

Genetika Kedokteran Dasar

Genetika • SKDI BIOMEDIK

Course pengantar genetika kedokteran yang membahas struktur DNA, replikasi, ekspresi gen, pewarisan Mendel, mutasi, sitogenetika, hingga aplikasi genetika molekuler dalam praktik klinis.

Modul 1: Dasar Molekuler Genetika

1.1 Struktur dan Organisasi DNA

Struktur dan Organisasi DNA

Asam deoksiribonukleat (deoxyribonucleic acid, DNA) merupakan polimer makromolekul yang menyimpan informasi genetik seluruh makhluk hidup. Setiap monomer nukleotida tersusun atas tiga komponen utama, yaitu gugus fosfat, gula pentosa deoksiribosa, dan basa nitrogen. Basa nitrogen dibedakan menjadi dua kelompok, yaitu purin (adenin/A dan guanin/G) dan pirimidin (sitosin/C dan timin/T). Nukleotida-nukleotida saling berikatan melalui ikatan fosfodiester antara gugus fosfat pada posisi 5' satu nukleotida dengan gugus hidroksil 3' nukleotida berikutnya, sehingga terbentuk untai dengan polaritas 5'!3'.

Pada tingkat struktur, dua untai DNA bersifat komplementer dan antiparalel, kemudian membentuk heliks ganda (double helix) melalui pasangan basa yang•u_a aturan Chargaff, di mana A berpasangan dengan T melalui dua ikatan hidrogen, dan G berpasangan dengan C melalui tiga ikatan hidrogen. Konfigurasi ini pertama kali dipostulasikan oleh Watson dan Crick pada tahun 1953, sekaligus menjelaskan bagaimana informasi genetik dapat direplikasi secara semikonservatif.

Di tingkat genom manusia, DNA tidak terdistribusi secara acak melainkan dikemas bersama protein histon dan non-histon membentuk kromatin, lalu dipadatkan lebih lanjut menjadi kromosom yang tampak pada metafase mitosis. Genom manusia terdiri atas sekitar 3 miliar pasangan basa yang tersebar pada 23 pasang kromosom di dalam inti sel, dengan sebagian kecil materi genetik berada di mitokondria (mtDNA). Pengemasan ini krusial agar DNA sepanjang sekitar 2 meter dapat tertampung di dalam inti sel berdiameter beberapa mikrometer.

- Komponen nukleotida: fosfat, deoksiribosa, basa N
- Ikatan fosfodiester menentukan polaritas untai
- Pasangan basa komplementer A-T (2 ikatan H) dan G-C (3 ikatan H)
- Double helix antiparalel 5'!3'
- Kromatin = DNA + histon; padatnya berupa kromosom

Korelasi Klinis Singkat

Defisiensi atau mutasi gen yang mengkode protein struktural kromatin (misalnya histon atau faktor remodeling) dapat menyebabkan kelainan bawaan langka seperti sindrom Kabuki dan Cornelia de Lange. Pemahaman organisasi DNA juga menjadi dasar sitogenetika klinis untuk mendeteksi anomali kromosom.

Poin Kunci

- DNA adalah polimer nukleotida untai ganda antiparalel
- Basa purin dan pirimidin saling melengkapi secara spesifik

- Genom manusia dipadatkan dalam bentuk kromatin dan kromosom

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini dan konsultasikan dengan dosen/supervisor.

1.2 Replikasi DNA

Replikasi DNA

Replikasi DNA adalah proses duplikasi molekul DNA secara semikonservatif, artinya setiap molekul DNA baru terdiri atas satu untai templat (cetakan) asal dan satu untai baru hasil sintesis. Proses ini terjadi pada fase S siklus sel dan dikatalisis oleh enzim DNA polimerase yang bekerja dalam arah 5'!'3'. Replikasi berlangsung di banyak titik secara simultan yang disebut replication origin (ori), sehingga pada genom manusia yang sangat panjang, proses dapat diselesaikan dalam waktu yang relatif singkat.

