

---

# Genom Mitokondria

(MITOCHONDRIAL GENOME)

I NENGAH WANDIA

*Laboratorium Anatomi Veteriner,  
Bagian Anatomi Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan  
Universitas Udayana, Jalan P.B. Sudirman, Denpasar 80232*

## ABSTRAK

Genom mitokondria (mtDNA) adalah molekul DNA unting rangkap berbentuk sirkuler dengan ditemukan tiga belas gen penyandi protein, dua gen rRNA, dan dua puluh dua gen tRNA. MtDNA memiliki laju mutasi yang tinggi, diturunkan hanya oleh induk betina ke anak, dan tidak mengalami rekombinasi. MtDNA telah banyak digunakan sebagai penanda molekul untuk studi genetika populasi, penelusuran asal-usul, dan pelacakan beberapa penyakit degeneratif, penuaan, serta kanker.

Kata kunci: Mitokondria, mtDNA

*J Vet 2001 2 (4) : 131 - 137*

## ABSTRACT

Mitochondrial genome (mtDNA) is a circular double stranded DNA molecule which is composed of thirteen protein coding genes, two rRNA genes, and twenty two tRNA genes. It has a high mutation rate, strictly maternally inherited, and showed no recombination during its replication. MtDNA has been widely used as molecular marker in population genetics, genealogical assessment, and tracking some degenerative diseases, aging, and cancer.

Key words: Mitochondria, mtDNA

*J Vet 2001 2 (4) : 131 - 137*

## PENDAHULUAN

Berkembangnya biologi molekul dan teknik DNA rekombinan menjadikan DNA inti dan mitokondria semakin banyak dapat diungkapkan. Sejalan dengan itu, penggunaan kajian genetika molekul telah mulai banyak dilakukan dalam dunia genetika populasi.

Genom mitokondria akhir-akhir ini sering dijadikan alat dalam genetika populasi seperti penelusuran perjalanan kolonisasi populasi, pemisahan biogeografi populasi, hubungan filogeni, dan penelusuran asal-usul hewan (Hayashi *et al.*, 1995; Harihara *et al.*, 1996; Ming, 1999; Perwitasari-Parajallah, 1999). Selain itu, beberapa penyakit degeneratif, penuaan, dan kanker sering diimplikasikan dari kerusakan mitokondria (Wallace, 1999). Cukup strategisnya keberadaan genom mitokondria menyebabkan biologi mitokondria perlu dipahami secara lebih mendalam. Dalam tulisan berikut akan dipaparkan lebih banyak mengenai struktur genom mitokondria.

### Asal Mitokondria

Mitokondria adalah salah satu organel sel. Mitokondria muncul lebih dari satu juta tahun yang lalu pada suatu bakteri yang berkerabat dekat dengan alfa proteobakteri, dan masuk ke dalam suatu sel eukariot. Endosimbiosis ini menguntungkan kedua belah pihak baik bakteri maupun sel eukariot. Simbiosis ini terus berlanjut dan sekarang ini mitokondria merupakan sesuatu yang sangat esensial bagi sel eukariot (Page dan Holmes, 1998).

### Struktur Mitokondria

Mitokondria merupakan struktur terbesar dalam sitoplasma sel. Jumlah mitokondria dalam satu sel bervariasi dari ratusan sampai ribuan tergantung

kebutuhan sel terhadap energi. Ukuran dan bentuk mitokondria berbeda-beda, beberapa di antaranya hanya berdiameter beberapa ratus milimikron dengan bentuk globular, sedangkan yang lain, diameternya mencapai satu sampai tujuh mikron berbentuk filamen. Mitokondria tersusun atas dua membran yaitu membran luar dan dalam yang masing-masing merupakan lapisan molekul lipoprotein. Membran dalam membentuk lekukan atau krista yang menjorok ke dalam matriks. Komponen rantai pernapasan yang berhubungan dengan fosforilasi oksidatif terdapat dalam membran dalam mitokondria. Enzim-enzim yang terlibat pada siklus asam sitrat terletak dalam matriks (Guyton, 1996).

