

Review: Mutasi pada DNA Mitokondria dan Pengaruhnya terhadap Diabetes Melitus Tipe 2 dan Kompleks Fosforilasi Oksidatif

Mamlikatu Ilmi Azizah*, Rahmaniar Mulyani, Yeni Wahyuni Hartati, Iman Permana Maksum*

Departemen Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung Sumedang KM.21, Sumedang, Jawa Barat 45363

*Penulis korespondensi: mamlikatu17001@mail.unpad.ac.id; iman.permana@unpad.ac.id

DOI: <https://doi.org/10.24198/cna.v12.n2.49970>

Abstrak: Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar gula dalam darah akibat ketidakmampuan pankreas dalam mensekresikan insulin atau tidak bekerjanya reseptor insulin. Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) disebabkan oleh kombinasi faktor genetik, metabolisme, dan lingkungan yang berinteraksi satu sama lain dan berkontribusi dalam gangguan mekanisme kerja insulin. Studi ini mengulas tentang mutasi pada DNA mitokondria (mtDNA) serta mekanisme molekuler dan jalur yang terlibat dalam metabolisme insulin dan fosforilasi oksidatif serta kaitannya terhadap DMT2. Metode yang dilakukan dalam studi ini adalah penelusuran pustaka menggunakan basis data elektronik seperti Google Scholar, ScienceDirect, dan PubMed dengan kata kunci yang berhubungan dengan diabetes melitus, mutasi pada mtDNA, gangguan mekanisme fosforilasi oksidatif, serta kasus diabetes melitus yang disebabkan oleh mutasi pada mtDNA. Studi ini menunjukkan bahwa mutasi pada mtDNA dalam kompleks fosforilasi oksidatif (OXPHOS) berpengaruh pada mekanisme produksi ATP yang dibutuhkan pada sekresi insulin di sel β pankreas. Gangguan sekresi insulin ini menjadi salah satu penyebab keadaan hiperglikemia yang berujung penyakit diabetes.

Kata kunci: diabetes melitus, DNA mitokondria, fosforilasi oksidatif, insulin, mutasi mitokondria.

Abstract: Diabetes mellitus is a metabolic disease characterized by an increase in blood sugar levels due to the pancreas' inability to secrete insulin or insulin resistance. T2DM is caused by a combination of genetic, metabolic, and environmental factors that interact with each other and contribute to impaired insulin mechanism of action. This study reviews mutations in mitochondrial DNA (mtDNA) and the molecular mechanisms of pathways involved in insulin metabolism and oxidative phosphorylation, and their relevance to type 2 diabetes mellitus (T2DM). The methodology employed in this study involved conducting a literature search using electronic databases such as Google Scholar, ScienceDirect, and PubMed, using relevant keywords related to diabetes mellitus, mtDNA mutations, impaired of oxidative phosphorylation mechanism, and cases of diabetes mellitus caused by mtDNA mutations. The study demonstrates that mutations in mtDNA within the oxidative phosphorylation (OXPHOS) complex affect ATP production mechanisms required for insulin secretion in pancreatic β -cells. Impaired insulin secretion contributes to hyperglycemia and the development of diabetes.

Keywords: diabetes mellitus, insulin, mitochondrial dna, mitochondrial mutation, OXPHOS.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus atau yang dikenal dengan penyakit kencing manis merupakan kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan keadaan hiperglikemia akibat kelainan sekresi insulin, resistensi kerja insulin, atau kombinasi keduanya (Maksum *et al.* 2017). Mekanisme molekuler yang terlibat dalam sintesis, sekresi, serta respons insulin diregulasi dengan ketat dalam jaringan. Oleh karena itu, cacat pada salah satu mekanisme yang terlibat pada mekanisme molekuler tersebut dapat menyebabkan kelainan metabolisme yang mengarah

pada keadaan hiperglikemia (Galicia-Garcia *et al.* 2020).

Menurut International Diabetes Federation (IDF), pada tahun 2021 terdapat 537 juta orang dewasa berusia 20-79 tahun dengan diabetes di seluruh dunia, yang berarti 1 dari 10 orang menderita penyakit ini. Selain itu, diabetes menyebabkan sekitar 6,7 juta kematian setiap tahun, yang setara dengan satu orang meninggal setiap 5 detik (Federation 2019). Pasien dengan DM ditandai dengan beberapa gejala, seperti penurunan berat badan, luka sulit sembuh, diare persisten, masalah kulit, dan gangguan penglihatan. DM dapat menyebabkan berbagai komplikasi pada

organ tubuh, seperti kerusakan pada pembuluh darah, kerusakan mata (diabetes retinopati), gagal ginjal (diabetes neuropati), gangguan penglihatan/kebutaan (diabetes retinopati), gangguan saraf (diabetes neuropati), serta serangan jantung dan stroke (penyakit kardiovaskular) (Utami *et al.* 2023).

Secara umum, diabetes melitus diklasifikasikan menjadi 2 jenis, yaitu diabetes melitus tipe 1 (DMT1) dan diabetes melitus tipe 2 (DMT2). DMT1 disebabkan oleh defisiensi absolut sekresi insulin (Prawitasari 2019). Pasien DMT diidentifikasi dengan bukti serologis dari proses patologis autoimun yang terjadi di pankreas. Sedangkan DMT2, yang mencakup lebih dari 95% dari kasus diabetes yang ada, disebabkan oleh resistensi kerja insulin atau kelainan pada sekresi insulin (Alidu *et al.* 2023).

