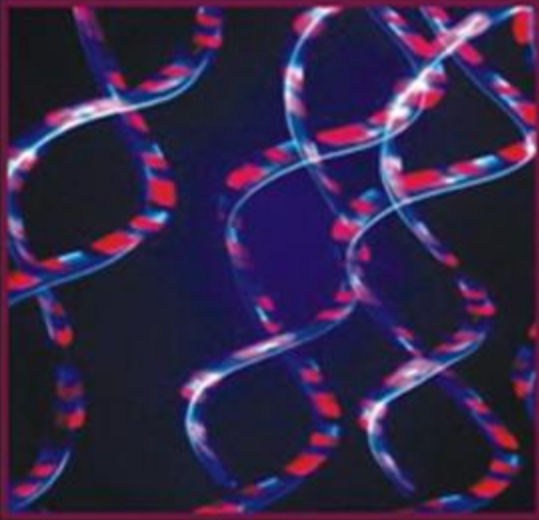
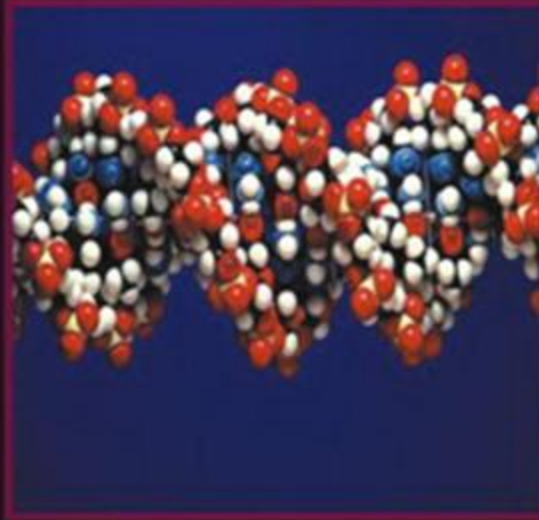




GEN



DNA



Kromosom

AL-MUQSITH

DEPT. OF ANATOMY
SCHOOL OF MEDICINE
MALIKUSSALEH UNIVERSITY

GEN, KROMATIN, dan KROMOSOM



TONGGAK SEJARAH PERKEMBANGAN BIOLOGI MOLEKULER

- 1865 : Mendel : Faktor pewarisan
- 1903 : Sutton : Penurunan sifat ada hubungan dengan pembelahan kromosom
- 1906 : Johansen : Istilah Gen
- 1910 -1915 : Morgan dkk. : Gen terdapat dalam kromosom
- 1942 : Avery, Mc Leod, Mc Carthy : Gen = DNA
- 1953* : Watson &Crick : Struktur Heliks Kembar DNA
- 1958 : Crick : Dogma Sentral : DNA → RNA → Protein

GEN

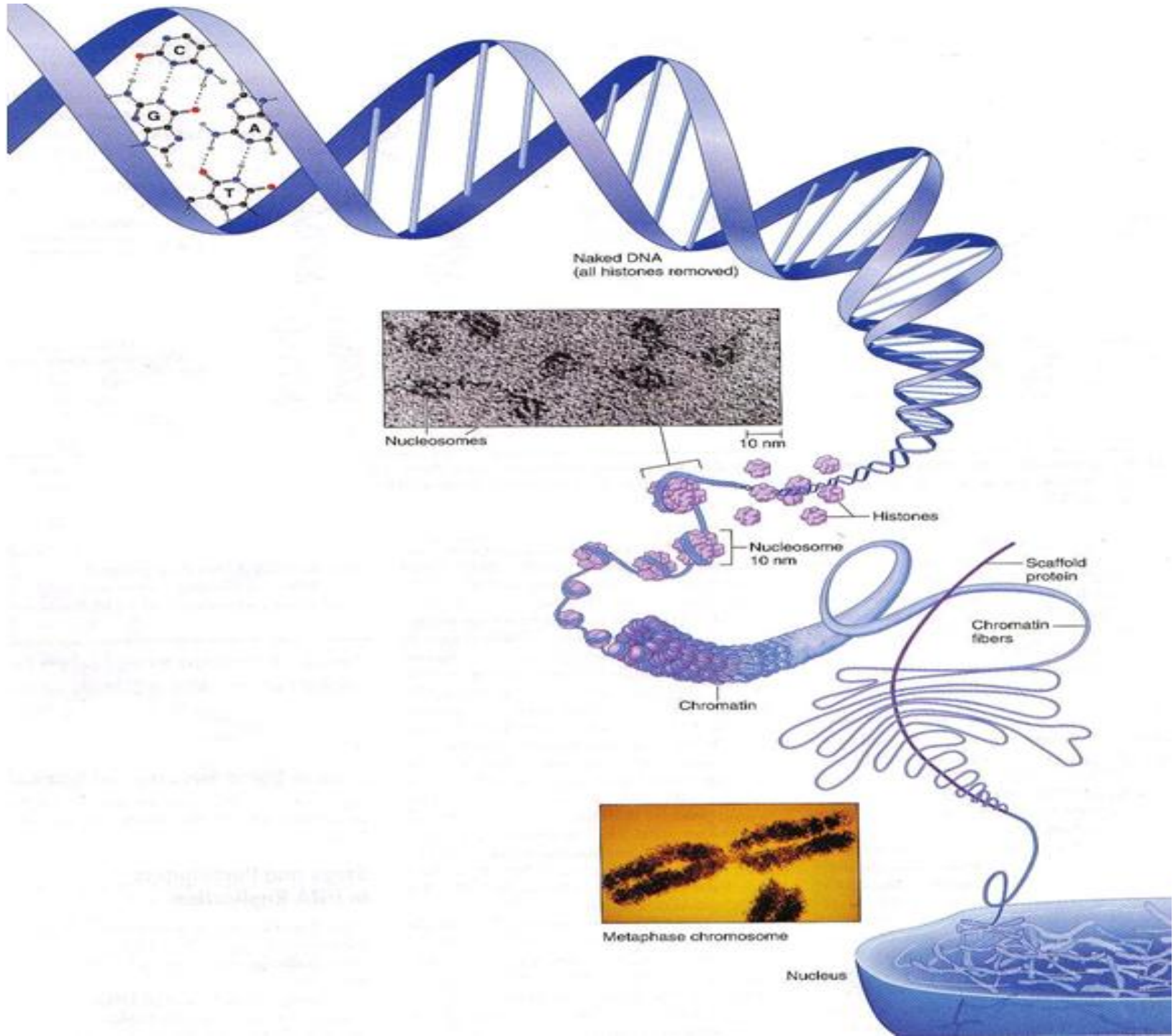
- Unit genetik dalam lokus kromosom sebagai suatu materi pembawa sifat suatu organisme
- Sifat-sifat gen:
 - Mengandung informasi genetik
 - Dapat menduplikasikan diri pada peristiwa pembelahan sel
 - Setiap gen mempunyai tugas dan fungsi tertentu

Kromosom

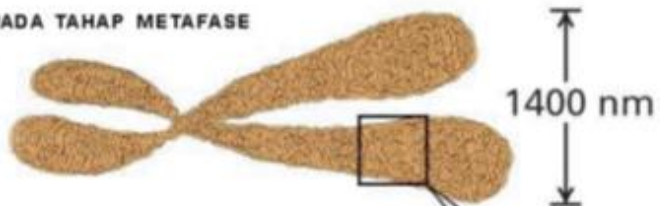
- ☐ Struktur seperti benang/tongkat yang terlihat pada sel yang sedang membelah
- ☐ Berisi molekul DNA dan protein yang membawa informasi penurunan sifat (hereditas) suatu organisme
- ☐ komponen dalam inti sel yang mempunyai susunan, bentuk dan fungsi khusus serta mempunyai kemampuan untuk mengadakan replikasi sehingga pembelahan sel dapat berlangsung dengan baik

Kromatin

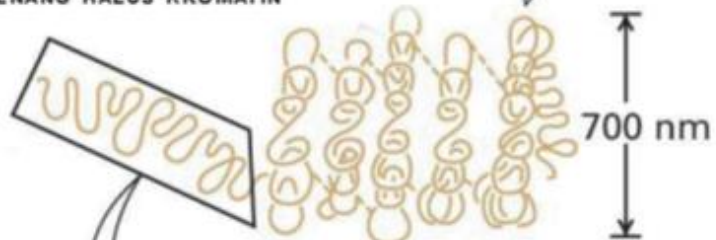
- ☐ Material yang membentuk kromosom, yaitu :
 - ☐ DNA
 - ☐ Protein : histon
non histon
- ☐ Ditemukan pada inti sel eukariota dan mitokondria



