

DISFUNGSI MITOKONDRIA DAN STRESS OKSIDATIF

Martha Ardiaria

Bagian Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Pendahuluan

Mitokondria merupakan organel penghasil energi dan terlibat dalam banyak fungsi vital sel seperti produksi ATP, regulasi ion Ca^{2+} intraseluler, produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan *scavenger*, regulasi apoptosis sel, dan aktivasi protease golongan kaspase.¹⁻³ Disfungsi mitokondria dan stress oksidatif dicurigai memegang peranan penting dalam proses penuaan, kanker, sindroma metabolik dan penyakit neurodegeneratif terkait proses penuaan. Banyak penelitian mengulas tentang fisiologi mitokondria dan keterkaitannya dengan komponen sindrom metabolik yaitu diabetes, obesitas, stroke dan hipertensi, dan penyakit jantung. Modifikasi gaya hidup diperlukan untuk menjaga homeostasis mitokondria.⁴⁻⁶

Struktur, fungsi dan patofisiologi mitokondria

Mitokondria merupakan organel sitoplasmik yang mempunyai membran ganda, dan memiliki DNANYA sendiri. Mitokondria memiliki peran kunci dalam homeostasis biokimia dalam tubuh sehingga dapat menentukan hidup atau matinya sel. Mitokondria menghasilkan ATP melalui 2 langkah penting yaitu: 1) oksidasi NADH atau FADH₂ melalui glikolisis, siklus TCA atau b oksidasi asam lemak, atau 2) fosforilasi oksidatif. Keseluruhan proses tersebut diregulasi oleh kompleks faktor transkripsi pada mitokondria.⁷⁻¹²

Mitokondria memiliki membran interspasial yang terletak diantara membran luar dan dalam. Membran luar dan interspasial relatif lebih permeabel dibandingkan membran dalam. Membran dalam menjadi tempat melekatnya enzim yang dibutuhkan dalam proses rantai transport pernapasan elektron. Membran dalam berfungsi melindungi matriks mitokondria, dimana elektron yang dihasilkan dalam proses TCA akan menjalankan proses selanjutnya untuk menghasilkan ATP. Sebagian besar energi yang dihasilkan oleh tubuh, hampir sebesar 90%, diproduksi oleh mitokondria dalam bentuk ATP melalui proses siklus TCA dan rantai transport elektron.^{7,8,10}

Rantai transport elektron pada mitokondria tersusun dari lima kompleks enzim multi-subunit, yang dinamai kompleks I, II, III, IV dan V. Kompleks tersebut terletak pada membran dalam. Elektron yang didonasikan koenim NADH dan FADH pada siklus TCA diterima dan

ditransfer ke komponen transport elektron pada kompleks I (NADH ubiquinone reduktase) atau kompleks II (Suksinat dehydrogenase), dan dilanjutkan ke kompleks III (Ubiquinol-sitokrom c reduktase), kompleks IV (Sitokrom c oksidase) dan akhirnya mentransfer oksigen ke kompleks V (ATP sintase). Transfer elektron pada kompleks tersebut diimbangi dengan transport elektron di sepanjang membran dalam menyebabkan terjadinya gradien elektrokimia yang menghasilkan ATP.¹⁰ Mitokondria secara terus menerus melakukan metabolisme oksigen dan menghasilkan ROS. Entah disengaja atau tidak, aliran elektron pada sistem tersebut merupakan proses yang tidak sempurna, dimana 0,4-4% oksigen yang dikonsumsi mitokondria tidak tuntas tereduksi dan menyebabkan terbentuknya ROS, salah satunya berupa anion superoksida, yang dianggap sebagai ROS primer.⁵⁻¹² Produksi anion superoksida yang berlebihan dan interaksinya dengan gugus lain akan menghasilkan ROS sekunder. Interaksi antara radikal hidroksil dengan molekul DNA akan merusak basa nitrogen, purin, pirimidin, dan rangka deoksiribosa.¹⁰⁻¹⁵ Produksi ROS yang berlebihan juga akan merusak komponen mitokondria seperti protein/enzim, membran, dan DNA yang berakibat gangguan pembentukan ATP serta fungsi esensial lainnya. Spesies radikal bebas lain yang dihasilkan adalah nitrit oksida (NO) dan spesies nitrogen reaktif (RNS). Sebagian besar protein seluler dan glutathion mengalami nitrasasi yang diinduksi oleh RNS. Radikal bebas merupakan hasil yang tak bisa dihindari dari semua proses biokimia dan akan selalu diproduksi oleh tubuh. Sel memiliki beberapa cara untuk mengatasi kerusakan oksidatif yang diinduksi oleh ROS, baik dengan cara mengurangi produksi radikal bebas atau dengan cara *scavenging* menggunakan antioksidan dengan mekanisme enzimatik atau nonenzimatik.⁵⁻¹⁵

