**Week 6 – CRISPR-Cas**

Start from basics

Sel = unit structural dan fungsional terkecil yang menyusun tubuh makhluk hidup (the smallest unit of life).

Kromosom = Kumpulan DNA (a structure made of a very long strand of DNA and contains many genes).

DNA = harus dikemas supaya bisa masuk ke dalam sel yang sangat kecil, dipadatkan dalam suatu kromosom. (molekul yang terdiri dari 2 untai panjang yang tersusun dari 4 subunits = ACTG) [a dna molecule consists of two long chains of four subunits]

Gen = segment of DNA that produces a protein (bagian/daerah DA yang bisa menghasilkan protein, tidak semua daerah bisa menghasilkan protein).

Pasangan basa (base pairs):

* A-T
* G-C

**Central dogma of molecular biology**

RNA = a molecule similar to DA, but with only a single strand of bases (hanya terdiri dari 1 untai).

**DNA > bisa memproduksi RNA > memproduksi protein**

Protein = produk dari gen.

**CRISPR-Cas** = teknologi pemotongan atau penyuntingan gen/DNA dalam makhluk hidup (genome editing tool)

Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats – CRISPR-associated (genes)

**CRISPR-Cas:**

* Immune system in bacteria dan archaea (organisme sel tunggul, tubuhnya hanya terdiri dari 1 sel tapi kompleks yang terjadi di dalamnya, archaea tempat hidupnya yang ekstrem = sumber air panas, gunung api bawah laut, tempat dengan kadar garam yang tinggi).
* Defense against virus infection and foreign plasmid (melawan virus)
* Various types with CRISPR-Cas9 as the most studied (yang paling banyak dipelajari), yang diadopsi dari bakteri *Streptococcus pyogenes*

**Bagaimana bisa jadi teknologi penyuntingan gen?**

2010: Jennifer Doudna dan Emmanuelle Charpentier menemukan how to program the CRISPR-Cas9 system to target specific genes.

Guided RNA (gRNA) = they figured out that the CRISPR system could be programmed to target any part of the genome if they created a small RNA, called guide RNA (gRNA), that matches the target DNA sequence.

* The Grna directs the Cas9 protein to the right spot on the DNA

Syarat:

Urutan DNA nya harus punya urutan ATGC yang sesuai dengan gen yang ingin dipotong.

RNA akan berikatan dengan Cas9.

Cas9 Nuclease: once the guide RNA brings Cas9 to the target DNA, the Cas9 cuts DNA at that precise location.

(RNA membawa Cas9 ke DNA target lalu Cas9 akan memotong DNA).

Insersi dan delesi (beberapa basa dibagian tertentu bisa dipotong). Lalu potongannya bisa disambung dengan basa yang lain. Sel bisa memperbaiki bagian yang terpotong dengan lemnya (ATGC).

**Gen yang menyebabkan penyakit bisa dipotong, lalu fungsi gennya bisa hilang.**

Bisa menghilangkan penyakit yang bisa menyebabkan mutase genetik.

Mempengaruhi medicine, agriculture, and other fields, peternakan, lingkungan, energi.

Bukan hanya dalam uji coba saja.

Bisa mengobati sickle cell desease (sickle cell anemia = kelainan sel darah merah yang berbentuk bulan sabit, menjadi lebih rapuh dan sticky sehingga dapat menyebabkan penyumbatan pembuluh darah > kematian). Perubahan pada 1 basa bisa menyebabkan kematian (basa harus teratur).

GTG 🡪 GAG

Contoh: (ketahanan pangan = harus bisa mensuplai kebutuhan pangan)

* rekayasa genetic pada ikan salmon (menjadi lebih besar padahal usianya sama = 18 bulan). = massa daging menjadi lebih banyak.
* Membuat tanaman tomat yang bisa menghasilkan buah tomat yang sangat banyak.
* Membuat tanaman tahan gulma, tahan dingin, dll.

**Mengapa hal ini sangat menghebohkan? (groundbreaking)**

* Precision dan accuracy
* Efficiency
* Versatility (bisa digunakan oleh makhluk hidup apapun, termasuk manusia yang paling kompleks)
* Potential for curing diseases (bisa menyembuhkan penyakit mutase genetic/penyakit yang disebabkan oleh infeksi bakteri)

**Challenges dan Limitation:**

1. **Off target effects** (ada kemungkinan crispr-cas tidak mengedit pada gen yang tidak diinginkan, hal ini bisa berbahaya)
2. **Delivery challenges** (jaringan yang ada di dalam tubuh sulit dimasukkan komponen crispr-cas)
3. **Immune responses** (Ada respon penolakan dari tubuh, bisa dianggap benda asing karena termasuk bakteri. Cas9 menjadi tidak aktif dan tidak bisa memotong)
4. **Incomplete or unpredictable result** (belum lengkap dan tidak bisa diprediksi, hasil lab lebih terkontrol, kalau dilapangan kondisinya lebih kompleks sehingga hasilnya bisa tidak sama)
5. **Limited understanding of complex trails** (pemahaman penyakit kompleks masih terbatas, faktor lingkungan juga bisa mempengaruhi penyakit kompleks tersebut)
6. **Ethical dan social concerns** (karena teknologi bisa diaplikasikan langsung kepada manusia, bisa menimbulkan masalah etik khususnya yang diedit ada pada germline = sel reproduksi. Perubahan genetiknya akan terus diwariskan ke keturunan, bayi yang belum bisa mengambil keputusan hanya menerima Nasib dan keputusan dari orang tuanya)

Kesimpulan:

* Precise, efisien, simple dan cost-effective way untuk mengedit gen di berbagai organisme, mengubah bidang medis, agrikultur, dll.
* Masing menghadapi berbagai tantangan dan keterbatasan.