EVOLUSI MITOKONDRIA DAN PEMANFAATANNYA DALAM PENELUSURAN KEKERABATAN DAN EVOLUSI ORGANISME

Oleh: Damaring Tyas Wulandari (tyas@coffee-cat.net)
Ditulis pada 19 Desember 2005

I. CIRI-CIRI MITOKONDRIA

Mitokondria adalah salah satu organel sel yang berfungsi melakukan oksidasi. Energi yang dilepaskan dari hasil oksidasi tersebut digunakan untuk mensintesis ATP. Jumlah mitokondria dalam sebuah sel tergantung pada kebutuhannya akan energi (Coffee 1998: 6).

Mitokondria umumnya berbentuk lonjong, tetapi menurut Yaffe (1999: 1493), sebenarnya bentuk eksternal mitokondria bervariasi. Organel tersebut seringkali ditemukan sebagai jaringan retikular. Meskipun demikian, organisasi struktur internalnya sangat terkonservasi. Membran luar mitokondria halus sedangkan membran dalamnya sangat berlekuk-lekuk. Kompartemen dalam mitokondria mengandung substansi serupa-gel yang kadar airnya kurang dari 50%, disebut matriks. Enzim-enzim terlarut untuk metabolisme oksidatif terdapat dalam konsentrasi tinggi pada matriks. Membran luar berpori-pori sehingga dapat dilewati oleh banyak molekul. Sementara membran dalam sangat impermeabel dan memiliki banyak protein transpor spesifik yang menyebabkan molekul-molekul tertentu dapat keluar dari atau memasuki matriks mitrokondria. Impermeabilitas terkontrol dari membran dalam mitokondria menyebabkan adanya gradien ionik-antara pada membran tersebut serta menghasilkan kompartementalisasi fungsi-fungsi

metabolik sitosol dan mitokondria. Lekukan-lekukan di membran dalam, disebut krista, meningkatkan permukaan membran dalam. Permukaan dalam krista mengandung banyak sekali protein dan enzim yang diperlukan untuk fosforilasi oksidatif (Voet & Voet 1995: 564--565, Coffee 1998: 6).

Mitokondria merupakan suatu organel khas yang memiliki sejumlah ciri yang tak dimiliki organel lainnya. Mitokondria memiliki materi genetiknya sendiri, meskipun sebagian besar informasi genetik bagi biogenesis dan fungsi mitokondria justru terletak di genom nukleus. Selain itu, mitokondria mengimpor protein-protein yang dispesifikasi oleh DNA dari nukleus, dan dalam beberapa kasus mengimpor pula RNA-RNA kecil, misalnya tRNA (Gray *dkk.* 1999: 1476). Ciri-ciri yang dimiliki mitokondria ternyata mirip dengan ciri-ciri sejumlah bakteri, dan hal itu menjadi bagian dari pemecahan terhadap pertanyaan mengenai asal-usul mitokondria.

II. TEORI ENDOSIMBIOSIS

Lynn Margulis, seorang ahli mikrobiologi kenamaan, adalah yang pertama mencetuskan hipotesis endosimbiosis untuk menjelaskan asal-usul mitokondria. Saat ini, hipotesis itu telah diterima sebagai fakta dalam dunia sains, meskipun masih banyak aspek yang perlu diteliti mengenainya. Oleh karena itu, hipotesis tersebut telah dapat disebut sebagai ‘teori’. Pada dasarnya, teori endosimbiosis menyatakan bahwa organel-organel utama eukariota, yaitu mitokondria dan kloroplas, berasal dari simbion-simbion bakteri yang telah mengalami spesialisasi melalui koevolusi dengan sel

