

Review

REGULASI TRANSKRIPSI DAN PASCA TRANSKRIPSI PADA EKSPRESI GEN

Nurul Hidayah^{1,2*}

1) Program Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

2) Fakultas Kedokteran Universitas Darussalam Gontor

Article history:

Received October 31, 2024

Received in revised form November 16, 2024

Accepted November 25, 2024

KEYWORDS:

Transcription regulation,

Post-transcription,

Gene expression,

RNA polymerase II,

Splicing

KATA KUNCI:

Regulasi transkripsi,

Pasca transkripsi,

Ekspresi gen,

RNA polymerase II,

Splicing

*Corresponding Author:

nurulhi226@gmail.com

ABSTRACT

Transcription and post-transcription regulation is a fundamental process in controlling gene expression that allows cells to adapt to environmental changes while maintaining homeostasis. Disruption of this regulation can lead to various genetic diseases, including cancer and neurodegenerative disorders. The aim of this article is to examine the mechanisms of transcriptional and post-transcriptional regulation, and their implications in molecular biology and biomedicine. The article uses a literature review approach, by collecting data from PubMed, ScienceDirect, and NCBI databases. Analyses were conducted to identify key elements, such as promoters, enhancers, silencers, RNA polymerase II, as well as transcription stages, including initiation, elongation, and termination, to post-transcriptional mechanisms such as capping, tailing, and splicing. The review shows that transcription regulation starts from the formation of a preinitiation complex involving transcription factors and RNA polymerase II. During elongation, RNA synthesis is carried out with a high degree of processivity. At the post-transcription stage, modifications such as the addition of 7-methylguanosine at the 5' end and polyadenylation at the 3' end increase the stability of the mRNA. In addition, splicing mechanisms allow the formation of different proteins from a single gene. This regulation ensures that gene expression occurs at the right time, location and amount as required by the cell. At the post-transcription stage, modifications such as the addition of 7-methylguanosine at the 5' end and polyadenylation at the 3' end increase the stability of the mRNA. Splicing mechanisms allow the formation of different proteins from a single gene. This regulation ensures that gene expression occurs at the right time, location, and amount according to the needs of the cell.

ABSTRAK

Regulasi transkripsi dan pasca transkripsi merupakan proses fundamental dalam pengendalian ekspresi gen yang memungkinkan sel untuk beradaptasi dengan perubahan lingkungan sekaligus menjaga homeostasis. Gangguan pada regulasi ini dapat memicu berbagai penyakit genetik, termasuk kanker dan gangguan neurodegeneratif. Penulisan artikel ini bertujuan untuk mengkaji mekanisme regulasi transkripsi dan pasca transkripsi, serta implikasinya dalam biologi molekuler dan biomedis. Penulisan artikel menggunakan pendekatan tinjauan literatur, dengan mengumpulkan data dari database PubMed, ScienceDirect, dan NCBI. Analisis dilakukan untuk mengidentifikasi elemen-elemen utama, seperti promotor, enhancer, silencer, RNA polymerase II, serta tahapan transkripsi, termasuk inisiasi, elongasi, dan terminasi, hingga mekanisme pasca transkripsi seperti *capping*, *tailing*, dan *splicing*. Hasil tinjauan menunjukkan bahwa regulasi transkripsi dimulai dari pembentukan kompleks preinisiasi yang melibatkan faktor transkripsi dan RNA polymerase II. Selama elongasi, sintesis RNA dilakukan dengan tingkat prosesivitas tinggi. Pada tahap pasca transkripsi, modifikasi seperti penambahan 7-methylguanosine pada ujung 5' dan poliadenilasi pada ujung 3' meningkatkan stabilitas mRNA. Mekanisme splicing juga memungkinkan pembentukan protein yang berbeda dari satu gen. Regulasi ini memastikan ekspresi gen terjadi secara tepat waktu, lokasi, dan jumlah sesuai kebutuhan sel.

PENDAHULUAN

Tingkat dasar suatu organisme terdiri dari unsur-unsur atom yang bergabung bersama untuk membentuk molekul, dimana satuan terkecil struktur yang mampu melaksanakan semua proses kehidupan adalah sel.¹ Sel diidentifikasi sebagai struktur yang terpisah dari lingkungan eksternal oleh adanya penghalang yang disebut membran sel. Organisme sederhana terdiri dari hanya satu sel, sementara organisme kompleks memiliki banyak sel dengan spesialisasinya masing-masing.² Selanjutnya, kelompok sel yang melakukan fungsi secara normal dikenal sebagai jaringan. Jaringan-jaringan ini membentuk unit struktural dan fungsional yang disebut organ, dan kelompok organ tersebut mengintegrasikan fungsi-fungsi yang berkaitan untuk membentuk sistem organ.² Di dalam sel terdapat komplemen DNA yang saling membentuk suatu kesatuan disebut genom.³

Selama 2 dekade terakhir, terjadi kemajuan luar biasa dalam bidang genetika dan genomika. Selama berabad-abad berbagai macam penyakit muncul tanpa diketahui penyebab sakit, hingga di awal tahun 1980-an penyakit akibat mutasi genetik teridentifikasi.⁴ Hingga kini, penemuan penyakit akibat mutasi gen telah banyak diketahui seperti thalassemia, alzheimer, kanker, dan lain-lain melalui proses penelitian dan pembelajaran lanjut dibidang biologi molekuler. Pembelajaran biologi molekuler memberikan ilmu yang mendalam terkait gen kaitannya dengan pertumbuhan dan perkembangan yang normal.⁵

The human genome project (HGP) melakukan identifikasi dan sekuensing gen di DNA manusia. Namun seiring perkembangan penelitian, pemahaman terhadap fungsi DNA menjadi lebih maju, dan para ilmuwan merevisi gagasan awal bahwa segmen DNA tertentu mengandung satu gen yang mengkodekan satu protein. Ternyata, satu gen dapat mengodekan banyak protein.⁵ Proyek Genom Manusia selesai pada tahun 2003, tetapi para peneliti telah melakukan penelitian lebih

lanjut dari genomika ke proteomika, yaitu studi tentang protein dalam organisme hidup.⁴

