

## Ekspresi BMP Family Pada Proses Pembentukan Wajah

Lora Afrilisia, Rira Humulusna, Sevira Della Nuari, Siska Alicia Farma  
*Departemen Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Padang*  
*Jl. Prof. Dr. Hamka Air Tawar Barat, Kecamatan Padang Utara, Kota Padang*  
Email: [seviradellanuari@gmail.com](mailto:seviradellanuari@gmail.com)

---

### ABSTRAK

Proses pembentukan wajah merupakan proses yang kompleks yang melibatkan interaksi sejumlah gen penting. Salah satu kelompok gen yang berperan adalah BMP (Bone Morphogenetic Protein) family. BMP merupakan anggota kelompok TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor Beta) superfamily yang terdiri dari BMP-2 hingga BMP-9. Penelitian ini menunjukkan bahwa BMP family berperan mengatur proliferasi, diferensiasi, apoptosis, dan migrasi sel-sel dalam pembentukan jaringan wajah. Misalnya BMP-4 sangat esensial dalam perkembangan rahang atas, BMP-2 dan BMP-7 dalam pembentukan kondilus mandibula, BMP-6 dalam osifikasi langit-langit. Gangguan ekspresi gen BMP telah dikaitkan dengan kelainan kraniofasial seperti celah bibir dan celah langit-langit. Oleh karena itu, pemahaman mengenai peran BMP family dalam proses pembentukan wajah dapat membantu upaya mencegah dan mengobati kelainan kraniofasial. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk memahami jaringan dan waktu ekspresi BMP spesifik serta interaksinya dengan faktor-faktor transkripsi lain dalam koordinasi perkembangan wajah normal maupun patologis, peran BMP dalam pembentukan wajah memiliki implikasi klinis penting. dapat membuka pintu untuk pengembangan terapi genetik atau intervensi medis yang dapat mengatasi kelainan wajah bawaan. Ligan Bmp diekspresikan dalam primordia wajah Peran dari tiga anggota keluarga Bmp (-2, -4 dan -7) telah tersingkir pada tikus dan terjadi mutasi alami pada anggota keluarga lainnya, Bmp-5, yang mengakibatkan mutan telinga pendek. KO homozigot dari Bmp-2 dan Bmp-4 tidak berguna, studi wajah saat mereka mati jauh sebelum pembentukan struktur kerangka wajah, namun telah memberikan wawasan menjadi peran BMP-2 dan BMP-4 selama pengembangan wajah.

**Kata kunci: Pembentukan Wajah, BMP.**

---

### PENDAHULUAN

Kehadiran BMP pada awalnya diimplikasikan oleh karya perintis Urist yang pertama kali menemukan autoinduksi tulang oleh matriks tulang. Setelah itu, sejumlah BMP diisolasi dan dikloning. Bmp sekarang dikenal sebagai faktor pertumbuhan multifungsi yang memediasi berbagai proses biologis fungsi yang penting untuk gastrulasi, organogenesis, dan pertumbuhan embrionik dan pascakelahiran. BMP juga merupakan partisipan penting dalam perkembangan kraniofasial. Bagaimana sinyal yang dilestarikan ini mengatur perkembangan kepala mamalia yang baru secara filogenik, tetap menjadi masalah yang menarik dan belum sepenuhnya diketahui. Penggunaan model tikus dan teknik molekuler modern sangat memudahkan proses penelitian kraniofasial dan memperluas pemahaman tentang perkembangan kraniofasial dalam decade terakhir. Jalur persinyalan BMP telah terbukti terlihat terlibat dalam sejumlah proses perkembangan dan sangat penting untuk pembentukan berbagai elemen

kraniofasial termasuk krista kranialis, primordian wajah, gigi, bibir, dan langit-langit (Nie et al., 2006).

Protein morfogenetik tulang (BMP) termasuk dalam superfamili faktor pertumbuhan transformasi  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) dari ligan reseptor terkait dimerik disulfida yang terkait secara struktural. Superfamili TGF- $\beta$  mencakup protein yang terlibat dalam regulasi perkembangan organisme, diferensiasi sel, pertumbuhan sel, dan proliferasi sel. Mereka diekspresikan oleh sebagian besar sel dalam tubuh, dan perubahan ekspresi tidak hanya berdampak pada proses biologis normal seperti organogenesis, embriogenesis, penyembuhan patah tulang, dan penyembuhan luka, namun juga pada keadaan patologis termasuk kanker, aterosklerosis, penyakit fibrotik, dan perkembangan (Chenard et al., 2015). Setelah ligan BMP (misalnya BMP2, BMP4, BMP7) berikatan, reseptor BMP membentuk hetero-multimer yang terdiri dari reseptor BMP tipe II (BMPRII dan ACVR2A dan ACVR2B) dan reseptor BMP tipe I (BMPRI, BMPRII, ACVR1, dan ACVRL1) kemudian ditransduksi pensinyalan melalui fosforilasi SMAD1/5/9 (jalur bergantung SMAD) atau kinase MAP TAK1/p38 (jalur tidak bergantung SMAD) (Ueharu dan Yuji, 2023)

Bmp4 adalah molekul pemberi sinyal yang diketahui memiliki peran penting dalam mengatur sumbu proximo-distal lengkung brankial pertama. Hal ini awalnya diekspresikan di daerah distal mandibula di epitel rostral (mulut), berdekatan dengan domain ekspresi Fgf8. Selain mengatur secara positif ekspresi gen homeobox Msx1 dan Msx2 di mesenkim distal, Bmp4 bertindak mengatur secara negative ekspresi gen homeobox lain yang diekspresikan lebih proksimal, seperti Barx1. Penghapusan sinyal Bmp dengan penggunaan antagonis Bmp Noggin pada tikus menyebabkan hilangnya gen yang diekspresikan secara distal dan peningkatan regulasi Barx1 di wilayah distal. Pada kultur mandibula tikus, hal ini menghasilkan transformasi gigi seri menjadi fenotip molar. Kami telah memanipulasi ekspresi Bapx1 menggunakan Fgfs dan Bmps serta inhibitornya dan melihat efeknya pada sendi rahang (Wilson dan Abigail, 2003). Ekspresi BMP7 pada gigi dan semua pelengkap ektodermal kompleks orofasial yang sedang berkembang dan menunjukkan bahwa perkembangan banyak jaringan ini terpengaruh jika tidak ada BMP7, sehingga menggambarkan peran penting yang dimainkan BMP7 dalam perkembangan gigi, pelengkap ektodermal, dan langit-langit mulut (ZOUVELOU et al., 2009).

