

Gena dan Molekul Antibodi

Oleh: Sofia Mubarika Haryana ¹⁾ dan Arjatmo Tjokronegoro ²⁾

¹⁾ Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta dan

²⁾ Bagian Biologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

ABSTRACT

Sofia Mubarika Haryana & Arjatmo Tjokronegoro — *Gene and antibody molecule*

Five major structural types of immunoglobulin in man can be distinguished, *i. e.* immunoglobulin G (abbreviated to IgG), IgM, IgA, IgD and IgE. Each type of immunoglobulin can synthesize specific antibody according to the inducing antigen. The specificity of immunoglobulin molecule is found in the antigen-binding fragment.

Actually the specificity and the diversity of the immunoglobulin is controlled by the gene in the chromosome. The diversity and where the assembly of immunoglobulins is held are described.

Key Words: immunoglobulin — antigen-binding fragment — central dogma — protein synthesis — germ line theory

PENDAHULUAN

Di dalam tubuh manusia yang normal terdapat sistem imun yang dapat menjaga tubuh dari serangan penyakit. Salah satu bentuk pertahanan tubuh itu ialah respons humoral, yaitu yang diperankan oleh berbagai macam antibodi. Di samping ini ada bentuk respons seluler, yaitu yang diperankan oleh sel limfosit dan sel makrofag (Eisen, 1974; Thaler *et al.*, 1977; Wang, 1976; Wier, 1970).

Antibodi merupakan suatu molekul imunoglobulin (Ig), yaitu protein peptide yang dihasilkan oleh sel plasma akibat adanya rangsangan suatu antigen asing yang masuk ke dalam tubuh (Abramoff & Lavia, 1970; Wier, 1970). Aktivitas antibodi yang dibentuk ini bersifat spesifik terhadap antigen penginduksinya, artinya ia hanya dapat bereaksi dengan antigen tersebut, atau bereaksi-silang dengan antigen lain yang "antigenic determinant"-nya mirip. Oleh karena itu reaksi antara antigen dengan antibodinya sering diumpamakan sebagai "lock and key interaction" (Roitt, 1977; Wang, 1976).

Kespesifikan bagian antibodi yang dapat bereaksi dengan antigen terletak pada bagian yang disebut "antigen-binding fragment" (Fab). Telah diketahui bahwa molekul imunoglobulin adalah suatu polipeptide yang terdiri atas berbagai macam asam amino. Susunan asam amino yang bervariasi pada bagian Fab inilah yang menentukan kespesifikan reaksi antibodi terhadap antigen

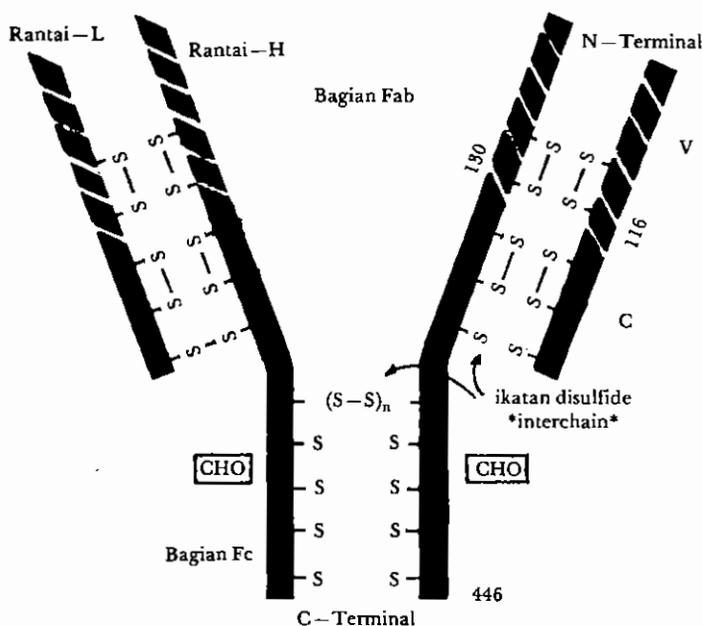
penginduksinya (Abramoff & Lavia, 1970; Bellanti, 1971; Eisen, 1974; Harper *et al.*, 1975; Hyde & Patnode, 1978; Wang, 1976).

Menurut "dogma sentral" dalam genetika molekuler, maka setiap pembentukan protein dengan susunan asam amino tertentu telah ada informasi genetik ("genetic information") atau gena di dalam kromosom inti sel, yaitu yang dikenal dengan nama "Deoxyribo-Nucleic Acid" (DNA) (Lehninger, 1972). Dalam membahas imunologi dasar ini timbullah permasalahan, apakah sel-sel imunologik telah mempunyai semua informasi genetik itu agar dapat membentuk berbagai macam protein imunoglobulin dengan aktivitas antibodi yang sesuai dengan antigen-antigen yang terdapat di alam ini. Untuk mengatur hal ini semua, agaknya alam mempunyai cara-cara yang khusus dan cukup efisien.

Tujuan penulisan makalah ini ialah untuk memberikan gambaran tentang hubungan antara molekul imunoglobulin dengan gena di dalam inti sel dan bagaimana keaneka-ragaman antibodi ini terbentuk di dalam tubuh manusia.

