

## WIDYA BIOLOGI

## KARAKTERISTIK DNA MITOKONDRIA

## CHARACTERISTICS OF MITOCHONDRIA DNA

I Nyoman Arsana<sup>1\*</sup> dan Ni Ketut Ayu Ayu Juliasih<sup>2</sup><sup>1, 2</sup>Program Studi Biologi, Fakultas Teknologi Informasi dan Sains Universitas Hindu Indonesia\*Email: [arsanacita@gmail.com](mailto:arsanacita@gmail.com)**ABSTRAK**

Mitokondria sebagai pusat kontrol metabolisme seluler dan eksekutor kematian sel. Mitokondria juga memiliki perangkat genetik sendiri yaitu DNA mitokondria DNA mitokondria memiliki karakteristik khas yang berbeda dengan DNA inti, dan menjadi penanda forensik yang cukup penting. mtDNA sering digunakan dalam kasus dimana bukti biologi ada dalam jumlah sangat sedikit. mtDNA mengalami laju mutase ang sangat tinggi diakibatkan oleh paparan Reactive Oxygen Species. Sebagai upaya kompensasi mitokondria yang mengalami kerusakan maka mitokndria dapat mengalami biogenesis.

**Kata kunci:** mitokondria, biogenesis, Genom.

**ABSTRACT**

Mitochondria is the control center of cellular metabolism and executor of cell death. Mitochondria also has a genetic device, mitochondrial DNA. mtDNA has distinctive characteristics that are different from nuclear DNA and is a marker of forensics that is quite important, where it is often used in cases where biological evidence exists in very small amounts. mtDNA experiences a very high mutation rate due to exposure to Reactive Oxygen Species, so to compensate mitochondria that are damaged, mitochondria can undergo biogenesis.

**Keywords:** mitochondria, biogenesis, genome.

**PENDAHULUAN**

Mitokondria merupakan pembangkit energi mikroskopik yang ada dalam sel. Mitokondria membentuk hampir semua energi dan panas tubuh, mengkonsumsi sebagian besar oksigen dan kalori, serta pusat kontrol metabolisme seluler dan eksekutor kematian sel (apoptosis) (Brown, 2003);(Thakur et al., 2020), juga berperan

dalam proses penuaan sel (Martini & Passos, 2023)

Mitokondria berupa organel bermembran yang berbentuk lonjong, panjang sekitar 2 µm dan diameter 0,5 µm. Mitokondria memiliki dua sistem membran yaitu; membran luar, dan membran dalam yang luas berlipat-lipat disebut krista. Ruang yang dibatasi membran dalam disebut sebagai matrik,

## WIDYA BIOLOGI

sedangkan ruang diantara membran luar dan membran dalam dikenal sebagai ruang antar membran. Membran luar permeabel untuk sebagian besar molekul kecil dan ion karena mengandung banyak porin, suatu protein transmembran dengan pori besar sehingga memungkinkan molekul yang mencapai ukuran 5000 Dalton dapat lewat. Sebaliknya membran dalam impermeabel terhadap ion atau molekul polar, tetapi bersifat permeabel terhadap molekul kecil yang tidak bermuatan, seperti air, oksigen, CO<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub>, dan asam monokarboksilat (seperti 3-hidroksibutirat, asetoasetat, dan asetat) (Kovacic et al., 2005).

Disamping sebagai pembangkit energi, mitokondria juga memiliki perangkat genetik sendiri yaitu DNA mitokondria atau sering disingkat mtDNA. mtDNA ini terletak di dalam matriks semi cair dan tersusun atas 16.569 pb (pasang basa), yakni basa adenin, timin, guanin dan sitosin (Isenberg & Moore, 1999).

DNA mitokondria memiliki karakteristik khas yang berbeda dengan DNA inti, dan menjadi penanda forensik yang cukup penting. mtDNA sering digunakan dalam kasus dimana bukti biologi mungkin terdegradasi atau ada dalam jumlah sedikit. Dalam situasi

demikian seringkali rambut, tulang, atau gigi hanyalah bukti yang tersisa dari kasus-kasus kriminal, sehingga analisis mtDNA dapat membantu memecahkan kasus tersebut (Isenberg & Moore, 1999).