### Fungsi Mitokondria

Mitokondria sering disebut sebagai pembangkit energi dalam sel. Enzim oksidatif pada membran dalam dan enzim siklus asam sitrat dalam matriks mitokondria bersama-sama akan mengoksidasi residu asetil sehingga terbentuk karbondioksida dan air. Energi yang terlepas dari oksidasi ini akan digunakan untuk mensintesis bahan berenergi sangat tinggi yakni adenosin trifosfat (ATP). ATP ini, selanjutnya, dikeluarkan dari mitokondria ke sitosol untuk digunakan oleh sel sebagai sumber energi untuk berbagai aktivitasnya (Guyton, 1996; Murray *et al.*, 1997; Wallace, 1999).

### Genom Mitokondria

Tidak semua unting asam deoksiribonukleat (DNA) berada dalam inti sel. DNA juga ditemukan di dalam suatu organel sel, mitokondria. DNA mitokondria (mtDNA) yang terletak dalam matriks organel ini dinyatakan sebagai genom mitokondria. MtDNA dalam organisme uniseluler bervariasi dalam ukuran,



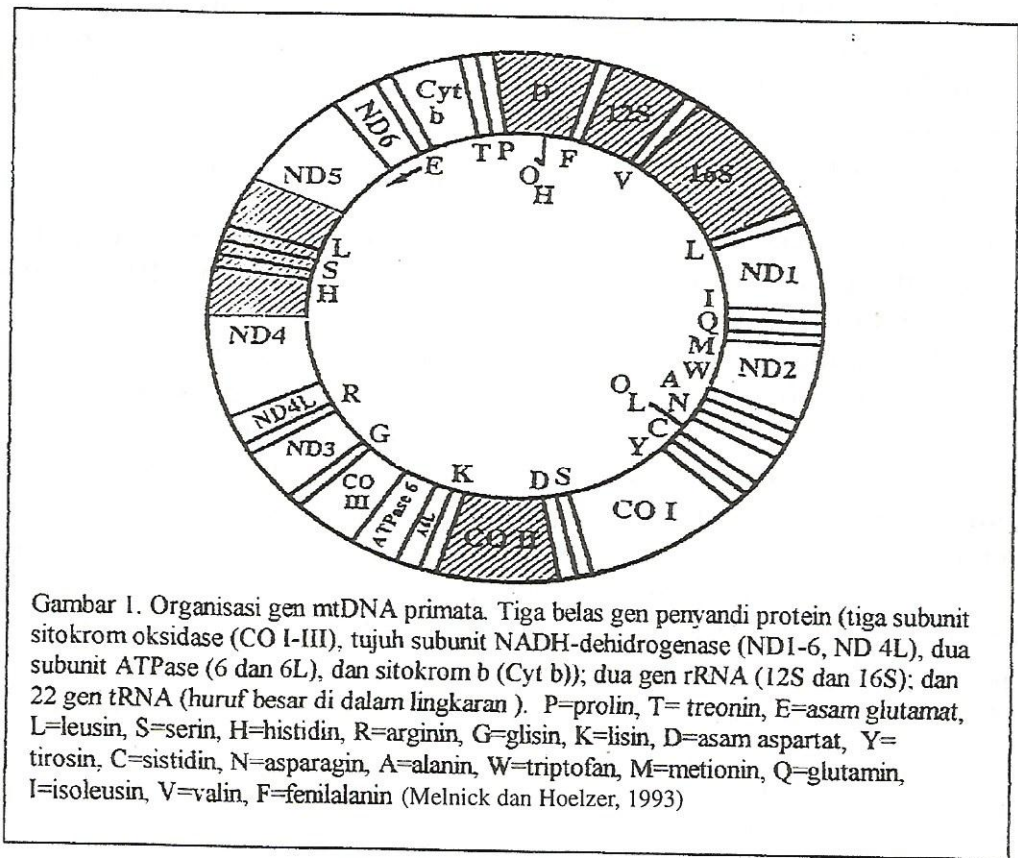
bentuk, dan susunan gennya. Sedangkan, mtDNA pada organisme lebih tinggi, strukturnya sangat seragam. Genom mitokondria tidak memiliki *intron* atau *spacer* antar gen dan bahkan ada gen yang saling tumpang tindih (Verma, 1990).