KROMOSOM PADA TAHAP METAFASE



BENANG HALUS KROMATIN



BENANG TERLIPAT MEMBENTUK GULUNGAN LUP

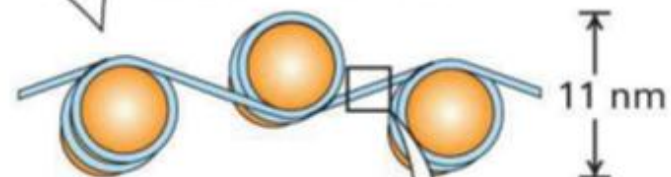


NUKLEOSOM MEMADAT MEMBENTUK LIPATAN SOLENOID

30-nm

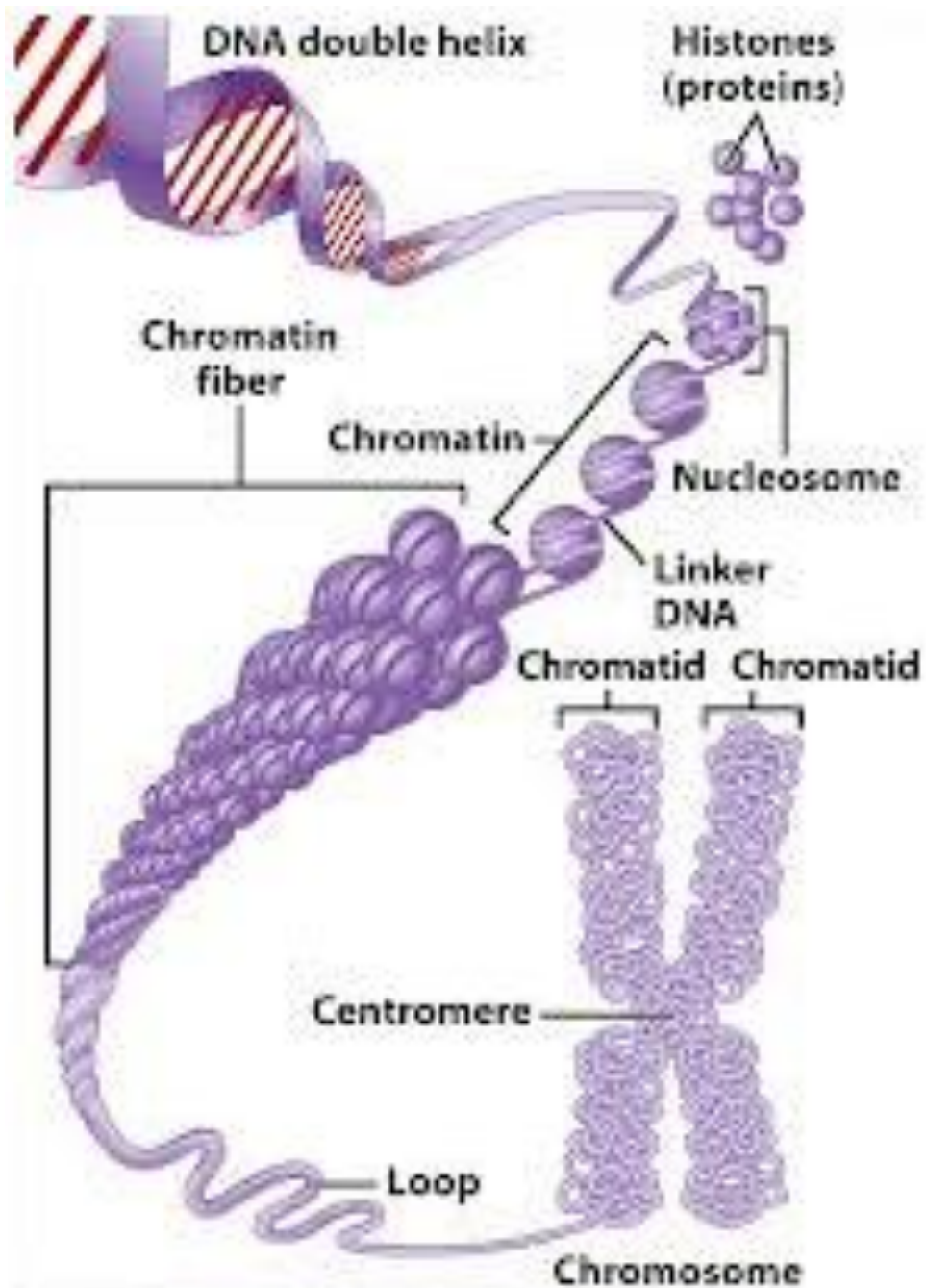
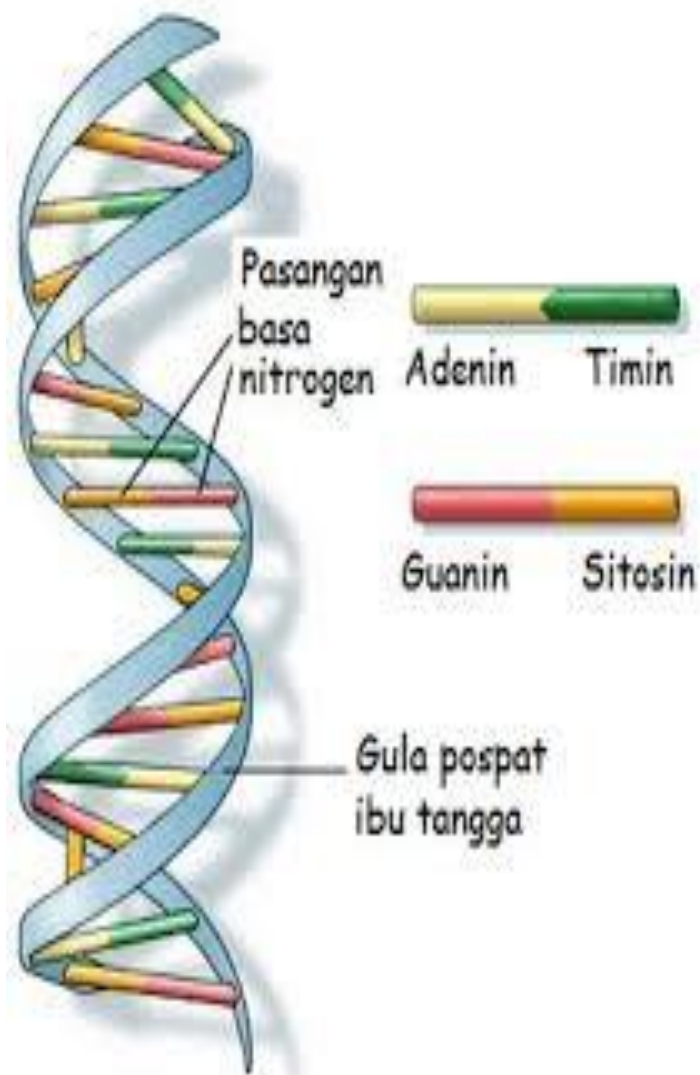


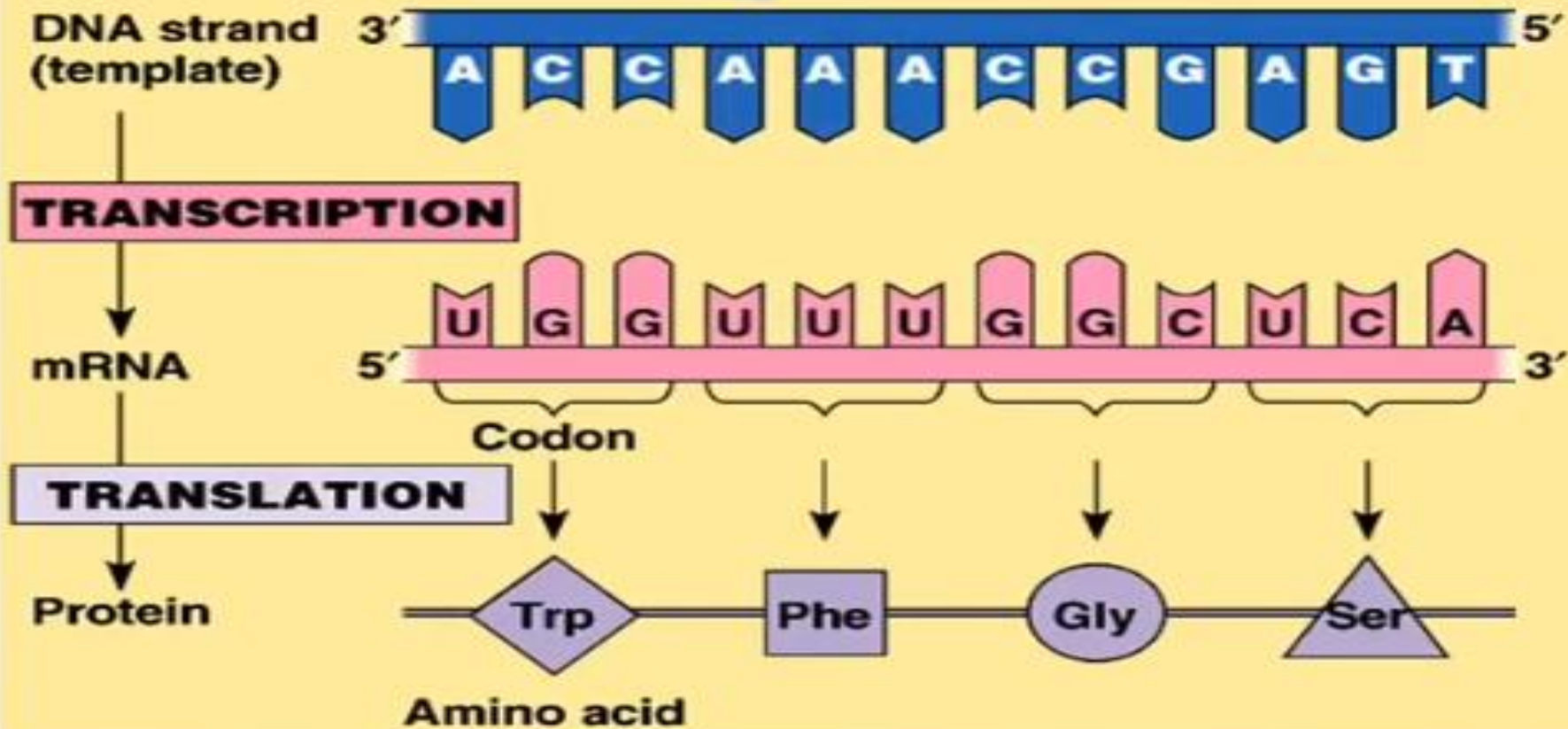
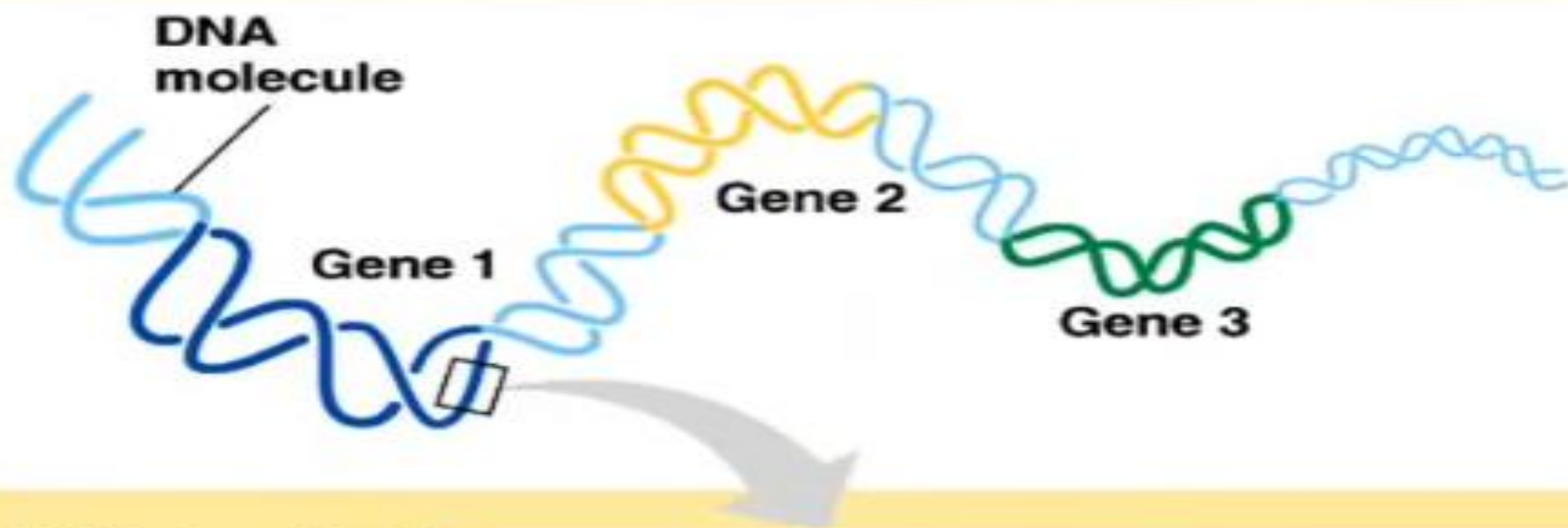
DNA BERIKATAN DENGAN HISTON MEMBENTUK NUKLEOSOM

