Data ini menunjukkan bahwa kelaparan yang dialami ibu menyebabkan perubahan epigenetik yang diturunkan ke generasi berikutnya. Warisan genetik mereka telah melacak peristiwa ini, yang mendukung teori bahwa kesehatan seseorang sebagian diprogram oleh lingkungan di mana janin terpapar dalam rahim. Kita sekarang tahu bahwa efek ini pada ukuran berasal dari perubahan penanda epigenetik yang ada pada DNA mereka, terkait dengan kekurangan molekul penting tertentu dalam makanan nenek Belanda selama periode ini. Memang, untuk mempertahankan tingkat metilasi yang baik selama pembelahan sel, kelompok metil baru harus ditambahkan ke DNA yang baru disalin. Namun, pasokan konstan kelompok metil ini datang langsung dari makanan kita dari asam amino dan vitamin (seperti metionin, betain, atau kolin). Selain membuatnya dari prekursor kimia seperti asam folat (Emmanuel 2020).

Tang dkk. (2020) dalam penelitiannya terkait dengan metilasi merkuri pada lingkungan yang terus berubah, menyampaikan bahwa bahwa Methylmercury (MeHg) yang berasal dari metilasi merkuri mikroba di lingkungan air adalah merupakan neurotoksin yang berbahaya bagi manusia. Penelitian ini mencoba mengidentifikasi mutilator merkuri di alam dan bioavailbility dari merkuri. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dengan menggunakan biomarker dengan gen hgcAB menunjukkan mutilator merkuri antara lain bakteri pereduksi sulfat, pereduksi besi, metanogen dan synthrop dalam berbagai habitat mikroba. Disampaikan pula bahwa perlu adanya pemahaman yang lebih baik tentang struktur mompleks mikroba baik mutilator merkuri maupun yang bukan, termasuk merkuri anorganik akan membantu dalam memprediksi adanya metilasi merkuri oleh mikroba tersebut.

Sedangkan McDaniel dkk. (2020) mempelajari keanekaragaman pilogenetik mikroba penyebab metilasi merkuri, karena belum banyak penelitian terkait hal ini abibat beberapa keterbatasan. Para peneliti ini menyimpulkan bahwa mikroba metilasi merkuri jauh lebih beragam dari pada nggapan sebelumnya. Disampaikan pula bahwa kemungkinan besar distribusi hgcA disebabkan oleh beberapa peristiwa transfer gen horizontal yang independen. Peneliti juga menemukan bahwa mikroba mutilator mampu untuk melakukan fiksasi karbon,

reduksi sulfat, fiksasi nitrogen, dan jalur ketahanan logam. Penelitian ini juga mengidentifikasi 111 metilator merkuri.

Liew dkk. (2020) melakukan penelitian mengenai *epigenetic inheritance* antargenerasi pada karang, dimana mereka menemukan bahwa pola metilasi DNA dalam karang ditentukan oleh genotipe dan tahap perkembangan, serta oleh lingkungan generasi karang sebelumnya. Disampaikan bahwa transmisi metilasi CpG dari karang ke sperma dan larva (anakan) menunjukkan pewarisan seluruh genom, dimana variasi dalam hipermetilasi gen pada karang dan sperma yang dihasilkan dari lingkungan yang berbeda, ternyata menunjukkan adanya aklimatisasi terhadap suhu dan salinitas lingkungannya. Selain itu, penyesuaian independen genotipe dari level metilasi pada gen yang stres sangat berkorelasi dengan tingkat kelangsungan hidup keturunan yang berada dibawah tekanan panas. Disimpulkan bahwa peran metilasi DNA dalam pewarisan sifat antar generasi dalam karang, dapat dikaitkan dengan kemampuan karang dalam beradaptasi dengan perubahan iklim.

Bogan dkk. (2020) melakukan penelitian terhadap *Pteropoda Limacina helicina antarctica* terkait dengan perubahan metilasi genom dan ekspresi gen sebagai respon terhadap perubahan pCO2 ekstrem di Antartika masa depan. *Pteropod Limacina helicina Antarctica* adalah makrozooplankton yang memiliki kepekaan tinggi terhadap variasi kimia karbonat sehingga dianggap sebagai penentu (*bellwether*) dari pengasaman laut. Para peneliti menyimpulkan bahwa terdapat potensi besar peran metilasi DNA dalam mengatur respon transkriptomik oleh *L. helicina antarctica* terhadap pengasaman laut di masa depan maupun variasi pCO2 yang terjadi. Disampaikan pula bahwa hewan ini memiliki kemampuan meningkatkan respons epigenetik yang substansial terhadap pengasaman laut walaupun dengan bukti yang terbatas adanya kompensasi metabolik atau pemulihan respons stres seluler pada spesies ini pada tingkat pCO2 di masa mendatang.

Azaroff dkk. (2020) melakukan penelitian mengenai komunitas mikroba metilasi merkuri di laut, karena merubah merkuri anorganik menjadi metilmerkuri neurotoksik (MeHg) terutama di lingkungan anoksik akuatik. Penelitian ini melakukan analisis keanekaragaman mikroba dengan 16SrDNA dan metilaror Hg dengan cloning dan sekuensing berbasis hgcA. Hasil penelitian menunjukkan bahwa prokariota Hg-metilasi diduga dalam Deltaproteobacteria, yang didominasi oleh bakteri pereduksi

senyawa sulfur (terutama sulfat). Penelitian ini juga menemukan clades lain yakni *Spirochaetes*, *Elusimicrobia*, *Chloroflexi*, PVC superphylum (*Verrucomicrobia, Plantomycetes*, dan *Chlamydiae*) dan Euryarchaea yang merupakan pembawa gen HgcA. Disimpulkan bahwa siklus sulfur berperan mendorong metilasi Hg dalam ekosistem laut.

Daftar Pustaka

Azaroff A, Urriza MG, Gassie C, Monperrus M, Guyoneaud R. 2020. Marine mercury-methylating microbial communities from coastal to Capbreton Canyon sediments (North Atlantic Ocean). Environmental Pollution, 262:114333. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114333

Bogan SN, Johnson KM, Hofmann GE. 2020. Changes in Genome-Wide Methylation and Gene Expression in Response to Future pCO2 Extremes in the Antarctic Pteropod Limacina helicina antarctica. Front. Mar. Sci. 6:788. doi: 10.3389/fmars.2019.00788

Bossdorf O, Richards CL, Pigliucci M. 2008. Idea and Perspective. Epigenetics for ecologists. Ecology Letters 11: 106–115 doi: 10.1111/j.1461-0248.2007.01130

Dolinoy DC, Huang D, Jirtle RL. 2007. Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. Proc Natl Acad Sci. 104(32):13056–61.

Duncan EJ, Gluckman PD, Dearden PK. 2014. Epigenetics, plasticity, and evolution: how do we link epigenetic change to phenotype? J. Exp. Zool. B Mol. Dev. Evol. 322: 208– 220

Eirin-Lopez JM, Putnam HM. 2019. Marine Environmental Epigenetics. Annual Review of Marine Science 11:335–68.

Emmanuel D. 2020. Epigenetics: How the environment influences our genes, Encyclopedia of the Environment, [online ISSN 2555-0950] url : https://www.encyclopedie-environnement.org/en/health/epigenetics-how-the-environment-influences-our-genes/.

Gavery MR, Roberts SB. 2017. Epigenetic considerations in aquaculture. PeerJ 5:e4147.

Hardy TM, Tollefsbol TO. 2011. Epigenetic diet: impact on the epigenome and cancer. Epigenomics 3(4):503–18.

Heijmans BT, Tobi EL, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, Slagboom PE, Lumeye LH. 2008. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in

humans. Proc Natl Acad Sci USA 105(44): 17046–17049.
Hoegh-Guldberg O, Bruno JF. 2010. The impact of climate change on the world's marine ecosystems. Science 328: 1523–28.
IPCC (Intergov. Panel Clim. Change). 2014. Climate Change 2014: Synthesis Report. Contribution of Working Groups I, II and III to the Fifth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. Ed. Core Writ. Team, RK Pachauri, LA Meyer. Geneva, Switz.: IPCC
Jablonka E, Lamb MJ. 2002. The changing concept of epigenetics. Ann NY Acad Sci 981: 82–96
Jirtle RL, Skinner MK. 2007. Environmental epigenomics and disease susceptibility. Nature Reviews Genetics 8, 253-262.
Kronholm I, Collins S. 2016. Epigenetic mutations can both help and hinder adaptive evolution. Mol. Ecol. 25: 1856–68.
Kucharski, R., Maleszka, J., Foret, S. & Maleszka, R. 2008. Nutritional control of reproductive status in honeybees via DNA methylation. Science 319: 1827– 1830.
Li S, Chen M, Li Y, Tollefsbol TO. 2019. Prenatal epigenetics diets play protective roles against environmental pollution. Clinical Epigenetics 11 (82): https://clinicalepigeneticsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13148-019-0659-4
Liew YJ, Howells EJ, Wang X, Michell CT, Burt JA, Idaghdour Y, Aranda M. 2020. Intergenerational epigenetic inheritance in reef-building corals. Nature Climate Change, 10(3), pp.254-259.
Lotze HK, Lenihan HS, Bourque BJ, Bradbury RH, Cooke RG, et al. 2006. Depletion, degradation, and recovery potential of estuaries and coastal seas. Science 312: 1806–9
McDaniel EA, Peterson B, Stevens SL, Tran PQ, Anantharaman K, McMahon K. 2020. Expanded Phylogenetic Diversity and Metabolic Flexibility of Microbial Mercury Methylation. BioRxiv. doi: https://doi.org/10.1101/2020.01.16.909358
Mirbahai L, Chipman JK. 2014. Epigenetic memory of environmental organisms: a reflection of lifetime stressor exposures. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen 764–765:10–17
Painter RC, Roseboom TJ, Bleker OP. 2005. Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: an overview. Reproductive Toxicology 20, 345-52.

Peto R, Lopez A, Boreham J, Thun M. 2012. Mortality from smoking in developed countries 1950-2005 (or later).
Rando OJ. 2012. Daddy issues: Paternal effects on phenotype. Cell 151: 702–708
Richards EJ. 2006. Inherited epigenetic variation–revisiting soft inheritance. Nat Rev Genet 7:395–401.
Schmitz RJ, Schultz MD, Lewsey MG, O'Malley RC, Urich MA, Libiger O, et al. 2011. Transgenerational epigenetic instability is a source of novel methylation variants. Science 334: 269–373.
Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V. 2009. A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. Lancet Oncol, 10(11): 1033-4
Seong K, Li D, Shimizu H, Nakamura R, Ishii S. 2011. Inheritance of stress - induced, ATF - 2 dependent epigenetic change. Cell 145: 1049‑ 1061.
Tang WL, Liu YR, Guan WY, Zhong H, Qu XM, Zhang T. 2020. Understanding mercury methylation in the changing environment: Recent advances in assessing microbial methylators and mercury bioavailability. Science of The Total Environment, 714:136827.
Vaiserman A. 2015. Epidemiologic evidence for association between adverse environmental exposures in early life and epigenetic variation: a potential link to disease susceptibility? Clin Epigenetics. 7(1):96.
Waterland RA, Jirtle RL. 2003. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. Mol. Cell. Biol. 23: 5293– 5300.
Zhong J, Karlsson O, Wang G, Li J, Guo Y, Lin X, et al. 2017. B vitamins attenuate the epigenetic effects of ambient fine particles in a pilot human intervention trial. Proc Natl Acad Sci. 114(13):3503–8.

Bab 10 Epigenetika Kesehatan

Kesehatan merupakan kondisi sejahtera badan, jiwa, dan sosial yang memungkinkan orang hidup produktif secara sosial, dan ekonomis. Manfaat penelitian epigenetika selama beberapa dekade kini mulai mengalir ke praktik medis atau kesehatan. Bab ini menguraikan aplikasi Epigenetika dalam bidang kesehatan.

10.1. Penyakit dan Kesehatan

Penyakit dapat terjadi melalui mutasi langsung genom. Penyakit dapat juga terjadi karena sebab yang tidak berhubungan dengan perubahan genom sehingga ada penyakit yang disebabkan oleh epigenetik.

Leso dkk. (2020) melakukan review terhadap berbagai hasil penelitian mengenai kemungkinan adanya dampak epigenetik akibat dari ekspos terhadap formaldehid (FA). Seperti diketahui bahwa formadehid adalah polutan yang bahkan dikategorikan karsinegenik bagi manusia. Review ini menemukan bahwa terjadi perubahan metilasi global DNA yang terjadi pada mereka yang terpapar FA, serta terjadi dalam sel bronkial manusia. Pengaruh besar terjadi pada paru-paru manusia, dan berkesimpulan bahwa perlu kehati-hatian dan diperlukan manajemen yang tepat khususnya bagi pekerjaan yang terus terpapas FA.

Epigenetik terkait dengan berbagai penyakit, misalnya skizofrenia, artritis rematoid, kanker, nyeri kronis dan lain-lain. Melalui penelitian epigenetik, para peneliti berharap menemukan terapi untuk meningkatkan kesehatan dan memerangi penyakit, termasuk kanker. Namun, belum ada terobosan semacam itu. Menurut Kubota (2008), epigenetis terlibat dalam *genomic imprinting* dan aktivasi kromosom X pada manusia dan kegagalan dari mekanisme ini menyebabkan kelainan kongenital dan timbulnya kanker.

Ada bukti yang menunjukkan bahwa hilangnya kontrol proses epigenetik pada kekebalan tubuh yang kompleks berkontribusi pada penyakit tertentu penyakit autoimun. Metilasi DNA yang abnormal telah diamati pada pasien dengan lupus yang T sel pameran penurunan aktivitas methyltransferase DNA dan DNA hypomethylated. Disregulasi dari jalur ini tampaknya

menyebabkan berlebih dari gen metilasi-sensitif seperti faktor leukosit fungsi terkait (LFA1), yang menyebabkan lupus-seperti autoimunitas. Menariknya, ekspresi LFA1 juga diperlukan untuk pengembangan arthritis, yang meningkatkan kemungkinan bahwa pola metilasi DNA berubah dapat menyebabkan penyakit lain menampilkan autoimunitas idiopatik.

Kondisi lingkungan dapat menyebabkan penyakit melalui perubahan epigenom jenis sel individu atau individu itu sendiri yang kemudian akan menyebabkan penyakit. Ini berarti bahwa epigenetik menjelaskan bagaimana lingkungan dapat mengubah sel tanpa menyebabkan mutasi ke genom untuk menginduksi penyakit.

Bukti menunjukkan bahwa modifikasi epigenetik dapat diwariskan dari generasi ke generasi yaitu dari orangtua ke anak cucu, dalam proses yang dikenal sebagai warisan lintas generasi. Hal ini memiliki implikasi langsung pada kesehatan karena berarti penyakit bisa disebabkan pada orang karena apa yang kakek-nenek mereka terkena, bahkan jika mereka tidak secara langsung terkena itu sendiri.

Selain ini, kombinasi tanda epigenetik telah terbukti mempengaruhi kondisi penyakit tertentu individu seperti diabetes, kanker, penyakit jantung dan obesitas. Misalnya, lingkungan rahim (pola makan yang buruk ibu, ibu merokok, tingkat stres yang tinggi, polusi dan lain-lain) langsung mempengaruhi epigenom.

Tanda epigenetik mereka dapat dikaitkan dengan kondisi tertentu, misalnya obesitas (kotak merah) maka modifikasi epigenetik bertindak sebagai mediator atau faktor risiko saling berhubungan antara lingkungan dan penyakit.

10.2. Analisis Epigenomik

Peningkatan pengetahuan dan teknologi Epigenetika selama sepuluh tahun terakhir memungkinkan kita untuk lebih memahami interaksi antara perubahan epigenetik, regulasi gen, dan penyakit manusia, serta mengarah pada pengembangan pendekatan baru untuk diagnosis dan pengobatan molekuler yang ditujukan pada seluruh spektrum kesehatan.

Banyak penyakit multifaktorial umum seperti kanker, diabetes, depresi dan penyakit kardiovaskular yang disebabkan oleh interaksi kompleks faktor genetik dan non-genetik sehingga analisis faktor genetik tersebut dapat memungkinkan kerentanan genetik individu terhadap penyakit yang ditentukan. Skrining

genetik tetap menjadi alat diagnostik dan pencegahan yang kuat untuk profesi medis dan, sebagai teknologi baru berkembang, skrining kemungkinan tetap di garis depan kedokteran di masa depan.

Pengujian genom untuk penyakit multifaktorial dilakukan atas dasar profil genetik, di mana beberapa varian genetik digabungkan yang berkaitan dengan peningkatan atau penurunan risiko mengembangkan kondisi tertentu (Bunnik dkk. 2011).

Saat ini dicapai dengan menganalisis polimorfisme nukleotida tunggal (*Single Nucleotide Polymorfism*, SNP) meskipun penelitian terbaru menunjukkan bahwa profil epigenetik individu bisa mempengaruhi seorang individu untuk mengembangkan berbagai penyakit multifaktor; sesuai, menganalisis profil epigenetik (lihat gambar di atas) dari seorang individu bisa mengidentifikasi mereka yang paling berisiko terkena penyakit, menyebabkan strategi pencegahan individual, prosedur diagnostik baru atau stratifikasi pengobatan yang paling cocok untuk pasien (Sagl dkk. 2007).

10.3. Diagnosa

Metilasi DNA menyimpang dapat digunakan untuk diagnosa kanker dengan tiga cara. Pertama, jika metilasi yang menyimpang dari beberapa CGI secara khusus terdapat pada sel kanker, vaksin ini dapat digunakan untuk mendeteksi sel kanker dalam sampel biopsi atau DNA bebas yang berasal dari kanker dalam plasma. Kedua, jika metilasi yang menyimpang dari beberapa CGI dikaitkan dengan fenotipe penyakit, seperti prognosis, tanggapan terhadap kemoterapi atau terjadinya efek samping, dapat digunakan sebagai penanda untuk memprediksi fenotipe. Ketiga, jika metilasi yang menyimpang dari beberapa CGI dalam jaringan non-kanker dikaitkan dengan risiko pengembangan kanker, ini dapat digunakan sebagai penanda risiko kanker.

Sebagai penanda untuk mendeteksi sel kanker atau DNA yang diturunkan dari kanker, metilasi DNA memiliki beberapa kelebihan dibanding mutasi. Pertama, kejadian metilasi CGI yang menyimpang lebih tinggi daripada mutasi, dan metilasi tersebut dapat ditemukan dengan prosedur penyaringan genom. Kedua, metilasi molekul gen yang menyimpang dapat terdeteksi secara sensitif, bahkan bila disisipkan dalam jumlah berlebih dari molekul DNA normal, oleh PCR (MSP) spesifik metilasi dan MSP kuantitatif. Ketiga, deteksi metilasi yang menyimpang secara

teknis sederhana. Metilasi Aberrant biasanya terjadi dengan cara yang tidak biasa, dan dapat dideteksi dengan hanya menggunakan satu set primer PCR. Di sisi lain, mutasi dapat terjadi di berbagai daerah gen, dan banyak rangkaian primer diperlukan untuk analisis lengkap. Akhirnya, beberapa metilasi yang menyimpang diamati pada tahap awal karsinogenesis dan bahkan pada jaringan non-neoplastik. Sebagai contoh, metilasi daerah non-inti p16 diamati pada hiperplasia paru (17%), displasia (24%), dan karsinoma paru in situ (50%).

10.4. Kanker

Kanker diklasifikasikan berdasarkan jenis jaringan dan sel asal, dan molekulernya (Masui dkk. 2020). Penyakit ini ditandai oleh pertumbuhan dan pembelahan sel yang tidak terkendali. Ada banyak penyebab kanker yang berbeda, termasuk mutasi gen yang diwariskan pada sekitar 5 hingga 10 persen kasus, tetapi paparan bahan kimia dan faktor lingkungan lainnya juga memainkan peran besar. Sel-sel kanker adalah distorsi kacau sel-sel normal dari mana mereka berasal. Dalam sel-sel ini, apa pun yang dapat berubah, memang berubah: urutan DNA dan struktur kromosom; RNA dan protein yang dihasilkan; bahkan bentuk dan pergerakan sel kanker tidak teratur.

Kanker secara luas dianggap sebagai seperangkat penyakit genetik (Masui dkk. 2020). Penyakit ini pertama yang dihubungkan dengan epigenetik. Salah satu yang terjadi adalah melepasnya gugus metil pada gen. Akibatnya, DNA terbebaskan dari belenggunya dan terekspresi banyak sekali dalam tumor. Karena terampil sekali dalam mengacaukan gen-gen lain, transposon-transposon ini menjadikan kanker semakin parah. Metilasi, berdasarkan pandangan ini, bertugas meredam pengaruh DNA egois.

Tidak mengherankan bahwa sel kanker juga mengandung pola modifikasi epigenetik yang berbeda dibandingkan dengan sel normalnya. Tetapi seperti halnya dengan semua fitur lain dari sel-sel ganas, sulit untuk membedakan sebab dari akibat; perubahan yang mendorong perkembangan penyakit dari orang-orang yang tepat untuk perjalanan.

Keseimbangan asetilasi dan deasetilasi protein histon adalah salah satu mekanisme epigenetik yang menentukan gen aktif atau nonaktif. Ketika histon dalam keadaan deasetilasi, kromatin berada dalam keadaan menutup dan hal ini menghambat faktor transkripsi berinteraksi dengan DNA

sehingga transkripsi tidak terjadi dan menonaktifkan gen supresor tumor. HD bekerja dengan menghambat aktivitas enzim histon deasetilase dan menjaga histon tetap dalam keadaan terasetilasi sehingga mengaktifkan gen karena kromatin membuka dan memungkinkan faktor transkripsi berinteraksi dengan DNA (Juliandi dkk. 2010, Hsieh & Gage 2004).

Pola metilasi DNA umumnya terbalik pada tumor. Daerah yang biasanya dimetilasi dalam sel normal sering menjadi diaktifkan kembali dalam sel kanker. Protein yang diproduksi secara tidak tepat sebagai hasilnya termasuk beberapa yang meningkatkan pembelahan sel; reaktivasi mereka berkontribusi pada proliferasi yang tidak terkontrol yang menjadi ciri kanker. DNA berulang yang tidak termetilasi juga merajalela, menyebabkan perubahan struktur kromosom dan kesalahan replikasi DNA. Mutasi sekunder ini menyebabkan perubahan berbahaya tambahan pada perilaku sel.

Sebaliknya, beberapa gen penekan tumor yang biasanya menahan pembelahan sel menjadi termetilasi dalam sel kanker. Hilangnya protein yang sesuai seperti memotong kabel rem; Proliferasi sel kanker tidak bisa lagi dikendalikan. Beberapa perubahan metilasi DNA yang diperoleh dalam sel kanker mempengaruhi daerah kontrol jejak yang mengontrol transkripsi kromosom spesifik dari gen yang dicetak.

Metilasi ICR (*imprinting control region*) yang tidak tepat menirukan mutasi gangguan pencetakan pewarisan tertentu, seperti yang menyebabkan sindrom Beckwith-Wiedemann, yang secara efektif menciptakan dua salinan maternal atau dua paternal dari kelompok terkait dari gen yang dicetak. Banyak gen tercetak terlibat dalam perkembangan embrionik, dan karenanya memiliki fungsi yang mempengaruhi pertumbuhan atau pembelahan sel. Mengacaukan rasio RNA dan protein yang sesuai dapat menyebabkan proliferasi sel berlebih, menyebabkan atau berkontribusi pada perkembangan kanker. Seperti pola metilasi DNA, RNA pengatur yang dihasilkan oleh sel kanker dapat sangat berbeda dari sel normal yang bersesuaian.

Perubahan-perubahan ini dapat memiliki konsekuensi yang sangat serius. Satu miRNA atau RNA sirkular dapat memengaruhi penerjemahan banyak protein berbeda. Produksi lncRNA dan piRNA yang abnormal juga dapat memiliki efek mendalam; karena mereka melekat pada urutan DNA spesifik, RNA ini dapat memulai langkah pertama dalam proses kompleks yang menentukan modifikasi epigenetik mana yang harus

dilakukan pada gen mana. Perubahan pada langkah pertama ini dapat dengan mudah berubah untuk mempengaruhi regulasi transkripsi sebagian besar genom.

Studi yang dilakukan oleh Feinberg dan Vogelstein pada tahun 1983, menggunakan jaringan tumor primer manusia, menemukan bahwa gen dari sel-sel kanker kolorektal secara substansial hipometilasi dibandingkan dengan jaringan normal. Hipometilasi DNA dapat mengaktifkan onkogen dan memulai ketidakstabilan kromosom, sedangkan hipermetilasi DNA memulai pembungkaman tumor gen supresor. Akumulasi kesalahan genetik dan epigenetik dapat mengubah sel normal menjadi sel tumor invasif atau metastasis. Selain itu, pola metilasi DNA dapat menyebabkan ekspresi abnormal gen kanker terkait. Pola modifikasi histon global juga ditemukan berkorelasi dengan kanker seperti prostat, payudara, dan kanker pankreas. Selanjutnya, perubahan epigenetik dapat digunakan sebagai biomarker untuk diagnosis molekuler kanker dini.

Banyak penelitian di bidang ini berfokus pada obat anti kanker yang dapat membalikkan pola modifikasi epigenetik abnormal yang ditemukan dalam sel-sel ganas. Kelainan yang membuat sel-sel kanker sangat berbahaya juga dapat membuat mereka rentan terhadap obat-obatan yang menargetkan sel-sel ganas, tetapi bukan rekan normal mereka; sel-sel yang terkena penyakit lain memiliki lebih sedikit celah ini dalam pelindungnya.

Ada dua pendekatan yang mungkin untuk membalikkan perubahan epigenetik yang terjadi pada sel-sel abnormal kanker dan lainnya. Yang pertama adalah menargetkan regulator epigenetik abnormal yang pada akhirnya bertanggung jawab atas perubahan; yang kedua adalah menghapus dan menimpa pola modifikasi itu sendiri.

Pendekatan yang terakhir lebih mudah dan karenanya telah dikembangkan lebih baik, tetapi memiliki beberapa kelemahan. Misalnya, obat-obatan yang menghilangkan gugus metil dari bagian DNA yang secara diam-diam juga akan secara sembarangan menghilangkan gugus metil dari daerah yang harus tetap diam. Kurangnya kekhususan ini dapat menyebabkan efek samping obat seperti mual dan kelelahan. Namun demikian, pendekatan non-spesifik ini memang menjanjikan.

Obat yang disebut inhibitor histon deasetilase (*histone deacetylase*, HDAC) mencegah penghapusan kelompok asetil dari ekor histon. Dengan demikian mereka dapat mengembalikan transkripsi gen yang dibungkam, termasuk penekan tumor, dan

telah disetujui untuk digunakan melawan beberapa kanker. Manfaatnya mungkin terbatas pada kanker dengan jenis kelainan epigenetik yang sangat spesifik, tetapi mereka juga sedang diuji sebagai pengobatan untuk penyakit lain, termasuk sindrom Kabuki.

Inhibitor DNA metiltransferase juga sedang dikembangkan. Heritabilitas yang stabil dari pola metilasi DNA memastikan bahwa efek obat akan bertahan pada keturunan sel kanker yang bertahan dari pengobatan aslinya. Beberapa kemajuan sedang dibuat dengan inhibitor HDAC dan molekul serupa, meskipun manfaatnya belum sebesar yang diharapkan pertama kali. Beberapa perusahaan obat mencoba untuk meningkatkan terapi non-spesifik ini, tetapi peneliti lain lebih fokus pada pendekatan yang lebih spesifik yang menargetkan regulator epigenetik bermutasi sendiri.