MOLEKUL IMUNOGLOBULIN

Dewasa ini telah dikenal lima kelas imunoglobulin, yaitu IgG, IgM, IgA (atau "secretory IgA"), IgD dan IgE dengan berbagai macam tugas dan fungsi. Struktur dasar imunoglobulin ini pada prinsipnya terdiri atas dua macam rantai



GAMBAR 1. — Struktur imunoglobulin. Di bawah mikroskop elektron molekul imunoglobulin berbentuk Y. Garis terputus-putus adalah bagian "variable" (V) dan garis tidak terputus-putus adalah bagian "constant" (C). Bagian Fab mempunyai aktivitas mengikat antigen, sedangkan bagian Fc mempunyai kemampuan biologik (reaksi pengikatan komplemen, reaksi dengan sel mastosit dan lain-lain (dimodifikasi dari Harper *et al.*, 1975).

polipeptide, yaitu: rantai-H ("Heavy chain") yang panjang dengan berat molekul sekitar 50 000—70 000, dan rantai-L ("Light chain") yang lebih pendek dengan berat molekul sekitar 20 000—22 000 (Bellanti, 1971; Hyde & Patnode, 1978). Satu monomer imunoglobulin tersusun atas dua rantai-H dan dua rantai-L yang identik. Kedua rantai-H dihubungkan dengan ikatan disulfide "interchain", demikian juga antara rantai-H dengan rantai-L, sehingga terbentuk suatu molekul imunoglobulin yang gambar skematiknya dapat dilihat pada GAMBAR 1. Tiga kelas imunoglobulin, yaitu IgG, IgD dan IgE, berbentuk monomer, sedangkan IgM berbentuk pentamer dan IgA dapat berbentuk monomer atau dimer bila berfungsi sebagai "secretory IgA" (Roitt, 1977; Wang, 1976).

Kedua rantai ini mempunyai susunan asam amino yang berbeda. Ujung N-terminal, yaitu mulai dari asam amino ke-1 hingga kira-kira ke-116 pada rantai-L dan ke-130 pada rantai-H, terdiri atas rangkaian asam amino yang amat bervariasi sesuai dengan bentuk "antigenic determinant" suatu molekul antigen penginduksinya; bagian molekul imunoglobulin ini kemudian disebut bagian "variable" (masing-masing V_L dan V_H). Susunan asam amino selanjutnya hingga akhir ujung C-terminal agak konstan antara satu molekul antibodi dengan antibodi yang lain pada satu macam kelas, oleh karena itu bagian ini disebut bagian "constant" (masing-masing C_L dan C_H) (Hyde & Patnode, 1978; Wang, 1976).

Oleh karena bagian variabel dibentuk berdasarkan rangsangan suatu antigen, maka bagian ini dinamakan bagian Fab yang mempunyai kemampuan mengikat antigen secara spesifik, sedangkan bagian konstan dibentuk sesuai dengan kelas imunoglobulinnya dan mempunyai aktivitas biologik tertentu seperti memfiksasi sistem komplemen, memfiksasi sel basofil dan sel mastosit ("mast cell") dan lain-lain; bagian ini dikenal dengan nama bagian Fc ("crystallizable fragment") (Hyde & Patnode, 1978; Wang, 1976).

Bagian konstan rantai-H suatu molekul imunoglobulin mempunyai rangkaian asam amino yang spesifik sesuai dengan kelas dan sub-kelas molekul imunoglobulin tersebut. Oleh karena itu untuk IgG, rantai-Hnya disebut rantai gama (γ), untuk IgM disebut rantai mu (μ), untuk IgA disebut rantai alfa (α), untuk IgD disebut rantai delta (δ) dan untuk IgE disebut rantai epsilon (ϵ). Tiap kelas imunoglobulin ini masih dibagi lagi menjadi sub-kelas, misalnya IgG menjadi sub-kelas IgG₁, IgG₂, IgG₃ dan IgG₄ dengan sifat-sifat yang agak berbeda, IgM menjadi IgM₁ dan IgM₂ serta IgA menjadi IgA₁ dan IgA₂ (Bellanti, 1971; Herskowitz, 1977; Roitt, 1977; Wang, 1976).

Berbeda dengan rantai-H, maka rantai-L terdapat dua jenis di alam ini, baik untuk IgG maupun untuk keempat imunoglobulin lain, yaitu masing-masing dinamakan rantai kapa (κ) dan rantai lambda (λ). Rantai lambda selanjutnya dibagi lagi menjadi dua macam, λ_1 dan λ_2 . Yang perlu diperhatikan ialah bahwa untuk setiap macam imunoglobulin hanya terdapat satu jenis rantai-L saja, yaitu kapa saja atau lambda saja; tidak pernah kedua-duanya terdapat bersama-sama dalam satu molekul imunoglobulin (Herskowitz, 1977; Hyde & Patnode, 1978). Untuk jelasnya, maka segala susunan macam rantai dalam suatu molekul imunoglobulin tercantum dalam TABEL 1.

TABEL 1. — Penentuan kelas dan sub-kelas imunoglobulin. Rantai-H menentukan kelas imunoglobulin, yaitu γ untuk IgG, μ untuk IgM, α untuk IgA, δ untuk IgD dan ϵ untuk IgE. Setiap jenis rantai-L, yaitu K dan λ dapat bergabung dengan rantai-H. Tiga kelas imunoglobulin, IgG, IgD dan IgE berbentuk monomer, sedangkan IgM dalam bentuk pentamer dan IgA dalam bentuk dimer atau polimer (diambil sebagian dari Harper *et al.*, 1975).

