

Introduksi Genetika Molekular Virus

Johan Lucianus

Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, UK. Maranatha, Bandung

Ringkasan

Virus adalah suatu patogen obligat yang hanya bisa berkembangbiak di dalam sel hidup. Tidak seperti organisme hidup yang memiliki kromosom (DNA) dan enzim-enzim untuk proses replikasi, transkripsi, translasi, dan lain-lain, virus hanya terdiri dari asam nukleat (baik itu DNA ataupun RNA) dan coat protein untuk melindungi genomnya. Beberapa virus memiliki struktur tambahan seperti envelop dan membawa beberapa enzim seperti RNA-dependent DNA polymerase yang diperlukan untuk siklus replikasinya dan yang tidak disediakan oleh inang. Pada umumnya, replikasi virus terdiri dari tahap penempelan, penetrasi, uncoating, biosintesa, maturasi, dan pelepasan. Perbedaan proses perkembangbiakan antara berbagai jenis virus terutama adalah pada tahap biosintesa. Apabila dalam proses replikasi ini genom virus terintegrasi ke dalam kromosom inang maka bisa menyebabkan kanker.

Summary

Viruses are obligate pathogens that can only replicate within living cells. Unlike living organisms that have chromosome (DNA) and enzymes for replication, transcription, translation, etc., viruses have only nucleic acids (DNA or RNA) dan protein coat for protecting their genome. Some viruses have additional structures (e.g. envelope) and bring some enzymes (e.g. RNA-dependent DNA polymerase) which are not provided by the host. In general, viral replication occurs in 6 stages: attachment, penetration, uncoating, biosynthesis, maturation, and release. Each virus has a different replication process, especially in the stage of biosynthesis. If viral genome is integrated into the host's chromosome during replication process, cancer may occurs.

Pendahuluan

Sebenarnya, virus bukanlah organisme hidup. *Hidup* dapat didefinisikan sebagai sekelompok proses rumit yang berasal dari aktifitas protein yang dikode oleh *asam nukleat*. Asam nukleat sel hidup selalu aktif. Karena di luar sel inang virus itu tidak aktif maka virus tidak dianggap sebagai organisme hi-

dup. Namun, begitu virus masuk ke dalam sel inang, asam nukleat virus menjadi aktif dan terjadi multiplikasi.

Genetika Umum

DNA (*deoxyribonucleic acid*) dan RNA (*ribonucleic acid*) disebut sebagai asam nukleat. Sedangkan unit struktural asam

nukleat disebut *nukleotida*. Setiap nukleotida memiliki tiga bagian: basa, gula pentosa yang disebut *deoksiribosa* atau *ribosa*, dan fosfat. Basa nukleotida dinamai: adenin (A), thimin (T), sitosin (C), guanin (G), dan urasil (U). A dan G disebut *purin* sedangkan T, C, dan U disebut *pirimidin*.

Organisme hidup memiliki *kromosom* yang merupakan struktur sel yang membawa informasi hereditas, kromosom ini terdiri dari banyak gen. *Gen* adalah segmen-segmen DNA (pada beberapa jenis virus berupa RNA) yang mengkode produk yang fungsional. Keberadaan DNA di dalam sel adalah berupa dua untaian panjang nukleotida yang berpasangan sambil berputar sehingga membentuk struktur *double helix*. Pada salah satu ujung untaian DNA itu mengikat gula yang memiliki fosfat pada 5'-hydroxyl, sedangkan pada ujung yang lainnya gulanya memiliki hydroxyl bebas pada posisi 3' (replikasi DNA berlangsung dengan menambahkan nukleosida trifosfat baru pada ujung 3'-hydroxyl bebas).

Informasi genetik mengalir dengan dua cara. Pertama, informasi genetik dapat ditransfer ke generasi selanjutnya melalui *replikasi*. Kedua, informasi

genetik juga digunakan untuk menghasilkan protein-protein yang diperlukan. Informasi ini ditransfer melalui proses *transkripsi* dan *translasi*.

