

Peran Vital Gen TBX dalam Pembentukan Jantung dan Dampak Mutasi pada Kelainan Jantung

Putri Andriani, Fanesha Panca Putri, Nurhapni, Yeni Novita, Siska Alicia Farma¹
Departemen Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Padang
Jl. Prof. Dr. Hamka, Air Tawar Bar., Kec. Padang Utara, Kota Padang, Sumatera Barat 25171
Email: putriandriani691@gmail.com

ABSTRAK

Gen TBX family merupakan keluarga gen faktor transkripsi yang berperan penting dalam proses pembentukan jantung. Salah satu anggota keluarga gen TBX, yaitu TBX1, berperan dalam pembentukan konotrunkus saat embriogenesis jantung. Mutasi pada gen TBX1 dapat menyebabkan kelainan jantung, seperti transposisi arteri besar dan malformasi konotrunkal. Penelitian menunjukkan bahwa deteksi mutasi gen TBX1 dapat membantu dalam diagnosis dan pengobatan kelainan jantung. Selain itu, penelitian juga menunjukkan bahwa keluarga gen TBX lainnya, seperti TBX20 dan TBX5, juga berperan dalam pembentukan jantung dan dapat menyebabkan kelainan jantung jika terjadi mutasi. Mutasi gen TBX dapat mengakibatkan kelainan pada pembentukan jantung. Gen TBX memainkan peran penting dalam pengaturan perkembangan jantung selama embrio. Mutasi dalam gen ini dapat mengganggu proses pembentukan struktur jantung, seperti septum (pemisah antara bilik jantung) atau katup jantung. Hal ini bisa menyebabkan kondisi seperti penyakit jantung bawaan yang dapat mempengaruhi fungsi jantung secara keseluruhan, seperti lubang di dinding jantung atau kelainan pada aliran darah yang bisa berdampak pada kesehatan jantung seseorang.

Kata kunci : Gen TBX, Pembentukan dan kelainan Jantung, Mutasi Gen TBX

PENDAHULUAN

TBX5 sebagai faktor transkripsi tampaknya bertindak sebagai bagian dari kompleks transkripsi multifaktor untuk aktivasi dan pemeliharaan gen garis keturunan jantung; Namun, kemampuan faktor transkripsi untuk mengatur target gen memerlukan kemampuan faktor tersebut untuk mengikat kromatin terbuka. Penambahan Gata4, Mef2c, dan Tbx5 ke fibroblas cukup untuk mendorong pemrograman ulang menuju nasib kardiomyosit (Ieda et al., 2010; Qian et al., 2012).

Sistem konduksi jantung adalah jaringan kardiomyosit yang sangat terspesialisasi di dalam jantung yang menghasilkan dan mengirimkan impuls listrik ke seluruh jantung untuk mengkoordinasikan kontraksi. Mayoritas pasien sindrom Holt-Oram datang dengan kelainan sistem konduksi (Basson et al., 1994; Holt & Oram, 1960; Newbury-Ecob et al., 1996). Bukti menunjukkan bahwa Tbx5 memainkan tiga peran kunci dalam sistem konduksi jantung: spesifikasi sistem konduksi selama perkembangan, regulasi transkriptom sistem konduksi, dan pemeliharaan identitas sistem konduksi pada orang dewasa (Arnolds et al., 2012; Moskowitz et al., 2007, 2004). Tbx5 dan Nkx2-5 berinteraksi secara genetik untuk menentukan sistem konduksi jantung ventrikel dalam

subdomain ventrikel dengan ekspresi tertinggi dari kedua faktor (Moskowitz et al., 2004 ; Thomas et al., 2001).

Cacat jantung morfologis yang berhubungan dengan sindrom Holt-Oram paling sering adalah malformasi septa yang membagi sisi kiri dan kanan jantung (Basson et al., 1994 ; Holt & Oram, 1960 ; McDermott et al., 2005 ; Newbury-Ecob dkk., 1996). Dari pemahaman kita saat ini, ontogeni septa yang membagi ruang ventrikel dan atrium sangat berbeda (Anderson, Webb, Brown, Lamers, & Moorman, 2003), namun cacat pada keduanya timbul dari haploinsufisiensi Tbx5

Investigasi terhadap peran TBX5 dalam perkembangan jantung telah dilakukan di sebagian besar sistem model hewan: tikus, ayam, katak, dan ikan zebra. Setiap sistem menyediakan seperangkat alat unik untuk menyelidiki peran TBX5 dalam perkembangan etiologi sindrom Holt-Oram. Model sindrom Holt – Oram yang paling berkarakter adalah tikus heterozigot untuk alel knockout Tbx5 . Alel tikus Tbx5 tm1Jse berisi situs loxP di sekitar ekson 3, yang mengkodekan sebagian dari domain pengikatan DNA T-box, dan setelah rekombinasi yang dimediasi Cre, akan menghasilkan transkrip Tbx5 terpotong (Bruneau et al., 2001).