Kelas I_g	Rantai-H (Sub-Kelas)	Rantai-L	Susunan Molekul
M	μ_1	K	$K_2 \mu_x 2 5$
	μ_2		$\lambda_x 2 \mu_x 2 5$
G	γ_1	λ_1	$K_2 \gamma_x 2$
	γ_2		$\lambda_x 2 \gamma_x 2$
	γ_3		
	γ_4		
A	α_1	λ_2	$K_2 \alpha_x 2 1-2-3$
	α_2		$\lambda_x 2 \alpha_x 2 1-2-3$
D	δ		$K_2 \delta_2$ $\lambda_x 2 \delta_2$
E	ϵ		$K_2 \epsilon_2$ $\lambda_x 2 \epsilon_2$

SINTESIS PROTEIN SECARA UMUM

Dalam genetika molekuler, telah diketahui bahwa setiap protein yang akan dibuat di dalam tubuh, termasuk molekul imunoglobulin, sudah ada informasi genetiknya di dalam kromosom, yaitu gena dalam bentuk DNA. Peranan DNA sebagai pembawa informasi ini telah dibuktikan oleh beberapa sarjana (Lehninger, 1972). Struktur molekul DNA, di samping terdapat gula "deoxyribose" dan "phosphate", terutama terdiri atas rangkaian nukleotide purin dan pirimidin, yaitu dalam bentuk basa-basa Adenin (A), Timin (T), Cytosin (C) dan Guanin (G). Untuk mengetahui bagaimana hubungan gena dengan molekul imunoglobulin, maka perlu kiranya ada pembahasan tentang proses sintesis protein secara umum, mulai dari pentransferan informasi genetika yang dikode oleh empat basa di dalam DNA hingga terbentuk suatu rantai polipeptide yang terdiri atas 20 macam asam amino di ribosom, yaitu daerah retikulum endoplasmik.

Penelitian secara mendalam dengan mempergunakan radioaktif yang dilakukan para sarjana telah membuktikan bahwa informasi genetika tidak dibawa ke luar inti sel oleh DNA, melainkan disalin dahulu ke dalam suatu molekul yang mirip, yaitu "Ribo-Nucleic Acid" (RNA) dan oleh karena molekul ini membawa pesan-pesan gena disebut sebagai "messenger RNA" (mRNA).

Kemudian dalam perkembangan ilmu genetika molekuler ini timbullah suatu "dogma sentral" yang isinya antara lain menyebutkan bahwa dari DNA hingga ke protein terdapat dua proses pokok dalam menyampaikan informasi genetika:

- 1) transkripsi ("transcription"), yaitu pesan-pesan dalam gena di DNA disalin ke dalam mRNA. Rangkaian nukleotide spesifik yang terdiri atas basa-basa A, Urasil (U), C dan G dikenal sebagai "codon", yaitu suatu "triplet nucleotide" yang ditentukan oleh konfigurasi basa nitrogennya serta dapat mende-terminasi suatu asam amino tertentu. Di alam ini terdapat 61 macam kombinasi "triplet code" yang membawa informasi genetika untuk ke-20 macam asam amino.
- 2) translasi ("translation"), yaitu pesan-pesan yang dibawa dari inti sel ke daerah retikulum endoplasmik, khususnya di ribosom, dalam bentuk "triplet code" molekul mRNA, kemudian diterjemahkan ke dalam susunan asam amino, sehingga menjadi suatu rantai polipeptide suatu protein. Dalam proses translasi atau sintesis protein ini diperlukan berbagai faktor dan komponen sel lain, di antaranya "transfer RNA" (tRNA) yang berfungsi membawa asam amino dari sitoplasma ke dalam ribosom tersebut.

Oleh karena setiap urutan "codon" pada mRNA membawa pesan untuk asam amino tertentu, maka tRNA harus membawa asam amino tertentu yang sesuai dengan "triplet code" yang sedang "dibaca" oleh ribosom. Apabila "pembacaan" mRNA oleh ribosom telah selesai dilaksanakan, maka pada saat itu pula telah lengkap terbentuk suatu protein dengan susunan asam amino yang sesuai dengan informasi genetiknya di dalam inti sel.

Setelah prinsip proses sintesis protein ini difahami, maka tibalah saatnya kita membahas masalah pembentukan molekul imunoglobulin, yang merupakan kumpulan rantai polipeptide, tetapi pembentukannya tergantung pada induksi antigen asing yang datangnya dari luar tubuh. Masalahnya bagaimana hubungan antara gena atau informasi genetika di dalam inti sel dengan molekul imunoglobulin, yang bagian Fabnya merupakan susunan asam amino yang variabel sesuai dengan antigen asing penginduksinya. Untuk dapat menjawab pertanyaan ini, kita akan menelaah terlebih dahulu berbagai macam teori dan hipotesis tentang biosintesis antibodi yang telah diajukan para sarjana, baik pada tingkat seluler maupun tingkat molekuler.

