

## Artikel Penelitian

# Pengaruh Hormon Androgen terhadap Ekspresi Gen CD52 di Epididimis Mencit (*Mus musculus*)

Silvani Permatasari<sup>1</sup>, Dwi Ari Pujianto<sup>2</sup>, Astrid Teresa<sup>3</sup>

## Abstrak

Hormon androgen berperan dalam meregulasi proses pematangan sperma di epididimis. Proses pematangan sperma terjadi melalui interaksi spermatozoa dengan protein yang terekspresi dari gen spesifik di epididimis. Ekspresi gen CD52 terdapat di seluruh wilayah epididimis mencit, namun untuk mengetahui CD52 merupakan kandidat gen yang berperan dalam pematangan sperma perlu diteliti regulasi ekspresinya oleh androgen. **Tujuan:** Menganalisis pengaruh hormon androgen dalam meregulasi ekspresi gen CD52 di epididimis mencit dan bioinformatika untuk melihat domain fungsional protein CD52. **Metode:** Penelitian ini merupakan studi eksperimental *in-vivo*. Protein domain fungsional CD52 diprediksi menggunakan program bioinformatik Motif Scan. Mencit dibagi menjadi lima grup yaitu; kontrol yang disuntik ethanol 0,1 mL/hari dan empat kelompok mencit lain yang diberi perlakuan suntik antagonis reseptor androgen, flutamide dengan dosis 50 mg/kg/hari yang didilusikan dalam ethanol 0,1 ml hingga 3 hari, 5 hari, 10 hari, dan 15 hari. Setelah itu dilakukan qRT-PCR untuk mengukur ekspresi relative gen CD52 terhadap  $\beta$ -actin. **Hasil:** CD52 memiliki situs fosforilasi untuk protein kinase dan kasein kinase II, *N-myristoylation*, dan *N-glycosylation* yang menunjukkan CD52 merupakan protein sekretori dan diprediksi dapat berikatan ke membran sperma. Ekspresi gen CD52 menurun sangat bermakna hingga mencapai 93% dibandingkan kontrol. **Simpulan:** Ekspresi gen CD52 sangat dipengaruhi oleh hormon androgen.

**Kata kunci:** androgen, ekspresi CD52, epididimis, pematangan sperma

## Abstract

*Androgen has an important role in regulating epididymal sperm maturation. Epididymal sperm maturation occurs via interactions between sperm and proteins secreted by epididymal genes that are specifically expressed in a region-specific manner. Mice CD52 exhibited expression in all regions in the epididymis. However, the regulation of its expression by androgen is needed to be known as a gene candidate involved in sperm maturation. Objectives: To analyzed the regulation of mice CD52 expression by androgen and bioinformatics analysis was performed to predict functional domains of CD52. Methods: This was a experimental study in-vivo. Bioinformatics analysis used Motif Scan. The Mice divided into 5 groups. A control group was injected ethanol 0,1 mL/day and other groups were 3, 5, 10, and 15 days used an androgen receptor antagonist, flutamide that dilutes in ethanol at a dose of 50 mg/kg/day. A quantitative real-time RT-PCR was used to analyze the expression of CD52 and it's normalized to Beta-actin. Results: CD52 contained two potential phosphorylation sites for protein kinase C and casein kinase II, N-myristoylation, and N-glycosylation that showed CD52 is secretory protein and predict it's attached to the sperm membrane. The expression of CD52 was decreased by about 93% than control. Conclusion: CD52 expression depends on androgen.*

**Keywords:** androgen, expression of CD52, epididymis, sperm maturation

**Affiliasi penulis:** <sup>1</sup>Bagian Biokimia dan Biologi Molekuler, Fakultas Kedokteran Universitas Palangka Raya, Indonesia. <sup>2</sup>Bagian Biologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, 3. Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran, Universitas Palangka Raya, Indonesia.