Morfologi septum ventrikel sangat bergantung pada lokalisasi ekspresi Tbx5 selama perkembangan. Baik ventrikel kiri maupun kanan berkontribusi sama terhadap pembentukan septum interventrikular, menunjukkan bahwa keseimbangan kontribusi kiri dan kanan mungkin mendasari perkembangan septum (Franco et al., 2006). Selama pengembangan ruang ventrikel, Tbx5 diekspresikan secara unilateral di sisi kiri, termasuk sisi kiri septum ventrikel (Bruneau et al., 1999 , 2001 ; Takeuchi et al., 2003). Ekspresi Tbx5 yang berlebihan secara bilateral menyebabkan malformasi ruang ventrikel dan tidak adanya septum ventrikel (Koshiba-Takeuchi et al)

Sebagai anggota keluarga faktor transkripsi T-box, TBX5 mengatur transkripsi melalui interaksi langsung dengan DNA. Dalam beberapa tahun terakhir, banyak kelompok telah beralih ke imunopresipitasi kromatin dengan pengurutan (pengurutan CHIP) untuk mengidentifikasi target langsung pengikatan dan regulasi TBX5 (He et al., 2011 ; Luna-Zurita et al., 2016).

Persyaratan TBX5 untuk struktur jantung manusia normal telah diidentifikasi lebih dari 20 tahun yang lalu (Basson et al., 1997 ; Li et al., 1997); Namun, yang mengejutkan, peran mekanistik TBX5 dalam perkembangan jantung masih belum jelas. Sedikit yang diketahui tentang target hilir penting dari transkripsi yang dimediasi TBX5 dalam konteks perkembangan jantung. Demikian pula, ekspresi gen temporal dan spasial TBX5 yang kompleks telah dikembangkan sepanjang perkembangan hingga kehidupan dewasa; namun, arsitektur peraturan cis yang mengatur ekspresi ini baru mulai dijelaskan. Dari perspektif biokimia, kemajuan signifikan telah dilakukan dalam beberapa tahun terakhir untuk memahami bagaimana TBX5 mengaktifkan ekspresi gen. Namun, mekanisme dimana TBX5 dan kofaktornya ditargetkan pada lokus tertentu,

rekrutmen sementara TBX5 dan kofaktornya, interaksi antara TBX5 dan mitra kotranskripsinya, dan mekanisme yang membedakan aktivitas TBX5 yang aktif dan represif baru-baru ini mulai menjadi fokus. dan memberikan kesempatan untuk mempelajari mekanismetik yang menarik. Area penyelidikan ini akan memberikan kontribusi pada pemahaman yang lebih luas tentang mekanisme yang mendasari kebutuhan TBX5 dalam morfogenesis jantung dan secara umum kontrol transkripsional pengembangan metazoan

Gen TBX1 adalah suatu gen yang termasuk kelompok T box dan merupakan faktor transkripsi yang terletak pada kromosom 22q11.2, serta terdiri dari 9 ekson. Penelitian sebelumnya menunjukkan gen TBX1 berperan pada morfogenesis konotrunkal saat embriogenesis jantung sehingga mutasi gen TBX1 akan menyebabkan gangguan pada pembentukan konotrunkal.

Sampai saat ini, target langsung TBX5 yang dikonfirmasi secara fungsional hampir secara eksklusif berada pada gen yang terlibat dalam proliferasi, maturasi, dan fungsi jantung, termasuk Nppa, Gja5, dan Scn5a (Arnolds et al., 2012).

Faktor transkripsi T-box, Tbx5, adalah pengatur utama morfogenesis jantung dan ekspresi gen. Penyakit ini bermutasi pada manusia dengan sindrom Holt-Oram (HOS), penyakit bawaan dominan yang ditandai dengan cacat ekstremitas atas dan PJK (12). PJK yang ditemukan pada HOS biasanya timbul dari defek septasi atrium atau ventrikel atau dari defek sistem konduksi nodus atrioventrikular. Pasien dengan HOS juga mempunyai kelainan diastolik yang menyerupai kardiomiopati restriktif. Hal ini mendefinisikan jalur yang bergantung pada Tbx5 untuk kontrol transkripsional fungsi diastolik, dengan implikasi potensial terhadap patogenesis gagal jantung dan pengelolaan perubahan fungsi jantung pada pasien PJK (Yonghong Zhu.2008).

METODE PENELITIAN

Metode penelitian yang digunakan adalah literatur review, dimana literature review merupakan suatu metode dalam penelitian melalui proses menganalisis, mensintesis, membuat ringkasan, membandingkan antara hasil-hasil penelitian, serta membuat kajian pustaka yang kemudian dapat membantu seorang peneliti untuk bisa menemukan tujuan dan menguraikan proses terjadinya penelitian tersebut. Dengan menggunakan empat database yaitu Google scholar, E-journals, Research gate, serta e-book. Dengan menggunakan kata kunci yang relevan terkait judul artikel.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

TBX5 adalah anggota keluarga faktor transkripsi T-box dan terutama dikenal karena perannya dalam perkembangan jantung dan kaki depan. Pasien manusia dengan mutasi dominan pada TBX5 ditandai dengan sindrom Holt-Oram, dan menunjukkan kelainan pada septa jantung, sistem konduksi jantung, dan tungkai depan anterior.

Kisaran cacat jantung yang terkait dengan mutasi TBX5 pada manusia menunjukkan peran ganda faktor transkripsi dalam perkembangan dan fungsi jantung. Model hewan menunjukkan cacat serupa dan telah menyediakan platform yang berguna untuk menyelidiki peran TBX5 selama perkembangan embrio. Selama perkembangan jantung awal, TBX5 tampaknya bertindak terutama sebagai aktivator transkripsi gen yang terkait dengan pematangan kardiomyosit dan hulu sinyal morfologi untuk septasi. Selama perkembangan jantung selanjutnya, TBX5 diperlukan untuk membentuk pola sistem konduksi jantung dan mempertahankan fungsi kardiomyosit yang matang. Pemahaman komprehensif tentang peran integral TBX5 sepanjang perkembangan jantung dan kehidupan dewasa akan sangat penting untuk memahami morfologi dan fungsi jantung manusia. Sejak mutasi TBX5 dikaitkan dengan sindrom Holt-Oram (Basson et al., 1997; Li et al., 1997), gen TBX5 telah menjadi sumber penelitian, khususnya yang berkaitan dengan perkembangan jantung dan anggota tubuh. Tinjauan ini mencakup kemajuan sejak laporan awal tersebut diterbitkan dua dekade lalu.