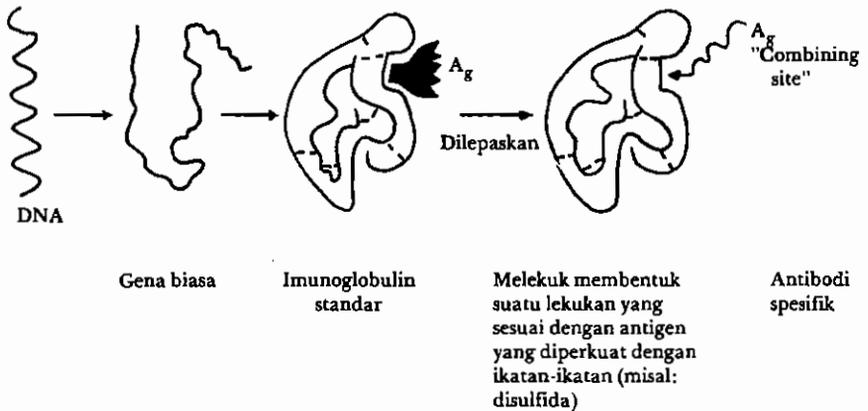
TEORI DAN HIPOTESIS TENTANG BIOSINTESIS IMUNOGLOBULIN

Imunoglobulin merupakan protein polipeptide yang dihasilkan oleh sel plasma, akibat adanya rangsang antigen tertentu. Sebuah sel plasma hanya dapat mensintesis satu macam imunoglobulin saja pada satu saat (Hyde & Patnode, 1978). Padahal selama pertumbuhan dan perkembangan individu, ia akan banyak sekali berjumpa dengan antigen asing, sehingga di dalam tubuh individu tersebut akan didapatkan banyak sekali imunoglobulin yang spesifik terhadap antigen tertentu.

Telah diketahui bahwa satu molekul imunoglobulin disusun oleh empat rantai polipeptide, dua rantai-H dan dua rantai-L. Sekarang bagaimanakah rantai-rantai tersebut menyusun molekul imunoglobulin yang sifatnya spesifik terhadap antigen tertentu. Untuk itu ada beberapa teori yang menerangkan tentang pembentukan imunoglobulin, yaitu teori instruktif dan teori selektif (Roitt, 1977).

1. Teori instruktif

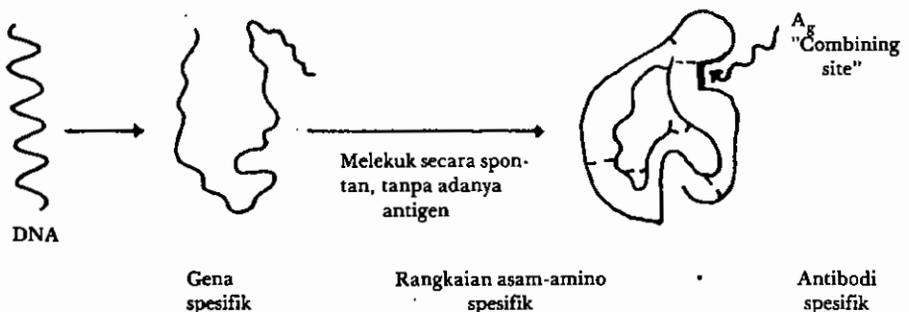
Pada teori ini dikatakan bahwa antigen bertindak sebagai cetakan terhadap imunoglobulin yang akan dibentuk. Antigen tersebut akan mencetak imunoglobulin standar, sehingga terbentuk suatu lekukan yang bentuknya sesuai dengan bentuk antigen tersebut. Setelah terjadi lekukan tersebut, bentuk imunoglobulin yang baru tersebut distabilkan dengan ikatan disulfida, ikatan hidrogen dan lain-lain, sehingga diperoleh molekul imunoglobulin yang sudah mempunyai "antigen combining site" yang spesifik terhadap antigen tersebut (lihat GAMBAR 2).



GAMBAR 2. — Teori instruktif (Roitt, 1977).

2. Teori selektif

Teori ini menyatakan bahwa di dalam sel telah disediakan informasi-informasi genetik yang diperlukan untuk pembentukan berbagai antibodi. Setelah sel berkontak dengan antigen, maka gena yang mengkode untuk pembentukan antibodi spesifik dipilih dan kemudian diaktifkan. Melalui proses transkripsi dan translasi, mRNA akan dapat membentuk rangkaian asam amino. Rangkaian ini secara spontan akan meleku dan kemudian lekukan tersebut dikenal sebagai "antigen combining site" yang spesifik terhadap antigen tersebut (lihat GAMBAR 3).



GAMBAR 3. — Teori selektif (Roitt, 1977).

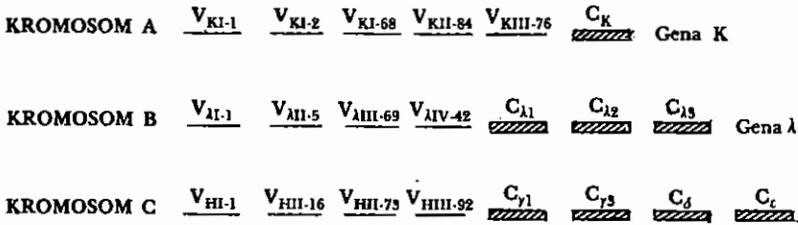
Untuk memperjelas perbedaan antara kedua teori ini, kita ambil contoh tukang jahit. Teori instruktif dapat diumpamakan sebagai berikut: seandainya kita ingin membuat sebuah baju, pertama-tama kita akan meminta ("to instruct") kepada penjahit untuk mengukur kita. Jadi di sini bertindak sebagai cetakan ("template") untuk baju yang akan dibuat. Sebaliknya teori selektif diumpamakan sebagai berikut: penjahit sudah menyediakan banyak sekali baju-baju; untuk memperoleh baju yang sesuai dengan ukuran kita, maka kita harus memilih ("to select") yang paling cocok di antaranya.

