



Biogenesis Mitokondria

Delima Engga Maretha

Universitas Islam Negeri Raden Fatah

Email: delimaenggamaretha_uin@radenfatah.ac.id

Abstrak

Mitokondria merupakan salah satu organel berperan penting dalam sistem organisme. Mitokondria memiliki fungsi yang beragam dan saling berhubungan, menghasilkan ATP, berperan pada proses biosintetik juga berkontribusi pada respons stres seluler seperti autofagi dan apoptosis. Mitokondria membentuk jaringan dinamis dan saling berhubungan yang terintegrasi erat dengan kompartemen seluler lainnya. Selain itu, fungsi mitokondria mempengaruhi fisiologi organisme dengan mengatur komunikasi antara sel dan jaringan. Oleh karena itu tidak mengherankan bahwa disfungsi mitokondria muncul sebagai faktor kunci dalam berbagai penyakit, termasuk gangguan neurodegeneratif dan metabolisme. Proses regenerasi sel mitokondria sangat mempengaruhi keberlangsungan dan fungsi mitokondria dalam kehidupan sel.

Latar belakang

Mitokondria dihasilkan oleh ekspresi gen pada genom inti dan mitokondria. Biogenesis mitokondria sangat plastis sebagai respons terhadap kebutuhan energi seluler, sinyal perkembangan, dan stimulus lingkungan. Target mekanisme jalur *rapamycin* (mTOR) mengatur biogenesis mitokondria untuk mengoordinasikan homeostasis energi dengan pertumbuhan sel. Translasi protein mitokondria pada membran luar memfasilitasi proses yang efisien dan dengan demikian memungkinkan biogenesis mitokondria yang luar biasa selama pertumbuhan dan proliferasi sel yang cepat. Translasi lokal juga memungkinkan sel untuk mempromosikan biogenesis mitokondria secara selektif berdasarkan stabilitas organel pada individu¹.

Biogenesis mitokondria dapat didefinisikan sebagai pertumbuhan dan pembelahan mitokondria yang sudah ada sebelumnya. Biogenesis mitokondria sangat penting untuk perkembangan dan diferensiasi, dan untuk pewarisan selektif, proses yang membatasi transmisi mutasi mtDNA yang berbahaya². Biogenesis mitokondria yang dideregulasi dapat



menyebabkan gangguan berat, termasuk berbagai penyakit neuromuskuler dan kegagalan reproduksi^{3,4}. Mitokondria adalah keturunan langsung dari *α-protobacteria endosymbiont* yang terbentuk di dalam sel inang. Karena asal bakterinya, mitokondria memiliki genomnya sendiri dan dapat menggandakan diri. Protein mitokondria dikodekan oleh inti dan genom mitokondria. MtDNA (DNA mitokondria) adalah molekul melingkar untai ganda kira-kira 16,5 kb yang mengandung 37 gen yang mengkode 13 subunit dari kompleks rantai transpor elektron I, III, IV dan V. Satu-satunya produk gen mitokondria lainnya adalah 22 tRNA (RNA transfer) dan dua rRNA (RNA ribosom) yang diperlukan untuk translasi saluran pernapasan. mRNA subunit dalam matriks mitokondria. Biogenesis mitokondria yang benar membutuhkan sintesis terkoordinasi. 1000–1500 protein dikodekan oleh genom inti dan disintesis pada ribosom sitosol⁵. Replikasi mtDNA, serta fusi dan fisi mitokondria, harus terkoordinasi². Biogenesis mitokondria dipengaruhi oleh tekanan lingkungan seperti olahraga, pembatasan kalori, suhu rendah, stres oksidatif, pembelahan sel, pembaruan (*renewal*), dan diferensiasi. Biogenesis mitokondria tidak hanya disertai dengan variasi jumlah, tetapi juga ukuran dan massa⁵.