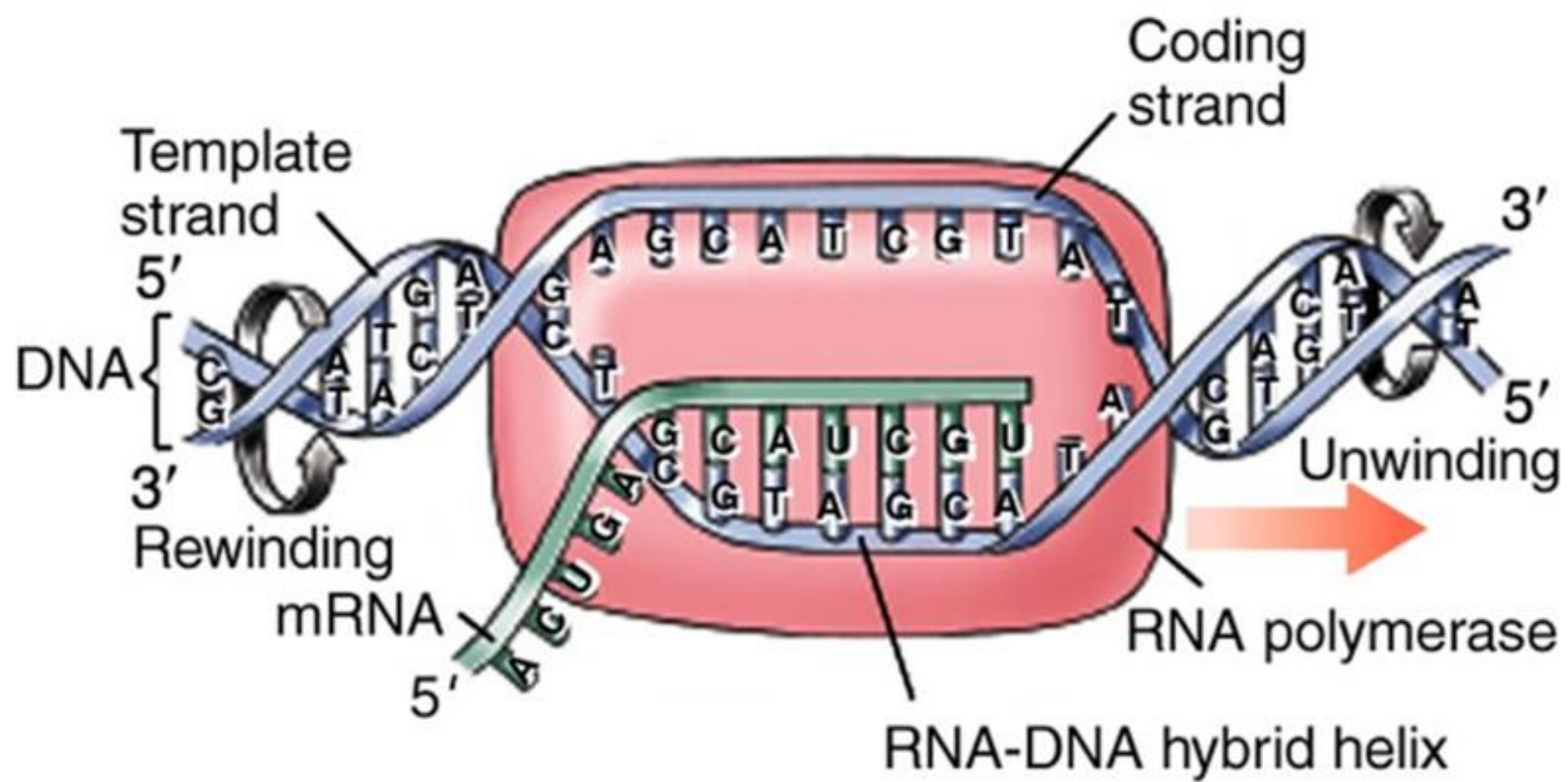


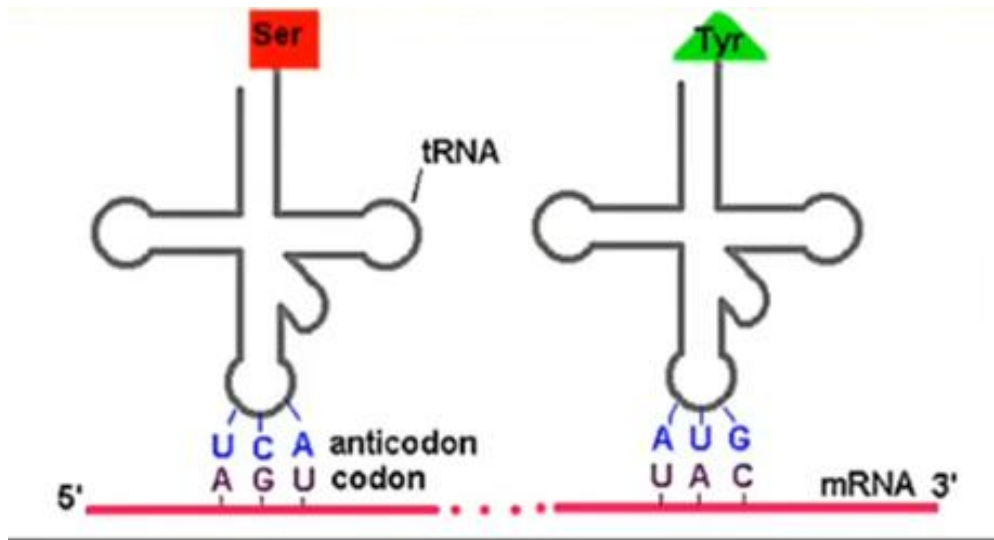
DNA HELIKS GANDA











		2nd base in codon					
		U	C	A	G		
1st base in codon	U	Phe Phe Leu Leu	Ser Ser Ser Ser	Tyr Tyr STOP STOP	Cys Cys STOP Trp	U C A G	3rd base in codon
	C	Leu Leu Leu Leu	Pro Pro Pro Pro	His His Gln Gln	Arg Arg Arg Arg	U C A G	
	A	Ile Ile Ile Met	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Lys Lys	Ser Ser Arg Arg	U C A G	
	G	Val Val Val Val	Ala Ala Ala Ala	Asp Asp Glu Glu	Gly Gly Gly Gly	U C A G	

Ala: Alanine	Cys: Cysteine
Phe: Phenylalanine	Gly: Glycine
Lys: Lysine	Leu: Leucine
Pro: Proline	Gln: Glutamine
Thr: Threonine	Val: Valine
Asp: Aspartic acid	Glu: Glutamic acid
His: Histidine	Ile: Isoleucine
Met: Methionine	Asn: Asparagine
Arg: Arginine	Ser: Serine
Trp: Tryptophane	Tyr: Tyrosine

The Genetic Code

Bagian-bagian Kromosom

1. Sentromer

bagian kromosom yang menyempit dan berwarna terang

2. Kinetokor

tonjolan dekat sentromer yang berfungsi untuk melekat pada benang spindel

3. Lengan kromosom

tersusun atas selaput, matriks dan kromonemata

4. Kromatid

duplikasi dari kromosom

5. Kromonemata

pita berbentuk spiral dalam kromosom (tahap awal pemintalan kromatid)

