

# **Kerusakan Mitokhondria Sebagai Penanda Penyakit Alzheimer**

Arief Budi Yulianti

D86.0.046/0409076001



Bagian Biologi Medik dan Histologi,  
Fakultas Kedokteran, Unisba

2016

## 1. **Pendahuluan.**

### 1.1. **Latar Belakang.**

Alzheimer adalah suatu penyakit neurodegeneratif yang ditandai dengan penurunan secara progresif kemampuan kognitif dan diikuti dengan kehilangan memori atau lupa. Lokasi di otak yang sering mengalami kerusakan adalah *basal forebrain*, *amygdaloid body*, *hippocampus*, *entorhinal cortex*, *neocortex* dan *brain stem nuclei*. Penyakit Alzheimer ini berhubungan dengan usia dan hanya 5 % yang berhubungan dengan kelainan genetik ( Paribar, MS dan Brewer,G.J, 2006).

Neurodegeneratif pada Alzheimer merupakan akumulatif dari kesalahan pelipatan protein, ketidakberfungsian sistem *ubiquitin proteasome*, reaksi *excitotoxic*, proses oksidasi dan *stress nitrosative*, kerusakan mitokondria, kerusakan sinapsis, perubahan homeostatis ion metal, kerusakan sistem transport pada akson dan dendrit dan *chaperones* yang tidak bekerja dengan baik. Pada pemeriksaan postmortem penderita Alzheimer, ditemukan amyloid  $\beta$  ( $A\beta$ ), merupakan rantai polipeptida yang mengandung *neuritic plaques* dan *neurofibril intracellular* yang kusut, yang menyebabkan kehilangan sinapsis di daerah tersebut. Amyloid  $\beta$  yang terakumulasi didalam plak merupakan polipeptida yang mengandung 39 – 42 asam amino, merupakan produk proteolitik dari *Amyloid Precursor Protein* (APP). Akumulasi amyloid  $\beta$  pada sel-sel otak menjadi titik awal terjadinya proses neurodegeneratif, yang mengakibatkan penghambatan fungsi mitokondria sebagai *cascade* dari kegagalan mitoenergetik ( Paribar, MS dan Brewer,G.J, 2006).

Pathomekanisme penyakit Alzheimer menjadi tidak dapat tergambarkan dengan baik, beberapa hipotesis terfokus pada terakumulasinya amyloid, tau phosphorilasi, stress oksidatif, disregulasi ion-ion metal dan inflamasi. Walaupun demikian belum ada bukti yang jelas, yang dapat menerangkan proses terjadinya Alzheimer dan hubungan satu hipotesis dengan hipotesis yang lain

Dengan suatu pemikiran awal, bahwa *cascade* pathophysiologi suatu penyakit adalah disregulasi metabolisme mitokondria. Hal ini akan menyebabkan abnormalitas proses oksidasi, munculnya radikal bebas, yang merupakan proses awal terjadinya patologis. Paper ini akan difokuskan pada proses metabolisme yang terjadi di mitokondria yang berhubungan dengan penyakit Alzheimer.

## **1.2. Rumusan Masalah**

1. Apakah proses metabolisme yang terjadi di mitokondria dapat menerangkan pathophysiologi penyakit Alzheimer.
2. Bagaimana proses neurodegeneratif pada penyakit Alzheimer.

## **1.3. Tujuan.**

1. Menentukan fungsi mitokondria sebagai penanda penyakit Alzheimer
2. Menentukan proses neurodegeneratif pada penyakit Alzheimer

## **2. Tinjauan Pustaka**

### **2.1. Mitokondria.**

Mitokondria merupakan organel, yang cukup besar, sehingga dapat dilihat dengan menggunakan mikroskop cahaya, tetapi untuk melihat lebih detail harus menggunakan mikroskop elektron. Mitokondria terdapat pada sel eukariot dan menempati 25 % sitoplasma. Bentuknya oval, dibatasi oleh membran luar yang terdiri dari 50 % lipid dan 50 % protein dan membran dalam yang membentuk krista terdiri dari 20 % lipid dan 80 % protein. Kedua membran ini menyebabkan mitokondria terbagi dalam dua kompartemen, pertama ruang intermembran, yang berada antara membran luar dan membran dalam, kedua matriks yang berada di dalam mitokondria yang dibatasi oleh membran dalam (Gambar 1)