Dewasa ini teori instruktif telah banyak ditinggalkan, karena telah dibuktikan bahwa:

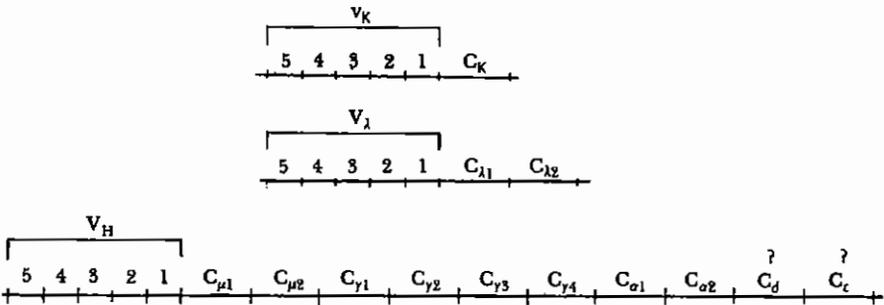
- a) DNA merupakan pembawa informasi genetika yang utama dan telah ada di dalam sel sebelum antigen masuk,
- b) antigen tidak dapat ditemukan pada sel pembentuk antibodi,
- c) molekul imunoglobulin standar setelah didialisis dan direoksidasi, ternyata tetap mempunyai "antigen binding activity" yang spesifik (Roitt, 1977).

Berdasarkan teori selektif inilah kemudian Burnet membuat suatu model untuk sintesis imunoglobulin yang disebutnya sebagai "clonal selection". Dikatakan bahwa setiap limfosit mempunyai informasi genetika untuk membentuk satu macam antibodi dan molekul antibodi tersebut diletakkan pada permukaan sel membrannya yang dikenal sebagai reseptor. Limfosit lain mempunyai antibodi yang berbeda, sehingga seluruh limfosit di dalam tubuh dapat mempunyai antibodi yang sangat bermacam-macam (Roitt, 1977). Antigen akan bergabung dengan limfosit yang membawa antibodi yang sesuai dengan antigen tersebut. Reaksi pada membran plasma akan memacu sel limfosit tersebut, sehingga terjadilah diferensiasi dan pembelahan dan terbentuklah sel "clone" pembuat antibodi serupa dengan antibodi yang pertama tadi. Sebagian sel "clone" berubah menjadi limfosit kecil dan menjadi sel "memory".

Sintesis imunoglobulin, yang ada di bawah pengontrolan genetika ini, ternyata pengaturannya terdapat pada tingkat intrakromosomal (Herskowitz, 1977; Hyde & Patnode, 1978; Wang, 1976). Sebuah rantai imunoglobulin dikode oleh dua gena, sebuah mengkode segmen C (konstan) dan yang lain mengkode segmen V (*variable*). Letak gena-gena tersebut ternyata berada pada kromosom yang berlain-lainan (lihat GAMBAR 4) (Herskowitz, 1977; Hyde & Patnode, 1978; Roitt, 1977). Gen V yang mengkode segmen V baik pada rantai-H maupun rantai-L mempunyai variabilitas bermacam-macam, walaupun imunoglobulin tersebut merupakan kelas imunoglobulin tertentu. Misalnya, IgG-antitetanus, susunan asam amino pada segmen V-nya berbeda dengan IgG-antidifteria, dan susunan asam amino pada segmen V ini masih berbeda lagi dengan IgG yang khusus terhadap antigen tertentu lain. Gen V_k selalu berhubungan dengan gena C_k , begitu pula gena V_λ selalu berhubungan dengan gena C_λ (lihat GAMBAR 5).



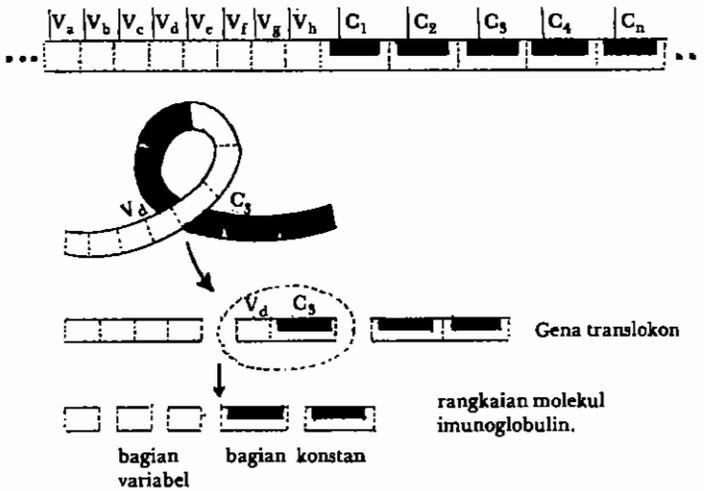
GAMBAR 4.— Letak gena pada kromosom yang berbeda. Gena V_K letaknya berlainan dengan gena V_λ dan gena H (Hyde & Patnode 1978).