Komponen sinyal BMP merupakan faktor penting dalam pertumbuhan proses wajah. Bmp2 dan Bmp4 diekspresikan dalam proses rahang atas dan mandibula. Bmp5 dan Bmp7 juga diekspresikan dalam lengkung brankial pada tahap awal gastrulasi. Bmpr1a hampir diekspresikan di mana-mana pada embrio termasuk daerah kraniofasial. Acvr1 diekspresikan dalam dua lengkung faring pertama. Perubahan komponen sinyal BMP menyebabkan perkembangan kraniofasial abnormal. Beberapa mutan heterozigot Bmp2 menunjukkan cacat tabung saraf terbuka pada E9.5, sementara semua mutan nol

homozigot Bmp2 mati pada tahap awal embrio . Fenotip tabung saraf ini disebabkan oleh apoptosis yang dimediasi p53 dan pemberian inhibitor p53 sebagian menyelamatkan fenotip pada mutan heterozigot (Graf and theba, 2015). Mereka diekspresikan oleh sebagian besar sel dalam tubuh, dan perubahan ekspresi tidak hanya berdampak pada proses biologis normal seperti organogenesis, embriogenesis, penyembuhan patah tulang, dan penyembuhan luka, namun juga pada keadaan patologis termasuk kanker, aterosklerosis, penyakit fibrotik, dan perkembangan (Chenard et al, 2012)

Jalur pensinyalan BMP telah terbukti terlibat dalam sejumlah proses perkembangan dan sangat penting dalam pembentukan berbagai elemen kraniofasial termasuk puncak saraf kranial, primordial wajah, gigi, bibir, dan langit-langit mulut ada bukti kuat bahwa pensinyalan Bmp mengatur perubahan morfologi kraniofasial selama evolusi. Baik studi gain-of-function maupun data ekspresi komparatif mengungkapkan Bmp4 sebagai pengatur bentuk paruh yang sangat penting pada kutilang Darwin, sebuah model klasik diversifikasi evolusi. Eksperimen lain pada ikan Cichlid juga mendukung anggapan bahwa Bmp4 adalah pengatur utama bentuk tulang rawan kraniofasial dan radiasi adaptif morfologi Transkrip BMP2 dan BMP 4 juga telah terdeteksi pada tikus yang sedang berkembang. Gen yang diatur oleh Bmp mengontrol pembaruan diri, diferensiasi osteoblas, dan regulasi umpan balik negatif, menunjukkan bahwa pensinyalan Bmp mengatur morfogenesis kerangka wajah dengan mengendalikan keseimbangan antara nenek moyang yang memperbarui diri dan membedakan sel-sel yang dibatasi garis keturunan (Sathyaprasad et al, 2014). Beberapa anggota keluarga protein BMP juga diduga berperan dalam pengembangan wilayah kraniofasial . Protein-protein ini telah terlibat dalam berbagai proses pensinyalan selama perkembangan, termasuk pembentukan puncak saraf dan skeletogenesis ,dan pola ekspresi beberapa di antaranya, khususnya Bmp2, Bmp4 dan Bmp7, menunjukkan adanya peran dalam wajah. Inaktivasi gen Bmp7 mengakibatkan malformasi fenotipik yang sangat ringan di area kraniofasial, yang menunjukkan bahwa gen ini tidak penting di area ini atau secara fungsional berlebihan dengan gen lain (Kanzler et all, 2000).

Embrio adalah organisme eukariotik diploid multiseluler yang berkembang di luar tubuh ibu selama tahap awal perkembangan. Kuning telur dan albumin merupakan sumber nutrisi utama embrio selama masa perkembangan sedangkan cangkang telur berfungsi sebagai pelindung dari bagian luar. Gambaran umum tentang teratologi, penelitian embriologi, dan perkembangan biologis dapat diperoleh dengan menggunakan embrio ayam sebagai model. Terlepas dari peningkatan ilmu pengetahuan, penelitian di bidang embriologi juga dianggap penting untuk mencegah kegagalan pada perkembangan embrio.

Setiap makhluk hidup akan mengalami masa pertumbuhan dan perkembangan. Pertumbuhan dapat dilihat seperti bertambahnya tinggi, berat, dan panjang suatu

makhluk hidup dalam waktu tertentu. Perkembangan berbeda dengan pertumbuhan yang dapat menambah ukuran pada makhluk hidup. Namun pada perkembangan menghasilkan sifat dan organ baru pada makhluk hidup (Zulfa dkk, 2021)

Perkembangan kepala dan wajah merupakan salah satu peristiwa paling kompleks selama perkembangan embrio, yang dikoordinasikan oleh jaringan faktor transkripsi dan molekul pemberi sinyal bersama dengan protein yang memberikan polaritas sel dan interaksi sel – sel. Gangguan pada kaskade yang dikontrol ketat ini dapat mengakibatkan celah wajah dimana primordial wajah pada akhirnya gagal bertemu dan menyatu atau membentuk struktur yang sesuai. Kelainan kraniofasial secara kolektif merupakan salah satu ciri paling umum dari semua cacat lahir. Yang paling sering terjadi adalah celah orofasial pada bibir dan/atau langit-langit mulut yang merupakan gangguan langsung pada struktur wajah normal (Sathyaprasad et al, 2014). Perkembangan wajah adalah proses kompleks yang melibatkan keseimbangan antara aksi gen yang mengatur pembentukan struktur wajah serta interaksi faktor pertumbuhan dan perkembangan yang diperlukan untuk diferensiasi dan pematangan kraniofasial yang tepat. wilayah. Jika keseimbangan ini terganggu selama perkembangan embrio, hal ini dapat menyebabkan kelainan kraniofasial multipel, termasuk bibir sumbing dan langit-langit mulut (Vaivads et al, 2020).