Inisiasi replikasi membutuhkan kompleks Origin Recognition Complex (ORC) yang dibantu oleh protein inisiator Cdc6, Cdt1, dan helikase MCM. Setelah helikase MCM memisahkan dua untai DNA, muncul struktur replication fork yang berbentuk seperti garpu. Pada leading strand (untai berjalan), DNA polimerase dapat mensintesis secara kontinu, sedangkan pada lagging strand, sintesis terjadi secara discontinu dalam fragmen Okazaki yang kemudian disambung oleh DNA ligase.

Akurasi replikasi dipertahankan oleh tiga mekanisme utama: proofreading (3'!'5' eksonuklease) oleh DNA polimerase, sistem mismatch repair (MMR) pasca-replikasi, dan kemampuan DNA polimerase memilih nukleotida yang benar. Pada manusia, terdapat beberapa jenis DNA polimerase (α , β , β' , γ); α spesifik untuk sintesis DNA pada leading strand; β dan β' terlibat dalam sintesis DNA pada lagging strand.

Karena arah replikasi hanya 5'!'3', masalah topologis berupa supercoiling di depan garpu replikasi diselesaikan oleh enzim topoisomerase I dan II. Gyrase analog pada prokariot (topoisomerase II) menjadi target beberapa antibiotik, menggarisbawahi signifikansi klinis enzim ini. Telomer, ujung kromosom linier, direplikasi oleh telomerase yang menambahkan sekuens TTAGGG berulang; pada sebagian besar sel somatik dewasa, aktivitas telomerase menurun sehingga telomer memendek setiap kali sel membagi.

- Replikasi semikonservatif di fase S siklus sel
- Kompleks ORC–MCM mengatur inisiasi
- Leading strand: kontinu; lagging strand: fragmen Okazaki
- Proofreading oleh eksonuklease 3'!'5'
- Telomerase menjaga panjang telomer

Korelasi Klinis Singkat

Defek genetik pada gen MMR (MLH1, MSH2) menyebabkan kanker kolorektal non-poliposis herediter (Lynch syndrome). Mutasi pada subunit helikase BLM menyebabkan sindrom

Bloom dengan instabilitas genom tinggi dan peningkatan risiko kanker multipel.

Poin Kunci

- Replikasi semikonservatif, dimediasi banyak origin
- DNA polimerase memerlukan primer dan memiliki aktivitas proofreading
- Sistem perbaikan DNA mempertahankan fidelitas genomik

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini dan konsultasikan dengan dosen/supervisor.

1.3 Transkripsi dan Translasi

Transkripsi dan Translasi

Eksresi gen adalah proses penerjemahan informasi pada DNA menjadi protein fungsional, melalui dua tahap utama: transkripsi (DNA → RNA) dan translasi (RNA → protein). Pada eukariot, transkripsi terjadi di dalam inti sel oleh enzim RNA polimerase II untuk gen pengkode protein, polimerase I untuk rRNA 28S/18S/5.8S, dan polimerase III untuk tRNA serta rRNA 5S.

Tahap transkripsi mencakup inisiasi, elongasi, dan terminasi. Pada inisiasi, faktor transkripsi umum (TFIID, TFIIB, TFIIF, dan lain-lain) menyusun kompleks pre-inisiasi pada daerah promotor, khususnya kotak TATA (TATAAA). Setelah RNA polimerase terikat dan untai DNA dibuka, proses elongasi menghasilkan molekul pre-mRNA. Terminasi terjadi pada sinyal poliadenilasi (AAUAAA). Pre-mRNA kemudian mengalami processing berupa capping di ujung 5' (penambahan 7-metilguanosin), splicing (penyingkiran intron oleh spliceosom yang mengandung snRNA U1, U2, U4/U5/U6), dan poliadenilasi di ujung 3'.

Splicing alternatif memungkinkan satu gen menghasilkan beberapa isoform protein dengan fungsi berbeda, sebuah mekanisme penting untuk diversifikasi proteom. Hasil akhirnya berupa mRNA matang yang diekspor ke sitoplasma. Translasi berlangsung di ribosom yang tersusun atas subunit besar (60S) dan kecil (40S) pada eukariot, dengan tRNA berfungsi sebagai adaptor yang membawa asam amino sesuai kodon pada mRNA. Setiap tRNA memiliki antikodon triplet yang komplementer dengan kodon pada mRNA.