Faktor risiko DMT2 merupakan kombinasi kompleks dari faktor genetik, metabolisme, dan lingkungan yang berinteraksi satu sama lain dan berkontribusi dalam gangguan sekresi dan mekanisme kerja insulin (Prasad & Groop 2015). Dalam hal ini, mutasi pada DNA mitokondria (mtDNA) memainkan peran penting dalam terjadinya disfungsi mitokondria, seperti berkurangnya kapasitas fosforilasi oksidatif (Jiang *et al.* 2017). Mutasi pada gen tRNA^{Leu} mtDNA, seperti mutasi A3243G adalah hotspot untuk mutasi patogenik yang terkait dengan penyakit mitokondria dengan berbagai gambaran klinis salah satunya adalah DMT2 (Rhouda *et al.* 2022).

Jenis diabetes melitus yang disebabkan oleh mutasi pada mtDNA dan merupakan bagian dari DMT2 disebut diabetes mitokondria. Mitokondria adalah organel sitoplasma tempat terjadinya respirasi seluler, dan mitokondria utamanya menghasilkan Adenosine Triphosphate (ATP) sebagai energi kimia. Berbeda dengan DNA inti, DNA mitokondria (mtDNA) memiliki tingkat mutasi yang tinggi karena tidak adanya mekanisme perbaikan DNA (Maksum *et al.* 2022). Studi ini mengulas tentang mutasi pada DNA mitokondria serta mekanisme molekuler dan jalur yang terlibat dalam metabolisme insulin dan fosforilasi oksidatif serta kaitannya terhadap penyakit diabetes melitus.

METODE

Studi dilakukan melalui penelusuran pustaka menggunakan basis data elektronik seperti Google Scholar, ScienceDirect, dan PubMed dengan kata kunci yang berhubungan dengan diabetes melitus, mutasi pada mtDNA, gangguan mekanisme fosforilasi oksidatif, serta kasus diabetes melitus yang disebabkan oleh mutasi pada mtDNA. Sumber pustaka yang memenuhi kriteria inklusi adalah yang diterbitkan dalam rentang 10 tahun terakhir, yaitu antara tahun 2013 hingga 2023, dan menggunakan bahasa Inggris maupun bahasa Indonesia. Kriteria eksklusi meliputi pustaka yang tidak terkait dengan

kata kunci dan pustaka yang diterbitkan lebih dari 10 tahun terakhir.

PEMBAHASAN

Diabetes Melitus

Menurut International Diabetes Federation istilah diabetes mengacu pada sekelompok gangguan metabolisme yang biasanya didefinisikan oleh peningkatan kadar glukosa darah jangka panjang. Diabetes yang tidak diobati atau dikelola dengan buruk dikaitkan dengan komplikasi yang mempengaruhi sistem kardiovaskular, ginjal, mata, dan sistem saraf. Saat ini, sekitar 8,8% dari populasi dunia (422 juta) diperkirakan menderita diabetes, dan proporsi ini diprediksi akan meningkat seiring waktu (Federation 2019).

Secara umum diabetes digolongkan menjadi dua kelompok besar yaitu DMT1 dan DMT2. DMT1 memiliki prevalensi sekitar 9% di seluruh dunia yang ditandai dengan produksi insulin yang tidak mencukupi. Hal ini disebabkan kegagalan sel beta dalam mensekresikan insulin akibat serangan autoimun. Sedangkan DMT2 lebih umum dijumpai dan menyumbang sekitar 89% dari kasus yang didiagnosis. DMT2 ditandai oleh kegagalan sel dalam merespons persinyalan insulin, diikuti dengan defisiensi insulin yang mungkin berkembang setelahnya (Dabrowski *et al.* 2021). Selain itu ada pula diabetes gestasional yang dikenal pula dengan diabetes pada masa kehamilan, dan diabetes mitokondria (MIDD) yang disebabkan oleh mutasi A3243G (Yeung *et al.* 2021).

DMT2 melibatkan faktor oksidatif, hormonal, dan epigenetik, yang mengakibatkan keadaan hiperglikemia, mengarah pada komplikasi lebih lanjut (Hotamisligil 2017). Faktor lingkungan juga sangat berperan dalam mempengaruhi kerentanan terhadap DMT2 (Gambar 1). Kelebihan asupan kalori dan kurangnya olahraga merupakan dua kondisi yang umum terjadi dan bertanggungjawab menimbulkan obesitas (Brunetti *et al.* 2014).

Mitokondria

Mitokondria adalah organel subseluler bermembran ganda yang terdapat di semua sel mamalia. Fungsi utama mitokondria adalah untuk respirasi aerobik dan menghasilkan sebagian besar ATP melalui proses fosforilasi oksidatif (OXPHOS). Mitokondria adalah sumber utama *reactive oxygen species* (ROS) endogen dan menjadi tempat jalur biokimia penting lainnya berlangsung, termasuk siklus asam trikarboksilat (TCA) dan sebagian dari siklus urea. Selain itu, organel ini juga merupakan pusat biogenesis kluster iron-sulphur, yakni satu-satunya fungsi mitokondria eukariota yang ikut dilestarikan (Liu *et al.* 2023). Mitokondria muncul dari endosimbiosis dengan proteobacteria, yang menjelaskan fakta bahwa mitokondria mempertahankan banyak fitur bakteri, termasuk organisasi genomnya (Boguszewska *et al.* 2020).

Tidak ada intron dalam gen mtDNA, tetapi terdapat D-loop berukuran 1,1 kb yang berisi promotor transkripsi dan satu origin replikasi (Rahmadanthi & Maksum 2023).

Ribuan salinan genom mitokondria hadir dalam satu sel yang jumlahnya bervariasi pada tiap jaringan. Mutasi yang terdapat pada semua salinan mtDNA disebut homoplasmik, sedangkan mutasi yang dibawa oleh hanya sebagian dari salinan mtDNA disebut heteroplasmik (Chen *et al.* 2022). Genom mitokondria memiliki tingkat mutasi yang sangat tinggi, 10 hingga 17 kali lipat lebih tinggi daripada DNA inti. Meskipun mtDNA memiliki sistem perbaikannya sendiri, hal ini tidak cukup untuk melawan kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh ROS. mtDNA juga tidak memiliki pelindung histon yang menjadikan tingkat mutasi mtDNA semakin tinggi (Zhaolin *et al.* 2022).