Pendekatan ini mencerminkan kecenderungan umum dalam terapi kanker, menjauh dari obat-obatan non-spesifik yang menargetkan fitur umum sel kanker - pembelahan cepat, atau metilasi pulau CpG - menuju bahan kimia yang mengeksploitasi kerentanan yang disebabkan oleh protein bermutasi tertentu. Terapi yang ditargetkan menyebabkan lebih sedikit kerusakan pada sel-sel sehat, dan karenanya lebih sedikit efek samping.

Tim peneliti telah mengembangkan bahan kimia yang menghalangi fungsi protein EZH2 termutasi yang hiperaktif, tanpa menghalangi rekan normalnya. Obat belum diuji pada pasien kanker yang sebenarnya. Namun, mereka memperbaiki pola abnormal dari modifikasi epigenetik dan mengaktifkan kembali gen yang telah dibungkam secara tidak tepat dalam sel limfoma manusia yang tumbuh di laboratorium. Obat-obatan ini mampu memperlambat pertumbuhan sel limfoma (Ennis & Pugh 2017).

Obat-obatan yang menargetkan protein pengatur epigenetik bermutasi lainnya yang menyebabkan kanker juga sedang dikembangkan, walaupun perlu beberapa dekade untuk mengembangkan dan menyetujui obat baru.

10.5. Gangguan Retardasi Mental

Perubahan epigenetik juga terkait dengan beberapa gangguan yang mengakibatkan cacat intelektual seperti ATR-X, Fragile X, Rett, *Beckwith-Weidman* (BWS), Prader-Willi dan sindrom Angelman. Sebagai contoh, gangguan jejak Prader-Sindrom Willi dan sindrom Angelman, menampilkan fenotip normal sebagai akibat dari tidak adanya ayah atau ibu salinan gen,

masing-masing. Pada gangguan jejak ini, ada penghapusan genetik pada kromosom 15 di sebagian besar pasien. Gen yang sama pada kromosom yang sesuai tidak dapat mengkompensasi penghapusan karena telah dimatikan oleh metilasi, modifikasi epigenetik. Penghapusan genetik yang diturunkan dari hasil ayah pada sindrom Prader-Willi, dan orang-orang yang diwarisi dari ibunya, sindrom Angelman.

10.6. Gangguan neuropsikiatri

Kesalahan epigenetik juga memainkan peran dalam penyebab gangguan kejiwaan, autis, dan neurodegeneratif dewasa kompleks. Beberapa laporan terkait skizofrenia dan gangguan mood dengan penyusunan ulang DNA yang mencakup gen DNMT. DNMT1 secara selektif diekspresikan dalam asam gamma-aminobutyric (GABA) interneuronergic otak penderita skizofrenia, sedangkan hypermethylation telah ditunjukkan untuk menekan ekspresi Reelin (protein diperlukan untuk neurotransmisi normal, pembentukan memori dan plastisitas sinaptik) di jaringan otak dari pasien dengan skizofrenia dan pasien dengan penyakit bipolar dan psikosis.

Peran metilasi menyimpang dimediasi oleh tingkat folat telah diusulkan sebagai faktor dalam penyakit Alzheimer; juga beberapa bukti awal mendukung model yang menggabungkan kedua kontribusi genetik dan epigenetik dalam penyebab autisme. Autisme telah dikaitkan dengan daerah pada kromosom 15 yang bertanggung jawab untuk sindrom Prader-Willi dan sindrom Angelman. Temuan di otopsi jaringan otak dari pasien dengan autisme telah mengungkapkan kekurangan dalam ekspresi MECP2 yang muncul untuk memperhitungkan mengurangi ekspresi beberapa gen yang relevan.

10.7. Sidrom Pediatrik

Selain perubahan epigenetik, mutasi tertentu yang mempengaruhi komponen jalur epigenetik telah teridentifikasi bertanggung jawab untuk beberapa sindrom, seperti DNMT3B di ICF (imunodefisiensi, ketidakstabilan sentromerik dan anomali wajah) sindrom, MECP2 di sindrom Rett, Rhatj pada sindrom ATR-X (a-thalassemia/sindrom keterbelakangan mental, X-linked), dan DNA mengulangi di distrofi otot *facioscapulohumeral*.

Pada sindrom Rett, misalnya, MECP2 mengkode protein yang mengikat DNA alkohol; mutasi pada protein ini menyebabkan pola ekspresi gen abnormal dalam tahun pertama

kehidupan. Gadis dengan Rett tampilan sindrom mengurangi pertumbuhan otak, hilangnya tonggak perkembangan dan cacat mental yang mendalam. Demikian pula, sindrom ATR-X juga termasuk kekurangan perkembangan parah akibat hilangnya Rhatj, protein yang terlibat dalam menjaga kental, keadaan tidak aktif DNA. Bersama-sama, rasi ini dari sindrom klinis pediatrik dikaitkan dengan perubahan dalam gen dan daerah kromosom yang diperlukan untuk neurologis yang tepat dan perkembangan fisik.

10.8. Terapi epigenetk

Terapi epigenetik adalah penggunaan obat-obatan atau teknik-teknik yang mempengaruhi epigenom mahluk hidup untuk mengobati kondisi medis pasien. Banyak penyakit, termasuk kanker, penyakit jantung, diabetes, dan penyakit jiwa dipengaruhi oleh mekanisme epigenetik, dan terapi epigenetik menawarkan cara potensial untuk mempengaruhi jalur tersebut secara langsung.

Epigenom dinamis dengan modifikasi dapat balik. Karena itu, mengubah ekspresi gen sel menggunakan obat dapat membuat pola yang abnormal menjadi normal. Misalnya 5-azasitidin: DNA metilasi inhibitor yang mengaktifkan kembali gen yang telah dibungkam. Misalnya SAHA: HDAC inhibitor yang menghalangi asetil penghapusan grup dari histon untuk mengaktifkan ekspresi gen.

Karena epigenom dinamis dan modifikasinya dapat dibalik, maka epigenom mungkin menggunakan sejumlah obat untuk membuat ekspresi gen berubah sehingga gen aktif atau tidak aktif sebagaimana seharusnya. Misalnya, SAHA adalah inhibitor HDAC yang digunakan dalam pengobatan limfoma sel T kulit. Dengan menghalangi aksi kelompok enzim ini, kelompok asetil tetap pada ekor histon ketika mereka sebelumnya akan dihapus, memungkinkan aktivasi gen. Demikian pula, 5-azasitidin bertindak untuk menghambat metilasi DNA. Obat ini mirip dengan sitosin nukleotida dan dimasukkan ke dalam DNA selama replikasi. Setelah dimasukkan, aktivitas DNA metiltransferase diblokir, menghambat metilasi DNA yang dapat membantu untuk mengaktifkan gen yang telah dibungkam.

Lu dkk. (2020) menunjukkan terapi epigenetik yang berhubungan dengan penyakit kanker setelah operasi. Biasanya kanker cenderung aktif kembali setelah operasi dan hal ini

menjadi masalah klinis. Terapi epigenetik ajuvan dosis rendah mengganggu lingkungan mikro premetastatik dan menghambat pembentukan dan pertumbuhan metastasis paru melalui efek selektifnya pada sel penekan turunan myeloid (*myeloid-derived suppressor cell,* MDSC).

Terapi epigenetik ajuvan menggunakan DNA metiltransferase dosis rendah dan penghambat deasetilase histon dapat mengganggu ceruk premetastatik dengan menghambat MDSC dan dengan mempromosikan diferensiasi MDSC menjadi makrofil yang lebih interstitial. Penurunan akumulasi MDSC di paru-paru premetastatik menghasilkan periode yang lebih lama dari kelangsungan hidup bebas penyakit dan peningkatan kelangsungan hidup secara keseluruhan, dibandingkan dengan kemoterapi. Lu dkk. (2020) menunjukkan bahwa MDSC berkontribusi pada pengembangan ceruk premetastatik dan penyelesaian sel tumor residual. Kombinasi pengubah epigenetik ajuvan dosis rendah yang mengganggu lingkungan mikro premetastatik dan menghambat metastasis memungkinkan pendekatan ajuvan untuk terapi kanker.

10.9. Imunitas

Sistem kekebalan tubuh unik di sel-sel seperti limfosit T dan B yang berdiferensiasi sepanjang hidup dan dapat segera diperoleh, menjadikannya model yang berguna untuk membedakan dan studi ekspresi gen. Seperti pada jaringan lain, mekanisme epigenetik sangat penting untuk diferensiasi dan ekspresi gen pada sel-sel ini. Selanjutnya, kegagalan untuk mempertahankan homeostasis epigenetik dalam respon imun menyebabkan ekspresi gen yang menyimpang, berkontribusi terhadap autoimunitas.

Pentingnya mekanisme epigenetik dalam diferensiasi dan fungsi imun dibuktikan oleh penyakit kekebalan yang setidaknya disebabkan oleh kelainan epigenetik seperti sindrom ICF (*immunodeficiency, centromeric instability, and facial anomalies*)(imunodefisiensi, ketidakstabilan sentromerik, dan anomali wajah). Sindrom ICF disebabkan oleh mutasi gen DNMT3B. Kelainan ini ditandai dengan imunitas kelenjar sel B dan menunjukkan bahwa kelainan genetik dalam metilasi DNA dapat berkontribusi terhadap gangguan kekebalan tubuh. Namun, tanda epigenetik pada sel matang harus direplikasi selama mitosis. Pemeliharaan tanda epigenetik pada DNA dan nada rentan terhadap modifikasi oleh faktor lingkungan, dan perubahan ini

dapat menyebabkan ekspresi gen yang menyimpang dan fungsi kekebalan abnormal. Saat ini peran kelainan epigenetik yang didapat dalam pengembangan autoimunitas paling baik dipelajari pada lupus eritematosus sistemik manusia (SLE, *systemic lupus erythematosus*), walaupun ada indikasi bahwa penyakit lain mungkin juga memiliki dasar epigenetik.

Daftar Pustaka

Bunnik EM, Schermer MHN, Janssens ACJW. 2011. Personal genome testing: Test characteristics to clarify the discourse on ethical, legal and societal issues. BMC Medical Ethics, 12:11.

Ennis C, Pugh O. 2017. Introducing epigenetics. A graphic guide. Icon books Ltd, Omnibus Bisiness Centre, North Road, London. 356p.

Hsieh J, Gage FH. 2004, Epigenetic control of neural stem cell fate, Currency, Opinion, Genetics, Development, 14, 461–469.

Juliandi B, Abematsu M, Nakashima K. 2010. Epigenetic regulation in neural stem cell differentiation, Development, Growth Differerentiation, 52, 493– 504.

Kubota T. 2008. Epigenetics in congenital diseases and pervasive developmental disorders. Environ Health Prev Med. 13(1): 3–7. doi: 10.1007/s12199-007-0008-7.

Leso V, Macrini MC, Russo F, Iavicoli I. 2020. Formaldehyde Exposure and Epigenetic Effects: A Systematic Review. Applied Sciences, 10(7), p.2319. https://doi.org/10.3390/app10072319

Lu Z, Zou J, Li S, Topper MJ, Tao Y, Zhang H, et al. 2020. Epigenetic therapy inhibits metastases by disrupting premetastatic niches.Nature. 2020 Mar;579(7798):284-290. doi: 10.1038/s41586-020-2054-x.

Masui K, Harachi M, Cavenee WK, Mischel PS, Shibata N. 2020. Codependency of Metabolism and Epigenetics Drives Cancer Progression: A Review. Acta Histochem Cytochem 53(1): 1–10. doi: 10.1267/ahc.20002.

Sagl V, Thaler R, Gesche AH, Haslberger AG. 2007. New understanding of epigenetics and consequences for environmental health and sustainability. Proceedings Sustainable food production and ethics: Preprints of the 7th Congress of the European Society for Agriculture and Food Ethics. EurSAFE 2007, pages pp. 376-381.

Bab 11 Epigenetika Perikanan dan Kelautan

Bab ini menjelaskan aplikasi Epigenetika dalam bidang Perikanan dan kelautan.

11.1. Justifikasi

Metilasi merupakan mekanisme epigenetik yang banyak dipelajari termasuk dalam dunia perikanan dan kelautan. Beberapa contoh aplikasi metilasi DNA pada beberapa organisme laut yang dapat disampaikan antara lain adalah:

- Tanabe dkk. (2020) menggunakan teknik CpG metilasi dengan gen spesifik (GRIA2 dan CDKN2A) untuk digunakan sebagai penanda usia ikan paus Minke (paus Tombak). Tanabe membuktikan bahwa frekuensi metilasi CpG dari gen GRIA2 memiliki korelasi positif dengan usia paus minke.
- Dimond & Roberts (2020) melakukan studi DNA metilasi dengan menggunakan spesies karang Porites astreoides dikaitkan dengan respon terhadap perubahan lingkungan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa metilasi DNA pada karang *P. astreoides* sedikit memberikan respon terhadap perubahan lingkingan, Selanjutnya dikatakan bahwa hal tersebut mencerminkan kondisi lingkungan dan diwariskan (*heritable*), yang merupakan karakteristik yang dibutuhkan untuk metilasi terkait dengan respon aklimatisasi transgenerasi yang potensial.
- Gavery dkk. (2019) melihat dinamika temporal dari pola metilasi DNA terhadap juvenile ikan steelhead (*Oncorhynchus mykiss*; ikan trout pelangi atau trout kepala baja) di tempat penangkaran (*hatchery*) dibandingkan dengan yang dipelihara pada tempat dengan simulasi aliran. Penelitian ini menyimpulkan bahwa lingkungan pemeliharaan di awal memberikan pengaruh terhadap respon ikan dalam menghadapi perkembangan dan lingkungan tahun kedua sejak metilasi DNA dalam hati ikan. Selanjutnya dikatakan bahwa terdapat perbedaan besar dalam metilasi DNA karena usia, terlepas dari bentuk perlakukan dalam pemeliharaan yang didugakarena adanya perubahan fisiologi hati setelah tahun kedua pemeliharaan.

- Venkataraman dkk. (2020) melakukan penelitian mengenai metilasi DNA ada oyster (*Crassostrea virginica*) khususnya terkait dengan pengasaman laut (*ocean acidification*), dan pada prinsipnya menyimpulkan bahwa metilasi DNA dinilai penting dalam control transkripsi pada pengasaman laut.
- Suárez-Bregua dkk. (2020) meneliti pengaruh pemeliharaan ikat turbot dengan suhu yang berbeda (14OC dan 18OC) terhadap dinamika metilasi DNA lebar genom. Hasil analisa dengan menggunakan teknik polimorfisme amplified-sensitif metilasi (MSAP) menunjukkan bahwa suhu pemeliharaan ikan tidak berpengaruh terhadap dinamika metilasi DNA tersebut
- Venney dkk. (2020) dalam penelitiannya menggunakan ikan Chinook salmon (*Oncorhynchus tshawytscha*) kembali menegaskan kembali bahwa dalam metilasi DNA terjadi transfer efek maternal antar generasi

Perubahan iklim global saat ini menggambarkan skenario masa depan dengan peningkatan tajam dalam budidaya untuk memenuhi permintaan pangan. Tujuan ini membutuhkan penggabungan spesies dan metode alternatif, termasuk tidak hanya seleksi genetik tetapi juga analisis epigenetik. Meskipun pengetahuan ini masih langka pada organisme laut, studi terbaru telah menghubungkan mekanisme epigenetik dengan sifat-sifat penting secara komersial dalam akuakultur (Gavery & Roberts 2017), dan mengingat bahwa efisiensi produksi memiliki efek besar pada profitabilitas, kemampuan untuk mengendalikan sifat-sifat ini menggunakan pemrograman epigenetik akan sangat diinginkan.

Studi pemilihan massal tiram *Crassostrea gigas* mengungkapkan bahwa seleksi epigenetik tidak menyebabkan penurunan keragaman genetik atau modifikasi besar dalam tingkat metilasi DNA global. Namun, perbedaan tepat waktu dalam metilasi DNA ditemukan pada gen tertentu, menunjukkan bahwa variasi epigenetik mungkin sebagian tergantung pada konteks genetik (Jiang dkk. 2013). Hal ini didukung oleh perubahan dalam metilasi DNA di lokus yang berpotensi terlibat dalam pemeliharaan poliploidi pada ikan (Covelo-Soto dkk. 2015a) dan moluska (Jiang dkk. 2016).

Demikian pula, karakterisasi miRNA telur pra dominan pada ikan membuka pintu bagi pengembangan biomarker telur berkualitas yang diminati untuk akuakultur (Ma dkk. 2012). Dengan demikian, miRNA berpotensi dapat digunakan sebagai penanda untuk aplikasi fungsional dan diagnostik spesifik untuk

mengontrol kesehatan dalam produksi akuakultur, karena polimorfisme dalam gen miRNA dan situs target mereka dapat mendasari variasi fenotipik dalam sifat kuantitatif nilai untuk pembiakan selektif (Andreassen dkk. 2013).

Dalam akuakultur, menurut Gavery & Roberts (2017) dua bidang utama di mana epigenetik dapat memberikan kontribusi besar adalah (1) pemilihan penanda epigenetik yang meningkatkan penyimpanan atau pengkondisian stok induk dan (2) manipulasi lingkungan, terutama selama pengembangan larva dan selama pengkondisian stok induk. untuk memfasilitasi pengerasan lingkungan. Yang terakhir ini sangat menarik, karena identifikasi jendela pemrograman dapat dimanfaatkan selama kegiatan peternakan dan berpotensi digunakan untuk mentransmisikan modifikasi epigenetik yang diinduksi lingkungan dari induk kepada turunannya (Putnam dkk. 2017).

Nutrisi dan diet juga penting untuk akuakultur, yang berpotensi memengaruhi fenotipe di kemudian hari, seperti yang diungkapkan oleh sebuah penelitian yang menunjukkan bahwa paparan awal ikan rainbow trout untuk diet nabati meningkatkan penerimaan dan pemanfaatan diet yang sama ketika diberikan kemudian tahap kehidupan (Geurden dkk. 2013). Demikian pula, disarankan bahwa diet yang diperkaya garam menginduksi modifikasi epigenetik yang dapat menjadi penting untuk transformasi insang selama aklimatisasi salinitas dalam trout *Salmo trutta*. Namun, tidak adanya tanda epigenetik global yang jelas ditemukan dalam kasus lain, meskipun ekspresi gen diferensial masih diamati (Geay dkk. 2012).

Secara keseluruhan, hasil ini mendukung aplikasi potensial seleksi epigenetik dan manipulasi lingkungan untuk pengerasan stres untuk meningkatkan praktik akuakultur. Namun, menjelaskan bagaimana faktor penentu epigenetik dan konteks genetik berinteraksi untuk mempromosikan fenomena positif atau negatif yang dibentuk selama jendela pemrograman (Geurden dkk. 2013) tetap menjadi tantangan utama, meskipun potensi manfaat dapat memotivasi industri komersial untuk mengembangkan studi epigenetik lebih lanjut (Li & Leatherland 2012).

11.2. Perubahan ikan menjadi "herbivora"

Hasil penelitian telah menunjukkan bahwa ikan memiliki “ingatan atau memori” makanan. Artinya, hewan yang diberi makanan nabati pada tahap alevin (Tucker 2001) memiliki waktu

yang jauh lebih mudah berkaitan dengan makanan nabati saat dewasa. Dalam satu studi, hewan yang dikondisikan memiliki tingkat pertumbuhan 42% lebih tinggi dan diperlakukan dengan pakan nabati 18% lebih efisien daripada hewan kontrol; asupan makanan mereka juga 30% lebih tinggi. Temuan ini sangat menggembirakan, namun, peneliti perlu studi lebih lengkap untuk menguji konsistensi dan ketrulangan dari efek positif ini. Selain ituperlu eksplorasi lebih kaitan dengan mekanisme yang terlibat dalam proses 'pemrograman ulang', yang menjadi bagian dari mekanisme epigenetik.

Efisiensi produksi dan kesehatan ikan memiliki dampak yang besar terhadap profitabilitas akuakultur, dan oleh karena itu sangat diharapkan untuk dapat mengendalikan pengembangan ciri-ciri ini dengan menggunakan pemrograman nutrigenomik. Variasi kualitas fillet juga penting, terutama tekstur lembut dan tampilan menyimpang (warna dan kelainan bentuk) adalah masalah kualitas yang menyebabkan respons pasar negatif. Ikan dengan memperpendek tubuh akibat perpaduan tulang belakang menyebabkan masalah saat mengisi mesin dan dianggap sebagai ikan kelas dua oleh industri pengolahan. Selain itu, kelainan bentuk ikan memiliki efek merugikan pada citra konsumen akuakultur dan, oleh karena itu, juga pada nilai pasar ikan remaja (Zambonino-Infante dkk. 2009). Penelitian mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi kinerja, kesehatan dan kualitas daging telah mengidentifikasi faktor-faktor penting, namun mungkin telah mengabaikan akar permasalahan utama, seperti kemungkinan efek epigenetik yang mengendalikan diferensiasi dan perkembangan seluler.

11.3. Budidaya Perairan

Epigenetik dapat memberi pengaruh pada spesies akuakultur, dan dapat memiliki konsekuensi yang lebih besar untuk estimasi nilai pemuliaan dan untuk penerapan seleksi genomik. Diantaranya adalah terkait dengan peningkatan genetik untuk akuakultur. Apalagi sebagian besar operasi akuakultur berada dalam kondisi terbuka atau alami yang dapat berubah lingkungannya, sehingga penting untuk mempertimbangkan peran potensial epigenetik,

Perbedaan fenotipik dari setiap sifat terdiri dari efek genetik dan efek lingkungan yang dapat diwariskan. Efek yang dapat diwariskan dapat dipengaruhi oleh komponen genetik aditif dan non-aditif (dominan, interaktif dan epigenetik). Variasi

kausatif yang mempengaruhi fenotipe dapat terjadi karena perubahan yang menghasilkan modifikasi struktural protein tertentu (urutan asam amino, splicing alternatif dan lain-lain.) Atau karena variasi ekspresi relatif gen yang mempengaruhi tingkat produksi transkrip atau protein dalam respon. Untuk rangsangan eksternal atau internal tertentu atau pada tahap perkembangan yang berbeda dan dalam jaringan yang berbeda, jenis sel, lokasi spasial di dalam tubuh dll. Sebagian besar sifat ketertarikan pada akuakultur bersifat kuantitatif, yaitu fenotip hewan dalam populasi menunjukkan ciri khas Distribusi Gaussian yang diperkirakan timbul akibat efek aditif dari banyak gen dan efek lingkungan. Efek non-heritable pada fenotip dipengaruhi oleh faktor lingkungan yang dapat memodifikasi proses seluler seperti ekspresi gen, transkrip splicing, umur enzim dan protein lainnya, dan lain-lain.

Untuk membuat perbaikan genetik kita memerlukan perkiraan akurat tentang efek genetik aditif. Ini adalah komponen utama varian genetik yang menyebabkan kemiripan yang diamati antara keluarga dekat, dan merupakan komponen utama yang menentukan respons populasi terhadap seleksi. Efek genetik aditif diperkirakan dari tingkat kemiripan antara kerabat dekat, terutama kemiripan antara sibs, atau antara orang tua dan keturunannya. Karena efek epigenetik juga dapat dipancarkan secara vertikal dari orang tua ke keturunan dan mempengaruhi kemiripan antara sibs (seperti halnya kontrol ekspresi lokus agouti mouse yang mempengaruhi warna bulu, berat dan kemungkinan terkena kanker), epigenetik Bisa dalam beberapa kasus mempengaruhi estimasi komponen efek aditif. Karena pemrograman epigenetik dapat diwariskan, dan karena pemrograman epigenetik dapat dibalik, atau dihapus, pada generasi berikutnya, pengaruh epigenetika dapat menyebabkan ketidakakuratan saat memperkirakan nilai perkembangbiakan.

Tingkat pengaruh epigenetik bergantung pada struktur populasi, pada ukuran komponen epigenetik yang relevan dengan komponen genetik aditif dan pada ketekunan tanda epigenetik. Jika efek epigenetik stabil selama beberapa generasi maka kita dapat menganggapnya sebagai bagian dari efek genetika aditif yang sesungguhnya.

11.4. Mengkodisikan pakan

Semakin kita mengerti tentang epigenetik dan bagaimana hal itu mempengaruhi fenotipe, semakin akurat kita dapat

memprogram pengembangan ikan dengan mengendalikan berbagai komponen lingkungan secara ketat (termasuk makanan ikan) pada tahap perkembangan yang berbeda. Nutrisi dan komponen makanan bioaktif dapat mempengaruhi fenomena epigenetik baik dengan menghambat enzim secara langsung yang mengkatalisis metilasi DNA atau modifikasi histon, atau dengan mengubah ketersediaan substrat yang diperlukan untuk reaksi enzimatik tersebut, dan ini dikenal sebagai pemrograman nutrisi.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ikan dapat dikondisikan pada tahap perkembangan awal untuk mengkonsumsi sumber makanan berkelanjutan, seperti yang terbuat dari bahan tanaman atau yang mengandung kadar karbohidrat tinggi. Bentuk pengkondisian makanan ini dihasilkan dari ekspresi gen tertentu yang dimodifikasi, kemungkinan akibat pemberian epigenetik.

Percobaan pengkondisian diet telah menghasilkan hasil yang menunjukkan bahwa peternakan ikan mungkin dapat menggunakan pakan yang lebih berkelanjutan di masa depan. Memang, praktik penggunaan jaring ikan saat ini yang dihasilkan dari spesies pelagis pada akhirnya bisa menghabiskan banyak sekali perikanan laut, terutama karena industri akuakultur telah berkembang selama dua dekade terakhir. Pada tahun 2010, 50% organisme air yang dikonsumsi manusia dihasilkan oleh akuakultur.

11.5. Mengubah kebiasaan makan

Ikan trout memiliki "memori" pada makanan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa hewan yang diberi makanan nabati pada tahap alevin (Tucker 2001) memiliki waktu lebih mudah untuk menangani makanan nabati ketika dewasa. Dalam sebuah penelitian, hewan berkondisi memiliki tingkat pertumbuhan 42% lebih tinggi dan pakan nabati yang diproses 18% lebih efisien daripada hewan kontrol; Asupan makanan mereka juga 30% lebih tinggi. Temuan ini memerlukan studi lebih lengkap untuk menguji persistensi dan pengulangan efek positif ini. Eksplorasi mekanisme yang terlibat dalam proses 'pemrograman ulang' ini sebagian berasal dari epigenetik.