**Korespondensi:** Fakultas Kedokteran Universitas Palangka Raya Jl. Hendrik Timang, Palangka Raya, Indonesia. Email: silvani.permatasari@med.upr.ac.id Telp: +6282350571410

## PENDAHULUAN

Pematangan sperma merupakan proses yang sangat penting untuk fungsional sperma. Sperma yang dihasilkan di tubulus seminiferus dalam keadaan imotil dan tidak mampu membuahi sel telur. Kemudian spermatozoa masuk ke epididimis dan mengalami proses pematangan yaitu perubahan secara biokimia dan fisiologis di epididimis.<sup>1</sup> Modifikasi biokimia yang dialami oleh spermatozoa ketika pematangan di epididimis yaitu perubahan komposisi membran fosfolipid dan kolesterol, meningkatnya ikatan disulfida, hilangnya sitoplasmik droplet, dan modifikasi seperti penambahan protein di permukaan sperma. Secara fisiologis hasil pematangan sperma di epididimis akan memberi perubahan pada sperma untuk memiliki kemampuan motilitas, menembus zona pelusida, dan fusi dengan ovum.<sup>2</sup>

Proses pematangan sperma terjadi karena adanya interaksi antara sel sperma dengan ion dan protein yang disekresikan ke lumen oleh sel epitel epididimis. Sekresi protein pada epididimis dikode oleh gen-gen yang terekspresi spesifik di epididimis.<sup>1,3</sup> Beberapa protein yang berperan dalam pematangan sperma dapat diketahui dari hasil *knock-out* yaitu penghilangan suatu gen pada hewan coba misalnya pada mencit. Hal ini dapat membantu penemuan banyak gen yang akan terekspresi menjadi protein yang terlibat dalam pematangan sperma.<sup>4</sup>

Gen menunjukkan spesifisitas ekspresi, gen yang terlibat dalam proses pematangan sperma di epididimis juga menunjukkan spesifisitas regulasi ekspresi. Penelitian telah menunjukkan bahwa proses pematangan sperma di epididimis sangat tergantung pada androgen. Androgen turut berperan dalam penciptaan *microenvironment* yang optimal untuk proses pematangan sperma. Androgen penting dalam meregulasi sel epitel epididimis untuk menghasilkan protein menuju lumen epididimis yang akan berinteraksi dengan sperma. Identifikasi gen spesifik epididimis yang ekspresinya bergantung pada androgen merupakan petunjuk bahwa gen tersebut memiliki peran terlibat dalam pematangan sperma.<sup>2,5</sup>

Beberapa gen yang sudah diketahui terekspresi di epididimis dan bergantung pada androgen dalam regulasinya sangat potensial untuk dianalisis lebih

dalam sebagai langkah awal dalam pengembangan kontrasepsi pria non hormonal. Gen yang regulasinya sudah diketahui diatur oleh androgen antara lain Lipocalin 8<sup>6</sup> dan Spag11a.<sup>7</sup> Pengembangan ini aman dan efektivitasnya sangat menjanjikan. Prosesnya adalah dengan cara menghambat protein yang berperan dalam pematangan sperma di epididimis.<sup>3</sup>

Pengetahuan mengenai gen-gen yang terekspresi di epididimis masih terus digali untuk menjadi kandidat gen salah satunya adalah gen CD52. Gen ini dapat ditemukan di beberapa mamalia seperti mencit, tikus, kerbau, dan manusia. Gen CD52 dikenal juga dengan B7 pada mencit dan memiliki homologi dengan manusia. Beberapa penelitian menemukan bahwa CD52 terekspresi spesifik di epididimis dan diduga berfungsi dalam imunologi reproduksi dan bersama protein lainnya membantu sperma untuk menembus zona pelusida.<sup>8,9</sup>

CD52 terekspresi di epididimis, namun regulasi yang memengaruhi kerja gen CD52 di epididimis masih belum banyak diketahui, oleh sebab itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh hormon androgen terhadap ekspresi gen CD52 di epididimis. Penelitian ini juga untuk memprediksi peranan CD52 di epididimis, perlu dilakukan analisis domain fungsional melalui bioinformatika. Analisis ini diperlukan untuk menjelaskan domain pada protein CD52 dari hasil ekspresi gen. Penelitian ini merupakan studi pendahuluan awal peranan CD52 di epididimis, yang menjadi langkah awal dalam pengembangan kontrasepsi pria non hormonal.