Fosforilasi Oksidatif

Kompleks fosforilasi oksidatif (OXPHOS) terdiri dari 5 kompleks protein dan 2 pembawa elektron yang tertanam di membran mitokondria bagian dalam (IMM) (Bergman & Ben-Shachar 2016). Bersama dengan ATP sintase (kompleks V), kompleks OXPHOS berperan sebagai mesin produksi ATP yang merupakan mata uang energi dalam sel. Kompleks rantai respirasi (kompleks I–IV) merupakan enzim multi-subunit yang bekerja sama untuk menciptakan gradien proton elektrokimia melintasi membran dalam mitokondria yang digunakan oleh F1F0 ATP sintase untuk menghasilkan ATP melalui fosforilasi oksidatif (Chaban *et al.* 2014).

NADH atau suksinat, yang dihasilkan selama glikolisis, oksidasi asam lemak, ataupun siklus asam sitrat, membentuk bahan bakar untuk rantai pernapasan. Selama proses katalisis, transfer elektron terjadi antara kompleks yang dimediasi oleh dua komponen kecil yakni ubiquinone yang larut dalam lemak dan sitokrom c yang larut dalam air. Keduanya berdifusi antara kompleks respirasi I dan III, dan III dan IV, yang membawa elektron untuk membentuk

air dari oksigen molekuler (Vial *et al.* 2019). Ilustrasi pada Gambar 3 menjelaskan tentang mekanisme rantai transport elektron yang terjadi di kompleks fosforilasi oksidatif.

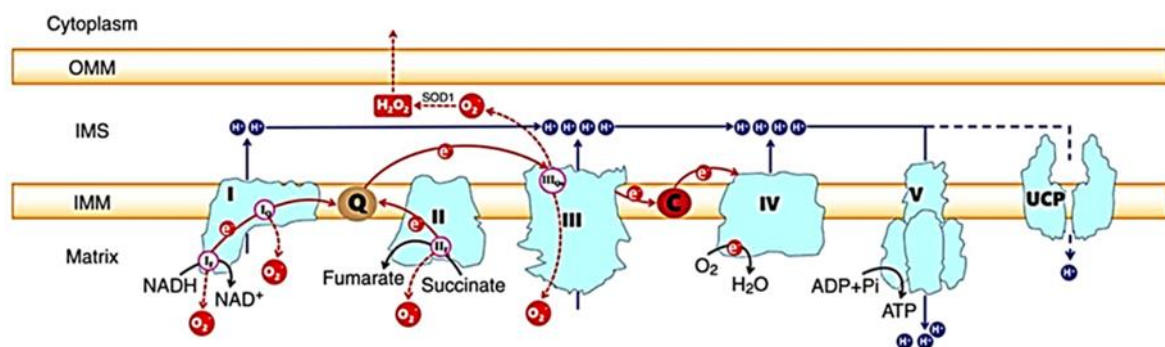
Kompleks I

Kompleks I atau NADH dehidrogenase adalah komponen rantai respirasi terbesar yang terdiri dari 45 subunit berbeda yang berkumpul menjadi struktur ~1 MDa. mtDNA mengode tujuh subunit kompleks I, sedangkan 38 subunit lainnya dikodekan oleh gen inti. Kompleks I memiliki bentuk L khas yang sebagian besarnya tertanam dalam lapisan lipid bilayer dan sebagian kecil menonjol ke dalam matriks mitokondria. Kompleks I mengikat substrat NADH dan mentransfer dua elektron melalui FMN dan tujuh kluster Fe-S ke ubiquinone (Chaban *et al.* 2014).

Pada proses transfer elektron ke ubiquinone, elektron melalui kompleks iron–sulphur yang disusun dari potensial rendah ke tinggi (FMN→N3→N1b→N4→N5→N6a→N6b → N2). Ubiquinone (CoQ) akan direduksi menjadi ubiquinol (QH2) yang menyebabkan perubahan konformasi cluster N2 yang menginduksi pembentukan saluran translokasi proton oleh subunit ND1, ND3, ND6 dan ND4L di dekat situs pengikatan CoQ. Energi yang dilepaskan oleh transfer sepasang elektron dari NADH ke CoQ di kompleks I menginduksi pemompaan empat proton dari matriks ke ruang antarmembran (Zhao *et al.* 2019).

Kompleks II

Kompleks II atau suksinat dehidrogenase mengoksidasi suksinat menjadi fumarat dan mentransfer elektron melalui tiga gugus Fe-S ke ubiquinone. Kompleks II terdiri dari empat subunit, dua subunit diantaranya adalah protein membran CybL dan CybS yang bersifat hidrofobik, mengikat kompleks ke membran dalam, dan mengandung situs pengikatan CoQ. Dua subunit lainnya terletak di sisi matriks membran dalam dan mengandung situs pengikatan substrat suksinat, tiga kluster FeS dan sebuah flavoprotein yang terikat secara kovalen



Gambar 3. Mekanisme rantai transport elektron di mitokondria. Panah merah: jalur transport electron, panah hitam: reaksi substrat, panah biru: sirkuit proton melintasi IMM. IMM: membran mitokondria bagian dalam, IMS: ruang antar membrane, OMM: membran mitokondria luar, UCP: protein yang tidak berpasangan (Vial *et al.* 2019).

dengan kofaktor FAD. FAD direduksi menjadi FADH₂ setelah menerima elektron dari suksinat dan kemudian mentransfer elektron ke gugus FeS. Selanjutnya, CoQ direduksi menjadi QH₂ setelah mendapatkan elektron dari gugus FeS (Zhao *et al.* 2019).