Enzim utama yang berperan dalam replikasi adalah *DNA polymerase*. DNA polymerase mensintesa DNA baru dengan arah 5'→3'. DNA polymerase tidak dapat memulai pembuatan untaian DNA baru, enzim ini hanya dapat menambahkan nukleotida pada 3'-OH yang sudah ada. Oleh karena itu, untuk memulai untaian yang baru harus ada *primer* (biasanya berupa RNA) di mana DNA polymerase dapat menempelkan nukleotida yang pertama. Karena untaian DNA berpasangan secara antiparalel, maka pada untaian dimana pembentukan untaian DNA barunya itu dari 5' ke 3' akan terjadi sintesa DNA secara berkesinambungan dan disebut *leading strand*, sedangkan pada untaian yang lainnya akan terjadi sintesa DNA dengan terputus-putus dan disebut *lagging strand*. Replikasi dimulai pada tempat yang disebut *ori* (*origin of replication*) dan berakhir pada *terminator*.

Transkripsi adalah sintesa mRNA (*messenger RNA*) dari *DNA template* oleh enzim *RNA polymerase*. Mula-mula RNA polymerase berikatan dengan bagi-

an DNA template yang disebut *promotor*. Kemudian RNA polymerase akan bergerak dengan arah $5' \rightarrow 3'$, transkripsi akan dimulai pada tempat yang disebut *initiation site* dan berakhir pada *termination site*. Translasi (atau sintesa protein) adalah proses penerjemahan “bahasa” asam nukleat (mRNA) menjadi “bahasa” protein oleh *ribosom* dan *tRNA*. Mula-mula ribosom dan tRNA akan berikatan pada *start codon* (urutan basa nukleotida: AUG) di mRNA. Kemudian akan terjadi *elongasi* dan berakhir pada *stop codon*. Satu segmen DNA yang mengkode suatu protein disebut *open reading frame (orf)*.

Berbeda dengan organisme hidup, virus tidak memiliki DNA dan RNA sekaligus, hanya memiliki DNA atau RNA saja yang berfungsi sebagai pembawa informasi genetik. Virus hanya memiliki sedikit atau tidak memiliki enzim sendiri. Sehingga untuk replikasi dan sintesa protein, virus harus “meminjam” enzim-enzim inang.

Struktur Virus

Satu partikel virus yang lengkap disebut *virion*. Virion terdiri dari asam nukleat (genom) dan *coat* yang disebut *kapsid* (tersusun dari subunit

protein yang disebut *kapsomer*). Kapsomer sebagai protein yang dikode oleh genom virus termasuk *protein struktural* sebab turut membangun struktur partikel virus. Genom virus juga mengkode beberapa enzim yang sangat penting (yang tidak dimiliki oleh inang) untuk replikasi. Protein atau enzim ini bukanlah bagian dari virion sehingga disebut *protein non-struktural*.

Pada beberapa virus, kapsid dibungkus oleh *envelop* yang mengandung lipid. *Envelop* ini berasal dari membran plasma inang dan didapatkan oleh virus ketika virus tersebut keluar dari sel inang dengan cara *budding*. Pada beberapa virus yang ber-*envelop* terdapat banyak *spike* yang berupa tonjolan keluar yang berguna untuk penempelan pada sel inang.

Tidak seperti organisme hidup, berdasarkan arsitektur kapsidnya, virus bisa diklasifikasikan menjadi virus *polihedral* (atau *ikosahedral*), virus helikal, dan virus kompleks. Berdasarkan genomnya, virus bisa diklasifikasikan menjadi: virus DNA *double-stranded* (dsDNA), virus DNA *single-stranded* (ssDNA), virus RNA *double-stranded* (dsRNA), dan virus RNA *single-stranded* (ssRNA). Ada dua jenis virus

ssRNA, yang pertama adalah berupa *sense strand* (atau *positive sense* atau *positive-stranded*), sebab genomnya (RNA) bertindak sebagai mRNA; yang kedua adalah berupa *antisense strand* (atau *negative sense* atau *negative-stranded*), sebab genomnya bertindak sebagai template untuk membuat mRNA (+ strand).

Genom virus juga memiliki beberapa konformasi: linear, sirkular, *continuous*, atau *segmented*.