MtDNA terdapat dalam jumlah yang melimpah dalam sel. Studi beberapa ahli menunjukkan bahwa jumlah mtDNA kopi pada vertebrata adalah  $10^3$ - $10^4$  molekul/sel somatik. Oosit besar memiliki ratusan sampai ribuan mtDNA kopi (Clayton, 1991; Hillis *et al.*, 1996).

**Peta Genom Mitokondria Mamalia**

Pada hewan multiseluler, genom mitokondria adalah molekul DNA unting rangkap (*double-stranded DNA molecule*) berbentuk sirkuler dengan panjang basa 15,7 sampai 19,5 kb (Mignotte *et al.*, 1990; Hoelzel dan Dover, 1991). Pada sebagian besar mamalia, mtDNA memiliki panjang basa sekitar 16 kb (Verma, 1990; Page dan Holmes, 1998). Pengamatan selama ini

terhadap jumlah gen pada mitokondria metazoa seperti pada vertebrata dan *Drosophila spp.* tampaknya tidak bervariasi. Hal serupa juga ditemukan Farajallah *et al.*, (1999) pada labi-labi (*Dogania subplana*). Genom mitokondria tersusun dari dua unting DNA yaitu unting luar disebut sebagai *heavy (H) strand* dan unting dalam disebut *light (L) strand*. Karakter yang mencolok dari organisasi gen genom mitokondria (Gambar 1) adalah kepadatan gen yang tinggi dengan pengecualian pada daerah dimana awal replikasi dari unting berat (*H strand*) mtDNA terjadi (daerah *D-loop*). Gen yang ditemukan pada mitokondria yaitu 13 gen penyandi protein (3 subunit sitokrom oksidase (CO I-III), 7 subunit NADH-dehidrogenase (ND 1-6 dan ND 4L), 2 subunit ATP-ase (6 dan 6L), dan sitokrom b (Cyt b)); 2 gen rRNA (12S dan 16S); dan 22 gen tRNA (Melnick dan Hoelzer, 1993).





Daerah penyandi (*coding*) meliputi 90% dari seluruh genom mitokondria, dan sisanya 10% merupakan daerah bukan penyandi (*non coding*). Pada mamalia, daerah bukan penyandi meliputi daerah bukan penyandi utama yang merupakan tempat awal replikasi H strand ( $O_H$ ) dan transkripsi awal dari kedua unting. Daerah bukan penyandi utama terletak pada wilayah *displacement-loop* (*D-loop*). Bagian lainnya adalah daerah bukan penyandi segmen minor yaitu tempat awal replikasi L strand ( $O_L$ ) yang terletak pada gugus gen tRNA antara gen CO I dan ND 2 (Hoelzel dan Dover, 1991; Horai *et al.*, 1991; Ghivizzani *et al.*, 1993).

Sifat yang berbeda dari mitokondria DNA hewan adalah masih dipertahankannya rantai primer pada daerah replikasi awal unting berat (*H strand*). Ini menimbulkan pergeseran unting berat induk (*H strand*) dan terjadilah struktur baru berlapis tiga yang diistilahkan sebagai *displacement loop* (*D-loop*). Dalam mtDNA manusia ditemukan tiga rantai *D-loop* dengan ujung 5' terpetakan pada tempat yang berbeda-beda dan ujung 3' terpetakan pada deretan yang sama. Sedangkan pada mtDNA mencit terdapat lima rantai *D-loop* dengan ujung 5' dari empat rantai terpetakan pada deretan yang sama sedangkan ujung 5' rantai kelima terpetakan lebih panjang sekitar 80 nukleotida. Ujung 3' rantai *D-loop* mtDNA mencit panjangnya bervariasi (Doda *et al.*, 1981).

