



## ARTICLE

## Variasi Mutasi Daerah HVI DNA Mitokondria Suku Bima-Dompu Nusa Tenggara Barat

Gun Gun Gumilar<sup>1\*</sup>, Ewi Satria Susanti<sup>1</sup>, Heli Siti H Munawaroh

<sup>1</sup> Program Studi Kimia FPMIPA Universitas Pendidikan Indonesia, Indonesia

Koresponden: E-mail: gumilarchemi@upi.edu

### ABSTRAK

DNA mitokondria (mtDNA) manusia memiliki tingkat polimorfisme tinggi, terutama pada daerah Hiper Variabel I (HVI) yang merupakan daerah noncoding. Penelitian polimorfisme daerah HVI mtDNA manusia Indonesia telah banyak dilakukan, namun penelitian mtDNA pada suku Bima-Dompu Nusa Tenggara Barat masih jarang dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui variasi mutasi nukleotida daerah HVI mtDNA manusia dari sel folikel akar rambut pada sembilan individu suku Bima-Dompu yang tidak saling memiliki hubungan kekerabatan. Tahapan penelitian yang dilakukan antara lain lisis terhadap sel folikel akar rambut, amplifikasi fragmen D-loop menggunakan teknik *Polymerase Chain Reaction* (PCR), deteksi produk PCR menggunakan elektroforesis gel agarosa, sekuensing menggunakan metode dideoksi Sanger, dan analisis hasil sekuensing. Deteksi produk PCR menunjukkan satu pita berukuran 0,9 kb yang menunjukkan fragmen D-loop. Hasil analisis urutan nukleotida HVI sampel terhadap urutan nukleotida standar Cambridge (rCRS) ditemukan dua mutasi dengan frekuensi tertinggi, yaitu mutasi C16223T dan T16172C, yang terjadi pada empat sampel. Selain mutasi tersebut, pada sampel NB23 dan NB31 ditemukan tiga mutasi A16183C, T16189C dan 16193.1C yang menyebabkan rangkaian poli-C dengan jumlah rangkaian 12C. Berdasarkan perbandingan sampel dengan database MITOMAP, ditemukan tiga mutasi baru, yaitu A16062C, A16087.D dan A16155.D. Secara umum belum ditemukan mutasi spesifik pada suku Bima-Dompu, namun mutasi A16062C dapat dijadikan sebagai kandidat varian mutasi spesifik, karena frekuensinya lebih tinggi diantara ketiga mutasi baru lainnya. Hasil penelitian ini dapat bermanfaat untuk kepentingan identifikasi individu, sekaligus berkontribusi terhadap penyusunan *database* mtDNA manusia populasi Indonesia.

Diterima 18 Jan 2021  
Diperbaiki 15 Mar 2021  
Diterbitkan 20 Apr 2021

**Kata Kunci:** mtDNA; HVI; D-loop; mutasi; Suku Bima-Dompu

### ABSTRACT

Human mitochondrial DNA (mtDNA) is highly polymorphic, especially in noncoding region of the Hyper Variable I (HVI) area. The study of Indonesian human polymorphism in HVI sites of mtDNA has been extensively carried out. However, the mtDNA variation of the Bima-Dompu tribal, West Nusa Tenggara is still remained unexplored yet. This study aims to determine the variation of nucleotide mutations in human HVI regions from hair root follicle cells of nine people of the Bima-Dompu tribe who are not familial-related. The stages of the research involved in lysis of hair follicle cells, amplification of D-loop fragments using *Polymerase Chain Reaction* (PCR), detection of PCR products using agarose gel electrophoresis, Sanger sequencing using dideoxyribonucleic acids, and analysis of nucleotide sequences. The 0.9 kb fragment of the D-loop region mtDNA of the samples were successfully amplified. Comparison of samples' nucleotide sequence with the revised-Cambridge reference sequence (rCRS) indicated the presence of two variants of the mutations with the highest frequency at position C16223T and T16172C in four samples. Other type mutations were observed in samples NB23 and NB31 at position A16183C, T16189C and 16193.1C which produced series of poly-C tract along 12C. The comparison of nucleotide sequences of the samples with MITOMAP database indicates three novel mutations at positions A16062C, A16087.D and A16155.D. Generally, no specific mutations were found to specific population of Bima-Dompu, but the A16062C mutation can be used as a candidate for specific mutation variants due to its high frequency among other three new mutations. The results of this study can be useful for individual identification purposes, as well as contribute to the preparation of the human mtDNA database for the Indonesian population.