### Mitochondria Structural Features

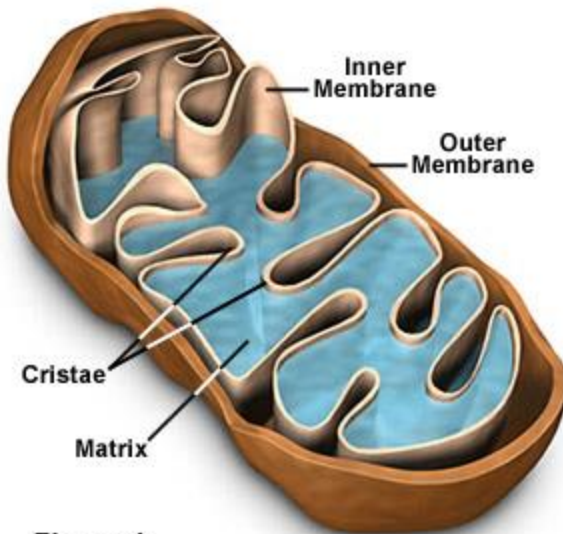


Figure 1

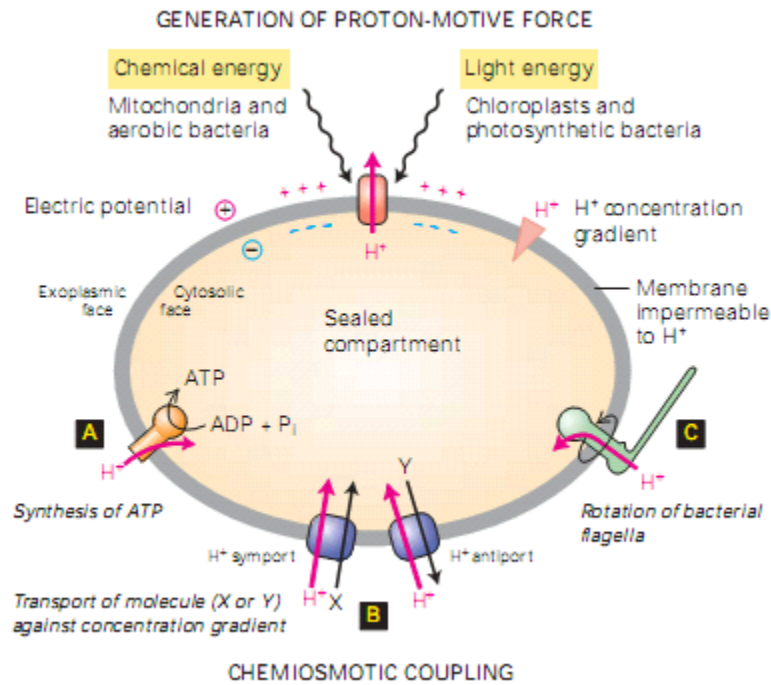
Gambar 1. Struktur mitokondria

Membran luar mempunyai protein transmembran yang disebut porin, yang dapat melalukan ion dan molekul kecil yang berukuran kurang lebih 50 Da. Membran dalam bersifat impermeabel terhadap ion ataupun molekul kecil. Pada membran dalam banyak terdapat partikel protein transmembran, antara lain FoF1 kompleks yang peran dalam sintesa ATP, NADH yang dapat mentransfer elektron yang berasal dari oksigen dan protein karier – protein karier lainnya.