Pada minggu keempat embriogenesis manusia, tonjolan frontonasal, rahang atas, dan mandibula mengelilingi rongga mulut. Pembentukan placode hidung membagi tonjolan frontonasal menjadi pasangan proses hidung medial dan lateral. Selama minggu keenam perkembangan embrio, prosesus hidung medial menyatu dengan prosesus hidung maksila dan lateral untuk membentuk bibir atas. Prosesus hidung medial kemudian menyatu di garis tengah untuk membentuk segmen antar rahang atas yang membentuk filtrum bibir atas dan langit-langit primer. Tonjolan frontonasal terbentuk sebagai hasil migrasi sel puncak saraf kranial dari daerah otak depan dan tengah, migrasi sel puncak saraf kranial dari daerah yang lebih kaudal di otak tengah dan otak belakang berkontribusi pada pembentukan yang pertama. lengkungan cabang. Meskipun sinyal molekuler yang mengendalikan identitas setiap proses wajah masih belum jelas, pola ekspresi gen yang sangat terpelihara pada akhirnya bertanggung jawab untuk membentuk pola di berbagai wilayah kepala dan leher proses wajah tumbuh, mendekat dan selanjutnya menyatu untuk mencegah bibir sumbing. Pada tahap ini, setiap prosesus wajah terdiri dari inti ekto-mesenkim yang dikelilingi oleh epitel berlapis ganda yang terdiri dari sel epitel basal berbentuk kuboid dan lapisan superfisial sel peridermal yang memanjang dan pipih. Epitel menyediakan sumber faktor pertumbuhan, termasuk FGF, protein morfogenetik tulang (BMP) dan Sonic Hedgehog (SHH), yang mengontrol proliferasi dan apoptosis mesenkim yang mendasarinya (Hammond and Michael, 2022). Gen yang penting untuk palatogenesis normal mencakup gen yang mengkode molekul adhesi seperti gen PVRL1 berhubungan dengan pertumbuhan fibroblast faktor (FGF),

protein morfogenetik tulang (BMP), transformasi faktor pertumbuhan beta (TGF $\beta$ ), dan landak jalur pensinyalan (HH), serta daftar panjang gen faktor transkripsi, termasuk TBX22 (Fuchs et al., 2010)

Proses wajah tumbuh, mendekat dan selanjutnya menyatu untuk mencegah bibir sumbing. Pada tahap ini, setiap prosesus wajah terdiri dari inti ekto-mesenkim yang dikelilingi oleh epitel berlapis ganda yang terdiri dari sel epitel basal berbentuk kuboid dan lapisan superfisial sel peridermal yang memanjang dan pipih. Epitel menyediakan sumber faktor pertumbuhan, termasuk FGF, protein morfogenetik tulang (BMP) dan Sonic Hedgehog (SHH), yang mengontrol proliferasi dan apoptosis mesenkim yang mendasarinya proses wajah tumbuh, mendekat dan selanjutnya menyatu untuk mencegah bibir sumbing. Pada tahap ini, setiap prosesus wajah terdiri dari inti ekto-mesenkim yang dikelilingi oleh epitel berlapis ganda yang terdiri dari sel epitel basal berbentuk kuboid dan lapisan superfisial sel peridermal yang memanjang dan pipih. Epitel menyediakan sumber faktor pertumbuhan, termasuk FGF, protein morfogenetik tulang (BMP) dan Sonic Hedgehog (SHH), yang mengontrol proliferasi dan apoptosis mesenkim yang mendasarinya (Jiang et al., 2005). Pembentukan wajah vertebrata terjadi melalui pengembangan terpadu primordia wajah yang berbeda. Rahang atas dan bawah berasal dari proses mandibula, rahang atas, dan frontonasal (FNP), dan lidah berasal dari proses hyoid. Penelitian kami sebelumnya berfokus pada pengembangan proses frontonasal dan rahang atas. Di dalam FNP terdapat dua jenis sel mesenkim. Sel puncak saraf akan membentuk jaringan ikat, dan mesoderm akan membentuk endotel jaringan pembuluh darah. Sel-sel mesenkim ini adalah Perkembangan wajah bagian tengah dan atas diatur oleh serangkaian interaksi sinyal antara otak depan, mesenkim, dan ektoderm wajah (Foppiano et al., 2007). Interaksi perkembangan jaringan ini sebagian besar dimediasi oleh molekul yang disekresikan dan jalur sinyal antar sel. Dua molekul kunci yang mengatur perkembangan otak depan dan kraniofasial adalah Sonic hedgehog (SHH) dan Fibroblast growth factor 8 (FGF8).

Displasia frontonasal atau sindrom retakan wajah median atau malformasi frontonasal pertama kali dijelaskan pada tahun, ditandai dengan defek primer pada bagian medial wajah. Ciri-ciri fenotipik yang terkait dengan FND meliputi hipertelorisme okular; celah wajah median, mengganggu hidung dan/atau bibir atas, pelebaran pangkal hidung; celah samping atau pangkal hidung unilateral atau bilateral; tidak ada ujung hidung; puncak janda (garis rambut frontal) atau berbentuk V, ankyloglossia, dan sindaktili Polandia. Ciri-ciri seperti perubahan mata, cacat intelektual ringan hingga berat, dan ketulian berat juga telah dilaporkan. Namun, pasien mungkin memiliki kecerdasan, kebencian, rasa malu, dan agresivitas yang normal. FND diwariskan secara autosomal resesif atau autosomal dominan (Umair et al., 2018).

Cleavage dan blastulasi adalah materi yang membahas tentang pembelahan sel setelah terbentuknya zigot sebagai hasil fertilisasi. Cleavage adalah pembelahan sel

tunggal menjadi beberapa sel secara mitosis. Peristiwa pembelahan ini merupakan proses dramatis yang secara visual dapat diamati pada beberapa embrio di laboratorium, itupun hanya pada pembelahan embrio untuk organisme tertentu misalnya pada katak dan beberapa hewan yang tidak ditutupi oleh cangkang. Blastulasi adalah proses pembentukan blastula (tahap embrionik yang dicirikan dengan terdapatnya rongga (blastocoel) didalamnya) (Susanti et al., 2015).