Mitokondria terlibat dalam banyak fungsi sel esensial yang terkait dengan metabolisme sel dan homeostasis¹. Tidak mengherankan bahwa karakteristik mitokondria yang kurang optimal telah dikaitkan dengan peningkatan jumlah penyakit dan kondisi medis. Mitokondria juga dianggap penting untuk kinerja daya tahan, karena kandungan dan fungsi pernapasannya telah berkorelasi dengan konsumsi oksigen maksimal (VO_2 maks), kinerja, dan ambang laktat. Oleh karena itu, pemahaman yang lebih baik tentang bagaimana mitokondria beradaptasi dengan olahraga memiliki implikasi bagi kinerja kesehatan dan daya tahan. Disfungsi mitokondria adalah komponen penting dari berbagai penyakit yang terkait dengan penuaan, seperti diabetes tipe 2 dan penyakit Alzheimer¹.

PGC-1 α (*peroxisome-proliferator-activated receptor gamma co-activator-1 α*) adalah faktor regulasi ko-transkripsi yang menginduksi biogenesis mitokondria dengan mengaktifkan faktor transkripsi yang berbeda, termasuk *nuclear respiratory 1* dan *nuclear respiratory 2*, yang mengaktifkan faktor transkripsi mitokondria. Yang terakhir mendorong transkripsi dan replikasi DNA mitokondria. PGC-1 α sendiri diatur oleh beberapa faktor berbeda yang terlibat dalam biogenesis mitokondria. AMPK (*AMP-activated protein kinase*) adalah yang paling penting. AMPK bertindak sebagai sensor energi sel dan bekerja sebagai



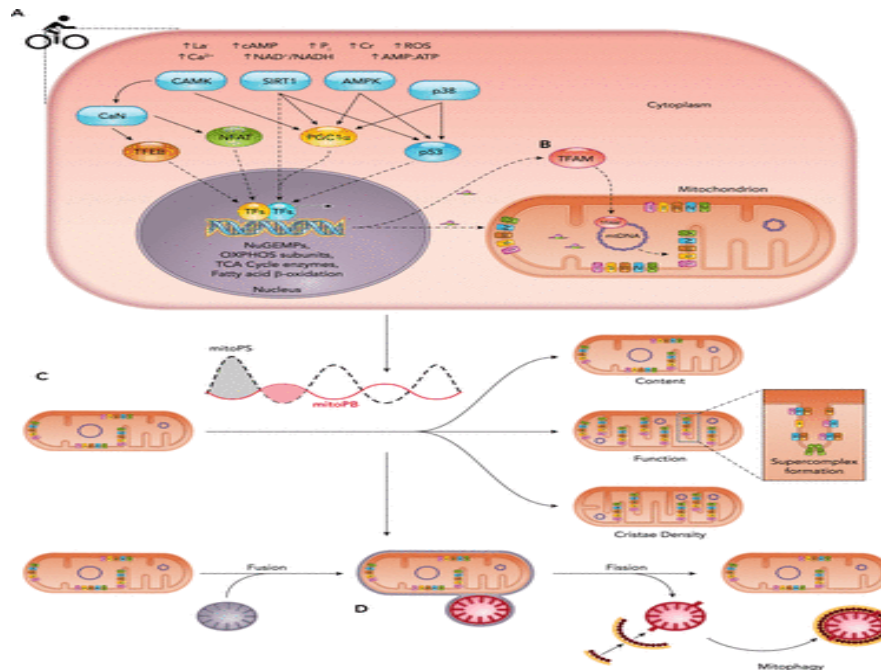
pengatur utama biogenesis mitokondria. Aktivitas AMPK telah terbukti menurun seiring bertambahnya usia, yang dapat berkontribusi pada penurunan biogenesis mitokondria dan fungsi dengan penuaan. Mengingat peran potensial penting dari disfungsi mitokondria dalam patogenesis berbagai penyakit dan dalam proses penuaan, memahami mekanisme molekuler yang mengatur biogenesis dan fungsi mitokondria dapat memberikan target terapeutik baru yang berpotensi penting⁶.