11.6. Diet lebih efisien

Karbohidrat adalah sumber energi yang melimpah dan relatif murah yang bisa digunakan dalam budidaya ikan. Namun, trout memiliki waktu sulit memetabolisme glukosa. Ketika para

peneliti memberi makan ikan trout alevins diet tinggi karbohidrat, mereka menemukan bahwa enzim yang memecah karbohidrat tetap pada tingkat tinggi pada ikan dewasa. Peneliti menginjeksi sejumlah kecil glukosa ke dalam telur ikan zebra (*Danio rerio*), sebagai organisme model (Weber dkk. 2007). Penelitian ini berhasil meningkatkan konsentrasi glukosa secara signifikan dalam telur, tanpa membahayakan larva, dan menunjukkan bahwa dalam kondisi tertentu beberapa gen yang terlibat dalam metabolisme karbohidrat dinyatakan berbeda pada tahap larva. Sayangnya, dalam kasus banyak gen, efek ini tidak bertahan sampai tahap juvenil. Para peneliti melakukan eksperimen di mana mereka mengekspos hewan ke tingkat tinggi karbohidrat dan memodulasi faktor-faktor seperti jenis karbohidrat dan waktu dan panjangnya pemaparan. Tujuannya adalah untuk secara permanen memodifikasi metabolisme karbohidrat pada ikan zebra (Weber dkk. 2007) dan ikan lainnya.

Hasil menunjukkan bahwa pengkondisian makanan dimungkinkan pada ikan trout. Hal itu mungkin juga terjadi pada spesies ikan lainnya, seperti seabass Eropa dan ikan laut gilthead. Namun, jika ingin menggunakan makanan untuk mendapatkan ikan bertani untuk mengkonsumsi sumber daya alternatif, perlu memahami mekanisme di tempat kerja, dan epigenome kemungkinan adalah salah satu pemain utama.

11.7. Pemrograman Nutrisi

Beberapa penelitian yang menunjukkan pemrograman nutrisi pada ikan (Geurden dkk. 2014, Fang dkk. 2014), namun jika fenomena ini terjadi pada ikan, mungkin saja memanipulasi pemrograman untuk memperbaiki kinerja di lingkungan akuakultur. Seiring perkembangan terjadi di kolom air, ini memungkinkan manipulasi kelompok larva atau bibit ikan yang sangat sederhana dan terkendali untuk pemrograman. Nutrisi dalam makanan atau pengaruh lingkungan lainnya dapat memiliki efek langsung yang mendorong perkembangan, atau mereka dapat mengubah epigenom sedemikian rupa sehingga gen tertentu lebih tinggi atau rendah diungkapkan setelah terpapar, dengan beberapa perubahan pada epigenom yang diwarisi oleh anakan jantan berikutnya dan/atau anakan betina melalui jalur paternal dan/atau maternal.

Metilasi DNA dan kontrol epigenetik ekspresi gen lainnya diketahui penting dalam mempengaruhi diferensiasi seluler selama pengembangan (Reik 2007). Ada sejumlah rangsangan

nutrisi yang diketahui mempengaruhi diferensiasi sel ikan selama pengembangan dan mungkin melakukannya dengan mengubah tanda epigenetik pada sel tertentu. Kurangnya vitamin (A, D, C) pada ikan bass telah terbukti mengganggu urutan temporal dan koordinasi ekspresi gen faktor pertumbuhan yang mempengaruhi diferensiasi osteoblas sehingga beberapa diubah menjadi adiposit yang menghasilkan kelainan bentuk (Mazurais dkk. 2008). Konversi osteoblas ke adiposit juga dapat terjadi bila kadar asam lemak tak jenuh sangat tinggi pada tingkat awal karena perkembangan ikan laut (Zambonino-Infante dkk. 2009). Salmon pre-adipocytes tampaknya memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi sel-sel dari garis keturunan imun (sel-sel makrofag yang paling mungkin) tergantung pada kondisi lingkungan (Škugor dkk. 2010). Namun, isyarat epigenetik yang mempengaruhi diferensiasi seluler selama pengembangan ikan belum diselidiki.

Pertumbuhan otot rangka pada ikan adalah proses plastik yang melibatkan kombinasi pembesaran serat otot yang sudah ada (*hypertrophy*) dan perekrutan serat baru (*hyperplasia*). Keseimbangan antara mekanisme ini menentukan kepadatan serat, yang pada gilirannya mempengaruhi kekokohan otot dan ketahanan terhadap penanganan dan pengolahan (Johnston dkk. 2000, Mørkøre dkk. 2009). Keseimbangan hipertropi-hiperplasia bergantung pada perbedaan genetik strain dan faktor ekstrinsik seperti riwayat nutrisi awal (Bjørnevik dkk. 2003). Perkembangan seluler otot ikan pada umumnya sangat dipengaruhi oleh kondisi lingkungan yang dihadapi telur, larva selama perkembangan. Misalnya, suhu selama tahap embrio diketahui mempengaruhi serat otot ikan zebra (*Danio rerio*) dan cod Atlantik (*Gadus morhua*) (Johnston & Andersen 2008, Johnston dkk. 2009) dan mempengaruhi perkembangan bentuk cacat, perkembangan jantung menyimpang dan ekspresi.

Meskipun nutrisi dianggap penting, hanya sedikit penelitian yang menunjukkan pengaruh gizi pada kualitas daging atau kesehatan pada saat panen (Bæverfjord dkk. 2009). Di sisi lain, sebagian besar penelitian tentang optimalisasi kualitas fillet difokuskan pada dampak komposisi makanan dan praktik pemberian pakan untuk ikan yang lebih besar. Ekspresi sejumlah gen pada fillet salmon dewasa telah berkorelasi dengan kelenturan fillet (Larsson dkk. 2012), namun kita hanya tahu sedikit tentang ekspresi gen ini selama tahap pengembangan awal, faktor apa yang mempengaruhi ekspresi dan peran

sebenarnya, jika ada, Bahwa gen ini mungkin berperan dalam menentukan kualitas fillet.

Ada beberapa temuan yang menunjukkan bahwa asam lemak, khususnya asam lemak tak jenuh ganda (HUFA n-3), dapat memodifikasi epigenom (Burdge & Lillycrop 2014). Suplementasi pola makan induk dengan proporsi minyak ikan yang lebih tinggi telah terbukti mempengaruhi tingkat kelangsungan hidup larva pasca-penetasan 3 hari, diameter telur, panjang goreng, diameter oli ikan hatchlings, kandungan protein telur, kadar lipid dan morfologi dan metabolisme Adiposit dalam ikan air tawar dan laut (Cruz-Garcia dkk. 2011, Zakeri dkk. 2011).

Dengan produksi salmon untuk panen pada 3-5 kg, ikan telah terbukti mengembangkan gejala khas gaya hidup terkait, seperti arteriosklerosis, abnormal. Deposisi lemak di hati dan jantung yang berakibat pada gangguan fungsi organ dan berbagai masalah sirkulasi (Seierstad dkk. 2008, Kjaer dkk. 2008). Masalah kesehatan seperti ini baru saja didokumentasikan untuk mempengaruhi kelembutan daging dan kemampuan mengatasi stres penanganan (Larsson dkk. 2014). Paparan awal kehidupan dapat, melalui pemrograman epigenetik, menentukan respons terhadap sinyal nutrisi di kemudian hari (Langley-Evans 2014), dan paparan tinggi lemak selama fase kehidupan awal dapat memprogram ikan dan menyebabkan kejadian obesitas lebih tinggi, dan gejala yang terkait, pada Respon terhadap diet orang dewasa dan penurunan ketahanan terhadap paparan patogen dan tekanan lainnya.

Oleh karena itu, gizi dan kesehatan induk konsepsi pada induk atau pada perkembangan awal individu itu sendiri, dapat mempengaruhi jenis, jumlah dan distribusi osteoblas, adiposit dan miokard sel prekursor, ekspresi gen dan perkembangan selanjutnya dari kualitas otot dan daging (Bjørnevik dkk. 2003), namun hal ini perlu dieksplorasi lebih lanjut.

11.8. Penelitian

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ikan dapat dikondisikan pada tahap perkembangan awal untuk mengkonsumsi sumber daya pangan yang berkelanjutan, seperti yang terbuat dari materi tanaman atau yang mengandung karbohidrat tingkat tinggi. Hal ini merupakan bentuk hasil pengkondisian makanan dari ekspresi gen tertentu yang termodifikasi, mungkin sebagai akibat dari penandaan epigenetik.

Tanda epigenetik yang mempengaruhi ekspresi gen dipicu

oleh rangsangan lingkungan, dapat bertahan sepanjang hidup atau di banyak generasi dan dapat mempengaruhi fenotipe individu. Dalam beberapa tahun terakhir telah terjadi kebangkitan kembali minat tentang kemungkinan peran epigenetika dalam mempengaruhi sifat kompleks atau kuantitatif. Minat yang berkembang ini sebagian didorong oleh meningkatnya keterjangkauan metode sekuensing melalui ultra-tinggi untuk mempelajari epigenom. Metilasi DNA, di mana gugus metil ditambahkan ke residu karbon C5 dari sitosin oleh DNA methyltransferase, telah menjadi mekanisme epigenetik yang paling banyak dipelajari sampai saat ini, dan metode yang digunakan untuk memperoleh dan menganalisis data metilasi DNA genomik diuraikan. Pengaruh proses epigenetik terhadap perkiraan nilai perkembangbiakan dan keakuratan seleksi genom untuk peningkatan genetik spesies perairan dieksplorasi. Kemungkinan untuk mengendalikan rangsangan gizi secara ketat dapat mempengaruhi proses epigenetik untuk menyesuaikan perkembangan ikan untuk akuakultur juga dibahas. Percobaan kompleks akan diperlukan untuk mendapatkan pemahaman yang lebih baik tentang peran epigenetika dalam mempengaruhi sifat kuantitatif pada ikan.

Percobaan makanan yang dikondisikan telah menunjukkan hasil bahwa budidaya ikan mungkin dapat menggunakan umpan yang lebih berkelanjutan di masa depan. Praktek saat ini menggunakan tepung ikan yang dihasilkan dari spesies pelagis yang mungkin akhirnya menyebabkan perikanan laut mengalami penurunan, terutama karena industri akuakultur telah berkembang selama dua dekade terakhir. Pada tahun 2010, 50% dari organisme akuatik yang dikonsumsi oleh manusia diproduksi oleh akuakultur.

Menggunakan hasil yang diperoleh pada mamalia sebagai batu loncatan, lembaga penelitian NUMEA INRA yang terletak di St-Pee-sur-Nivelle, telah mengembangkan dua teknik yang dapat digunakan untuk kondisi trout untuk mengkonsumsi makanan alternatif.

Studi pada beberapa spesies telah memberikan bukti bahwa mekanisme epigenetik dapat dikaitkan dengan sifat-sifat penting secara komersial pada spesies akuakultur. Dalam ikan bass laut dan ikan lidah, penentuan jenis kelamin yang disebabkan oleh suhu telah dikaitkan dengan perubahan dalam metilasi DNA (Shao dkk. 2014). Pada salmon, ada beberapa bukti bahwa perubahan dalam metilasi DNA berhubungan dengan variasi

fenotip sejarah kehidupan ikan jantan termasuk pematangan awalnya (Morán & Pérez-Figueroa 2011), smoltifikasi (Moran dkk. 2013), anadromy (Baerwald dkk. 2016) dan potensi pertumbuhan (Burgerhout dkk. 2017).

Studi pada ikan bass dan rainbow trout menunjukkan peran epigenetik dalam memediasi respons fenotipik pada berbagai aspek diet (Panserat dkk. 2017). Pada tiram Pasifik, peran epigenetik dalam memediasi efek suhu pada fisiologi tiram telah diselidiki (Fellous dkk 2015). Upaya memahami peran epigenetik yang mungkin dimainkan dalam fenomena penting lainnya dalam akuakultur, termasuk kontrol seks melalui manipulasi ploidi (Zhou dkk. 2016), efek perkawinan sedarah (Venney dkk. 2016) dan adaptasi terhadap penangkaran (Le Luyer dkk. 2017).

Daftar Pustaka

Andreassen R, Worren MM, Høyheim B. 2013. Discovery and characterization of miRNA genes in Atlantic salmon (*Salmo salar*) by use of a deep sequencing approach. BMC Genom. 14:482.

Baerwald MR, Meek MH, Stephens MR, Nagarajan RP, Goodbla AM, et al. 2016. Migration-related phenotypic divergence is associated with epigenetic modifications in rainbow trout. Mol. Ecol. 25:1785–800.

Bæverfjord G, Helland S, Hough C (eds). 2009. Control of malformations in fish aquaculture: science and practice. Federation of European Aquaculture Producers. RapidPRess. Luxembourg.

Bjørnevik M, Beattie C, Hansen T, Kiessling. 2003. A. Muscle growth in juvenile Atlantic salmon as influenced by temperature in the egg and yolk sac stages and diet protein level. J. Fish Biol. 62, 1–17.

Burdge GC, Lillycrop KA. 2014. Fatty acids and epigenetics. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care 17, 156–161.

Burgerhout E, Mommens M, Johnsen H, Aunsmo A, Santi N, Andersen Ø. 2017. Genetic background and embryonic temperature affect DNA methylation and expression of myogenin and muscle development in Atlantic salmon (*Salmo salar*). PLOS ONE 12:e0179918.

Covelo-Soto L, Leunda PM, Pe´rez-Figueroa A, Mora´n P. 2015a. Genome-wide methylation study of diploid and triploid brown trout (*Salmo trutta* L.). Anim. Genet. 46:280–88

Cruz-Garcia L, Sanchez-Gurmaches J, Bouraoui L, Saera-Vila A, Perez-Sanchez J, Gutierrez J, Navarro I. 2011. Changes in adipocyte cell size, gene expression of lipid metabolism markers, and lipolytic responses induced by dietary fish oil replacement in gilthead sea bream (*Sparus aurata* L.). Comp. Biochem. Physiol. Mol. Integr. Physiol. 158, 391–399.

Dimond JL, Roberts SB. 2020. Convergence of DNA methylation profiles of the reef coral Porites astreoides in a novel environment. Frontiers in Marine Science, 6, p.792.

Fang L, Liang XF, Zhou Y, Guo XZ, He Y, Yi TL, Liu LW, Yuan XC, Tao YX. 2014. Programming effects of high-carbohydrate feeding of larvae on adult glucose metabolism in zebrafish, Danio rerio. Br. J. Nutr. 111, 808–818.

Fellous A, Favrel P, Riviere G. 2015. Temperature influences histone methylation and mRNA expression of the Jmj-C histone-demethylase orthologues during the early development of the oyster *Crassostrea gigas*. Mar. Genom. 19:23–30.

Gavery MR, Nichols KM, Berejikian BA, Tatara CP, Goetz GW, Dickey JT, Van Doornik DM, Swanson P. 2019. Temporal dynamics of DNA methylation patterns in response to rearing juvenile steelhead (Oncorhynchus mykiss) in a hatchery versus simulated stream environment. Genes, 10(5), p.356.

Gavery MR, Roberts SB. 2017. Epigenetic considerations in aquaculture. PeerJ 5:e4147.

Geay F, Zambonino-Infante J, Reinhardt R, Kuhl H, Santigosa E, et al. 2012. Characteristics of fads2 gene expression and putative promoter in European sea bass (Dicentrarchus labrax): comparison with salmonid species and analysis of CpG methylation. Mar. Genom. 5:7–13

Geurden I, Borchert P, Balasubramanian MN, Schrama JW, Dupont-Nivet M, et al. 2013. The positive impact of the early-feeding of a plant-based diet on its future acceptance and utilisation in rainbow trout. PLOS ONE 8:e83162.

Geurden I, Mennigen J, Plagnes-Juan E, Veron V, Cerezo T, Mazurais D, Zambonino-Infante J, Gatesoupe J, Skiba-Cassy S, Panserat S. 2014. High or low dietary carbohydrate: protein ratios during first-feeding affect glucose metabolism and intestinal microbiota in juvenile rainbow trout. J. Exp. Biol. 217, 3396–3406.

Jiang Q, Li Q, Yu H, Kong L-F. 2013. Genetic and epigenetic variation in mass selection populations of Pacific oyster

Crassostrea gigas. Genes Genom. 35:641–47
Jiang Q, Li Q, Yu H, Kong L-F. 2016. Inheritance and variation of genomic DNA methylation in diploid and triploid Pacific Oyster (Crassostrea gigas). Mar. Biotechnol. 18:124–32.
Johnston IA, Alderson R, Sandham C, Dingwall A, Mitchell D, Selkirk C, Nickell D, Baker R, Robertson B, Whyte D, et al. 2000. Muscle fibre density in relation to the colour and texture of smoked Atlantic salmon (Salmo salar L.). Aquaculture 189, 335–349.
Johnston IA, Andersen O. 2008. Number of muscle fibres in adult Atlantic cod varies with temperature during embryonic development and pantophysin (PanI) genotype. Aquat. Biol. 4, 167–173.
Johnston IA, Lee HT, Macqueen DJ, Paranthaman K, Kawashima C, Anwar A, Kinghorn JR, Dalmay T. 2009. Embryonic temperature affects muscle fibre recruitment in adult zebrafish: Genome-wide changes in gene and microRNA expression associated with the transition from hyperplastic to hypertrophic growth phenotypes. J. Exp. Biol. 212, 1781–1793.
Kjaer MA, Vegusdal A, Gjoen T, Rustan AC, Todorevic M, Ruyter B. 2008. Effect of rapeseed oil and dietary n-3 fatty acids on triacylglycerol synthesis and secretion in Atlantic salmon hepatocytes. Biochim. Et Biophys. Acta MoL.Cell Biol. Lipids 1781, 112–122.
Langley-Evans SC. 2014. Nutrition in early life and the programming of adult disease: A review. J. Hum. Nutr. Diet. 28, 1–14.
Larsson T, Koppang EO, Espe M, Terjesen BF, Krasnov A, Moreno HM, Rørvik KA, Thomassen M, Mørkøre T. 2014. Fillet quality and health of Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) fed a diet supplemented with glutamate. Aquaculture 426, 288–295.
Larsson T, Mørkøre T, Kolstad K, Østbye T.-K, Afanasyev S, Krasnov A. 2012. Gene Expression Profiling of Soft and Firm Atlantic Salmon Fillet. PLoS ONE 7, e39219.
Le Luyer J, Laporte M, Beacham TD, Kaukinen KH, Withler RE, et al. 2017. Parallel epigenetic modifications induced by hatchery rearing in a Pacific salmon. PNAS 114:12964–69
Li M, Leatherland JF. 2012. The implications for aquaculture practice of epigenomic programming of components of the endocrine system of teleostean embryos: lessons learned from mammalian studies. Fish Fish. 14:528–53.

Ma H, Hostuttler M, Wei H, Rexroad CE III, Yao J. 2012. Characterization of the rainbow trout egg mi- croRNA transcriptome. PLOS ONE 7:e39649

Mazurais D, Darias MJ, Gouillou MF, Le Gall MM, Huelvan C, Desbruyeres E, Quazuguel P, Cahu C, Zambonino-Infante J.-L. 2008. Dietary vitamin mix levels influence the ossification process oin European sea bass (*Dicentrarchus labrax*) larvae. Am. J. Physiol. Regul. Comp. Physiol. 294, R520–R527.

Mora´n P, Pe´rez-Figueroa A. 2011. Methylation changes associated with early maturation stages in the Atlantic salmon. BMC Genet. 12:86.

Moran Y, Praher D, Fredman D, Technau U. 2013. The evolution of microRNA pathway protein components in Cnidaria. Mol. Biol. Evol. 30:2541–52.

Mørkøre T, Ruhonen K, Kiessling A. 2009. Variation in texture of farmed Atlantic salmon (Salmo salar L.). Relevance of muscle fibre cross-sectional area. J. Texture Stud. 2009, 40, 1–15. SEP

Panserat S, Marandel L, Geurden I, Veron V, Dias K, Plagnes-Juan E, et al. 2017. Muscle catabolic capacities and global hepatic epigenome are modified in juvenile rainbow trout fed different vitamin levels at first feeding. Aquaculture 468, 515–523. doi: 10.1016/j.aquaculture.2016.11.021

Putnam HM, Roberts S, Spencer LH. 2017. Capacity for adaptation and acclimatization to ocean acidification in geoduck through epigenetic mechanisms. Poster, Figshare. https://doi.org/10.6084/m9. figshare.4990889.v1

Reik W. 2007. Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian development. Nature 447, 425–432.

Seierstad SL, Svindland A, Larsen S, Rosenlund G, Torstensen BE, Evensen O. 2008. Development of intimal thickening of coronary arteries over the lifetime of Atlantic salmon, *Salmo salar* L., fed different lipid sources. J. Fish Dis. 2008, 31, 401–413.

Shao C, Li Q, Chen S, Zang P, Lian J, Hu Q, Sun B, Jin L, Liu S, Wang Z, Zhao H, Jin Z, Liang Z, Li Y, Zheng Q, Zhang Y, Wang J, Zhang G. 2014. Epigenetic modification and inheritance in sexual reversal of fish. Genome research. 604-615.

Škugor S, Škugor A, Todorčević M, Torgersen J, Ruyter B, Krasnov A. 2010. Exposure to lipopolysaccharide induces immune genes in cultured preadipocytes of Atlantic salmon. Fish Shellfish Immunol. 29, 817–824.

Suárez-Bregua P, Pérez-Figueroa A, Hernández-Urcera J, Morán

P, Rotllant J. 2020. Temperature-independent genome-wide DNA methylation profile in turbot post-embryonic development. Journal of Thermal Biology, 88, p.102483. https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2019.102483

Tanabe A, Shimizu R, Osawa Y, Suzuki M, Ito S, Goto M, Pastene LA, Fujise Y, Sahara H. 2020. Age estimation by DNA methylation in the Antarctic minke whale. Fisheries Science, 86(1), pp.35-41.

Tucker KL. 2001. Methylated cytosine and the brain: A new base for neuroscience. Neuron 30, 649–652.

Venkataraman YR, Downey-Wall AM, Ries J, Westfield I, White SJ, Roberts SB, Lotterhos KE. 2020. General DNA methylation patterns and environmentally-induced differential methylation in the eastern oyster (*Crassostrea virginica*). bioRxiv. doi: https://doi.org/10.1101/2020.01.07.897934

Venney CJ, Love OP, Drown EJ, Heath DD. 2020. DNA methylation profiles suggest intergenerational transfer of maternal effects. Molecular Biology and Evolution, 37(2), pp.540-548. https://doi.org/10.1093/molbev/msz244

Weber M, Hellmann I, Stadler MB, Ramos L, Paabo S, Rebhan M, Schubeler D. 2007. Distribution, silencing potential and evolutionary impact of promoter DNA methylation in the human genome. Nat. Genet. 39, 457–466.

Zakeri M, Kochanian P, Marammazi JG, Yavari V, Savari A, Haghi M. 2011. Effects of dietary n-3 HUFA concentrations on spawning performance and fatty acids composition of broodstock, eggs and larvae in yellowfin sea bream, Acanthopagrus latus. Aquaculture 310, 388–394.

Zambonino-Infante J, Koumoundouros G, Tandler A. 2009. The influence of nutrition at the later larval stage in marine fish. In Control of Malformations in Fish Aquaculture: Science and Practice, Finefish; Bæverfjord, G., Helland, S., Hough, C., Eds; Federation of European Aquaculture Producers (FEAP): Liege, Belgium pp. 85–92.

Venney CJ, Johansson ML, Heath DD. 2016. Inbreeding effects on gene-specific DNA methylation among tissues of Chinook salmon.Molecular EcologyVolume 25 (18); https://doi.org/10.1111/mec.13777.

Zhou H, Ma T-Y, Zhang R, Xu Q-Z, Shen F, Qin Y-J, Xu W, Wang Y, Li Y-J. 2016. Analysis of different ploidy and parent-offspring genomic dna methylation in the loach misgurnus anguillicaudatus. International Journal of Molecular Sciences.

2016;17 doi: 10.3390/ijms17081299. Article 1299.

Bab 12 Epigenetika Pertanian dan Kehutanan

Pertanian dan kehutanan berkaitan dengan mahluk hidup yang disebut tanaman atau organisme berfotosintesis. Bab ini menjelaskan pemanfaatan Epigenetika dalam bidang pertanian dan kehutanan. Penerapan Epigenetika pada tanaman mengulas seperti kopi, jagung, tomat, gandum, gula pasir, kacang-kacangan, dan lain-lain.

12.1. Aplikasi

Pertanian memiliki peran penting dalam masyarakat manusia. Kami bergantung pada spesies tanaman jinak seperti beras, gandum, kedelai dan jagung untuk menyediakan bahan bakar, makanan, dan sumber serat. Kami menghadapi tekanan yang semakin besar untuk meningkatkan produktivitas sistem pertanian yang berkelanjutan. Populasi manusia terus berkembang dengan cepat, dan produktivitas pertanian perlu meningkat sementara juga membatasi konsekuensi lingkungan yang merugikan. Manusia telah melakukan seleksi buatan pada tanaman selama ribuan tahun untuk mempengaruhi berbagai sifat yang membentuk tanaman untuk pertumbuhan dan kinerja yang lebih baik di lingkungan budidaya.

Penelitian terkini tentang epigenetik menunjukkan bahwa hampir semua aspek kehidupan tanaman termasuk sifat penting agronomi seperti waktu berbunga, pengembangan buah, tanggapan terhadap faktor lingkungan, dan kekebalan tanaman melibatkan mekanisme epigenetik. Oleh karena itu, epigenetik muncul sebagai bidang yang sangat penting dalam perbaikan genetika tanaman.

Epigenetik menjadi faktor penting dalam studi regulasi gen tidak hanya pada mamalia tetapi juga pada tumbuhan. Awal penelitian dalam epigenetik berasal dari keinginan untuk memahami bagaimana hal itu mempengaruhi perkembangan dan perilaku tanaman. Tanaman sangat penting dalam kehidupan kita karena mereka memberi kita oksigen, makanan, pakaian, dan obat-obatan.

Epigenetik telah mendapat banyak perhatian dari dekade

terakhir. Ini telah membuat tanda yang signifikan dalam perbaikan tanaman dan akhirnya pada pertanian. Tanaman kebanyakan menggunakan tiga mekanisme untuk regulasi gen epigenetik yaitu metilasi DNA, modifikasi histon dan interferensi RNA (RNA interferensi, RNAi). Perubahan epigenetik yang pernah ada kemudian bisa diwariskan dari generasi ke generasi. Ini diwariskan melalui alel epigenetik dan ini dapat menyebabkan polimorfisme yang lebih tinggi dan akhirnya pada fenotip yang lebih baru. Proses perbaikan tanaman terutama bergantung pada sumber variasi baru. Variabel yang diwariskan ini memberi dasar untuk seleksi pemuliaan tanaman. Karena ketersediaan fenotipe baru melalui proses epigenetik, banyak aplikasi dalam perbaikan tanaman.

Pohon hutan, sebagai organisme sessile berumur panjang, harus menyesuaikan diri dengan cepat dan reversibel terhadap lingkungan yang tidak menguntungkan (musim, periode cuaca ekstrim, dan lain-lain) Untuk mempertahankan kapasitas pertumbuhan dan dispersi mereka. Dalam konteks ini, regulasi epigenetik dan mekanisme dasarnya tampaknya memiliki peran penting sebagai penghubung antara lingkungan dan genom, terlibat dalam regulasi pengembangan daun, transisi bunga, dormansi, dan respons terhadap beberapa tekanan abiotik. Tekanan lingkungan juga dapat menginduksi tanda epigenetik yang dapat diwariskan sebagai adaptasi pra oleh generasi berikutnya sebagai bentuk efek maternal yang juga disebut memori epigenetik. Memori ini, bersama dengan variasi epigenetik alami, bertanggung jawab atas beberapa variasi fenotipe dan kapasitas adaptasi terhadap ceruk lingkungan baru yang baru-baru ini dieksplorasi sebagai cara yang sangat menjanjikan untuk mendapatkan progenies yang telah disesuaikan dengan kondisi lingkungan yang berbeda.