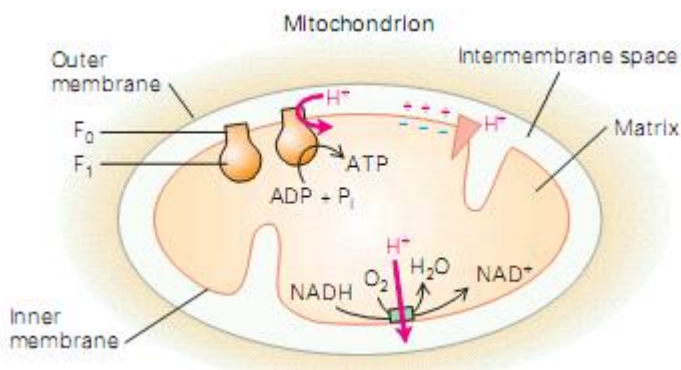
Dalam oksidasi aerob, asam lemak dan gula terutama glukosa dimetabolisma menjadi air ( $H_2O$ ) dan karbondioksida ( $CO_2$ ) dan energi yang dihasilkan dalam bentuk ATP (*Adenosine Tree Phosphate*). Pembentukan ATP ini melalui step yang panjang, step awal adalah oksidasi glukosa yang disebut glikolisis dan terjadi di sitosol. Step akhir adalah proses oksidasi, membutuhkan oksigen.terjadi di mitokondria.

Sintesa ATP dari ADP dan  $P_i$  melalui proses yang disebut *chemiosmosis* atau *chemiosmotic couple*, ada dua prinsip dasar dalam proses ini pertama adalah gradient konsentrasi proton ( $H^+$ ) dan potensial elektrik membran, yang disebut *proton motive force*, yang mendorong

terjadinya ATP (Gambar 2). Chemiosmosis dapat terjadi bila membran impermeabel terhadap proton, sehingga *proton motive force* akan mendorong secara bertahap elektron dari energi tinggi ke energi rendah melalui membran yang terikat dengan *electron carrier* (Gambar 3)



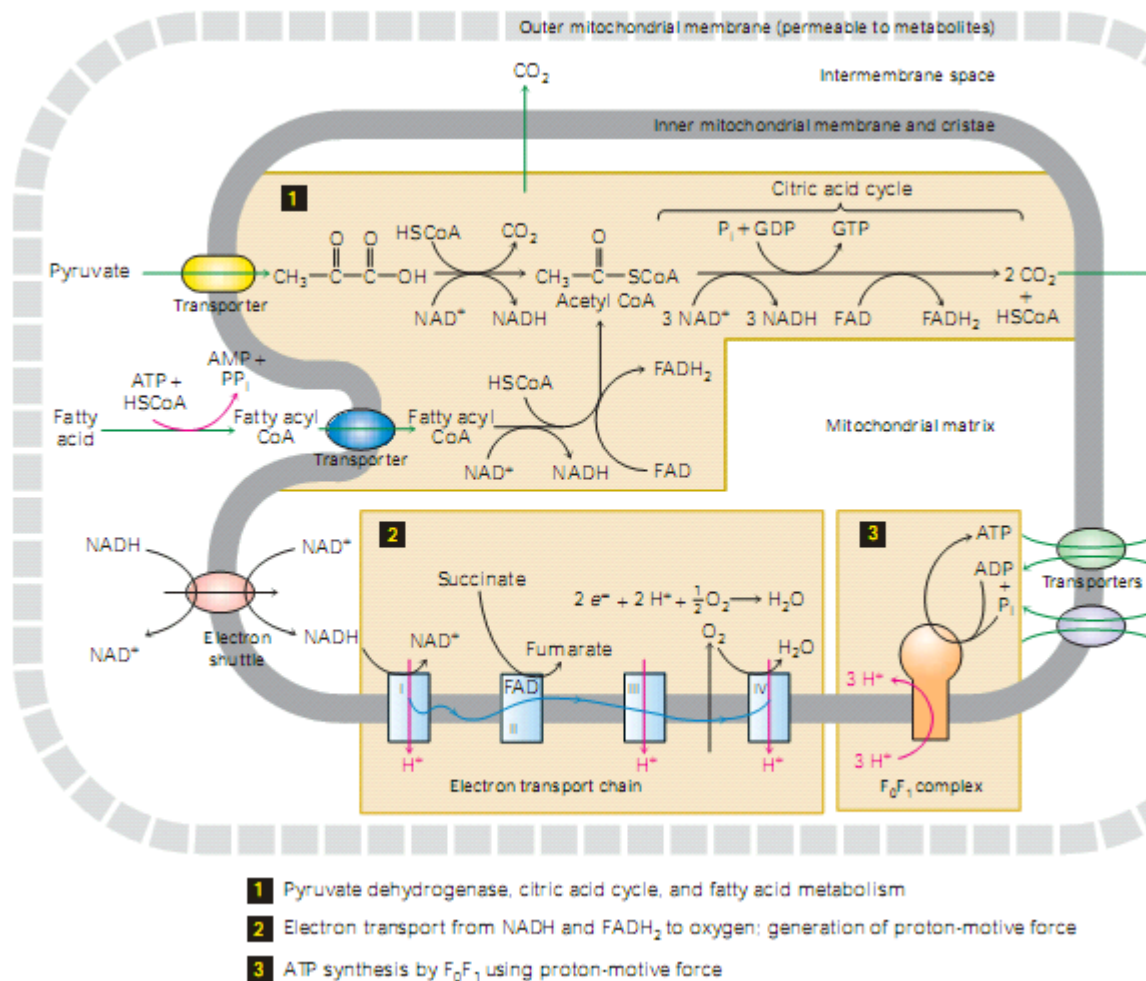
Gambar 2. *Chemiosmotic couple* hanya terjadi pada kompartemen yang impermeabel terhadap proton