Biogenesis mitokondria

Biogenesis mitokondria sebagai "pembuatan komponen baru dari retikulum mitokondria". Meskipun demikian, belum ada konsensus tentang bagaimana mengukur biogenesis mitokondria. Telah disarankan bahwa biogenesis mitokondria dapat dinilai paling baik dengan mengukur laju sintesis protein mitokondria (mitoPS). Namun, hubungan antara perubahan mitoPS dan perubahan berikutnya dalam konten mitokondria (dan/atau fungsi pernapasan) masih harus dibangun; hubungan ini tidak dapat diasumsikan, terutama karena peningkatan sintesis protein otot (MPS) setelah satu sesi latihan ketahanan tidak berkorelasi dengan perubahan selanjutnya dalam ukuran otot sebagai respons terhadap sesi latihan ketahanan berulang (yaitu, latihan olahraga). Sebelum mitoPS dapat diadopsi sebagai ukuran terbaik dari biogenesis mitokondria, perlu untuk menetapkan apakah perubahan yang disebabkan oleh latihan dalam mitoPS dapat memberikan informasi kuantitatif atau kualitatif tentang perubahan yang dipicu oleh latihan selanjutnya dalam retikulum mitokondria¹.

Perubahan mitoPS terjadi bersamaan dengan proses renovasi mitokondria (fusi dan fisi mitokondria)⁷ serta peristiwa katabolik seperti pemecahan protein mitokondria (mitoPB), mitofagi⁸ dan apoptosis⁹(GAMBAR 1). Dengan demikian, mengukur hanya laju sintesis global protein mitokondria tidak memberikan informasi tentang pemodelan ulang mitokondria atau perubahan dalam kandungan mitokondria (produk dari mitoPS dan mitoPB), fungsi mekanisme seluler pada mitokondria, atau aspek kualitas mitokondria lainnya, seperti kerapatan krista atau pembentukan superkompleks. Selain itu, meskipun penting untuk menilai perubahan yang disebabkan oleh latihan dalam mitoPS, yang menunjukkan bahwa biogenesis mitokondria telah diaktifkan, para peneliti harus mempertimbangkan untuk memasukkan penilaian komprehensif dari perubahan yang dipicu oleh pelatihan dalam konten mitokondria, struktur, kualitas, dan fungsi pernapasan untuk diterapkan. Hasil biogenesis mitokondria dalam

konteks untuk memperluas pengetahuan tentang mekanisme yang mengarah ke biogenesis mitokondria yang diinduksi oleh olahraga, pengukuran perubahan ekspresi gen, serta protein dan faktor transkripsi yang memediasi proses molekuler ini, harus dimasukkan jika memungkinkan^{10,11}.



Gambar 1

Gambaran skematis dari efek latihan intensitas tinggi dan pelatihan pada adaptasi mitokondria¹

a : satu sesi latihan intensitas tinggi meningkatkan konsentrasi sitosol dari beberapa metabolit, yang memulai serangkaian peristiwa pensinyalan di berbagai jalur, yang mengarah ke ekspresi regulasi gen yang mengkode protein untuk biogenesis mitokondria, oksidasi asam lemak, siklus Krebs, dan fosforilasi oksidatif. Ini difasilitasi oleh faktor transkripsi, ko-aktivator transkripsi, dan regulator transkripsi, yang mentranslokasi (garis putus-putus) ke dalam nukleus untuk memodulasi ekspresi gen.

b : faktor transkripsi mitokondria dan protein lain yang dikodekan di dalam nukleus berpindah ke mitokondria di mana mereka mempengaruhi ekspresi gen mitokondria atau dimasukkan ke dalam mitokondria.

c : latihan intensitas tinggi secara sementara meningkatkan sintesis protein mitokondria (mitoPS). Stimulasi mitoPS yang berulang melalui pelatihan, ditambah dengan peningkatan