Sistem enzimatik melibatkan berbagai enzim antioksidan seperti superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT), glutathion reduktase (GR) dan glutathion peroksidase (GPx). Mekanisme nonenzimatik melibatkan antioksidan seperti vitamin E, vitamin C, glutathion (GSH), karetonoid dan flavonoid. Dalam kondisi normal, produksi ROS terbatas di dalam mitokondria untuk mencegah kerusakan oksidatif pada organel melalui mekanisme enzimatik dan nonenzimatik. Jika pertahanan antioksidan telah mencapai batas maksimalnya, produksi ROS yang berlebihan akan menyebabkan kerusakan oksidatif pada protein, DNA dan lemak pada mitokondria. Hal ini mengakibatkan gangguan pada fungsi enzimatik mitokondria dan menyebabkan gangguan fungsi mitokondria, berkurangnya biogenesis mitokondria dan berbagai macam kondisi patologis seperti proses penuaan, penyakit metabolik dan neurodegeneratif.

Stress oksidatif dan disfungsi mitokondria

Stress oksidatif merupakan ketidakseimbangan antara produksi ROS dan antioksidan, dimana efek merusak ROS lebih kuat dibanding kekuatan antioksidan untuk menetralkannya. Disfungsi mitokondria adalah kondisi yang ditandai dengan gangguan biogenesis mitokondria, perubahan potensial membran, berkurangnya jumlah mitokondria, serta perubahan aktivitas oksidatif protein karena akumulasi ROS pada sel dan jaringan.¹⁰⁻²⁰ Metabolisme oksigen menghasilkan ROS, dan mitokondria merupakan sumber ROS yang signifikan pada sebagian besar sel mamalia. Disfungsi mitokondria secara primer diinduksi oleh ROS yang berinteraksi dengan komponen mitokondria dan sel seperti DNA, protein, lipid, dan molekul lain.¹⁸⁻²⁰ Sindrom metabolik merupakan sekumpulan kondisi patologis berupa obesitas, tekanan darah tinggi, peningkatan kadar trigliserida dan kolesterol. Disfungsi mitokondria terbukti terlibat dalam patofisiologi terjadinya diabetes tipe 2, obesitas, dislipidemia, dan penyakit kardiovaskuler. Ketidakseimbangan energi berakibat pada gangguan fungsi sel yang dianggap sebagai biang keladi terjadinya sindrom metabolik. Peningkatan kadar gula akan memicu produksi ROS. Jalur signal insulin akan mengalami hambatan dengan adanya akumulasi lemak dan asam lemak bebas (FFA) yang juga berperan dalam kejadian sindrom metabolik. Resistensi insulin yang merupakan faktor penyebab sindroma metabolik juga dapat disebabkan karena proses penuaan, perubahan biogenesis mitokondria, penurunan kapasitas antioksidan, serta faktor genetik.¹⁰⁻²⁰

Disfungsi mitokondria dan resistensi insulin (RI)