Gambar 3. Sintesa ATP pada mitokondria

Membran dalam, krista dan matriks pada mitokondria adalah area terjadinya proses oksidasi dari asam piruvat dan asam lemak menjadi air dan karbondioksida, juga terjadi sintesa ATP dari ADP dan Pi. Proses ini terjadi secara bertahap, tetapi dapat dikelompokkan menjadi tiga kelompok reaksi ( Gambar 4 ), yaitu

1. Oksidasi asam piruvat dan asam lemak menjadi  $\text{CO}_2$ , dengan mereduksi NAD menjadi NADH dan FAD menjadi  $\text{FADH}_2$ . Reaksi ini terjadi di matriks
2. Mentransfer elektron dari NADH dan  $\text{FADH}_2$  ke  $\text{O}_2$  dengan mengoksidasi *electron carier* NAD dan FAD. *Proton motive force* menyebabkan elektron mampu melalui membran dalam.
3. Energi yang tersimpan di *proton gradient electrochemical* digunakan untuk mensintesis ATP melalui kompleks FoF1 di membran dalam.



Gambar 4. Proses oksidasi yang terjadi di mitokondria.

## 2.2. Penyakit Alzheimer

Penyakit Alzheimer menyebabkan dementia pada usia tua dan penyebab kematian sesudah penyakit jantung, kanker dan stroke. Lebih dari 70 % demensia disebabkan oleh penyakit Alzheimer. Dari pemeriksaan otopsi pada penderita Alzheimer ditemukan amyloid plague, neurofibril yang kusut, kehilangan sinapsis dan atrofi otak pada daerah-daerah tertentu. Pengetahuan tentang pathophysiology penyakit Alzheimer masih parsial, tetapi secara umum dapat diterima adanya spesifik gen yang berperan menentukan onset penyakit

Alzheimer (Sisodia, S.S and Rudolph, E.T, 2007). Penyakit Alzheimer yang dipengaruhi gen hanya 5% dan gen-gen tersebut adalah APP, PSEN1 dan PSEN2.