6. Kromomer

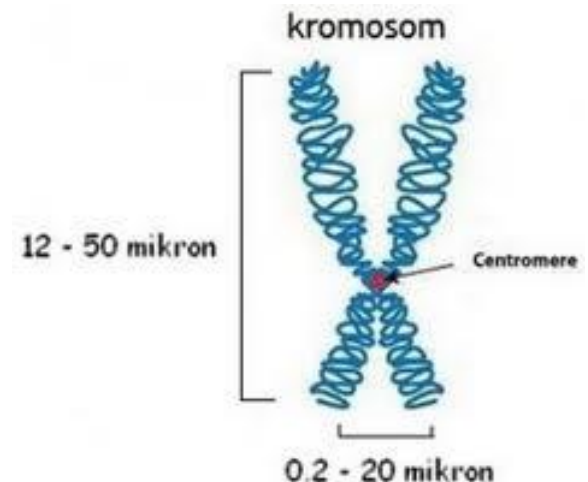
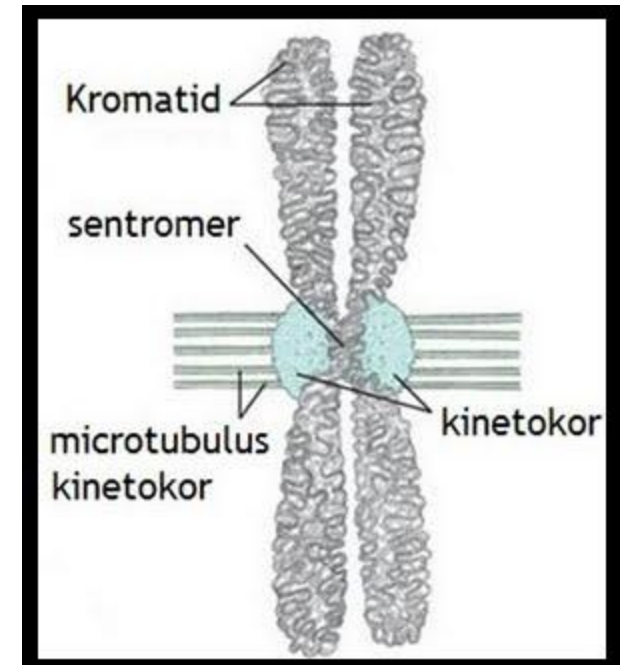
bahan protein yang mengendap di dalam kromonemata (penebalan kromonemata)

7. Telomer

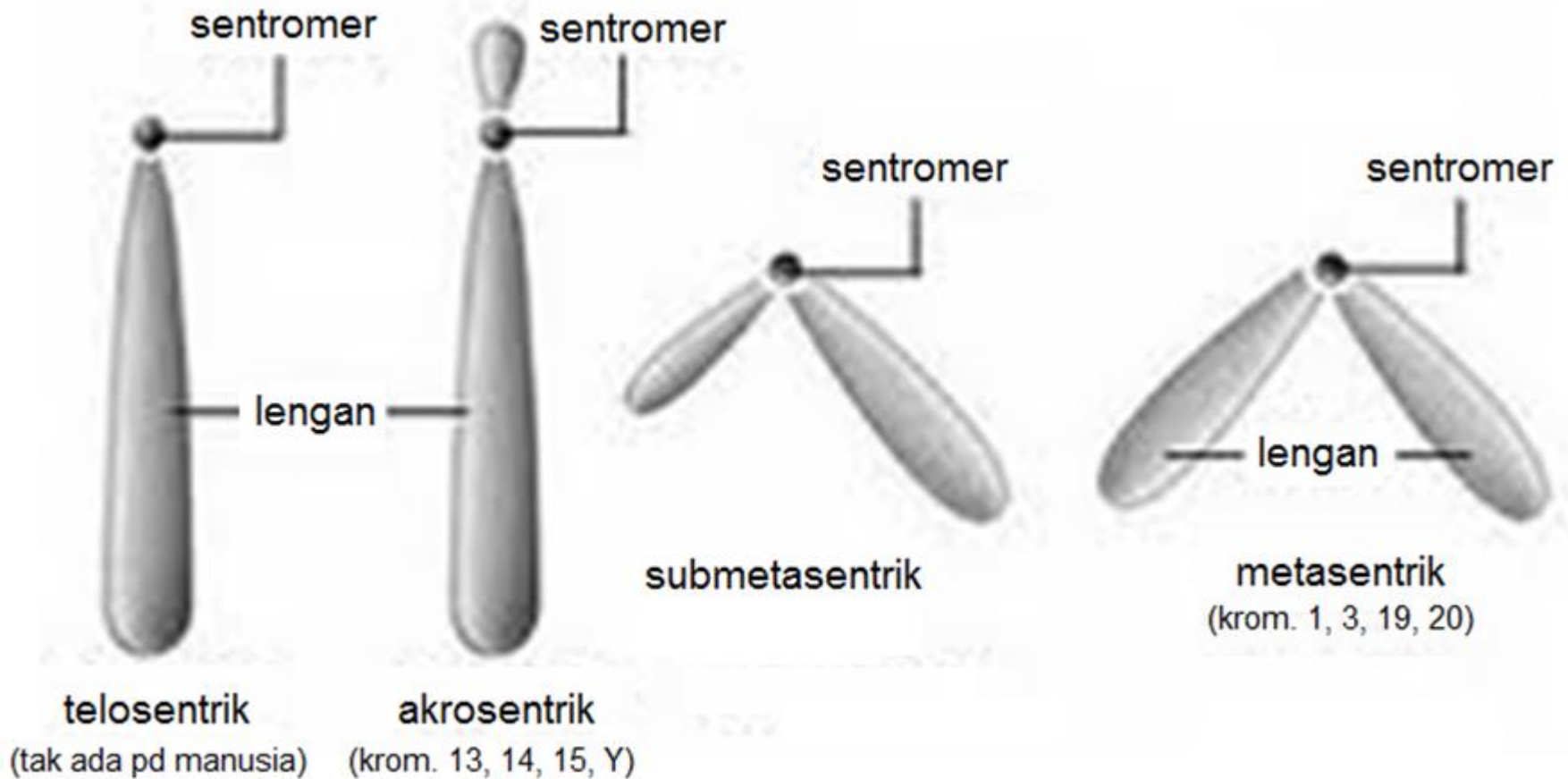
bagian dari ujung kromosom (menghalangi bersambung nya kromosom yang satu dengan lainnya)

8. Satelit

tambahan pada ujung kromosom



Bentuk Kromosom



Indikasi Klinik Analisis Kromosom

1. Hambatan pertumbuhan, perkembangan awal, malformasi ganda, hambatan tinggi tubuh, genitalia meragukan, dan retardasi mental
2. Kematian saat lahir atau neonatus
3. Masalah kesuburan/fertilitas (wanita amenorrhoe, pasutri dengan riwayat infertilitas [3-6%], dan abortus habitualis)
4. Riwayat keluarga dengan abnormalitas kromosom
5. Neoplasia → sel kanker dengan kelainan kromosom
6. Wanita hamil pada usia lanjut (adanya peningkatan resiko kelainan kromosom pada fetus)

Analisis Kromosom

No	Sel yang Dikultur	Keterangan
1.	Darah tepi (<i>peripheral blood</i>)	memerlukan 3-4 hari kultur
2.	Biopsi kulit	menghasilkan kultur fibroblast
3.	Lekosit	spesifik limfosit T → membentuk limfoblastoid
4.	Sumsum tulang	digunakan untuk diagnosis keganasan hematologis
5.	<i>Fetal cells</i>	berasal dari cairan amnion (amniosentesis) dan biopsi villi khorialis

Identifikasi kromosom

No	Metode	Keterangan
1.	<i>G banding</i> (Giemsa)	Pewarnaan pita (banding)/pita/corak kromosom yg paling umum digunakan
2.	<i>Q banding</i> (Quinacrine)	Untuk identifikasi sekuens pada lengan panjang kromosom Y
3.	<i>R banding</i> (Reverse)	Untuk identifikasi kelainan kromosom diujung/distal kromosom
4.	<i>C banding</i> (Centromere)	Untuk identifikasi kelainan pada daerah sentromer
5.	<i>Banding</i> resolusi tinggi (<i>prometafase banding</i>)	Untuk identifikasi kelainan struktur kromosom
6.	<i>FISH</i> (<i>Fluorescence in situ Hybridization</i>)	Teknik pemeriksaan ada/tidaknya gen/sekuen DNA tertentu pada kromosom, dengan bantuan probe/pelacak spesifik

PEWARNAAN KROMOSOM



PEWARNAAN FEULGEN

HETEROKROMATIN : SELAP, DAURAH YANG TAK MENGALAMI TRANSEKripsi
 EUKROMATIN : TERANG, DAERAH YANG MENGALAMI TRANSEKripsi
 NUKLEOLUS : TAK BERWARNA (rRNA)
 CAT FEULGEN HANYA MEWARNAI DNA