Kompleks III

Kompleks III atau sitokrom c oksidoreduktase mentransfer elektron yang dibawa oleh QH₂ ke sitokrom c. Kompleks III adalah dimer simetris dengan 11 subunit tiap monomernya. Subunit yang aktif secara katalitik adalah sitokrom b (bL dan bH), sitokrom c₁, dan klaster berpotensial tinggi (2Fe-2S) yang dibungkus oleh protein FeS. Proses transfer elektron pada kompleks III dilakukan dengan siklus-Q dimana QH₂ dioksidasi menjadi (QH-) setelah mentransfer elektron ke kluster (2Fe-2S) (Zhao *et al.* 2019).

Kompleks IV

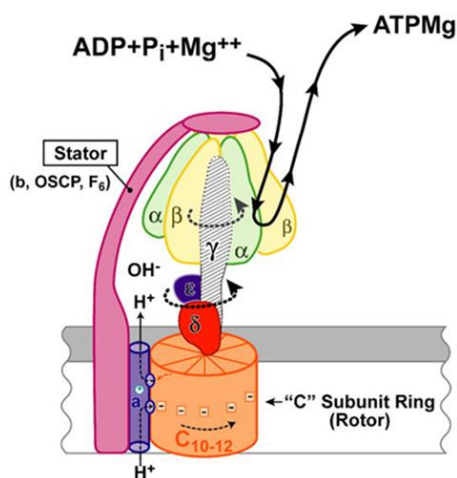
Enzim terakhir dari rantai transpor elektron adalah kompleks IV atau sitokrom c oksidase. Kompleks IV menerima elektron dari sitokrom c dan mengirimkannya ke molekul oksigen untuk mengubahnya menjadi dua molekul air. Kompleks IV terdiri dari 13 subunit berbeda yang mengandung empat pusat logam aktif redoks, yaitu, Cu_A, heme a (Fe_a), dan pusat binuklir yang terdiri dari heme a₃ (Fe_{a3}) dan Cu_B. Subunit I, II, III dikodekan oleh DNA mitokondria dan merupakan subunit pusat, sedangkan 10 subunit lainnya dikode oleh DNA inti berperan sebagai subunit aksesori (Brokatzky & Häcker, 2022). Subunit I berisi tiga dari empat kofaktor yakni heme a dan pusat binuklir, yang mentransfer elektron dari heme a ke O₂. Subunit II dan III terletak di kedua sisi subunit I dan terdapat dua kofaktor Cu_A di sisi ruang antarmembran subunit II. Subunit III menstabilkan dua protein inti lainnya dan terutama

terlibat dalam pemompaan proton (Alnajjar *et al.* 2014).

Sitokrom c adalah pembawa elektron *mobile* yang terhubung ke permukaan luar membran mitokondria bagian dalam melalui interaksi elektrostatis, sehingga memungkinkan berinteraksi dengan sitokrom c₁ dari kompleks III dan menerima elektron. Sitokrom c tereduksi bergerak sepanjang permukaan membran dan berinteraksi dengan subunit II kompleks IV melalui interaksi elektrostatis yang secara simultan mentransmisikan elektron ke situs Cu_A subunit II. Selanjutnya, elektron dilewatkan dari heme a ke pusat binuklir subunit I dimana O₂ direduksi menjadi H₂O. Sebanyak empat elektron ditransfer secara bersamaan dari sitokrom c untuk mengikat dioksigen. Delapan proton dikeluarkan dari matriks, yang setengahnya digunakan untuk membentuk dua molekul air dan empat lainnya dipompa melintasi membran ke dalam IMS (Shimada *et al.* 2017).

Kompleks V

Kompleks V biasanya disebut F₁F₀ ATP sintase dan terdiri dari dua domain fungsional yaitu F₀ dan F₁ (Gambar 4). Domain F₀ terletak di membran mitokondria bagian dalam. Domain F₁, terletak di matriks mitokondria. Domain F₁ terdiri dari 5 subunit yang berbeda (tiga α , tiga β , dan satu γ , δ , dan ϵ) dan terletak di matriks mitokondria. Domain F₀ berisi subunit c, a, b, d, F₆, OSCP, dan subunit aksesori e, f, g dan A6L. Subunit γ , δ , dan ϵ di F₁ merupakan pusat dari kompleks V. Subunit b, d, F₆ dan OSCP membentuk lengan perifer (Kao *et al.* 2023). Kompleks ETC mentransfer dua elektron sekaligus ke monooksigen untuk menghasilkan satu molekul H₂O, yang disertai dengan pemompaan empat proton dari matriks ke IMS melalui kompleks I, empat proton melalui kompleks III, dan dua proton melalui kompleks IV. Kemudian, proton berpindah dari IMS ke matriks melalui F₀ dan mentransfer energi yang dihasilkan oleh gradien elektrokimia



Gambar 4. ATP sintase pada mitokondria (Kao *et al.* 2023).

proton ke F_1 sehingga menyebabkan perubahan konformasi pada F_1F_0 ATP sintase dan memfasilitasi forforilasi ADP menjadi ATP (Zhao *et al.* 2019).

Sekresi Insulin oleh Sel β Pankreas

Insulin memainkan peran utama dalam homeostasis glukosa karena merupakan satu-satunya hormon yang mampu menurunkan konsentrasi glukosa darah (Rossmann *et al.* 2021). Sekresi insulin adalah sistem yang sangat terkontrol dan memiliki banyak pengaruh faktor ekstraseluler dan intraseluler terhadap glukosa, asam lemak, asam amino, nukleotida, gradien elektrokimia kalsium/kalium, dan tingkat ROS dan RNS (Newsholme *et al.* 2013). Insulin disekresikan oleh sel-sel pulau Langerhans pankreas sebagai respons terhadap peningkatan konsentrasi Ca^{2+} intraseluler yang masuk melalui saluran Ca^{2+} yang bergantung pada tegangan (Rossmann *et al.* 2021).