inangnya. Hal itu dibuktikan oleh penelitian mengenai rRNA dan data-data molekular lainnya (Pace 1997: 735). Teori itu menjelaskan asal-usul mitokondria sebagai berikut: beberapa sel purba dapat mengingesti (menelan) partikel-partikel makanan melalui invaginasi (pelekukan ke dalam) endositik dari membran plasmanya. Barangkali ada setidaknya sebuah sel pencari makan berukuran besar dan mampu berfermentasi yang telah menelan satu atau lebih bakteri respirasi kecil, namun tidak dapat mencernanya. Endosimbion tersebut dapat bertahan hidup pada lingkungan yang kaya akan nutrisi dan dapat bersembunyi dari sel predator. Sebaliknya, sel-sel inang pencari makan mendapatkan keuntungan energi dari respirasi oksidatif melebihi sel fermentasi. Keuntungan-keuntungan komplementer tersebut kemudian berevolusi menjadi sebuah hubungan simbiosis (“hidup bersama”) sampai ke suatu titik di mana salah satu entitas tidak dapat hidup tanpa entitas lainnya. Proses penggabungan sel inang dan endosimbion-endosimbionnya tersebut diduga telah memunculkan mitokondria pada sel-sel eukariotik modern setidaknya 1,5 miliar tahun yang lalu (Stansfield *dkk.* 2003: 113--114).

Teori endosimbiosis pun dapat digunakan untuk menjelaskan berbagai ciri yang dimiliki mitokondria, seperti yang diutarakan oleh Madigan *dkk*. (2000: 98—99) dan Stansfield *dkk*. (2003: 115):

1. Mitokondria (dan juga kloroplas) mempunyai ukuran yang kira-kira mirip dengan bakteri.

2. Genomnya terdapat di dalam sebuah molekul sirkuler kovalen tertutup tunggal tanpa histon, seperti pada bakteri.
3. Kedua organel tersebut bereproduksi secara aseksual melalui pertumbuhan dan pembelahan organel yang menyerupai pembelahan biner. Sintesis mitokondria berlangsung secara otonom terhadap nukleus dan sel, sehingga dalam satu sel dapat ditemukan banyak mitokondria.
4. Mitokondria dan kloroplas memiliki ribosom sendiri. Ribosom yang terdapat pada kedua organel tersebut mempunyai bentuk dan ukuran yang serupa dengan ribosom bakteri. Ribosom mitokondria, kloroplas, maupun prokariota berukuran 70*S*. Ribosom 70*S* merupakan ciri khas prokariota.
5. Sintesis protein pada mitokondria dan kloroplas dihambat oleh berbagai antibiotik yang menginaktivasi ribosom bakteri, namun hanya mempunyai efek yang kecil pada ribosom sitoplasma eukariotik. Antibiotik-antibiotik tersebut bekerja dengan cara mengganggu fungsi ribosom 70*S* dan sintesis protein mitokondria dan kloroplas.
6. Polipeptida yang baru dibentuk pada bakteri, mitokondria, dan kloroplas mempunyai *N*-formilmetionin pada ujung aminonya.
7. Genom mitokondria dan kloroplas mengkodekan molekul tRNA dan rRNA bagi sistem-sistem sintesis proteinnya sendiri.
8. Kedua organel tersebut mempunyai membran ganda. Membran dalamnya menyerupai membran plasma endosimbion nenek moyang;

sedangkan membran luarnya merepresentasikan membran plasma nenek moyang sel inang pencari makannya.

Berkat perkembangan yang pesat dari teknik-teknik biologi molekuler selama dua dasawarsa terakhir, para peneliti mampu melakukan *sequencing* terhadap gen-gen mitokondria yang digunakan untuk menelusuri evolusi mitokondria. Mitokondria sendiri digunakan untuk menelusuri evolusi organisme-organisme lain.

Sesuai dengan teori endosimbiosis, mitokondria telah kehilangan sebagian gennya dalam adaptasi bersamanya dengan sel inang. Proses adaptasi tersebut melibatkan transfer kebanyakan gen-gen pada bakteri endosimbion ke dalam nukleus sel inang. Proses transfer itu merupakan proses evolusioner yang terus berlangsung, karena beberapa penelitian menunjukkan bahwa dalam masa yang relatif baru telah terjadi transfer informasi genetik pada beberapa jenis tumbuhan dari mitokondria ke genom nukleus, termasuk gen-gen rantai respiratoris dan gen-gen protein ribosomal yang penting. Oleh karena itulah mitokondria hingga saat ini tetap bergantung pada nukleus untuk memenuhi sebagian kebutuhannya. Meski demikian, kebanyakan molekul yang bermuatan negatif, termasuk di antaranya mRNA, tRNA, rRNA, dan beberapa protein, yang tidak dapat melewati membran dari organel harus tetap dikode oleh organel itu sendiri (Gray *dkk*. 1999: 1479; Stansfield *dkk.* 2003: 114).

