

Mutasi DNA Mitokondria Pada Pria Infertil

Mitochondrial DNA Mutations in Infertile Men

¹*I Gede Widhiantara

¹Program Studi Biologi, Universitas Dhyana Pura, Badung, Bali.

*Email: widhiantara@undhirabali.ac.id

ABSTRAK

Infertilitas dapat didefinisikan sebagai kesulitan untuk terjadinya kehamilan setelah 1 tahun hubungan seksual tanpa kontrasepsi. Infertilitas dapat timbul karena faktor pria atau wanita atau keduanya. Mitokondria merupakan organel sel yang berfungsi dalam respirasi guna membentuk ATP. Mitokondria memainkan peranan penting pada semua jalur biokimia sel, hingga mempengaruhi laju motilitas spermatozoa. Motilitas sperma sangat bergantung pada ATP yang dihasilkan oleh fosforilasi oksidatif dalam selubung mitokondria. Genom dari mitokondria dalam review ini berhubungan erat dengan terjadinya kasus infertilitas pada pria.

Kata kunci: Infertilitas, Mutasi, mtDNA.

ABSTRACT

Infertility can be defined as the difficulty in getting pregnant after 1 year of sexual intercourse without contraception. Infertility can arise due to male or female factors or both. Mitochondria are cell organelles that function in respiration to form ATP. Mitochondria play an important role in all biochemical pathways of cells, thus affecting the rate of motility of spermatozoa. Sperm motility is highly dependent on ATP produced by oxidative phosphorylation in the mitochondrial sheath. The genome of the mitochondria in this review is closely related to the incidence of male infertility.

Kata kunci: Infertility, Mutation, mtDNA..

PENDAHULUAN

Faktor infertilitas dari suami merupakan penyebab sekitar 11-15 persen pasangan sulit memiliki keturunan berdasarkan penelitian dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO). Rendahnya kemampuan gerak sperma (motilitas) dan abnormalitas bentuk sperma menyebabkan hampir setengah dari kasus infertilitas pria tersebut terjadi. Kriteria yang digunakan oleh WHO tahun 1999, tentang fertilitas pria normal meliputi jumlah, motilitas, dan morfologi sperma. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa faktor genetik berperan dalam infertilitas pria. Saat ini diketahui banyak penyebab genetik yang mempengaruhi abnormalitas spermatogenesis (Jungwirth et al., 2018).

Secara konvensional, diagnosis infertilitas pada pria terutama didasarkan pada analisis sperma, sesuai dengan pedoman

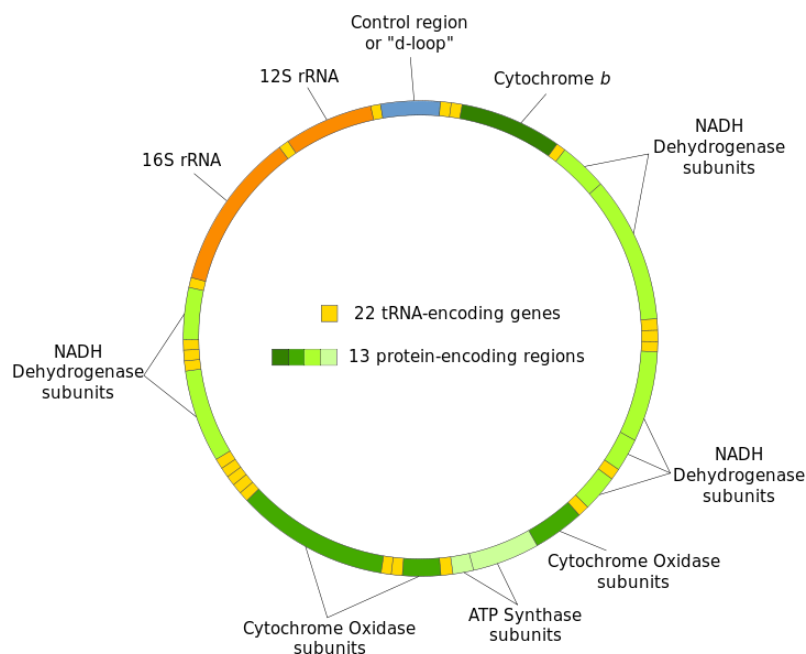
WHO, dengan penekanan kuat pada penilaian volume dan konsentrasi sperma, motilitas serta morfologi spermatozoa. Sekitar 75% pria yang infertil menderita oligospermi, jumlah sperma yang sangat rendah atau dari asthenozoospermia suatu kondisi dengan jumlah spermatozoa imotil. Kedua kondisi tersebut sering tidak dapat diobati dan mekanismenya kurang dipahami (Kumar & Sangeetha, 2009).