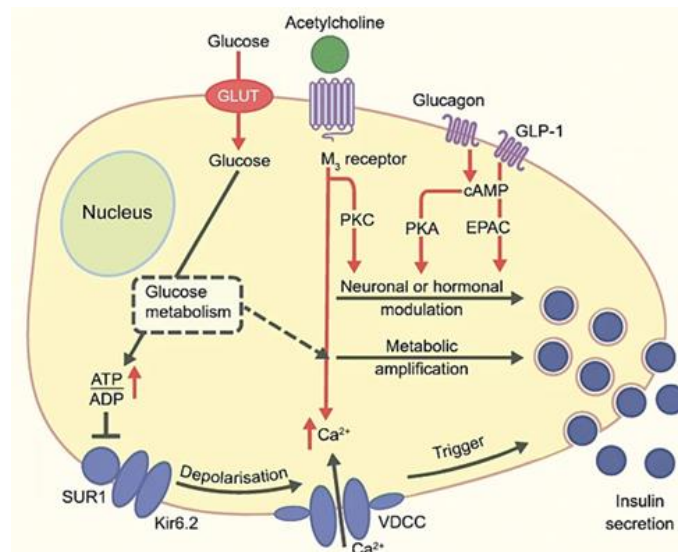
Sekresi insulin yang distimulasi glukosa melibatkan beberapa jalur diantaranya *triggering pathway*, *metabolic amplifying pathway* dan *neuronal or hormonal modifying pathways* (Gambar 5). Pada *triggering pathway*, ATP yang dihasilkan oleh metabolisme glukosa dan masuknya Ca^{2+} bertindak sinyal utama. Glukosa masuk melalui transporter glukosa GLUT1 kemudian difosforilasi oleh glukokinase dan dimetabolisme untuk menghasilkan ATP. Kenaikan rasio ATP/ADP yang dihasilkan menyebabkan penutupan saluran K^+ (KATP) yang bergantung pada ATP sehingga terjadi depolarisasi membran dan pembukaan saluran Ca^{2+} yang bergantung pada tegangan. Peningkatan Ca^{2+} ini akan memicu eksositosis granula insulin (Moede *et al.* 2020).

Mutasi pada DNA Mitokondria

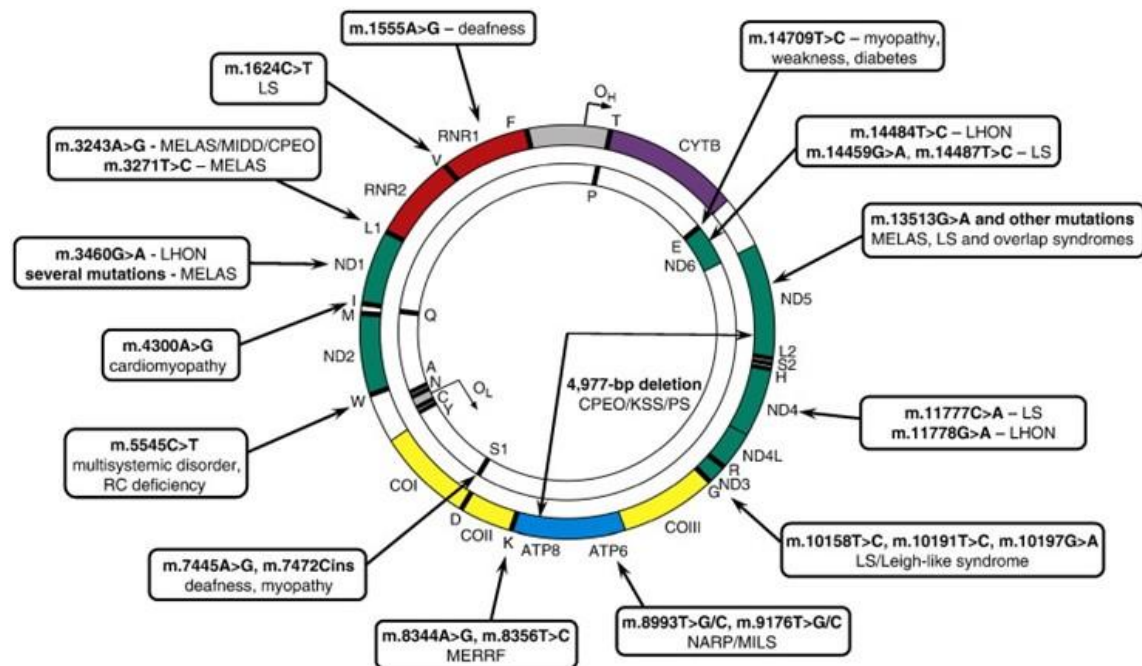
Mutasi mitokondria seringkali dikaitkan dengan spektrum kelainan klinis yang luas, termasuk gangguan neuromuskular, gagal jantung, diabetes, dan gangguan pendengaran (Liu *et al.* 2019). Sekelompok besar mutasi mtDNA yang terkait dengan berbagai jenis diabetes ditemukan di daerah yang bertanggung jawab untuk sistem translasi mitokondria (gen rRNA dan tRNA). Efek dari mutasi ini secara alami mempengaruhi sintesis subunit protein mitokondria yang mengakibatkan kerusakan keseluruhan fungsi mitokondria, pengurangan produksi ATP, dan hilangnya fungsi seluler. Sel yang paling terdampak adalah yang sangat bergantung pada produksi energi (Moede *et al.* 2020).

mtDNA menunjukkan tingkat mutasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan DNA inti. Hal ini disebabkan karena kurangnya mekanisme perbaikan DNA (tidak ada rekombinasi pada mtDNA), sifatnya yang mutagenik (disebabkan oleh radikal oksidatif), dan tingginya jumlah replikasi tiap pembelahan sel. Tingkat mutasi yang tinggi ini juga mempercepat laju akumulasi mutasi yakni ketidakmampuan untuk menyusun kembali genom dengan mutasi yang lebih sedikit. Pada akhirnya, akan menyebabkan gangguan metabolisme jangka panjang (Purwaningsih *et al.* 2023).