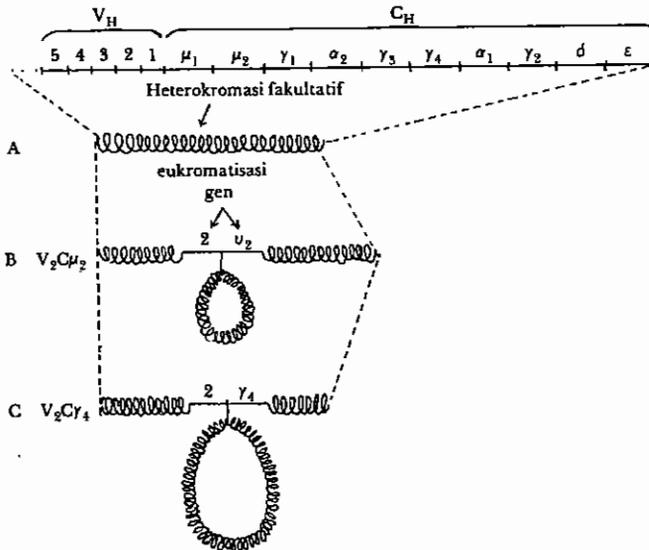
GAMBAR 5.— Hubungan gena V dan gena C, serta urutan-urutannya pada kromosom. Gena V_K selalu berhubungan dengan gena C_K. Gena V_λ selalu berhubungan dengan gena C_{AI} dan gena C_{AI2}, sedang gena V_H juga selalu berhubungan dengan gena C_H dengan urutan yang sudah tertentu (Herskowitz, 1977).

Gena untuk rantai-H urutannya telah tertentu, yaitu mula-mula μ₁, μ₂, γ₁, γ₂, γ₃, γ₄, α₁, α₂, δ, ε (lihat GAMBAR 5) (Herskowitz, 1977). Karena gena V yang sangat bervariasi ini dan gena C yang urutan-urutannya sudah tertentu, maka untuk membentuk suatu imunoglobulin tertentu yang sesuai dengan antigen penginduksi, maka diperlukan suatu proses translokasi pada tingkat DNA. Akibat translokasi ini, sebuah gena V dan sebuah gena C akan saling didekatkan, membentuk satu "translocon gene". Enzim RNA-polymerase akan dapat membaca kode-kode tersebut dan kemudian membentuk mRNA dengan semua informasi yang ada untuk sesudah itu membentuk suatu rangkaian imunoglobulin; keadaan inilah yang menyebabkan timbulnya pengertian "two genes — one polypeptide" (lihat GAMBAR 6) (Bellanti, 1971; Herskowitz, 1977; Thaler *et al.*, 1977).

Ahli lain berpendapat, bahwa sebelum mengalami diferensiasi semua lokus bersifat heterokromasi. Apabila sel dirangsang untuk memproduksi imunoglobulin oleh antigen tertentu, maka sel itu akan membentuk gelombang eukromatisasi ke arah kanan sampai setiap satu gena yang di-eukromatisasikan mengandung sebuah gena C. Hal ini terjadi baik pada rantai-H maupun pada rantai-L. Pada proses eukromatisasi ini, gena-gena di sebelahnya menjadi inaktif, sehingga enzim RNA-polimerase dapat membaca kode-kode di situ tanpa



GAMBAR 6. — Proses translokasi. Untuk mendekatkan sebuah gena V dengan sebuah gena C diperlukan proses translokasi, sehingga terbentuk gena translokon yang bisa dibaca oleh enzim RNA-Polimerase, sehingga dapat ditranslasi menjadi molekul imunoglobulin yang spesifik (Herskowitz, 1977).



GAMBAR 7. — Hipotesis eukromatisasi untuk membentuk imunoglobulin (dalam contoh ini IgM dan IgG).

- A. Sebelum diaktifkan oleh antigen, semua lokus bersifat heterokromasi.
- B. Setelah diaktifkan oleh antigen, gena V_2 menjadi dekat dengan gena C, kemudian setelah mengalami eukromatisasi ini, terbentuklah gena V_2C yang nanti membentuk molekul IgM.
- C. Seperti di atas, tetapi membentuk IgG terhadap antigen tersebut (Herskowitz, 1977).

terputus. Bila dilihat urutan gena C, maka kelas imunoglobulin yang terbentuk sesuai dengan urutan gena-gena tersebut. Pada proses eukromatisasi yang pertama terbentuk ialah IgM, kemudian bila gelombang eukromatisasi terus berjalan ke arah kanan, akan terbentuk IgG, kemudian IgA dan seterusnya (lihat GAMBAR 7) (Herskowitz, 1977). Hal ini sesuai dengan proses ontogeni perkembangan imunoglobulin, yaitu mula-mula IgM, kemudian IgG dan akhirnya baru IgA (Herskowitz, 1977).

KEANEKA-RAGAMAN ("DIVERSITY") IMUNOGLOBULIN

Setiap individu normal mampu mensintesis keseluruhan (10 buah) macam rantai-H ($\mu_1, \mu_2, \gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4, \alpha_1, \alpha_2, \delta, \epsilon$) dan semua (3 buah) macam rantai-L ($\kappa, \lambda_1, \lambda_2$), sehingga terdapat 30 kombinasi L_2H_2 yang berbeda-beda. Setiap orang dapat memproduksi lebih kurang 10^4 — 10^6 molekul antibodi yang berbeda-beda, padahal seperti diketahui satu sel plasma hanya dapat membentuk satu macam imunoglobulin saja (Hyde & Patnode, 1978; Thaler *et al.*, 1977; Wier, 1970).

Beberapa teori menerangkan bagaimana keaneka-ragaman tadi terbentuk, yaitu: teori "germ line" dan teori mutasi somatik (Hyde & Patnode, 1978).