Perubahan halus dalam dosis Tbx5 karena kondisi genetik dan/atau lingkungan yang mendasari dapat menjelaskan variasi dalam manifestasi HOS dan lebih jauh lagi bahwa gen yang paling sensitif terhadap dosis akan diubah pada semua pasien HOS, sedangkan yang lain hanya akan menunjukkan perubahan dalam satu dosis. bagian dari kasus yang parah. Memahami gen mana yang paling sensitif terhadap dosis Tbx5 dan oleh karena itu kemungkinan besar berubah pada kondisi sakit akan menjadi langkah penting dalam memahami dan mengobati PJK yang disebabkan oleh haploinsufisiensi faktor transkripsi.

Mengingat pentingnya peran Tbx5 dalam perkembangan sistem konduksi jantung, beberapa kelainan elektrokardiografi mungkin disebabkan oleh cacat sistem konduksi bawaan yang disebabkan oleh gangguan Tbx5 selama perkembangannya, yang selanjutnya mendorong perkembangan dan perkembangan gagal jantung di kemudian hari. Selain itu, ikan zebra mog1 KO juga menunjukkan edema perikardial dan kerusakan parah pada loop jantung, keduanya terkait dengan angka kematian yang tinggi. Ekspresi beberapa faktor transkripsi penting yang diperlukan untuk perkembangan jantung, seperti tbx5, nkx2.5, gata4 dan hand2 juga diturunkan regulasinya secara signifikan pada ikan zebra mog1 KO. Meskipun dilakukan koreksi bedah, pasien dengan kelainan jantung memiliki risiko komplikasi kardiovaskular seumur hidup, sehingga berisiko tinggi mengalami gagal jantung dengan insiden hingga 70% pada populasi tertentu. Berbagai kelainan jantung yang berkembang selama tahap embrio mempotensiasi dan mendorong perkembangan gagal jantung di masa dewasa. Oleh karena itu, alih-alih mencegah gagal jantung secara langsung, jaringan sinyal baru dari Mog1 hingga tbx5-cryab/ hspb2 mungkin berkontribusi pada perkembangan jantung, yang kemungkinan besar mencakup pematangan elektrofisiologi jantung.

Mekanisme yang mengatur regulasi spatiotemporal TBX5 telah mulai diatasi dengan mendefinisikan elemen regulasi cis yang mendorong ekspresi TBX5 pada embrio dan orang dewasa. Investigasi awal telah mengidentifikasi beberapa elemen yang mendorong domain spasial yang berbeda selama pembangunan; namun, area ini siap untuk penyelidikan di masa depan. Eksperimen ubin telah mengidentifikasi tiga peningkat yang terkait dengan ekspresi *Tbx5* in vivo di jantung mamalia (Minguillon et al., 2012).

Pada manusia, TBX5 sangat diekspresikan dalam jantung embrionik dan pasca kelahiran, dan semakin banyak mutasi TBX5 yang berhubungan dengan HOS, termasuk PJK dan AVB. Secara kolektif, hasil ini menunjukkan bahwa TBX5 yang abnormal secara fungsional meningkatkan kerentanan terhadap PJK dan AVB manusia. Kesimpulannya, penyelidikan ini pertama-tama menghubungkan TBX5 mutasi hilangnya fungsi menjadi DORV dan AVB familial, yang memberikan wawasan baru mengenai patogenesis molekuler DORV dan AVB, menunjukkan implikasi potensial untuk evaluasi genetik manajemen pribadi pasien yang terkena PJK dan AVB.

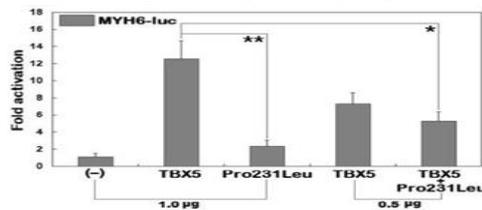


Figure 3. Functional impairment of TBX5 resulted from the mutation. Analysis of the activation of the *MYH6* promoter-driven luciferase in COS-7 cells by wild-type or Pro231Leu-mutant TBX5, alone or in combination, revealed that the Pro231Leu-mutant TBX5 protein had significantly reduced transcriptional activity on the *MYH6* promoter. Experiments were conducted in triplicates and the results are given as means with standard deviations. Here ** and * indicate $P = 0.00126$ and $P = 0.00584$, respectively, when compared with the same amount of wild-type TBX5.

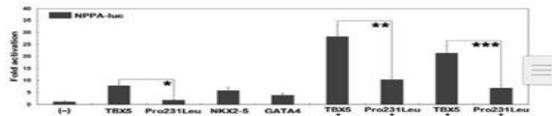


Figure 4. Diminished synergistic transactivation between mutant TBX5 and NKX2-5 as well as GATA4. Measurement of the *NPPA* promoter-driven luciferase in COS-7 cells by TBX5 plus NKX2-5 or TBX5 plus GATA4 revealed that the Pro231Leu mutation disrupted the synergistic transactivation between TBX5 and NKX2-5 as well as GATA4. Experiments were done in triplicates. Here *, **, and *** indicate $P = 0.00076$, $P = 0.00366$, and $P = 0.00208$, respectively, in comparison with their wild-type counterparts.