Mutasi patogenik mtDNA pertama diidentifikasi pada tahun 1988. Sejak itu, lebih dari 250 mutasi mtDNA patogenik telah dilaporkan terbukti menyebabkan berbagai penyakit dengan heterogenitas fenotipe dan usia yang bervariasi (Gambar 6). Prevalensi pasti penyakit mtDNA sangat sulit dipastikan karena heterogenitas klinis penyakit mitokondria dan banyaknya mutasi yang telah dilaporkan. Deskripsi lengkap dari semua mutasi patogenik mtDNA dapat ditemukan di *database MitoMAP* (Rahmadanthi & Maksum 2023).



Gambar 5. Jalur sekresi insulin dalam sel beta pankreas (Moede *et al.* 2020).



Gambar 6. Pemetaan korelasi genotipe dan fenotipe mutasi mitokondria (Rahmananthi & Maksun 2023).

Jumlah salinan mtDNA per sel dapat bervariasi tergantung pada jaringan, organ, dan kondisi fisiologis. Mutasi yang terdapat pada semua salinan mtDNA disebut homoplasmik, sedangkan mutasi yang dibawa oleh hanya sebagian dari salinan mtDNA disebut heteroplasmik. Mutasi mtDNA dapat menghasilkan efek yang berbeda pada tingkat molekuler dan seluler. Seringkali, fenotipe tertentu berkembang ketika tingkat mutasi heteroplasmik melewati ambang batas tertentu tercapai. Dalam banyak kasus, dampak mutasi mtDNA tersamarkan oleh salinan tipe *wildtype* yang fungsional (Stewart & Chinnery 2015).

Perubahan fenotipe membutuhkan tingkat mutasi heteroplasmik yang signifikan (biasanya, lebih dari 70%) (Stewart & Chinnery 2015). Mutasi heteroplasmik yang paling umum ditemukan adalah A3243G yang banyak menimbulkan gambaran klinis seperti MIDD, MELAS, dan DMT2 yang disertai katarak (Mulyani & Maksun 2023).

Subtipe khusus diabetes yang diwariskan secara maternal disebabkan oleh mutasi titik pada gen mitokondria $tRNA^{Leu(UUR)}$, atau yang disebut sebagai *Maternally Inherited Diabetes and Deafness* (MIDD). Mayoritas kasus MIDD disertai dengan ketulian neurosensorik. Tidak seperti pada diabetes tipe lain, pada MIDD, terdapat hubungan langsung antara mutasi DNA mitokondria yang diwariskan oleh garis ibu dan patologinya. Mutasi ini adalah A3243G yang mempengaruhi gen $tRNA^{Leu(UUR)}$. Oleh sebab itu, mutasi ini berdampak luas dan mempengaruhi sintesis protein mitokondria secara keseluruhan yang mengganggu stabilitas banyak

subunit protein pada mitokondria (Dabravolski *et al.* 2021).

Mutasi A3243G pada $tRNA^{Leu(UUR)}$ dilaporkan menyebabkan gangguan pada transkripsi 16S mt-rRNA yang mengganggu situs terminasi transkripsi yang terletak di batas gen 16S mt-rRNA dan mt- $tRNA^{Leu(UUR)}$. Hal ini menyebabkan akumulasi intermediat RNA yang tidak diproses (RNA19) termasuk 16S mt-rRNA, mt- $tRNA^{Leu(UUR)}$ dan MTND1. Setelah transkripsi, pembelahan endonukleolitik di ujung 5' dan 3' dari molekul prekursor mt-tRNA dan penambahan 3'-CCA diperlukan untuk menghasilkan mt-tRNA matang. Mutasi A3243G telah terbukti mengganggu metilasi mt- $tRNA^{Leu(UUR)}$ dalam sel-sel osteosarkoma cybrid (Dabravolski *et al.* 2021). Fenotipe yang diamati dari mutasi A3243G dapat bervariasi pada organ dan jaringan yang berbeda (Azizah *et al.* 2023). Misalnya, di pankreas, mutasi A3243G dikaitkan dengan rendahnya massa sel β dan α yang masing-masingnya berperan mensekresikan insulin dan glukagon. Pada MIDD, mutasi ini berpengaruh pada gangguan produksi energi dengan ketidakmampuan sel untuk merespons stimulasi glukosa dengan benar dalam jangka waktu tertentu. Namun, tidak ditemukan kaitan antara MIDD dengan gen yang berperan dalam resistensi insulin (Dabravolski *et al.* 2021).

Pada 2015, telah dilaporkan bahwa mutasi A3243G teridentifikasi pada pasien DMT2 yang disertai katarak yaitu sebanyak 2 dari 100 pasien (Chandra *et al.* 2015). Hasil positif mutasi A3243G juga diperoleh pada 11 dari 57 pasien DMT2 dan

katarak dengan penggunaan sampel urin sebagai sumber DNA mitokondria. Hasil penelitian tersebut membuktikan bahwa mutasi A3243G berhubungan dengan DM tipe-2 dan katarak (Maksum *et al.* 2013; Maulana *et al.* 2022; Mulyani *et al.* 2022; Destiarani *et al.* 2020). Studi penentuan tingkat heteroplasmia mutasi A3243G pada pasien MELAS dengan DNA mitokondria yang berasal dari sel epitel urin, sel limfosit darah, dan sel folikel rambut menunjukkan semua sampel positif dapat diidentifikasi dengan benar, dan tingkat heteroplasmia yang ditentukan oleh qPCR dikonfirmasi dengan hasil dari RFLP dan uji pyrosequencing (Rong *et al.* 2018).