Akan tetapi, meskipun amat mirip dengan bakteri, mitokondria tidak memiliki flagela, silia, ataupun struktur-struktur lain yang diasosiasikan

dengan motilitas bakteri. Selama bertahun-tahun, mekanisme pergerakan, distribusi, dan tingkah laku mitokondria belum dapat dipahami (Yaffe 1999: 1494). Hal tersebut padahal perlu dipelajari secara lebih mendalam untuk memahami cara distribusi dan pewarisan mitokondria.

III. DUA TIPE DASAR MITOKONDRIA

Gray *dkk*. (1999: 1477) menyatakan bahwa berdasarkan data yang dikumpulkan dalam *database* informasi genetik mitokondria, mitokondria kini dapat dibedakan menjadi dua tipe dasar, yaitu *ancestral* dan turunan (*derived*). Genom mitokondria yang *ancestral* didefinisikan sebagai genom mitokondria yang memiliki sisa-sisa yang jelas dari nenek moyang eubakterianya. Pola *ancestral* tersebut dicirikan oleh:

1. keberadaan banyak gen yang tidak ditemukan pada DNA mitokondria (mtDNA) hewan;
2. gen-gen rRNA yang menyandikan rRNA 23*S*, 16*S*, dan 5*S* seperti yang dimiliki eubakteria;
3. set gen-gen tRNA yang lengkap atau hampir lengkap;
4. pengemasan informasi genetik secara ketat dalam genom yang sebagian besarnya hanya terdiri dari sekuens penyandi, tanpa ada intron ataupun jika ada hanya sedikit;
5. kluster-kluster gen yang mirip dengan yang dimiliki eubakteria;
6. suatu sandi genetik standar (universal).

Sementara, genom-genom mitokondria turunan adalah yang telah memiliki perbedaan radikal dari pola *ancestral* tersebut, dengan hanya sedikit atau bahkan tiada sifat-sifat primitif yang tersisa. Selain itu, divergensi strukturalnya juga biasanya diiringi oleh mengerutnya ukuran keseluruhan genom. Yang tergolong ke dalam genom mitokondria turunan adalah mtDNA yang dimiliki hewan dan sebagian besar fungi, begitu pula halnya dengan mtDNA sejumlah alga hijau semisal *Chlamydomonas* dan apikompleksa semisal *Plasmodium*. Evolusi dari genom-genom mitokondria turunan itu, masih menurut Gray *dkk*., ditandai oleh beberapa hal, yaitu:

1. hilangnya gen secara ekstensif (baik gen-gen penyandi protein maupun tRNA);
2. divergensi mencolok dalam hal struktur DNA ribosom dan rRNA;
3. laju divergensi sekuens yang amat cepat (baik dalam gen-gen penyandi protein maupun tRNA);
4. strategi penggunaan kodon yang amat melenceng dari sandi standar (universal) pada gen-gen protein, bahkan ada yang melibatkan eliminasi kodon-kodon tertentu secara keseluruhan;
5. adanya penyandian kodon-kodon nonstandar, misalnya saja kodon UAA yang merupakan kodon stop ternyata dibaca menjadi glutamin oleh mitokondria *Paramaecium* (Madigan *dkk*. 2000: 210).

Sekuens-sekuens gen mitokondria yang telah diperoleh memungkinkan para peneliti melacak garis keturunan evolusioner mitokondria ke satu nenek moyang tunggal yang berkerabat dengan

α-Proteobacteria. Saat ini, yang dianggap sebagai kerabat terdekat mitokondria yang telah diketahui adalah anggota-anggota subdivisi *rickettsial* dari α-Proteobacteria. Subdivisi tersebut mencakup sejumlah genera, antara lain *Rickettsia*, *Anaplasma*, dan *Ehrlichia* (Gray *dkk*. 1999: 1476; Pace 1997: 735). Sejauh ini, bukti-bukti filogenetik yang diperoleh baik dari rRNA SSU (16*S*) maupun protein mendukung pandangan bahwa semua genom mitokondria merupakan keturunan dari satu nenek moyang bersama protomitokondria. Dengan kata lain, genom mitokondria bersifat monofiletik (Gray *dkk*. 1999: 1478) , yang berarti mitokondria hanya 'muncul' sekali dalam garis evolusi sebelum kemudian mengalami proses evolusi lebih lanjut menjadi berbagai jenis mitokondria yang kita kenal sekarang.