Resistensi insulin (RI) ditandai dengan penurunan kapasitas sel untuk merespon insulin. Faktor risiko RI diantaranya adalah penuaan, kurangnya aktivitas fisik, obesitas abdominal, dan stress. Stress oksidatif yang dipicu oleh penumpukan ROS pada mitokondria terbukti berperan dalam kejadian RI serta berbagai penyakit metabolik lainnya seperti diabetes, obesitas, penyakit kardiovaskuler dan neurodegeneratif. Belum dapat dipastikan apakah penyebab primer disfungsi mitokondria adalah keadaan RI atau sebaliknya. Berbagai penelitian menunjukkan adanya hubungan antara disfungsi mitokondria dengan RI di berbagai jaringan tubuh. Gangguan fungsi mitokondria di otot rangka menyebabkan penurunan sintesis ATP, dan peningkatan produksi ROS menyebabkan RI dan obesitas. Peningkatan kadar gula memicu produksi ROS berlebihan yang menyebabkan gangguan morfologi mitokondria. Inhibisi signal insulin menyebabkan akumulasi lipid dan asam lemak bebas (FFA) yang menyebabkan RI dan sindrom metabolik. Temuan tersebut menegaskan

bahwa penurunan fungsi oksidatif mitokondria khususnya pada otot rangka menyebabkan akumulasi lipid dan RI. Penurunan oksidasi asam lemak mengakibatkan inhibisi signal insulin yang menyebabkan resistensi insulin dan FFA serta menurunkan kapasitas oksidatif mitokondria dan sintesis ATP pada model obes dan IR. Disfungsi mitokondria menghambat jalur signal insulin melalui produksi ROS yang berlebihan dan mengganggu oksidasi asetil KoA, yang berakibat pada penumpukan lemak dan diasilgliserol.¹⁰⁻²⁰

Diabetes dan disfungsi mitokondria

Banyak penelitian telah dilakukan terkait faktor lingkungan dan genetik pada patofisiologi diabetes tipe 2, namun penyebab pasti belum dapat ditentukan. Penelitian terbaru menyatakan bahwa dinamika mitokondria yang tidak normal dan produksi ROS berlebihan terkait dengan kejadian diabetes. Penelitian pada subyek obes dan diabetik menemukan bahwa peningkatan akumulasi massa lemak menyebabkan gangguan toleransi glukosa dan homeostasis lemak pada sel otot rangka. Peningkatan massa lemak menghambat kerja insulin melalui penurunan jumlah transporter tipe 4 (GLUT 4), peningkatan asam lemak dan molekul lain. Penurunan respon insulin pada berbagai sel menyebabkan akumulasi glukosa yang berujung pada hiperglikemia kronik. Disfungsi mitokondria yang terkait dengan patofisiologi diabetes tipe 2 adalah penurunan respirasi mitokondria, produksi ATP, densitas mitokondria dan ekspresi mRNA.

Obesitas dan disfungsi mitokondria

Obesitas merupakan masalah kesehatan global utama dan komponen fundamental dalam pathogenesis sindrom metabolik. Terjadi peningkatan produksi ROS pada jaringan adipose yang mengalami perubahan aktivitas NADPH oksidase dan enzim antioksidatif lain pada mencit obes. Obesitas abdominal telah diketahui terkait dengan defek biogenesis mitokondria yang ditandai dengan disfungsi mitokondria, gangguan metabolisme oksidatif, penurunan ekspresi gen mitokondrial dan produksi ATP pada rodent dan manusia. 5-20

Penyakit kardiovaskuler dan disfungsi mitokondria

Penyakit kardiovaskuler meliputi aterosklerosis, kardiomiopati, hipertrofi jantung merupakan penyebab kematian tertinggi di dunia. Stress oksidatif terkait dengan peningkatan kerusakan mtDNA pada pasien CAD. Penghasil ROS pada jantung adalah miosit, sel endotel, dan netrofil. Peningkatan ROS menyebabkan jejas seluler dan penurunan kapasitas antioksidan yang berakibat pada gangguan fungsi mitokondria dan kerusakan mtDNA, disfungsi endotel,

dan perubahan ekspresi gen. Penurunan kapasitas oksidatif mitokondria menyebabkan gangguan fungsi jantung. Produksi ROS berlebihan secara langsung mengganggu kinerja otot jantung. Penelitian terbaru menunjukkan peranan ROS, sitokin pro inflamasi, perubahan biogenesis mitokondria dan kerusakan mtDNA, perubahan struktur dan morfologi mitokondria berperan dalam perjalanan penyakit jantung.⁵⁻²⁰