12.2. Adaptasi Tanaman

Perkembangan tanaman bersifat plastik dan sangat dipengaruhi oleh faktor biotik dan abiotik. Tidak seperti hewan, tanaman tidak dapat menghindari situasi yang tidak menguntungkan seperti perubahan iklim atau tekanan lingkungan seperti pembekuan, kekeringan, atau polutan dengan berpindah jarak jauh ke lingkungan yang lebih sesuai. Oleh karena itu, mereka harus dapat beradaptasi dengan cepat terhadap kondisi baru untuk memastikan kelangsungan hidup mereka, memerlukan interaksi spesifik antara program perkembangan

dan jalur pensinyalan yang dipicu dari stimulus eksternal yang harus dikoordinasikan pada tingkat organisasi kromatin (Reyes dkk. 2002).

Menurut definisi, stres adalah faktor eksternal yang memberikan pengaruh yang merugikan pada tanaman (Grativol dkk. 2012). Dengan bukti perubahan iklim dan respon biologis terhadap perubahan yang terakumulasi dengan cepat, perhatian yang meningkat telah beralih ke nasib pohon dan hutan di bawah kondisi lingkungan yang penuh tekanan (Aitken dkk. 2008). Tanda lingkungan yang merugikan sangat mempengaruhi distribusi dan kelangsungan hidup hutan, dengan mendistorsi pertumbuhan, pengembangan dan produktivitas tanaman (Hamanishi & Campbell 2011, Sahu dkk. 2013).

Dalam konteks perubahan global saat ini, menjadi wajib untuk menganalisis dan memahami mekanisme adaptif spesies tanaman, terutama yang memelihara ekosistem dan hutan kita. Beberapa perubahan fisiologis sebagai konsekuensi pengaruh faktor lingkungan seperti suhu rendah, tinggi, kekeringan, radiasi, atau salinitas telah dijelaskan; Namun, pengaturan proses ini pada tingkat kromatin dan mekanisme yang tersirat dalam respons stres jangka panjang dan aklimasiasi, masih kurang jelas dalam kebanyakan kasus.

Di antara mekanisme yang menengahi tanggapan ini, epigenetik adalah salah satu sistem regulasi yang paling menentukan (Grant-Downton & Dickinson 2006, Zhang dkk. 2010). Metabolisme DNA dan modifikasi post-translational histon (*post-translational modification*, PTM) telah diungkap sebagai mekanisme kunci untuk mengendalikan struktur dan fungsi kromatin (Kouzarides & Berger 2007) dan mengatur pertumbuhan sel dan diferensiasi (Bräutigam & Cronk 2018, Bräutigam dkk. 2013, Lafon-Placette dkk. 2013). Selanjutnya, mekanisme ini bersifat dinamis dan akibatnya dapat dikembalikan atau disesuaikan dengan situasi lingkungan tertentu, merupakan hubungan antara genotipe dan fenotipe (Schmitz & Ecker 2012). Studi tentang perubahan global dalam metilasi DNA telah memungkinkan karakterisasi dan pemantauan beberapa proses seperti pengembangan bunga (Meijon dkk. 2010), atau respons stres (Correia dkk. 2013).

Karakterisasi baru-baru ini dari beberapa sinyal lingkungan yang mempengaruhi tanda epigenetik untuk mengendalikan, yaitu berbunga, dan pada perubahan fenotip yang dihasilkan sebagai konsekuensi ekspresi gen, telah menimbulkan

minat yang signifikan terhadap mekanisme epigenetik yang responsif terhadap respons stres. Pengetahuan ini memberikan informasi penting tentang bagaimana populasi alami akan bertahan dalam konteks perubahan iklim saat ini (Madlung & Comai 2004).

12.3. Peningkatan gizi dan Kompensasi Dosis

Dengan menggunakan teknologi RNAi, gen dapat diekspresikan pada tahap panen tertentu. Telah digunakan di banyak tanaman untuk perbaikan gizi seperti di kapas. Ini digunakan untuk mengembangkan garis gosipol rendah, untuk meningkatkan kandungan amilase gandum dalam gandum, dalam menurunkan kadar BOAA (-*oxalylamino alanine-L-alanine*) dari Lathyrus, kualitas buah dalam tomat, kopi dengan kandungan kafein sangat rendah (Angaji dkk. 2010).

Penelitian epigenetik telah dilakukan untuk mengetahui implikasinya dalam mengendalikan kontribusi induk tanaman dalam pengembangan benih atau endosperma. Telah diamati bahwa karakteristik benih pada *Arabidopsis thaliana* dipengaruhi secara signifikan oleh perubahan dosis genom induk (Scott dkk. 1998). Ini bisa sangat bermanfaat dalam pembiakan heterosis untuk memanipulasi kontribusi induk tanaman.

12.4. Meningkatkan toleransi tekanan

Stres atau tekanan adalah faktor eksternal yang memberikan pengaruh yang tidak menguntungkan pada tanaman (Grativol dkk. 2012). Dengan bukti perubahan iklim dan respon biologis terhadap perubahan yang terakumulasi dengan cepat, perhatian yang meningkat telah beralih ke nasib tanaman pertanian (termasuk juga tanaman hutan) di bawah kondisi lingkungan yang penuh tekanan (Aitken dkk. 2008). Tanda lingkungan yang merugikan sangat mempengaruhi distribusi dan kelangsungan hidup tanaman, dengan mendistorsi pertumbuhan, perkembangan dan produktivitas tanaman (Sahu dkk. 2013).

Teknologi yang berkaitan dengan epigenetk, misalnya memanfaatkan RNAi, telah digunakan secara simultan untuk menurunkan regulasi gen terkait stres akibat kekeringan, salinitas, panas, dingin, dan lainnya. Manavalan dkk. (2012) menunjukkan bahwa inaktivasi yang dimediasi RNAi menghasilkan penurunan konduktivitas stomata dan toleransi kekeringan berikutnya. Pada tanaman padi, gangguan yang dimediasi RNA secara khusus pada beberapa gen menghasilkan

toleransi kekeringan pada tahap vegetatif dan reproduksi.

12.5. Peningkatan resistensi virus pada tanaman

Teknologi RNAi telah berhasil digunakan pada berbagai tanaman untuk produksi varietas tahan terhadap berbagai virus tanaman. *Bayer Crop Science* telah memperoleh lisensi eksklusif di seluruh dunia untuk mengembangkan, memasarkan, dan menjual varietas tanaman panen terpilih dimana teknologi RNAi telah berhasil diterapkan oleh ilmuwan CSIRO. Dengan menggunakan teknik ini, kelompok ini telah mengembangkan varietas jelai yang tahan terhadap virus kerdil kuning jelai (*Barley yellow dwarf virus*, BYDV) (Wang dkk. 2000). Hasilnya menunjukkan bahwa hampir tanaman yang dikembangkan melalui teknologi RNAi resisten terhadap infeksi virus sementara tanaman kontrol terinfeksi dengan virus kurcaci kuning.

Kusaba dkk. (2003) telah memberikan kontribusi yang signifikan dengan menerapkan RNAi untuk memperbaiki tanaman padi. Mereka mampu mengurangi tingkat glutenin dan menghasilkan varietas padi yang disebut LGC-1 (kandungan glutenin rendah 1). Kandungan glutenin yang rendah sangat melegakan pada pasien ginjal yang tidak mampu mencerna glutenin. Sifatnya stabil dan ditransmisikan selama beberapa generasi. Mereka menunjukkan bahwa prosedur tersebut dapat diterapkan pada karakter agronomi monogenik dan poligenik (Williams dkk. 2004).

Contoh lain di mana RNAi dapat diterapkan dengan baik adalah dalam produksi varietas pisang yang tahan terhadap Virus Bract Mosaic Pisang (BBrMV), menghancurkan populasi pisang di Asia Tenggara dan India (Rodoni dkk. 1999). Pada tahun-tahun tertentu, seluruh tanaman pisang di daerah tertentu hilang akibat serangan virus di atas. BBrMV menginfeksi tanaman pisang yang menghancurkan daerah penghasil buah bract, membuat mereka tidak berguna bagi petani. Virus ini disebarkan oleh serangga pemakan tumbuhan kecil yang disebut kutu daun, serta melalui bahan tanaman yang terinfeksi. Masalahnya semakin meningkat bila tanaman pisang lebih lanjut diangkat di lapangan yang terinfeksi karena infeksi menyebar dari tanaman yang sakit sebelumnya. Namun, dengan merancang vektor RNAi dengan hati-hati untuk membungkam wilayah *Coat Protein* (CP) virus, para ilmuwan mungkin dapat mengembangkan varietas pisang yang tahan terhadap BBrMV namun tetap aman untuk dikonsumsi. Wilayah CP dari strain virus yang berbeda sangat dilestarikan dan

dengan demikian pembungkaman gen ini pada varietas pisang lainnya tidak akan menimbulkan masalah. Pendekatan lain di sini adalah memanfaatkan sistem promoter yang dapat diinduksi agar dsRNA diproduksi hanya pada infeksi dan bukan konstitutif (Williams dkk. 2004).

12.6. Kapas

Tanaman penting lain adalah kapas. Kapas terutama digunakan untuk produksi serat, dan merupakan tanaman penting bagi banyak negara. Di daerah berkembang ini, biji kapas yang tersisa setelah ekstraksi serat dapat digunakan secara luas sebagai sumber protein dan kalori, namun sebagian besar kurang dimanfaatkan karena mengandung potenoid gossipol beracun. Gossypol juga diproduksi di jaringan kapas vegetatif yang melindungi tanaman kapas dari serangga dan patogen lainnya (Sunilkumar dkk. 2006).

Oleh karena itu, penindasan produksinya harus dilakukan secara khusus dalam biji kapas. Memang, tanaman kapas transgenik yang mengekspresikan konstruksi RNAi dari gen sintase d-cadinene dari sintesis gossypol yang disatukan dengan promotor spesifik benih menyebabkan pengurangan spesifik benih dari metabolit ini, sementara kandungannya pada jaringan non-bibit sebanding dengan tanaman kontrol Sunilkumar dkk. 2006). Oleh karena itu, tanaman kapas ini diharapkan memiliki ketahanan serangga dan patogen yang serupa dengan kapas jenis liar, namun untuk menghasilkan benih dengan nilai gizi lebih tinggi (Tang dkk. 2007).

12.7. Rami

Aplikasi RNAi yang mungkin melibatkan regulasi turunan enzim kunci di jalur biosintesis lignin pada dua spesies *Corchorus* yang penting secara ekonomi, yaitu *C. capsularis* dan *C. olitorius*. Enzim 4-coumarate: CoA ligase (4-Cl) adalah salah satu enzim kunci pada tahap awal biosintesis lignin. Hal ini menjadikannya target yang menjanjikan untuk mengatur jumlah lignin yang diproduksi di pabrik goni.

Dengan tersedianya urutan gen 4-Cl, dimungkinkan untuk membuat varietas rami transgenik yang mengekspresikan konstruksi RNAi ke bawah mengatur kuantitas mRNA 4-Cl sehingga mengurangi produksi lignin. Dengan pendekatan ini, juga memungkinkan untuk memvariasikan jumlah sintesis lignin dengan bantuan promotor yang berbeda dan mengubah panjang

RNA yang mengganggu. Dengan demikian teknik RNAi dapat menjadi alat molekuler yang kuat dengan menghasilkan varietas goni dengan kandungan lignin rendah, memungkinkan pemrosesan serat yang lebih mudah, ramah lingkungan dan hemat biaya untuk produksi berbagai komoditas penting secara ekonomi seperti kertas dan kain berkualitas tinggi (Williams dkk. 2004).

Tabel 12.1. Aplikasi epigenetik pada tanaman

Aplikasi	Studi kasus	Sumber
Jelai dan beras	Perlawanan jelai untuk BYDV dan menghasilkan varietas padi yang disebut LGC-1 (kandungan glutenin rendah 1) oleh teknologi RNAi	Kusaba dkk. (2003)
Pisang	Produksi varietas pisang tahan terhadap virus Pisang Mosaic (BBrMV) oleh RNAi	Rodoni dkk. (1999)
Kapas	Tanaman kapas transgenik yang mengekspresikan konstruksi RNAi	Sunilkumar dkk. (2006)
Rami	Menghasilkan varietas goni dengan kadar lignin rendah dengan teknologi RNAi	Williams dkk. (2004)
Lathyrus sativus	RNAi dirancang untuk membungkam gen yang mengkodekan dua isozim bercabang pati dari sintesis amilopektin. Teknologi RNAi dapat digunakan untuk membungkam gen yang bertanggung jawab untuk produksi BOAA.	Regina dkk. (2006)
Tomat	Penekanan DET1 yang dimediasi RNAi di bawah promotor buah-spesifik terbukti memperbaiki kadar karotenoid dan flavonoid pada buah tomat dengan efek minimal pada pertumbuhan tanaman.	Williams dkk. (2004)
Gentian	Memproduksi transgenik berbunga putih dengan menekan gen chalcone synthase (CHS) menggunakan teknologi antisense.	van Uyen (2006)
Minyak lebah sehat	RNAi untuk membungkam gen kapas yang mengode enzim yang mengubah asam oleat menjadi asam lemak yang berbeda	Waterhouse dkk. (1998)
Pengendalian hama	Menggabungkan teknologi Bt dengan RNAi akan meningkatkan kinerja produk dan menjaga lebih jauh terhadap pengembangan ketahanan terhadap protein Bt	Goldstein dkk. (2009)

12.8. Meningkatkan kandungan amilosa

Makanan yang kaya akan karbohidrat yang tidak dicerna secara tidak efisien, seperti serat, dianggap sebagai promosi

kesehatan (Williams 1995). Sumber nutrisi utama karbohidrat yang diturunkan dari tumbuhan adalah pati, yang terdiri dari polisakarida amilopektin dan amilosa, disintesis oleh dua jalur kompetitif. Namun, pada makanan nabati yang dimasak yang mengalami pendinginan sebelum makan, molekul amilosa cenderung membentuk kompleks tahan-pencernaan secara efisien yang merupakan bagian dari serat makanan sehat.

Bertujuan untuk meningkatkan kandungan relatif amilosa dalam biji gandum, konstruksi RNAi yang dirancang untuk membungkam gen yang mengkodekan dua isozim pati sintesis amilopektin, diekspresikan di bawah promoter spesifik benih dalam gandum (Regina dkk. 2006). Hal ini mengakibatkan meningkatnya kadar amilosa pada lebih dari 70% kandungan pati total (Tang dkk. 2007).

Selain aplikasi ini, penelitian epigenetik memiliki peran lebih besar dalam memanipulasi arsitektur tanaman, warna bunga, waktu berbunga, kehutanan untuk kualitas kayu dan lain-lain.

Daftar Pustaka

Aitken SN, Yeaman S, Holliday JA, Wang T, Curtis-McLane S. 2008. Adaptation, migration or extirpation: climate change outcomes for tree populations. Evol Appl. 1(1): 95–111. doi: 10.1111/j.1752-4571.2007.00013.x

Angaji SA, Hedayati SS, Poor RH, Poor SS, Shiravi S, Madani S. 2010. Application of RNA interference in plant. Plant Omics Journal 3: 77-84.

Bräutigam K, Cronk Q. 2018. DNA Methylation and the Evolution of Developmental Complexity in Plants. Front. Plant Sci. https://doi.org/10.3389/fpls.2018.01447

Bräutigam K, Vining KJ, Lafon-Placette C, Fossdal CG, Mirouze M, Marcos JG, et al. 2013. Epigenetic regulation of adaptive responses of forest tree species to the environment. Ecol. Evol. 3, 399–415. doi: 10.1002/ece3.461

Correia B, Valledor L, Meijo´n M, Rodriguez JL, Dias MC, Santos C, Can˜al MJ, Rodriguez R, Pinto G. 2013. Is the interplay between epigenetic markers related to the acclimation of cork oak plants to high temperatures? PLoS One 8(1):e53543

Goldstein DA, Songstad D, Sachs E, Petrick J. 2009. RNA interference in plants. Monsanto. http://www.monsanto.com

Grant-Downton RT, Dickinson HG. 2006. Epigenetics and its implications for plant biology 2. The “Epigenetic Epiphany”:

epigenetics, evolution and beyond. Ann Bot 97:11–27
Grativol C, Hemerly AS, Ferreira PCG. 2012. Genetic and epigenetic regulation of stress responses in natural plant populations. Biochim. Biophys. Acta. 1819:176–185.
Hamanishi ET, Campbell MM. 2011. Genome-wide responses to drought in forest trees . Forestry 84 (3): 273–283, https://doi.org/10.1093/forestry/cpr012
Kouzarides T, Berger SL. 2007. In CD Allis, T Jenuwein, & D Reinberg (Eds.), Epigenetics (p. 191-210). New York: Cold Spring Harbor Press.
Kusaba M, Miyahara K, Lida S, Fukuoka H, Takario T, Sassa H, Nishimura M, Nishio T. 2003. Low glutenin content 1: a dominant mutation that suppresses the glutenin multigene family via RNA silencing in rice. Plant Cell 15: 1455-1467.
Lafon-Placette C, Faivre-Rampant P, Delaunay A, Street N, Brignolas F, Maury S. 2013. Methylome of DNase I sensitive chromatin in Populus trichocarpa shoot apical meristematic cells: a simplified approach revealing characteristics of gene-body DNA methylation in open chromatin state. New Phytologist197, 416–430.
Madlung A, Comai L. 2004. The effect of stress on genome regulation and structure. Ann Bot 94 (4):481–495.
Manavalan, LP, Chen X, Clarke J, Salmeron J, Nguyen HT. 2012. RNAI-mediated disruption of squalene synthase improves drought tolerance and yield in rice. Journal of Experimental Botany, 63: 163-175.
Meijon M, Feito I, Valledor L, Rodriguez R, Canal MJ. 2010. Dynamics of DNA methylation and Histone H 4 acetylation during floral bud differentiation in azalea. BMC Plant Biol 10(1): 10–10.
Regina A, Bird A, Topping D, Bowden S, Freeman J, Barsby T, Kosar-Hashemi B, Li Z, Rahman S, Morell M. 2006. High-amylose wheat generated by RNA interference improves indices of large-bowel health in rats. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 103: 3546– 3551.
Reyes JC, Hennig L, Gruissem W. 2002. Chromatin-remodeling and memory factors. New regulators of plant development. Plant Physiol 130(3):1090–1101.
Rodoni BC, Dale JL, Harding RM. 1999. Characterization and expression of the coat protein-coding region of the banana bract mosaic potyvirus, development of diagnostic assays and detection of the virus in banana plants from five countries in

Southeast Asia. Archives of Virology 144: 1725-1737.
Sahu PP, Pandey G, Sharma N, Puranik S, Muthamilarasan M, Prasad M. 2013. Epigenetic mechanisms of plant stress responses and adaptation.Plant Cell Rep 32(8):1151-9. doi: 10.1007/s00299-013-1462-x. Epub 2013 May 30.
Schmitz RJ, Ecker JR. 2012. Epigenetic and epigenomic variation in Arabidopsis thaliana. Trends Plant Sci 17(3):149–154.
Scott RJ, Spielman M, Bailey J, Dickinson HG. 1998. Parent-of-origin effects on seed development in Arabidopsis thaliana. Development 125: 3329-3341.
Sunilkumar G, Campbell LM, Puckhaber L, Stipanovic RD, Rathore KS. 2006. Engineering cottonseed for use in human nutrition by tissue-specific reduction of toxic gossypol. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 103: 18054–18059.
Tang G, Galili G, Zhuang X. 2007. RNAi and microRNA: breakthrough technologies for the improvement of plant nutritional value and metabolic engineering. Metabolomics 3:357–369.
van Uyen N. 2006. Novel approaches in plants breeding RNAi technology. Proceedings of International Workshop on Biotechnology in Agriculture 12-16.
Wang Z, Kraft J, Hui A, Miller WA. 2010. Structural plasticity of Barley yellow dwarf virus-like cap-independent translation elements in four genera of plant viral RNAs.Virology 402(1): 177–186. doi: 10.1016/j.virol.2010.03.025.
Waterhouse PM, Graham MW, Wang MB. 1998. Virus resistance and gene silencing in plants can be induced by simultaneous expression of sense and antisense RNA. Proc Natl Acad Sci USA 95: 13959–13964.Williams CL. 1995. Importance of dietary fiber in childhood. Journal of the American Dietetic Association 95: 1140–1146
Williams M, Clark G, Sathasivan K, Islam AS. 2004. RNA Interference and its Application in Crop Improvement. Plant tissue culture and Biotechnology 1-18.
Zhang TY, Meaney MJ. 2010. "Epigenetics and the environmental regulation of the genome and its function". Annual Review of Psychology. 61: 439–66, C1–3.

Bab 13 Epigenetika Peternakan

Peternakan merupakan kegiatan membudidayakan dan mengembangbiakkan hewan untuk mendapatkan manfaat dan hasil. Bab ini menyampaikan aplikasi Epigenetika dalam Peternakan.

13.1. Alasan

Hewan ternak memiliki manfaat penting bagi manusia. Pemanfaatan hewan ternak diantaranya terkait dengan konsumsi daging, telur, susu, dan produk hewani. Selain itu hewan ternak memfasilitasi penggunaan spesies ini sebagai model penyakit manusia dan sifat kesehatan tertentu. Contoh sejarah dan kontemporer dari hewan domestik yang digunakan dalam penelitian biomedis, termasuk vaksinasi (virus cacar), xenotransplantasi (katup jantung babi), biologi reproduksi dan kloning (Dolly, mamalia hasil kloning pertama), biologi perkembangan (pola anggota badan dalam ayam), penyakit metabolik (hipertermia ganas pada babi), dan penyakit neurodegeneratif (prion pertama kali diisolasi dari domba dan kambing (http://www.adsbm.msu.edu/).

Studi epigenetik ternak diantaranya fokus pada pemahaman mekanisme aksi modifikasi kromatin yang mengatur mesin ekspresi gen. Meskipun mutasi DNA sangat penting dalam pengembangan penyakit dan fenotipe lainnya, menjadi semakin jelas bahwa mutasi ini tidak cukup untuk sepenuhnya menjelaskan risiko penyakit dan bahwa faktor "tambahan" sama pentingnya. Epigenetik adalah unsur utama dari faktor "tambahan" tersebut, yang memainkan peran penting dalam variasi fenotipik, beberapa di antaranya tampaknya diwariskan secara transgenerasi di hampir semua organisme. Percepatan penelitian epigenetik selama beberapa tahun terakhir sangat mengesankan.

Contoh paling terkenal dari gen yang sensitif secara epigenetik yang dipengaruhi oleh faktor lingkungan adalah Agouti yang berwarna kuning dan makanan ibu pada tikus. Menariknya, ditemukan bahwa suplemen metil dalam makanan tikus hamil meningkatkan tingkat metilasi gen Agouti, akibatnya menyebabkan perubahan warna bulu pada keturunannya

(Waterland dkk. 2006). Studi lebih lanjut pada tikus menunjukkan bahwa konsumsi makanan tinggi lemak oleh indukan menginduksi peningkatan bobot tubuh dan lemak tubuh dan toleransi glukosa yang lebih tinggi dan resistensi insulin pada keturunan perempuan mereka. Contoh lain yang menarik dari efek nutrisi pada metilasi DNA dan ekspresi gen adalah lebah madu sosial Apis mellifera. Meskipun lebah ratu dan pekerjanya identik secara genetis, analisis metilasi DNA genom seluruh otak mengungkapkan bahwa ratusan gen secara berbeda diekspresikan antara ratu dan para pekerjanya (Lyko dkk. 2010). Metiloma lebah ratu dewasa kemungkinan besar ditentukan oleh komponen fenil butirat dari royal jelly yang mengatur jaringan epigenetik yang mengendalikan ekspresi gen di otak (Lyko dkk. 2010).

Penelitian epigenetik terus tumbuh seiring kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi. Tidak terkecuali penelitian epigenetik hewan ternak yang menjadi obyek peternakan.

13.2. Budidaya

Saat daging unggas (*broiler*) mengalami pendinginan termal selama embriogenesis (sementara di telur), efeknya bisa tahan lama dan berdampak pada suhu tubuh, metabolisme, dan produksi hormon tiroid. Penelitian oleh ilmuwan INRA menunjukkan bahwa pengkondisian panas dapat dimediasi oleh mekanisme epigenetik.

13.3. Mentolerir suhu hangat

Broiler diproduksi secara massal di negara-negara dengan iklim hangat, meskipun budidaya semacam itu tidak secara alami disesuaikan dengan suhu tinggi. Di Venezuela, misalnya, 10% kematian pada akhir siklus produksi unggas disebabkan oleh paparan panas. Hewan yang terpapar suhu tinggi makan lebih sedikit, hiperventilasi - yang dapat menyebabkan alkalosis respiratorik - dan memiliki kadar hormon stres yang lebih tinggi, seperti kortikosteron.

Periode penelitian telah menghasilkan sebuah teknik yang dapat digunakan untuk kondisi thermal unggas selama periode embrio sehingga mereka lebih termotolerant begitu mereka menetas. Ini melibatkan siklus telur yang menyebar secara siklis ke suhu tinggi: telur diletakkan pada suhu 39,5 ° C selama 12 jam sehari dari hari ketujuh sampai hari keenam belas setelah inkubasi. Anak ayam yang menetas dari telur ini adalah

thermotolerant. Satu tim peneliti INRA tertarik untuk menentukan bagaimana thermotolerance ini diperoleh (Collin dkk. 2011).

13.4. Toleran Panas

Ternak yang dikondisikan secara termal tidak tampak berbeda pada saat menetas, dan hasil daging mereka setelah 35 hari pertumbuhan tidak terpengaruh oleh proses tersebut.

Namun, suhu tubuh inti mereka lebih rendah, yang sebagian dapat dijelaskan oleh fakta bahwa mereka memiliki konsentrasi hormon tiroid T3 yang lebih rendah dalam darah mereka; Hormon ini merangsang metabolisme, sehingga menghasilkan panas (Loyau dkk. 2013). Selanjutnya, bila ayam pedaging dikontaminasi panas, suhu sisir mereka lebih tinggi, hasil yang bisa dilihat dengan menggunakan thermal imaging.

Para peneliti membandingkan ekspresi gen di sel otot burung terkontrol dan kontrol. Pada kelompok control, telur diinkubasi pada 21 °C Kedua kelompok mengalami suhu normal dan suhu tinggi (5 jam pada suhu 32 ° C).

Ketika suhu normal, hanya ada sedikit perbedaan antara kedua kelompok; Hanya sekitar 30 gen yang dinyatakan secara berbeda. Sebaliknya, ketika burung-burung terkena suhu tinggi, jumlah gen yang dinyatakan secara berbeda enam kali lebih tinggi pada hewan yang dikondisikan daripada pada hewan kontrol. Gen ini tampaknya terlibat dalam fungsi metabolik, vaskularisasi, dan respons stres.

Perubahan ekspresi gen ini bisa disebabkan oleh perubahan pola tag epigenetik, terutama tag metil yang ditambahkan ke DNA. Sebenarnya, hasil penelitian pendahuluan yang menggunakan jaringan otot menunjukkan bahwa laju metilasi DNA lebih rendah secara keseluruhan pada burung yang dikondisikan secara termal daripada pada burung kontrol. Studi lain sedang berlangsung di mana DNA methylome sel otot secara sistematis diurutkan sehingga dapat mengkonfirmasi temuan ini dan untuk mengeksplorasi dampak yang lebih spesifik dari pengkondisian panas pada epigenom unggas.