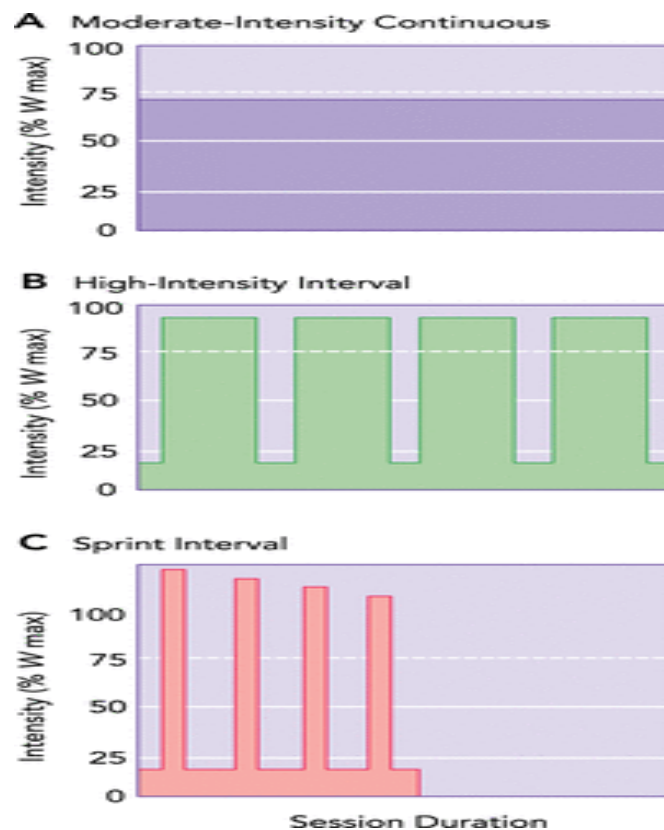
fusi dan fisi, mengarah pada perluasan dan pembentukan ulang retikulum mitokondria, terbukti melalui perubahan dalam kandungan, fungsi, dan kepadatan krista mitokondria.

d : mitokondria yang rusak (berwarna merah, mencerminkan hilangnya potensi membran) diisolasi dari retikulum mitokondria oleh protein fisi, dan kemudian didegradasi melalui mitofagi. AMP (*adenosin monofosfat*): ATP (*adenosine triphosphate*): NAD (*nicotinamide adenine dinucleotide*) ; CaN (*kalsineurin*) ; CAMK (*Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase*); SIRT1 (*NAD-dependent deacetylase sirtuin-1*); TFEB (*transcription factor EB*); PGC1 α , (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator 1-a*); TFs (*transcription factors*); NUGEMPs (*nuclear genes encoding mitochondrial proteins*); OXPHOS (*oxidative phosphorylation*); TFAM (*mitochondrial transcription factor A*); mitoPS (*mitochondrial protein synthesis*) ; mitoPB (*mitochondrial protein breakdown*).

Latihan Intensitas Tinggi (*High Intensity Exercise*) dan Biogenesis Mitokondria

Latihan Intensitas Tinggi

Latihan intensitas tinggi termasuk interval yang dilakukan di atas 75% dari kekuatan maksimal (W_{max}) yang dicapai selama tes latihan bertahap (GXT) 8-12 menit. Akibatnya, ini termasuk latihan interval intensitas tinggi dan Latihan Intensitas Tinggi (masing-masing HIIE dan HIIT) dan latihan interval sprint/ sprint-interval exercise (SIE dan SIT). Latihan berkelanjutan intensitas sedang/ *Moderate-intensity continuous exercise* (MICE atau MICT) telah didefinisikan sebagai latihan berkelanjutan yang dilakukan pada intensitas di bawah 75% W_{max} (GAMBAR 2)¹. HIIT dapat meningkatkan aktivasi PGC-1 α ^{1,20}.



Gambar 2

Kategori Latihan

(A) latihan atau pelatihan berkelanjutan intensitas sedang (<75% Wmaks), dan latihan atau pelatihan intensitas tinggi, yang mencakup baik intensitas tinggi (B) dan interval sprint (C;> 75% Wmax).