Pada hewan vertebrata, daerah kontrol bukan penyandi mtDNA terletak antara gen tRNA<sup>Pro</sup> (tRNA<sup>Glu</sup> pada bangsa burung) dan tRNA<sup>Phe</sup> serta merupakan awal dari replikasi rantai berat dan transkripsi mtDNA. Daerah ini dibagi tiga bagian. Daerah bagian tengah sangat konservatif (*central conservative region* (CCR)) dan merupakan tempat pengaturan replikasi. Daerah bagian

kanan dari CCR sampai gen tRNA<sup>Phe</sup> atau sekuen yang dekat dengan ujung 5' *D-loop* mtDNA mengandung promotor rantai berat (HSP: *Heavy Sequence Promoter*) dan promotor rantai ringan (LSP: *Light Sequence Promoter*) yang berfungsi untuk inisiasi transkripsi rantai berat dan ringan. Selain itu, di daerah ini juga ditemukan daerah *Conservative Sequence Blocks* (CSB 1-3) dan daerah *repeat tandem*. CSB diduga sebagai inisiasi replikasi rantai berat. Daerah bagian kiri dari CCR sampai gen tRNA<sup>Pro</sup> atau sekuen yang dekat dengan ujung 3' *D-loop* mtDNA ditemukan daerah *Termination Associated Sequence* dan daerah *repeat tandem* (Mignotte *et al.*, 1990; Clayton, 1991; Hoelzel, 1993; Douzery dan Randi, 1997).

#### Hubungan Inti dengan Mitokondria

Tanda utama inti sel mengontrol mitokondria adalah adanya transportasi protein yang disandi oleh inti ke dalam mitokondria. Penetrasi protein melewati membran dalam mitokondria membutuhkan potensial elektrokimia dan memerlukan pemecahan ATP di luar membran dalam. Sebagian besar protein yang dimasukkan ke dalam mitokondria melalui urutan signal pendek. Jika sekuen signal ini dihilangkan maka transportasi protein terhenti. Demikian pula, pemasukan protein ke dalam mitokondria diatur oleh reseptor transportasi mitokondria. Telah dilaporkan pula bahwa terjadi transportasi tRNA yang dikode oleh inti ke dalam mitokondria karena kurangnya tRNA genom mitokondria untuk memenuhi kebutuhannya. Namun, mekanisme transportasi ini belum diketahui (Verma, 1990).



### Karakter DNA Mitokondria

Pada mamalia, DNA mitokondria diturunkan hanya oleh induk betina melalui sitoplasma sel telur. Selain itu, mtDNA tidak mengalami rekombinasi serta berkembang sepuluh kali lebih cepat dari DNA inti. Hal ini membawa mtDNA sebagai alat studi yang sangat penting dalam ilmu genetika populasi molekul dan sistematika terutama yang berhubungan dengan filogeni. Walaupun demikian, mtDNA bukanlah representasi untuk studi *nuclear family* (Bennett *et al.*, 1995). Dalam studi rekonstruksi filogeni dan biogeografi suatu populasi, pohon filogeni yang diturunkan dari data mtDNA lebih merupakan sebuah *gene tree* yang mungkin tidak selalu mencerminkan *species tree* (Melnick dan Hoelzer, 1993). Sifat lain yang membedakan mtDNA dengan DNA inti adalah mtDNA memiliki kode genetik sedikit berbeda seperti: kodon UGA yang merupakan kodon universal berhenti diterjemahkan triptofan pada mitokondria; AUA (kodon universal isoleusin) diterjemahkan metionin pada mitokondria; AGR (R= basa purin, kodon universal arginin) diterjemahkan berhenti pada mitokondria; dan UGA (kodon universal berhenti) diterjemahkan *selenocystein* pada mitokondria (Page dan Holmes, 1998).