KESIMPULAN

Diabetes melitus adalah gangguan metabolisme yang biasanya ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah jangka panjang. Diabetes melitus dikelompokkan menjadi DMT1 dan DMT2, dimana DMT2 melibatkan faktor oksidatif, hormonal, dan epigenetik. Mutasi pada DNA mitokondria dilaporkan merupakan faktor genetik yang terlibat dalam timbulnya gambaran klinis DMT2 dimana mitokondria berperan dalam respirasi aerobik dan penghasil sebagian besar ATP melalui proses fosforilasi oksidatif (OXPHOS). Mitokondria juga menghasilkan ROS dalam sel yang menjadikannya rentan termutasi sehingga berpengaruh pada mekanisme produksi ATP yang dibutuhkan pada sekresi insulin di sel β pankreas. Gangguan sekresi insulin akibat penurunan konsentrasi ATP inilah yang menjadi salah satu penyebab keadaan hiperglikemia yang berujung penyakit diabetes.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih pada DPRMI Universitas Padjadjaran atas dana hibah ALG 2023 No.1549/UN6.3.1/PT.00/2023 dan KEMENRISTEK DIKTI atas dana hibah PDKN (Penelitian Dasar Kompetitif Nasional) tahun 2023.

DAFTAR PUSTAKA

- Alidu, H., Dapare, P.P.M., Quaye, L., Amidu, N., Bani, S.B. & Banyeh, M. (2023). Insulin resistance in relation to hypertension and dyslipidaemia among men clinically diagnosed with type 2 diabetes. *BioMed Research International*. **2023(1)**: 8873226.
- Alnajjar, K.S., Hosler, J. & Prochaska, L. (2014). Role of the N-terminus of subunit III in proton uptake in cytochrome c oxidase of *Rhodospirillum rubrum*. *Biochemistry*. **53(3)**: 496-504.
- Azizah, M., Maksum, I. & Mulyani, R. (2023). Design and optimization of PCR-RFLP Assay for Detection of G9053A and T15663C Mutation in Mitochondrial DNA. *Research Journal of Chemistry and Environment*. **27**: 1–5.
- Bergman, O. & Ben-Shachar, D. (2016). Mitochondrial oxidative phosphorylation system (OXPHOS) deficits in schizophrenia: possible interactions with cellular processes. *The Canadian Journal of Psychiatry*. **61(8)**: 457-469.
- Boguszewska, K., Szewczuk, M., Kaźmierczak-Barańska, J. & Karwowski, B.T. (2020). The similarities between human mitochondria and bacteria in the context of structure, genome, and base excision repair system. *Molecules*. **25(12)**: 2857.
- Brokatzky, D. & Häcker, G. (2022). Mitochondria: intracellular sentinels of infections. *Medical Microbiology and Immunology*. **211(4)**: 161-172.
- Brunetti, A., Chiefari, E. & Foti, D. (2014). Recent advances in the molecular genetics of type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*. **5(2)**: 128.
- Chaban, Y., Boekema, E.J. & Dudkina, N.V. (2014). Structures of mitochondrial oxidative phosphorylation supercomplexes and mechanisms for their stabilisation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*. **1837(4)**: 418-426.
- Chandra, R., Sriwido, S., Diantini, A., & Maksum, I. (2015). Restriction Enzymes ApaI Analysis to Find A3243G Mutation in Indonesia Diabetes Mellitus Type II Patients. *Journal of Medical and Bioengineering*. **4**: 492–496.
- Chen, Z., Jin, Z.-X., Cai, J., Li, R., Deng, K., Yanxiao, J., Lei, F., Li, H.-P., Lu, Z. & Li, H. (2022). Energy substrate metabolism and oxidative stress in metabolic cardiomyopathy. *Journal of Molecular Medicine*. **100(12)**: 1721-1739.
- Dabravolski, S.A., Orekhova, V.A., Baig, M.S., Bezsonov, E.E., Starodubova, A.V., Popkova, T.V. & Orekhov, A.N. (2021). The role of mitochondrial mutations and chronic inflammation in diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*. **22(13)**: 6733.
- Destiarani, W., Mulyani, R., Yusuf, M. & Maksum, I. P. (2020). Molecular dynamics simulation of T10609C and C10676G mutations of mitochondrial ND4L gene associated with proton translocation in type 2 diabetes mellitus and cataract patients. *Bioinformatics and Biology Insights*. **14**: 1177932220978672.
- Federation, I.D. (2019) IDF diabetes atlas ninth. *Dunia: Idf*. **9**: 168.
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K.B., Ostolaza, H. & Martín, C. (2020) Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*. **21(17)**: 6275.
- Hotamisligil, G.S. (2017). Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. **542(7640)**: 177-185.