Penelitian analisis genetik pada pria infertil, diawali pada tingkat kromosom. Selanjutnya untuk mengeksplorasi penyebab infertilitas yang tidak dapat dijelaskan, ada beberapa gen kandidat yang sedang dipelajari yang dapat mengarah pada terobosan penelitian berikutnya. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kejadian kelainan kromosom berkorelasi dengan tingkat infertilitas pria. Tetapi faktor kromosom tersebut hanya dihubungkan dengan

konsentrasi sperma. Sehingga penelitian selanjutnya diarahkan hingga ke tingkat gen. Misalnya telah dilakukan penelitian untuk menentukan kejadian mikrodelesi kromosom Y. Penyebab genetik lainnya melibatkan mutasi CFTR, mutasi gen DAZL pada kromosom 3 autosom dan yang lainnya. Namun masih banyak aspek yang belum diungkap oleh peneliti bidang bioreproduksi seperti peran mitokondria dan genomnya terkait fertilitas pria seperti diketahui mitokondria memiliki efek mendalam pada semua jalur biokimia, termasuk jalur yang menggerakkan motilitas sperma (Kumar et al., 2009). Motilitas sperma sangat bergantung pada ATP yang dihasilkan oleh fosforilasi oksidatif dalam selubung mitokondria.

DNA MITOKONDRIA

Mitokondria adalah organel intraseluler yang bertanggung jawab untuk metabolisme energi dalam sel eukariotik. Telah ditunjukkan lebih dari 30 tahun yang lalu bahwa sel manusia dan hewan mengandung genom kedua dalam mitokondria (mitochondrial DNA=mtDNA) dan ribosom sendiri. Terdapatnya genom di dalam matriks, menyebabkan mitokondria mampu melakukan replikasi mtDNA dan mengekspresikan gennya (sintesis protein) yang dikatalisis oleh enzim dan diatur oleh faktor protein yang dikode oleh DNA nukleus (nDNA). Replikasi mtDNA bergantung pada gen dari nDNA yang disebut *nuclear-encoded polymerase gamma* atau PLOG dan mitochondrial transcription factor A (MTFA) (Wu et al., 2019).



Gambar 1. Mapping mtDNA mitokondria (NCBI, 2019)

Beberapa karakteristik dari mtDNA antara lain: MtDNA merupakan molekul kecil yang mengkode beberapa protein serta RNA yang penting bagi mitokondria untuk menjalankan fungsinya, struktur mtDNA tersusun dari 16.569 bp bentuk rantai sirkuler ganda terletak dalam matriks, terdapat 37 gen yang mengkode 13 protein, dua rRNA dan 22 tRNA, yang merupakan komponen penting dari empat kompleks enzim pernapasan. 13 protein adalah komponen kompleks rantai

pernapasan. ND1, ND2, ND3, ND4, ND5, dan ND6 adalah subunit kompleks 1. Sitokrom b adalah subunit kompleks 3. CO1, CO2 dan CO3 adalah subunit kompleks 4. ATPase 6 dan 8 adalah subunit kompleks 5. Sub unit terakhir adalah kode inti DNA yang membangun atau mengatur kerja mitokondria. Sifat pewarisannya adalah maternal (Kumar & Sangeetha, 2009; Utami, 2009).

Beberapa tahun terakhir, lebih dari 24 mutasi mtDNA telah diidentifikasi dan

terbukti berhubungan dengan penyakit manusia. Sebagian besar mutasi mtDNA ini berhubungan dengan penyakit neuromuskuler dan neurodegeneratif yang berbeda. Hal ini karena pergerakan spermatozoa memerlukan sejumlah besar ATP untuk mendorong aparatus flagellar, gangguan pada fungsi respirasi mitokondria akan menyebabkan penurunan motilitas dan kesuburan (Venkatesh et al., 2009).