PEWARNAAN GIEMSA

KROMOSOM 13

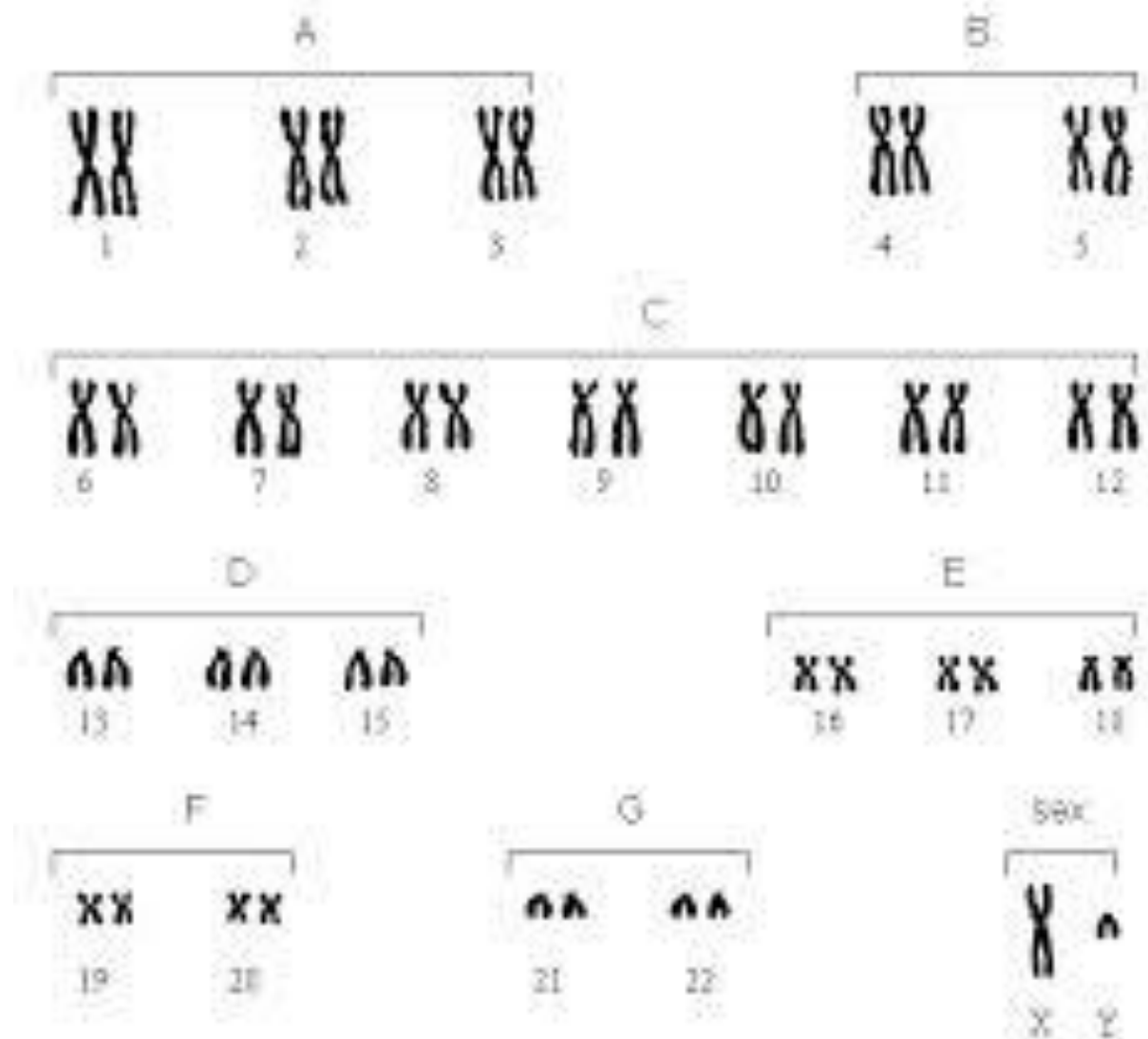
Jumlah Kromosom

- ❑ Berbeda untuk setiap spesies
- ❑ Tidak berhubungan dengan ukuran besarnya

Jumlah Kromosom Manusia :

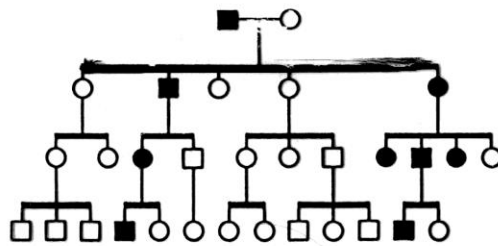
- ❑ Terdiri atas: 22 pasang kromosom autosom
- ❑ 1 pasang kromosom seks (gonosom), yaitu:
 - ❑ XX (wanita)
 - ❑ XY (pria)
- ❑ Diploid ($2n = 46$) : pada sel somatik
- ❑ Haploid ($n = 23$) : pada sel germinal
 - ❑ sel sperma & sel telur

Kromosom Manusia



PEWARISAN DALAM KELUARGA

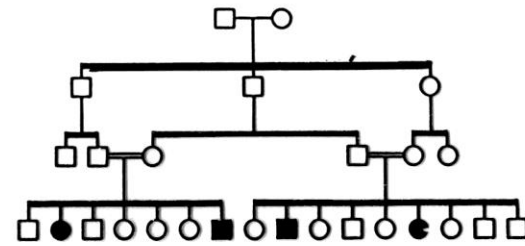
SAMPLE PEDIGREES AND CHARACTERISTICS



Autosomal Dominant

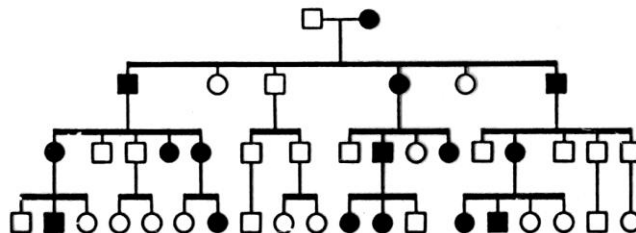
Males and females affected
Successive generations affected
One-half offspring at risk affected
Male-to-male transmission

Sex Determination
Generations Affected
Percentage of Affection
Distinguishing Character



Autosomal Recessive

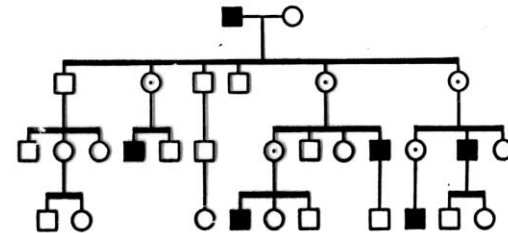
Males and females affected
Single generation affected
One-fourth offspring at risk affected
Parents are often blood relatives



X-linked Dominant

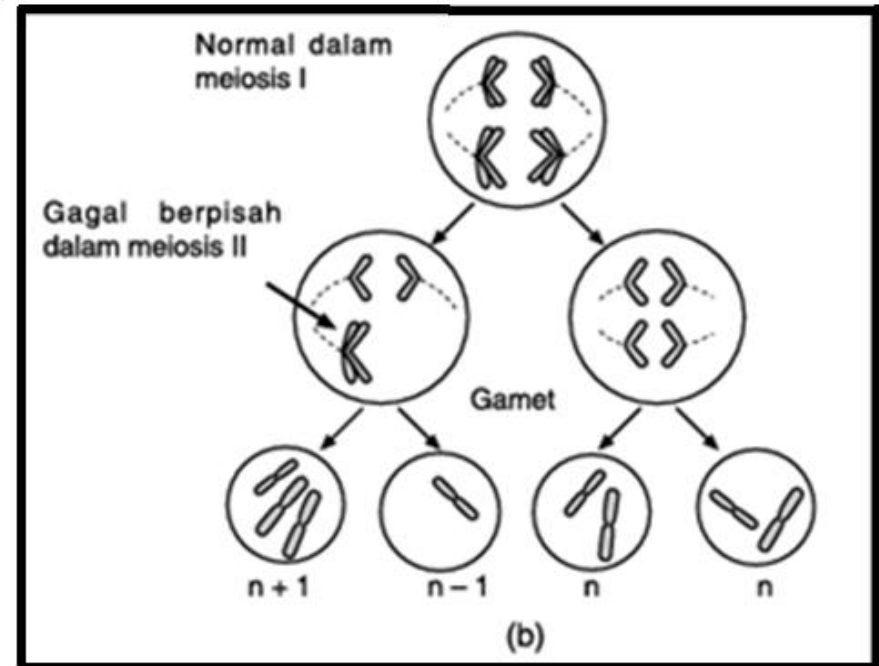
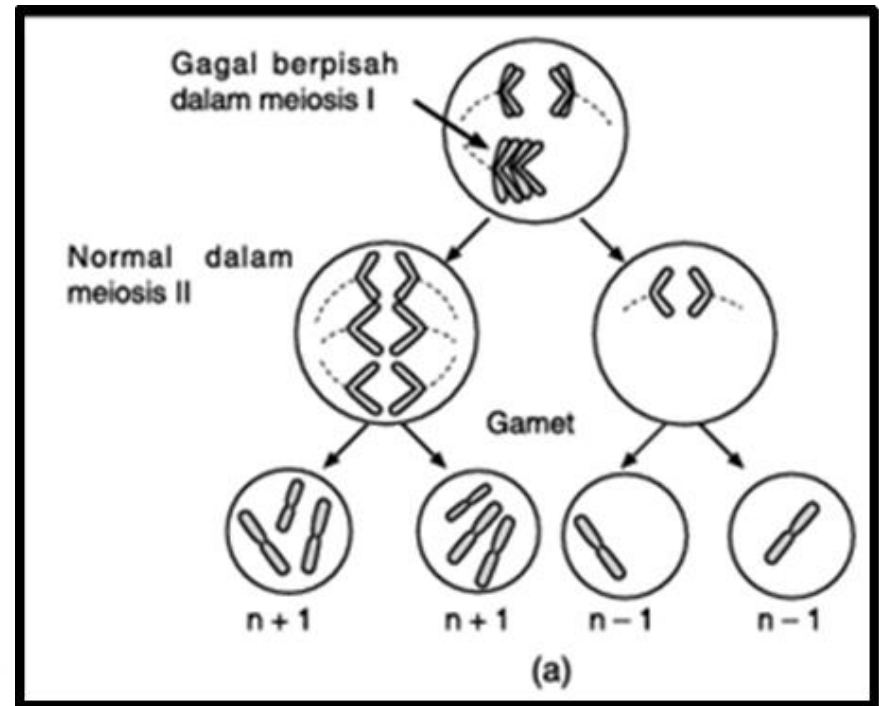
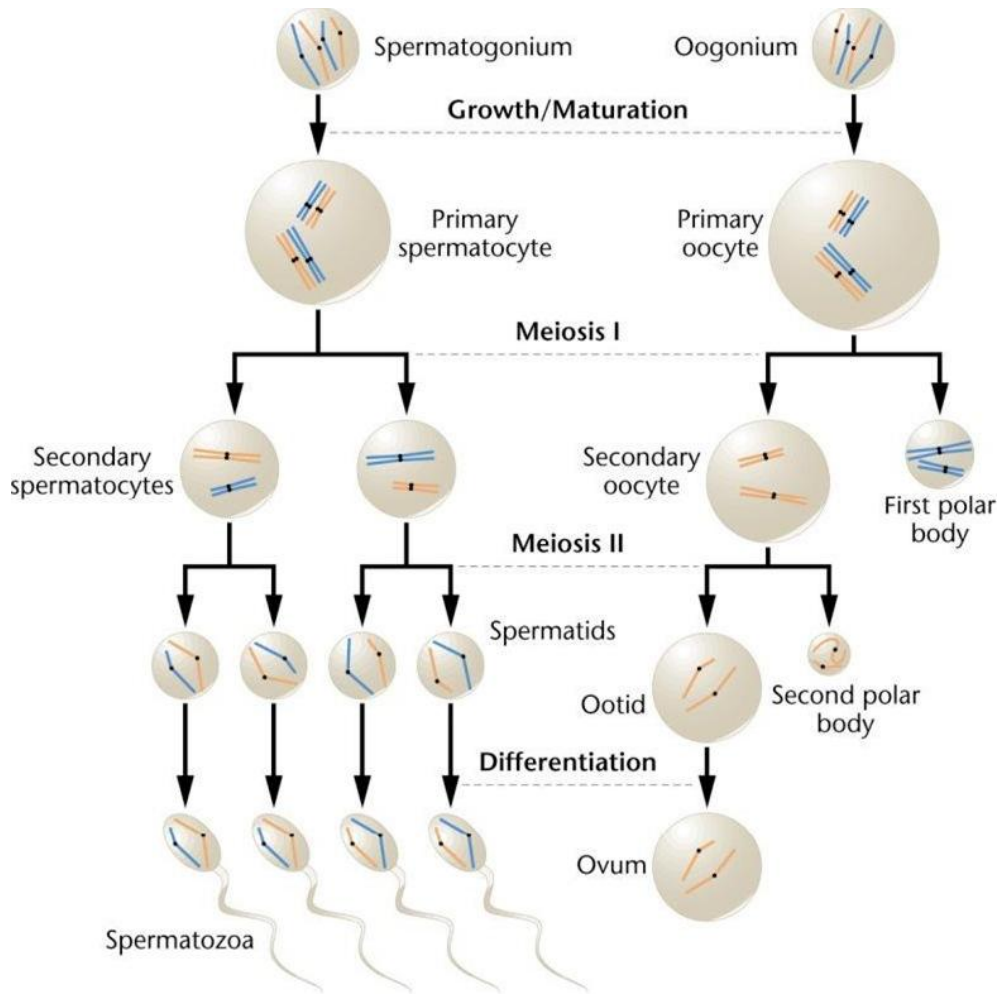
Females affected more often than males
Successive generations affected
One-half offspring of affected female affected
All daughters, no sons of affected male affected