Gen keluarga T-box TBX5 mengkodekan protein asam amino 518 dengan domain T-box asam amino 180 yang terletak di antara residu asam amino 56 dan 236 (Basson et al., 1997; Li et al., 1997). TBX5 berisi dua urutan lokalisasi nuklir (NLS): NLS1 yang terletak di dalam domain T-box (asam amino 78-90), dan NLS2 yang terletak di luar domain T-box di ujung terminal C (325-340) (Collavoli dkk., 2003; Zaragoza dkk., 2004). Meskipun masing-masing NLS cukup untuk mendorong lokalisasi nuklir, mereka tampaknya bekerja secara kooperatif (Collavoli et al., 2003). Sebagai faktor transkripsi, TBX5 juga mengandung domain transaktivasi yang terletak dari asam amino 339-379 dengan kebutuhan fungsional asam amino 349-351 (Zaragoza et al., 2004). Urutan asam amino 152-160 telah diusulkan untuk bertindak sebagai sinyal ekspor nuklir melalui jalur ekspor CRM1 dimana lokalisasi subseluler TBX5

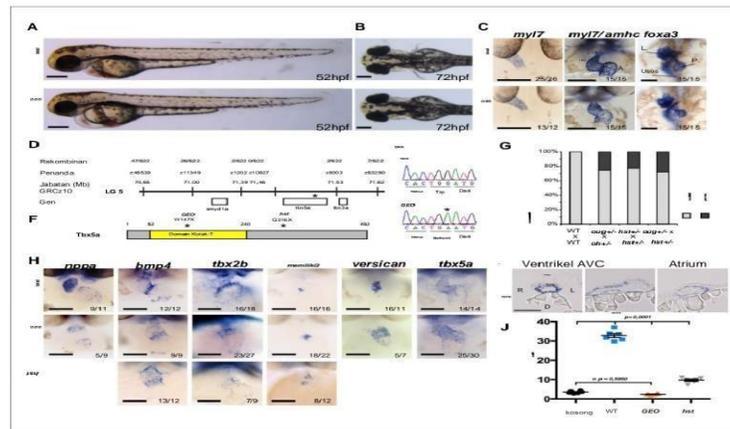
dapat diatur melalui pengikatan dengan protein PDLIM7 (Camarata et al., 2006, 2010; Kulisz & Simon, 2008); namun, teori ini masih kontroversial karena struktur kristal TBX5 menunjukkan bahwa domain ini terletak di bagian dalam protein dan tidak dapat diakses tanpa penataan ulang protein besar-besaran (Stirnimann, Pichelkine, Grimm, & Muller, 2010). Selain domain tersebut, TBX5 juga mengandung beberapa domain interaksi protein-protein lainnya, yang akan dibahas secara rinci nanti.

Sebagai anggota keluarga faktor transkripsi T-box, TBX5 memainkan peran penting dalam perkembangan jantung dan kaki depan. Pada manusia, mutasi pada TBX5 terjadi terutama dilaporkan menyebabkan sindrom Holt-Oram (HOS), menunjukkan kelainan jantung, sistem konduksi jantung, dan tungkai depan anterior. Pada model hewan dengan penghapusan *Tbx5*, cacat serupa juga diamati. Berbagai kelainan kardiovaskular yang terkait dengan mutasi TBX5 pada manusia dan hewan menunjukkan banyak hal peran TBX5 dalam perkembangan dan fungsi jantung yang membenarkan skrining TBX5 untuk mengetahui mutasi pada lebih banyak pasien dengan berbagai bentuk PJK untuk memahami secara komprehensif peran integral TBX5 sepanjang perkembangan jantung dan kehidupan orang dewasa.

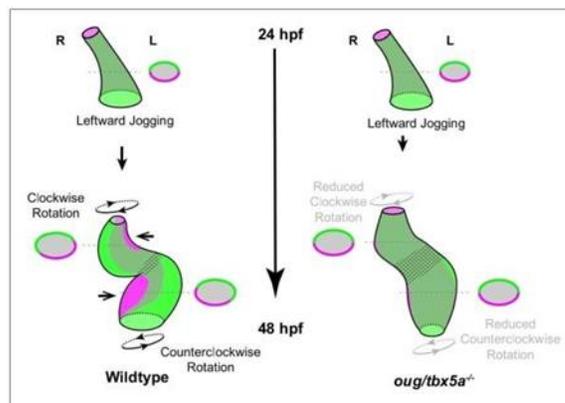
Perubahan TBX5 menyebabkan fenotip kerangka dan kardiovaskular. Telah terungkap bahwa kelainan kardiovaskular utama namun kelainan tulang yang lebih ringan disebabkan oleh perubahan missense pada terminal amino domain pengikatan DNA (Basson et al., 1999). NKX2-5 manusia diberikan pada primordia kardiovaskular sejak hari ke 7 dan merupakan tanda awal perkembangan kedua bidang jantung embrionik (Stanley et al., 2004). Meskipun perubahan pada NKX2-5 terkait dengan beragam penyakit PJK dan disgenesis tiroid, NKX2-5 mengkode faktor transkripsi yang mengandung homeodomain dengan peran penting dalam perkembangan jantung, dan mutasi yang mempengaruhi gen ini pada individu dengan penyakit jantung bawaan. dilaporkan (Dentice dkk., 2006).