Proses translasi juga melewati tiga tahap: inisiasi (subunit 40S bersama faktor eIF mengikutsertakan Met-tRNA pada kodon AUG), elongasi (perpindahan ribosom satu kodon pada satu waktu, dikatalisis oleh eEF), dan terminasi (pengakuan kodon stop UAA/UAG/UGA oleh release factor). Setelah translasi, protein mengalami pelipatan (folding), modifikasi pasca-translasi (glikosilasi, fosforilasi, asetilasi), dan lalu diarahkan ke organel target melalui sinyal targeting.

- Transkripsi oleh RNA polimerase II; pre-mRNA di-processing
- Splicing alternatif meningkatkan diversitas protein
- Kode genetik triplet dan bersifat degeneratif
- Translasi: inisiasi, elongasi, terminasi pada ribosom

Korelasi Klinis Singkat

Mutasi pada gen faktor transkripsi menghasilkan sindrom bawaan seperti aniridia (PAX6) atau thalassemia (mutasi pada gen globin). Antibiotik seperti tetrasiklin dan aminoglikosida bekerja dengan menghambat translasi pada ribosom bakteri, sehingga eksploitasi perbedaan translasi prokariot–eukariot menjadi strategi terapi.

Poin Kunci

- Ekspresi gen = transkripsi + translasi + modifikasi pasca
- Splicing & modifikasi pasca-translasi menambah kompleksitas proteom
- Kode genetik bersifat universal dan degeneratif

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini dan konsultasikan dengan dosen/supervisor.

Modul 2: Pewarisan dan Pola Genetika

2.1 Hukum Mendel dan Pewarisan Sifat

Hukum Mendel dan Pewarisan Sifat

Dasar pewarisan sifat diturunkan dari eksperimen Gregor Mendel (1865) pada tanaman kacang ercis (*Pisum sativum*). Mendel merumuskan tiga hukum pewarisan: hukum segregasi, hukum asortasi independen, dan dominansi. Hukum segregasi menyatakan bahwa setiap individu memiliki dua alel untuk satu lokus, yang terpisah (segregate) saat pembentukan gamet sehingga setiap gamet hanya membawa satu alel. Hukum asortasi independen menyatakan bahwa alel pada lokus yang berbeda diturunkan secara independen satu sama lain, dengan catatan gen berada pada kromosom yang berbeda atau sangat terpisah.

Sifat-sifat yang diteliti Mendel pada kacang ercis adalah sifat diskret (kualitatif), misalnya bentuk biji bulat vs kisut, warna bunga ungu vs putih. Dari persilangan monohibrid, perbandingan fenotip pada generasi F₂ adalah 3:1 (dominan:resesif), sedangkan pada test cross (persilangan F₁ dengan homozigot resesif) menghasilkan 1:1. Pada persilangan dihibrid, perbandingan fenotip F₂ adalah 9:3:3:1 sesuai kombinasi alel dominan dan resesif pada dua lokus.

Konsep modern memperjelas Mendel: alel adalah varian sekuens pada lokus gen tertentu, berada pada lokus homolog (homologous loci) di kromosom homolog. Genotip (komposisi alel) menentukan fenotip (ekspresi karakter). Hubungan antar-alel tidak selalu sederhana, terdapat dominansi tidak sempurna (seperti golongan darah ABO), kodominasi, dan epistasis (interaksi antar-lokus). Pada manusia, pewarisan keluarga divisualisasikan melalui pedigree untuk menentukan apakah suatu sifat mengikuti pola autosomal dominan, autosomal resesif, X-linked, atau mitokondria.

- Monohibrid: F₂ fenotip 3:1; test cross 1:1
- Dihibrid: F₂ fenotip 9:3:3:1 (jika asortasi independen)
- Konsep alel, lokus, genotip, fenotip
- Kodominasi, dominansi tidak sempurna, epistasis

Korelasi Klinis Singkat

Kelainan autosomal dominan seperti penyakit Huntington dan familial hypercholesterolemia sering tampak pada setiap generasi, sementara autosomal resesif seperti fibrosis kistik dan thalassemia dapat meloncat satu generasi (carrier menikah carrier). Analisis pedigree menjadi alat utama dalam konseling genetik.