Peper ini membahas tentang karakteristik DNA mitokondria serta biogenesisnya sebagai upaya kompensasi mitokondria yang mengalami kerusakan.

### PEMBAHASAN

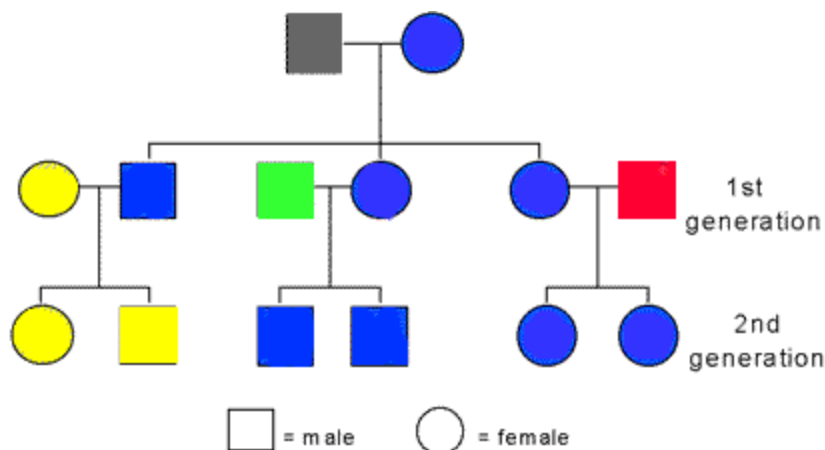
DNA mitokondria (mtDNA) manusia sangat karakteristik dan berbeda dengan DNA inti. Karakteristik tersebut diantaranya adalah; DNA mitokondria hanya diturunkan lewat jalur ibu tanpa rekombinasi kedua parental, memiliki laju mutasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan DNA inti, jumlah *copy* mtDNA dalam sel lebih banyak dibandingkan dengan DNA inti (Pakendorf & Stoneking, 2005).

Pada sel anak, mtDNA hanya disumbangkan oleh ibu dan sperma sama sekali tidak berkontribusi. Hal ini terjadi karena mtDNA tidak terletak di bagian kepala sperma, dan pada saat terjadinya fertilisasi hanya bagian kepala sperma yang mengalami penetrasi ke dalam telur sementara bagian lainnya yakni leher dan ekor yang mengandung mitokondria

## WIDYA BIOLOGI

tertinggal. Dalam situasi demikian dapat dikatakan bahwa mtDNA tidak mengalami rekombinasi dari kedua parental, walaupun ada juga yang menyebutkan bahwa rekombinasi mungkin terjadi sekitar 0,7% dari total mtDNA karena mitokondria memiliki enzim rekombinase yang fungsional namun bagaimana mekanisme itu terjadi masih belum jelas (Pakendorf & Stoneking, 2005). Dengan demikian urutan mtDNA yang diperoleh

secara maternal akan menunjukkan kesamaan yang besar, misalnya antara saudara laki-laki dan perempuan atau antara ibu dengan anak perempuannya (Isenberg & Moore, 1999). Sedangkan DNA inti akan diteruskan kepada sel anak dengan cara rekombinasi kedua parental sehingga akan bersifat unik untuk setiap individu karena mewarisi sifat dari kedua parental. Pewarisan mtDNA secara maternal digambarkan pada Gambar 1.



Gambar 1. mtDNA yang diturunkan secara maternal. Individu yang ditandai dengan warna biru memiliki urutan mtDNA yang sama karena berasal dari garis keturunan perempuan. Jadi semua anak pada generasi pertama mempunyai mtDNA yang sama, tetapi pada generasi kedua mtDNA yang sama hanya didapatkan dari garis keturunan perempuan (Isenberg & Moore, 1999).