Mutan *oudegracht* (*oug*) membawa alel nol *tbx5a* dan menampilkan loop jantung yang rusak. (A) Tampak lateral embrio mutan berat dan besar pada 52 hpf. Perhatikan edema jantung pada unggas. (B) Pada 72 hpf pengamatan punggung embrio mutan *oug* menunjukkan tidak adanya sirip lateral. (C) Dua dpf *oug* embrio mutan menunjukkan kelainan putaran jantung tetapi posisi organ dalam yang asimetris normal. L, hati; P, pankreas (D) Pemetaan dan posisi genom mutasi *oug* (ditunjukkan dengan asterix). (E) Substitusi nukleotida tunggal pada *tbx5a* (G ke A) menghasilkan triptofan (Trp; Mutasi TGG) untuk menghentikan (TGA) terpisah dengan fenotip *oug*. (F) *Tbx5a* terpotong pada asam amino 147 dalam *oug*, dalam domain T-Box-nya. Alel pertama (Q316X; Garrity et al., 2002) disertakan untuk uji perbandingan (G) Komplementasi. Persilangan *oug*^{+/-} ke *hst*^{+/-} gagal melengkapi *oug* jantung dan

fenotipe tunas sirip dada. (H) Pola gen terpengaruh pada hati oug pada 2dpf. Ekspresi nppa berkurang di ruang jantung sementara ekspresi *bmp4* dan *tbx2b* diperluas.

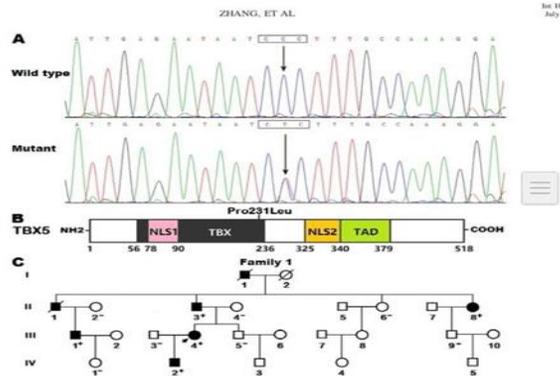


Model morfogenesis perulangan jantung. Sudut pandang untuk menggambarkan arah putaran selalu berupa saluran keluar (OFT). Daerah miokardium embrionik asal kiri dan kanan dilaporkan masing-masing berwarna hijau dan magenta. Bagian transversal ditampilkan di sebelah kartun yang sesuai. Pada jantung tipe liar, pada akhir jogging jantung, terpuntirnya tabung jantung mengakibatkan disposisi kardiomyosit asal kiri menuju lengkungan luar ventrikel dan atrium. Putaran tabung jantung yang diakibatkannya didorong oleh perputaran ventrikel searah jarum jam dan perputaran atrium berlawanan arah jarum jam, di sekitar engsel tetap, yaitu kanal AV. Pada jantung oug, jogging jantung dapat diselesaikan dengan baik, namun perkembangan perulangan jantung tidak berjalan dengan baik. Penurunan puntiran tabung jantung dan perluasan ruang diamati. Perulangan yang rusak disertai dengan perluasan domain ekspresi *tbx2b* (pola berbintik), terutama terlihat pada kanal AV .



Mutasi baru TBX5 yang mendasari kelainan jantung familial dan blok atrioventrikular. A: Urutan elektroferogram yang menunjukkan mutasi TBX5 dan kontrol tipe liarnya. Panah menunjuk ke nukleotida homozigot C/C pada subjek kontrol yang sehat (tipe liar) atau nukleotida heterozigot T/C pada pasien indeks (mutan).

Sebuah persegi panjang menandai nukleotida yang terdiri dari kodon TBX5. B: Diagram skema yang menggambarkan domain struktural protein TBX5 dan lokasi mutasi yang diidentifikasi. NH2 menunjukkan ujung amino.



Reaktivasi Tbx5 pada jantung murine dewasa. Representasi skema dari saluran eksperimental untuk analisis sel penelusuran Tbx5-lineage (YFP+) pada jantung murine dewasa yang terluka. Kolase BA dari jantung orang dewasa yang terluka ISO pada D7 setelah cedera. Kunci- Ventrikel Kiri LV, Ventrikel Kanan RV, Atrium Kanan RA, Atrium Kiri LA, Nodus Atrioventrikular AVN, Nodus Sinoatrial SAN. Sisipan pembesaran yang lebih tinggi menunjukkan lokalisasi sel YFP+ (y-GFP) di lokasi cedera ventrikel, sedangkan YFP+Tbx5+ dan Tbx5+YFPy hanya terletak di atrium dan kelenjar getah bening. C Foto mikro yang mewakili jantung orang dewasa 5 hari setelah I/R dan 7 hari setelah cedera ISO, menunjukkan sel YFP+ (y-GFP, hijau) dan kardiomyosit [MF20 atau phalloidin/F-actin, merah]. N = 2–3 jantung per kondisi dan n > 6 bagian per jantung diperiksa. Bilah skala = 10 ym.