Berdasarkan hasil studi yang telah dilakukan, diketahui bahwa sintesis protein yang fungsional membutuhkan regulasi untuk memastikan bahwa ekspresi gen pembentuk protein terjadi dengan tepat secara waktu, jumlah, dan lokasi yang diperlukan untuk menjaga keseimbangan sel.^{4,5} Regulasi yang terganggu pada tingkat ini dapat menyebabkan gangguan dalam perkembangan, pertumbuhan, dan fungsi sel, serta dapat berkontribusi pada penyakit dan kelainan genetik.⁵ Oleh karena itu, pemahaman yang mendalam dan terbaru terhadap regulasi ekspresi gen terutama transkripsi dan pasca transkripsi penting untuk dilakukan.

METODE

Metode penulisan artikel ini menggunakan pendekatan tinjauan literatur dengan menganalisis dan mensintesis informasi dari berbagai sumber ilmiah yang relevan, seperti jurnal penelitian, buku teks, dan artikel ulasan. Data literatur dikumpulkan melalui pencarian di database terpercaya, antara lain PubMed, ScienceDirect, dan NCBI, dengan menggunakan kata kunci "*transcription regulation*," "*gene expression*," "*RNA polymerase II*," "*enhancer*," dan "*post-transcriptional regulation*." Literatur yang dipilih dianalisis secara kualitatif untuk mengidentifikasi elemen-elemen utama, seperti promotor, enhancer, silencer, serta tahapan transkripsi dan pasca transkripsi. Hasil literatur disintesis untuk mengidentifikasi temuan utama dan gap penelitian yang dapat dijadikan dasar pengembangan diskusi.

TINJAUAN PUSTAKA

Ekspresi Gen

Organisme hidup mengalami proses pertumbuhan dan perkembangan sesuai dengan penurunan informasi genetik melalui makromolekul yang disebut DNA (*deoxyribonucleic acid*) yang disimpan di dalam nukleus atau inti sel.⁴ Keberadaan inti sel yang memiliki membran

merupakan ciri utama yang membedakan sel eukariotik dari sel prokariotik. Inti sel berfungsi sebagai tempat penyimpanan genom sel, serta sebagai pusat pengendali aktivitas sel. Di dalam inti, terjadi penyimpanan DNA, transkripsi, dan sintesis *pre*-mRNA, sedangkan translasi sebagai tahap akhir ekspresi gen terjadi di sitoplasma.⁶

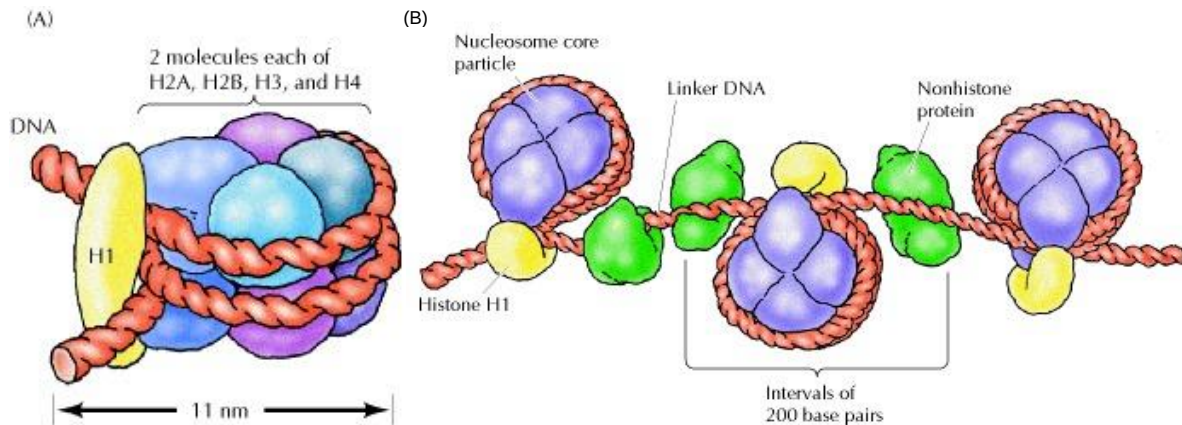
Semua organisme multiseluler, termasuk manusia, memulai kehidupan sebagai satu sel tunggal dan mengandung salinan lengkap yang identik dari DNA sel tunggal tersebut.⁴ Berdasarkan Gregor Mendel sebagai bapak genetika modern, mengembangkan prinsip-prinsip dasar dalam pewarisan sifat pada organisme hidup melalui penelitian pada tanaman kacang polong. Mendel menyatakan beberapa postulat yang saat ini dikenal sebagai "Hukum Mendel" atau "Hukum Pewarisan Mendel". Prinsip-prinsip ini menjelaskan bagaimana sifat-sifat genetik diturunkan dari generasi ke generasi melalui mekanisme pewarisan sehingga menghasilkan variasi.⁷ Pada manusia, setiap sel somatik mengandung sekitar 0,006 nanogram DNA yang menyimpan semua informasi genetik. Seiring berjalannya waktu, manusia dewasa akan memiliki total DNA mencapai sekitar 600 gram.⁴ Sekumpulan DNA yang ada di dalam sel disebut dengan genom. Di dalam sel eukariot terdapat mekanisme pengaturan genom yang berbeda dengan sel prokariot.⁸