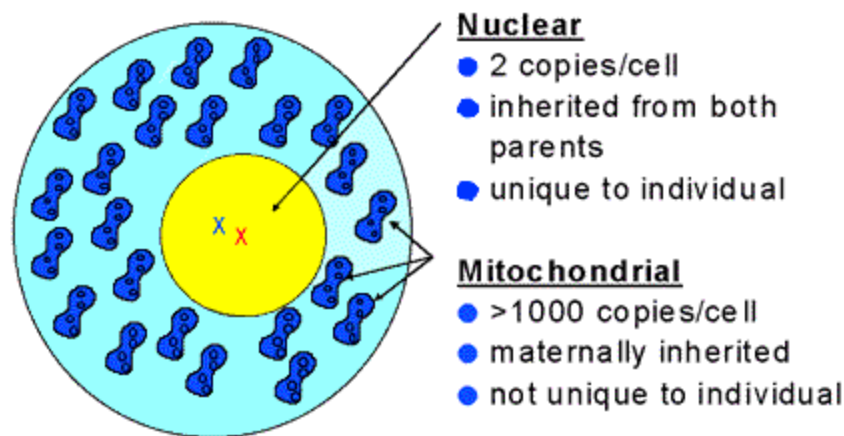
Jumlah *copy* mtDNA lebih banyak dibandingkan dengan DNA inti dalam sel. Sel hanya memiliki satu inti, dimana dalam inti sel terdapat 2 set kromosom, yaitu satu set kromosom paternal dan satu

set kromosom maternal. Setiap set terdiri atas 23 kromosom. Sementara itu sel dapat mengandung ratusan hingga ribuan mitokondria dan masing-masing mitokondria dapat mengandung beberapa

## WIDYA BIOLOGI

*copy* mtDNA. DNA inti memiliki jumlah basa yang lebih banyak dibandingkan mtDNA, tetapi molekul mtDNA terdapat dalam jumlah *copy* yang jauh lebih banyak daripada molekul DNA inti. Karakteristik mtDNA ini sangat berguna pada situasi di mana jumlah DNA dalam sampel ini

sangat terbatas, seperti sampel-sampel yang diambil dari kasus kriminal yaitu rambut, tulang, gigi, cairan tubuh (air liur, air mani, darah)(Isenberg & Moore, 1999). Karakteristik ini digambarkan pada Gambar 2.

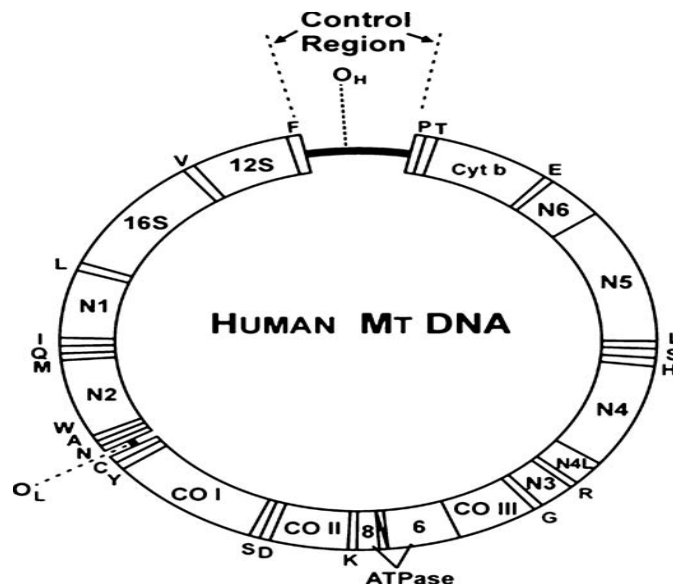


Gambar 2. Perbedaan antara mtDNA dengan DNA inti (Isenberg & Moore, 1999).