**Keywords:** mtDNA; HVI; D-loop; mutation; Bima-Dompu tribe

## 1. PENDAHULUAN

Suku Bima-Dompu merupakan daerah yang terpisah cukup jauh dengan suku lainnya yang ada di Provinsi Nusa Tenggara Barat dan daerah lainnya yang ada di Indonesia. Dari karakteristik fisik yang umum, terlihat bahwa individu-individu suku tersebut memiliki karakter morfologi yang khas, sehingga dapat terbedakan dengan suku lainnya. Karakter fisik (morfologi) dimaksud adalah rambut ikal dan kulit sawo matang. Hal ini berbeda dengan suku Sumbawa dan suku Sasak, yang sama-sama ada di Nusa Tenggara Barat, dimana kedua suku tersebut sulit terbedakan dari sisi fenotip karena hampir sama dengan suku-suku lain yang ada di Indonesia. Adanya perbedaan yang nampak dan khas dari karakter morfologi dimungkinkan karena adanya perbedaan pada level genetik.

Pada dasarnya DNA yang digunakan dalam identifikasi individu adalah DNA inti dan DNA mitokondria (mtDNA). Namun kebanyakan peneliti memanfaatkan genom mtDNA dalam penentuan keanekaragaman genetika. Hal ini disebabkan karena karakteristik khas yang dimiliki mtDNA, yaitu ukuran genom relatif lebih kecil dibandingkan dengan genom DNA inti, sehingga mempermudah dan mempercepat dalam proses analisis. Selain itu, yang menjadi latar belakang penelitian-penelitian mtDNA lainnya adalah laju polimorfisme yang tinggi, dimana laju evolusinya sekitar 10-100 kali lebih cepat dari DNA inti [1].

Laju polimorfisme tertinggi pada mtDNA terjadi di daerah D-loop. D-loop berukuran 1122 pasang basa (pb), dimulai dari nukleotida 16024 sampai 576, dan terletak diantara gen tRNA<sup>pro</sup> dan tRNA<sup>phe</sup>. D-loop memiliki tiga daerah hipervariabel yaitu daerah HVI, HVII, dan daerah HVIII. Daerah HVI terletak pada urutan nukleotida 16024-16383, HVII pada urutan nukleotida 57-732 dan HVIII berada pada urutan nukleotida 438-594 [2-3]. Pada mtDNA manusia ketiga daerah tersebut, khususnya daerah HVI, dikenal memiliki variasi mutasi terbesar.

mtDNA manusia memiliki sifat genetik khas lainnya yang membedakannya dengan DNA inti, yaitu pola pewarisannya secara maternal atau melalui garis keturunan ibu tanpa rekombinasi dengan ayah. Keunikan sistem pewarisan ini telah dimanfaatkan dalam berbagai bidang, yaitu studi evolusi dan migrasi global manusia modern, bidang forensik dan identifikasi penyakit genetik, serta penentuan hubungan kekerabatan atau etnis [4].

Beberapa penelitian yang berkaitan dengan etnis, antara lain penelitian Gumilar, dkk. [5], yang menemukan lima mutasi yang belum dipublikasikan di database Mitomap pada suku Ende Nusa Tenggara Timur; penelitian Ratnayani [4] yang menemukan enam mutasi pada daerah D-loop yang berbeda dengan urutan standar Cambridge yang telah direvisi (rCRS) pada suku Bali normal; serta penelitian Tsutsumi, dkk. [3], yang menemukan adanya mutasi khas yang ditemukan pada hampir semua sampel pada daerah

HVI mtDNA manusia etnis Jepang, sehingga mutasi tersebut disimpulkan sebagai mutasi khas pada etnis Jepang.

Berdasarkan hal tersebut dan mengingat database genetik dari suku ini sangat sedikit dan terbatas, maka dalam penelitian ini dilakukan penentuan variasi mutasi nukleotida daerah HVI mtDNA manusia suku Bima-Dompu di Nusa Tenggara Barat. Untuk tujuan tersebut, dilakukan analisis urutan nukleotida pada daerah HVI mtDNA manusia dari suku Bima-Dompu menggunakan sampel sel folikel akar rambut.