Replikasi Virus

Replikasi virus terdiri dari 6 tahap: **(1)** Penempelan (= attachment, *adsorpsi*). Pada tahap ini, *receptor-binding protein* virus berikatan secara spesifik dengan receptor pada permukaan sel inang. **(2)** Penetrasi (= internalisasi). Ada 3 jenis mekanisme untuk penetrasi: fusi, endositosis (*viropexis*), dan translokasi. **(3)** *Uncoating*. Asam nukleat virus terpisah dari *coat* proteinnya. **(4)** Biosintesa. Tahap ini terdiri dari produksi protein-protein struktural virus dan enzim-enzim serta replikasi genom virus.

Pada umumnya proses biosintesa ini dimulai dengan pembuatan mRNA, kecuali pada virus dsRNA dan +sRNA (sebab genomnya sendiri sudah berfungsi sebagai mRNA) serta

retrovirus (virus RNA yang memiliki enzim *reverse transcriptase* yang segera akan mentranskripsi genom virus membuat cDNA yang akan *terintegrasi* ke dalam kromosom inang). Untuk pembuatan mRNA ini, virus DNA menggunakan DNA polimerase inang, sedangkan virus *single stranded-RNA* menggunakan *RNA-dependent RNA polymerase* yang dibawanya sendiri. Messenger RNA ini akan ditranslasi untuk membuat protein-protein struktural dan enzim-enzim yang diperlukan oleh virus. Replikasi virus RNA terjadi di sitoplasma (kecuali *retrovirus*) dengan menggunakan *RNA-dependent RNA polymerase*, sedangkan replikasi virus DNA terjadi di nukleus (kecuali *poxvirus*) dengan menggunakan DNA polimerase inang. **(5)** Maturasi (= *assembly*). Diawali dengan perakitan protein kapsid yang diikuti dengan *packaging* genom virus. **(6)** Pelepasan (*release*). Virus yang ber-*envelop* lepas melalui *budding* (membran plasma sel inang membentuk *envelop* virus), sedangkan virus yang tidak ber-*envelop* lepas melalui ruptur membran plasma sel inang (sel inang mati).

Beberapa virus DNA bisa menyebabkan kanker karena berintegrasi ke dalam kromosom inang. Virus RNA yang bi-

sa menyebabkan kanker hanya-lah famili Retroviridae (membuat cDNA yang kemudian masuk ke dalam nukleus dan berintegrasi ke dalam kromosom), sedangkan virus RNA yang lainnya hanya berada di sitoplasma sel inang.

Kesimpulan

Pengetahuan akan genetika virus sangat penting terutama untuk identifikasi dan pencarian obat baru terhadap virus. Dengan mengenal genom virus, identifikasi cepat dapat dilakukan melalui *amplifikasi* segmen DNA dengan menggunakan metode *polymerase chain reaction* (PCR). Dengan mengenal siklus replikasi virus, obat-obat antivirus baru dapat dibuat untuk menghambat tahap-tahap replikasi tertentu secara spesifik tanpa mengganggu sel-sel inang yang tidak terinfeksi.

Daftar Pustaka

- Cockerill III, F. R.** 1999. *Genetic methods for assessing antimicrobial resistance*. Antimicrob. Agents Chemother. **43**: 199-212.
- Collier, L., J. Oxford.** 2000. *Human virology*, 2nd ed. Oxford, University Press.
- Cox, T. M., J. Sinclair.** 1997. *Molecular biology in medicine*. Blackwell Science Ltd.
- Madigan, M. T., J. M. Martinko, J. Parker.** 2000. *Brock biology of microorganisms*, 9th ed. Prentice-Hall, Inc.
- Moir, D. T., K. J. Shaw, R. S. Hare, G. F. Vovis.** 1999. *Genomics and antimicrobial drug discovery*. Antimicrob. Agents Chemother. **43**: 439-446.
- Olive, D. M., P. Bean.** 1999. *Principles and applications of methods for DNA-based typing of microbial organisms*. J. Clin. Microbiol. **37**: 1661-1669
- Snyder, L., W. Champness.** 1997. *Molecular genetics of bacteria*. ASM Press, Washington D.C.
- Tortora, G. J., B. R. Funke, C. L. Case.** 1998. *Microbiology an introduction*, 6th ed. The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc.