Transkriptom sel YFP+ yang diinduksi cedera mamalia dewasa menyerupai sel jantung yang mengalami perkembangan lebih awal. Dengan menggunakan analisis sekuensing mendalam RNA-seq (scRNA-seq) sel tunggal pada 116 sel yang diurutkan YFP+ dan membandingkannya dengan sel interstisial Pdgfra+ yang tidak terluka, diperoleh hasil yang sama. mungkin untuk mengkonfirmasi profil ekspresi mereka yang berbeda dan mengungkapkan setidaknya dua sub- cluster sel YFP+ utama (Gbr. 6A). Analisis peta panas pada penanda FACS yang digunakan dalam penelitian ini dan referensi gen fibroblas jantung mengkonfirmasi pengayaan mereka untuk Tbx5, Gfra2, Kdr dan Pdgfra, dan kurang terwakilinya, masing-masing dalam sel YFP+, dalam kaitannya dengan sel jantung interstisial Pdgfra+ (Gbr. 6B). Untuk mengidentifikasi dan memisahkan dua sub-kluster sel YFP+ yang paling menonjol secara biologis, kami menganalisis DEG mereka secara statistik (Gambar 6C). Analisis pengayaan Gene Ontology (GO) dan KEGG mengungkapkan perbedaan dalam fosforilasi oksidatif, perkembangan otot jantung dan morfogenesis, termogenesis dan respons hormonal (kardiomiopati diabetik) serta sinyal yang terkait dengan input sistem saraf pusat (Gbr. 7A). Temuan ini menempatkan Tbx5 pada titik penting untuk perbaikan ventrikel jantung.

Perbandingan perkembangan YFP+ CM. Proses Biologis GO yang Disorot dan istilah pengayaan KEGG ditampilkan. $p < 0,025$, FDR $< 0,05$ (koreksi Benjamini dan Hochberg). Analisis dimensi B t-SNE dari semua probe antara sub-cluster sel YFP+ 1–3 (biru, merah, hijau), BPK P5 (ungu) dan sel jantung embrio yang dikumpulkan dari E9.5 dan E10.5 (oranye). Analisis lintasan tiga dimensi C Monocle 3 dari 177 sel dengan simpul awal pada populasi sel jantung E9.5–10.5 (biru). BPK P5 (merah), sub-kluster YFP+ 1–3 (masing-masing ungu, kuning, hijau). Analisis pengelompokan peta panas D dari ekspresi gen STRING dalam sub-kluster YFP+ 1–3 (masing-masing biru, merah, hijau) dan sel P5 CPC (ungu). Pada manusia, TBX5 diekspresikan pada jantung empat bilik embrionik dan dewasa, pada populasi sel jantung yang belum teridentifikasi. Pada tikus dewasa, Tbx5 telah terbukti terutama diekspresikan di atrium tetapi tidak di ventrikel, tanpa adanya cedera, yang juga kami amati. Kami menunjukkan bahwa selama cedera jantung kimia dan I/R, subpopulasi ventrikel mirip CM secara sementara mengaktifkan kembali Tbx5. Meskipun muncul sebulan setelah cedera, analisis kuantifikasi kami tidak menunjukkan pembentukan CM baru yang diturunkan dari YFP+ *in vivo*. Dalam pengaturan eksperimental kami, kami mengamati YFP+ CM menampilkan sarkomer yang terganggu dan gap Junction yang memuncak antara 4 dan 7 hari setelah cedera, dengan gap Junction terlihat sebulan setelah cedera pada beberapa YFP+ CM tersebut. Secara *in vitro*, sel YFP+ mampu mengekspresikan penanda CM tetapi tidak mampu mengekspresikan sel otot polos atau sel mirip endotel. Dengan demikian, tidak dapat dikesampingkan bahwa kemampuan regenerasi tingkat rendah terdapat pada jantung mamalia dewasa, meskipun tidak mampu

mengkompensasi hilangnya CM secara masif yang terjadi pada kejadian jantung besar. Masih dipertanyakan apakah subpopulasi CM tertentu yang telah ditentukan sebelumnya siap untuk memulai pengisian dan/atau perbaikan CM selama cedera, atau sebaliknya pengamatan ini merupakan peristiwa spatiotemporal stokastik.

Hasil kami menunjukkan sel jantung ventrikel dewasa dengan ekspresi berlebih Tbx5 yang sesuai dengan profil prekursor mirip CM yang berpotensi terdiferensiasi yang gagal berproliferasi / berdiferensiasi ulang, bahkan jika beberapa aktivator siklus sel diekspresikan; mereka mungkin membentuk zona seperti septasi di sekitar lokasi cedera yang bertindak sebagai sel penunjuk arah. Sejalan dengan temuan kami, ledakan ekspresi mRNA Tbx5 telah didokumentasikan di zona perbatasan jantung antara CM yang mati dan yang masih hidup, yang disebut CMs zona perbatasan. Menariknya, penulis penelitian yang sama mengidentifikasi bahwa gen prekursor peptida natriuretik tipe A (Nppa) spesifik jantung sangat diekspresikan dalam CM zona perbatasan; ekspresinya diaktifkan oleh pengikatan TF Tbx5 dan Nkx2-5 di wilayah promotor Nppa.

Dengan menggunakan model jantung cedera transgen BAC Tbx5CreERT2/CreERT2, kami melaporkan keberadaan sel-sel jantung yang mengaktifkan Tbx5 secara berlebihan setelah cedera miokard, dengan penanda yang terbukti diekspresikan pada prekursor kardiovaskular awal. Transkripsi Tbx5 dikendalikan oleh umpan balik positif pada awal perkembangan jantung murine. Oleh karena itu, ekspresi berlebih Tbx5 pada cedera bisa menjadi salah satu upaya awal untuk menyiapkan jaringan regulasi yang penting untuk dedifferensiasi CM, pembelahan dan/atau diferensiasi pada tikus dan manusia.