IV. PEMANFAATAN MITOKONDRIA DALAM PENELUSURAN KEKERABATAN DAN EVOLUSI ORGANISME

Pembandingan sekuens-sekuens DNA pada berbagai organisme berbeda menunjukkan bahwa laju substitusi nukleotida selama evolusi ternyata sepuluh kali lebih tinggi pada genom-genom mitokondria dibandingkan dengan genom-genom nukleus. Hal tersebut mungkin disebabkan oleh berkurangnya ketepatan replikasi DNA, perbaikan DNA, ataupun keduanya pada mitokondria. Hanya terdapat sekitar 16.500 nukleotida yang direplikasi dan diekspresikan sebagai RNA dan protein dalam mitokondria sel hewan. Oleh karena itu, laju kesalahan per nukleotida

yang disalin oleh replikasi DNA, dipelihara oleh sistem perbaikan DNA, ditranskripsi oleh RNA polimerase, ataupun ditranslasi menjadi protein oleh ribosom-ribosom mitokondria bisa jadi sangat tinggi tanpa perlu merusak salah satu di antara produk-produk gen mitokondria yang relatif sedikit tersebut. Hal itu dapat menjelaskan mengapa mekanisme-mekanisme untuk melaksanakan proses-proses tersebut dalam mitokondria relatif sederhana dibandingkan dengan yang terdapat dalam bagian-bagian lain sel (Alberts *dkk*. 1994: 709). Laju evolusi gen-gen mitokondria yang relatif amat cepat itu membuat pembandingan sekuens-sekuens DNA mitokondria amat berguna untuk memperkirakan waktu terjadinya peristiwa-peristiwa evolusioner atau melacak nenek moyang yang relatif baru, misalnya langkah-langkah perkembangan primata ataupun manusia.

Selama lebih dari dua dasawarsa, para saintis telah memanfaatkan mtDNA untuk melakukan pemerian (*dating*) terjadinya divergensi makhluk hidup dan pemetaan migrasi manusia. Telah banyak kesimpulan yang ditarik dari penelitian-penelitian yang berkenaan dengan ‘jam molekuler’ tersebut, misalnya saja bahwa tipe-tipe modern mamalia dan burung hidup pada saat yang bersamaan dengan dinosaurus dan bahwa ‘Hawa Mitokondria’, nenek moyang perempuan bersama manusia, hidup kira-kira 200.000 tahun silam di Afrika. Akan tetapi, penelitian-penelitian termutakhir menunjukkan bahwa penggunaan dan penginterpretasian data-data mtDNA tidaklah semudah yang telah dilakukan selama ini. Strauss (1999: 1435--1437) menyatakan ada dua hal yang menggugurkan asumsi yang mendasari pemerian

menggunakan jam-jam molekuler. Yang pertama, jam-jam molekuler berbeda-beda laju ‘detiknya’ pada garis-garis keturunan yang berbeda (lihat juga Pace 1997: 735). Dengan kata lain, ada perbedaan laju evolusi pada gen-gen yang berbeda maupun gen-gen yang sama yang terdapat pada organisme-organisme yang berbeda, padahal model jam molekuler mensyaratkan masing-masing jam gen berdetik dengan laju yang tetap. Jam-jam molekuler dari garis keturunan yang sama bahkan juga mungkin ‘berdetik’ dengan laju berbeda pada saat yang berbeda. Contohnya saja adalah serenteng DNA dalam gen fertilitas *Drosophila* jantan yang dikenal sebagai gen Odysseus (*Ods*). Potongan gen tersebut ternyata telah mengalami perubahan jauh lebih banyak selama 500.000 tahun terakhir daripada 700 juta tahun sebelumnya. Yang kedua, penelitian-penelitian terbaru mengenai mitokondria menunjukkan bahwa evolusinya jauh lebih rumit daripada yang diduga oleh para ahli selama ini. Selain itu, jika kita hanya menghitung substitusi nukleotida, terdapat masalah karena substitusi-substitusi tertentu lebih sering terjadi daripada subtitusi-substitusi lain. Hal tersebut tergantung pada organismenya, gennya, maupun posisi nukleotida tersebut dalam gen. Perubahan tunggal pada nukleotida juga tidak berarti telah terjadi hanya satu kali substitusi, sebab dapat saja terjadi subtitusi beberapa kali di tempat yang sama.