## 2. METODE

Metode penelitian yang dilakukan meliputi lima tahapan utama, yaitu preparasi templat mtDNA, amplifikasi fragmen D-Loop mtDNA manusia dengan teknik PCR, deteksi produk PCR dengan elektroforesis gel agarosa, sekuensing urutan nukleotida fragmen HVI mtDNA, dan analisis hasil sekuensing.

### 2.1 Sampel mtDNA Manusia

Sampel mtDNA diambil dari sembilan Individu yang merupakan keturunan asli dari suku Bima-Dompu Nusa Tenggara Barat, dimana nenek sebagai generasi pertama dan ibu sebagai generasi kedua lahir dan bertempat tinggal di Bima, dan tidak pernah bermigrasi atau berpindah tempat tinggal. Sampel diambil secara acak dan diantara individu yang dijadikan sampel tidak mempunyai hubungan kekeluargaan. Sampel yang diambil berupa folikel akar rambut dan kemudian diberi notasi NB23-NB32.

### 2.2 Preparasi Templat mtDNA

Templat mtDNA diperoleh dengan cara melisis sel epitel akar rambut menggunakan 20 µL *buffer* lisis, 10 µL enzim proteinase K, dan 170 µL ddH<sub>2</sub>O, sehingga volume keseluruhan menjadi 200 µL. Lisis dilakukan pada suhu 550C selama 1 jam yang dilanjutkan dengan deaktivasi enzim proteinase K pada suhu 950C selama 10 menit. Hasil lisis disentrifugasi menggunakan *micro* sentrifuge dengan kecepatan 14.000 rpm selama 3 menit untuk memperoleh supernatan.

### 2.3 Amplifikasi Fragmen D-Loop mtDNA dengan Teknik PCR

Templat mtDNA diperbanyak agar dapat dideteksi pada proses elektroforesis. Proses perbanyakan (amplifikasi) dilakukan secara *in vitro* dengan teknik PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Komponen peraksi PCR meliputi templat mtDNA, ddH<sub>2</sub>O, *buffer* PCR, enzim Taq DNA Polimerase, campuran dNTP, primer MI dan HV2R. Urutan basa nukleotida primer yang digunakan ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Urutan Basa Nukleotida Primer

Primer	Urutan 5' ke 3'	Ukuran
M1	-CACCATAGCACCCAAAGCT-	20 nukleotida
HV2R	-CTGTAAAAGTGCATACCGCC-	21 nukleotida

Proses amplifikasi pada mesin PCR dilakukan sebanyak 30 siklus dimana pada masing-masing siklus terdiri atas tahap denaturasi (suhu 94oC selama 1 menit), annealing (pada suhu 50oC selama 1 menit), dan polimerisasi (suhu 72oC selama 3 menit).

### 2.4 Deteksi Produk PCR dengan Elektroforesis Gel Agarosa

Deteksi hasil amplifikasi dianalisis dengan elektroforesis menggunakan gel agarosa 1 % (b/v). Masing-masing sumur gel diisi 5 µL sampel hasil PCR yang telah dicampur dengan 3 µL loading buffer (sukrosa 50%; EDTA 0,1 M pH 8; brom fenol biru 0,1% pH 8). Standar ukuran yang digunakan adalah pUC19/Hinfl. Standar ini memiliki enam pita, masing-masing berukuran 1419 pb, 517 pb, 396 pb, 214 pb, dan 75 pb. Hasil elektroforesis divisualisasi dengan lampu UV pada panjang gelombang 312 nm. Penentuan konsentrasi DNA dilakukan dengan cara membandingkan intensitas pita genetik sampel yang dianalisis terhadap pita-pita marker yang konsentrasinya telah diketahui sebelumnya.

### 2.5 Sekuensing Urutan Nukleotida Fragmen HVI mtDNA

Pada penelitian ini, sekuensing daerah HVI mtDNA dilakukan oleh Macrogen Inc, Korea. Data yang diperoleh berupa puncak-puncak yang disebut elektroforegram dalam bentuk ABI file, dimana setiap basa ditunjukkan oleh warna yang berbeda. Basa adenin (A) ditunjukkan dengan warna hijau, basa guanin (G) dengan warna hitam, basa timin (T) dengan warna merah dan basa sitosin (C) dengan warna biru.