RESPIRASI SEL OLEH MITOKONDRIA

Mitokondria mempunyai peran yang vital karena membebaskan energi adenosin trifosfat (ATP) dalam respirasi aerob yang diperlukan untuk aktivitas metabolisme sel. Selain berperan dalam pelepasan energi, mitokondria juga terlibat dalam pengaturan apoptosis sel dan homeostasis kalsium. Rantai pernapasan ada di membran mitokondria bagian dalam yang terdiri dari 80 peptida yang diatur dalam lima kompleks enzim (I-V), molekul pengangkut elektron seperti koenzim Q (CoQ) dan sitokrom c (Cyt c). Rantai pernapasan menghasilkan ATP dengan reduksi oksigen untuk menghasilkan energi untuk fungsi seluler. Jalur menerima elektron yang dihasilkan oleh donor dalam metabolisme perantara. Elektron ditransfer secara berurutan melalui kelompok redoks ke akseptor akhir. Energi bebas yang dihasilkan digunakan untuk memompa proton dari matriks mitokondria ke ruang antar membrane serta menghasilkan gradien elektrokimia melintasi membran mitokondria bagian dalam. Fluks protein kembali ke matriks mitokondria melalui Kompleks V digabungkan dengan sintesis ATP (Nakada et al., 2006).

MUTASI DNA MITOKONDRIA PADA SPERMATOZOA

Keberadaan protein histon pada genom dianggap sebagai dasar dari mekanisme pemulihan terhadap kerusakan gen. Namun pada DNA mitokondria hanya mengandung ekson tanpa intron dan histon hal ini menyebabkan genom mtDNA kurang terlindungi. Resiko mutasi pada mtDNA 10-100 kali lebih tinggi jika dibandingkan dengan mutasi pada nDNA. Mutan mtDNA dan wild type mtDNA dapat berada dalam jaringan yang sama pada tubuh sehingga mitokondria

disebut bersifat heteroplasma. Pasien dengan akumulasi mutasi delesi mtDNA pada 4977 bp berhubungan dengan beberapa kelainan seperti myopathy, alzheimer, ophthalmoplegia eksternal kronis hingga infertilitas (Kumar & Sangeetha, 2009; Yusoff et al., 2019).

Spermatozoa membutuhkan banyak ATP agar flagel dapat bergerak pada fase awal pembuahan. Terdapat 70-80 mitokondria di bagian mid piece spermatozoa mamalia dan telah diketahui bahwa ada satu salinan mtDNA di setiap mitokondria di bagian tersebut. Karena fungsi bioenergi mitokondria sangat penting untuk motilitas sperma, setiap penyimpangan kuantitatif atau kualitatif dalam mtDNA dapat memengaruhi fungsi seluler spermatozoa. Sehingga dapat diprediksi bahwa akumulasi mutasi yang bersifat patogenik dari mtDNA dan kelainan respirasi menyebabkan disfungsi sperma dan infertilitas (Utami, 2009).

Perubahan genetik dalam mitokondria bisa berupa mutasi patologis atau varian mtDNA yang hanya mempengaruhi kesuburan pria karena mtDNA diturunkan secara maternal. Beberapa mutasi umum dari mtDNA yang telah diketahui meliputi mutasi titik (*point mutation*), delesi dan translokasi baik mikro maupun berulang, dan polimorfisme (haplogroup). Delesi umum dengan prevalensi yang tinggi pada 4977 bp serta 7436-bp skala besar pada mtDNA berhubungan erat dengan kejadian motilitas yang rendah pada spermatozoa (Ambulkar et al., 2016). Sedangkan pengamatan pada tikus yang membawa mutan mtDNA delesi pada 4,696 bp mengakibatkan gangguan respirasi mitokondria yang menyebabkan oligospermia dan asthenozoospermia (Nakada et al., 2006).

Penelitian pada haplogroup mtDNA, dalam bentuk single nucleotide polymorphism (SNP) bertujuan untuk melihat kejadian polimorfisme gen mtDNA. Haplogroup L, M, dan N merupakan tiga kelompok utama dari haplogroup mtDNA manusia yang terbagi lagi menjadi 39 sub tipe. Orang Asia termasuk kelompok tipe M sub tipe E.21. Varian mutan haplogroup yang pernah dilaporkan antara lain adalah T10463C, G15928A, T4216C, A10398G, dan A14290G (Houshmand et al., 2006; Ruiz-Pesini et al., 2000). Beberapa hasil

penelitian tersebut diasosiasikan dengan reduksi motilitas dan jumlah sperma.