Genom pada sel eukariota terdiri dari beberapa kromosom, setiap kromosom mengandung molekul DNA berbentuk linear, sedangkan sel prokariota terdapat dalam satu kromosom tunggal yang umumnya berupa molekul DNA berbentuk sirkuler. Sel eukariot memiliki beragam jenis dengan jumlah dan ukuran kromosom yang bervariasi antar spesies yang berbeda. DNA dalam sel eukariot diikat erat oleh protein dasar kecil yang disebut histon, yang mengemas DNA secara teratur di dalam nukleosom dan membentuk kromatin untuk kemudian disimpan di inti sel (**Gambar 1**).⁸ Kromatin

memiliki variasi komposisi, struktur, dan dinamika yang dapat mengatur proses genomik mulai dari skala molekuler, memengaruhi ikatan faktor transkripsi, hingga hasil yang fungsional seperti perbaikan dan replikasi DNA.⁹

Studi tentang ekspresi gen telah memberikan wawasan yang lebih tentang bagaimana organisme hidup dapat diatur secara molekuler dan menjadi dasar untuk pengembangan diagnosa penyakit genetik, pengobatan penyakit genetik, dan manipulasi gen dalam konteks bioteknologi.⁷ Pada tingkat molekuler, gen diatur secara kompleks dan melibatkan berbagai molekul regulator dengan komponen utamanya adalah untai DNA (*deoxyribonucleic acid*). Proses tersebut dilakukan dengan tujuan untuk mengontrol aktivitas gen di dalam sel, hal ini memungkinkan sel untuk merespon kondisi internal dan eksternal dengan mengatur produksi protein yang dihasilkan dari aktivitas gen atau disebut ekspresi gen.⁸

Ekskresi gen terjadi di dalam sel dan diperlukan pengaturan untuk menjaga keseimbangan dan koordinasi dalam perkembangan, pertumbuhan, dan fungsi normal sel serta organisme secara keseluruhan. Melalui kontrol ekspresi gen, protein yang diproduksi dapat dihasilkan sesuai kebutuhan pada waktu dan tempat yang tepat.⁵ Regulasi gen melibatkan beberapa mekanisme yang mempengaruhi ekspresi gen itu sendiri, antara lain: Gen yang berbeda-beda dapat di transkripsikan, *Nuclear deoxyribonucleic acid* (nDNA) mengalami replikasi dengan melalui transkripsi untuk menjadi mRNA yang dapat mencapai sitoplasma, mRNA dapat diterjemahkan secara selektif, protein yang dibuat dari mRNA dapat dimodifikasi secara berbeda-beda.⁵ Serangkaian mekanisme tersebut menunjukkan regulasi protein terjadi secara kompleks di dalam inti sel. Proses regulasi dimulai dari transkripsi molekul DNA menjadi mRNA yang tidak rusak oleh komponen di sitoplasma, dan dilanjutkan penerjemahan informasi gen untuk menghasilkan protein spesifik.¹⁰



Gambar 1. Kromatin dengan beberapa nukleosom yang berisi DNA dan protein histon (A) dan protein non histon (B)⁸

Struktur Gen

Struktur gen eukariot memiliki kesamaan dengan prokariot, disebabkan oleh turunan pada tingkat seluler yang sama pada organisme di masa lebih dari 2 miliar tahun yang lalu. Akan tetapi, terdapat perbedaan dalam struktur gen eukariot dan prokariot yang mencerminkan ciri khas masing-masing sehingga transkripsi dan translasi antara kedua sel tersebut dapat dibedakan.¹¹ Struktur gen dalam sel eukariot terdiri dari beberapa komponen utama (**Gambar 2**).^{5,11}

a. Promotor

Promotor adalah daerah pada DNA yang berfungsi sebagai tempat pengikatan enzim RNA polimerase dan faktor transkripsi. Promotor ini terletak di ujung 5' atau 25-30 basa nukleotida area hulu/*upstream* dari struktur gen dan membantu memulai proses transkripsi, sehingga disebut juga sebagai *transcription start site* (TSS).^{1,11,12} Pada eukariot, promotor membutuhkan faktor-faktor lain yang disebut *general transcription factors* (GTFs), yang akan bekerja di area spesifik inti promotor/*core promotor*.¹

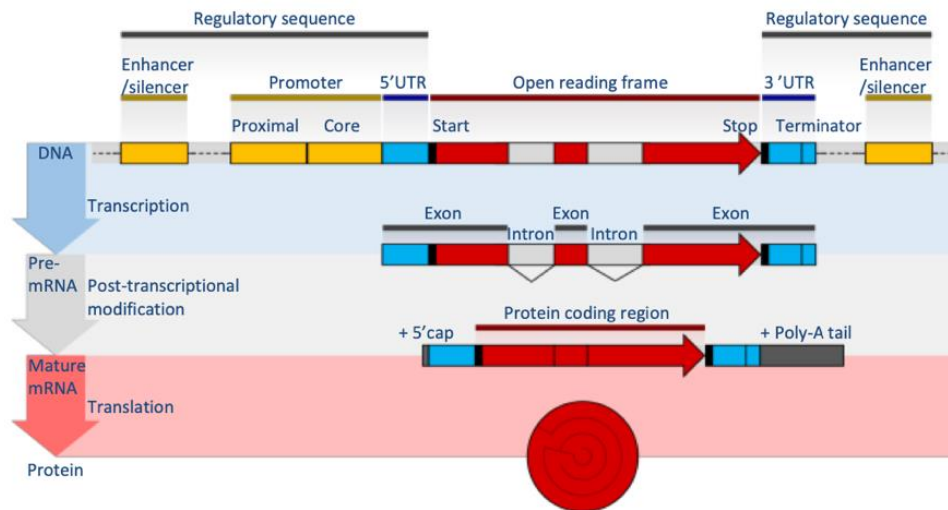
Core promotor memiliki peran penting terhadap proses transkripsi, hal ini karena terdapat struktur pendukung transkripsi antara

lain *TATA-box*, elemen *enhancer*, dan elemen pengikat faktor transkripsi (*TATA-box binding protein/TBP*).^{1,13} Di lokasi tersebut faktor-faktor transkripsi yang memodifikasi afinitas *core promotor* akan diikat sehingga membentuk *preinitiation complex* (PIC) yang terdiri dari TBP dan faktor transkripsi II A (TFIIA), TFIIB, TFIID, TFIIE, TFIIIF, dan TFIIH.^{13,14}