Sex Determination
Generations Affected
Percentage of Affection
Distinguishing Character



X-Linked Recessive

Males only affected
Sporadic generations affected
One-half sons at risk affected
Daughters of affected males are carriers



Kelainan & Penyakit Genetik

Berdasarkan sifat Alelnya:

- A. Kelainan dan penyakit yang disebabkan faktor alel dominan autosomal
- B. Kelainan dan penyakit yang disebabkan faktor alel resesif autosomal
- C. Kelainan dan penyakit yang disebabkan alel tertaut seks/kelamin
- D. Kelainan dan penyakit yang disebabkan pengaruh aberasi kromosom

Sebab kelainan/penyakit	Kelainan/Penyakit	
faktor alel <u>resesif autosomal</u>	- Anemia sel sabit (<i>sickle cell anemia</i>) - Fibrosis kistik - Albino - Thalassemia - Fenilketonuria - Alopesia (botak)	
faktor alel <u>dominan autosomal</u>	- Akondroplasia - Brakidaktili - Polidaktili - Huntington	
alel <u>tertaut seks/kelamin</u>		
- kromosom X	- Hemofilia - Buta warna - Sindrom Fragile-X - Sindrom Lesch Nyhan	- Anodontia - Distrofi otot
- kromosom Y	- Hipertrichosis - Webbed Toes - Hystrixgravier	
pengaruh <u>aberasi kromosom</u>	- Sindrom Turner (XO) - Sindrom Klinefelter (XXY) - Sindrom Patau (Trisomi 13 [47, XX/XY + 13]) - Sindrom Edwards (Trisomi 18 [47, XX/XY + 18]) - Sindrom Down (Trisomi 21 [47,XX/XY + 21]) - Sindrome super-male (XYY) - Sindrome super-female (XXX)	

Albino

- Kelainan kromosom pada alel resesif autosomal

Jika gen P = normal

p = albino

P : Pp >< Pp
Gamet : P dan p P dan p
F1 : PP, Pp, Pp dan pp
Normal (75%) dan albino (25%)

Penderita albino juga dapat dilahirkan oleh orang tua yang satu normal dan yang lainnya menderita albino:

P : Pp >< pp
(normal) (albino)
Gamet : P dan p p
F1 : Pp dan pp
Normal (50%) dan albino (50%)

Anemia Sel Sabit (*sickle cell anemia*)

- Kelainan kromosom pada alel resesif autosomal

Anemia berat karena sel darah merah berbentuk bulan sabit sehingga kemampuan darah untuk mengikat dan mengangkut oksigen berkurang

Genotipe	Fenotipe	Keterangan
ss	Anemia sel sabit	Mati sebelum dewasa
Ss	Carrier anemia sel sabit	Tidak menderita anemia
SS	Normal	Sehat

Perhatikan persilangan berikut

P : Ss >< Ss
Gamet: S dan s S dan s

F1 : SS, Ss, Ss, ss

Normal (25%) dan Anemia sel sabit (25%) dan carrier (50%)

Hemofilia

- ketidakmampuan darah untuk membeku
- Hemofilia merupakan sifat resesif yang tertaut kromosom seks

Genotif	Fenotif	Keterangan
$X^H X^H$	Wanita normal	-
$X^H X^h$	Wanita Carrier	-
$X^h X^h$	Wanita Hemofilia	Bersifat letal, meninggal sebelum dewasa
$X^H Y$	Pria normal	-
$X^h Y$	Pria hemofilia	-

Apabila seorang wanita normal (carrier) menikah dengan laki-laki normal, maka:

P : $X^H X^h$ >< $X^H Y$
 Gamet : X^H dan X^h X^H dan Y
 F1 : $X^H X^H$, $X^H Y$, $X^H X^h$, $X^h Y$

$X^H X^H$ (wanita normal), $X^H Y$ (Pria Normal), $X^H X^h$ (Wanita Normal), $X^h Y$ (Pria Hemofilia)
pria hemofilia adalah 25%, dan presentase anak perempuan normal adalah 50%.

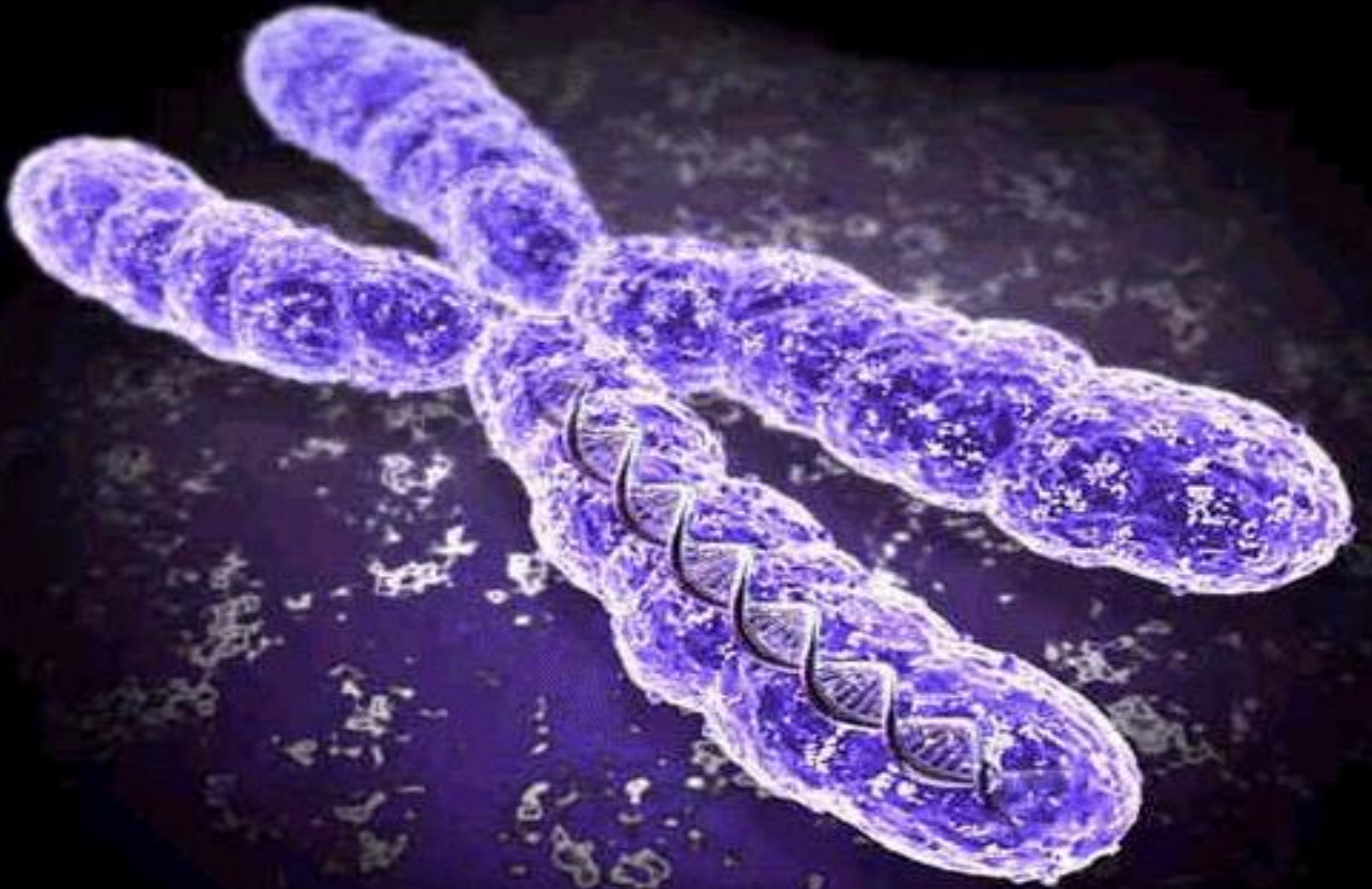
Buta Warna

- kelainan ini sering juga disebut **sex linked**, karena kelainan ini dibawa oleh kromosom X (kromosom Y tidak membawa faktor buta warna)
- Buta warna dapat kita tes dengan tes Ishihara