1. Teori "germ line"

Teori ini menyatakan bahwa sel "germ" membawa semua informasi genetik untuk mengkode bagian variabel berbagai kelas imunoglobulin, dan hanya seperangkat gena saja untuk mengkode bagian C. Keadaan ini terdapat pada tiap-tiap limfosit. Gena-gena tersebut muncul selama evolusi dengan cara konvensional, misalnya duplikasi, mutasi dan seleksi. Mula-mula dikira karena individu normal mampu mensintesis 10^6 macam antibodi, maka juga dibutuhkan 10^6 gena di dalam sel. Tetapi dengan evolusi ternyata jumlah yang dibutuhkan tidak sedemikian besar. Bila p gena yang dibutuhkan mengkode rantai-H dan q gena yang dibutuhkan untuk mengkode rantai-L, maka banyaknya gena yang diperlukan (p + q) buah gena, sedang spesifisitas antibodi yang terjadi (p × q) buah. Sebagai contoh dibutuhkan 100 gena untuk mengkode rantai-H dan 100 gena untuk mengkode rantai-L, maka jumlah gena yang diperlukan (100 + 100) = 200 buah gena, tetapi jumlah spesifisitas antibodi (100 × 100) = 10^4 buah gena.

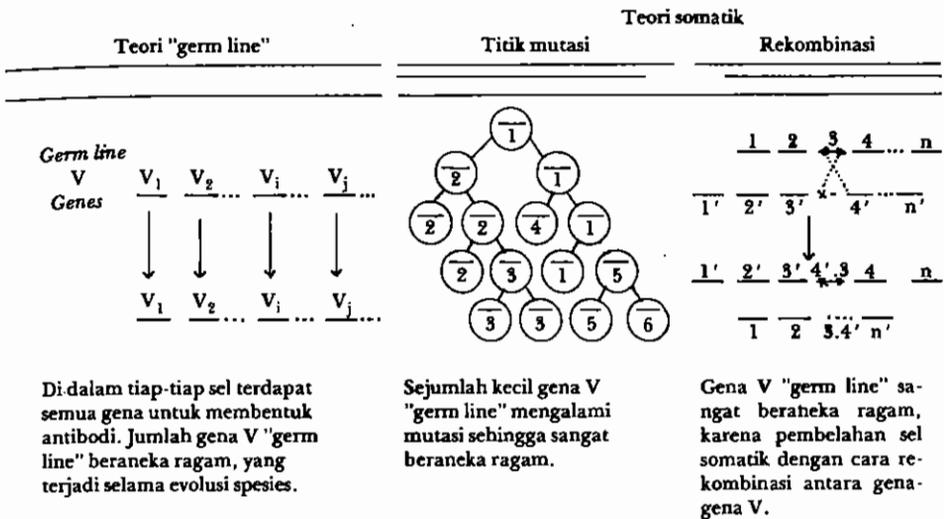
Keberatan teori ini ialah tidak dapat menerangkan adanya "allotype" spesifik ini diturunkan secara Mendel. Di samping itu juga tidak dapat menerangkan gena V yang mengkode susunan asam amino yang spesies-spesifik pada bagian variabel, karena dengan teori ini malah akan terjadi divergensi (Roitt, 1977).

2. Teori mutasi somatik

Dikatakan bahwa sel limfosit ("precursor") membawa gena dasar pembentuk imunoglobulin, yang kemudian mengalami diferensiasi dengan cara mutasi somatik secara *random* dengan perubahan nukleotide-nukleotide DNA pada tempat-tempat tertentu. Mutasi secara *random* ini menghasilkan suatu "clone" yang berisi sel-sel yang mempunyai kemampuan imunogenik. Apabila ada antigen asing, maka sel "clone" akan bereaksi secara selektif terhadap antigen asing tersebut. "Clone" kemudian mengalami proliferasi dan terbentuklah imunoglobulin yang tertentu terhadap antigen tersebut.

Keberatan teori ini ialah tidak dapat menerangkan bagaimana sebuah *gen* V yang bisa mengalami mutasi secara *random*, dapat menghasilkan bermacam-macam susunan asam amino yang berbeda-beda.

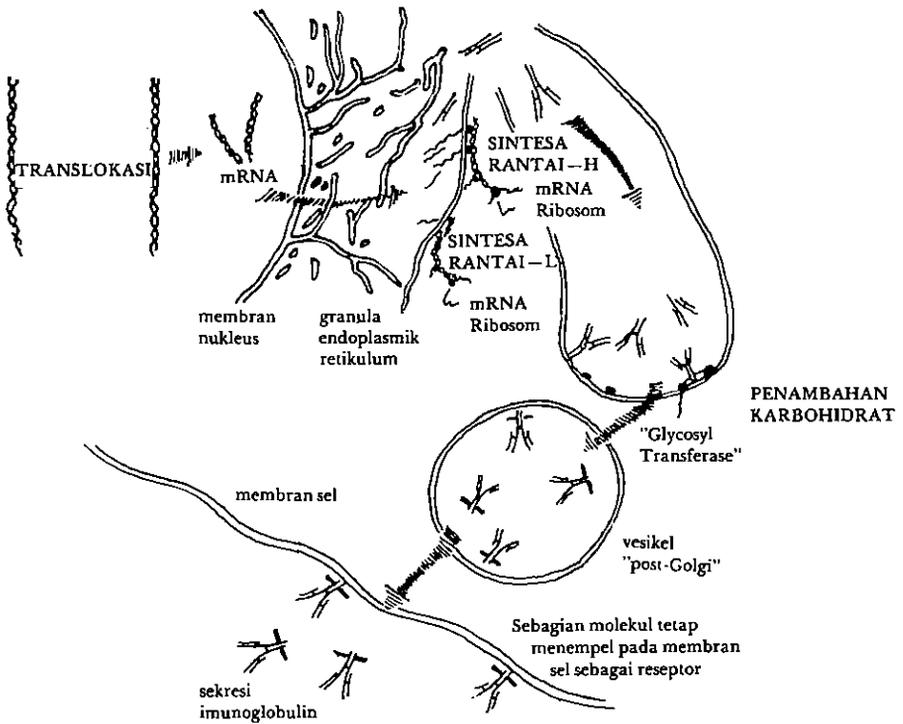
Kemudian timbullah teori rekombinasi antara sel "germ" pada *gen* V-nya, yaitu *gen* V sel-sel *germ* yang dipilih selama evolusi. *Gen* ini kemudian mengalami mutasi dan rekombinasi pada *gen* V-nya. Dengan cara ini didapatkan berbagai macam dan banyak sekali antibodi. Jadi *gen* V "germ line" dibutuhkan untuk mendapatkan keaneka-ragaman antibodi, tetapi mutasi somatik juga diperlukan untuk menambah variasinya (lihat GAMBAR 8).