KESIMPULAN

Spermatozoa memerlukan sejumlah besar energi untuk berenang cukup cepat untuk mencapai saluran telur selama pembuahan. Fungsi bioenergi mitokondria yang tepat sangat penting untuk fertilitas pria. Mutasi mtDNA merupakan salah satu faktor penyebab terjadinya infertilitas pada pria, yang dapat menyebabkan gangguan pada motilitas, morfologi dan jumlah spermatozoa. Mutasi mtDNA meliputi mutasi titik (point mutation), delesi dan polimorfisme (haplogroup).

DAFTAR PUSTAKA

- Ambulkar, P. S., Waghmare, J. E., Chaudhari, A. R., Wankhede, V. R., Tarnekar, A. M., Shende, M. R., & Pal, A. K. (2016). Large scale 7436-bp deletions in human sperm mitochondrial DNA with spermatozoa dysfunction and male infertility. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 10(11), GC09-GC12. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/22412.8843>
- Houshmand, M., Mahmoudi, T., Panahi, M. S. S., Seyedena, Y., Saber, S., & Ataei, M. (2006). Identification of a new human mtDNA polymorphism (A14290G) in the NADH dehydrogenase subunit 6 gene. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 39(6), 725–730. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2006000600004>
- Jungwirth, A., Diemer, T., Kopa, Z., Krausz, C., Minhas, S., & Tournaye, H. (2018). EAU Guidelines on Male Infertility 2018. *European Association of Urology Guidelines. 2018 Edition., presented*. Retrieved from <http://uroweb.org/guideline/male-infertility/> LK - Male Infertility Uroweb%7Chttp://uroweb.org/guideline/male-infertility/%7C FG - 0
- Kumar, D. P., & Sangeetha, N. (2009). Mitochondrial DNA mutations and male infertility. *Indian Journal of Human Genetics*, 15(3), 93–97. <https://doi.org/10.4103/0971-6866.60183>
- Kumar, R., Venkatesh, S., Kumar, M., Tanwar, M., Shamsi, M. B., Kumar, R., Dada, R. (2009). Oxidative stress and sperm mitochondrial DNA mutation in idiopathic oligoasthenozoospermic men. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*, 46(2), 172–177.
- Nakada, K., Sato, A., Yoshida, K., Morita, T., Tanaka, H., Inoue, S. I., Hayashi, J. I. (2006). Mitochondria-related male infertility. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(41), 15148–15153. <https://doi.org/10.1073/pnas.0604641103>
- National Center for Biotechnology Information. (2019). *Homo sapiens* mitochondrion, complete genome. "Revised Cambridge Reference Sequence (rCRS): accession NC_012920", Retrieved on 20 Nopember 2019.
- Ruiz-Pesini, E., Lapeña, A. C., Díez-Sánchez, C., Pérez-Martos, A., Montoya, J., Alvarez, E., ... Enríquez, J. A. (2000). Human mtDNA haplogroups associated with high or reduced spermatozoa motility. *American Journal of Human Genetics*, 67(3), 682–696. <https://doi.org/10.1086/303040>
- Utami, S. (2009). Etiologi Infertilitas pada Pria Akibat dari Mutasi DNA Mitokondria (mtDNA). *Jkm*, 9(1), 85–94.
- Venkatesh, S., Deecaraman, M., Kumar, R., Shamsi, M. B., & Dada, R. (2009). Role of reactive oxygen species in the pathogenesis of mitochondrial DNA (mtDNA) mutations in male infertility. *Indian Journal of Medical Research*, 129(2), 127–137.
- Wu, H., Huffman, A. M., Whitcomb, B. W., Josyula, S., Labrie, S., Tougias, E., Pilsner, J. R. (2019). Sperm mitochondrial DNA measures and semen parameters among men undergoing fertility treatment. *Reproductive BioMedicine Online*, 38(1), 66–75. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.10.004>
- Yusoff, A. A. M., Abdullah, W. S. W., Khair, S. Z. N. M., & Radzak, S. M. A. (2019). A comprehensive overview of mitochondrial DNA 4977-bp deletion in cancer studies. *Oncology Reviews*, 13(1), 54–64. <https://doi.org/10.4081/oncol.2019.409>