- Jiang, W., Li, R., Zhang, Y., Wang, P., Wu, T., Lin, J., Yu, J. & Gu, M. (2017) Mitochondrial DNA Mutations Associated with Type 2 Diabetes Mellitus in Chinese Uyghur Population. *Scientific Reports*. **7**(1): 16989.
- Kao, Y.-C., Chang, Y.-W., Lai, C., Chang, N.-W., Huang, C.-H., Chen, C.-S., Huang, H.-C. & Juan, H.-F. (2023). Ectopic ATP synthase stimulates the secretion of extracellular vesicles in cancer cells. *Communications Biology*. **6**(1): 642.6.
- Liu, G., Ni, C., Zhan, J., Li, W., Luo, J., Liao, Z., Locascio, J., Xian, W., Chen, L., Pei, Z., Corvol, J.-C., Maple-Grødem, J., Campbell, M., Elbaz, A., Lesage, S., Brice, A., Hung, A., Schwarzschild, M., Hayes, M., & Scherzer, C. (2023). Mitochondrial haplogroups and cognitive progression in Parkinson's disease. *Brain*. **146**(1): 42-49.
- Liu, X.Q., Shen, S.Q., Yang, G.C. & Liu, Q. (2019). Mitochondrial A3243G mutation causes mitochondrial encephalomyopathy in a Chinese patient: Case report. *Medicine*. **98**(19): e15534.
- Maksum, I.P., Natradisastra, G., Nuswantara, S. & Ngili, Y. (2013). The effect of A3243G mutation of mitochondrial DNA to the clinical features of type-2 diabetes mellitus and cataract. *European Journal of Scientific Research*. **96**: 591-599.
- Maksum, I.P., Maulana, A.F., Yusuf, M., Mulyani, R., Destiarani, W. & Rustaman, R. (2022). Molecular dynamics simulation of a tRNA-leucine dimer with an A3243G heteroplasmy mutation in human mitochondria using a secondary structure prediction approach. *Indonesian Journal of Chemistry*. **22**(4): 1043-1051.
- Maksum, I., Saputra, S.R., Indrayati, N., Yusuf, M., & Subroto, T. (2017). Bioinformatics Study of m.9053G>A Mutation at the ATP6 Gene in Relation to Type 2 Diabetes Mellitus and Cataract Diseases. *Bioinformatics and Biology Insights*. **11**: 1-5.
- Maulana, A.F., Sriwidodo, S., Rukayadi, Y. & Maksum, I.P. (2022). In silico study of mangostin compounds and its derivatives as inhibitors of α -glucosidase enzymes for anti-diabetic studies. *Biology*. **11**(12): 1837.
- Moede, T., Leibiger, I.B. & Berggren, P.O. (2020). Alpha cell regulation of beta cell function. *Diabetologia*. **63**(10): 2064-2075.
- Mulyani, D.E. & Maksum, I. P. (2023). Detection of biomarker using aptasensors to determine the type of diabetes. *Diagnostics*. **13**(12): 2035.
- Mulyani, R., Yumna, N., Maksum, I.P., Subroto, T. & Hartati, Y.W. (2022). Optimization of Aptamer-Based Electrochemical Biosensor for ATP Detection Using Screen-Printed Carbon Electrode/Gold Nanoparticles (SPCE/AuNP). *Indonesian Journal of Chemistry*. **22**(5): 1256-1268.
- Newsholme, P., Keane, K., Homem de Bittencourt Jr, P. I., Murphy, C. & Krause, M. S. (2013). The impact of inflammation on pancreatic β -cell metabolism, function and failure in T1DM and T2DM: commonalities and differences. *Type*. **1**: 127-165.
- Prasad, R.B. & Groop, L. (2015). Genetics of type 2 diabetes—pitfalls and possibilities. *Genes*. **6**(1): 87-123.
- Prawitasari, D.S. (2019). Diabetes melitus dan antioksidan. *KELUWIH: Jurnal Kesehatan Dan Kedokteran*. **1**(1): 48-52.
- Purwaningsih, I., Maksum, I.P., Sumiarsa, D. & Sriwidodo, S. (2023). A review of Fibraurea tinctoria and its component, berberine, as an antidiabetic and antioxidant. *Molecules*. **28**(3): 1294.
- Rahmadanthy, F.R. & Maksum, I.P. (2023). Transfer RNA mutation associated with type 2 diabetes mellitus. *Biology*. **12**(6): 871.
- Rhouda, T., Kehailou, F.Z., Mskini, F.Z.E., Labriji, A., Jabari, M. & Mestaghanmi, H. (2022). Molecular genetic analysis of the m. A3243G mutation of the tRNA^{Leu} (UUR) gene in a population of Moroccan deaf diabetics. *Advancements in Life Sciences*. **9**(1): 111-115.
- Rong, E., Wang, H., Hao, S., Fu, Y., Ma, Y. & Wang, T. (2018). Heteroplasmy detection of mitochondrial DNA A3243G mutation using quantitative real-time PCR assay based on taqman-MGB probes. *Biomed Research International*. **2018**(1): 1286480.
- Rossmann, M. P., Dubois, S. M., Agarwal, S., & Zon, L. I. (2021). Mitochondrial function in development and disease. *Disease models & mechanisms*, **14**(6), dmm048912.
- Shimada, S., Shinzawa-Itoh, K., Baba, J., Aoe, S., Shimada, A., Yamashita, E., Kang, J., Tateno, M., Yoshikawa, S. & Tsukihara, T. (2017). Complex structure of cytochrome c–cytochrome c oxidase reveals a novel protein–protein interaction mode. *The EMBO Journal*. **36**(3): 291–300.
- Stewart, J.B. & Chinnery, P.F. (2015). The dynamics of mitochondrial DNA heteroplasmy: implications for human health and disease. *Nature Reviews Genetics*. **16**(9): 530-542.
- Utami, A.R., Maksum, I.P. & Deawati, Y. (2023). Berberine and its study as an antidiabetic compound. *Biology*. **12**(7): 973.
- Vial, G., Detaille, D. & Guigas, B. (2019). Role of mitochondria in the mechanism (s) of action of metformin. *Frontiers in Endocrinology*. **10**: 294.
- Yeung, R.O., Al Jundi, M., Gubbi, S., Bompou, M.E., Sirrs, S., Tarnopolsky, M. & Hannah-Shmouni, F. (2021). Management of mitochondrial

-
- diabetes in the era of novel therapies. *Journal of Diabetes and its Complications*. **35(1)**: 107584.
- Zeng, Z.L., Yuan, Q., Zu, X. & Liu, J. (2022). Insights into the role of mitochondria in vascular calcification. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. **9**: 879752.
- Zhao, R.Z., Jiang, S., Zhang, L. & Yu, Z. B. (2019). Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling. *International Journal of Molecular Medicine*. **44(1)**: 3-15.
- Zhaolin, Z., Yuan, Q., Zu, X. & Liu, J. (2022). Insights into the role of mitochondria in vascular calcification. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. **9**: 879752.
-