Hayati, Juni 1994, hlm.24-25
ISSN 0854-8587

Vol.1, No.1

ULASAN

Bagaimana Protein Melipat: Suatu Masalah yang Nyata di dalam Bioteknologi

MAGGY THENAWIDJAJA SUHARTONO

Jurusan Teknologi Pangan dan Gizi FATETA IPB, Kotak Surat 220, IPB Darmaga

Diterima 27 Mei 1994/Disetujui 16 Juni 1994

Banyak produk bioteknologi merupakan protein dengan fungsi hayati yang sangat penting. Sebagian produk ini sudah dilirik dan diproduksi besar-besaran oleh sejumlah industri bioteknologi. Dapat disebutkan di sini sejumlah enzim dan faktor tumbuh, berbagai faktor transkripsi dan translasi, sejumlah endotoksin yang diaplikasikan sebagai bioinsektisida, dan berbagai protein imunoaktif: antibodi monoklonal seperti limfokin, dan sebagainya.

Dengan berkembangnya ilmu-ilmu rekayasa protein dan rekayasa gen, suatu protein yang diinginkan dapat dianalisis deret (sekuen) asam amino penyusunnya, untuk kemudian dirancang gen yang menurunkan protein tersebut. Sehingga, apabila suatu protein ingin diproduksi besar-besaran gen inilah yang nanti diserahkan kepada pabrik hidup (sel) untuk diturunkan menjadi mRNA.

Namun masalahnya tidak sesederhana seperti yang diteorikan. Suatu protein mempunyai fungsi spesifik. Pertama, protein ini memiliki bagian-bagian (asam amino) spesifik yang akan melakukan interaksi spesifiknya secara langsung dengan molekul-molekul khusus sehingga protein ini dapat melangsungkan fungsinya sebagai enzim, faktor tumbuh, hormon, toksin, antibodi, dan sebagainya. Kedua, protein yang ketika diturunkan dari mRNA berbentuk rantai dan belum aktif kemudian melipat secara benar menjadi bentuk akhir yang membantu mempersilakan hanya molekul khusus untuk berinteraksi dengannya, tetapi tidak dapat berinteraksi sembarangan dengan atau dimasuki molekul nonspesifik lainnya, karena ketidakcocokan geometrisnya.

Berkembangnya industri bioteknologi cukup memiliki peranan dalam penyelidikan ilmu dasar. Bagaimana rantai protein yang sudah diturunkan dari DNA dan RNA ini melipat menjadi bentuk yang benar sehingga tercapai fungsi hayati yang optimum.

Pada akhir tahun 1950, Christian B. Anfinsen dari *National Institutes of Health* di Amerika mengemukakan penemuan penting berkenaan dengan bagaimana melipatnya protein ini. Para ilmuwan saat itu tengah mempermasalahkan apakah yang menyebabkan rantai protein yang baru disintesis masih belum aktif ini melipat-lipatkan dirinya secara spesifik sehingga dapat menjalankan fungsi hayatinya di dalam atau luar sel. Jawabannya terletak pada deret asam amino protein yang bersangkutan. Penemuan ini telah dibuktikan berkali-kali, minimum pada protein berukuran kecil sehingga para ahli menganggap prinsip dasar pengubahan bentuk rantai menjadi lipatan terletak pada sifat fisik dan kimia protein. Jadi menurut teori ini, bila deret asam amino suatu protein diketahui, yang harus diperhatikan hanyalah sifat kimiawi asam amino masing-masing dan tingkah lakunya di dalam larutan (interior hampir semua sel merupakan air). Pada kenyataannya menduga bentuk protein hanya berdasarkan deret asam aminonya saja merupakan prosedur yang kompleks. Puluhan tahun sejak penemuan Anfinsen ratusan peneliti masih tetap bekerja di seputar masalah tersebut. Obyek penelitian yang digunakan umumnya merupakan protein globular larut, berukuran kecil dengan ± 300 asam amino.

Bentuk dan ukuran asam amino penyusun protein mempengaruhi bagaimana rangkaian asam amino ini dikemas menjadi molekul akhir. Sifat polar ataupun nonpolarnya menentukan sifat dan kekuatan interaksinya di dalam molekul protein, atau antara protein dengan lingkungan cairnya. Dalam lingkungan polar, asam amino yang bersifat polar cenderung berada di bagian luar molekul protein. Sedangkan di dalam sel, rantai polipeptida akan melipat sedemikian rupa sehingga bagian asam amino nonpolarnya akan berada di bagian dalam menjauhi lingkungan polarnya.