Perubahan sekuen mtDNA hewan meliputi empat hal pokok yaitu pengaturan ulang sekuen, penyisipan, pelepasan, dan substitusi nukleotida. Evolusi cepat mtDNA menimbulkan keragaman yang tinggi pada sekuen mtDNA intraspesies. Substitusi nukleotida pada mtDNA hewan yang lima sampai sepuluh kali lebih cepat dari DNA inti kopi tunggal merupakan penyebab polimorfisme baik antar spesies (interspesies) atau antar individu dalam satu spesies (intraspesies). Mutasi titik

juga sering ditemukan di antara gen yang homolog pada mtDNA mamalia. Sebagian besar mutasi ini merupakan mutasi sinonim atau mutasi bisu yaitu mutasi pada kodon tanpa mengubah struktur protein yang diekspresinya. Laju substitusi sinonim diduga sebesar  $4,7 \times 10^{-8}$  per lokus per tahun dan nilai ini sepuluh kali lebih tinggi dari yang terjadi pada pseudogen inti. Substitusi sinonim kodon mtDNA berkembang tiga sampai empat kali dari laju substitusi bukan sinonim. Di antara substitusi sinonim ini, substitusi transisi lebih banyak dari transversi. Gen tRNA dan rRNA mtDNA mengalami perubahan agak lambat tetapi tetap lebih cepat dari pasangannya di inti sel (Verma, 1990; Hoelzel dan Dover, 1991).

Daerah bukan penyandi mtDNA mengalami frekuensi substitusi hampir sama dengan frekuensi substitusi sinonim pada kodon gen penyandi protein. Daerah mtDNA yang paling variabel untuk pelepasan dan penyisipan adalah di daerah kontrol (*D-loop*). Panjang daerah ini bervariasi pada hewan antara 200 sampai 4100 pasangan basa. Telah terbukti bahwa proses *slippage* terjadi pada daerah kontrol hewan primata dan sejenis ikan paus. Pada manusia, laju substitusi daerah *D-loop* diduga 2,8 sampai 5,0 kali dari laju substitusi daerah lain mtDNA (Hoelzel dan Dover, 1991).

### KESIMPULAN

Mitokondria merupakan organel sel semiotonom dalam kerjanya dan sangat esensial sebagai penopang kebutuhan energi untuk berbagai aktivitas sel.

Molekul DNA mitokondria (mtDNA) metazoa berunting rangkap, berbentuk sirkuler, dan organisasi gennya sangat



kompak yang tersusun atas 13 gen penyandi protein (tiga subunit sitokrom oksidase (CO I-III), tujuh subunit NADH-dehidrogenase (ND 1-6 dan ND 4L), dua subunit ATPase (6 dan 6L), dan sitokrom b (Cyt b)); dua gen rRNA (12S dan 16S); dan 22 gen tRNA.

Genom mitokondria terdapat dalam jumlah yang banyak di setiap sel terutama sel telur, diturunkan hanya oleh induk betina ke anak, tidak mengalami rekombinasi, dan laju mutasinya yang relatif lebih cepat dari genom inti (DNA inti).