## METODE

Pendekatan yang digunakan pada penelitian ini, yaitu menganalisis sekuen gen dan asam amino dengan menggunakan program bioinformatik yang dikombinasikan dengan eksperimen di laboratorium. Sekuen mRNA CD52 diperoleh dari Unigene dengan kode Mm.24130. Sekuen CD52 ini digunakan untuk mendesain primer dengan menggunakan Primer3. Struktur gen, batas ekson-intron dan domain fungsional yang terdapat pada sekuen asam amino atau sekuen cDNA dianalisis dengan menggunakan bioinformatics tools dari UCSC genome bioinformatics dan ENSEMBL. Protein domain fungsional diprediksi

dengan menggunakan bioinformatik program yang tersedia di situs Motif Scan.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *in vivo*. Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Palangka Raya Nomor: 84/UN24.9/LL/2019. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah hewan coba mencit jantan dewasa umur 9-10 minggu strain *Deutch Democratic Yokohama* (DDY). Jumlah sampel yang digunakan 30 ekor dengan dibagi menjadi 5 kelompok. Adapun kelompok tersebut adalah kontrol yang disuntik placebo yaitu etanol 0,1 mL/hari, dan kelompok lainnya disuntik flutamide hingga 3 hari, 5 hari, 10 hari, dan 15 hari. Mencit terdiri dari 6 ekor di masing-masing kelompok.

Cara pengerjaan adalah dengan menyuntikan reseptor androgen antagonis yaitu flutamide sebanyak 50 mg/kg berat badan/hari yang dilarutkan dalam etanol.<sup>10</sup> Penyuntikan diberikan ke mencit melalui intraperitoneal. Mencit dimatikan dan dilakukan isolasi cauda epididimis dengan cara pembedahan melalui abdomen. Jaringan dimasukkan ke dalam eppendorf tube yang berisi RNA later, kemudian dipindahkan ke dalam freezer -80°C sampai dilakukan isolasi RNA.

Cara isolasi RNA dilakukan dengan highpure RNA tissue kit sesuai dengan manual dari manufacturer. Jaringan akan dihancurkan terlebih dahulu dalam 400  $\mu$ L lysis buffer dengan homogenizer. Setelah RNA didapatkan kemudian disimpan pada -80°C. RNA yang telah didapat diukur kemurnian dan konsentrasinya menggunakan nanospektrofotometer.

Setelah itu dilakukan analisis ekspresi relatif gen CD52 terhadap  $\beta$ -actin dengan menggunakan quantitative real time RT-PCR.<sup>11</sup> Primer spesifik untuk CD52 didesain dengan program Primer3 berdasarkan sekuen yang diambil dari Unigene database dengan kode mRNA NM\_013706. Sekuen primer CD52 forward adalah CTGCTACAGAGCCCAGGAAG dan sekuen primer CD52 reverse yaitu GGTGGAGGTGCTGTTTTTGT. Ukuran produk primer CD52 adalah 148 base pair (bp).

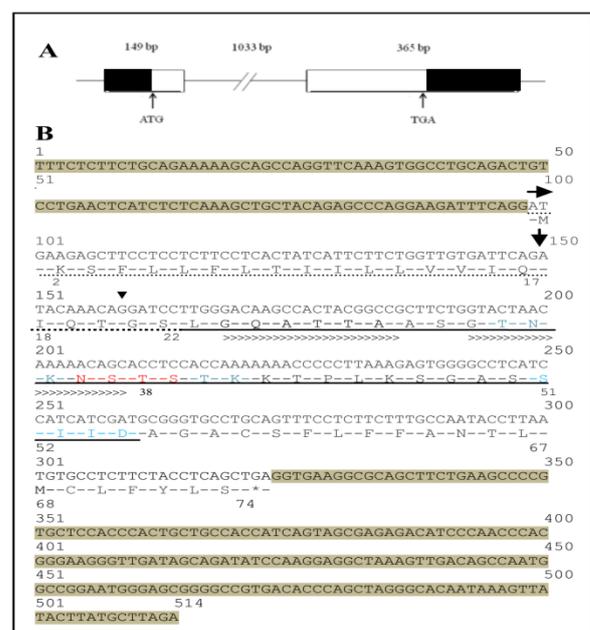
Tingkat ekspresi akan dinormalisasi dengan  $\beta$ -actin yang didesain melalui program Primer3. Sekuen primer diambil dari Unigene database dengan kode