Struktur DNA inti berupa molekul *double-stranded* yang berbentuk linear dan dikemas dalam kromosom. Sedangkan mtDNA berupa molekul *double-stranded* yang berbentuk sirkuler, dimana satu *strand* disebut sebagai *strand* H (*Heavy*) dan satu *strand* lagi disebut sebagai *strand* L (*Light*). Genom mtDNA tersusun atas sekitar 16,569 pb dan mempunyai dua *region* yaitu *coding region* dan *non coding region* atau *control region* atau *D-Loop*. *Coding region* mengandung 37 gen yang terdiri atas 13 gen pengkode protein

yang terlibat dalam proses fosforilasi oksidatif, 22 gen yang mengkode tRNA, dan 2 gen yang mengkode rRNA (Pakendorf & Stoneking, 2005). *Non coding region* memiliki dua *region* dengan tingkat polimorfisme yang tinggi, kedua *region* tersebut disebut *Hypervariable Region* I (HV1) dengan panjang sekitar 342 pb dan *Hypervariable Region* II (HV2) dengan panjang sekitar 268 pb (Isenberg & Moore, 1999). Struktur genom mtDNA digambarkan pada Gambar 3.

## WIDYA BIOLOGI



Gambar 3. Struktur genom mtDNA. Dalam gambar ditampilkan region; 2 gen rRNA ((12S dan 16S), 3 gen cytochrome oxidase (COI, COII, dan COIII), 7 gen NADH dehydrogenase (N1-N6, N4L), 2 gen ATPase (6 dan 8), gen cytochrome b, 22 gen tRNA (disimbulkan dengan huruf P,T, E, L, S, H,R,G,K,S,D,Y,C,N,A,W,M,Q, I, L, V, dan F) , 2 *origins of replication* (OH dan OL), dan *control region* atau D-Loop (Pakendorf & Stoneking, 2005)

Perbedaan antara DNA inti dengan mtDNA lainnya adalah mtDNA memiliki laju mutasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan DNA inti. Rata-rata laju mutasi mtDNA diestimasi  $0,017 \times 10^{-6}$  substitusi/site/tahun, dan bahkan pada HV1 dan HV2 *region* mempunyai laju lebih tinggi (Pakendorf & Stoneking, 2005). Tingginya laju mutasi mtDNA terutama diakibatkan oleh paparan *Reactive Oxygen Species (ROS)* (Martini & Passos, 2023). Seperti diketahui bahwa selama oksidasi fosforilasi untuk membentuk energi (ATP), sekitar 5 % dari oksigen yang dikonsumsi akan dikonversi

menjadi ROS terutama *superoxide* ( $O_2^{\bullet-}$ ) sebagai produk samping (Figueiredo et al., 2008). ROS merupakan agen oksidasi yang sangat tidak stabil sehingga dapat dengan mudah bereaksi dengan unsur-unsur dalam sel seperti lemak, asam amino, karbohidrat, dan DNA. ROS telah diyakini menimbulkan terjadinya peroksidasi lipid membran sel (Nguhah, 2007) (Setiawan & Suhartono, 2007); (Golden, 2009); (Kothari et al., 2010), apoptosis, dan kerusakan *Deoxyribo Nucleic Acid* (DNA) (Kothari et al., 2010). Kondisi ini pada akhirnya akan berdampak sangat luas pada tubuh seperti

## WIDYA BIOLOGI

terjadinya kanker dan penyakit-penyakit kronis lainnya (Waris & Ahsan, 2006). Disamping itu, mtDNA tidak dilindungi oleh protein histon seperti pada DNA inti dan sistem *repair* sehingga tidak dapat memperbaiki kesalahan yang terjadi selama sintesis (Figueiredo et al., 2008).