### 2.7 Analisis Hasil sekuensing

Analisis hasil sekuensing produk PCR dilakukan dengan membandingkan urutan basa nukleotida sampel terhadap urutan basa nukleotida standar Cambridge hasil revisi, *revised Cambridge Reference Sequence* (rCRS) dengan bantuan program SeqMan™ versi 4 DNASTAR. Urutan nukleotida sampel dan urutan nukleotida standar dimasukkan pada program ini. Secara otomatis program ini akan mengurutkan nukleotida sampel sesuai dengan urutan dan posisi nukleotida standar dan kemudian akan menandai basa tertentu yang berbeda dengan standar sebagai mutasi atau varian yang baru.

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

### 3.1. Karakteristik Sampel

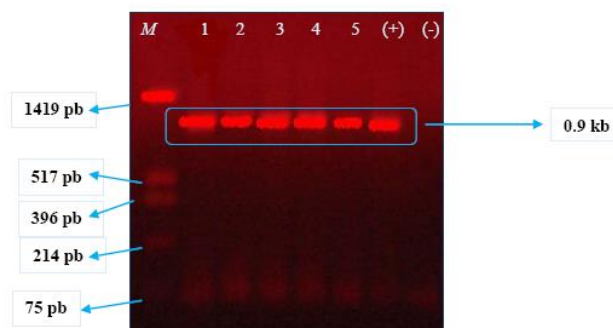
Individu yang dijadikan sebagai sampel terdiri atas tujuh orang laki-laki dan dua orang perempuan dengan karakteristik berkulit sawo matang, rambut ikal, serta berusia antara 20 – 25 tahun (Tabel 2). Proses pengambilan sampel dilakukan dengan cara mencabut rambut sampai ke bagian akarnya dengan menggunakan sarung tangan agar DNase yang terdapat pada tangan tidak mendegradasi mtDNA sampel yang diambil.

Tabel 2. Sampel Penelitian

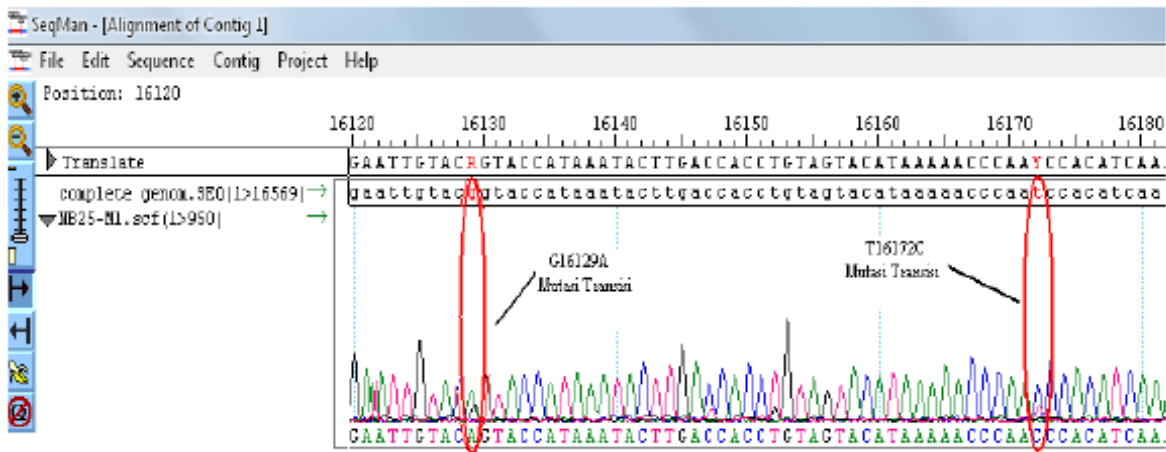
No	Kode Sampel	Jenis Kelamin	Umur	Tempat Lahir Ibu	Tempat Lahir Nenek
1	NB23	Laki-laki	25th	Bima	Bima
2	NB24	Laki-laki	23th	Bima	Bima
3	NB25	Laki-laki	25th	Bima	Bima
4	NB26	Laki-laki	20th	Bima	Bima
5	NB28	Laki-laki	20th	Bima	Bima
6	NB29	Laki-laki	23th	Bima	Bima
7	NB30	Laki-laki	20th	Bima	Bima
8	NB31	Perempuan	23th	Bima	Bima
9	NB32	Perempuan	20th	Bima	Bima