Gastrulasi adalah proses pembentukan tiga lapis benih, yakni endoderm, mesoderm, dan ektoderm. Gastrulasi merupakan tahapan perkembangan embrio setelah blastulasi (Retnoaji et al., 2023). Tahapan gastrulasi merupakan tahapan paling sensitif terhadap perkembangan embrio (Pratama et al., 2022; Pratama et al., 2020). Proses gastrulasi dapat diamati di laboratorium tapi hanya untuk beberapa embrio hewan tertentu saja. Pada proses gastrulasi akan dipelajari tentang gerakan morfogenetik. Gerakan morfogenetik adalah gerakan sel dalam pembentukan organ seperti epiboly, invaginasi, involusi, inggresi, delaminasi, konvergensi, divergensi, ekstensi, dan evaginasi. Gerakan morfogenetik pada berbagai hewan mempunyai tujuan yang sama dengan mekanisme yang bervariasi. Variasi ini terjadi karena struktur blastula, ketebalan dinding blastula dan distribusi yolk yang berbeda-beda dari masing-masing organisme sehingga terjadi pula variasi dalam gerakan morfogenetik (Fitriani et al., 2023)

Pada embrio tikus yang kekurangan Shh, PrCP kekurangan aktivitas induktif; akibatnya, garis tengah ventral otak hilang, mengakibatkan holoprosencephaly, bersamaan dengan penghapusan garis tengah wajah, mengakibatkan cyclopia. FGF8 tampaknya memediasi sinyal ANR untuk mendorong pertumbuhan otak depan embrio tikus hipomorfik untuk Fgf8 menunjukkan pemotongan rostral yang bervariasi. Pensinyalan retinoid lokal mengoordinasikan morfogenesis otak depan dan wajah dengan mempertahankan FGF8 dan SHH Sebaliknya, aktivitas protein morfogenetik tulang (BMP) menghambat ekspresi Shh di PrCP dan Fgf8 di ANR, sehingga mengganggu perkembangan normal otak depan dan kraniofasial. Pengurangan genetik tingkat antagonis BMP Chordin (Chrd) dan Noggin (Nog) menghasilkan pemotongan dan penghapusan garis tengah struktur otak depan dan wajah, menunjukkan bahwa pemberian sinyal BMP harus diatur secara ketat secara in vivo untuk perkembangan rostral (Petryk et al., 2004).

Ektoderm penting dalam morfogenesis wajah, secara mengejutkan hanya sedikit yang diketahui tentang program genetik yang menentukan ektoderm wajah dan turunannya, bagaimana program tersebut dipengaruhi oleh isyarat mesenkim atau lingkungan, atau bagaimana sinyal dari ektoderm mempengaruhi program genetik dari ektoderm wajah. mesenkim yang berdekatan. 2.2. Analisis statistik tur. proses perkembangan yang diwakili oleh modul dan untuk menyelidiki bagaimana gen anggota modul dapat bertindak bersama untuk mempengaruhi proses tersebut. Untuk memahami

program genetik ektodermal dan bagaimana mereka berkoordinasi dan berintegrasi dengan program mesenkim untuk mendorong perkembangan wajah, penting untuk memperoleh pemahaman komprehensif tentang perubahan seluler dan molekuler yang terjadi di masing-masing jaringan selama tahap awal perawatan wajah. perkembangan. Studi transkriptom sebelumnya mengenai perkembangan wajah manusia, tikus atau ayam telah memberikan banyak informasi mengenai ekspresi gen dalam jaringan atau wilayah tertentu pada tahap perkembangan tertentu atau telah menghasilkan profil ekspresi gen yang menonjol selama jangka waktu tertentu (Fenga et al, 2017).

Meskipun jaringan mesenkim membentuk sebagian besar tonjolan wajah embrionik, informasi pola penting disampaikan ke sel-sel ini oleh jaringan di sekitarnya termasuk ektoderm, endoderm, dan tabung saraf. Ektoderm wajah memberikan sinyal permisif dan instruktif yang diperlukan untuk perkembangan normal mesenkim yang mendasarinya. Dengan demikian, manipulasi ektoderm wajah embrionik baik secara genetik maupun bedah mengakibatkan cacat perkembangan besar, termasuk celah orofasial (OFCs). Ektoderm juga menerima masukan sinyal penting dari mesenkim untuk mengatur pertumbuhannya, mempertahankan kompetensinya dalam mendorong pembentukan wajah, dan untuk mendiversifikasi turunannya. Analisis klinis pada manusia dan studi model hewan menunjukkan bahwa pembentukan wajah normal memerlukan integrasi beberapa sinyal antara ektoderm (Fenga et al, 2017).

Informasi somatosensori dari wajah ditransmisikan ke otak melalui neuron sensorik trigeminal. Sebelumnya tidak diketahui apakah neuron yang mempersarafi area berbeda di wajah memiliki perbedaan molekuler. Menariknya, pembentukan beberapa pola spasial memerlukan sinyal dari wajah yang sedang berkembang. Kami mengidentifikasi protein morfogenetik tulang 4 (BMP4) sebagai salah satu faktor yang diturunkan dari target ini dan menunjukkan bahwa pensinyalan BMP retrograde yang ditentukan secara spasial mengontrol ekspresi gen diferensial dalam neuron trigeminal melalui jalur independen Smad4 dan jalur bergantung Smad4 (hodge et al, 2007)

Pada semua spesies vertebrata, rangsangan somatik dari wajah ditransmisikan ke pusat somatosensori di sistem saraf pusat (SSP) oleh neuron sensorik trigeminal yang dilestarikan. Pada hewan pengerat, dari ganglion trigeminal, tiga berkas akson perifer yang berbeda terbentuk mempersarafi tiga wilayah utama wajah: daerah oftalmikus, rahang atas, dan mandibula. Neuron trigeminal yang baru lahir segera memilih salah satu dari tiga jalur untuk memperluas akson perifer sekaligus memproyeksikan akson sentral ke batang otak. Kemudian, akson pusat menumbuhkan jaminan aksonal interstisial yang menonjol ke beberapa inti batang otak, menghasilkan satu set peta somatotopik terbalik yang mewakili wajah di dalam otak. Di dalam daerah ganglion rahang atas, sekelompok neuron mengirimkan akson perifer untuk menginervasi kumis di wajah (hodge et al, 2007).

Spesifikasi tulang rawan wajah (nasal, Meckel, otic kapsul, lengkungan faring) sangat terkonservasi pada vertebrata dari ikan hingga amniota. Namun kerangka rahang atas merupakan pengecualian. Pada vertebrata yang lebih basa seperti ikan, hiu, dan amfibi, terdapat tulang rawan yang menopang rahang atas yaitu palatoquadrate. Pada mamalia, burung, dan reptilia nonavian, tulang rawan ini terdapat tidak ada dan rahang atas terdiri dari serangkaian kompleks tulang membranosa yang bervariasi jumlah dan posisinya. Kami berhipotesis bahwa kondisi dasarnya adalah seperti itu tulang rawan di rahang atas tetapi selama evolusi, berubahsinyal molekuler pada tonjolan rahang atas mungkin telah menyebabkan hilangnya tulang rawan palatoquadrate pada amniote (Cela et al 2016).