Domain ekspresi spatiotemporal TBX5 yang luas selama pengembangan tampaknya secara umum dilestarikan sepanjang evolusi vertebrata dan terdiri dari jantung, kaki depan, dan retina (Bruneau et al., 2001) namun, beberapa perbedaan ekspresi spesifik jaringan terjadi antar spesies. Pertama, kita akan memeriksa domain ekspresi TBX5 pada model tetrapoda umum serta manusia, dengan penekanan terbesar pada domain subkardiak, dan kemudian kita akan membahas regulasi ekspresi gen TBX5 berdasarkan bukti dari penelitian pada tikus dan manusia.

Pola ekspresi jantung TBX5 pada manusia, tikus, ayam, dan katak sangat mirip. Dalam hati manusia, TBX5 diekspresikan dalam epikardium, miokardium, dan endokardium jantung embrionik dan dewasa. TBX5 manusia diekspresikan di dinding bebas dan septa keempat ruang selama pengembangan; namun, ekspresi atrium jauh lebih besar daripada ekspresi ventrikel, seperti yang terlihat pada tikus dan ayam. TBX5 diekspresikan dalam nodus atrioventrikular (AV) embrionik, dan dikeluarkan dari katup AV. TBX5 diekspresikan di seluruh epikardium, tetapi tidak di endokardium ventrikel kiri. Sama seperti pada model hewan, ekspresi TBX5 tidak ada pada saluran keluar jantung yang sedang berkembang (Hatcher et al., 2000). Pada manusia dewasa,

ekspresi TBX5 tertinggi di pelengkap atrium, diikuti oleh paru-paru, ventrikel kiri, dan esofagus (GTEx Consortium, 2013)

Representasi domain regulasi Tbx.5. Teknik penangkapan kromatin menunjukkan interaksi antara promotor Tbx5 dan elemen pengatur cis terbatas pada wilayah 375-kbp yang dibatasi oleh situs CTCF fungsional yang terletak di antara Rbm19 dan Thx.5 dan Thx.5 dan Tbx3 (van Weerd et al., 2014) .

Regulasi transkripsional oleh TBX5. TBX5, melalui interaksinya dengan faktor transkripsi jantung lainnya, seperti GATA4 dan NKX2-5, dan kompleks remodeling kromatin BAF mendorong transkripsi aktif gen jantung target di wilayah kromatin terbuka (panel atas). TBXS, melalui interaksinya dengan kompleks NuRD dan penekan transkripsi lainnya, seperti SALL4, merombak kromatin menjadi keadaan tertutup, yang menekan ekspresi gen gen nonkardiak (panel bawah (Boogerd, C.J., & Evans, S.M. 2016).

PENUTUP

Mutasi gen TBX dapat mengakibatkan kelainan pada pembentukan jantung. Gen TBX memainkan peran penting dalam pengaturan perkembangan jantung selama embrio. Mutasi dalam gen ini dapat mengganggu proses pembentukan struktur jantung, seperti septum (pemisah antara bilik jantung) atau katup jantung. Hal ini bisa menyebabkan kondisi seperti penyakit jantung bawaan yang dapat mempengaruhi fungsi jantung secara keseluruhan, seperti lubang di dinding jantung atau kelainan pada aliran darah yang bisa berdampak pada kesehatan jantung seseorang.

REFERENSI

Alessandro D. Mori , Yonghong Zhu, dkk. 2006. Tbx5-dependent rheostatic control of cardiac gene expression and morphogenesis. *Development Biology*. Vol 297 No. 2 : 566-586.

Ali, M. 2010. *Monograf : Peran Proses Desinfeksi Dalam Upaya Peningkatan Kualitas Produk Air Bersih*. Surabaya : UPN VETERAN

Arnolds DE, Liu F, Fahrenbach JP, Kim GH, Schillinger KJ, Smemo S, dkk. TBX5 menggerakkan ekspresi Scn 5 untuk mengatur fungsi sistem konduksi jantung. *Jurnal Investigasi Klinis*. 2012; 122 (7):2509–2518.

Atmanto, Y. K. A. A., Asri, L.A., Kadir, N. A. 2022. Media Pertumbuhan Kuman. *Jurnal Medika Hutama*. 4 (1) : 3069 – 3075.

Basson CT, Cowley GS, Solomon SD, Weissman B, Poznanski AK, Traill TA, dkk. Spektrum klinis dan genetik dari sindrom Holt-Oram (sindrom jantung-tangan) *New England Journal of Medicine*. 1994; 330 (13):885–891.