mRNA NM\_007393. Sekuen primer  $\beta$ -actin *forward* adalah (CTAAGGCCAACCGTAAAAAG) dan primer  $\beta$ -actin *reverse* yaitu (CCATCACAATGCCTGTGGTA). Ukuran produk primer  $\beta$ -actin adalah 126 bp. Amplifikasi dilakukan pada suhu 42°C selama 5 menit (reverse transcriptase), 95 °C selama 5 menit diikuti 40 siklus pada 95 °C selama 15 detik, 58 °C selama 30 detik, kemudian diikuti dengan 72 °C selama 3 menit.

Semua data akan dilakukan analisis statistik secara komputerisasi. Semua data hasil pengukuran dilakukan uji normalitas menggunakan tes Shapiro-Wilk. Untuk mengetahui signifikansi hasil ekspresi CD52 dari tiap kelompok flutamide akan digunakan analisa *one-way* Anova dan *multiple-comparison* dengan post Hoc LSD. Perbedaan dianggap bermakna apabila nilai  $P < 0,05$ .<sup>12</sup>

## HASIL

Gen CD52 yang terdapat di kromosom 4 pada mencit memiliki ukuran genom 1547 bp, dan ukuran mRNA 514 bp (gambar 1A). *Start codon* terletak pada nukleotida ke- 99, sedangkan posisi *stop codon* terletak pada nukleotida ke-321. CD52 memiliki daerah yang tidak ditranslasikan, yaitu 5'UTR yang dimulai dari nukleotida ke-1 sampai dengan ke-98 dengan panjang 98 bp dan 3'UTR yang dimulai dari nukleotida 324 hingga 514 dengan panjang 191 bp.



**Gambar 1.** Hasil analisis domain fungsional CD52

Keterangan Gambar 1 adalah: 1A. Struktur gen CD52 terdiri dari 2 ekson. 1B. Daerah yang diarsir abu-abu merupakan mRNA yang tidak ditranslasikan (UTR). *Start codon* (ATG) terletak pada nukleotida 99, *stop codon* (TGA) terletak pada nukleotida 323. Hasil translasi CD52 menghasilkan 74 residu dengan asam amino ke-1 hingga 24 merupakan sinyal peptida. Domain CD52 terletak pada asam amino 24 sampai 74. Sekuen asam amino CD52 ke 24-29 merupakan situs *N-myristoylation*, sekuens ke 36-39 merupakan situs *N-glycosylation*, sekuens ke 33-35 dan 39-41 merupakan situs fosforilasi protein kinase C, dan sekuens ke 51-54 merupakan situs fosforilasi kasein kinase II. ▬ : batas ekson; ▼ : *cleavage site*; - - : sinyal peptida; ▬ : *start codon*; \* : *stop codon*; dan → : domain CD52.

Hasil analisis domain fungsional menggunakan program menunjukkan bahwa domain CD52 terletak pada asam amino 24 hingga 74. Pada asam amino CD52 ke 24-29 dan 32-37 terdapat situs *N-myristoylation*, sekuens ke 36-39 merupakan situs *N-glycosylation*, sekuens ke 33-35 dan 39-41 merupakan situs *protein kinase C phosphorylation*, dan sekuens ke 51-54 merupakan situs *casein kinase II phosphorylation*. Hasil analisis domain fungsional menggunakan program Motif scan menunjukkan bahwa domain CD52 terletak pada asam amino 24 hingga 74 dengan detail sekuens terdapat pada gambar 1B.