Faktor yang mengatur Biogenesis mitokondria

Kaskade transkripsi biogenesis mitokondria

PGC-1 α adalah pengatur utama biogenesis mitokondria¹² yang telah ditemukan setelah NFR (*nuclear respiratory*) 1 dan 2, dan Tfam (*transcription factor mitokondria A*; juga dikenal sebagai mtTFA). Dalam percobaan yang mengarah pada penemuan PGC-1 α , mencit yang terpapar suhu dingin (4°C), yang menyebabkan peningkatan ekspresi mRNA PGC-1 α pada jaringan termogenik, yaitu jaringan adiposa dan otot rangka. Ekspresi PGC-1 α yang diinduksi dingin ini juga meningkatkan ekspresi enzim mitokondria dalam jaringan adiposa coklat, seperti subunit ATP sintetase (β -subunit) dan COX (*sitokrom c oksidase*) (COX II dan COX



IV). Percobaan lebih lanjut pada tikus memberikan bukti *in vivo* dari hubungan antara PGC-1 α dan biogenesis mitokondria, karena stimulasi listrik menginduksi peningkatan aktivitas COX¹³. PGC-1 α adalah faktor regulasi *co-transcriptional* yang menginduksi biogenesis mitokondria dengan mengaktifkan faktor transkripsi yang berbeda, termasuk NRF-1 dan NRF-2, yang mendorong ekspresi Tfam. NRF-1 dan NRF-2 adalah kontributor penting untuk urutan kejadian yang mengarah pada peningkatan transkripsi enzim mitokondria, dan mereka telah terbukti berinteraksi dengan Tfam, yang mendorong transkripsi dan replikasi mtDNA.

Hubungan yang kuat antara PGC-1 α dan biogenesis mitokondria lebih jauh dibangun dengan memeriksa konten mtDNA di *myotubes* C2C12 tikus yang mengekspresikan PGC-1 α . Memang, telah ditunjukkan bahwa PGC-1 α menstimulasi biogenesis mitokondria dan respirasi dalam sel otot melalui induksi UCP (*uncoupling protein*) 2 dan melalui induksi ekspresi gen NRF-1 dan NRF-2. Selain itu, PGC-1 α mengikat dan ikut mengaktifkan fungsi transkripsi NRF-1 pada promotor untuk Tfam¹⁴. Studi lain mengkonfirmasi hubungan antara latihan dan biogenesis mitokondria dengan renang akut, yang meningkatkan ekspresi protein PGC-1 α dan NRF-1 yang mengikat promotor δ -ALAS (*δ -aminolevulinat synthase*) dan NRF-2 yang mengikat promotor COX IV¹⁵. Selain NRF, PGC-1 α juga berinteraksi dengan dan mengaktifkan faktor transkripsi lain seperti PPAR, hormon tiroid, glukokortikoid, estrogen dan ERR (*oestrogen-related receptors*) α dan γ . ERR adalah reseptor inti yang menargetkan jaringan gen luas yang terlibat dalam semua aspek homeostasis energi, termasuk metabolisme lemak dan glukosa, serta biogenesis dan fungsi mitokondria¹⁵.

Jalur pensinyalan yang mengarah ke aktivasi kaskade transkripsi

AMPK (*AMP-activated protein kinase*) adalah pengatur utama biogenesis mitokondria yang mengatur metabolisme energi intraseluler sebagai respons terhadap krisis energi akut. β -GPA (*β -guanadinopropionic acid*) adalah analog kreatin yang bertindak sebagai aktivator farmakologis kronis AMPK. Memang, β -GPA pada latihan menyebabkan penurunan rasio ATP/AMP intramuskular dan konsentrasi fosfokreatin, yang pada gilirannya mengaktifkan AMPK otot rangka. Tikus yang diberi makan selama 8 minggu dengan β -GPA memiliki aktivasi AMPK otot rangka kronis, yang mengakibatkan peningkatan aktivitas pengikatan NRF-1, ekspresi mRNA δ -ALAS, ekspresi protein sitokrom c dan kandungan mitokondria, sehingga menunjukkan bahwa aktivasi AMPK mendorong biogenesis mitokondria melalui