Perkembangan sebagai suatu aksi gen dalam pembentukan organisme baru dari beberapa bagian organisme induk, pemeliharaan atau peningkatan ukuran dari organisme dewasa yang terbentuk secara sempurna dan perbaikan terhadap kerusakan akibat kecelakaan atau kehilangan bagian anggota tubuh dari suatu organisme. Selanjutnya dikatakan bahwa secara lebih luas perkembangan merupakan suatu perubahan (transformasi) dari suatu keadaan, komposisi atau fungsi dari bagian atau keseluruhan organisme atau bakal organisme yang terjadi secara progresif dan relative permanen pada kondisi alam (Lufri et al, 2008)

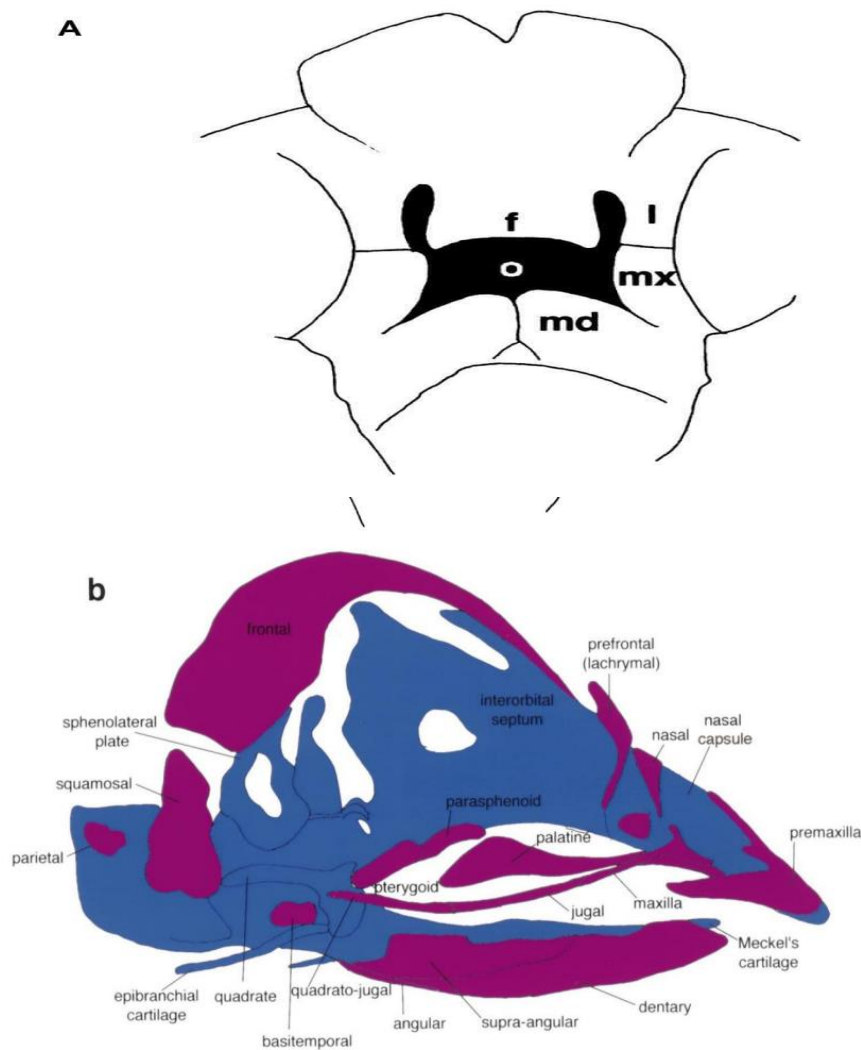
Pembentukan langit-langit mamalia merupakan proses multi langkah yang meliputi pertumbuhan lapisan palatal, peninggian lapisan palatal, fusi antara lapisan epitel yang berpasangan, dan hilangnya lapisan epitel garis tengah. Perkembangan wajah manusia dimulai pada minggu keempat kehamilan ketika migrasi sel puncak saraf dari daerah dorsal tabung saraf anterior (sel puncak saraf kranial) bergabung dengan sel mesodermal untuk membentuk wajah primordial. Mesenkim dari lengkung brankial pertama membentuk prosesus maxillary, lateral hidung, dan medial hidung. Bibir atas, langit-langit primer, dan langit-langit sekunder terbentuk secara berurutan dari jaringan ikat yang berasal dari neuroektoderm. Pada tanggal 4thminggu kehamilan pada manusia, primordial wajah terdiri dari lima pembengkakan wajah yang disebut penonjolan wajah. Massa frontonasal dan proses hidung medial akan berkembang menjadi bagian tengah wajah dan berkontribusi pada dahi (Sathyaprasad et al, 2014).

## **METODE PENELITIAN**

Metode yang digunakan dalam menyusun review adalah metode studi literatur dan tinjauan pustaka. Dilakukan dengan mengumpulkan beberapa literatur atau sumber berupa jurnal. Data awal yang didapat dari berbagai sumber dapat dijadikan langkah awal dalam membuat kerangka penelitian, dan data yang didapat akan dianalisis lebih mendalam. Penulisan artikel review ini berfokus pada ekspresi BMP family pada proses pembentukan wajah.

## HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Ligan Bmp diekspresikan dalam primordia wajah (Ashique et al., 2002), dan diketahui memberi sinyal melalui serin/treonin tipe I dan tipe II yang diekspresikan secara luas. reseptor kinase (von Bubnoff dan Cho, 2001). Percobaan implantasi manik pada embrio ayam menghasilkan kesimpulan bahwa pengurangan dan peningkatan sinyal Bmp dalam primordia wajah menyebabkan cacat fusi bibir (Ashique et al., 2002). Meskipun menggaris bawahi pentingnya regulasi ketat sinyal Bmp dalam fusi bibir dan langit-langit, sifat sementara percobaan implantasi manik, sebagaimana dibuktikan dengan persyaratan untuk beberapa putaran penyisipan manik, mungkin gagal mengungkap persyaratan lengkap untuk fungsi Bmp dalam perkembangan orofasial.