Mutan mtDNA biasanya berada bersama dengan *wild-type* di dalam sel, hal ini dikenal dengan *heteroplasmy*, dimana derajat *heteroplasmy* sering bervariasi pada jaringan berbeda pada individu yang sama. Mutasi mtDNA heteroplasma sering dikaitkan dengan patologi manusia karena menyebabkan disfungsi mitokondria yang lebih parah daripada mutasi mtDNA homoplasma. Dalam kondisi normal, mtDNA dapat memperbaiki disfungsi mitokondria. Namun, jika sampai pada tingkat heteroplasma tertentu, kompensasi tersebut tidak akan mencukupi dan mengarah pada ekspresi klinis penyakit (Dong et al., 2023). Ada tiga tipe *heteroplasmy*; *intercellular* yaitu mtDNA mutan dan *wild-type* terdapat dalam sel berbeda; *intracellular-intermitochondrial* yaitu mtDNA mutan dan *wild-type* terdapat di dalam mitokondria berbeda tetapi pada sel yang sama; dan *intracellular-intramitochondrial* yaitu

mtDNA mutan dan *wild-type* terdapat di dalam organel yang sama (Figueiredo et al., 2008).

Ketika terjadi sitokinesis maka mtDNA didistribusikan secara acak ke dalam sel anak, dan sel anak mungkin berbeda dalam hal tingkat *heteroplasmy* yang pada gilirannya akan mengarah kepada terbentuknya mtDNA mutan atau *wild-type* dalam sel anak, yang tergantung kepada komposisi sel *parental*. Jika sel maternal berisi mtDNA *heteroplasmy*, maka tingkat *heteroplasmy* pada sel anak tidak akan berubah secara signifikan. Sebaliknya jika sel *maternal* berisi mtDNA *homoplasmy* yaitu mtDNA dengan tipe sama, maka tingkat *heteroplasmy* pada sel anak akan berubah secara dramatis. Dengan kata lain bahwa sel anak mungkin hanya mengandung mtDNA mutan atau hanya *wild-type* (Mazunin et al., 2010).

Sebagian besar mtDNA mutan bersifat resesif dan jika mtDNA mutan bersifat merugikan maka akan terjadi biogenesis mitokondria sebagai kompensasi dari mitokondria yang rusak (Wallace, 2005). Proses biogenesis mitokondria merupakan proses yang kompleks karena mitokondria disusun dari protein yang dikode oleh DNA inti dan

## WIDYA BIOLOGI

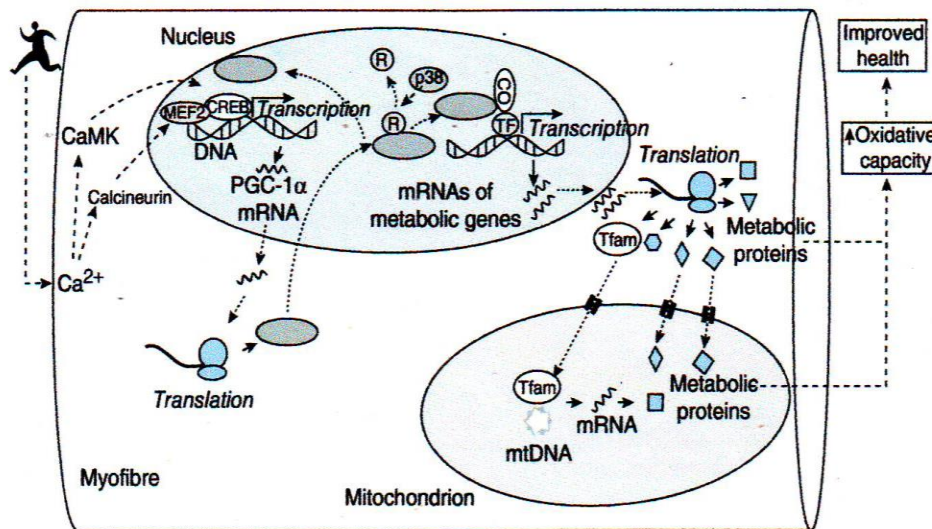
mtDNA. Beberapa jalur *signalling* transkripsi mtDNA diantaranya adalah; *calcium/calmodulin-dependent protein kinase (CaMK)*, *protein kinase C (PKC)*, dan *calcineurin* (Figueiredo et al., 2008).