Pewarisan pada LK dan PR		♂ - normal		♂ - buta warna	
		X	Y	X ^{cb}	Y
♀ - normal	X	XX	XY	X ^{cb} X	XY
	X	XX	XY	X ^{cb} X	XY
♀ - carrier	X ^{cb}	X ^{cb} X	X ^{cb} Y	X ^{cb} X ^{cb}	X ^{cb} Y
	X	XX	XY	X ^{cb} X	XY
♀ - buta warna	X ^{cb}	X ^{cb} X	X ^{cb} Y	X ^{cb} X ^{cb}	X ^{cb} Y
	X ^{cb}	X ^{cb} X	X ^{cb} Y	X ^{cb} X ^{cb}	X ^{cb} Y

Genotif XX : menunjukkan wanita normal
 Genotif X^{cb}X : menunjukkan wanita *carrier* buta warna
 Genotif X^{cb}X^{cb} : menunjukkan wanita buta warna
 Genotif XY : menunjukkan laki-laki normal
 Genotif X^{cb}Y : menunjukkan laki-laki buta warna

TERIMA KASIH



KELAINAN GONAD DAN PERKEMBANGAN SEKSUAL

- Kesulitan penentuan seks akibat genetalia meragukan (*Ambiguous*)

1. Hermafrodit (hermaphroditism)

- ☐ Terdapat testis dan ovarium atau dalam bentuk ovotestis
- ☐ Genitalia ambiguous: hipospadia, perbesaran klitoris
- ☐ Kariotip:46,XX/46,XY

2. Pseudohermafrodit Wanita (*female pseudohermaphroditism*)

- ❑ Terdapat ovarium atau gonad pada satu seks saja
- ❑ Genitalia ambiguous: perbesaran klitoris, fusi labia majora menyerupai kantong scrotum
- ❑ Umumnya akibat hiperplasia adrenal kongenital, menimbulkan defek enzim yang dibentuk kelenjar adrenal, dibutuhkan biosintesis kortisol untuk virilisasi
- ❑ Ovarium berkembang normal, namun produksi androgen
- ❑ Kariotip:46,XX
- ❑ Hiperplasia adrenal menyebabkan defisiensi 21-hidroksilase, menghambat normal pathway biosintesis, menyebabkan *overproduction precursors*, yang diperlukan dalam *pathway androgen biosynthesis*, menyebabkan peningkatan androgen yang abnormal (tinggi)

3. Pseudohermafrodit pria (*male pseudohermaphroditism*)

- ☐ Bentuk dari *androgen insensitivity*

A. Defisiensi 5-alfa reduktase

- ☐ Enzim ini berperan dalam konversi testosteron menjadi dihidrotestosteron
- ☐ Feminisasi genitalia eksterna: mikropenis, vagina buntu
- ☐ Kariotip: 46,XY
- ☐ Testis berkembang normal

B. Feminisasi Testis (*Testicular feminization; androgen insensitivity syndrome*)

- ☐ Kelainan gen reseptor androgen (rangkai X dominan)
- ☐ Testis dalam abdomen atau kanal inguinal
- ☐ Memiliki vagina tetapi buntu

Pseudohermaphrodite (♀)



1. Pseudohermaphrodites have either testicular or ovarian tissue, but not both
2. Generally the tissue is rudimentary
3. External genitalia are often ambiguous
4. Some are genetically female, but may look like males
5. Some are genetically male, but may look like females and lead normal female sex lives

ALEL GANDA

Alel

gen-gen pada lokus yang sama (bersesuaian) dalam kromosom homolog dan memiliki fungsi yang sama atau hampir sama

individu genotipe AA → alel A

individu genotipe aa → alel a

individu genotipe Aa → alel A dan a

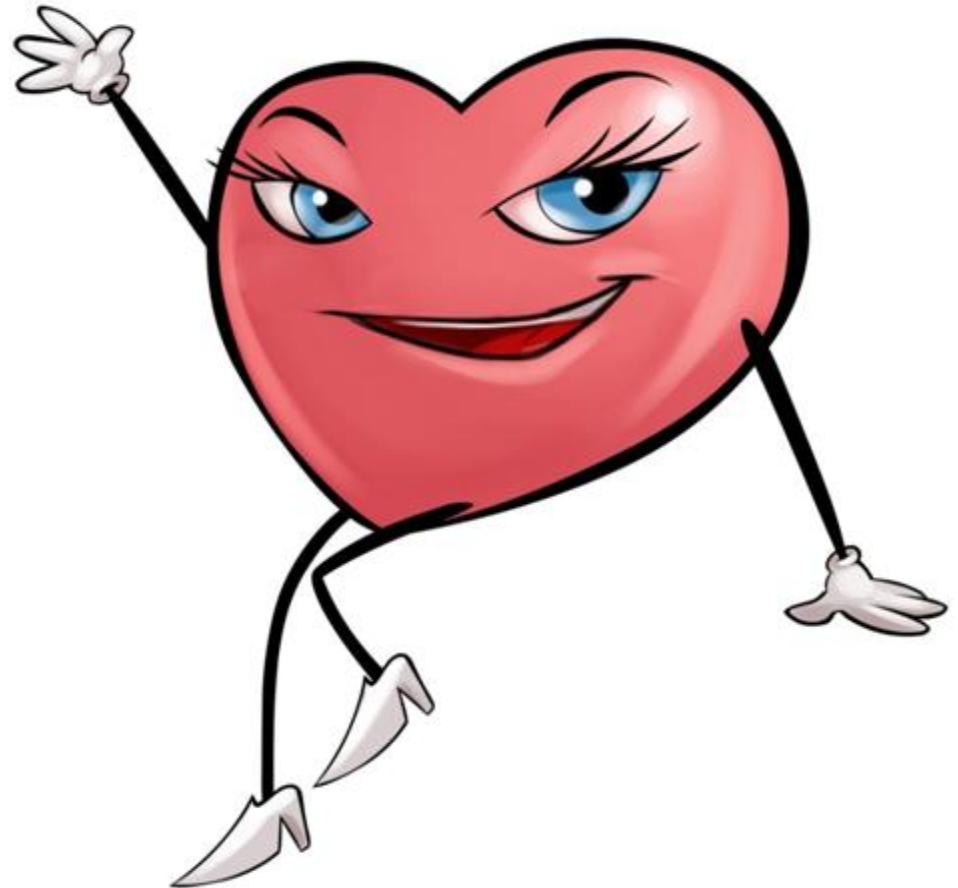
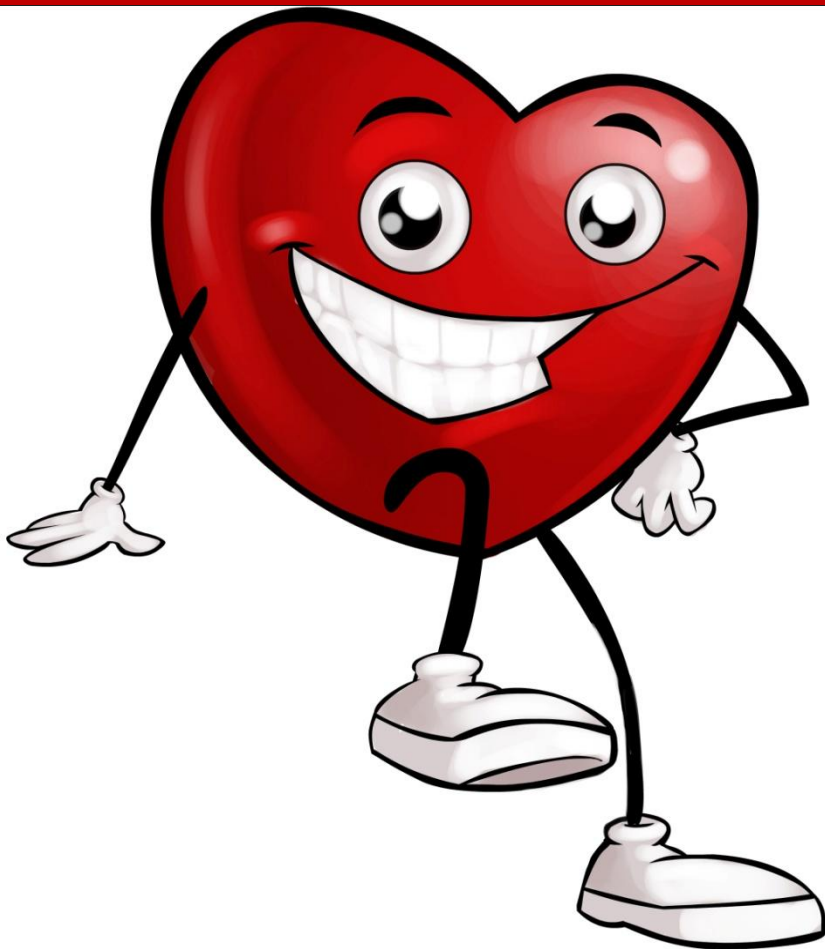
Jadi, lokus A dapat ditempati oleh sepasang (dua buah) alel, yaitu AA, Aa atau aa, bergantung kepada genotipe individu yang bersangkutan