### 3.2. Hasil Amplifikasi Fragmen 0,9 kb mtDNA manusia dengan Teknik PCR

Fragmen 0,9 kb daerah D-Loop diperoleh melalui amplifikasi mtDNA manusia secara in vitro menggunakan sepasang primer M1 dan HV2R. Hasil deteksi yang ditunjukkan Gambar 1 memperlihatkan bahwa sampel NB23, NB24, NB25, NB26, dan NB28, memberikan hasil amplifikasi fragmen berukuran sekitar 0,9 kb yang ditunjukkan dengan adanya satu pita yang terletak diantara pita 1419 pb dan pita 517 pb standar pUC19/Hinfl. Hasil ini sesuai dengan yang diharapkan, yaitu terjadi proses amplifikasi untuk daerah D-Loop dengan panjang 0,9 kb menggunakan primer M1 dan HV2R. Profil PCR serupa diperoleh untuk empat sampel lainnya (data tidak ditunjukkan).



Gambar 1. Hasil deteksi produk PCR dengan elektroforesis gel agarosa. Notasi M merupakan marker pUC19/Hinfl, tanda (+) merupakan kontrol positif dan tanda (-) merupakan kontrol negatif, sedangkan 1 sampai 5 merupakan sampel NB23, NB24, NB25, NB26, NB28 templat mtDNA hasil amplifikasi dengan PCR.



Gambar 2. Contoh tampilan analisis mutasi sampel NB25 dengan menggunakan program DNASTAR Versi 4.00. Mutasi Transisi basa guanin menjadi basa adenin pada posisi 16129 dan transisi basa sitosin menjadi timin pada posisi 16172.

Gambar 1 juga memperlihatkan bahwa PCR berjalan dengan baik, yang ditandai dengan berfungsinya kontrol positif dan kontrol negatif. Fungsi kontrol positif dalam proses PCR adalah untuk mengetahui jalannya proses PCR. Munculnya pita pada kontrol positif membuktikan bahwa proses PCR berjalan dengan benar dan pita yang muncul pada sampel adalah pita dari fragmen daerah D-Loop. Hal ini diperkuat dengan diikutsertakannya kontrol negatif dalam proses PCR. Kontrol negatif bertujuan untuk mengetahui kemungkinan adanya kontaminan dalam campuran reaksi PCR. Tidak munculnya pita pada kontrol negatif membuktikan bahwa dalam campuran reaksi tidak terdapat kontaminan yang dapat mengganggu proses PCR.

### 3.3. Hasil Analisis Mutasi Urutan Nukleotida Daerah HVI mtDNA

Analisis terhadap daerah 0.9 D-Loop mtDNA dilakukan pada daerah 16024-372 dan sebagai standar digunakan Cambridge Reference Sequence (CRS) Anderson yang telah di revisi oleh Andrew, dkk. [6], yang dikemudian disebut rCRS. Untuk mengetahui urutan nukleotida yang mengalami mutasi dilakukan analisis menggunakan program Seqman DNASTAR versi 4.00 dengan menempatkan posisi nukleotida sampel sejajar dengan urutan nukleotida rCRS. Pada program ini juga dapat dilihat bentuk tampilan elektroforegram urutan nukleotida sampel. Gambar elektroforegram yang dilingkari menunjukkan perbedaan antara urutan nukleotida sampel dengan urutan nukleotida rCRS (Gambar 2).

Berdasarkan analisis mutasi daerah HVI mtDNA, terhadap sembilan sampel Suku Bima-Dompu yang diteliti, ditemukan total 31 mutasi dengan jenis dan posisi yang bervariasi. NB31 merupakan sampel yang memiliki mutasi paling banyak dengan jumlah sembilan mutasi, sedangkan mutasi dengan jumlah paling kecil terdapat pada sampel NB24 dan NB29 dengan jumlah tiga mutasi (Tabel 3).