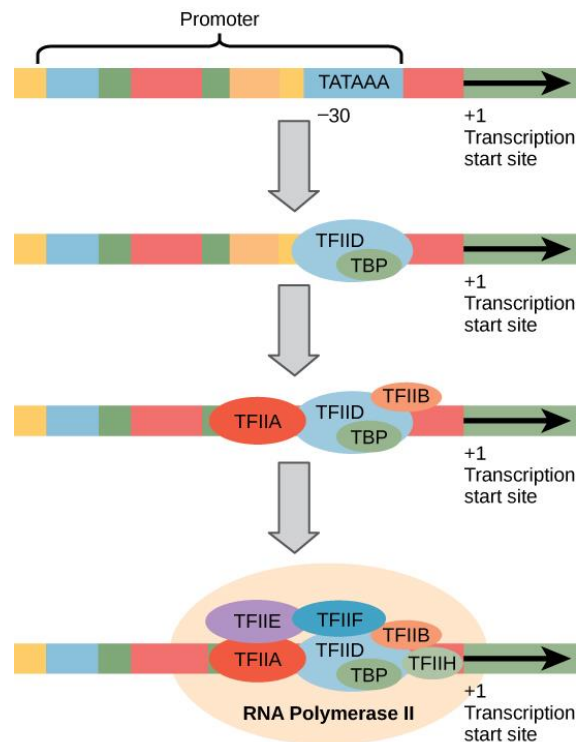
Proses pembentukan PIC dimulai dengan pengenalan faktor transkripsi TFIID ke promotor (**Gambar 3**).¹³ TFIID terdiri dari *TATA-box binding protein* (TBP) dan sekumpulan faktor tambahan (TAFs/*TBP associated factor*) yang mengenali elemen TATA pada promotor. Setelah TFIID terikat, faktor-faktor transkripsi lainnya, seperti TFIIB, TFIIF, dan TFIIH, berinteraksi secara berurutan untuk membentuk kompleks preinisiasi yang stabil.^{13,14} Kompleks preinisiasi kemudian memfasilitasi pengikatan RNA polimerase II ke promotor membentuk kompleks inisiasi dan memulai proses transkripsi RNA. Faktor transkripsi ini bekerja sama untuk memastikan pengenalan yang tepat dan efisien oleh RNA polimerase II, serta mengatur tingkat ekspresi gen yang sesuai.¹⁴ Pada prokariot, pengatur utama pembentukan dan aktivitas kompleks inisiasi transkripsi dapat digolongkan menjadi dua kelompok berdasarkan cara kerjanya

yaitu faktor *trans-acting* dan *cis-acting*.¹ Faktor transkripsi *trans-acting* seperti *DNA-binding protein* melakukan proses pengikatan dengan elemen *cis-acting* atau elemen yang mempengaruhi ekspresi gen.⁷ Faktor *trans-acting* memiliki peran terhadap transkripsi yang berasal dari luar DNA yaitu dengan komponen activator

dan repressor, sedangkan faktor *cis-acting* bekerja terhadap mekanisme transkripsi melalui pengaturan secara langsung pada DNA yaitu terdiri dari promotor, *enhancer* dan *silencer*, *insulator*, dan elemen lain seperti *locus control regions* (LCRs) dan *matrix attachment regions* (MARs).¹



Gambar 2. Struktur gen pada eukariot¹¹



Gambar 3. Mekanisme kerja TBP dan faktor transkripsi membentuk kompleks preinisiasi transkripsi¹³

b. Regio Pengodean Gen (*Coding Region*)

Wilayah ini terdiri dari serangkaian triplet nukleotida yang disebut kodon, dan setiap kodon mewakili satu asam amino. *Coding region* mengandung informasi untuk sintesis protein.¹¹

c. Intron dan Ekson

Dalam gen eukariot, terdapat sejumlah bagian yang tidak mengandung informasi untuk sintesis protein, disebut intron. Ekson, di sisi lain, adalah bagian yang mengandung informasi untuk sintesis protein dan akan diekspresikan.^{5,13}

d. Regio Pengaturan (*Regulatory Region*)

Area ini terdiri dari elemen pengaturan seperti enhancer dan silencer, yang berfungsi mengontrol tingkat ekspresi gen.¹¹ Enhancer merupakan pendukung transkripsi dengan cara berikatan dengan aktivator untuk kemudian meningkatkan proses sintesis mRNA, sedangkan silencer aktif pada saat berikatan dengan repressor untuk kemudian memberikan efek penurunan proses transkripsi.¹ Selain itu, enhancer diketahui memiliki mekanisme pengaturan gen dalam menentukan fungsi dari sel seperti gen hemoglobin yang diatur oleh enhancer spesifik untuk diekspresikan hanya pada eritrosit.¹³ Regio pengaturan yang dilakukan oleh enhancer tersebut dapat berada di sekitar promotor atau jauh dari coding region (**Gambar 4**).^{10,11}

e. Terminal 5' dan 3'

Pada ujung 5' dan 3' dari gen terdapat sekuens khusus yang berfungsi dalam proses inisiasi dan terminasi proses transkripsi.^{5,11}

Transkripsi

Transkripsi merupakan langkah pertama dalam ekspresi gen, sehingga tahap ini sangat diatur dan pengendaliannya penting untuk menjaga proses penerjemahan informasi tetap sesuai dengan kebutuhan.¹⁴ Pada proses transkripsi, molekul DNA disalin menjadi molekul RNA yang kemudian digunakan untuk menerjemahkan informasi genetik menjadi suatu

protein yang fungsional. Pola ini terjadi pada tiga kerajaan kehidupan, mulai dari *Archae*, *Prokariot*, dan *Eukariot*.¹⁴