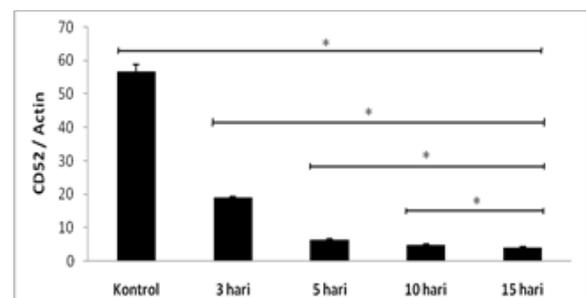
Analisis regulasi ekspresi gen CD52 terhadap ketergantungan androgen dilakukan dengan memberikan androgen reseptor antagonis. Salah satu androgen reseptor antagonis adalah flutamide. Hasil analisis ekspresi gen CD52 terhadap ketergantungan androgen yang telah dinormalisasi oleh  $\beta$ -actin sebagai *housekeeping gene* ditunjukkan pada Tabel 1. dan grafik yang menunjukkan analisis secara statistika terdapat pada Gambar 2.

**Tabel 1.** Ekspresi relatif CD52 dengan  $\beta$ -actin di berbagai kelompok flutamide

Kelompok	Normalisasi	Normalisasi	Normalisasi	Rata-rata	SD	SEM
	CD52/ $\beta$ -actin (1)	CD52/ $\beta$ -actin (2)	CD52/ $\beta$ -actin (3)			
Kontrol	58,9145	56,3659	55,3696	56,8833	1,8283	1,0568
3d	19,3252	18,8552	18,8126	18,9977	0,2844	0,1644
5d	6,1637	6,5273	6,3153	6,3354	0,1826	0,1056
10 d	5,0083	4,5274	4,5887	4,7081	0,2618	0,1513
15d	3,5184	3,7403	4,2787	3,8458	0,3910	0,2260

Keterangan: SD = standar deviasi, SEM = *Standar error of the Mean*. Pengerjaan dilakukan secara triplo.

Eksperimen menggunakan flutamide dapat menurunkan ekspresi dari gen CD52. Hasil qRT-PCR menunjukkan bahwa ekspresi relatif gen CD52 di cauda epididimis mencit mengalami penurunan dari kelompok kontrol hingga hari ke-15. Tingkat ekspresi gen CD52 dinormalisasi dengan ekspresi  $\beta$ -actin sebagai *house keeping gene*. Kelompok kontrol pada mencit diberikan injeksi plasebo yaitu pelarut etanol.



**Gambar 2.** Grafik ekspresi relatif CD52 di cauda epididimis pada berbagai kelompok yang diinjeksi flutamide (keterangan: \*bermakna signifikan secara statistik dengan  $p < 0.01$ )

## PEMBAHASAN

Berdasarkan analisis domain fungsional menunjukkan bahwa protein CD52 mengandung dua situs fosforilasi yaitu protein kinase C dan kasein kinase II yang merupakan domain untuk protein kinase mengaktifkan protein CD52. Protein kinase C dan

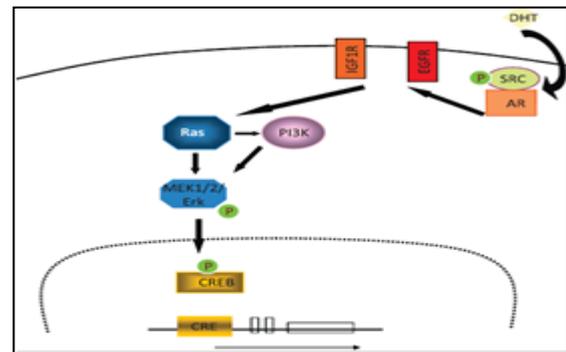
kasein kinase II berperan sebagai transduksi sinyal yang bekerja dengan cara menambahkan gugus posfat untuk mengaktifkan protein lain. CD52 juga mengandung domain *N-myristoylation* yang spesifik di asam amino glisin untuk asam lemak. Domain ini terdapat pada protein yang memiliki ikatan glycosylphosphatidylinositol (GPI) dan akan diaktifkan oleh enzim tertentu sehingga memberikan sinyal lokalisasi protein ke membran sel. Sinyal tersebut dapat berupa rantai asam lemak atau fosfolipid.<sup>13</sup> Protein yang memiliki ikatan GPI akan berasosiasi dengan epididimosom, yaitu vesikel yang kaya akan asam lemak. Epididimosom ini berfungsi sebagai sinyal. Analisis domain fungsional pada CD52 sesuai dengan teori bahwa protein CD52 memiliki ikatan GPI dan dapat diketahui perannya di epididimis yaitu protein CD52 berikatan dengan membran sperma.<sup>2,14</sup>