Tabel 3. Posisi, Jenis dan Jumlah Mutasi Daerah HV1 mtDNA

No	Kode Sampel	Jenis Kelamin	Jumlah Mutasi
1	NB23	T16140C; 16155.D; A16183C; T16189C; 16193.1C	5
2	NB24	T16249C; C16286T; T16288C	3
3	NB25	G16129A; T16172C; C16294T;	5
4	NB26	T16304C; T16362C G16129A; T16172C; C16223T; C16234T;	6
5	NB28	C16290T; A16312G A16062C; T16063C; A16070G;	8
6	NB29	A16074C; G16129A; T16172C; C16301T; T16304C C16223T;	3
7	NB30	C16261T; T16362C T16172C; T16173C;	5
8	NB31	C16278T; T16311C A16062C; T16063C; A16070G; A160704C; 16087.D; T16136C;	9
		A16183C; T16189C; 16193.1C	

No	Kode Sampel	Jenis Kelamin	Jumlah Mutasi
9	NB32	T16189C; C16223T; T16298C; C16327T	4

Jenis mutasi yang didapat sangat beragam, yaitu mutasi substitusi transisi, substitusi transversi, insersi dan delesi. Mutasi transisi merupakan jenis mutasi yang paling banyak ditemukan, hal ini diduga karena adanya kemiripan struktur diantara basa dalam satu kelompok penyusun nukleotida (Tabel 4). Mutasi transisi disebabkan oleh pergantian suatu basa oleh basa lain yang sejenis atau dalam satu kelompok, seperti adenin oleh guanin dan timin oleh cytosine, atau sebaliknya. Secara keseluruhan, mutasi dapat terjadi akibat kesalahan pada saat proses replikasi, faktor geografi, iklim, asupan nutrisi ataupun akibat dari mutagen seperti ROS yang merupakan hasil samping dari proses metabolisme sel.

**Tabel 4. Klasifikasi Berdasarkan Jenis Mutasi**

Jenis Mutasi	Posisi
Substitusi Transisi	T16063C; A16070G; T16086C; G16129A; T16136C; T16140C; T16172C; T16173C; T16189C; T161249C; C16261T; C16278T; C16286T; T16288C; C16233T; C16234T; C16290T; C16294T; T16298C; C16301T; T16304C; T16311C; C16327T; T16362C; A16312G
Substitusi Transversi	A16062C; A16074C; A16183C
Insersi	16193.1C
Delesi	16087.D; 16155.D

Dari hasil analisis mutasi yang terjadi pada sampel NB23 dan NB31, diketahui bahwa kedua sampel mengalami mutasi T16189C. Mutasi T16189C juga ditemukan pada penelitian Gumilar, dkk. [5] pada populasi Nusa Tenggara Timur dan merupakan mutasi yang memiliki frekuensi tertinggi. Mutasi ini umumnya menyebabkan terjadinya rangkaian poli-C. Jumlah rangkaian poli-C bervariasi tergantung dari mutasi-mutasi yang terjadi di sekitar urutan nukleotida 16181-16193. Pada sampel NB23 dan NB318, selain ditemukan mutasi transisi T16189C yang menyebabkan rangkaian poli-C juga ditemukan pula mutasi transversi A16183C dan mutasi insersi satu basa C pada posisi 16193 yang menyebabkan terbentuknya pemanjangan rangkaian poli-C. Kedua sampel mengalami rangkaian poli-C dengan jumlah rangkaian yang sama yaitu 12C.

Dari sembilan sampel ditemukan mutasi yang memiliki frekuensi tertinggi yang muncul pada empat sampel, yaitu mutasi transisi basa timin menjadi basa sitosin pada posisi nukleotida 16172 dan mutasi sitosin menjadi timin pada posisi 16223. Mutasi T16172C terjadi pada sampel NB25, NB26, NB28 dan NB29, akan tetapi mutasi ini tidak

ditemukan pada data sekunder hasil penelitian terdahulu pada suku Bima-Dompu tetapi ditemukan pada suku Sunda dan data publikasi GenBank sehingga tidak dapat disimpulkan sebagai mutasi spesifik suku Bima-Dompu Nusa Tenggara Barat.

Mutasi C16223T juga tidak dapat dikatakan sebagai mutasi yang spesifik karena mutasi ini sudah banyak ditemukan oleh peneliti lain pada manusia Indonesia dari suku atau daerah yang berbeda, yaitu ditemukan pada individu suku Sunda [7], Nusa Tenggara [8], serta suku Bali [4]. Mutasi ini juga banyak ditemukan pada populasi Jepang dengan 62,5% dari 140 sampel hasil penelitian Tsutsumi dkk. [3]. Dengan demikian dapat disampaikan bahwa mutasi C16223T merupakan mutasi yang banyak ditemukan pada sampel Asia dan merupakan mutasi khas pada etnis Asia.