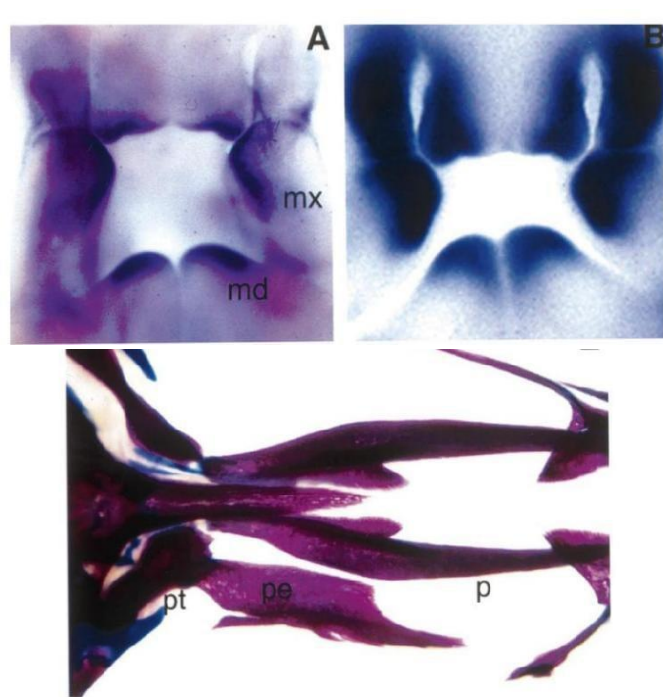


Gambar 1. (4) Diagram yang menunjukkan primordia wajah anak ayam pada bhap 24. f, Massa frontonasal; I, proses hidung lateral; md, primordia mandibula; mx, rahang atas dasar; o, rongga mulut

primitif. (b) Diagram yang menunjukkan struktur rangka kepala ayam embrio (Lilie, 1952). Unsur tulang rawan adalah ditandai dengan warna biru sedangkan tulang membran bewarna merah. Elemen proksimal ada di sebelah kiri, Primordial rahang atas menimbulkan pterygoid, palatine, quadratojugal premaxilla sedangkan primordium hidung lateral membentuk dinding hidung lateral, tulang hidung dan lachrymal. Massa frontonasal menimbulkan hidung sekat. Primordia mandibula membentuk struktur rangka rahang bawah. Pada anak ayam, struktur wajah distal terbentuk dari puncak otak tengah sedangkan elemen yang lebih proksimal seperti pterygoid dan quadratojugal berasal dari campuran otak tengah dan puncak belah ketupat (Couly et al., 1996; Kottges dan Lumsden, 1996)

Struktur wajah berasal dari primordia wajah, yang awalnya merupakan sejumlah tunas terpisah yang mengelilingi rongga mulut primitif, terdiri dari inti mesenkim yang berasal dari puncak saraf dan mesodermal yang ditutupi oleh lapisan epitel ektoderm dan endoderm. Struktur rangka dari masing-masing primordia wajah berhubungan dengan struktur kerangka yang terbentuk dari primordia tetangganya. Misalnya, primordium rahang atas membentuk beberapa tulang dalam urutan 'proximo-distal'. Struktur paling proksimal berartikulasi dengan tulang rawan Meckels yang berasal dari primordia mandibula, sedangkan struktur distal bergabung dengan struktur rangka yang berasal dari massa frontonasal (Gambar 1B). Dengan demikian, pertumbuhan dan morfogenesis primordia harus dikoordinasikan dengan erat untuk mendapatkan kerangka wajah yang normal dan fungsional. Perkembangan primordia wajah yang tidak normal dapat menyebabkan banyak sindrom pada manusia seperti sindrom Treacher-Collins dan Alagilles, namun lebih umum terjadi pada bibir sumbing dan langit-langit mulut, yang mempengaruhi satu dari 750 kelahiran hidup (Francis et al, 1998).

Ungkapan beberapa anggota subbagian BMP dari keluarga TGF $\beta$  telah dikarakterisasi secara rinci (Francis et al, 1998). Fungsi dari tiga anggota keluarga Bmp (-2, -4 dan -7) telah tersingkir pada tikus dan terjadi mutasi alami pada anggota keluarga lainnya, Bmp-5, yang mengakibatkan mutan telinga pendek. KO homozigot dari Bmp-2 dan Bmp-4 tidak berguna, studi wajah saat mereka mati jauh sebelum pembentukan struktur kerangka wajah, namun telah memberikan wawasan menjadi peran BMP-2 dan BMP-4 selama pengembangan wajah. Pada awal perkembangan wajah ayam, Bmp-4 diekspresikan dalam domain terbatas di epitel yang berhubungan dengan daerah dasar Bmp-2, Bmp-7, Msx-1 dan ekspresi Msx-2 di mesenkim. Penerapan ektopik BMP-2 atau BMP-4 dapat mengaktifkan ekspresi Msx-1 dan Msx-2, yang juga dapat mengakibatkan percabangan struktur kerangka. Selain itu, penerapan BMP-2 secara ektopik juga bisa meningkatkan proliferasi pada primordia mandibular (Francis et al, 1998).



Gambar 3. Hibridisasi in situ keseluruhan menunjukkan ekspresi (A) Bmp-4 (B) Msx-1 masing-masing pada tahap 25 dan 26, pada wajah ayam yang sedang berkembang. (C) menunjukkan efek penempatan manik BMP-2 di tepi posterior primordia rahang atas pada stadium 19. Hal ini akan menghasilkan perluasan ekspresi Msx-1 dan Shh . Pada sisi wajah yang dirawat, terdapat struktur kerangka tambahan yang menyerupai palatine karena bentuk dan kontakannya dengan pterigoid. md, Mandibular primordia; mx, primordia rahang atas; p, palatine; pe, palatine 'ektopik'; pt, pterigoid (Francis et al, 1998)

Bmp-4 pada tikus menghasilkan pembentukan tulang frontal dan hidung yang lebih pendek pada 12% tikus heterozigot (Dunn et al., 1997). Bersama-sama, penelitian ini menunjukkan bahwa BMP-2 dan BMP-4 dapat mengendalikan pertumbuhan primordia wajah. Bmp-7 pada tikus mempengaruhi perkembangan beberapa tulang tengkorak dan dapat mengakibatkan pembentukan tulang pterigoid yang jauh lebih kecil (Dudley et al., 1995; Luo et al., 1995). Kurangnya efek pada sebagian besar kerangka wajah, struktur menunjukkan bahwa Bmp-7 saja tidak penting untuk pengembangan wajah dan menunjukkan bahwa ada redundansi fungsional antara BMP. Pada wajah ayam yang sedang berkembang, ekspresi Bmp-7 berkolokasi dengan ekspresi Bmp-2 seperti yang terjadi di beberapa wilayah embrio yang sedang berkembang dan ada kemungkinan bahwa ekspresi Bmp-2 mengkompensasi kekurangan Bmp-7 (Lyons et al., 1995).