#### DAFTAR PUSTAKA

- Bennett, B.T., C.R.Abee, and R. Henrickson.** 1995. Nonhuman Primates in Biomedical Research. Biology and Management. Academic Press. San Diego. New York.
- Clayton, D.A.** 1991. Nuclear godgets in mitochondrial DNA replication and transcription. *Foends. Biol. Sci.* 16: 107-111.
- Doda, J.N., C.T.Wright, and D.A.Clayton.** 1981. Elongation of displacement loop strand in human and mouse mitochondrial DNA is arrested near specific template sequences. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* Vol. 78, Number 10:6116-6120.
- Douzery, E.E. and E. Randi.** 1997. The mitochondrial control region of *Cervidae*. Evolutionary patterns and phylogenetic content. *Mol. Biol. Evol.* 14 (11): 1154-1166.
- Farajallah, A., B. Suryobroto, R. Herlina, D. P.Farajallah, and O. Takenaka.** 1999. The complete nucleotide sequence of malayan soft-shell turtle, *Dogania subplana*, mitochondrial genome. *Asian Science Seminar on Biodeversity: Message from Primatology.* July 26-August 6. Primate Research Institute, Kyoto University, Inuyama, Aichi, Japan. : 185-186.
- Ghivizzani, S.C., S.L.D.Mackay, C.S.Madsen, P.J.Laipis, and W.W.Hauswirth.** 1993. Transcribed heteroplasmic repeated sequences in the porcine mitochondrial DNA D-loop region. *J. Mol. Evol.* 37: 36-47.
- Guyton, A.C.** 1996. Textbook of Medical Physiology. Buku Ajar. Fisiologi Kedokteran. Edisi 7. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Hillis, D.M., C.Moritz, and B.K. Mable.** 1996. Molecular Systematics. Second Ed. Sinauer Associates, Inc. Publishers. Sunderland, Massachusetts USA.
- Hoelzel, A.R.** 1993. Evolution by DNA turnover in the control region of vertebrate Mitochondrial DNA. *Current Opinion Genetics and Development* (3): 891-895.
- Hoelzel, A.R. and G.A.Dover** 1991. Molecular Genetic Ecology. Oxford University Press. New York.
- Harihara, S., Y. Kawamoto, B. Suryobroto, K. Omoto, and O. Takenaka** 1996. Differentiation of mitochondrial types in Sulawesi macaques. In *Variations in the Asian Macaques*. T Shotake and K. Wada (eds). Tokai University Press. Tokyo.: 67-88.

- Hayashi, S., K. Hayasaka, O. Takenaka, and S. Horai 1995. Molecular phylogeny of gibbons inferred from mitochondrial DNA sequences: Preliminary report. *J. Mol. Evol.* 41: 359-365.
- Horai, S. 1991. Mitochondrial DNA and human evolution. *Progress in Neuropathology*. Vol. 7:9-17.
- Melnick, D.J. and G.A.Hoelzer 1993. What is mtDNA good for in the study of primate evolution? *Evolutionary Anthropology. Issues, News, and Reviews*. A division of John Wiley dan Sons, Inc. Vol. 2, Number 1: 1-10.
- Mignotte, F., M.Gueride, A.M. Champagne, and J.C. Mounolou 1990. Direct repeat in the non-coding region of rabbit mitochondrial DNA. Involvement in the generation of intra- and inter-individual heterogeneity. *Eur. J. Biochem.* 194: 561-571.
- Ming, LI 1999. MtDNA cytochrome B sequences and intra-specific divergence among populations of Sichuan snub-nosed monkeys (*Rhinopithecus roxellanae*). In *AISIAN SCIENCE SEMINAR on Biodiversity: Messages from Primatology*. July 26-August 6, 1999. Primate Research Institute, Kyoto University, Inuyama, Aichi 484-8506, Japan.: 235.
- Murray, R.K., D.K. Granner, P.A. Mayes, and V.W.Rodwell. 1997. *Biokimia Harper*. Edisi 24. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta :128-139.
- Page, R.D.M. dan E.C.Holmes 1998. *Molecular Evolution. A Phylogenetic Approach*. Blackwell Science. USA.
- Perwitasari-Parajallah, D., Y. Kawamoto, and B. Suryobroto 1999. Variation in blood protein and mitochondrial DNA within and between local population of long tailed macaques, *Macaca fascicularis*, on the island of Java, Indonesia. *Primates*. 40(4): 581-595.
- Verma, R.S. 1990. *The Genome*. VCH Publishers, Inc. New York.
- Wallace, D.C. 1999. Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science*. 283: 1482-1487. WWW. Science mag.org.