Biogenesis mitokondria dipercaya dapat dipicu oleh olahraga teratur (Niklas et al., 2010). Selama olahraga akan terjadi kontraksi otot, terutama otot skelet, dimana kontraksi ini dipicu oleh peningkatan kadar  $\text{Ca}^{+2}$  dalam sitoplasma yang dilepaskan oleh retikulum sarkoplasmik. Peningkatan kadar Calsium ( $\text{Ca}^{+2}$ ) dalam sitoplasma, akan mengaktivasi *calcium/calmodulin-dependent protein kinase (CaMK)* atau *calcineurin signalling pathway*. Aktivasi tersebut meningkatkan ekspresi gen untuk membentuk *nuclear transcription factor* seperti *peroxisome-proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ )*. PGC-1 $\alpha$  merupakan regulator penting untuk biogenesis mitokondria. PGC-1 $\alpha$  mempunyai kemampuan meningkatkan aktivitas transkripsi gen target dengan mengikat regulator transkripsi tambahan (Joseph et al., 2004).

Transkrip PGC-1 $\alpha$  mengalami translokasi menuju sitoplasma untuk

ditranslasi lebih lanjut. Protein PGC-1 $\alpha$  yang telah terbentuk setelah translasi akan ditranslokasi kembali menuju nukleus untuk mengatur transkripsi gen-gen metabolik dan *transcription factor* lainnya dengan berikatan pada berbagai macam *transcription factor (TF)* serta *coactivator (CO)*. PGC-1 $\alpha$  juga dapat mengatur kembali transkripsi PGC-1 $\alpha$  itu sendiri. Aktivitas PGC-1 $\alpha$  dapat dihambat ketika suatu *represor (R)* terikat pada PGC-1 $\alpha$ , dan hambatan ini dapat dilepaskan oleh fosforilasi protein p38. Salah satu *transcription factor* yang terbentuk adalah Tfam (*mitochondrial transcription factor A*). Tfam dan protein metabolik lainnya dikirim ke dalam mitokondria dan meningkatkan transkripsi gen-gen yang dikode oleh mitokondria dan replikasi mtDNA. Dengan demikian aktivitas fisik terutama olahraga teratur, akan meningkatkan biogenesis mitokondria dan kapasitas oksidatif otot skelet yang pada gilirannya akan meningkatkan kesehatan (Joseph et al., 2004). Mekanisme ini digambarkan pada Gambar 4.

## WIDYA BIOLOGI



Gambar 4. Mekanisme biogenesis mitokondria. Olahraga memicu transkripsi PGC-1 $\alpha$  yang selanjutnya memicu transkripsi TFAM sebagai faktor transkripsi untuk mengatur ekspresi mtDNA. PGC-1 $\alpha$  : *peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator-1*; mtDNA: *mitochondrial DNA*; TFAM : *mitochondria transcription factor A*; CaMK : *Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase*; CREB: *cAMP response element binding*; MEF2: *myocyte enhancing factor 2*; TF transcription factor; CO: *coactivator* ; R: *repressor*(Joseph et al., 2004).

## SIMPULAN

DNA mitokondria memiliki karakteristik yang khas yang membedakannya dengan DNA inti. Perbedaan tersebut diantaranya adalah DNA mitokondria hanya diturunkan lewat jalur ibu tanpa rekombinasi kedua parental, jumlah *copy* mtDNA dalam sel lebih banyak dibandingkan dengan DNA

inti. Dan memiliki laju mutasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan DNA inti. Biogenesis mitokondria dapat terjadi sebagai upaya untuk mengkompensasi mitokondria yang rusak. Regulator penting untuk biogenesis mitokondria adalah *peroxisome-proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$*  (PGC-1 $\alpha$ ).