Sebagai kesimpulan, jika kita ingin lebih memahami mekanisme fisiologis, biokimia, dan molekuler yang mendasari pengkondisian panas embrio pada unggas, maka kita perlu mengkarakterisasi pola tag epigenetik yang menghasilkan toleransi termal pada hewan-hewan ini. Selanjutnya, kelebihan dan kekurangan pengkondisian panas perlu dievaluasi sepenuhnya, dengan memperhitungkan tingkat penetasan, biaya

produksi, biaya energi, kesehatan hewan dan kesehatan, dan akhirnya, manfaat yang diperoleh oleh produsen dan konsumen.

13.5. Diet dan produksi susu

Penelitian menunjukkan bahwa pola makan dan rezim pemerahan menyebabkan perubahan epigenetik pada ruminansia. Produksi susu dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor selain diet, seperti frekuensi memerah susu atau keadaan kesehatan hewan. Ketika hewan menderita mastitis, hasil susu berkurang dan ada regulasi turunan bersamaan dengan gen yang mengkodekan protein susu. Tingkat ekspresi yang lebih rendah ini disebabkan oleh perubahan pola *tag* epigenetik, yang menyebabkan kromatin menjadi lebih kompak.

Demikian pula, rezim pemerahan susu sekali sehari mengurangi hasil susu, efek yang dapat dibalik sebagian jika rezim pemerahan dua kali sehari dipulihkan. Penurunan hasil susu ini dikaitkan dengan pengurangan jumlah molekul mRNA yang mengkodekan protein susu (misalnya, kasein atau beta-laktoglobulin) dan enzim yang menghasilkan gula (misalnya, alfa-laktalbumin) dan lipid (misalnya lipoprotein lipase). Penelitian telah menunjukkan bahwa fenomena ini berasal dari hipermetilasi suatu daerah yang mengatur gen yang terkait dengan produksi susu; *Tag* metil melimpah ini menurunkan ekspresi gen.

Perubahan ini tidak singkat. Sebenarnya, tidak ada mekanisme demetilasi aktif yang ditemukan di kelenjar susu sampai saat ini, dan label ini mungkin hanya akan hilang selama siklus pembelahan sel di masa depan.

13.6. Modifikasi diet

Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa diet betina dapat mempengaruhi berbagai sifat keturunannya - seperti produksi susu atau kesuburan - sebagai akibat dari informasi yang dikirimkan selama perkembangan janin dan tepat setelah kelahiran. Informasi ini nampaknya disampaikan oleh mekanisme epigenetik. Penting untuk memberikan pemikiran serius terhadap hasil ini karena perubahan iklim dapat mempengaruhi pola makan hewan dengan mempengaruhi persediaan makanan ternak, terutama mengingat tren saat ini menuju musim panas yang lebih kering.

- Bila hanya 60% kebutuhan nutrisi wanita yang terpenuhi selama 110 hari pertama menyusui, kesuburan anak perempuannya terkena dampak negatif: mereka memiliki lebih sedikit folikel

ovarium dan kurang subur.
- Bila betina mengkonsumsi makanan yang kaya dengan molekul penyumbang metil, anak-anak mereka lebih cenderung mengalami modifikasi epigenetik.
- Hasil susu sapi betina lebih rendah jika ibunya diberi ASI eksklusif selama masa gestasi.

Perbandingan jaringan sapi menunjukkan bahwa metilasi dapat berperan dalam sistem pelengkap. Para peneliti membandingkan metilom sel hati dengan dua jenis sel lainnya: fibroblas dan spermatozoa. Peneliti menemukan 5.634 perbedaan antara pola metilasi spermatozoa dan sel hati dan dengan demikian membuktikan profil epigenetik tipe-sel spesifik. Ada perbedaan signifikan dalam profil ini ketika sampai pada gen yang mengkodekan protein yang termasuk dalam sistem pelengkap, yang merupakan komponen dari sistem kekebalan bawaan. Pada sel hati, gen ini didehometri, yang berarti dapat lebih mudah diekspresikan, sehingga memudahkan produksi protein sistem pelengkap. Pola metilasi di hati oleh karena itu menggarisbawahi peran penting yang dimainkan oleh organ ini dalam sistem kekebalan tubuh.

13.7. Beberapa Fakta

Ayam telah digunakan sebagai model untuk mempelajari mekanisme epigenetik untuk waktu yang sangat lama. Studi epigenetik dari aktivasi gen globin selama pengembangan ayam memberikan wawasan penting untuk memahami aktivasi gen globin pada manusia. Situs metilasi yang berbeda pertama kali ditemukan di dekat gen ayam-globin, yang menunjukkan hubungan antara metilasi DNA dan ekspresi gen-globin (McGhee & Ginder 1979). Kemudian tingkat metilasi DNA digunakan untuk menunjukkan aktivitas gen globin selama perkembangan ayam (Groudine & Weintraub 1981). Sekarang jelas bahwa kedua metilasi sitosin dan perubahan struktur kromatin dapat mengendalikan ekspresi gen globin dalam ayam selama perkembangan (Weintraub dkk. 1982). Konformasi DNA penting untuk ekspresi temporal dan spesifik jaringan gen globin ayam selama perkembangan. Misalnya, ada empat gen globin ($ß^H$, $ß^A$, *p*, dan ε) dalam lokus globin yang mencakup sekitar 23,7 kb genom ayam, yang diekspresikan secara berbeda selama diferensiasi eritroid (Reitman dkk. 1993). Dua gen globin dan ε diekspresikan dalam embrio, sedangkan gen $ß^H$ dan $ß^A$ diekspresikan pada ayam

dewasa. Urutan DNA dari gugus -globin kaya akan GC dengan penambah antara gen ßA dan ε (Nickol & Felsenfeld 1988) dengan beberapa situs hipersensitif DNase I di bagian hulu dan beberapa isolator di hulu dan hilir (Saitoh dkk. 2000). Studi pada gen -globin menjelaskan mekanisme bagaimana metilasi DNA mempengaruhi ekspresi gen globin (Singal dkk. 1997). Dalam embrio ayam, promotor 235-bp dari gen-globin ditemukan mengalami demetilasi, di mana gen tersebut sangat diekspresikan, sedangkan gen itu sepenuhnya dimetilasi dalam sel eritroid dewasa di mana ia dibungkam. MeCPC (*methyl cytosine binding protein complex*, metil sitosin pengikat protein kompleks) ditemukan terikat dengan promotor termetilasi penuh, yang tidak termasuk pengikatan faktor transkripsi dan menginduksi represi gen (Singal dkk. 1997).

Asetilasi dari histones inti H3 dan H4 ditemukan dilokalisasi dengan dua situs sensitif DNase I, cHS4 dan 3'HS1, dalam sel-sel eritroid embrionik ayam pada hari ke 15 (Hebbes dkk. 1994). Penelitian selanjutnya yang menggunakan sel pada berbagai tahap diferensiasi eritroid menunjukkan bahwa asetilasi H3 dan H4 bervariasi, yang konsisten dengan ekspresi gen globin pada tahap ini (Litt dkk. 2001a). Pola dimetilasi H3K4 selama diferensiasi eritroid ditemukan disinkronkan dengan asetilasi, tetapi dimetilasi H3K9 berkorelasi terbalik dengan actilasi (Litt dkk. 2001b).

Daftar Pustaka

Collin A, Bedrani L, Loyau T, Mignon-Grasteau S, Métayer-Coustard S, Praud C, De Basilio V, Requena Rodon F, Bastianelli D, Duclos MJ, Tesseraud S, Berri C, Yahav, S. 2011. Embryo acclimation: an innovative technique to limit mortality during thermal stress in chicken. INRA Prod. Anim. 24(2): 191-197.

Groudine M, Weintraub H. 1981. Activation of globin genes during chicken development. Cell 24: 393–401.

Hebbes TR, Clayton AL, Thorne AW, Crane-Robinson C. 1994. Core histone hyperacetylation co-maps with generalized DNase I sensitivity in the chicken beta-globin chromosomal domain. EMBO J 13: 1823–1830.

Litt MD, Simpson M, Gaszner M, Allis CD, Felsenfeld G. 2001b. Correlation between histone lysine methylation and developmental changes at the chicken beta-globin locus. Science 293: 2453–2455.

Litt MD, Simpson M, Recillas-Targa F, Prioleau MN, Felsenfeld G. 2001a. Transitions in histone acetylation reveal boundaries of three separately regulated neighboring loci. EMBO J 20: 2224–2235.

Loyau T, Berri C, Bedrani L, Métayer-Coustard S, Praud C, Duclos MJ, Tesseraud S, Rideau N, Baéza E, Chartrin P, Hennequet-Antier C, Everaert N, Yahav S, Mignon-Grasteau S, Collin A. 2013. Embryo thermal manipulations modifies the physiology and body compositions of broiler chickens reared in floor pens without altering breast meat processing quality, J. Anim. Sci. 91(8): 3674-3685.

Lyko F, Foret S, Kucharski R, Wolf S, Falckenhayn C, Maleszka R. 2010. The honey bee epigenomes: differential methylation of brain DNA in queens and workers. PLoS Biol. 811:e1000506.

McGhee JD, Ginder GD. 1979. Specific DNA methylation sites in the vicinity of the chicken beta-globin genes. Nature 280: 419–420.

Nickol JM, and Felsenfeld G. 1988. Bidirectional control of the chicken beta- and epsilon-globin genes by a shared enhancer. Proc Natl Acad Sci U S A 85: 2548–2552.

Reitman M, Grasso JA, Blumenthal R, Lewit P. 1993. Primary sequence, evolution, and repetitive elements of the Gallus gallus (chicken) beta-globin cluster. Genomics 18: 616–626.

Saitoh N, Bell AC, Recillas-Targa F, West AG, Simpson M, Pikaart M, Felsenfeld G. 2000. Structural and functional conservation at the boundaries of the chicken beta-globin domain. EMBO J 19: 2315–2322.

Singal R, Ferris R, Little JA, Wang SZ, Ginder GD. 1997. Methylation of the minimal promoter of an embryonic globin gene silences transcription in primary erythroid cells. Proc Natl Acad Sci U S A 94: 13724–13729.

Waterland RA, Lin J-R, Smith CA, Jirtle RL. 2006. Post-weaning diet affects genomic imprinting at the insulin-like growth factor 2 (Igf2) locus. Hum Mol Genet. 15(5):705–16.

Weintraub H, Beug H, Groudine M, Graf T. 1982. Temperature-sensitive changes in the structure of globin chromatin in lines of red cell precursors transformed by ts-AEV. Cell 28:931–940.

Bab 14 Epigenetika Forensik

Forensik merupakan bidang ilmu yang digunakan untuk membantu penegakan keadilan melalui proses penerapan ilmu atau sains. Bab ini menyampaikan aplikasi Epigenetika dalam Forensik.

14.1. Pemanfaatan Metilasi DNA

Ilmuwan forensik terus mencari metode yang menarik dan baru untuk membantu rekonstruksi Tempat Kejadian Perkara (TKP). Analisis tDMR merupakan teknik baru dan andal untuk mengidentifikasi cairan biologis dan jaringan yang ditemukan di tempat aksi kekerasan. tDMR telah digunakan dalam berbagai aplikasi, khususnya kedokteran dan ilmu forensik. Tidak hanya penelitian yang mampu mengidentifikasi berbagai cairan dan jaringan secara pasti, namun metode untuk menentukan jenis kelamin, usia dan fenotipe donor telah dikembangkan. Daerah spesifik metilena spesifik jaringan (tDMR) baru pada gen sedang dicari secara konsisten untuk dijadikan penanda baru dalam analisis DNA forensik.

tDMR diidentifikasi dan dilokalisasi dalam genom tikus menggunakan RLGS virtual generasi kedua (vRLGS). Analisis metilasi kuantitatif sequenom MassARRAY digunakan untuk mengkonfirmasi dan menentukan struktur halus perbedaan spesifik jaringan dalam metilasi DNA. tDMR memiliki distribusi lokasi yang luas ke daerah intragenik dan intergenik termasuk kedua pulau CpG, dan wilayah kepulauan non-CpG. Agak mengherankan, ada bias kuat untuk lokasi tDMR di daerah intragenik non-promoter. Meskipun beberapa tDMR berada di dalam atau mendekati urutan pengulangan, keseluruhannya kurang dikaitkan dengan elemen berulang daripada yang diharapkan dari distribusi acak. Banyak tDMR dimetilasi pada tahap perkembangan awal, namun tidak diendapkan kemudian, menunjukkan demethylation aktif atau pasif, atau perluasan populasi sel dengan tDMR yang tidak dimetilasi. Hal ini penting selama diferensiasi testis pascakelahiran dimana banyak tDMR spesifik testis menjadi semakin "didemetilasi". Hasil ini menunjukkan bahwa perubahan metilasi selama pengembangan bersifat dinamis, melibatkan demetilasi dan metilasi, dan mungkin

terjadi pada tahap akhir perkembangan embrio atau bahkan pada masa pascakelahiran.

Metilasi DNA dari residu sitosin adalah perubahan epigenetik yang stabil, dimulai sejak perkembangan janin di rahim dan terus berkembang sepanjang hidup. Metilasi DNA serta modifikasi epigenetik lainnya seperti pemodelan kromatin dan modifikasi histon sangat diperlukan dalam perkembangan mamalia. Metilasi sangat dipengaruhi oleh proses penuaan, diet dan pilihan gaya hidup. Pemahaman kami tentang modifikasi penting ini bahkan dapat berkontribusi pada pengobatan dan pencegahan penyakit terkait usia dalam waktu dekat. Analisis metilasi genom dengan teknologi keseluruhan DNA yang tinggi telah menemukan banyak daerah dengan metilasi yang berbeda (tDMR) yang berbeda dalam tingkat metilasi pada berbagai jenis sel dan jaringan.

Banyak keuntungan menggunakan metilasi DNA sebagai alat forensik, dengan salah satu yang terpenting adalah stabilitas tanda, tidak seperti penanda protein atau RNA yang terdegradasi dengan cepat, sehingga memungkinkan analisis kuantitatif sampel lebih tua.

14.2. Otentifikasi Sampel DNA

Penerapan metilasi DNA paling sederhana dalam ilmu forensik disinggung oleh Dr. Warner SVU yang mengutip sebuah penelitian kehidupan nyata oleh Frumkin dkk. (2010). Dalam penelitian mereka, penulis mengisolasi sampel darah dari seorang wanita, yang disentrifugasi dan memindahkan sel darah putih yang mengandung DNA. Untuk sel darah merah bebas DNA wanita yang tersisa, penulis menambahkan DNA yang telah dikumpulkan dari seorang pria dan kemudian seluruh genom diperkuat, sehingga mengganti bahan genetik dalam darah wanita tersebut dengan yang dimiliki pria tersebut (Frumkin dkk. 2010). Analisis forensik sampel darah yang dirusak gagal mendeteksi fabrikasi dan genotip tidak menghasilkan anomali.

Untuk mengotentikasi sampel DNA, penulis mengusulkan sebuah pengujian berdasarkan fakta bahwa DNA yang dihasilkan secara *in vitro* tidak dimanipulasi karena ketidakmampuan DNA Polymerase sendiri untuk mengenali sitosin yang disulfidasi, sedangkan DNA yang dihasilkan secara *in vivo* dimetilasi secara unik pada lokus genomik tertentu. Sitosin yang dimetilasi dan tidak dimetabolisme dapat didiskriminasikan melalui perlakuan natrium bisulfit yang mengubah sitosin yang tidak dimetabolisme

menjadi urasil, sedangkan sitosin yang disulfida tetap tidak terpengaruh. Setelah amplifikasi PCR berikutnya, kloning dan sekuens Sanger, status metilasi lokus referensi dapat ditentukan.

14.3. Prediksi Penuaan

Menentukan usia korban dan/atau tersangka adalah aspek penyelidikan forensik yang penting dan terkenal sulit. Pendekatan saat ini bergantung pada pemeriksaan struktur dan komposisi tulang dan gigi, namun hasilnya sangat tidak tepat. Metilasi DNA menyajikan alternatif yang lebih sensitif terhadap prediksi usia. Para ilmuwan telah mengidentifikasi daerah genomik yang pola metilasi DNA-nya sensitif terhadap usia. Dengan menggunakan lokus ini, usia biologis dapat diprediksi tepat dalam 5 tahun usia kronologis (Hannum dkk. 2013, Weidner dkk. 2014).

Selain umur sebenarnya, metilasi DNA juga bisa digunakan untuk menentukan tingkat penuaan. Penyimpangan dari tingkat penuaan normal dari individu yang sehat dapat mengindikasikan kondisi kesehatan atau fisik yang mendasarinya yang mungkin tidak sesuai dengan otopsi reguler.

14.4. Identifikasi asal usul

Mengetahui asal sel sampel DNA akan berguna dalam merekonstruksi Tempat Kejadian Perkara (TKP). Metilasi DNA sangat spesifik tipe sel dan dengan demikian dapat digunakan tidak hanya untuk membedakan asal-usul sampel DNA, tetapi juga untuk mengukur secara tepat populasi dari berbagai jenis sel di dalam sampel (Vidaki dkk. 2013). Misalnya, ketika DNA diisolasi dari campuran cairan tubuh, analisis metilasi DNA yang sensitif akan dapat membedakan apakah cairan tersebut mengandung air mani, air liur atau darah, di antara jenis jaringan lainnya.

14.5. Membedakan kembar

Kembar yang baik dan si kembar jahat adalah kiasan populer yang digunakan dalam acara kejahatan untuk memberikan drama tambahan. Dalam kehidupan nyata sekalipun, kembar menghadirkan tantangan dalam analisis genotip karena, walaupun memiliki perbedaan fenotipik, kembar identik membawa DNA yang sama. Banyak penelitian telah menunjukkan, bagaimanapun, bahwa ada variasi metilasi DNA yang signifikan antara kembar monozigot yang dapat dikaitkan dengan perbedaan lingkungan, sehingga berkontribusi terhadap perbedaan fenotipik, halus atau tidak (Gordon dkk. 2012,

Levesque dkk. 2014). Dalam kasus di mana kembar identik dilibatkan, metilasi DNA memberikan alternatif yang menarik untuk identifikasi positif. Ini adalah kabar baik bagi pejuang kejahatan, tapi mungkin tidak begitu banyak bagi penulis naskah.

Penggunaan metilasi DNA dalam analisis forensik bukan tanpa tantangan. Sensitivitas metode penanda dan pendeteksian termasuk di antara isu-isu yang harus dipertimbangkan sebelum metilasi DNA dapat diterima sebagai bukti pengadilan yang tidak bias. Ilmu pengetahuan, bagaimanapun berbicara untuk dirinya sendiri, dan dengan demikian, tidak dapat dipungkiri bahwa akhirnya analisis metilasi DNA akan digunakan untuk melengkapi dan meningkatkan sidik jari DNA dan teknologi forensik lain yang saat ini ada.

Daftar Pustaka

Frumkin D, Wasserstrom A, Davidson A, Grafit A. 2010. Authentication of forensic DNA samples. Forensic science international Genetics 4, 95-103.

Gordon L, Joo JE, Powell JE, Ollikainen M, Novakovic B, Li X, Andronikos R, Cruickshank MN, Conneely KN, Smith AK, et al. 2012. Neonatal DNA methylation profile in human twins is specified by a complex interplay between intrauterine environmental and genetic factors, subject to tissue-specific influence. Genome research 22, 1395-1406.

Hannum G, Guinney J, Zhao L, Zhang L, Hughes G, Sadda S, Klotzle B, Bibikova M, Fan JB, Gao Y, et al. 2013. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. Molecular cell 49, 359-367.

Levesque ML, Casey KF, Szyf M, Ismaylova E, Ly V, Verner MP, Suderman M, Brendgen M, Vitaro F, Dionne G, et al. 2014. Genome-wide DNA methylation variability in adolescent monozygotic twins followed since birth. Epigenetics: official journal of the DNA Methylation Society 9, 1410-1421.

Vidaki A, Daniel B, Court DS. 2013. Forensic DNA methylation profiling–potential opportunities and challenges. Forensic science international Genetics 7, 499-507.

Weidner CI, Lin Q, Koch CM, Eisele L, Beier F, Ziegler P, Bauerschlag DO, Jockel KH, Erbel R, Muhleisen TW, et al. 2014. Aging of blood can be tracked by DNA methylation changes at just three CpG sites. Genome biology 15, R24.

Bab 15 Epigenetika Psikologi

Bab ini mengulas aplikasi Epigenetika dalam Psikologi. Psikologi epigenetik menyediakan kerangka untuk memahami ekspresi gen yang dipengaruhi oleh pengalaman dan lingkungan untuk menghasilkan perbedaan individu dalam perilaku, kognisi, kepribadian, dan kesehatan mental.

15.1. Mental

Penelitian di seluruh dunia telah mengidentifikasi beberapa lusin lokasi dengan perubahan metilasi DNA pada gen yang terlibat dalam pengembangan otak dan jalur neurotransmiter, yang sebelumnya dikaitkan dengan penyakit mental (Mill dkk. 2008). Gangguan ini sangat kompleks dan biasanya dimulai pada usia muda dan menyebabkan kecacatan seumur hidup. Seringkali, manfaat pengobatan yang terbatas membuat beberapa penyakit ini menjadi gangguan yang paling memberatkan bagi individu, keluarga, dan masyarakat. Sudah menjadi bukti bahwa upaya untuk mengidentifikasi penyebab primer dari gangguan kejiwaan yang kompleks dapat secara signifikan mendapat manfaat dari penelitian yang menghubungkan dampak lingkungan dengan perubahan yang diamati di dalam sel individu.

Kejadian epigenetik yang mengubah struktur kromatin untuk mengatur program ekspresi gen telah dikaitkan dengan perilaku dan tindakan obat antidepresi yang berhubungan dengan depresi, dengan meningkatnya bukti mekanisme serupa yang terjadi pada otak post-mortem individu depresi. Pada tikus, penghindaran sosial mengakibatkan penurunan ekspresi gen hippocampal yang penting dalam menengahi respons depresi (Tsankova dkk. 2006). Demikian pula, tekanan kekalahan sosial kronis ditemukan untuk mengurangi ekspresi gen yang terlibat dalam pemrosesan emosi normal (Lutter dkk. 2008). Konsisten dengan temuan ini, tingkat penanda histon ekspresi gen yang meningkat turun diatur dalam sampel otak post-mortem individu manusia dengan riwayat depresi klinis (Covington dkk. 2009).

Pemberian antidepresi meningkatkan penanda histon dari peningkatan ekspresi gen dan membalikkan represi gen yang

diinduksi oleh kekalahan tekanan (Lee dkk. 2006, Wilkinson dkk. 2009). Hasil ini memberikan dukungan untuk penggunaan penghambat HDAC terhadap depresi. Oleh karena itu, beberapa penghambat HDAC telah ditemukan untuk menggunakan efek antidepresan oleh masing-masing modifikasi target seluler yang berbeda (Cassel dkk. 2006, Schroeder dkk. 2007).

15.2. Kepribadian

Salah satu pengertian kepribadian adalah keseluruhan sikap, perasaan, ekspresi, dan temperamen seseorang. Kepribadian tampak dalam tindakan seseorang pada situasi tertentu. Setiap orang memiliki perilaku yang baku, atau berpola dan konsisten, sehingga menjadi ciri khas pribadinya. Kepribadian seseorang disebut juga ego karena berkaitan dengan diri seseorang.

Ego berkembang melalui berbagai tahap kehidupan sambil mengikuti prinsip epigenetik. Kajian epigenetik yang dilakukan pada subjek yang didiagnosis menderita gangguan kepribadian (BPD, *borderline personality disorder*) mengkonfirmasi perubahan dalam metilasi DNA dan histon. Perroud dkk. (2013) menemukan hubungan antara penganiayaan pada anak usia dini dan metilasi faktor neutropika yang diwariskan dari otak (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) yang lebih besar pada subyek BPD. Selanjutnya, metilasi pada gen ini meningkat pada pasien yang tidak menanggapi psikoterapi sementara tingkat metilasi pada BDNF menurun pada mereka yang membaik.

Perroud dkk (2011) mengamati tingkat keparahan pelecehan seksual pada anak usia dini berkorelasi dengan metilasi reseptor glukokortikoid yang lebih besar pada subjek BPD. Hasil ini berarti bahwa ada sedikit pengaruh regulasi negatif reseptor glukokortikoid terhadap fungsi HPA dan kerusakan HPA. Steele & Siever (2010) telah mengusulkan mekanisme penting yang mempengaruhi psikopatologi orang dewasa dan lebih spesifik lagi dapat mendukung pengembangan BPD.

Beach dkk. (2011) menemukan hasil serupa hubungan antara pelecehan seksual pada anak usia dini dengan metilasi gen transporter serotonin yang lebih besar dan tingkat metilasinya. Gen dengan gejala kelainan antisosial pada sampel komunitas wanita. Lebih jauh lagi, hubungan antara metilasi transporter serotonin dan gejala gangguan antisosial lebih kuat pada pembawa alel dari transporter serotonin.

15.3. Kognisi

Kemampuan kognitif yang terkait dengan pembelajaran dan ingatan, penalaran, pemecahan masalah, dan perkembangan hubungan terus bermunculan saat kecil. Perkembangan otak lebih cepat selama periode kritis atau sensitif ini daripada pada keadaan lainnya, dengan lebih dari 700 koneksi saraf dibuat setiap detik. Di sini, interaksi gen-lingkungan kompleks (atau interaksi genotipe-lingkungan, G × E) berfungsi untuk meningkatkan jumlah kemungkinan kontak antara neuron, karena mereka mengasah sifat sinapsis dan rangsangan dewasa mereka.

Banyak koneksi lemah terbentuk pada target neuron yang berbeda; Kemudian, mereka menjalani remodeling di mana sebagian besar koneksi lenyap dan beberapa koneksi stabil tetap ada. Perubahan struktural ini (atau plastisitas) mungkin penting untuk pengembangan jaringan saraf dewasa yang mendukung perilaku emosional, kognitif, dan sosial. Generasi morfologi, fisiologi, dan hasil perilaku yang berbeda dari satu genom tunggal sebagai respons terhadap perubahan lingkungan menjadi dasar "plastisitas fenotipik," yang merupakan dasar dari cara organisme mengatasi variasi lingkungan, menavigasi dunia sekarang, dan memecahkan Masalah masa depan.

Mekanisme epigenetik juga digunakan pada neuron pasca mitosis sebagai alat untuk mengkonsolidasikan dan menstabilkan kenangan perilaku kognitif. Para penelti telah lama menyadari kesejajaran konseptual antara perkembangan seluler dan pembentukan memori perilaku kognitif (Marcus dkk. 1994). Menurut Day & Sweatt (2011), perkembangan seluler dan pembentukan memori bergantung pada sinyal lingkungan transien untuk memicu perubahan seluler yang abadi, bahkan seumur hidup. Oleh karena itu, pengembangan seluler dan proses memori kognitif tidak hanya analog tapi homolog pada tingkat molekuler.