Domain CD52 juga menunjukkan adanya situs *N-glycosylation*. Situs ini terdapat pada beberapa protein sekretori, sehingga menunjukkan bahwa CD52 merupakan protein yang disekresikan ke dalam lumen epididimis. Adanya situs *N-glycosylation* menunjukkan CD52 kaya akan glikosilat sehingga diduga berperan dalam imunologi reproduksi. Fungsi ini dapat terjadi karena CD52 bersama dengan protein CD55 dan CD59 memiliki glikosilat yang tinggi sehingga efektif dalam memproteksi sperma hingga melewati saluran reproduksi wanita.<sup>15</sup>

Eksperimen menggunakan flutamide dapat menurunkan ekspresi dari gen CD52. Hasil qRT-PCR menunjukkan bahwa ekspresi relatif gen CD52 mengalami penurunan dari kelompok kontrol hingga hari ke-15. Penurunan ekspresi relatif CD52 pada kelompok hari ke-3 mencapai 67%, dan semakin maksimal penurunannya di kelompok 15 hari, yaitu sebesar 93% dibandingkan dengan kontrol.

Selain gonadektomi, pembuktian pengaruh ketergantungan androgen dapat juga dilakukan dengan memberi antagonis reseptor androgen berupa flutamide. Penggunaan flutamide sudah banyak digunakan pada eksperimen hewan coba rodentia. Efek samping dari penggunaannya, yaitu dapat mereduksi ukuran testis dan organ reproduksi jantan lainnya.<sup>10</sup>

Flutamide sangat tinggi sensitifitasnya terhadap reseptor androgen. Mekanisme kerjanya adalah menempel pada *ligand binding domain* dari reseptor androgen sehingga dapat menghalangi androgen untuk berikatan dengan reseptor.<sup>16</sup> Hal ini menyebabkan jalur transduksi sinyal oleh androgen untuk inisiasi transkripsi di nukleus tidak terjadi.<sup>17</sup>



**Gambar 3.** Aktivasi transduksi sinyal oleh androgen. Keterangan: DHT:dehidrotestosteron; AR:androgen receptor; IGF1:insulin like growth factor-1; EGFR:epidermal growth factor; Ras:rat sarcoma viral oncogene; PI3K:phosphatidylinositol 3 kinase; MEK1/2:mitogen-activated protein kinase 1/2; ERK:extracellular signal regulated kinase; CREB:cAMP (cyclic adenosine monophosphate) response element binding; CRE:CREB response element; P: terfosforilasi.<sup>17</sup>

Mekanisme hormon androgen yang dihasilkan oleh sel Leydig akan memasuki epididimis melalui dua jalur, yaitu jalur yang berasal dari testis masuk melalui duktus efferen dan terikat pada *androgen binding protein* (ABP) dan jalur sirkulasi darah. Testosteron yang terikat ABP akan masuk ke dalam sel epitel epididimis dan langsung berikatan dengan reseptor androgen atau direduksi menjadi dehidrotestosteron (DHT). DHT adalah androgen aktif yang berada di sel epididimis yang diubah dari hormon testosteron oleh enzim *5- $\alpha$  reductase*. Enzim ini berkadar tinggi di *initial segment* dan menurun di *cauda* epididimis. DHT terikat pada reseptor androgen dan mengaktifasi *c-steroid receptor coactivator* (Src) yang terlibat dalam aktivasi transduksi sinyal agar terjadi transkripsi di nukleus. Reseptor *epidermal growth factor* (EGFR)

dan reseptor *Insulin like growth factor-1* (IGF1R) dalam sel epididimis yang diaktivasi oleh Src selanjutnya akan mengaktivasi *extracellular signal regulated kinase* (ERK) dan fosforilasi cAMP (cyclic adenosine monophosphate) response element binding. Hal ini akan menyebabkan terjadinya transkripsi dan translasi protein yang berperan penting dalam pematangan sperma di dalam sel di epididimis (Gambar 3).<sup>17</sup> Proses pematangan sperma di epididimis terjadi melalui interaksi antara sel sperma dengan protein hasil translasi gen yang kemudian disekresikan ke lumen oleh epithelium di sepanjang saluran epididimis.<sup>2</sup>