Poin Kunci

- Mendel: segregasi & asortasi independen
- Pewarisan manusia divisualisasikan dalam pedigree

- Hubungan alel: dominan, resesif, kodominan, epistasis

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini dan konsultasikan dengan dosen/supervisor.

2.2 Pewarisan Tertaut Kromosom X dan Mitokondria

Pewarisan Tertaut Kromosom X dan Mitokondria

Tidak semua gen terletak pada autosom. Pada manusia, kromosom X dan Y menentukan jenis kelamin serta membawa gen-gen yang berkaitan dengan seks (sex-linked).

Perempuan memiliki dua kromosom X (46,XX) sehingga untuk gen X-linked bersifat heterozigot yang umumnya tidak menunjukkan fenotip penuh (carrier), sementara laki-laki (46,XY) bersifat hemizigot — hanya memiliki satu alel X — sehingga ekspresi alel resesif akan langsung tampak. Inilah mengapa banyak penyakit X-linked resesif seperti hemofilia A dan B, distrofi otot Duchenne/Becker, dan buta warna lebih sering bermanifestasi pada laki-laki.

Dalam pewarisan X-linked resesif, seorang ibu carrier memiliki kemungkinan 50% anak laki-laki menderita dan 50% anak perempuan menjadi carrier. Pada X-linked dominan (misalnya sindrom Rett yang disebabkan mutasi MECP2 pada perempuan), pewarisan tampak vertikal di setiap generasi dan dapat mengenai kedua jenis kelamin, meskipun laki-laki biasanya mengalami fenotip lebih berat atau letal. Inaktivasi kromosom X (lyonization) terjadi secara acak pada sel perempuan, sehingga rata-rata separuh sel mengekspresi alel X maternal dan separuh lainnya mengekspresi alel X paternal. Proses ini menjelaskan mengapa beberapa carrier perempuan X-linked menunjukkan gejala ringan.

Genom mitokondria (mtDNA) memiliki karakteristik khusus: pewarisan strictly maternal karena sitoplasma sel telur yang menjadi sumber mitokondria zigot, sedangkan mitokondria sperma dieliminasi setelah fertilisasi. mtDNA berukuran 16,569 pasangan basa, menyandi 13 subunit protein rantai respirasi, 22 tRNA, dan 2 rRNA. Karena satu sel mengandung banyak mitokondria (heteroplasmi), mutasi mtDNA dapat menyebabkan fenotip bervariasi tergantung proporsi mtDNA mutan dalam jaringan. Contoh klinis termasuk Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON), MELAS, dan MERFF.

- Hemizigot pada laki-laki untuk gen X-linked
- Inaktivasi X acak !' mozaik pada perempuan
- Pewarisan mtDNA: maternal
- Heteroplasmi menentukan keparahan fenotip

Korelasi Klinis Singkat

Konseling genetika pada keluarga dengan riwayat hemofilia atau distrofi otot Duchenne memerlukan identifikasi carrier ibu dan diskusi opsi reproduksi. Diagnosa molekuler mtDNA penting untuk penyakit neurodegeneratif dengan pewarisan maternal dan presentasi multisistem.

Poin Kunci

- Gen X-linked resesif dominan lebih sering bermanifestasi pada laki-laki
- Pewarisan mitokondria maternal; heteroplasmi memengaruhi keparahan
- Inaktivasi X menghasilkan efek mozaik pada carrier perempuan

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini dan konsultasikan dengan dosen/supervisor.

2.3 Mutasi dan Mekanisme Perbaikan DNA

Mutasi dan Mekanisme Perbaikan DNA

Mutasi adalah perubahan permanen pada sekuens atau jumlah DNA yang dapat diwariskan. Mutasi diklasifikasikan berdasarkan beberapa kriteria: tingkat perubahan (gen, kromosom, genom), jenis sekuens (missense, nonsense, silent, frameshift), dan efek fungsional (loss-of-function, gain-of-function, dominant-negative). Mutasi titik (point mutation) berupa perubahan satu pasangan basa, sedangkan mutasi frameshift akibat insersi atau delesi yang bukan kelipatan tiga mengubah seluruh reading frame hilirnya.