## DAFTAR PUSTAKA

Brown, G. C. (2003). No says yes to mitochondria. *Science*, 299(5608), 838–839. <https://doi.org/10.1126/science.10820>

28

Dong, X. C., Liu, C., Zhuo, G. C., & Ding, Y. (2023). Potential Roles of



## WIDYA BIOLOGI

- mtDNA Mutations in PCOS-IR: A Review. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 16(January), 139–149.  
<https://doi.org/10.2147/DMSO.S393960>
- Figueiredo, P. A., Mota, M. P., Appell, H. J., & Duarte, J. A. (2008). The role of mitochondria in aging of skeletal muscle. *Biogerontology*, 9(2), 67–84.  
<https://doi.org/10.1007/s10522-007-9121-7>
- Golden, N. (2009). *Peroksidasi Lipid Membran Sel Pascainjeksi FeCl3 Intrakortikal Meningkatkan Kejadian Kejang pada Tikus Wistar Muda*. Udayana.
- Isenberg, A. R., & Moore, J. M. (1999). Mitochondrial DNA Analysis at the FBI Laboratory. *Forensic Science Communication*, 1(2), 1–27.
- Joseph, A. ., Pilegaard, H., Litvintsev, A., Leick, L., & Hood, D. . (2004). Control of Gene Expression and Mitochondrial Biogenesis in The Muscular Adaptation to Endurance Exercise. *The Biochemical Society*, 42, 13–29.
- Kothari, S., Thompson, A., Agarwal, A., & du Plessis, S. S. (2010). Free radicals: Their beneficial and detrimental effects on sperm function. *Indian Journal of Experimental Biology*, 48(5), 425–435.
- Kovacic, P., Pozos, R. S., Somanathan, R., Shangari, N., & O'Brien, P. J. (2005). Mechanism of Mitochondrial Uncouplers, Inhibitors, and Toxins: Focus on Electron Transfer, Free Radicals, and Structure -Activity Relationships. *Current Medicinal Chemistry*, 12(22), 2601–2623.  
<https://doi.org/10.2174/092986705774370646>
- Martini, H., & Passos, J. F. (2023). Cellular senescence: all roads lead to mitochondria. *FEBS Journal*, 290(5), 1186–1202.  
<https://doi.org/10.1111/febs.16361>
- Mazunin, I. ., Volodko, N. V., Starikovskaya, E. B., & Sukernik, R. . (2010). Mitochondrial Genome and Human Mitochondrial Diseases. *Molecular Biology*, 44(5), 665–681.
- Ngurah, I. B. (2007). PERANAN ANTIOKSIDAN PADA OLAHRAGA. *Medicina*, 38(1), 3–6.
- Niklas, P., Li, W., Jens, W., Michail, T., & Kent, S. (2010). Mitochondrial gene expression in elite cyclists: Effects of high-intensity interval exercise. *European Journal of Applied Physiology*, 110(3), 597–606.  
<https://doi.org/10.1007/s00421-010-1544-1>
- Pakendorf, B., & Stoneking, M. (2005). Mitochondrial DNA and human evolution. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 6, 165–183.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.genom.6.080604.162249>
- Setiawan, B., & Suhartono, E. (2007). Peroksidasi Lipid dan Penyakit Terkait Stres Oksidatif pada Bayi Prematur. *Majalah Kedokteran Indonesia*, 57(1), 10–14.  
<https://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2>
- Thakur, N., Sharma, A. K., Singh, H., & Singh, S. (2020). Role of Mitochondrial DNA (mtDNA) Variations in Cancer Development: A Systematic Review. *Cancer*

**WIDYA BIOLOGI**

*Investigation*, 38(7), 375–393.  
<https://doi.org/10.1080/07357907.2020.1797768>

<https://doi.org/10.1146/annurev.genet.39.110304.095751>

Wallace, D. C. (2005). A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: A dawn for evolutionary medicine. *Annual Review of Genetics*, 39, 359–407.

Waris, G., & Ahsan, H. (2006). Reactive oxygen species: Role in the development of cancer and various chronic conditions. *Journal of Carcinogenesis*, 5, 1–8.  
<https://doi.org/10.1186/1477-3163-5-14>

---