Penggunaan flutamide pada eksperimen ini lebih efektif dibandingkan gonadektomi karena pada gonadektomi selain menghilangkan androgen, juga dapat menghilangkan protein dan faktor-faktor testikular penting yang berasal dari testis. Penggunaan antagonis reseptor androgen lebih meyakinkan bahwa rendahnya ekspresi gen disebabkan oleh androgen bukan oleh faktor testikular. Pengurangan androgen dengan cara flutamide juga tidak menimbulkan respon imun atau inflamasi seperti pada perlakuan dengan kastrasi.<sup>18</sup>

Pada penelitian sebelumnya, penggunaan flutamide dapat dikombinasikan dengan perlakuan lainnya misal dengan pemberian letrozole sebagai aromatase inhibitor, kastrasi dan antagonis LHRH. Hasil akan lebih maksimal untuk memblokir androgen dalam jangka waktu lama bila flutamide dikombinasikan dengan antagonis LHRH. Zat ini berfungsi menghambat pengeluaran *luteinizing hormone-releasing hormone* (LHRH) sehingga tidak terjadi stimulasi gonad untuk mengeluarkan androgen. Kombinasi kedua anti androgen ini akan sangat sensitif untuk menurunkan androgen.<sup>19,20</sup> Efek dari menurunnya hormon androgen selain dapat menyebabkan ekspresi gen di epididimis menurun, juga sperma di epididimis dapat mengalami kelainan pada motilitas.<sup>21</sup>

Penelitian sebelumnya juga telah menemukan gen yang ekspresinya menurun setelah diberi flutamide, yaitu LIM homeobox gene 1 (*Lhx1*)<sup>8</sup> di testis dan E-cadherin (CDH1) di epididimis.<sup>22</sup> Alasan menurunnya ekspresi gen tersebut oleh flutamide sama dengan menurunnya ekspresi gen CD52, yaitu

dikarenakan gen-gen tersebut sangat bergantung pada androgen. Kriteria gen yang terlibat dalam pematangan sperma adalah bergantung pada hormon androgen.<sup>7</sup>

Ekspresi relatif CD52 mengalami penurunan yang bermakna secara statistik pada kelompok *Mus musculus* kontrol ke kelompok yang diberi flutamide 3-15 hari. Hal ini menunjukkan bahwa flutamide berhasil menghalangi androgen untuk dapat meregulasi gen CD52 di epididimis yang terlihat dari penurunan ekspresinya. Hasil eksperimen membuktikan bahwa peranan androgen sangat penting dalam meregulasi ekspresi gen CD52. Gen CD52 yang terekspresi spesifik regional di epididimis dan regulasinya dipengaruhi oleh hormon androgen merupakan kriteria dari gen yang terlibat dalam proses pematangan sperma di epididimis. Penelitian selanjutnya diperlukan untuk mengkarakterisasi protein CD52 di sperma manusia.

## SIMPULAN

CD52 mengandung beberapa domain fungsional yang menunjukkan bahwa CD52 merupakan protein sekretori dan memiliki ikatan khusus yang dapat menempel ke membran sperma. CD52 yang terekspresi spesifik di epididimis sangat dipengaruhi oleh hormon androgen sehingga CD52 termasuk gen yang berperan dalam pematangan sperma.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini disponsori oleh hibah LPPM Universitas Palangkaraya dan tidak ada konflik kepentingan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Ijiri WT, Merdiushev T, Cao W, Gerton. Identification and validation of mouse sperm proteins correlated with epididymal maturation. *NIH Proteomics*. 2012;11:1-26.
2. Cornwall, GA. New insight into epididymal biology and function. *Hum Reprod update*. 2009; 15(2): 213-27.
3. Sipilä P, Jalkanen, Huhtaniemi, Poutanen M. Novel epididymal proteins as targets for the development of post-testicular male contraception. *Reproduction*. 2009;137:379-89.