Mutasi missense mengganti satu asam amino dengan asam amino lain (misalnya HbS pada anemia sel sabit, akibat substitusi A!T pada kodon GAG!GTG glutamat!valin pada globin ;""à Mutasi nonsense menghasilkan kodon stop prematur dan biasanya menghasilkan protein terpotong. Mutasi splice-site mengganggu splicing intron-ekson, sedangkan ekspansi repetisi trinukleotida (CAG, CGG, CTG) menjadi dasar penyakit seperti Huntington, sindrom Fragile X, dan distrofi miotonik.

Mutagenesis terjadi melalui paparan fisik (radiasi UV, sinar-X), kimia (alkilating agents, analog basa seperti 5-bromourasil), dan biologis (insersi virus). Radiasi UV terutama menyebabkan dimer timin berdekatan yang menghambat transkripsi dan replikasi. Sistem perbaikan DNA pada manusia antara lain: direct reversal (enzim fotoliase memperbaiki dimer timin, MGMT memperbaiki alkilasi O6-guanin), base excision repair (BER) untuk basa yang termodifikasi, nucleotide excision repair (NER) untuk lesi bulky (pyrimidine dimer), mismatch repair (MMR) untuk mismatch pasca-replikasi, dan double-strand break repair melalui homologous recombination (HR) dan non-homologous end joining (NHEJ).

Defek pada setiap mekanisme perbaikan dapat menyebabkan penyakit bawaan: xeroderma pigmentosum (defek NER) dengan fotosensitivitas berat dan kanker kulit multipel; ataxia telangiectasia (defek ATM dalam deteksi double-strand break) dengan gangguan neurologis dan immunodefisiensi; Lynch syndrome (defek MMR) terkait kanker kolon; dan sindrom Fanconi (defek HR) dengan aplasia sumsum tulang dan predisposisi kanker.

- Mutasi titik: substitusi basa; frameshift: insersi/delesi
- Ekspansi trinukleotida pada beberapa penyakit neurodegeneratif
- NER, BER, MMR, HR, NHEJ = mekanisme perbaikan
- Defek perbaikan DNA !' sindrom kanker herediter

Korelasi Klinis Singkat

Studi mutasi gen BRCA1/BRCA2 pada kanker herediter, serta teknologi CRISPR-Cas9 yang memanfaatkan mekanisme perbaikan untuk editing genom, adalah aplikasi biomedik mutakhir yang berakar dari pemahaman mutagenesis.

Poin Kunci

- Mutasi dapat bersifat titik, frameshift, atau ekspansi
- Lima mekanisme perbaikan DNA eukariot
- Defek perbaikan DNA menyebabkan kanker dan neurodegenerasi herediter

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini dan konsultasikan dengan dosen/supervisor.

Daftar Pustaka / Referensi

1. Thompson MW, Thompson JS, Nussbaum RL, Willard HF. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. Elsevier (2016).
2. Turnpenny PD, Ellard S. Emery's Elements of Medical Genetics. Elsevier (2017).
3. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Morgan D, Raff M, Roberts K, Walter P. Molecular Biology of the Cell. Garland Science (2015).
4. Strachan T, Read A. Human Molecular Genetics. CRC Press (2018).
5. Feero WG, Guttmacher AE. Genomic Medicine — An Updated Primer. New England Journal of Medicine (2018).
6. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ. Medical Genetics. Elsevier (2019).
7. World Health Organization. Genomics and World Health. WHO (2020). <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/genomics-and-world-health>

Disclaimer / Pernyataan Penting

Materi dalam dokumen ini disusun untuk tujuan pendidikan kedokteran berdasarkan kurikulum SKDI 2012. Informasi klinis harus selalu diverifikasi dengan sumber terkini (pedoman nasional, jurnal terindeks, konsultasi supervisor klinis). Penulis dan Malayan Saintifika tidak bertanggung jawab atas keputusan klinis yang diambil berdasarkan materi ini semata.