Lebih lanjut Day & Sweatt (2011) membuat gagasan baru melalui modalitas modifikasi epigenetik dan proses pembelajaran dan ingatan seluler dan perilaku. Mereka menyampaikan metilasi DNA dan regulasi histon sebagai mekanisme molekuler penting yang mendasari konsolidasi memori dan penyimpanan memori di sistem syaraf sentral orang dewasa. Neuron dewasa yang terdiferensiasi telah menyesuaikan banyak mekanisme molekuler yang digunakan untuk mengatur pembelahan sel dan mengabadikan fenotip sel untuk melakukan salah satu fungsi utamanya, plastisitas jangka panjang. Dalam pengertian yang lebih

luas, temuan ini telah membentuk Epigenetika perilaku sebagai sub bidang dengan dirinya.

15.4. Perilaku

Epigenetika perilaku adalah bidang studi yang meneliti peran Epigenetika dalam membentuk perilaku hewan (termasuk manusia). Ini adalah ilmu eksperimental yang berusaha menjelaskan bagaimana memelihara bentuk alam, di mana alam mengacu pada keturunan biologis dan pemeliharaan mengacu pada hampir semua hal yang terjadi selama rentang kehidupan (misalnya, pengalaman sosial, diet dan gizi, Dan paparan toksin). Epigenetika perilaku mencoba untuk menyediakan kerangka kerja untuk memahami bagaimana ekspresi gen dipengaruhi oleh pengalaman dan lingkungan untuk menghasilkan perbedaan individu dalam perilaku, kognisi, kepribadian, dan kesehatan mental.

Regulasi gen epigenetik melibatkan perubahan selain urutan DNA dan mencakup perubahan pada histon (protein di sekitar DNA terbungkus) dan metilasi DNA. Perubahan epigenetik ini dapat mempengaruhi pertumbuhan neuron di otak berkembang serta memodifikasi aktivitas neuron di otak orang dewasa. Bersama-sama, perubahan epigenetik pada struktur dan fungsi neuron ini dapat memiliki pengaruh yang nyata terhadap perilaku organisme.

Penelitian epigenetik tentang perilaku menunjukkan pentingnya interaksi gen-lingkungan dalam penyusunan sifat perilaku. Dalam konteks penelitian hewan, telah diamati bahwa perawatan ibu selama periode pascakelahiran memodifikasi epigenom reseptor glukokortikoid di hippocampus anak tikus dan bahwa perubahan ini terkait dengan tingkat respons yang berbeda terhadap stres (Weaver dkk. 2004). Weaver dkk. (2004) mengamati bahwa anak-anak yang mendapat perawatan ibu yang lebih baik (perawatan dan menjilati ibu) memiliki lebih sedikit metilasi reseptor glukokortikoid di hippocampus, terlepas dari genotip yang diwarisi. Metilasi yang rendah ini menghasilkan ekspresi reseptor glukokortikoid yang lebih besar, yang mengurangi respon terhadap sumbu *hipotalamus-hipofisis-adrenal* (HPA). Oleh karena itu, tikus yang mendapat perawatan lebih baik di usia dini kurang mendapat respon terhadap stres dan kurang kecemasan.

Dalam sebuah studi klinis kecil pada manusia yang diterbitkan pada tahun 2008, perbedaan epigenetik terkait

dengan perbedaan pengambilan risiko dan reaksi terhadap stres pada kembar monozigot. Studi ini mengidentifikasi kembar dengan jalur kehidupan yang berbeda, di mana satu kembar menunjukkan perilaku berisiko, dan perilaku berisiko-menolak lainnya ditampilkan. Perbedaan epigenetik dalam metilasi DNA dari pulau CpG yang proksimal terhadap gen DLX1 berkorelasi dengan perilaku yang berbeda. Peneliti studi kembar mencatat bahwa meskipun ada kaitan antara tanda epigenetik dan perbedaan ciri kepribadian, epigenetik tidak dapat memprediksi proses pengambilan keputusan yang kompleks seperti pilihan karir.

Studi lain mencontohkan bagaimana lingkungan masa kanak-kanak dapat memiliki efek epigenetik jangka panjang melibatkan anak-anak yang mengalami pelecehan fisik atau emosional, yang sering menderita kesehatan yang buruk seumur hidup. Bahkan orang yang tidak memiliki ingatan sadar akan pelecehan tersebut memiliki risiko penyakit jantung, kanker, penyalahgunaan zat, depresi, dan kondisi lainnya yang meningkat. Penyalahgunaan menyebabkan perubahan metilasi DNA permanen. Pemicu awal dianggap sebagai hormon respon stres kortisol, yang diproduksi anak-anak yang dilecehkan dalam jumlah besar.

Eksposur perilaku dan lingkungan selama dewasa juga penting. Misalnya, kita sudah tahu selama berabad-abad bahwa olahraga bermanfaat bagi kesehatan kita, tetapi tidak tahu mengapa. Manfaat membakar lebih banyak kalori, dan meningkatkan kebugaran kardiovaskular dan kekuatan otot, relatif mudah dijelaskan - tetapi mengapa berolahraga juga mengurangi risiko kanker, demensia, dan depresi? Setidaknya sebagian dari jawabannya tampaknya melibatkan perubahan yang disebabkan oleh latihan dalam produksi miRNA dan pola metilasi DNA. Latihan berkorelasi dengan pembungkaman gen yang terlibat dalam pembelahan sel dan peradangan, yang mungkin membantu menjelaskan efek latihan pada kanker dan risiko penyakit lainnya.

15.5. Etika Epigen

Mempelajari epigenetika menciptakan tantangan etika unik di sekitar potensi pelanggaran privasi pasien, diskriminasi atas dasar medis, penegakan hukum, pengasuhan anak, dan risiko menularkan efek dari pengalaman berbahaya kepada generasi baru.

Para ilmuwan umumnya membuat data pengurutan mereka tersedia untuk peneliti lain; pada kenyataannya, mereka sering diminta untuk melakukannya. Karena itu ada risiko bahwa individu yang menyumbangkan sel untuk penelitian dapat diidentifikasi dari data epigenetik mereka, dengan implikasi untuk privasi mereka dan (di beberapa negara) cakupan asuransi kesehatan.

Beberapa generasi pertama dari teknologi pengurutan DNA hanya bisa membaca fragmen gen pendek. Secara umum diyakini bahwa selama nama donor dan detail demografis dilucuti dari data sekuensing, sekuens itu sendiri pada dasarnya anonim.

Ketika teknologi meningkat, jumlah data sekuensing yang dihasilkan meningkat secara eksponensial - dan semakin banyak informasi dapat disimpulkan dari sekuens tersebut. Kami telah belajar bahwa sekuens DNA tertentu hanya pernah ditemukan pada orang yang leluhurnya berasal dari wilayah geografis tertentu. Individu juga sekarang dapat menjalani sekuensing DNA pribadi, untuk mempelajari lebih lanjut tentang risiko kesehatan atau keturunan mereka. Beberapa pelanggan memilih untuk mengaitkan data urutan DNA mereka dengan nama asli dan silsilah keluarga mereka.

Konvergensi ini dan tipe data lainnya memungkinkan ilmuwan komputer Amerika Yaniv Erlich untuk menunjukkan pada 2013 bahwa mungkin untuk menyimpulkan nama keluarga beberapa donor dari bagian-bagian dari urutan DNA mereka saja.

Lebih sulit untuk mengidentifikasi individu dari epigenom mereka daripada dari genomnya: sekuensing bisulphite mengubah identitas beberapa basis, sementara modifikasi histone dan metode sekuensing RNA hanya menangkap fragmen pendek dari genom. Namun, ketika algoritma komputer meningkat dan semakin banyak data tersedia, menjadi mungkin untuk mengidentifikasi peserta dalam penelitian epigenetik.

Peneliti epigenetik membutuhkan akses ke metadata terperinci. Pola modifikasi epigenetik berubah dengan bertambahnya usia dan pada penyakit tertentu; Oleh karena itu para peneliti sering kali perlu mengumpulkan dan mempublikasikan perkiraan usia, status kesehatan, dan perincian lain dari donor untuk memahami data epigenom mereka. Membuat metadata yang sangat pribadi ini tersedia bersama dengan data urutan meningkatkan risiko privasi bagi peserta penelitian.

Kemampuan untuk mengidentifikasi jejak epigenetik dari

beberapa paparan lingkungan mungkin juga memiliki implikasi privasi. Belum mungkin untuk mempelajari epigenom dan mengatakan "orang ini makan terlalu banyak lemak jenuh" atau "orang ini dulu menggunakan kokain", tetapi mungkin di masa depan. Tanpa peraturan yang berlaku, data epigenetik dapat berpotensi digunakan untuk profil kriminal, atau untuk menyangkal pekerjaan orang atau asuransi kesehatan.

Kami masih bergulat dengan banyak teka-teki etis yang terlibat dalam penelitian genetika, apalagi epigenetik. Ilmuwan dan ahli etika terus mempelajari dan memperdebatkan masalah ini, yang berkembang seiring dengan pemahaman kita tentang sains.

Daftar Pustaka

Beach SRH, Brody GH, Todorov AA, Gunter TD, Philibert RA. 2011. Methylation at 5HTT mediates the impact of child sex abuse on women's antisocial behavior: An examination of the iowa adoptee sample. Psychosomatic Medicine. 73(1):83-7.

Cassel S, Carouge D, Gensburger C, Anglard P, Burgun C, Dietrich JB, et al. 2006. Fluoxetine and cocaine induce the epigenetic factors MeCP2 and MBD1 in adult rat brain. *Molecular Pharmacology, 70*(2), 487–492. doi: 10.1124/mol.106.022301

Covington HE, Maze I, LaPlant QC, Vialou VF, Ohnishi YN, Berton O, et al. 2009. Antidepressant actions of histone deacetylase inhibitors. *Journal of Neuroscience, 29*(37), 11451–11460. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1758-09.2009

Day JJ, Sweatt JD. 2011. Epigenetic mechanisms in cognition. Neuron 70 (5): 813-829.

Lee MG, Wynder C, Schmidt DM, McCafferty DG, Shiekhattar R. 2006. Histone H3 lysine 4 demethylation is a target of nonselective antidepressive medications. *Chemistry & Biology, 13*(6), 563–567. doi: 10.1016/j.chembiol.2006.05.004

Lutter M, Krishnan V, Russo SJ, Jung S, McClung CA, Nestler EJ. 2008. Orexin signaling mediates the antidepressant-like effect of calorie restriction. *Journal of Neuroscience, 28*(12), 3071–3075. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5584-07.2008.

Marcus EA, Emptage NJ, Marois R, Carew TJ. 1994. A comparison of the mechanistic relationships between development and learning in Aplysia. Prog Brain Res. 100:179–188.

Mill J, Tang T, Kaminsky Z, Khare T, Yazdanpanah S, BouchardL, et al. 2008. Epigenomic profiling reveals DNA-methylation changes associated with major psychosis. *American Journal of*

Human Genetics, 82(3), 696–711. doi: 10.1016/j.ajhg.2008.01.008
Perroud N, Paoloni-Giacobino A, Prada P, Olié E, Salzmann A, Nicastro R, et al. 2011. Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of childhood maltreatment: A link with the severity and type of trauma. Translational Psychiatry. 1:e59. doi: 10.1038/tp.2011.60.
Perroud N, Salzmann A, Prada P, Nicastro R, Hoeppli ME, Furrer S, et al. 2013. Response to psychotherapy in borderline personality disorder and methylation status of the BDNF gene. Translational Psychiatry. 3:e207. doi: 10.1038/tp.2012.140.
Schroeder FA, Lin CL, Crusio WE, Akbarian S. 2007. Antidepressant-like effects of the histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, in the mouse. *Biological Psychiatry, 62*(1), 55-64. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.06.036
Steele H, Siever L. 2010. An attachment perspective on borderline personality disorder: Advances in gene-environment considerations. Current Psychiatry Reports. 12(1):61-7.
Tsankova NM, Berton O, Renthal W, Kumar A, Neve RL, Nestler EJ. 2006. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nature Neuroscience. 9*(4): 519–525. doi:10.1038/nn1659
Weaver ICG, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, et al. 2004. Epigenetic programming by maternal behavior. Nature Neuroscience 7(8):847-54.
Wilkinson MB, Xiao G, Kumar A, LaPlant Q, Renthal W, Sikder D, et al. 2009. Imipramine treatment and resiliency exhibit similar chromatin regulation in the mouse nucleus accumbens in depression models. *Journal of Neuroscience, 29*(24), 7820–7832. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0932-09.2009

GLOSARIUM

A

Alel (*Allele*). Satu dari beberapa bentuk alternatif suatu gen; dua gen alternatif yang dapat menduduki lokus kromosom yang sama. Asal kata Alel dari bahasa Yunani *allelan* yang artinya "satu sama lain". Alel yang paling sering dijumpai pada lokus dalam populasi alami dikatakan sebagai "wild type".

Antipararel (*Antiparallel*): Berlawanan dalam polaritas atau orientasi (misalnya pada dua polimer linier). Antipararel diantaranya merupakan sifat rantai ganda DNA, yaitu jembatan atau rantai fosfodiester antar nukleotida DNA yang terletak pada arah yang berlawanan.

Apoptosis: Serangkaian reaksi biokimia dalam sel ketika sel-sel yang rusak atau tidak diperlukan menjalani proses penghancuran diri; juga dikenal sebagai kematian sel terprogram atau bunuh diri sel.

Asam Deoksiribonukleat: Lihat *Deoxyribonucleic acid,* DNA

Asam Nukleat (*Nucleic acid*): Senyawa kompleks yang ditemukan dalam semua sel, merupakan polinukleotida yang berikatan dalam suatu deret spesifik melalui ikatan fosfodiester. Asam nukleat berfungsi menyimpan, mereplikasi, dan mentranskripsi informasi genetik, penting dalam metabolisme antara (*intermediary metabolism*) dan reaksi-reaksi informasi energi. Asam nukelat juga berperan sebagai koenzim.

Asam Ribonukleat (Ribonucleic Acid): Lihat RNA

Asetilasi Histon (*Histone Acetylation*): Penambahan kovalen dari kelompok asetil (-COCH3) ke makromolekul, paling sering residu protein lisin dan arginin. Ketika ada pada histone, ia menetralkan muatan positifnya yang memungkinkan penguraian kromatin dan peningkatan ekspresi gen.

Asetiltransferase Histon (*Histone acetyltransferase, HAT*): enzim yang mengasetilasi histon pada residu lisin spesifik.

Analisis restriksi bisulfat kombinasi (*Combined Bisulfite Restriction Analysis, COBRA*): teknik kuantitatif untuk mendeteksi DNA termetilasi yang mana DNA adalah subjek pada konversi dan pemotongan bisulfat dengan endonuclease

restriksi yang spesifik untuk urutan yang mengandung sisi CpG (jadi subyek pada metilasi); produk pemotongan adalah refleksi langsung metilasi DNA pada sisi restriksi.

Asam amino (*Amino acid*): Molekul yang berfungsi sebagai bahan pembangun protein. Ada 20-23 jenis asam amino, tergantung pada spesies. Salah satu bagian dari struktur molekul berbeda di setiap jenis asam amino; bagian ini menentukan muatan dan sifat kimiawi dari molekul, seperti apakah itu tertarik atau ditolak oleh molekul air. Urutan asam amino dalam protein menentukan bentuk, muatan, sifat kimia dan fungsi protein.

B

Bakteri (*Bacteria*): Mikroorganisme; merupakan organisme paling sederhana yang dijumpai hampir di semua lingkungan alami. Beberapa bakteri dapat menyebabkan pembusukan dan penyakit, tetapi banyak pula yang berguna. Bakteri berukuran kecil dan dapat berkembang biak dengan cepat. Kemampuan membelah cepat bakteri menyesuaikan dirinya dengan perubahan-perubahan dalam lingkungan. Dalam kondisi laboratorium, misalnya, populasi bakteri yang dipelihara dalam sebuah bejana akan segera menyesuaikan diri dengan cara mutasi spontan dan pemilahan alami ketika diperkenalkan dengan nutrien baru.

Blastosit (*Blastocyst*): Struktur embrio awal yang terdiri dari sel-sel trofektoderm luar yang berbeda, yang berkembang menjadi plasenta, dan massa sel dalam, yang berkembang menjadi janin.

Bromodomain (*Bromodomain*): motif protein yang mengikat residu lisin terasetilasi; umumnya ada pada protein yang mengenali histon terasetilasi, seperti factor-faktor pemodelan ulang kromatin.

Budidaya Perairan (*Aquaculture*): bentuk penangkaran dan pemeliharaan hewan atau tumbuhan perairan yang menggunakan air sebagai media hidupnya. Budidaya perairan termasuk di dalamnya adalah budidaya ikan, udang, tiram, budidaya rumput laut (alga) dan lain-lain.

C

ChIP-on-chip: kombinasi imunopresipitasi kromatin dan hibridisasi DNA pada microarray genomic (juga dikenal

sebagai ChIP-chip).

ChIP-Seq: metode menggabungkan imunopresipitasi kromatin dan sekuensing DNA untuk menganalisis interaksi DNA-protein spesifik. Sekuensing DNA generasi lanjut (Next-gen DNA sequencing) sering digunakan, menghasilkan analisis luas genom dari interaksi protein-kromatin.

D

Daerah DNA termetilasi secara berbeda (*Differentially DNA-Methylated Region, DMR*): daerah DNA yang termetilasi secara berbeda dalam dua kromosom sel diploid; sering berkaitan dengan pencetakan genomik.

***Deoxyribonucleic acid,* DNA:** Asam Deoksiribonukleat yaitu molekul pembawa informasi genetik dari generasi ke generasi. DNA terdiri atas rangkaian panjang molekul yang disebut nukleotida, yang masing-masing memiliki basa nitrogen, molekul gula pentosa yang disebut deoksiribosa, dan gugus fosfat. Molekul deoksiribosa dan fosfat identik di setiap nukleotida, tetapi ada empat basa yang berbeda - adenin (A), sitosin (C), guanin (G) dan timin (T). Dua untai DNA dengan sekuens "komplementer" melilit satu sama lain dalam heliks ganda, dengan pasangan berpasangan di dalam dan kelompok gula dan fosfat di luar. A berpasangan dengan T, dan C dengan G atau sebaliknya.

Deasetilase Histon (*Histone deacetylase, HDAC*): enzim yang mengkatalisis reaksi penghilangan gugus asetil dari residu N (6) -asetil-lisin pada histon.

Diferensiasi sel (*Cell differentiation*): Proses di mana sel induk serbaguna menghasilkan sel matang khusus tubuh. Ini terjadi melalui beberapa putaran mitosis: sel-sel menjadi berangsur-angsur lebih khusus dengan setiap bagian sampai mereka sepenuhnya berdiferensiasi dan hanya dapat menghasilkan salinannya sendiri.**DNA berulang (*Repetitive DNA*):** Urutan DNA pendek yang muncul beberapa kali dalam genom. Beberapa pengulangan berkumpul bersama, sementara yang lain diselingi di seluruh genom. Sebagian besar DNA berulang dibungkam oleh mekanisme epigenetik, tetapi beberapa lolos dari kontrol ini, karena fungsinya bermanfaat bagi sel, melalui kebetulan atau karena diaktifkan kembali dalam sel kanker dan sel abnormal lainnya.

Dinukleotida (*Dinucleotide*): Nukleotida yang tersusun dari 2

unit mononukleotida yang dihubungkan satu sama lain oleh asam fosfat. Umumnya dinukleotida adalah hasil hidrolisis asam nukleat secara enzimatis. Dalam hal ini kedua nukleotida dihubungkan oleh ikatan fosfodiester antara posisi 5' d-ribosa atau deoksiribosa dari sebuah mononukleotida dengan posisi 3' mononukleotida lainnya. Mononukleotida lain tidak melalui ikatan 3'5' diester. Nukleotida ini terdapat bebas dalam sel dan tidak berasal dari asam nukleat, tetapi memegang peranan penting dalam metabolisme. Misalnya adalah NAD, NADP, dan FAD. Semua koenzim ini mengandung adenosin monofosfat.

Dinukleotida CpG (*CpG dinucleotide*): sitosin diikuti oleh guanin (arah 5′ -3'). Sitosin pada dinukleotida CpG merupakan target utama metilasi DNA pada vertebrata. Dalam invertebrata, metilasi sitosin juga terjadi dalam konteks urutan lain seperti CHG (di mana H adalah nukleotida apa pun kecuali untuk C).

DNA: Lihat *Deoxyribonucleic acid*.

Dnmt: Singkatan DNA methyltransferase, yaitu metiltransferase DNA suatu keluarga enzim yang mengkatalisis transfer gugus metil ke DNA.

Dnmt1: Singkatan DNA methyltransferase 1, yaitu metiltransferase DNA 1, salah satu Dnmt pada hewan yang bertanggungjawab untuk mempertahankan pola metilasi DNA.

Dnmt3a: Singkatan DNA methyltransferase 3a, yaitu metiltransferase DNA 3a, salah satu Dnmt pada hewan yang diperlukan untuk metilasi *de novo*.

Dnmt3b: Singkatan DNA methyltransferase 3b, yaitu metiltransferase DNA 3b, salah satu Dnmt pada hewan yang seruba dengan Dnmt3b, diperlukan untuk metilasi *de novo*.

Dogma Sentral (*Central Dogma*): Prinsip organisasi kimia genetik; informasi genetik mengalir dari DNA ke RNA dan ke protein. Istilah ini juga berarti penterjemahan informasi genetika ke dalam struktur protein (RNA → Protein) menggunakan mRNA sebagai suatu cetakan dalam sintesis polipeptida untuk menspesifikasi penggabungan asam amino. Awalnya dogma sentral ini menyatakan bahwa informasi pewarisan berjalan hanya dalam satu arah: dari DNA ke RNA lalu membentuk polipeptida. Kemudian berkembang bahwa RNA virus dapat menjadi cetakan untuk menghasilkan RNA dan melakukan transkripsi balik menghasilkan DNA.

Domain: Unit globular yang terlipat secara kompak. Domain biasanya terbentuk dari suatu bagian rantai polipeptida yang mengandung 50 sampai 350 asam amino, dan semua itu

agaknya merupakan unit-unit moduler yang menjadi unsur pembangun protein. Sementara protein-protein kecil mungkin hanya teridri dari sebuah domain tunggal, protein-protein yang lebih besar terdiri dari sejumlah domain, yang biasanya saling terhubung dengan potongan-potongan rantai polipeptida yang relatif terbuka.

E

EF: Singkatan *elongation factor* merupakan suatu protein yang diperlukan untuk pengikatan aminoasil tRNA atau langkah translokasi pada fase elongasi translasi. Atau EF merupakan protein khusus yang diperlukan dalam perpanjangan rantai polipeptida oleh ribosom.

Ekson (*Exon*): Berasal dari kata ***ex**pressed* merupakan daerah pengkode gen eukariot yang diterjemahkan menjadi molekul mRNA. Istilah ini adalah kebalikan dengan intron. Ekson, seperti juga intron, diketahui tahun 1977 setelah RJ Roberts (lihat biokimia, tabel) dan P. Sharp (lihat biokimia, tabel) menemukan bukti-bukti adanya proses *splicing* RNA.

Ekspresi Gen (*Gene Expression*): Paling umum istilah ini mengacu pada produksi RNA duta (*messenger RNA*, mRNA) menggunakan urutan gen DNA sebagai templat. mRNA akan (setelah berbagai macam pemrosesan) diterjemahkan menjadi protein.

Elemen Transposabel (*Transposable Element*): Suatu segmen DNA yang dapat mengubah posisinya di dalam genom; retrotransposon adalah jenis elemen transposabel.

Embrio (*Embryo*): organisme individu antara awal pembentukan multisel hingga lahir; didefinisikan juga sebagai awal dengan implantasi blastokista di dalam rahim; Dalam perkembangan manusia istilah ini biasanya digunakan sampai minggu ke 8 kehamilan, dari mana istilah janin digunakan.

Enhancer: Elemen promoter pengungat pada molekul DNA. Elemen ini terletak pada ujung downstream atau upstream dari gen. Elemen DNA ini dapat meningkatkan inisiasi transkripsi dari gen yang berkaitan. Urutan konsensus ini pertama kali dideteksi pada virus tetapi sekarang telah banyak diketahui dari gen mamalia.

Enzim (*Enzyme*): Salah satu jenis protein globular. Biokatalis organik yang dihasilkan oleh sel-sel hidup yang bersifat koloid, larut dalam air; umumnya masing-masing enzim hanya dapat

mengkatalis satu jenis reaksi. Fungsi utama enzim adalah biokatalis pada semua proses kimia dalam mahluk hidup Dengan enzim reaksi dapat dipercepat 108 sampai 1011 kali. Enzim dapat juga mengurangi energi aktivasi (Lihat Energi Aktivasi) untuk mencapai keadaan transisi reaksi kimia.

Epialel (*Epiallele*): variasi status epigenetik gen atau lokus; Sering dikaitkan dengan metilasi diferensial. Epialel juga didefinisikan sebagai perbedaan kromatin pada lokus antara individu atau sel yang berbeda. Epialel mungkin disebabkan oleh perbedaan genetik (di lokasi cis-genomik atau trans-genomik). Dengan demikian, beberapa epialel mungkin mencerminkan variasi epigenetik tetapi yang lain mungkin mencerminkan variasi genetik.

Epigenetik (*Epigenetic*): Sifat-sifat yang diwariskan yang dapat dipertahankan melalui pembelahan sel dan reproduksi seksual yang bukan akibat dari perubahan urutan DNA; Faktor epigenetik meliputi konformasi kromatin, metilasi DNA, modifikasi histon, dan RNAi.

Epigenetika (*Epigenetics*): Studi atau cabang ilmu yang mempelajari tentang perubahan genetik dalam ekspresi gen atau fenotip seluler disebabkan oleh mekanisme bukan perubahan urutan DNA. Secara harfiah, Epigenetika adalah sesuatu yang "ditambahkan ke" genetika.

Epigenom (*Epigenome*): semua tanda epigenetik pada seluruh genom sel. Epigenom merupakan total modifikasi epigenetik gabungan dari seluruh genom. Tidak seperti genom, yang pada dasarnya identik di setiap sel organisme individu, epigenom berbeda dalam jenis sel yang berbeda, di bawah kondisi yang berbeda.

Epimutasi (*Epimutation*): Perubahan stokastik yang diwariskan dalam keadaan kromatin pada posisi atau wilayah tertentu. Dalam konteks metilasi sitosin, epimutasi didefinisikan sebagai perubahan stokastik yang diwariskan dalam status metilasi sitosin tunggal atau wilayah atau sekelompok sitosin. Perubahan seperti itu tidak selalu menyiratkan perubahan ekspresi gen.

Eukromatin (*Euchromatin*): kromatin terdekondensasi yang sesuai untuk transkripsi; Euchromatin biasanya memiliki lebih sedikit metilasi DNA daripada heterokromatin, dan histon terkaitnya memiliki modifikasi yang mendukung transkripsi gen.

Evolusi (*Evolution*): Menurut Charles Darwin (1809-1882):

Spesies berevolusi sebagai hasil dari "variasi" (perubahan karakter) yang terjadi secara acak, dan ditransmisikan ke keturunan. Hanya variasi menguntungkan ("adaptif") yang dipilih oleh lingkungan: ini adalah "seleksi alam". Evolusi menurut Jean-Baptiste de Lamarck (1744-1829): Lingkungan akan menentukan perubahan yang menguntungkan bagi individu, yang akan ditransmisikan ke keturunannya. "Warisan sifat yang diperoleh" ini akan mengatur evolusi spesies.