Sementara itu, berdasarkan hasil perbandingan urutan nukleotida daerah HVI mtDNA suku BIMA-DOMPU dengan database MITOMAP (Oktober 2017), diperoleh tiga mutasi yang belum dipublikasikan, yaitu mutasi A16062C, A16087.D, dan A16155.D. Mutasi A16062C dapat dijadikan sebagai kandidat varian mutasi spesifik pada suku Bima-Dompu disebabkan frekuensinya yang lebih tinggi dari dua mutasi baru yang lain.

#### 4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil perbandingan antara urutan nukleotida sampel dengan urutan rCRS, diperoleh total 31 jenis-posisi mutasi pada sembilan sampel yang diteliti. Terdapat dua mutasi dengan frekuensi tertinggi yaitu mutasi substitusi transisi basa timin menjadi basa sitosin pada posisi 16223 (T16223C) dan timin menjadi sitosin pada posisi 16172 (T16172C). Berdasarkan hasil perbandingan dengan database MITOMAP, diperoleh tiga mutasi yang belum dipublikasikan, yaitu mutasi A16062C, A16087.D, dan A16155.D. Mutasi A16062C dapat dijadikan sebagai kandidat varian mutasi spesifik pada suku Bima-Dompu disebabkan frekuensinya yang lebih tinggi dibandingkan mutasi baru yang lain.

#### DAFTAR PUSTAKA

- [1] Y.B. Zhao, H.Y. Yang., X.W. Zhang dan G.Y. Chen, "Mutation in D-loop Region of Mitochondrial DNA in Gastric Cancer and its Significance," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 11, no 21, pp. 3304-3306, 2005.
- [2] S. Anderson, A.T. Bankier, B.G. Barrrel, M.H. de Bruijn, A.R. Coulson, J. Drouin, IC. Eperon, D.P. Nierlich, B.A. Roe, F. Sanger, P.H. Schreier, A.J. Smith, R. Staden dan I.G. Young, "Sequence and organization of the Human Mitochondrial Genome". *Nature*, vol. 290, no. 5806, pp. 457-465, 1981
- [3] H. Tsutsumi, T. Komuro, R. Mukoyama dan H. Nogami, "Hypervariable Region Structure and Polimorphism of

- Chemica Isola**, Volume x, Isu x, Bulan, 2xxx, x-x  
mtDNA From Dental Pulp and a Family Analysis,”  
*Journal of Oral Science*, vol.48, no. 3, pp. 145-52,  
2006.
- [4] K. Ratnayani, I.N. Wirajana dan A.A.I.A.M. Laksmiwati,  
“Analisis Variasi Nukleotida Daerah D-Loop DNA  
Mitokondria pada Satu Individu Suku Bali Normal,”  
*Jurnal Kimia*, vol. 1, no. 1, pp. 7-14, 2007.
- [5] G. Gumilar, A. Rezekyani, H.S.H. Munawaroh, “Profil  
Polimorfisme Urutan Nukleotida Daerah  
Hipervariabel I DNA Mitokondria Manusia Suku Ende  
Nusa Tenggara Timur,” *Jurnal Sains dan Teknologi  
Kimia*, vol. 2, no. 2, pp. 78-96, 2011.
- [6] R.M. Andrews, I. Kubacka, P.F. Chinnery, R.N.  
Lightowlers, D.M. Turnbull, D.M., dan N. Howell,  
“Reanalysis and Revision of The Cambridge Reference  
Sequence for Human Mitochondrial DNA,” *Nature  
Genetics*, vol. 23, no. 2, pp. 147, 1999.
- [7] G. Gumilar, R.I. Lestari dan H.S.H. Munawaroh, “Profil  
Genetik Daerah Hipervariabel I (HVI) DNA  
Mitokondria pada Populasi Dataran Tinggi,” *Jurnal  
Sains dan Teknologi Kimia*, vol. 4, no. 2, pp. 184-191,  
2013.
- [8] H.S.H. Munawaroh, G. Gumilar, D. Natalia, dan A.S.  
Noer, “Variasi Urutan Nukleotida Daerah D-Loop DNA  
Mitokondria Manusia pada Dua Populasi Asli Nusa  
Tenggara,” Seminar Nasional Kimia, 2004, pp. 440-  
446