Simpulan

Mitokondria merupakan organel sitoplasmik yang berperan dalam menentukan hidup matinya sel. Fungsi utama mitokondria adalah produksi ATP dan melakukan berbagai proses seluler yang meliputi metabolisme energi, menghasilkan ROS dan homeostasis Ca. Perubahan struktur dan fungsi mitokondria dilaporkan terjadi pada proses penuaan, kanker, sindrom metabolik yang mencakup komponen stroke, iskemia, prediabetes, diabetes, obesitas, hipertensi, dislipidemia, penyakit jantung dan neurodegeneratif. Studi menunjukkan bahwa ketidaknormalan mitokondria yang meliputi gangguan dinamika mitokondria, defek pada biogenesis mitokondria, disfungsi mitokondria, dan stress oksidatif secara primer terlibat dalam patogenesis sindrom metabolik.

Referensi

- [1] Kim J.A, Kim Y, Wei J.R. Sowers, Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance, *Circ. Res.* 102 (2008) 401–414.
- [2] Halliwell B, Gutteridge J.M.C. *Free Radicals in Biology and Medicine*, fourth ed. Oxford University Press, Oxford, 2007.
- [3] Chistiakov DA, Sobenin IA, Revin VV, Orekhov AN, Bobryshev YV. Mitochondrial aging and age-related dysfunction of mitochondria, *Biomed. Res. Int.* (2014) 238463.
- [4] Halliwell B, Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life, *Plant Physiol.* 141 (2006) 312–322.
- [5] Finkel T, Holbrook N., Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing, *Nature* 408 (2000) 239–247.
- [6] Dhalla NS, Temsah RM, Netticadan T. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases, *J. Hypertens.* 18 (2000) 655–673.
- [7] Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease, *Clin. Chem.* 52 (2006) 601–623.
- [8] Jenner P. Oxidative stress in Parkinson's disease, *Ann. Neurol.* 53 (Suppl. 3) (2003) (S26-36; discussion S36-28).
- [9] Zhao Y, Zhao B. Oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease, *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2013 (2013) 316523.
- [10] Sayre LM, Smith MA, Perry G. Chemistry and biochemistry of oxidative stress in neurodegenerative disease, *Curr. Med. Chem.* 8 (2001) 721–738.
- [11] Niedzielska E, Smaga I, Gawlik M, Moniczewski A, Stankowicz P, Pera J, et al. Oxidative stress in neurodegenerative diseases, *Mol. Neurobiol.* (2015).

- [12] Barnham KJ, Masters CL, Bush AI. Neurodegenerative diseases and oxidative stress, *Nat. Rev. Drug Discov.* 3 (2004) 205–214.
- [13] Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 301 (2011) H2181–H2190.
- [14] Park K, Gross M, Lee DH, Holvoet P, Himes JJ, Shikany JM, et al. Oxidative stress and insulin resistance: the coronary artery risk development in young adults study, *Diabetes Care* 32 (2009) 1302–1307.
- [15] Thanan R, Oikawa S, Hiraku Y, Ohnishi S, Ma N, Pinlaor S, et al. Oxidative stress and its significant roles in neurodegenerative diseases and cancer, *Int. J. Mol. Sci.* 16 (2015) 193–217.
- [16] Roberts CK, Sindhu KK. Oxidative stress and metabolic syndrome, *Life Sci.* 84 (2009) 705–712.
- [17] Schwarz PE, Reimann M, Li J, Bergmann A, Licinio J, Wong ML, et al. The metabolic syndrome - a global challenge for prevention, *Horm. Metab. Res.* 39 (2007) 777–780.
- [18] Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 28 (2008) 629–636.
- [19] Pan WH, Yeh WT, Weng LC. Epidemiology of metabolic syndrome in Asia, *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 17 (Suppl. 1) (2008) 37–42.
- [20] Pollex RL, Hegele RA. Genetic determinants of the metabolic syndrome, *Nat Clin Pract Cardiovasc. Med.* 3 (2006) 482–489.