Jadi, salah satu aturan main yang berlaku di dalam melipatnya protein yaitu bahwa kontak antara air dan asam amino hidrofilik harus dibatasi atau ditekan sesedikit mungkin. Aturan main lain didasarkan atas analisis ruang protein, yaitu bahwa ruang mikro di dalam molekul protein harus diisi tanpa *overlap* di antara atom-atom yang bertetangga. Studi dengan model komputer menunjukkan bahwa pada produk akhir suatu protein, panjang ikatan di antara atom dan sudut ikatannya sama saja dengan yang ditemukan pada molekul organik kecil.

Rantai protein yang baru diturunkan dari mRNA dengan cepat membentuk struktur sekunder yang stabil. Berbagai "potongan" struktur sekunder ini dapat saling berinteraksi, saling menstabilkan menjadi struktur protein yang lebih kompak.

Chaperon, Si Tukang Antar

Melipatnya protein, terutama di dalam sel dengan lingkungan yang penuh dengan berbagai senyawa dapat dipandang sebagai hasil kompetisi kinetik di antara jalur-jalur reaksi yang mendorong melipatnya protein dengan benar dan reaksi-reaksi menyimpang yang mungkin menyebabkan protein melipat secara salah.

Bagaimana cara sel mencegah reaksi yang menyimpang ini? Sel dapat melindungi bagian protein yang bersifat hidrofobik dengan menyediakan suatu faktor yang dapat berikatan secara reversibel dengan bagian ini. Studi *in vitro* dan *in vivo* selama dekade terakhir ini melaporkan molekul tukang antar (chaperon) sebagai faktor seluler yang mengarahkan rantai protein yang baru disintesis ini melalui suatu lingkungan "berbahaya" menjadi struktur protein yang terlipat dengan benar. Golongan protein HSP (*heat shock protein*) yang ternyata berfungsi sebagai chaperon ini mula-mula diteliti sebagai protein yang disintesis secara universal oleh sel sebagai respons sel terhadap stres lingkungan, misalnya meningkatnya suhu. Ada dua golongan HSP yang paling banyak dikaitkan dengan proses melipatnya protein yaitu HSP 70 dan HSP 60. Angka 70 didasarkan atas penemuan ukuran protein jenis ini yang pertama-tama ditemukan yaitu 70 kilo dalton. Selanjutnya ditemukan bahwa protein ini juga ada di dalam sel yang tidak mengalami stres. Banyak HSP yang peranannya penting untuk berbagai aspek kehidupan. Peranannya di dalam keadaan stres ialah menyelamatkan protein yang telah terbuka yang cenderung tidak aktif kembali menjadi struktur aslinya yang aktif (bentuk aktif). Dalam membantu proses melipatnya rantai protein yang baru diturunkan dari mRNA golongan HSP 70 berikatan dengan bentuk rantai protein yang masih belum melipat atau yang telah melipat sebagian, karena si tukang antar HSP 70 ini mengenali daerah spesifik (hidrofobik) pada rantai yang masih membuka. Setelah melindungi bagian tersebut dan mengantarkan rantai protein melipat secara benar, HSP akan terurai dari protein ini.

Protein golongan chaperon ditemukan memiliki peranan lain, di antaranya di dalam proses translokasi protein, misalnya jika suatu protein yang baru disintesis di dalam ruang sitoplasma sel perlu dipindahkan ke dalam organel mitokondria atau retikulum endoplasma. Cara mengerahkan proses translokasi ini adalah dengan secara sterik mencegah gerakan polipeptida yang akan dipindahkan ke ruang lain (misalnya ke dalam mitokondria) untuk kembali ke sitoplasma. Protein golongan chaperon ada di mana-mana, artinya dapat ditemukan di dalam semua sel hidup mulai dari yang sederhana seperti bakteri sampai yang kompleks seperti manusia dan molekul ini tidak hanya ditemukan di dalam sitoplasma tempat alat-alat untuk sintesis protein tetapi juga di dalam mitokondria.

Walaupun mekanisme interaksi chaperon dengan rantai protein yang baru disintesis telah diketahui dengan baik, masih banyak pertanyaan yang belum terjawab, misalnya saja apakah molekul ini memiliki peranan fisiologis. Jawabannya mungkin memerlukan kombinasi analisis genetik dan biokimiawi untuk membuka informasi adanya komponen-komponen lain yang terlibat di dalam mekanisme kerja chaperon, dikaitkan dengan sintesis protein dan sistem melipatnya protein.