PGC-1 α dan NRFs¹⁶. Peran AMPK dalam biogenesis mitokondria, tikus transgenik yang mengekspresikan mutan AMPK DN (*dominant negative*) secara berlebihan dalam otot (DN-AMPK) diperlakukan dengan β -GPA. Perlakuan ini tidak berpengaruh pada aktivitas AMPK atau kandungan mitokondria pada tikus DN-AMPK, tetapi menginduksi aktivasi otot AMPK dan biogenesis mitokondria pada tikus tipe liar. Selanjutnya, inaktivasi AMPK ini membatalkan ekspresi PGC-1 α dan CaMKIV yang diinduksi β -GPA (kalsium/protein kinase IV yang bergantung pada kalmodulin)⁵. Studi farmakologi menggunakan agonis AMPK lainnya, seperti AICAR (*5-amino-4-imidazolecarboxamide 1- β -d-ribofuranoside*), juga menetapkan hubungan antara aktivasi AMPK kronis dan peningkatan regulasi enzim mitokondria¹⁷. Baru-baru ini Reznick et al.¹⁸ meneliti aktivitas AMPK pada tikus muda dan tua dan menemukan bahwa stimulasi akut aktivitas AMPK- α 2 oleh AICAR dan olahraga pada otot rangka tikus tua.

Selanjutnya, biogenesis mitokondria berkurang pada tikus tua ini setelah aktivasi kronis AMPK dengan β -GPA¹⁸. Temuan ini menunjukkan bahwa aktivitas AMPK menurun seiring penuaan dan mungkin merupakan faktor penting yang berkontribusi dalam disfungsi mitokondria dan metabolisme lipid intraseluler yang tidak diatur. Telah ditunjukkan baru-baru ini bahwa AICAR agonis AMPK dapat meningkatkan daya tahan pada tikus pada pemrograman ulang metabolisme otot secara genetik. Selain itu, aktivasi PPAR δ juga sebagian pada latihan. Hal ini menyebabkan hipotesis bahwa aktivasi PPAR δ , dengan agonis seperti GW1516, dapat menginduksi biogenesis mitokondria. Namun, biogenesis mitokondria, yang diukur sebagai ekspresi mtDNA, tidak meningkat dengan obat saja, tetapi meningkat sekitar 50% dengan kombinasi olah raga dan pengobatan. Lebih lanjut, eksperimen *co-transfection* menyarankan bahwa AMPK mungkin hadir dalam kompleks transkripsi dengan PPAR δ , yang mengarah ke hipotesis bahwa interaksi AMPK-PPAR δ dapat menjadi target obat untuk meningkatkan daya tahan, bahkan tanpa olahraga. Secara keseluruhan, data ini menunjukkan bahwa dengan status energi sel otot, AMPK adalah pengatur utama biogenesis mitokondria^{5,19}.

Kesimpulan

Biogenesis mitokondria diatur pada tingkat ekspresi gen transkripsi dan pasca-transkripsi.



PGC-1 α merupakan faktor regulasi co-transcriptional yang memainkan peran sentral dalam regulasi biogenesis mitokondria.

Biogenesis mitokondria meningkat, di antara faktor-faktor lain, pada Latihan intensitas tinggi-interval, latihan ketahanan dan pembatasan kalori.