Penerjemahan informasi genetik diatur sangat ketat untuk menjaga homeostasis jaringan dan sebagai respon terhadap sinyal-sinyal ekstraseluler dan intraseluler dengan menjaga DNA tetap dalam keadaan normal.¹² Pada eukariota, regulasi transkripsi terjadi melalui 3 tahap yaitu inisiasi, elongasi, dan terminasi.¹³ Berdasarkan Muniz, L., *et al* tahapan dalam transkripsi berkembang menjadi 4 tahap antara lain inisiasi, *promoter-proximal pausing*, elongasi, dan terminasi (**Gambar 5**).¹⁵

1. Inisiasi

Langkah pertama dalam sintesis protein terjadi di dalam nukleus karena DNA memiliki ukuran molekul yang sangat besar dan tidak dapat melewati membran inti yang dimiliki oleh eukariot. Transkripsi menggunakan DNA sebagai *template* untuk membentuk molekul RNA tunggal yang berukuran kecil dan dapat keluar dari nukleus menuju sitoplasma. Sintesis RNA dari *template* DNA membutuhkan enzim RNA polimerase bersama dengan ion magnesium atau mangan, serta energi dalam bentuk ikatan fosfat berenergi tinggi.²

Regulasi gen sebagian besar terjadi pada tahap inisiasi transkripsi dengan membentuk kompleks preinisiasi transkripsi (PIC/*preinitiation complex*) yang terdiri dari faktor transkripsi (TF) IIA, IIB, IID, IIE, IIF, IIH, TATA-box binding protein, dan selanjutnya bersama dengan RNA polymerase II membentuk kompleks inisiasi (IC/*initiation complex*) (**Gambar 3 dan 4**).^{10,13} Proses inisiasi terjadi di *upstream* atau ujung 5' regio promotor dari gen.¹⁰ Pembentukan PIC sering melibatkan *histone acetyltransferase* dan kompleks remodeling kromatin yang membuka kromatin untuk mengizinkan aksesibilitas ke promotor.¹⁵ Proses inisiasi diregulasi juga oleh *enhancer* dan *silencer* sesuai perintah yang diterima pada awal transduksi sinyal.¹⁰

Proses transkripsi membutuhkan enzim RNA polimerase II (RNAP II) yang bekerja di gen pengkode protein dan seluruh genom. RNAP II pada eukariot terdiri dari 12 subunit yang membedakannya dengan RNAP I dan III.¹⁶ RNAP I terletak di dalam nukleolus di mana ribosomal RNA (rRNA) ditranskripsi, diproses, dan dirakit menjadi ribosom. Molekul rRNA berperan sebagai RNA struktural karena memiliki fungsi dalam sel namun tidak diterjemahkan menjadi protein. rRNA adalah komponen ribosom dan sangat penting dalam proses translasi. RNAP I mensintesis semua jenis rRNA kecuali molekul 5S rRNA. Sedangkan RNAP III terletak di dalam nukleus seperti RNAP II. Polimerase ini mentranskripsi berbagai jenis RNA struktural, termasuk 5S *pre*-rRNA, *pre*-tRNA (transfer RNA), mikro RNA (miRNA), dan *small nuclear* RNA (snRNA). tRNA memiliki peran penting dalam translasi, di sisi lain snRNA memiliki berbagai fungsi termasuk diantaranya adalah berperan pada tahap "*splicing*" untuk maturisasi *pre*-mRNA dan mengatur faktor transkripsi.¹³

Segera setelah inisiasi transkripsi terbentuk, RNAP II masuk ke dalam keadaan terhenti/*pause* yang dikenal sebagai *promoter-proximal pausing* (**Gambar 5**). Pada mamalia dan beberapa metazoan, penahanan terjadi sekitar 25-50 pasangan basa di *downstream* dari titik awal transkripsi (TSS/*transcription start site*). Mekanisme penahanan ini terjadi sebagai upaya dalam membatasi kecepatan siklus transkripsi secara signifikan.¹⁵

2. Elongasi

Setelah melalui tahap *pause*, RNAP II memulai tahap elongasi transkripsi dengan dua parameter utama yaitu tingkat prosesivitas dan kecepatan transkripsi. Prosesivitas memungkinkan RNAP bergerak sepanjang untai DNA dan mensintesis untai RNA tanpa terputus. Pada RNAP dengan prosesivitas tinggi dapat melakukan sintesis untai RNA yang panjang tanpa melepaskan untai DNA cetakan.¹⁵ Parameter lain yang mempengaruhi proses elongasi yaitu kecepatan transkripsi, secara

perhitungan dinyatakan sebagai jumlah sintesis nukleotida tiap unit waktu.¹⁵ RNAP diketahui tidak memerlukan banyak protein aksesoris untuk mengkatalisis sintesis untai RNA baru selama elongasi transkripsi, hal ini disebabkan oleh adanya kompleks 12 subunit protein yang dimiliki RNAP sehingga dapat membantu dalam aktivasi enzim *helicase* untuk membuka untai DNA, *sliding clamp*, protein pengikat ssDNA, dan fungsi lain.^{15,16}