F

Fenotip (*Phenotype*): Pola ekspresi genotip atau besarnya atau sejauh mana hal tersebut diekspresikan dengan jelas - karakteristik atau sifat yang dapat diamati dari suatu organisme, seperti sifat morfologi, perkembangan, biokimia atau fisiologis, atau perilaku. Hasil yang terlihat dari kombinasi gen individu (genotip mereka) dan pengaruh lingkungan. Fenotip berasal dari bahasa Yunani *phain* yang berarti "muncul" dan diartikan sebagai hasil ekspresi gen khusus untuk setiap sifat tertentu. Fenotip adalah sifat-sifat yang tampak dari suatu organisme. Fenotip dapat didefinisikan dalam berbagai tingkat ekspresi gen yaitu tingkat organisme, biokimiawi, dan tingkat molekuler. Pada tingkat organisme, fenotip dapat diartikan sebagai sesuatu yang dapat dilihat/diamati/diukur, sesuatu sifat atau karakter. Dalam tingkatan ini, fenotip bisa berupa warna, bobot, atau kemampuan tertentu. Secara biokimiawi, fenotip dapat berupa kandungan substansi kimiawi tertentu di dalam tubuh, seperti kadar gula darah atau kandungan protein dalam pangan. Pada taraf molekuler, fenotip dapat berupa jumlah asam ribonukleat atau ribonucleat acid (RNA) atau protein yang dihasilkan.

Faktor Transkripsi (*Transcription Factor*): Protein yang mengatur transkripsi gen; terdiri dari setidaknya dua domain fungsional: domain pengikat DNA dan domain pengaktif.

G

Gamet (*Gamete*): Sel benih reproduksi - sel telur pada wanita atau sperma pada pria. Sel-sel benih reproduksi adalah haploid, yaitu, mereka hanya membawa 23 kromosom (hanya satu kromosom dari masing-masing 23 pasangan).

Gen (*Gene*): Urutan asam deoksiribonukleat (DNA) spesifik yang

mengkode polipeptida atau protein tertentu atau sifat mewarisi yang dapat diamati. Gen merupakan bagian DNA yang mengkode RNA dan/atau protein tertentu. Gen biasanya terdiri dari promotor (daerah pengatur), ekson (yang mengkode asam amino), dan intron (yang disambungkan keluar dari mRNA sebelum penerjemahan protein dimulai). Gen terkadang tumpang tindih, sehingga potongan DNA yang sama dapat mengandung lebih dari satu gen.

Genom (*Genome*): Total DNA sel atau spesies tertentu. Genom merupakan totalitas informati genetik suatu sel atau organisme yang dikandung dalam urutan DNA. Genom manusia, misalnya, diurutkan oleh Proyek Genom Manusia, selesai pada tahun 2003.

Gen penekan tumor (*Tumor suppressor gene*): Gen yang berfungsi dalam pengaturan siklus sel dan / atau mempromosikan apoptosis, melindungi individu dari perkembangan kanker; Gen supresor tumor sering bermutasi pada kanker.

Genotip (*Genotipe*): Kandungan DNA inti sel, apakah suatu sifat dapat diamati secara eksternal atau tidak.

Gugus asetil (*Acetyl group*): Molekul kecil dengan rumus kimia $COCH_3$ dan bermuatan negatif. Gugus asetil dapat terikat pada histon dan protein lainnya, mengubah bentuk dan/atau muatan protein sehingga mempengaruhi fungsinya.

Gugus metil (*Methyl group*): Molekul kecil dengan rumus kimia CH_3 dan muatan netral, yang dapat berikatan pada DNA, histon, dan protein lain (proses yang dikenal sebagai metilasi), mengubah bentuk molekul dan dengan demikian memengaruhi fungsinya. Metilasi DNA membungkam transkripsi gen.

H

Heritabilitas (*Heritabilitiy*): Sejauh mana variasi dalam suatu sifat ditentukan oleh gen, biasanya dinyatakan sebagai persentase. Sebagian besar kondisi dikendalikan oleh lebih dari satu gen dan dipengaruhi oleh faktor lingkungan, sehingga memiliki skor heritabilitas di bawah 100%.

Heterokromatin fakultatif (*Facultative heterochromatin*): heterokromatin yang mungkin aktif secara transkripsi dalam perkembangan sel yang spesifik.

Hemimetilasi (*Hemimethylated*): status urutan DNA simetris (seperti CG atau CHG) yang dimetilasi hanya pada satu rantai.

Heterokromatin (*Heterochromatin*): kromatin terkondensasi (kental) yang tidak menguntungkan secara konformasi untuk transkripsi; Heterokromatin biasanya memiliki lebih banyak metilasi DNA daripada eukromatin, dikaitkan dengan histon yang mengandung modifikasi represif, dan dapat dikaitkan dengan RNA bukan pengode yang represif.

5-hidroksimetilsitosin (*5-hydroxymethylcytosine, 5hmc*): sebuah modifikasi epigenetic DNA; dapat berasal dari oksidasi modifikasi 5-metilsitosin oleh kelompok enzim Tet.

Heterokromatin konstitutif (*Constitutive heterochromatin*): heterokromatin, sering terletak dekat sentromer (juga disebut heterokromatin perisentrik), yang tidak dapat dibungkam; DNA dalam heterochromatin konstitutif biasanya kaya AT.

Histon (*Histone*): protein arsitektur kromosom yang mengikat DNA dalam nukleosom; Pada eukariot terdapat 4 histon inti, H2A, H2B, H3, dan H4, histon penghubung nukleosom H1, dan varian histon. Histon merupakan kelas protein yang berikatan erat dengan DNA, membantu mengemasnya ke dalam struktur nukleosom yang membentuk unit dasar kromatin. Histion bervariasi disebut varian histon yaitu versi non-standar protein histon, yang memiliki fungsi khusus dan mengikat DNA hanya dalam kondisi tertentu, seperti ketika DNA rusak dan perlu diperbaiki.

Histon asetiltransferase (***Histone acetyltransferases***): Disingkat HAT adalah enzim yang mentransfer kelompok asetil ke posisi tertentu pada ekor histon, mempromosikan keadaan kromatin "terbuka" dan aktivasi transkripsi.

Histon deasetilase (*Histone deacetylases*): Disingkat HDAC adalah enzim menghapus kelompok asetil, menghasilkan keadaan kromatin "tertutup" dan represi transkripsi.

Hipermetilasi (*Hypermethylation*): peningkatan tingkat metilasi DNA dalam populasi sel relatif terhadap referensi atau sampel normal; Dapat digunakan untuk menggambarkan nukleotida tertentu atau sekelompok nukleotida.

Hipometilasi (*Hypomethylation*): penurunan tingkat metilasi DNA dalam populasi sel relatif terhadap referensi atau sampel normal; Dapat digunakan untuk menggambarkan nukleotida tertentu atau sekelompok nukleotida.

Hipo/Hipermetilasi (Hypo/Hypermethylation): Peningkatan/ penurunan kadar metilasi normal.

I

IF: Singkatan dari initiation factors atau faktor inisiasi merupakan suatu protein yang membantu mengkatalisis inisiasi sintesis polipeptida. IF hanya ditemukan pada salah satu subunit ribosom, subunit 30S ribosom, yang merupakan 20 % dari ribosom yang sedang tidak terlibat dalam sintesis protein. Jumlah tiap faktor inisiasi cukup untuk mensintesis sebagian proporsi ribosom bebas, sehingga semua faktor-faktor ini harus digunakan secara berulang.

Ikan (*Fish*): jenis satwa yang seluruh atau sebagian hidupnya berada di dalam perairan (Undang-Undang Nomor 45 Tahun 2009 tentang Perikanan). Jenis ikan menurut definisi ini termasuk ikan bersirip (pisces), udang, rajungan, kepiting, dan sebangsanya (crustacea), kerang, tiram, cumi-cumi, gurita, siput, dan sebangsanya (mollusca), ubur-ubur dan sebangsanya (coelenterata), tripang, bulu babi, dan sebangsanya (echinodermata), kodok dan sebangsanya (amphibia), buaya, penyu, kura-kura, biawak, ular air, dan sebangsanya (reptilia), paus, lumba-lumba, pesut, duyung, dan sebangsanya (mammalia), rumput laut dan tumbuh-tumbuhan lain yang hidupnya di dalam air (algae); dan biota perairan lainnya.

***Imprinting*:** Lihat Perekaman atau Pencetakan.

Imunopresipitasi DNA termetilasi (*Methylated DNA Immunoprecipitation, Methyl-DIP* atau *MeDIP*): teknik yang digunakan untuk mengidentifikasi DNA yang termodifikasi melalui presipitasi dengan antibodi yang spesifik untuk 5mC dan diikuti oleh deteksi DNA yang dipresipitasi oleh PCR, hibridisasi ke *microarray* genom, atau sekuensing.

Imunopresipitasi kromatin (*Chromatin immunoprecipitation, ChIP*): Sebuah metode yang digunakan untuk mengidentifikasi protein yang terikat pada DNA dan urutan yang mereka gunakan menggunakan antibodi untuk memberi imunopresipitasi secara khusus pada protein yang diminati; Urutan DNA yang mengendap bersama protein dapat diidentifikasi dengan PCR, hibridisasi, atau sekuensing.

Interferensi RNA (***RNA interference*, RNAi**: pembungkaman gen pasca transkripsi yang dimediasi oleh rangkaian RNA kecil yang mampu menghibridisasi ke urutan mRNA target.

Intron: Urutan nukleotida dalam sel eukariot yang harus dipotong dari transkrip gen struktural supaya mengubah transkrip ke dalam molekul mRNA matang yang mengandung hanya urutan

pengkode yang dapat ditranslasi ke dalam urutan asam amino polipeptida. Intron (berasal dari kata *intervening sequences*) merupakan urutan penyela yang bukan pengkode yang menjadi ciri dari suatu gen eukariot.

K

Kariotipe (*Karyotype*): penampilan susunan kromosom sel somatik pada individu atau spesies (termasuk jumlah dan pengaturan serta ukuran dan struktur kromosom)

Kehilangan pencetakan (*Loss of imprinting*, LOI): aktivasi alel biasanya dibungkam oleh pencetakan genom; LOI menyebabkan kelebihan produk gen untuk diproduksi dan sering dikaitkan dengan tumorigenesis (pembentukan tumor).

Kelompok Polycomb (*Polycomb-group, PcG*): sekelompok protein yang berfungsi dalam modifikasi histon, mengikat histon, atau ikatan DNA yang memudahkan penindakan gen; Namanya berasal dari gen Polycomb *Drosophila melanogaster*.

Kelompok tritoraks (*Trithorax-group, trxG*): kelompok protein yang berfungsi dalam regulasi transkripsi, pemodelan ulang kromatin, dan aktivitas metiltransferase histon lisin yang memfasilitasi ekspresi gen; Dinamai untuk gen tritoraks *Drosophila melanogaster*.

Kembar identik (*Identical twins*): Dua organisme individu yang berasal dari zigot yang sama dan karena itu secara genetis identik atau sangat mirip. Profil epigenetik kembar identik yang tidak sesuai untuk penyakit adalah rancangan eksperimental yang unik karena menghilangkan perbedaan urutan DNA, usia, dan jenis kelamin dari pertimbangan.

Kode Histon (*Histone code*): hipotesis bahwa lokasi dan jenis modifikasi histon, melalui pemodelan kromatin dan/atau perekrutan faktor transkripsi, memprediksi efek dari modifikasi pada ekspresi gen.

Kodon (*Codon*): Urutan tiga basa berturut-turut dalam untai mRNA. Setiap kodon menentukan asam amino tunggal, meskipun beberapa asam amino dikodekan oleh banyak kodon.

Kompensasi dosis (*Dosage compensation*): mekanisme yang terlibat dalam menyamakan ekspresi gen yang dikodekan pada kromosom X antara kedua jenis kelamin; Beberapa contohnya adalah non aktivasi kromosom X pada mamalia betina, pengaturan ulang kromosom X pada lalat *Drosophila* jantan, dan represi parsial kedua kromosom X pada cacing *C. elegans*

hermaprodit.

Konversi bisulfat (*Bisulfite conversion*): Deaminasi basa sitosin bukan termetilasi oleh perlakuan dengan garam bisulfat (NaHSO3); basa 5mC resisten pada konversi bisulfat.

Kromatin (*Chromatin*): kompleks DNA, histon, RNA, dan protein lain yang membentuk dasar kromosom stuktural. Kromatin adalah kombinasi DNA dan histon, beberapa protein lain dan RNA yang mengikatnya.

Kromosom (*Chromosome*): Untaian panjang kromatin yang membentuk genom. Setiap spesies memiliki jumlah kromosom yang berbeda.

Kromodomain (*Chromodomain*): Motif 40-50 asam amino yang umum untuk protein yang berfungsi dalam pemodelan ulang kromatin; dapat berfungsi dalam mengikat DNA, RNA, dan protein; Sering mengikat histon termetilasi.

L

Lingkungan (*Enviroment*): Atau habitat merupakan suatu sistem yang kompleks tempat berbagai faktor berpengaruh timbal-balik satu sama lain. Lingkungan yang berada di luar atau sekitar mahluk hidup adalah jumlah total dari faktor-faktor non genetik yang mempengaruhi pertumbuhan dan reproduksi mahluk hidup. Lingkungan mencakup hal seperti tanah, cuaca, kelembaban, hama dan penyakit, intervensi manusia dan lain-lain.

LnCRNA: Lihat RNA bukan pengkode besar.

lncRNA: Kependekan *Long non-coding RNA* merupakan sebuah rantai RNA setidaknya sepanjang 200 basa yang tidak mengkode protein. Di antara berbagai fungsi, lncRNA bertindak sebagai panduan untuk menghubungkan protein satu sama lain dan ke lokasi tertentu dalam genom; menentukan sisi modifikasi epigenetik yang harus ditambahkan ke potongan DNA; dan bersihkan miRNA sehingga mereka tidak dapat mengikat mRNA. Lihat RNA bukan pengkode panjang .

M

Massa sel dalam (*Inner cell mass*, ICM): sel pluripotensi terletak di bagian dalam blastokista yang berkembang menjadi janin.

Meiosis: Pembelahan sel yang menghasilkan sel anakan dengan

jumlah kromosom separuh dari jumlah kromosom sel induk. Meiosis hanya dilakukan oleh sel kelamin atau sel-sel gamet. Meiosis adalah jenis pembelahan sel khusus yang menghasilkan sel telur dan sperma. Meiosis terdiri atas replikasi DNA diikuti oleh dua putaran pembelahan sel, menciptakan empat sel yang masing-masing mengandung setengah jumlah materi genetik sebagai sel asli. Rekombinasi genetik antara kromosom berpasangan terjadi sebelum pembelahan sel pertama, mengatur gen untuk memberikan masing-masing sel telur atau sperma gen yang unik.

Mencetak (*Imprinting*): Fenomena epigenetik di mana beberapa gen ditranskripsi dari hanya maternal, atau hanya paternal, kromosom, di beberapa atau semua sel.

Metabolisme (*Metabolism*): Keseluruhan rangkaian transformasi enzimatis molekul organik dalam sel hidup yang memecahkan molekul besar menjadi molekul kecil dan membentuk molekul besar dari molekul kecil. Metabolisme adalah reaksi kimia di dalam sel yang sangat terkoordinasi, mempunyai tujuan, dan memiliki kerjasama kompleks yang melibatkan berbagai multienzim.

Metabolit (*Metabolite*): Berbagai senyawa kimia yang mengambil bagian atau terbentuk di dalam reaksi enzimatis pada metabolisme. Dalam hewan, banyak metabolit diperoleh dari pencernaan makanan, sedangkan dalam tumbuhan hanya bahan awal dasar (karbondioksida, air, dan mineral) yang diperlukan.

5-metilsitosin (5-*methylcytosine*, 5mC): sebuah modifikasi epigenetik DNA yang biasanya terjadi pada dinukleotida CpG; Modifikasi 5mC biasa berkorelasi dengan represi ekspresi gen. 5-Metilsitosin. Pirimidin termodifikasi yang menjadi komponen lazim dari DNA tumbuh-tumbuhan dan hewan. Diketahui sampai 35 persen residu sitosin dari genom tumbuh-tumbuhan termetilasi menjadi 5-metilsitosin, gugusan metil terikat pada atom karbon nomor 5 dari cincin pirimidin. Gabungan ini tidak mempengaruhi cara molekul tersebut berikatan hidrogen dan pasangan-pasangan basa yang terbentuk oleh 5-metilsitosin dengan guanin adalah ekivalen kekuatannya dengan pasangan-pasangan basa yang terbentuk oleh sitosin. DNA eukariot memiliki 5-metilsitosin yang berdekatan dengan residu guanin pada rantai yang sama

5’CG3’
3’GC5’

Gugusan metil terbentuk pada saat modifikasi pasca replikasi. Proses metilasi ini diduga dilakukan oleh suatu enzim (metilase) yang beraksi hanya pada tempat-tempat yang setengah bermetil.

5'Me-CG3'
3' GC5'

Metilasi spesifik dapat diturunkan ke generasi berikutnya. Hal ini telah dibuktikan pada berbagai organisme. Karena kemampuan ini maka 5-metilsitosin memiliki peran kunci untuk pengendalian fungsi DNA organisme.

Metilasi tubuh (*Body methylation*): metilasi basa DNA di dalam urutan pengode dari gen tertranskripsi yang ditemukan di dalam eukromatin.

Metilasi *De novo* (*De novo methylation*): pembentukan metilasi DNA genom selama perkembangan embrio; pada mamalia, setelah DNA genom didemetilasi dalam zigot, Dnmt3a dan Dnmt3b metiltransferase memetilasi DNA antara implantasi dan gastrulasi embrio.

Metilasi DNA (*DNA methylation*): penambahan gugus metil sebagai sarana modifikasi DNA kimia. Metilasi DNA adalah sebuah modifikasi epigenetik yang dapat diturunkan dan dapat dibalikkan dimana suatu gugus metil secara kovalen ditambahkan ke urutan DNA, biasanya karbon ke 5 dari cincin pirimidin sitosin dalam dinukleotida CpG, walaupun urutan CpHpG dan CpHpH dapat dimetilasi pada tumbuhan. Secara sederhana metilasi DNA adalah modifikasi kovalen DNA mamalia yang terjadi melalui metilasi sitosin, biasanya dalam konteks dinukleotida CpG.

Metilasi Histon (*Histone Methylation*): Penambahan gugus metil (-CH) ke histon lisin atau residu arginin yang bersifat represif atau aktif tergantung pada residu dan posisinya.

Metiltransferase DNA (*DNA methyltransferase*): disingkat DNMT merupakan kelompok enzim yang mengkatalisis penambahan gugus metil pada basa nitrogen DNA; 5mC menambah gugus metil pada posisi karbon 5 dari basa sitosin; manusia menghasilkan DNMT1, memelihara metiltransferase, yang aktif pada sisi terhemimetilase, dan DNMT3a dan DNMT3b metiltransferase, yang berfungsi selama perkembangan embrio dan secara singkat setelah kelahiran. Enzim yang membentuk dan memelihara metilasi DNA menggunakan senyawa donor metil-kelompok atau kofaktor. DNMT utama mamalia adalah DNMT1, yang mempertahankan

keadaan metilasi di replikasi DNA, dan DNMT3a dan DNMT3b, yang melakukan metilasi *de novo*.

Metiltransferase Histon (*Histone methyltransferase*): satu kelas enzim yang menambahkan gugus metil ke residu histon tertentu; termasuk anggota N-metiltransferase histon-lisin dan N-metiltransferase histon-arginin.

Mikroba (*Microbe*): Mikroorganisme hewan dan tumbuhan. Mikroba adalah sebutan lain dari mikroorganisme. Mahluk hidup yang tergolong mikroba adalah semua organisme bersel tunggal : prokariot autotropik dan heterotropik (bakteri dan sianobakteri) serta eukariot autotropik dan heterotropik (alga dan protista fagotropik), termasuk virus.

Mikroorganisme (*Microorganism*): Mahluk hidup kecil, biasanya mikroskopik. Mikroorganisme adalah mahluk hidup kecil yang terlalu kecil untuk dilihat dengan mata telanjang. Termasuk dalam kelompok mahluk hidup ini adalah bakteri, jamur (ragi dan cendawan), protozoa, alga mikroskopik dan virus.

miRNA: Lihat RNA Mikro.

Mitosis: Tipe standar pembelahan sel, terdiri atas replikasi DNA diikuti oleh pembelahan sel tunggal, menciptakan dua sel yang masing-masing mengandung jumlah materi genetik yang sama dengan sel asli. Tidak ada rekombinasi genetik yang terjadi. Penggandaan kromosom sel eukariot terjadi di dalam sel somatiknya. Mitosis merupakan jenis pembelahan sel yang menghasilkan dua sel anakan. Setiap set kromosom identik dengan sel induknya. Pembelahan ini terjadi pada semua sel di tubuh selain sel gamet atau sel kelamin.

Modifikasi Epigenetik (*Epigenetic modification*): Modifikasi kromatin dan DNA yang memengaruhi fungsi genom tetapi tidak mengubah urutan DNA yang mendasarinya.

Modifikasi Histon (*Histone modification*): perubahan kovalen pasca-translasi menjadi residu histon, termasuk asetilasi lisin, metilasi dan ubikuityilasi, fosforilasi serin, metilasi arginin, dan lain-lain; masing-masing dikatalisis oleh satu atau lebih enzim pengubah protein, banyak di antaranya juga memiliki substrat nonhiston. Modifikasi histon merupakan penambahan pasca translasi atau pemindahan tanda epigenetik dari histon. Modifikasi histon merupakan modifikasi pasca translasi dari ujung *n* ekor protein histon yang berfungsi sebagai mode utama regulasi epigenetik.

Molekul (*Molecule*): Struktur kimia diskrit yang dibentuk oleh

kombinasi atom dari jenis yang sama atau berbeda. Molekul adalah gabungan dua atau lebih unsur melalui ikatan kimia. Molekul adalah kelompok atom diskrit yang bergabung melalui satu atau lebih pasangan elektron; Salah satu satuan dasar yang membentuk senyawa kimia; bagian terkecil dari senyawa kimia yang dapat melangsungkan reaksi kimia. Suatu gugus yang tergabung melalui ikatan kovalen, mempunyai sifat-sifat fisik dan kimiawi yang khas. Dalam kebanyakan senyawa kovalen, molekul terdiri dari gugus atom yang diikat oleh kovalen atau ikatan kovalen koordinat. Zat kovalen yang membentuk kristal makromolekul tidak memiliki molekul diskret (pada hakikatnya seluruh kristal adalah satu molekul). Demikian pula, senyawa ionik tidak mempunyai molekul, tetapi merupakan kumpulaan ion-ion yang bermuatan berlawanan.

mRNA: *Messenger Ribonucleic Acid* atau RNA utusan/duta merupakan jenis RNA yang mengkode protein. Tutup molekuler dan serangkaian basa A membantu mesin terjemahan mengubah urutan kodon mRNA menjadi urutan asam amino yang sesuai. RNA duta merupakan salah satu golongan utama RNA yang berfungsi sebagai cetakan yang digunakan oleh ribosom untuk melangsungkan proses translasi informasi genetik menjadi urutan asam amino protein. Urutan nukleotida mRNA bersifat komplementer dengan pesan genetik yang terkandung di dalam potongan spesifik rantai cetakan DNA. Sebuah sel eukariot dapat mengandung lebih dari 10^4 jenis molekul RNA, masing-masing menjadi satu jenis atau lebih rantai polipeptida.

Multipotensi (*Multipotency*): sifat sel induk yang menggambarkan kemampuan mereka untuk berdiferensiasi menjadi sel-sel turunan tertentu, tapi bukan keturunan lainnya; Contoh: sel punca hematopoietik dapat berdiferensiasi menjadi beberapa jenis sel darah, tapi tidak ke sel otot, sel kulit, atau sel dari garis keturunan lainnya.

Mutasi (*Mutation*): Dalam arti sempit merupakan perubahan dalam gen (intragenik). Mutasi ini penting dan menentukan keanekaragaman genetik yang mempengaruhi keanekaragaman hayati (biodiversitas). Mutasi menghasilkan perubahan dalam materi genetik.

N

ncRNA: Lihat RNA bukan pengkode.

Nonaktivasi X (*X-inactivation*): mekanisme kompensasi dosis di mana salah satu dari dua kromosom X di sel mamalia betina dibungkam secara epigenetik.

Nuklease (*Nuclease*): Enzim yang mengkatalis degradasi asam nukleat melalui pemecahan ikatan fosfodiester. Nuklease khas DNA disebut deoksiribonukelase (DNase) dan nuklease khas RNA disebut ribonuklease (RNase). Penggolongan nuklease dilakukan berdasarkan berbagai cara. Berdasarkan pada substratnya dikenal 3 kelompok nuklease, yaitu : ribonuklease, deoksiribonuklease, dan nuklease nonspesifik. Nuklease juga dapat digolongkan berdasarkan pada titik atau bagian rantai polimer yang dipotongnya, yaitu: eksonuklease dan endonuklease. Selain itu nuklease digolongkan juga berdasarkan cara pemotongan ikatan fosfodiester dari suatu nukleotida. Berdasarkan cara ini dikenal nuklease yang : menghasilkan 5'-nukleosida monofosfat (hidrolase a) dan menghasilkan 3'-nukleosida monofosfat (hidrolase b). Karena itu nuklease dapat diklasifikasikan sebagai suatu hidrolase a dan b, baik suatu endonuklease maupun eksonuklease.

Nukleosom (*Nucleosome*): unit ulangan struktur kromatin; Satu nukleosom terdiri dari 147 bp DNA yang dililitkan di sekitar oktamer protein termasuk dua molekul masing-masing histon inti H2A, histon H2B, histon H3, dan histon H4.

Nukleotida (*Nucleotide*). Disebut juga nukleosidafosfat merupakan nukleosida yang mengikat gugus fosfat pada posisi 5' gugus gula pentosa dengan ikatan ester. Ada 2 jenis nukleotida berdasarkan kandungan gula pentosanya yaitu ribonukleotida yang memiliki gugus gula ribosa dan nukleotida jenis deoksiribonukleotida yang memiliki gula deoksiribosa.

Nukleus (*Nucleus*): Kompartemen inti di dalam sebagian besar sel, dikelilingi oleh membran dan berisi kromosom sel plus protein dan RNA tertentu. Daerah berbeda dalam nukleus berspesialisasi dalam fungsi yang berbeda, seperti transkripsi gen.

O

Okazaki, Fragmen (*Okazaki Fragment*): Fragmen DNA kecil, 1.000-2.000 basa, dibuat melalui sintesis diskontinyu rantai induk antipararel. Fragmen ini disintesis dalam arah 5' ke 3' seperti reaksi polimerisasi nukleotida DNA, namun prosesnya berlangsung sebagian demi sebagian. Sintesis fragmen Okazaki

terjadi pada proses replikasi salah satu rantai DNA yang bersifat antipararel, sedangkan satu rantai lagi tumbuh terus menerus pada arah 5' ke 3'. Okazaki adalah nama ahli yang pertama kali memecahkan masalah mengenai arah pertumbuhan rantai DNA baru. Sebagaimana diketahui rantai DNA bersifat antipararel. Pada waktu DNA membentang selama replikasi, hanya satu rantai yang tumbuh terus menerus pada arah 5' ke 3'. Rantai satunya lagi terbentuk segmen demi segmen yang kemudian dihubungkan oleh kerja enzim. Proses ini ditunjukkan oleh R. Okazaki pada tahun 1968. Segmen DNA ini selanjutnya disebut fragmen Okazaki.