Alel Ganda (*multiple allele*)

apabila dalam satu lokus terdapat lebih dari satu pasang alel

Ex: Golongan darah sistem AB0

GOLONGAN DARAH



Golongan Darah Sistem AB0

Pada golongan darah sistem AB0 terdapat 3 macam alel: I^A , I^B , I^0 (I =Isoaglutinogen)

Fenotipe: A $\rightarrow I^A I^A$, $I^A I^0$ dan

B $\rightarrow I^B I^B$, $I^B I^0$ dan

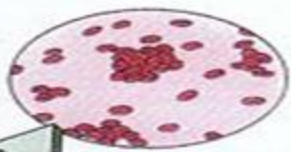
AB $\rightarrow I^A I^B$

O $\rightarrow I^0 I^0$

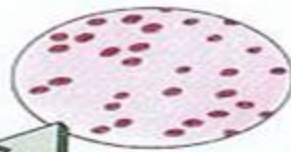
Alel A dan B dominan penuh terhadap alel O; dan alel A kodominan terhadap alel B

Gol. Darah	Aglutinogen/Antigen (permukaan eritrosit)	Aglutinin (serum darah)	Eritrosit yg Digumpalkan	Gol. Darah Donor
A	A	β (Anti-B)	B dan AB	A dan O
B	B	α (Anti-A)	A dan AB	B dan O
AB	A dan B	-	-	A, B, AB, dan O
O	-	α (Anti-A) dan β (Anti-B)	A, B, AB, dan O	-

Reaksi Positif
(+)
(menggumpal)



Reaksi Negatif
(-)



Genotipe	Serum Anti-A	Serum Anti-B	Gol. Darah
$I^A I^A$	 (+)	 (-)	A
$I^A I^O$	 (+)	 (-)	A
$I^B I^B$	 (-)	 (+)	B
$I^B I^O$	 (-)	 (+)	B
$I^A I^B$	 (+)	 (+)	AB
$I^O I^O$	 (-)	 (-)	O

Contoh pewarisan golongan darah sistem ABO

Bagaimanakah kemungkinan fenotipe golongan darah anak-anak yang lahir dari perkawinan antara pria bergolongan darah A heterozigot dengan wanita bergolongan darah B heterozigot pula?

P	$I^A I^0$	$\times$	$I^B I^0$
G	I^A		I^B
	I^0		I^0

F	$I^A I^B$	= golongan darah AB
	$I^A I^0$	= golongan darah A
	$I^B I^0$	= golongan darah B
	$I^0 I^0$	= golongan darah O

Golongan Darah Sistem MN

- Pengelompokan golongan darah pada sistem MN ini dilakukan berdasarkan atas reaksi antigen – antibodi, sama seperti sistem AB0.

kontrol gen pada golongan darah sistem MN tidak berupa alel ganda, dalam hal ini hanya ada sepasang alel, yaitu I^M dan I^N , bersifat kodominan

- 3 macam fenotipe dari 3 macam genotipe → golongan darah M ($I^M I^M$), golongan darah MN ($I^M I^N$), dan golongan darah N ($I^N I^N$).

Genotipe	Fenotipe	Anti-M	Anti-N
$I^M I^M$	M	+	-
$I^M I^N$	MN	+	+
$I^N I^N$	N	-	+

Golongan Darah Sistem Rhesus

- Penggolongan darah tidak hanya dengan sistem ABO tapi juga dengan sistem rhesus



penting



erythroblastosis fetalis

Genotip	Fenotip
Rh+Rh+	Rh +
Rh+Rh-	Rh +
Rh-Rh-	Rh -

- 3 lokus yang mengatur sistem Rh
masing-masing lokus punya sepasang alel → 6 alel
pd sistem Rh → C, c, D, d, E, dan e

Kecuali d, tiap alel ini menentukan adanya antigen tertentu pada eritrosit, yang diberi nama sesuai dengan alel yang mengaturnya. Jadi, ada antigen C, c, D, E, dan e

- lokus C (3 fenotipe)
CC (menghasilkan antigen C),
Cc (menghasilkan antigen C dan c), serta
cc (menghasilkan antigen c)
- lokus E (fenotipe) → EE, Ee, dan ee

- lokus D (2 fenotipe) → D- [antigen D (+)] dan dd [antigen D (-)]

Fenotipe D- dan dd inilah yang masing-masing menentukan suatu individu akan dikatakan sebagai Rh⁺ dan Rh⁻.

kombinasi alel pada ketiga lokus tersebut dapat memberikan 18 macam fenotipe (9 Rh⁺ dan 9 Rh⁻).

Bertemunya antibodi Rh (antibodi antigen-D) seorang wanita dengan janin yang sedang dikandungnya dapat mengakibatkan suatu gangguan darah yang serius pada janin tersebut

Hal ini disebabkan karena antibodi Rh (antibodi antigen-D) pada ibu dapat melintasi plasenta dan menyerang eritrosit janin

- Penyakit darah karena faktor Rh terjadi apabila:

wanita Rh⁻ (dd) >< pria Rh⁺ (DD) → Anak Dd

Terjadi percampuran darah ibu dan anak (masa kehamilan) → ibu Rh⁻ memperoleh imunisasi dari anak yang Rh⁺

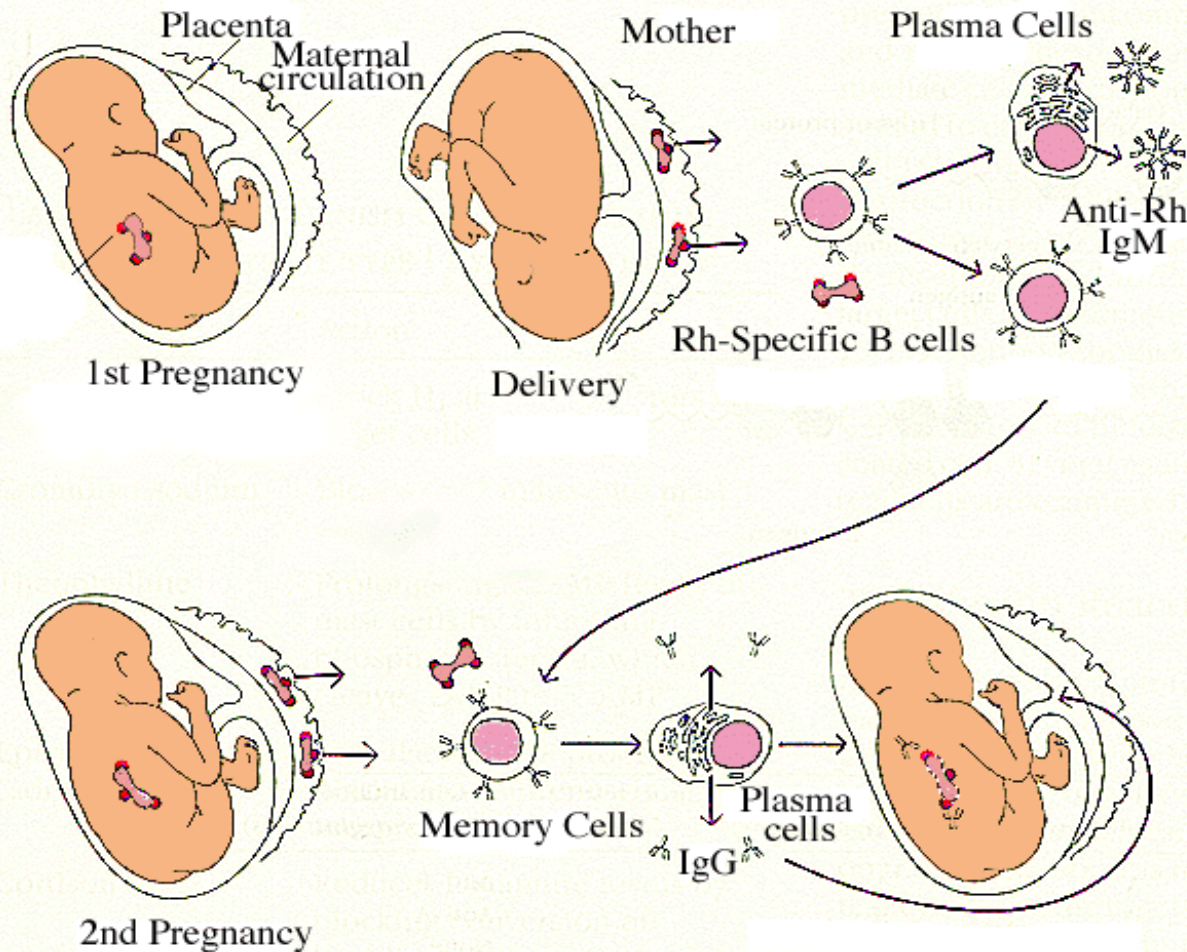
Jika wanita tersebut mengandung janin Dd secara berturut-turut → antibodi antigen-D

Anak I → **reaksi penolakan ringan**

Anak II, dst. → **eritroblastosis fetalis**

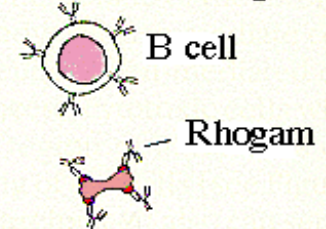
Erythroblastosis Fetalis

Development Of Erythroblastosis Fetalis (Without Rhogam)



Prevention (With Rhogam)

Mother (treated with Rhogam)



Prevents B-cell activation and memory cell formation

**TERIMA
KASIH**