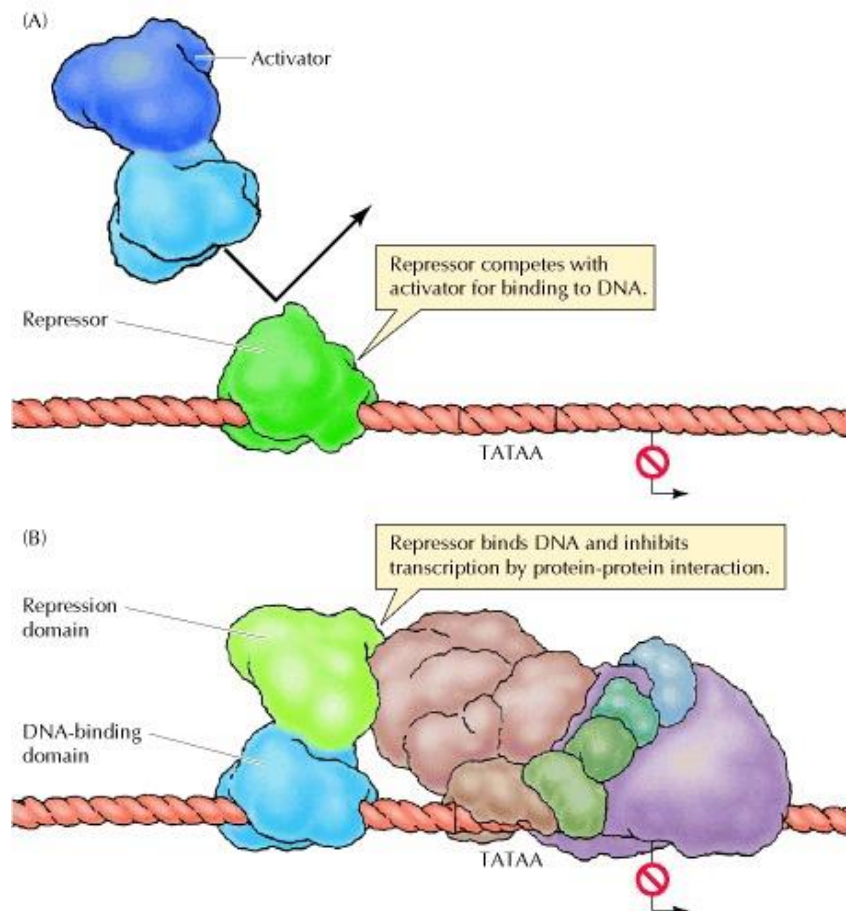
RNAP II bersama dengan *helicase* membuka DNA melalui pemotongan ikatan hydrogen antar pasangan basa dan memungkinkan DNA yang terbuka di belakangnya untuk kembali berpasangan.^(2,10,13,15) DNA yang telah terbuka akan membentuk *sense strand* sebagai *template* sintesis RNA dan sisi lain membentuk *antisense strand* yang diam tidak mengalami transkripsi (**Gambar 6**).² Sintesis untai RNA terjadi dalam gelembung transkripsi yang terdiri dari 25 pasangan basa DNA yang sudah tidak berpasangan. Selanjutnya, sekitar 8 nukleotida RNA yang baru disintesis tetap berpasangan dengan DNA *template*, sisanya akan dibuang dari cetakan untuk memungkinkan DNA di belakangnya kembali berpasangan.¹³ Setiap basa pada untai *sense* DNA berpasangan dengan basa RNA komplementer. Pemasangan basa komplementer ini mirip dengan proses pembentukan untai ganda DNA, misalnya segmen DNA yang mengandung urutan basa AGTAC ditranskripsi menjadi urutan basa RNA UCAUG.² RNAP II bergerak sepanjang untai DNA *template* dengan arah 3' ke 5' dan mengkatalisis sintesis untai RNA baru dalam arah 5' ke 3', menambahkan nukleotida baru ke ujung 3' untai RNA yang terbentuk.¹³ Ketika RNA berikatan dengan untai *sense* DNA terjadi ikatan satu sama lain untuk membentuk untai tunggal RNA. Selama transkripsi, basa-basa dipasangkan dengan kecepatan rata-rata 40 basa per detik. Pada manusia, RNA terbesar dapat mengandung hingga 5000 basa, dan proses transkripsi tersebut dapat memakan waktu lebih dari satu menit yang mana waktu yang cukup lama untuk sebuah proses di

dalam sel. Ketika RNA polimerase mencapai kodon *stop*, ia berhenti menambahkan basa ke untai RNA yang sedang terbentuk dan melepaskan untai tersebut.²