Operon: Kumpulan gen prokariot berdekatan dimana transkripsi secara terus menerus terkontrol; Satuan ekspresi genetik yang terdiri dari satu atau lebih gen sejenis dan deret operator serta promoter yang mengatur transkripsinya. Operon juga didefinisikan sebagai organisasi beberapa gen struktural yang ekspresinya dikendalikan oleh satu promoter yang sama.

Operator: elemen dasar yang ditemukan dalam prokariot yang mengikat secara ketat pada represor spesifik dan mengatur ekspresi gen-gen yang berdekatan atau merupakan urutan pendek DNA yang berinteraksi dengan protein represor untuk mengatur ekspresi gen atau sekelompok gen.

Organel (*Organelles*): Struktur bermembran yang dijumpai pada sel eukariot, organel mengandung enzim dan komponen lain yang dibutuhkan untuk fungsi sel khusus. Perincian masing-masing organel sel mahluk hidup dapat dilihat pada entri sel.

Organisme (*Organism*): Disebut juga jasad hidup merupakan susunan atau bagian dari mahluk hidup. Entri ini juga diartikan sebagai organ (bahagian) terkecil dari tubuh mahluk hidup. Istilah organisme berasal dari bahasa Yunani, organon, yang arti harafiahnya adalah alat atau mahluk hidup.

***Origin of Replication*:** Asal replikasi disingkat sesuai bahasa aslinya dengan *ori* merupakan tanda unik dalam replikon untuk memulai replikasi. Pada ORI terdapat kaitan antara protein pengikat DNA rantai ganda yang spesifik-rangkaian dengan seri rangkaian DNA berulang yang langsung.

P

PCR sensitif metilasi (*Methylation sensitive PCR, MSP*): teknik yang digunakan untuk menentukan status metilasi sekuens DNA spesifik dengan amplifikasi PCR dari cetakan yang diubah

oleh bisulfat dengan rangkaian primer yang berbeda yang membedakan DNA yang termodifikasi dan DNA yang tidak termetilasi (konversi C>T).

Pemanjangan primer nukleotida tunggal sensitif metilasi (*Methylation-sensitive Single-Nucleotide Primer Extension, Ms-SNuPE*): teknik yang digunakan untuk menentukan status konversi bisulfat basa target yang diikuti oleh pemanjangan primer dengan dCTP atau dTTP berlabel untuk membedakan DNA yang termetilasi dan tidak termetilasi.

Pembelahan sel (*Cell division*): Suatu proses di mana sel tunggal membelah menjadi dua. Diperlukan untuk mengganti sel-sel sekarat yang menjadi rusak, terinfeksi virus, atau mencapai akhir umurnya. Pembelahan sel yang berlebihan dapat menyebabkan masalah, termasuk kanker; pembelahan sel karena itu dikendalikan dengan sangat hati-hati.

Pembungkaman epigenetik (*Epigenetic silencing*): penekanan transkripsi atau ekspresi gen karena faktor epigenetik seperti RNAi, metilasi DNA, modifikasi histon, atau pemodelan ulang kromatin.

Perekaman (*Imprinting*): Disebut juga pencetakan adalah regulasi epigenetik di mana alel maternal dan paternal diwariskan secara berbeda serta diekspresikan karena modifikasi DNA *cis-acting* atau histon yang diwarisi dari kromosom parental. Pencetakan merupakan sebuah fenomena genetik dimana gen tertentu ditandai oleh modifikasi biokimia setelah konsepsi sehingga hanya salinan gen yang diwarisi dari salah satu orang tua yang diekspresikan sedangkan salinan gen yang dicetak dibungkam; misalnya, untuk gen tertentu hanya salinan yang diwarisi dari ayah yang akan diekspresikan.

piRNA: Lihat RNA yang berinteraksi Piwi

Plastisitas fenotipik (*Phenotypic plasticity*): kemampuan genotip untuk menghasilkan berbagai fenotipe sebagai respons terhadap perubahan lingkungan.

Pluripotensi (*Pluripotency*): sifat sel induk embrionis untuk berdiferensiasi menjadi sel dari tiga lapisan titik (endoderm, mesoderm, ektoderm); Sel pluripotensi lebih terdeferensiasi dari sel totipoten dan kurang terdiferensiasi dibandingkan sel multipotensi.

Polimorfisme panjang fragmen teramplifikasi peka metilasi (*Methylation - sensitive amplified fragment - length polymorphism*, MS-AFLP): Teknik yang biasa digunakan untuk menyaring variasi dalam metilasi DNA. Ini dapat

mengidentifikasi pola metilasi luas genom (*genomewide*) dengan mengganti enzim restriksi AFLP standar dengan enzim sensitif metilasi.

Posisi efek variegasi (*Position effect variegation*, PEV): pembungkaman variabel gen karena kedekatannya dengan heterokromatin.

Program ualng Epigenetik (*Epigenetic reprogramming*): Penghapusan dan pembentukan kembali metilasi DNA berikutnya dalam sel-sel embrionik. Ini pertama kali terjadi pada awal perkembangan embrionik (satu minggu) dan mempengaruhi setiap sel; pemrograman ulang kedua terbatas pada sel-sel benih primordial dan terjadi dalam minggu sepuluh hingga sebelas.

Protein: Molekul besar yang terdiri dari serangkaian asam amino dengan fungsi beragam: beberapa bersifat struktural, lainnya melakukan dan mengendalikan reaksi kimia, yang lain melawan infeksi. Bentuk unik dan sifat kimia protein menentukan molekul mana yang dapat diikatnya dan fungsi apa yang dapat dilakukannya.

Pulau CpG (*CpG islands*): Sekuen atau wilayah DNA kaya GC yang memiliki kepadatan tinggi dinukleotida CpG. Pulau atau kepulauan CpG adalah daerah DNA yang kaya dinukleotida CG memiliki panjang khas 300-3000 pb, terletak pada hulu daerah pengode gen, dan biasanya terlindung dari metilasi DNA. Pulau CpG merupakan sekelompok CpG (basa C yang berdekatan dengan basa G, dihubungkan oleh gugus fosfat, p) dekat dengan tempat awal transkripsi gen. 70% gen yang memiliki pulau CpG umumnya lebih aktif daripada 30% yang tidak memiliki struktur seperti itu.

R

Rekombinasi (*Recombination*): Suatu proses dimana, sebelum pembelahan sel pertama selama meiosis, kromosom yang diturunkan dari ibu dan ayah bertukar potongan-potongan DNA, menghasilkan kromosom hibrida yang diteruskan ke sel telur atau sel sperma yang dihasilkan.

Ribonucleic acid: Lihat RNA

RNA (*Ribonucleic acid*): Asam ribonukleat atau RNA mirip dengan DNA, kecuali bahwa ribosa, bukan deoksiribosa, adalah komponen gula dari masing-masing nukleotida; basa urasil (U) digunakan sebagai ganti T; dan itu bisa berada sebagai untai

tunggal. RNA melayani banyak fungsi di dalam sel, dari RNA *messenger* hingga RNA regulator.

RNA bukan pengkode (*Non-coding RNA*, ncRNA): Molekul RNA yang tidak mengandung pengkode protein potensial; ncRNA dapat sangat melimpah dan molekul RNA secara fungsional penting yang dapat mengekspresikan ekspresi gen epigenetik atau proses seluler lainnya, seperti organisasi dan penyambungan inti; Sebagian besar genom ditranskripsikan sebagai RNA bukan pengkode; Contohnya termasuk miRNA, siRNA, piRNA, lncRNA, transkrip antisense alami (NAT) dan RNA intergenik besar (lincRNAs).

RNA bukan pengkode besar (*Large non-coding* RNA): RNA bukan pengkode lebih besar dari 200 nukleotida; Dapat memiliki peran dalam regulasi epigenetik ekspresi gen.

RNA bukan pengkode panjang (Long non-coding RNA, lncRNA): RNA bukan pengkode yang setidaknya memiliki panjang 200 basa. lRNA di antaranya berfungsi sebagai panduan untuk menghubungkan protein satu sama lain dan ke lokasi tertentu dalam genom; menentukan modifikasi epigenetik mana yang harus ditambahkan ke potongan DNA mana; dan bersihkan miRNA sehingga mereka tidak dapat berikatan dengan mRNA.

RNA kecil (*Small RNA*): Sekelompok RNA termasuk mikroRNA (miRNA) dan RNA kecil yang mengganggu (siRNA) yang biasanya <25 nukleotida dan dapat memengaruhi ekspresi gen melalui degradasi target mRNA atau induksi metilasi pada sekuens DNA komplementer.

RNA kecil yang mengganggu (*Small interfering RNAs, siRNA*): RNA kecil (21-24 nukleotida/basa) yang berfungsi dalam pembungkaman gen, perakitan heterokromatin, dan RNA mengarahkan metilasi DNA.

RNA Mikro (***microRNA*, miRNA)**: Molekul RNA kecil (biasanya 21-23 nukleotida; sumber lain menyebut 19-24 nukleotida) yang berperan dalam mengatur ekspresi gen dengan menekankan translasi molekul mRNA secara transien atau dengan mengarahkan pembelahannya. miRNA dapat mengikat urutan pelengkap dalam mRNA dan mencegah penerjemahan protein dengan baik secara fisik memblokir mesin terjemahan dari mengakses mRNA atau dengan memicu penghancuran untai mRNA.

RNA pengaktif kecil (*Small activating RNA*, saRNA): miRNA yang dapat mengaktifkan ekspresi gen dengan mengikat

urutan promoter.

RNA Transfer (Transfer RNA, tRNA): Jenis RNA yang terlibat dalam terjemahan mRNA menjadi protein, masing-masing untai tRNA memiliki panjang sekitar 75-90 basa dan terlipat ke dalam struktur sekunder semanggi.

RNA yang berinteraksi Piwi (*Piwi-interacting RNA, piRNA*): kelas terbesar dari molekul RNA bukan pengkode kecil yang dinyatakan dalam sel hewan; PiRNA memiliki panjang 26-34 nukleotida dan membentuk kompleks protein RNA melalui interaksi dengan protein piwi; PiRNA berbeda dari miRNA dan siRNA pada kedua metode biogenesis dan fungsi, namun diketahui berperan dalam membungkam retrotransposon pada sel benih.

RRBS: Lihat Sekuensing bisulfat representasi tereduksi

S

saRNA: Lihat RNA pengaktif kecil .

Sekuensing bisulfat (*Bisulphite sequencing*): menentukan urutan DNA bisulfat terkonversi; dianggap sebagai analisis metilasi DNA.

Sekuensing bisulfat representasi tereduksi (*Reduced Representation Bisulphite Sequencing*, RRBS): Prosedur untuk analisis metilasi resolusi tunggal berbasis menggunakan sekuensing bisulfat DNA dari subbagian genom.

Sekuensing Generasi Berikut (*Next-Generation Sequencing*): Metode resolusi tinggi yang digunakan untuk menentukan bagian dari urutan nukleotida genom individu. Teknik ini menggunakan teknologi sekuensing DNA yang mampu memproses beberapa sekuens DNA secara paralel. Juga disebut sequensing paralel masif dan NGS.

Sel (*Cell*): Makhluk hidup mandiri, yang membentuk manusia dan organisme kompleks lainnya. Ada banyak jenis khusus yang berbeda, yang dikemas bersama untuk membentuk jaringan dan organ. Setiap sel dikelilingi oleh membran yang mengontrol molekul mana yang bisa bergerak masuk dan keluar; mengandung struktur yang berbeda, seperti inti (nukleus), mitokondria (yang menghasilkan energi sel) dan lainnya.

Sel benih dewasa (*Adult stem cell*): sel benih multipotensi yang ada pada jaringan berbeda; juga dikenal sebagai sel benih jaringan spesifik.

Sel induk (*Stem cell*): sel yang tidak berdiferensiasi yang mampu menghasilkan sel induk anak dengan mitosis atau berdiferensiasi ke dalam jenis sel khusus.

Sel induk embrio (*Embryonic stem cell, ES cell*): sel induk pluripotensi ditemukan di blastokista, massa sel dalam, dan embrio.

Sel benih pluripotensi terinduksi (*Induced Pluripotent Stem*, iPS Cells): sel yang berbeda yang diprogram ulang menjadi pluripotensi oleh ekspresi ektopik faktor pemrograman ulang seperti Oct3 / 4, Sox2, Klf4, dan c-Myc.

siRNA: Lihat RNA kecil yang mengganggu.

Situs CpG (CpG site): Situs Sitosin-fosfat-Guanosin adalah lokasi di dalam sekuens DNA tempat sitosin dan guanin muncul berurutan.

Stabilitas epigenetik (*Epigenetic stability*): persistensi modifikasi dalam ekspresi gen dan / atau penanda epigenetik yang memengaruhi ekspresi gen lintas generasi.

Suksinilasi histon (*Histone Succinylation*): Penambahan gugus suksinil ke residu lisin protein pada histon. Suksinilasi mengubah muatan lisin dari +1 ke -1 tetapi peran pastinya tetap tidak diketahui.

SUMOilasi histon ((*Hystone) SUMOylation*): SUMO adalah singkatan *Small Ubiquitin-like Modifier* atau pengubah seperti ubiquitin kecil; Penambahan protein Pengubah seperti Ubiquitin kecil(SUMO) menjadi protein target. Modifikasi ini terlibat dalam perdagangan protein ke nukleus di antara banyak proses lainnya.

T

Tanda epigenetik (*Epigenetic mark*): bagian modifikasi yang membawa sinyal epigenetik; Contohnya metilasi DNA, metilasi, asetilasi, fosforilasi, ubiquitinasi, dan penjumlahan histon. Tanda epigenetik merupakan modifikasi kimiawi DNA atau protein terkait kromatin. Modifikasi ini (misalnya metilasi sitosin atau C) berkontribusi pada pengendalian aktivitas gen tanpa mempengaruhi urutan nukleotida, "huruf" (A, T, C atau G) yang menulis pesan gen pada DNA.

Tepi pulau CpG (*CpG island shores*): Wilayah DNA yang terletak di pinggiran pulau CpG daripada di pulau itu sendiri. Mereka memiliki metilasi variabel dan telah diusulkan untuk diperkaya dalam perbedaan metilasi antara jenis jaringan atau antara

sampel normal dan kanker.

Terapi epigenetik (*Epigenetic therapy*): penerapan senyawa kimia, seperti penghambat DNA metiltransferase (misalnya 5-azasitidin, 5-aza-2'-deoksisitidin), untuk sasaran mekanisme pengaturan secara epigenetik pada pasien.

Totipotensi (*Totipotency*): Sifat sel telur yang telah dibuahi dan sel zigotik awal untuk berdiferensiasi menjadi sel embrio dan ekstra embrio.

Transgenerasi (*Transgenerational*): Istilah yang sering digunakan secara agak luas untuk menggambarkan semua dampak lingkungan yang dapat ditularkan dari satu generasi ke generasi berikutnya.

Transfer inti sel somatik (***Somatic cell nuclear transfer*, SCNT)**: transplantasi inti diploid dari sel somatik ke sel telur tanpa inti, meniru fertilisasi dan pengembangan potential secara buatan; SCNT digunakan untuk kloning reproduksi.

Transkripsi (*Transcription*): Proses pembentuk untai RNA komplementer dari cetakan DNA.

Translasi (Translation): Proses terjemahan di mana kode gen, yang dibawa dalam untai mRNA, diubah menjadi urutan asam amino tertentu, menghasilkan protein.

U

Ubikuitinasi Histon (*Histone Ubiquitination*): Penambahan satu atau sebuah rantai protein ubiquitin ke histon. Ubikuitinasi sering menyasar histon untuk degradasi tetapi dapat juga mengubah lokalisasi, konformasi, atau pengikatan.

Uniparental disomy: kondisi di mana keturunan mewarisi kedua salinan kromosom (atau segmennya) dari orang tua yang sama. Pencetakan genom dalam kondisi seperti itu dapat menyebabkan hilangnya ekspresi atau ekspresi alel yang menyimpang.

V

Varian histon (*Histone variants*): histon paralog yang bisa menggantikan protein histon inti utama dan mungkin memiliki fungsi pengatur gen yang berbeda; Juga dikenal sebagai

pengganti histon.

Virus: Organisme nonsel yang dapat memperbanyak diri bila berada dalam sel inang. Istilah ini juga berarti struktur supramolekul yang mengandung asam nukleat (DNA atau RNA) dan satu atau beberapa protein spesifik, kadang-kadang mengandung membran lipid. Virus biasanya bersifat parasit dan hanya mampu bereplikasi sendiri menggunakan mesin genetik dari sel inang. Oleh karena itu virus disebut parasit obligat dan sering disebut batas antara mahluk hidup dan benda mati.

Vitamin (*Vitamine*): Senyawa organik penting yang dibutuhkan dalam jumlah sedikit untuk membantu proses metabolisme berjalan normal. Umumnya vitamin tidak dapat disintesis oleh tubuh. Sebagian kecil vitamin dapat dibuat, namun hanya dalam jumlah sangat sedikit sehingga tidak dapat memenuhi kebutuhan tubuh. Oleh karena itu tubuh harus mendapatkan vitamin dari makanan yang dikonsumsi. Umumnya vitamin merupakan bagian dari struktur koenzim yang memegang peranan penting dalam menentukan keaktifan enzim.

W

Warisan epigenetik transgenerasi (*Transgenerational epigenetic inheritance*): Warisan orangtua-ke-anak dari perubahan yang diinduksi lingkungan dalam program epigenetik, tanpa paparan langsung anak. Istilah 'transgenerasi' sering digunakan secara agak luas untuk menggambarkan semua dampak lingkungan yang dapat ditularkan dari satu generasi ke generasi berikutnya. Namun, penting untuk membedakan efek orangtua (atau antar generasi), seperti dampak paparan dalam rahim terhadap efek tertentu. lingkungan nutrisi, hormonal, atau stres/toksin pada embrio yang sedang berkembang dan *germline*-nya (yang pada akhirnya akan menghasilkan cucu), dari efek transgenerasi yang benar-benar ditemukan dalam generasi yang tidak terpapar sinyal awal atau lingkungan yang memicu perubahan.

X

Xist: Transkrip spesifik yang tidak aktif; RNA *non-coding* yang ditranskripsi dari pusat inaktivasi X (*Xic*) yang mengikat

seluruh kromosom yang ditranskripsi untuk menengahi inaktivasi kromosom X pada plasenta mamalia.

Z

Zigot (*Zygote*): sel totipoten yang dihasilkan dari gabungan oosit dan gamet sperma. Zigot merupakan sel tunggal diproduksi ketika sel telur dibuahi dengan bergabung dengan sel sperma. Zigot membelah dengan mitosis untuk menghasilkan embrio dua sel.

INDEKS

A

Alel:
Analisis restriksi bisulfat kombinasi:
Antipararel:
Apoptosis:
Asam Deoksiribonukleat:
Asam Nukleat:
Asam Ribonukleat:
Asetilasi histon:
Asetiltransferase Histon:
Asam amino:

B

Bakteri;
Blastosit:
Bromodomain:
Budidaya Perairan:

C

ChIP:
ChIP-on-chip:
ChIP-Seq:
COBRA:

D

Daerah DNA termetilasi secara berbeda*:*
DMR:
Deoxyribonucleic acid: DNA:
Deasetilase Histon:
Diferensiasi sel:
DNA berulang:
Dinukleotida:
Dinukleotida CpG:
DNA:
Dnmt:
Dnmt1:
Dnmt3a:
Dnmt3b:
Dogma Sentral:
Domain:

E

EF:
Ekson (*Exon*):
Ekspresi gen:
Elemen Transposabel:
Embrio:
Enhancer:
Enzim:
Epialel:
Epigenetik:
Epigenesis:
Epigenetika:
Epigenom:
Epimutasi :
Eukromatin:
Evolusi:

F

Fenotip:
Faktor Transkripsi:

G

Gamet:
Gen:
Genom:
Gen penekan tumor:
Genotip:
Gugus asetil:
Gugus metil :

H

HDAC:
Heritabilitas:
Heterokromatin fakultatif:
Hemimetilasi:
Heterokromatin:
5-hidroksimetilsitosin:
5hmc:
Heterokromatin konstitutif:
Histon:
Histon asetiltransferase:
Histon deasetilase:
Hipermetilasi:
Hipometilasi:

I

ICM:
IF:
Ikan:
Imunopresipitasi DNA termetilasi :
Imunopresipitasi kromatin:
Interferensi RNA:
Intron:
iPS Cells:

K

Kehilangan pencetakan:
Kelompok Polycomb:
Kelompok tritoraks:
Kembar identik:
Kode Histon:
Kodon:
Kognisi:
Kompensasi dosis:
Konversi bisulfat:
Kromatin:
Kromosom:
Kromodomain:

L

Lingkungan:
LnCRNA:
lncRNA:
LOI:

M

Massa sel dalam:
MeDIP:
Meiosis:
Mencetak:
Metabolisme:
Metabolit:
5-metilsitosin:
5mC:
Methyl-DIP:
Metilasi histon:
Metilasi tubuh:
Metilasi *De novo*:
Metilasi DNA:
Metiltransferase DNA:
Metiltransferase Histon:
Mikroba:
Mikroorganisme:
miRNA:
Mitosis:
Modifikasi Epigenetik
Modifikasi histon:

Molekul:
mRNA:
MS-AFLP:
Ms-SNuPE:
Multipotensi:
Mutasi:

N

ncRNA:
NGS:
Nonaktivasi X:
Nuklease:
Nukleosom:
Nukleotida:
Nukleus:

O

Okazaki, Fragmen:
Operon:
Operator:
Organel:
Organisme:
Origin of Replication:
Ori:

P

PcG:
PCR:
PCR sensitif metilasi:
PCR, MSP:
PCR waktu nyata:
Pemanjangan primer nukleotida tunggal sensitif metilasi:
Pembelahan sel:
Pembungkaman epigenetik:
Pencetakan:
Perekaman:
PEV:
piRNA:
Plastisitas fenotipik:
Pluripotensi:
Polimorfisme panjang fragmen teramplifikasi peka metilasi:
Posisi efek variegasi:
Program ulang Epigenetik:
Promoter:
Protein:
Pulau CpG:

R

Rekombinasi:
Ribonucleic acid:
RNA:
RNA bukan pengkode:
RNA bukan pengkode besar :
RNA bukan pengkode panjang:
RNA kecil:
RNA kecil yang mengganggu:
RNAs:
RNA Mikro:
RNA pengaktif kecil:
RNA Transfer:
RNA yang berinteraksi Piwi:
RRBS:

S

saRNA:
SCNT:
saRNA:
Sekuensing bisulfat:
Sekuensing bisulfat representasi tereduksi:
Sekuensing generasi berikut:
Sel:
Sel benih dewasa:
Sel induk:
Sel induk embrio:
Sel benih pluripotensi terinduksi:

siRNA:
Situs CpG:
Stabilitas epigenetic:
Suksinilasi histon:
SUMOilasi histon:

T

Tanda epigenetic:
Terapi epigenetic:
Tepi pulau CpG:
Totipotensi:
Transfer inti sel somatik:
Transkripsi:
Transkripsi balik:
Transgenerasi:
Translasi:
Transposon:
tRNA:

U

Ubikuitinasi histon:
Uniparental disomy:

W

Warisan epigenetic transgenerasi:

V

Varian histon:
Virus:
Vitamin:

X

Xist:

Z

Zigot:

BIOGRAFI PENULIS

Sutiman B. Sumitro adalah guru besar bidang Biologi Sel pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Brawijaya (UB) di Malang. Profesor kelahiran 11 Maret 1954 di Yogyakarta ini, menamatkan pendidikan sarjana Biologi serta magister Sains dan Teknologi dari Universitas Gadjah Mada masing-masing pada 1978 dan 1984. Menyelesaikan pendidikan doktor bidang Biologi Sel dari *Graduate School of Biology*, *Nagoya University* di Jepang tahun 1989 serta mengikuti Pasca Doktor di *Department Pathology Mie University* Jepang pada bidang ilmu Teknologi Observasi Selular periode 1991-1992. Prof. Sutiman aktif menulis artikel dan buku. Tercatat hingga saat ini lebih dari dua ratusan artikel nasional dan internasional yang telah dipublikasi oleh beliau. Beberapa buku telah diterbitkan baik oleh penerbit UB Press, maupun penerbit lainnya. Selain itu Prof. Sutiman tercatat memiliki beberapa paten atas hasil karyanya. Profesor yang telah membimbing ratusan hingga ribuan lulusan dari berbagai perguruann tinggi ini merupakan Dekan FMIPA di Universitas Islam Malang periode 1992-1994, dekan FMIPA di UB periode 1994-2000 serta dekan Fakultas Sains dan Teknologi di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang periode 2007-2009 dan 2009-2013. Alamat email di sutiman@ub.ac.id.

Ambariyanto adalah guru besar pada Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan Universitas Diponegoro di Semarang. Prof. Dr. Ir Ambariyanto MSc., meraih gelar master di bidang *Ocean Sciences* dari *University of Wales*, Bangor, U.K., sedangkan gelar Ph.D *Marine Ecology* diraihnya di *University of Sydney*, Sydney, Australia pada tahun 1996. Prof. Ambariyanto lahir pada 13 April 1961. Beliau aktif melakukan penelitian dan publikasi. Kerjasama penelitian dilakukan baik dengan peneliti nasional maupun internasional. Ratusan artikel telah dipublikasi baik pada jurnal nasional dan terutama jurnal internasional. Prof. Ambariyanto adalah wakil rektor bidang riset dan inovasi periode 2015-2019 dan periode 2019-2023. Alamat yang bisa dihubungi adalah ambariyanto.undip@gmail.com.

A.H.A. Toha adalah dosen Universitas Papua kelahiran Tomia, Sulawesi Tengara, pada 6 Juli 1968. Menamatkan pendidikan S1 di Fakultas Perikanan Universitas Sam Ratulangi tahun 1993, lulus S2 dari program studi kimia di Institut Teknologi Bandung pada 1998 dan menyelesaikan pendidikan doktor Biologi di Universitas Brawijaya tahun 2016. Tahun 2019-2020 mengikuti pascadoktor di Universitas Diponegoro. Dosen perikanan ini merupakan *Founder* Laboratorium Genetika UNIPA dan *co-founder Indonesian Biodiversity Research Center* yang berkedudukan di Bali. Hamid Toha aktif melakukan penelitian yang dibiayai oleh pendidikan tinggi melalui beberapa *skim* hibah kompetitif sejak 2002 hingga 2018. Selain itu melakukan penelitian kerjasama internasional sebagai peneliti senior dan *principal investigator* yang didanai oleh *The United States Agency for International Development*. Sejak 2014, Hamid Toha aktif memberikan pelatihan Genetika Molekuler dasar di berbagai universitas di Indonesia. Selain itu aktif menulis artikel untuk jurnal nasional dan internasional serta buku yang diterbitkan oleh penerbit nasional. Hamid Toha dapat ditemui pada alamat h.toha@unipa.ac.id.