Daftar Pustaka

1. David J Bishop , Javier Botella , Amanda J Genders , Matthew J-C Lee , Nicholas J Saner , Jujiao Kuang, Xu Yan , Cesare Granata. High-Intensity Exercise and Mitochondrial Biogenesis: Current Controversies and Future Research Directions *Physiology*. 2018;56-70.
2. Chan DC. Mitochondria: dynamic organelles in disease, aging, and development. *Cell*. 2006;125:1241–1252.
3. Baker MJ, Frazier AE, Gulbis JM, Ryan MT. Mitochondrial protein-import machinery: correlating structure with function. *Trends Cell Biol*. 2007;17:456–464.
4. Gollnick PD, Armstrong RB, Saubert CW, 4th, Piehl K, Saltin B. Enzyme activity and fiber composition in skeletal muscle of untrained and trained men. *J. Appl. Physiol*. 1972;33:312–319.
5. François R. Jornayvaz and Gerald I. Shulman. Regulation of mitochondrial biogenesis. *Essays Biochem*. 2010; 47: 10.1042.
6. Yi Zhang and Hong Xu. Translational regulation of mitochondrial biogenesis. *Biochemical Society Transactions*. 2016;44 1717–1724.
7. Baar K. Nutrition and the adaptation to endurance training. *Sports Med* . 2014;44, Suppl 1: S5–S12.
8. Puigserver P, Wu Z, Park CW, Graves R, Wright M, Spiegelman BM. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell*. 1998;92:829–839.
9. Irrcher I, Adhietty PJ, Sheehan T, Joseph AM, Hood DA. PPAR γ coactivator-1 α expression during thyroid hormone- and contractile activity-induced mitochondrial adaptations. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol*. 2003;284:C1669–C1677.]
10. Virbasius JV, Scarpulla RC. Activation of the human mitochondrial transcription factor A gene by nuclear respiratory factors: a potential regulatory link between nuclear and



- mitochondrial gene expression in organelle biogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1994;91:1309–1313.
11. Wu Z, Puigserver P, Andersson U, Zhang C, Adelmant G, Mootha V, Troy A, Cinti S, Lowell B, Scarpulla RC, Spiegelman BM. Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. *Cell*. 1999;98:115–124.
 12. Baar K, Wende AR, Jones TE, Marison M, Nolte LA, Chen M, Kelly DP, Holloszy JO. Adaptations of skeletal muscle to exercise: rapid increase in the transcriptional coactivator PGC-1. *FASEB J*. 2002;16:1879–1886.
 13. Ventura-Clapier R, Garnier A, Veksler V. Transcriptional control of mitochondrial biogenesis: the central role of PGC-1 α . *Cardiovasc. Res.* 2008;79:208–217.
 14. Giguere V. Transcriptional control of energy homeostasis by the estrogen-related receptors. *Endocr. Rev.* 2008;29:677–696.
 15. Meirhaeghe A, Crowley V, Lenaghan C, Lelliott C, Green K, Stewart A, Hart K, Schinner S, Sethi JK, Yeo G, et al. Characterization of the human, mouse and rat PGC1 β (peroxisome-proliferator-activated receptor- γ co-activator 1 β) gene *in vitro* and *in vivo*. *Biochem. J*. 2003;373:155–165.
 16. Hardie DG. AMP-activated/SNF1 protein kinases: conserved guardians of cellular energy. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2007;8:774–785.
 17. Bergeron R, Ren JM, Cadman KS, Moore IK, Perret P, Pypaert M, Young LH, Semenkovich CF, Shulman GI. Chronic activation of AMP kinase results in NRF-1 activation and mitochondrial biogenesis. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001;281:E1340–E1346
 18. Reznick RM, Zong H, Li J, Morino K, Moore IK, Yu HJ, Liu ZX, Dong J, Mustard KJ, Hawley SA, et al. Aging-associated reductions in AMP-activated protein kinase activity and mitochondrial biogenesis. *Cell Metab.* 2007;5:151–156.
 19. Winder WW, Holmes BF, Rubink DS, Jensen EB, Chen M, Holloszy JO. Activation of AMP-activated protein kinase increases mitochondrial enzymes in skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 2000;88:2219–2226.



20. Maretha, D.E, Irawati, D, Sukmawati, D, Jusman, S.W, Ibrahim I. Ermita. Skeletal Muscle Response to High Intensity Interval Training (HIIT) in Older Adult Wistar Rats. *J. Soc.Sci & Hum.* 2019;207-217.