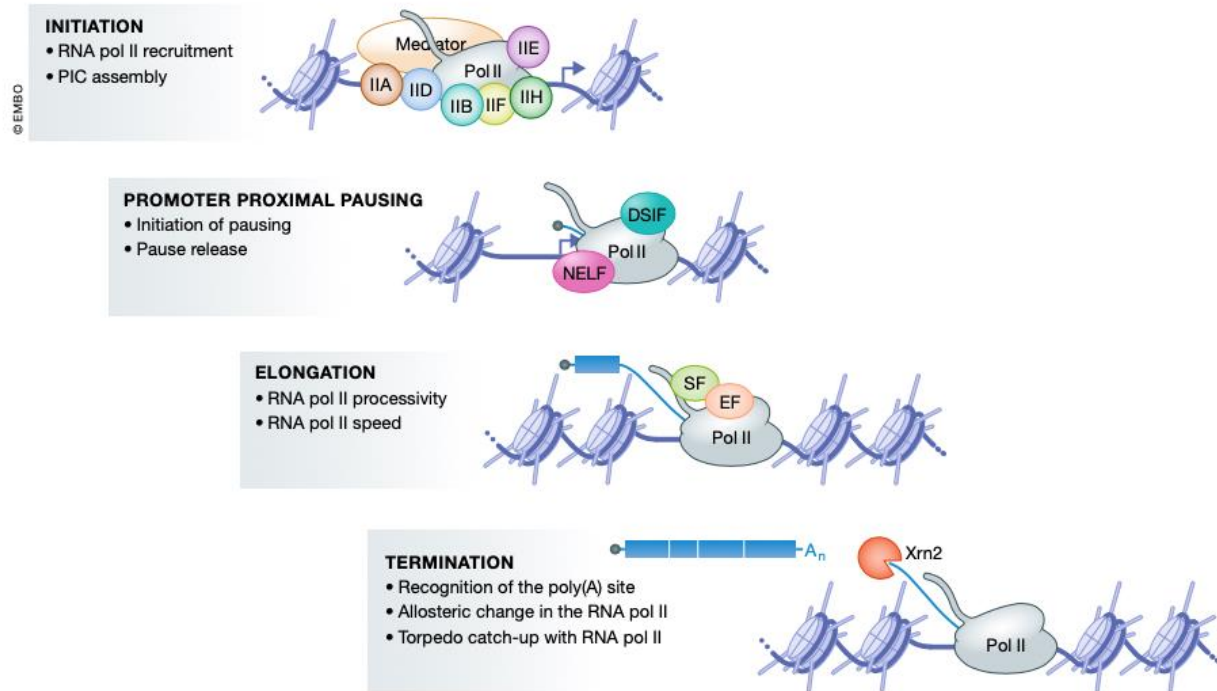
3. Terminasi

Ketika RNAP II mencapai akhir gen maka transkripsi akan berhenti. Pada hampir semua gen yang mengkode protein, proses terminasi melibatkan pengenalan situs poli(A). Situs poli(A) dikenali oleh kompleks pemotongan dan poliadenilasi yang terdiri dari faktor-faktor multi-subunit termasuk diantaranya faktor spesifisitas pemotongan dan poliadenilasi (CPSF/*cleavage and polyadenylation specificity factor*), faktor stimulasi pemotongan (CstF/*cleavage stimulatory factor*), dan faktor pemotongan (CF/*cleavage factor*) I dan II (Gambar 5).

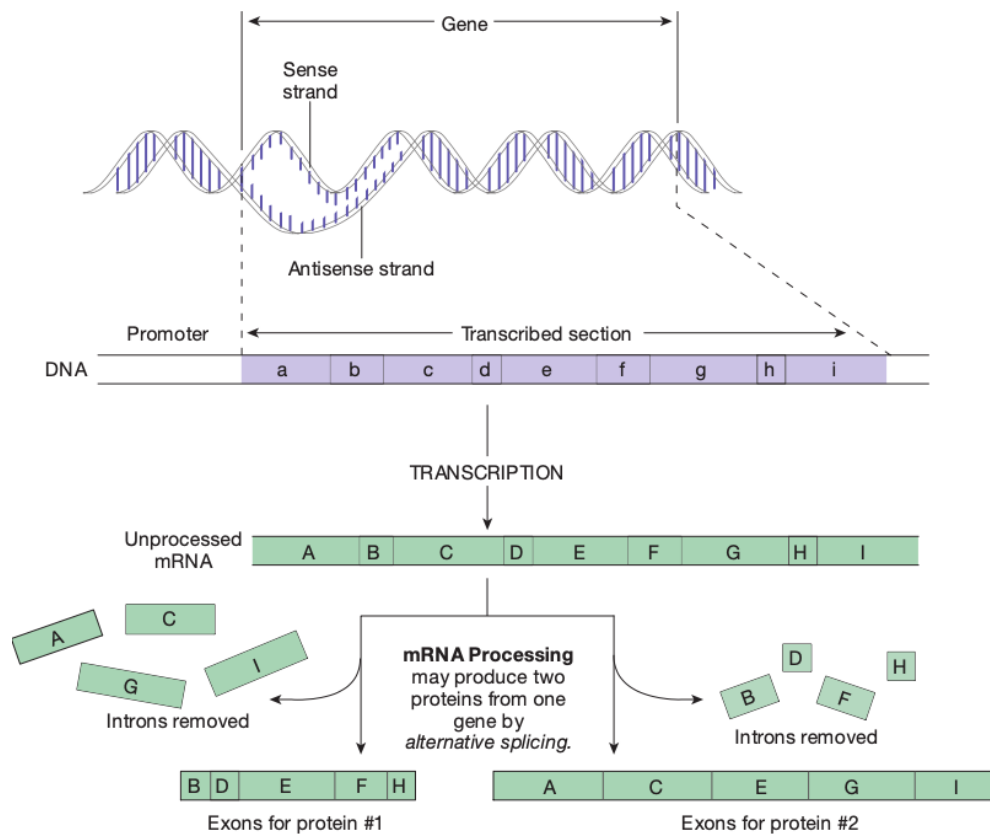
Setelah pengenalan situs poli(A) oleh komponen CPSF30 dan WDR33 dari CPSF, *pre*-mRNA yang baru terbentuk dipotong oleh endonuklease CPSF73. Ujung 3' yang terpotong dari *pre*-mRNA kemudian dipoliadenilasi, sementara ujung 5' tidak terlindungi oleh RNA membuka situs masuk bagi Xrn2 5'-eksonuklease.¹⁵ Ketika 5'-eksonuklease mendegradasi RNA yang disintesis melewati situs poli(A) menyebabkan pelepasan polimerase dari untai cetakan DNA, akhirnya menghentikan tahap transkripsi.^{13,15} Selain itu, transkripsi situs poli(A) memicu perubahan alosterik dalam kompleks elongasi yang dimediasi oleh dephosphorilasi Spt5 oleh fosfatase PP1, yang memperlambat elongasi sebesar dua hingga tiga kali lipat. Pengurangan kecepatan elongasi ini memfasilitasi pengejaran RNA Pol II oleh Xrn2 eksonuklease.¹⁵



Gambar 4. *Regulatory region* sebagai regio pengaturan peningkatan dan penurunan aktivitas transkripsi dengan menggunakan *enhancer* dan *silencer*.¹⁰



Gambar 5. Perkembangan teori terhadap terjadinya proses transkripsi pada sel yang terdiri dari inisiasi, *promoter-proximal pausing*, elongasi, dan terminasi¹⁵



Gambar 6. Proses regulasi transkripsi dan pasca transkripsi²

Pasca Transkripsi

Hasil transkripsi berupa *pre*-mRNA disebut juga dengan RNA inti (nRNA/*nuclear* RNA). Saat ini sitoplasma, nRNA memiliki sifat yang mudah rusak dengan masa hidup yang singkat.⁵ Sehingga sebelum nRNA di keluarkan dari nukleus, dilakukan proses pematangan untuk menghasilkan RNA yang mampu bertahan di sitoplasma. Proses pematangan tersebut dimulai dari mekanisme *capping* dan *tailing*.¹³