Masalah juga datang dari rekombinasi mitokondria. Konvensi yang dipertahankan mengenai mitokondria adalah bahwa mitokondria diwariskan hanya secara maternal. Oleh karena itulah para saintis dapat menelusuri

evolusi suatu garis keturunan tertentu melalui garis maternal (cara tersebut bukan cara satu-satunya, karena kita dapat menelusuri garis paternal melalui kromosom Y pada manusia ataupun melakukan pelacakan kekerabatan dengan metode-metode lain). Ternyata penelitian-penelitian dengan mikroskopi elektron dan deteksi DNA telah menunjukkan bahwa mitokondria sperma dapat memasuki sel telur. DNA mitokondria sperma pun ternyata dapat berekombinasi dengan mitokondria sel telur (yang tentunya berasal dari ibu). Hal itu menjelaskan mengapa ada orang-orang yang memiliki dua versi mtDNA yang berbeda dalam sel-sel mereka (Strauss 1999: 1438).

Metode penelitian kekerabatan dengan mitokondria memang masih memerlukan banyak perbaikan. Namun para ahli terus mengembangkan metode dan cara interpretasi data yang lebih baik. Misalnya saja dengan mengidentifikasi gen-gen sebanyak-banyaknya. Para peneliti perlu mengenali kecepatan dan ketetapan laju evolusi gen-gen pada berbagai jenis organisme untuk dapat memperoleh interpretasi data yang lebih tepat. Selain itu, jika beberapa metode yang digunakan secara bersamaan (misalnya pemerian fosil dan pelacakan mtDNA) ternyata menunjukkan hasil-hasil yang seolah tidak sesuai satu sama lain, hal itu tidak berarti salah satunya salah. Metode-metode itu dapat jadi menunjukkan hal-hal yang berbeda dari objek penelitian yang sama, dan dengan demikian saling memperkaya data yang diperoleh melalui masing-masing metode. Contohnya, data molekular memperkirakan titik terhentinya percampuran genetik, yang biasanya terjadi sebelum munculnya perbedaan-perbedaan fisik yang didiagnosis secara fisik

seperti yang terekam dalam catatan fosil (Strauss 1999: 1437). Tentunya tidak hanya metode penelusuran mtDNA yang memerlukan perbaikan dan perkembangan, tetapi juga metode-metode lainnya. Semua itu untuk membantu para saintis meneliti dengan lebih baik mengenai evolusi, kekerabatan antarmakhluk hidup, taksonomi, biodiversitas, biokonservasi, dan berbagai aspek makhluk hidup lainnya.

DAFTAR ACUAN

Alberts, B., D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, & J.D. Watson. 1994. *Molecular biology of the cell*. 3rd ed. Garland Publishing Inc., New York: xliii + 1294 + G-23 + I-44 hlm.

Coffee, C.J. 1998. *Metabolism*. 1st ed. Fence Creek Publishing, Madison: xiii + 454 hlm.

Gray, M.W., G. Burger, & B.F. Lang. 1999. Mitochondrial evolution. *Science* **283**: 1476--481.

Madigan, M.T., J.M. Martinko, & J. Parker. 2000. *Brock biology of microorganism*. 9th ed. Prentice Hall International, Inc., New Jersey: xix + 991 hlm + A-13 + G-14 + I-26 hlm.

Pace, N.R. 1997. A molecular view of microbial diversity and the biosphere. *Science* **276**: 734--740.

Stansfield, W., R. Cano, & J. Colome. 2003. *Molecular and cell biology*. McGraw-Hill, New York: 122 hlm.

Strauss, E. 1999. Can mitochondrial clocks keep time? *Science* **283**: 1435--1438.

Voet, D. & J.G. Voet. 1995. *Biochemistry*. 2nd ed. John Wiley & Sons, Inc., New York: xvii + 1361 hlm.

Yaffe, M.P. 1999. The machinery of mitochondrial inheritance and behavior. *Science* **283**: 1493--1497.