### **2.3. Koenzim NAD**

Seperti sudah disebutkan diatas, bahwa membran dalam mitokondria adalah impermeabel terhadap proton, sehingga agar proton dapat menembus membran dalam mitokondria, diperlukan *electron carrier*, salah satunya adalah NAD dan NADH<sub>2</sub> yang sangat berperan dalam sintesa ATP dan NAD ini berada di dalam matriks mitokondria. Peran lain NAD adalah sebagai signal transduksi, transkripsi, DNA repair, metabolisme glutathione dan sistem NADPH depend thioredoxin, yang berperan dalam sistem antioksidan dan reaksi detoksifikasi

Aktivitas Sir2 deacetylase memerlukan koenzim NAD, pada manusia Sir2 ini mempunyai tujuh molekul yang membentuk domain SIRT 1 – 7. SIRT 1 terletak di nukleus dan berperan dalam kromosom remodeling, SIRT yang lain terletak di sitoplasma dan mitokondria. SIRT1 dan Sir 2 adalah protein deacetylase dan poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) dipengaruhi oleh aktifitas enzim *NAD dependent nuclear*. Diketahui protein deacetylase, SIRT melindungi degenerasi dari axon, sehingga penurunan NAD akan menstimulasi neurodegenerasi.

NAD mempunyai posisi kunci untuk mengontrol proses selular yang fundamental. Penyakit akut dan kronik neurodegeneratif sangat berhubungan dengan kehilangan NAD. Saat NAD menurun dengan cepat maka terjadi ROS dan Ca<sup>2+</sup> dapat dengan mudah melalui *permeability transition pore* (PTP), akibatnya terjadi stress oksidatif, menurunnya jumlah ADP dan ATP. Pada saat terjadi penghambatan proses posporilasi oksidatif, sel mengarah ke apoptosis.



### **3. Pembahasan.**

Dari uraian diatas dapat disimpulkan bahwa peran mitokondria sangat penting dalam kehidupan sel, disamping berperan dalam mensuplai energi yang dibutuhkan sel, juga ternyata berperan dalam signal transduksi, transkripsi dan DNA repair, sehingga bila terjadi kerusakan mitokondria maka menjadi stimulus untuk terjadi neurodegeneratif.

Mitokondria adalah organel yang mempunyai DNA sendiri. Pada manusia gen yang terlibat dalam mengkode protein mitokondria kurang lebih ada 1500 gen dan hanya 13 yang dikode oleh DNA mitokondria, selebihnya dikode oleh DNA nuklear. *Multiple point mutasi* terdapat pada *control region* untuk replikasi mtDNA di fibroblast. Dengan berjalannya usia mutasi semakin tinggi. Mutasi ini menyebabkan CNS abnormal dan terjadi *mitochondrial myopathy* dan menyebabkan progresif atau kronik penyakit degeneratif.

### **4. Penutup**

Pathomekanisme penyakit Alzheimer masih belum dapat digambarkan dengan baik, terutama hubungan dengan terbentuknya amyloid plaque dan neurofibril dengan menurunnya kerja mitokondria yang menstimulus terjadinya neurodegeneratif. Masih banyak yang harus dikaji lebih dalam, agar fakta-fakta yang masih parsial dapat dihubungkan dengan suatu mekanisme yang lebih baik.

Kerusakan mitokondria diawali dengan terganggunya koenzim NAD, akan berakibat pada protein SIRT dan Sir2, sehingga akan menstimulus penyakit neurodegeneratif dan sejalan dengan waktu akan terjadi penyakit Alzheimer.

## 5. **Daftar Pustaka.**

1. Beil, L. 2009. Feature Mitochondria Gone Bad. Problem in the cell's Energy factory power new ideas on Disease and Aging. Home/February 28<sup>th</sup>, Vol 175
2. Lodish, H, Berk, A, Zipursky, S.L, Mansudaira, P, Baltimore, D, Darnell, J, 2000. Molecular Cell Biology 4<sup>th</sup> ed. England : W.H. Freeman and Company. p : 171- 172
3. Murray, R.K., Granner, D.K., Mayer, P.A., Rodwell VW., 2003. Harper's Illustrated Biochemistry 26<sup>th</sup> ed. New York : McGraw-Hill. Company. P: 86 - 101
4. Paribar, M.S, Brewer, G.J. 2007. Mitochondrial failure in Alzheimer. J AJP Cell Physiology 292 : C8 – C23 p : 1 – 43
5. <http://www.benbest.com/lifeex/> Alzheimer. Html. Alzheimer's Disease : Molecular Mechanisms