- Basson CT, Bachinsky DR, Lin RC, Levi T, Elkins JA, Soultis J, dkk. Mutasi pada TBX 5 manusia [dikoreksi] menyebabkan kelainan anggota badan dan jantung pada sindrom Holt-Oram. *Genetika Alam*. 1997; 15 (1):30–35.
- Basson CT, Huang T, Lin RC, Bachinsky DR, Weremowicz S, Vaglio A, dkk. Interaksi TBX 5 yang berbeda pada jantung dan anggota tubuh ditentukan oleh mutasi sindrom Holt-Oram. *Prosiding National Academy of Sciences Amerika Serikat*. 1999; 96 (6):2919–2924.
- Bruneau BG, Nemer G, Schmitt JP, Charron F, Robitaille L, Caron S, dkk. Model murine dari sindrom Holt-Oram mendefinisikan peran faktor transkripsi T-box Tbx 5 dalam kardiogenesis dan penyakit. *Sel*. 2001; 106 (6):709–721.
- CATHY J. HATCHER, MARSHA M. GOLDSTEIN, CAROLINE S. MAH, C. SUSAN DELIA, AND CRAIG T. BASSON. 2000. Identification and Localization of TBX5 Transcription Factor During Human Cardiac Morphogenesis. *DEVELOPMENTAL DYNAMICS* 219:90-95
- Ed-har dkk. 2017. Isolasi Dan Identifikasi Mikroba Tanah Pendegradasi Selulosa Dan Pektin Dari Rhizosfer *Aquilaria malaccensis*
- Fitria, L., Wulandari, R.A., Hermawati, E., & Susanna, D. (2008). Kualitas Udara dalam Ruangan Perpustakaan Universitas "X" Ditinjau dari Kualitas Biologi, Fisik, dan kimiawi. *Makara Kesehatan*, 12(2): 76-82.
- Franco D, Meilhac SM, Christoffels VM, Kispert A, Buckingham M, Kelly RG. Kontribusi ventrikel kiri dan kanan terhadap pembentukan septum interventrikular di jantung tikus. *Biologi Perkembangan*. 2006; 294 (2):366–375.
- Fyler DC. D-Transposition of the great arteries. Dalam: Fyler DC, penyunting. *Nadas' pediatric cardiology*. Edisi ke 2. Philadelphia: Hanley and Belfus, 2006.h.645-61.
- Harahap, D. G. S. dkk. 2021. *Dasar-Dasar Mikrobiologi Dan Penerapannya*. Bandung: Widina Bhakti Persada Bandung
- Hidayah, N., Shovitri, M. 2012. Adaptasi Isolat Bakteri Aerob Penghasil Gas Hidrogen pada Medium Limbah Organik. *Jurnal Sains dan Seni ITS*. 1: 16-18.
- Jiwintararum, Yunan dkk. 2016. Buah Naga (*Hylocereus Polyrhizus*) Sebagai Pewarna Alami Untuk Pewarnaan Bakteri. *Jurnal Kesehatan Prima*, 10(2):1726-1734
- Jufri, F. R., 2020. Microbial Isolation. *Journal La Lifesci*. 1: 18-23.
- Lestari, P. B., Hartati, T. W. 2017. *Mikrobiologi Berbasis Inquiry*. Penerbit Gunung

Samudera [Grup Penerbit PT Book Mart Indonesia].

- Lickert H, Takeuchi JK, Von Keduanya I, Walls JR, McAuliffe F, Adamson SL, dkk. Baf60c sangat penting untuk fungsi kompleks remodeling kromatin BAF dalam perkembangan jantung. *Alam*. 2004; 432 (7013):107–112.
- Luna-Zurita L, Stirnimann CU, Glatt S, Kaynak BL, Thomas S, Baudin F, dkk. Saling ketergantungan yang kompleks mengatur distribusi faktor transkripsi heterotipik dan mengoordinasikan kardiogenesis. *Sel*. 2016; 164 (5):999–1014.
- Moskowitz IP, Pizard A, Patel VV, Bruneau BG, Kim JB, Kupersmidt S, dkk. Faktor transkripsi T-Box Tbx 5 diperlukan untuk pola dan pematangan sistem konduksi jantung murine. *Perkembangan*. 2004; 131 (16):4107–4116.
- Mudatsir. 2007. Faktor - Faktor yang Mempengaruhi Kehidupan Mikroba Dalam Air. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*. 7(1) : 23 - 29.
- Newbury-Ecob RA, Leanage R, Raeburn JA, ID Muda. Sindrom Holt-Oram: Sebuah studi genetik klinis. *Jurnal Genetika Medis*. 1996; 33 (4):300–307.
- Praagh RV. Embriology. Dalam: Keane JF, Lock JE, Flyer DC, penyunting. *NADAS' pediatric cardiology*. Edisi ke-2. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006.h.13-25.
- Roziaty, Efri dkk. 2017. *Biologi Lingkungan*. Surakarta: Muhammadiyah University Press
- Takeuchi JK, Ohgi M, Koshiba-Takeuchi K, Shiratori H, Sakaki I, Ogura K, dkk. Tbx 5 menentukan ventrikel kiri/kanan dan posisi septum ventrikel selama kardiogenesis. *Perkembangan*. 2003; 130 (24):5953–5964.
- Thomas PS, Kasahara H, Edmonson AM, Izumo S, Yacoub MH, Barton PJ, dkk. Peningkatan ekspresi Nkx-2.5 dalam mengembangkan sel konduksi miokard. *Catatan Anatomi*. 2001; 263 (3):307–313.
- Supriatin, T., Rahayyu, M. 2016. Modification Of Carry-Blair Transport Media For Storage Salmonella typhi. *Jurnal Teknologi Laboratorium*. 5:72-77.
- Xu H, Morishima M, Wylie JN, Schwartz RJ, Bruneau BG, Lindsay EA and Baldini A. TBX1 has a dual role in the morphogenesis of the cardiac outflow tract. *Development* 2004;131:3217-27
- Yonghong Zhu. 2008.Tbx5-dependent pathway regulating diastolic functionin congenital heart disease. *PNAS*. Vol. 105 No. 14 : 5519-5524.