Bmp-5 diekspresikan dalam elemen tulang rawan yang sedang berkembang dan diperkirakan bahwa cacat yang terlihat pada mutan disebabkan oleh pertumbuhan tulang yang tidak normal (Kingsley et al., 1992; King et al., 1994). Ada juga sindrom manusia, yang ditandai dengan fenotip serupa seperti cacat telinga dan perawakan pendek, yang

diduga disebabkan oleh mutasi pada gen BMP5 (Lacombe et al., 1994).

## **PENUTUP**

Ligan Bmp diekspresikan dalam primordia wajah. Peran dari tiga anggota keluarga Bmp (-2, -4 dan -7) telah tersingkir pada tikus dan terjadi mutasi alami pada anggota keluarga lainnya, Bmp-5, yang mengakibatkan mutan telinga pendek. KO homozigot dari Bmp-2 dan Bmp-4 tidak berguna, studi wajah saat mereka mati jauh sebelum pembentukan struktur kerangka wajah, namun telah memberikan wawasan menjadi peran BMP-2 dan BMP-4 selama pengembangan wajah.

## **REFERENSI**

- Alisa Fuchs, Andrea Inthal, David Herrmann, Shuofei Cheng, Mitsushiro Nakatomi, Heiko Peters, and Annette Neuberger, 2010. Peraturan Tbx22 Selama Facial dan Perkembangan Palatal. *DINAMIKA PEMBANGUNAN* 239:2860–2874, 2010
- Anna Petryk,a,b Ryan M. Anderson, Michael P. Jarcho,a Irina Leaf,b Cathy S. Carlson,w, John Klingensmith, William Shawlot,b dan Michael B. O'Connorb,e., 2004. Gen gastrulasi terpelintir mamalia berfungsi dalam perkembangan usus depan dan kraniofasial. *Biologi Perkembangan* 267 (2004) 374 – 386.
- Ashique, AM, Fu, K. dan Richman, 2002. Protein morfogenetik tulang endogen mengatur pertumbuhan dan kelangsungan hidup epitel selama fusi bibir unggas. *Pembangunan*. Vol 129: 4647-4660.
- Azeli, S. P., Hayu, E., Ahda, Y., & Atifah, Y. (2023). Pengaruh Teratogen AlCl<sub>3</sub> (Aluminium chloride) terhadap Perkembangan Embrio Ayam (*Gallus gallus domesticus*). *JURNAL BIOSENSE*, 6(02), 247-254.
- Benoît Kanzler, Ruth K. Foreman, Patricia A. Labosky dan Moisés Mallo., 2000. Pensinyalan BMP sangat penting untuk perkembangan skeletogenik dan neurogenik puncak saraf kranial. *Pembangunan* 127, 1095-1104.
- Couly, G., Grapin-Botton, A., Coltey, P., Le Douarin, N.M., 1996. The regeneration of the cephalic neural crest, a problem revisited: the regenerating cells originate from the contralateral or the anterior and posterior neural fold. *Development* 122, 3393–3407.
- Christopher E. Chenard, Chad M. Teven, Tong-Chuan He, dan Russell R. Reid.,2012. Protein Morfogenetik Tulang dalam Bedah Kraniofasial: Teknik Saat Ini, Pengalaman Klinis, dan Masa Depan Terapi Sel Induk yang Dipersonalisasi. Hindawi Publishing Corporation *Jurnal Biomedis dan Bioteknologi* Volume 2012, ID Artikel 601549, 14 halaman doi:10.1155/2012/601549.
- Diana Susanti, Yuni Ahda, Azwir Anhar, 2015. *PENGEMBANGAN MEDIA PEMBELAJARAN INTERAKTIF BERORIENTASI KONSTRUKTIVISME PADA*

*MATERI CLEAVAGE DAN BLASTULASI UNTUK PERKULIAHAN PERKEMBANGAN HEWAN. Vol 2 No 2 (2015).*

- Dudley, Lyons, Robertson, E.J. 1995. A requirement for bone morphogenetic protein-7 during development of the mammalian kidney and eye. *Genes Dev.* Vol 9: 2795–2807.
- Dunn, N.R., Winnier, G.E., Hargett, Schrick, Fogo, Hogan. 1997. Haploinsufficient phenotypes in Bmp4 heterozygous null mice and modification by mutations in Gli3 and Alx4. *Biol.* Vol 188 : 235–247.
- Francis, Raj Ladher, Amanda Barlow, Ann Graveson. 1998. Signalling interactions during facial developmen. Elsevier Science Ireland. vol 75: 3–28.
- Graf and Zeba Malik.2015. Common mechanisms in development and disease: BMP signaling in craniofacial development. Elsevier.
- Hiroki Ueharu dan Yuji Mishina.,2023. Pensinyalan BMP selama perkembangan kraniofasial: wawasan baru mengenai mekanisme patologis yang menyebabkan anomali kraniofasial. *Depan. Fisiol.* 14:1170511. doi: 10.3389/fphys.2023.1170511.
- Joanne Wilson and Abigail S. Tucker.,2003. Sinyal Fgf dan Bmp menekan ekspresi Bapx1 di mesenkim mandibula dan mengontrol posisi sendi rahang yang sedang berkembang. *Biologi Perkembangan* 266 (2004) 138 – 150.
- Ko'ntges, Lumsden. 1996. Rhombencephalic neural crest segmentation is preserved throughout craniofacial ontogeny. Vol 122: 3229–3242.
- Liberty K. Hodge, Matthew P. Klassen, Bao-Xia Han, Glenn Yiu, Joanna Hurrell, Audrey Howell, Guy Rousseau, Frederic Lemaigre, Marc Tessier-Lavigne, and Fan Wang.,2007. Retrograde BMP Signaling Regulates Trigeminal Sensory Neuron Identities and the Formation of Precise Face Maps. *Neuron* 55, 572–586
- Lacombe, D., Toutain, A., Gorlin, R.J., Oley, C.A., Battin, J., 1994. Clinical identification of a human equivalent to the short murine phenotype. *Genet.* Vol 371:81–191.
- Lillie, F.R., 1952. *Development of the chick*. H.L. Hamilton (Ed.), Holt, New York.
- Lumsden, A., Sprawson, Graham, 1991. Segmental origin and migration of neural crest cells in the hindbrain region of the chick embryo. Vol 113: 1281–1291.
- Luo, G., Hofmann, C., Bronckers, Sohocki, M., Bradley, A., Karsenty. 1995. BMP-7 is an inducer of nephrogenesis and is also required for eye development and skeletal patterning. *Genes.* Vol 9: 2808–2820.
- Lufri, Helendra, Havis. 2008. Problematik Perkembangan. *Perkembangan Hewan:1*