GAMBAR 8. — Teori mengenai keaneka-ragaman imunoglobulin pada *gen* V-nya (Hyde & Patnode, 1978).

PERAKITAN DAN SEKRESI IMUNOGLOBULIN

Imunoglobulin disintesis pada ribosom di dalam sitoplasma sel plasma. Rantai-H dan rantai-L disintesis pada ribosom yang terpisah. Rantai-H disintesis pada poliribosom (270—300 S), sedangkan rantai-L poliribosom 190—200 S. Sebagian rantai-L sudah mulai dengan rantai-H pada saat masih berada di dalam ribosom, tetapi sebagian besar dirakit menjadi rantai yang lengkap pada sisterna granula retikulum endoplasmik. Setelah rangkaian tadi terbentuk, molekul rantai polipeptide ini akan pindah menuju kearah retikulum endoplasmik agranuler. Kemudian pada perjalanannya, yaitu di vesikel-vesikel "post-Golgi", akan mengalami penambahan karbohidrat, yang dikira berfungsi membantu mensekresikan molekul imunoglobulin ke luar sel. Akhirnya molekul disekresikan dari sel ke luar. Sebagian molekul tetap menempel pada permukaan membran sel sebagai reseptor, sebagian disekresikan ke sirkulasi darah sebagai imunoglobulin yang bebas (lihat GAMBAR 9) (Thaler *et al.*, 1977).



GAMBAR 9. — Proses pembennakan, perakitan, dan sekresi molekul imunoglobulin. Rantai-H disintesis pada granula retikulum endoplasmik pada poliribosom 300S yang terpisah dengan poliribosom yang mensintesis rantai-L. Perakitan sebagian besar terjadi pada sisterna granula retikulum endoplasmik. Pada vesikel "post Golgi" struktur protein itu mengalami penambahan karbohidrat, sehingga terbentuk molekul imunoglobulin yang lengkap. Pada tingkat ini molekul imunoglobulin siap untuk disekresikan melalui membran sel ke luar. Sebagian molekul imunoglobulin menempel pada permukaan sel sebagai reseptor, sebagian masuk ke dalam sirkulasi darah sebagai imunoglobulin bebas (Thaler *et al.*, 1977).

PENUTUP

Keaneka-ragaman imunoglobulin ternyata terutama ditentukan oleh segmen variabelnya (V), walaupun segmen konstan (C) juga penting, terutama untuk menentukan kelas imunoglobulin. Keaneka-ragaman ini diperoleh terutama karena gena-gena "germ-line" mengalami mutasi dengan cara rekombinasi gena-gena V di antara sub-grup.

Telah dikenal hipotesis "two genes — one polypeptide". Karena gena V dan gena C letaknya pada kromosom yang berlainan, maka diperlukan proses translokasi dan eukromatisasi untuk mendekatkan gena-gena tersebut dan akhirnya rangkaian polipeptide molekul imunoglobulin yang lengkap dapat dibentuk.

KEPUSTAKAAN

- Abramoff, P., & Lavia, M. 1970 *Biology of the Immune Response*. McGraw-Hill Book Co., New York.
- Bellanti, J. A. 1971 *Immunology*. W. B. Saunders Co., Philadelphia.
- Eisen, H. N. (ed.) 1974 *Immunology*. Harper & Row Publisher, New York.
- Harper, H., Rodwell, V. W., & Mayer, P. A. 1975 *Review of Physiological Chemistry*. Maruzen Asian ed., Lange Medical Publ., Tokyo.
- Herkowitz, J. H. 1977 *Principles of Genetics*, 2nd ed. Collier MacMillan, London.
- Hyde, R. M., & Patnode, R. A. 1978 *Immunology*. Reston Publishing Co.,
- Lehninger, A. L. 1972 *Biochemistry*, 6th ed. Worth Publisher, Inc., New York.
- Roitt, I. 1977 *Essential Immunology*, 3rd ed. Blackwell Scientific Publ., Oxford.
- Thaler, M. S., Klausner, R. D., & Cohen, H. J. 1977 *Medical Immunology*. J. B. Lippincott, Philadelphia.
- Wang An-Chuang. 1976 The structure of immunoglobulin, *dalam* H. H. Fudenberg *et al.* (eds): *Basic & Clinical Immunology*, Asian ed., pp. 15-27. Maruzen Co., Tokyo.
- Wier, O. M. 1970 *Immunology for Undergraduate*. E & S Livingstone, Edinburgh.
-