Capping merupakan proses yang terjadi segera setelah transkripsi dimulai dan melibatkan penambahan molekul 7-methylguanosine (m7G) pada ujung 5' transkrip RNA. *Cap* ini membantu melindungi RNA dari degradasi enzimatik dan memfasilitasi proses translasi. Selain itu, *cap* juga berperan dalam pengenalan dan interaksi RNA dengan komponen seluler lainnya selama proses ekspresi gen.¹³ Sedangkan *tailing* merupakan proses yang terjadi pada ujung 3' *pre*-mRNA dan melibatkan penambahan sekuens adenin (A) beruntai panjang yang dikenal sebagai ekor poli(A). Ekor poli(A) membantu dalam stabilitas RNA, pengangkutan RNA dari inti ke sitoplasma, dan juga berperan dalam proses translasi. Penambahan poli(A) ekor dilakukan oleh enzim poli(A) polimerase.^{10,13} Kedua mekanisme tersebut penting untuk pemrosesan dan pengaturan mRNA yang tepat karena mampu mempengaruhi stabilitas, transportasi, dan fungsi mRNA dalam seluler (10). Selain itu, terdapat mekanisme penting dalam proses regulasi pasca transkripsi yaitu pemotongan / *splicing* sekuens non-koding pada *pre*-mRNA. *Pre*-mRNA memiliki ukuran yang lebih panjang daripada mRNA karena mengandung intron, sebagai segmen pada RNA yang tidak mengandung informasi genetik yang mengkode protein.² Mekanisme pemotongan memberikan cara bagi sel untuk menghasilkan protein-protein yang berbeda dari satu gen yang disebut dengan *alternative splicing*. Proses pemotongan dikendalikan oleh *spliceosome* yang merupakan

kompleks dari *small nuclear* RNA (snRNA) dan protein yang mengenali situs *splice* tertentu di ujung 5' atau 3' *pre*-mRNA. Protein yang berasal dari gen yang sama disebut *splicing isoform*. Adanya pengaturan tersebut memberikan kesempatan bagi sel-sel yang berbeda untuk menggunakan gen yang sama untuk membuat protein yang spesifik untuk jenis sel tersebut (**Gambar 6**).²

KESIMPULAN

Pengaturan ekspresi gen melalui regulasi transkripsi dan pasca transkripsi memungkinkan sel untuk mengontrol produksi protein dengan cara yang sangat spesifik dan dapat menyesuaikan respons sel terhadap perubahan lingkungan dan kebutuhan fungsional. Mekanisme tersebut dapat berperan dalam pengembangan dan pemeliharaan homeostasis di dalam organisme.

DAFTAR PUSTAKA

1. Narlikar L, Ovcharenko I. Identifying regulatory elements in eukaryotic genomes. *Briefings Funct Genomics Proteomics*. 2009;8(4):215-230. doi:10.1093/bfpg/elp014
2. Silverthorn DU, Johnson BR, Ober WC, Garrison CWG, Silverthorn AC. *Human Physiology: An Integrated Approach 5th Ed.*; 2010. doi:10.1163/9789004326064_016
3. National Research Council (US) C on M and S the H. *Mapping and Sequencing the Human Genome*. National Academies Press; 1988. doi:10.17226/1097
4. Aerssens J, Armstrong M, Gilissen R, Cohen N. The Human Genome: An Introduction. *Oncologist*. 2001;6(1):100-109. doi:10.1634/theoncologist.2001-0100
5. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology 12 Ed*. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
6. Cooper GM. *The Cell*. Vol 8. Sinauer Associates; 2000. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9839/>
7. Dale JW, Von Schantz M, Plant N. *From Genes to Genomes: Concepts and Applications of DNA Technology, 3rd Edition*. Wiley-

- Blackwell; 2012. <https://www.wiley.com/en-us/From+Genes+to+Genomes%3A+Concepts+and+Applications+of+DNA+Technology%2C+3rd+Edition-p-9781119954279>
8. Cooper GM. Chromosomes and Chromatin. In: *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd ed. Sinauer Associates; 2000. Accessed November 10, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9863/>
 9. Mansisidor AR, Risca VI. Chromatin accessibility: methods, mechanisms, and biological insights. *Nucleus*. 2022;13(1):236-276. doi:10.1080/19491034.2022.2143106
 10. Cooper GM. *Regulation of Transcription in Eukaryotes*. Sinauer Associates; 2000. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9904/>
 11. Shafee T, Lowe R. Eukaryotic and prokaryotic gene structure. *WikiJournal Med*. 2017;4(1):0-3. doi:10.15347/wjm/2017.002
 12. Pathania A, Muley VY. Gene Expression Profiling. *Encycl Anim Cogn Behav*. Published online 2022:2882-2887. doi:10.1007/978-3-319-55065-7_9
 13. 15.6: Eukaryotic Transcription - Initiation of Transcription in Eukaryotes - Biology LibreTexts. Published 2023. [https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Introductory_and_General_Biology/General_Biology_\(Boundless\)/15%3A_Genes_and_Proteins/15.06%3A_Eukaryotic_Transcription_-_Initiation_of_Transcription_in_Eukaryotes](https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Introductory_and_General_Biology/General_Biology_(Boundless)/15%3A_Genes_and_Proteins/15.06%3A_Eukaryotic_Transcription_-_Initiation_of_Transcription_in_Eukaryotes)
 14. Dangkulwanich M, Ishibashi T, Bintu L, Bustamante C. Molecular Mechanisms of Transcription through Single-Molecule Experiments. *Chem Rev*. 2014;114(6):3203. doi:10.1021/CR400730X
 15. Muniz L, Nicolas E, Trouche D. RNA polymerase II speed: a key player in controlling and adapting transcriptome composition. *EMBO J*. 2021;40(15). doi:10.15252/EMBJ.2020105740
 16. Schier AC, Taatjes DJ. Structure and mechanism of the RNA polymerase II transcription machinery. *Genes Dev*. 2020;34(7-8):465-488. doi:10.1101/GAD.335679.11