- Lyons, K.M., Hogan, B.L.M., Robertson, E.J., 1995. Colocalization of BMP 7 and BMP 2 RNAs suggests that these factors cooperatively mediate tissue interactions during murine development. *Mechs*. Vol 50: 71–83.
- Muhammad Umair, Farooq Ahmad, Muhammad Bilal, Muhammad Arsyad., 2018. Displasia frontonasal: ulasan. *Jurnal Genetika Biokimia dan Klinis* 2018;1(2):66–76.
- Mýrtiýš Vaivads, Evija Balode, Mýra Pilmane.,2020. FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI PERKEMBANGAN WAJAH DAN PEMBENTUKAN BIBIR DAN PALAT. Artikel Vol.29 No.2 (2020).
- Nigel L. Hammond | Michael J.Dixon.,2022. Meninjau kembali embriogenesis perkembangan bibir dan langit-langit. *Penyakit Mulut*. 2022;28:1306–1326.
- Petra Cela, Marcela Buchtova, Iva Vesela, Kathy Fu, Jean-Philippe Bogardi, Yiping Song, Amanda Barlow, Paul Buxton, Jirina Medalova, Philippa Francis-West, dan Joy M. Richman.,2016. Persinyalan BMP Mengatur Nasib Sel Chondroosteoprogenitor di Wajah Mesenkim dengan Cara Khusus Tahap. *DINAMIKA PEMBANGUNAN* 245:947–962, 2016 DOI: 10.1002/DVDY.24422.
- Petra Cela, Marek Hampl, Katherine K, Michaela Kunova Bosakova, Buchtova, Fu, Pave, Krejci Joy M. Richman, dan Marcela., 2016. Ekspresi MORN5 Selama Perkembangan Kraniofasial dan its Interaksi dengan BMP dan TGFy Jalur. *Depan. Fisiol*. 7:378. doi: 10.3389/fphys.2016.00378 .
- Pratama, S.F., Retnoaji, B., and Ana, I.D. 2022. Effects of carbonate hydroxyapatite (CHA) on the development of heart and cranium cartilage of zebrafish (*Danio rerio* Hamilton, 1882) larvae. *CMU J. Nat. Sci*. 21(3): e2022041.
- Pratama, S. F., Ana, I. D. & Retnoaji, B. The effect of Carbonate Hydroxyapatite (CHA) dental implant material on the early development of Zebrafish embryos (*Danio rerio*) . *Proc. 3rd KOBICONGR. Int. Natl. Conf. (KOBICINC 2020)* 14, 307–312 (2021). <https://doi.org/10.2991/absr.k.210621.052>
- Retnoaji, B., Nurhidayat, L., Pratama, S. F., Anshori, K., Hananya, A., Sofyantoro, F., & Bessho, Y. (2023). Embryonic development of Indonesian native fish yellow rasbora (*Rasbora lateristriata*). *Journal of King Saud University - Science*, 35(7), 102810. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2023.102810>
- Rulang Jiang, Jeffrey O. Bush, dan Andrew C. Lidral.,2005. Perkembangan Bibir Atas: Mekanisme Morfogenetik dan Molekuler. *DINAMIKA PEMBANGUNAN* 235:1152–1166.
- Savitha Sathyaprasad, Sharma SM, dan Veena Shetty., 2014. Gen BMP4 dan Patofisiologi Bibir dan Langit-langit Sumbing. e-ISSN:2320-7949.

- Silvia Foppiano, Diane Hu, Ralph S. Marcucio., 2007. Pemberian sinyal oleh protein morfogenetik tulang mengarahkan pembentukan pusat sinyal ektodermal yang mengatur perkembangan kraniofasial. *Biologi Perkembangan* 312 (2007) 103–114.
- VASILIKI ZOUVELOU, HANS-ULRICH LUDER, THIMIOS A.MITSIADIS, DAN DANIEL GRAF., 2009. Penghapusan BMP7 Mempengaruhi Perkembangan Tulang, Gigi, dan Pelengkap Ektodermal Lainnya Kompleks Orofasial. *JURNAL ZOOLOGI EKSPERIMENTAL (MOL DEV EVOL)* 312B:361–374 (2009).
- Vivi Fitriani, Yuni Ahda, Lufri.2023. PERKEMBANGAN MEDIA PEMBELAJARAN INTERAKTIF BERORIENTASI KONSTRUKTIVISME PADA MATERI GRASTULASI DALAM MATA KULIAH PERKEMBANGAN HEWAN.2023
- Weiguo Feng,a,c , Hong Lic Charlotte, Sonia M. Leacht , Tzulip Phangb,e , Siskab Richard Kenneth A. Spritzg , L.Jonesf Trevor , Williamsa,c, Lawrence E. Hunterb,h., 2017. Sistem biologi perkembangan wajah: kontribusi ektoderm dan mesenkim Joan E. Hoopera,b,y . *Biologi Perkembangan* 426 (2017) 97-114.
- Xuguang Nie, Keijo Luukko dan Paivi Kettunen., 2006. Sinyal BMP dalam perkembangan kraniofasial. *Int.J.Dev.Biol.*50: 511-521.
- Zulfa, Catherine Septianora, Relsas Yogica, and Yusni Atifah. "Pengaruh Perbedaan Masa Inkubasi terhadap Perkembangan Embrio Gallus gallus domesticus." Prosiding Seminar Nasional Biologi. Vol. 1. No. 1. 2021.