4. Dacheux Jean-Louis dan Francoise Dacheux. New insights into epididymal function in relation to sperm maturation. *Reproduction*. 2014;147:27-42.
5. Zhou W, De Luliis GN, Dun MD, Nixon B. Characteristics of the epididymal luminal environment responsible for sperm maturation and storage. *Front Endocrinol*. 2018;9:59.
6. Sipila P, Krutskikh, Pujianto DA, Poutanen M, dan Huhtaniemi I. Regional expression of androgen receptor coregulators and androgen action in the mouse epididymis. *J Androl*. 2011;32:711–7.
7. Pujianto DA, Evelyn L, Puji S, Yurnadi H M, dan Purnomo S. Sperm-associated antigen 11A is expressed exclusively in the principal cells of the mouse caput epididymis in an androgen-dependent manner. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11(59):1-12.
8. Cooper, Ching-Hei Y. Sperm maturation in the human epididymis. In: Jonge C dan Christopher B, editors. *The sperm cell production, maturation, fertilization, regeneration*. New York: Cambridge University Press; 2006.
9. Huang W, Zhanga X, Ju T, Cummings R, dan Wang L. Expedient chemoenzymatic synthesis of CD52 glycopeptide antigens. *Org Biomol Chem*. 2010;8(22):5224–33.
10. Thuy TB, J Eui-Man, Vu HD, Yeong-Min Y, Kyung-Chul C, Frank HY, dkk. Di-(2 ethylhexyl) phthalate and flutamide alter gene expression in the testis of immature male rats. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2009;7:104:1-15.
11. Quantitative gene expression by real-time PCR: a complete protocol. In: Dorak T, editors. *Real-time PCR*. 2012: 127-37.
12. Dahlan MS. *Statistik untuk kedokteran dan kesehatan*. Edisi ke-5. Salemba Medika; 2011.
13. Wright MH, Heal WP, Mann DJ, dan Tate EW: Protein myristoylation in health and disease. *J Chem Biol* 2010, 3(1):19–35.
14. Sullivan R, Frenette G, Girouard J. Epididymosomes are involved in the acquisition of new sperm proteins during epididymal transit. *Asian J Androl*. 2007;9(4): 483–91.
15. Hasegawa A, Fu Y, Tsubamoto H, Tsuji Y, Sawai H, Komori S, *et al*. Epitope analysis for human sperm-immobilizing monoclonal antibodies, MAb H6-3C4, 1G12 and campath-1. *Molecular Human Reproduction*. 2003;9(6):337-43.
16. Uchida M, Palmateer JM, Herson P, DeVries CA, Cheng J, Hurn PD. Dose-dependent effects of androgens on outcome after focal cerebral ischemia in adult male mice. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009; 29(8):1454.
17. Robaire B, Hamzeh M. Androgen action in the Epididymis. *Journal of andrology*. 2011; 32(6): 592-9.
18. Te Wu C, Chen CW, Yang Lin, Kuei Liao, Chen MF. Androgen deprivation modulates the inflammatory response induced by irradiation. *BMC Cancer*. 2009;9:92:1-10.
19. Fanaei H, Sadeghipour HR, Karimian S, Hassanzade G. Flutamide enhances neuroprotective effects of testosterone during experimental cerebral ischemia in male rats. *ISRN Neurology*. 2013;1-8.
20. Park JH, Bonthuis P, Ding A, Rais S, Rissman EF. Androgen- and estrogen-independent regulation of copulatory behavior following castration in male B6D2F1 mice. *Horm Behav*. 2009;56(2):254–63.
21. Kerkhofs S, Dubois V, Gendt KD, Helsen C, Clinckemalie L, Spans L, *et al*. A role for selective androgen response elements in the development of the epididymis and the androgen control of the 5 $\alpha$  reductase II gene. *The FASEB Journal*. 2012; 26:4360-72.
22. Gorowska E, Zarzycka M, Chojnacka K, Bilinska B, dan Hejmej A. Postnatal exposure to flutamide affects CDH1 and CTNBN1 gene expression in adult pig epididymis and prostate and alters metabolism of testosterone. *Andrology*. 2014;2: 186-97.