

Metabolisme Oksidatif Dan Peranan Neuroglobin Terhadap Homeostasis Oksigen Di Otak

Irfannuddin

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia
E-mail: irfan.md@unsri.ac.id

Abstrak

Otak merupakan organ utama tubuh yang mendapat prioritas utama dalam suplai energi. Meski yang mengisi 2% dari total berat tubuh, namun dalam kondisi bekerja tanpa aktivitas fisik, otak dapat mengkonsumsi 80% dari total konsumsi tubuh. Sama seperti sel tubuh yang lain, sel otak menjalankan fungsinya dengan menggunakan sumber energi dari *adenosine tri phosphate* (ATP). Pembentukan ATP terjadi melalui dua alur metabolisme yang saling berhubungan yaitu glikolisis dan fosforilasi oksidatif. Sel otak sangat rentan terhadap hipoksia dan hipoglikemia, karena otak tidak memiliki cadangan glukosa dan oksigen. Neuroglobin merupakan protein intra neuronal yang berperan penting pada metabolisme energi. Neuroglobin berperan pada transfer dan suplai O₂ di sel neuron, sensor O₂ di sel neuron, oksidase terminal (mengambil ion H dari NADH utk menjadi H₂O dan NAD), detoksifikasi ROS, dan deoksigenase NO menjadi NO₃.

Kata Kunci: Metabolisme Oksidatif, Neuroglobin, Homeostasis, Oksigen, Otak

Abstract

Oxidative metabolism and the role of neuroglobin on oxygen homeostasis in the brain. The brain is the body's main organ that gets the most priority in energy supply. Although it only fills 2% of the total body weight, but in conditions of thinking with minimal physical activity, the brain can consume 80% of the total consumption of the body. Brain cells perform their functions by using an energy source from adenosine tri phosphate (ATP). ATP is formed from two interconnected metabolic pathways glycolysis and oxidative phosphorylation. Brain cells are very susceptible to hypoxia and hypoglycemia, because the brain has no reserves of glucose and oxygen. Neuroglobin is a neuronal protein that plays an important role in energy metabolism. Neuroglobin plays a role in the transfer and supply of O₂ in neuron cells, O₂ sensors in neuron cells, terminal oxidases (taking H ions from NADH to H₂O and NAD), detoxification of ROS, and deoxygenase NO to NO₃.

Keywords: Oxidative Metabolism, Neuroglobin, Homeostasis, Oxygen, Brain

1. Metabolisme oksidatif otak

1.1 Metabolisme Energi Otak

Metabolisme oksidatif otak tidak terlepas dari metabolisme energi yang terjadi di organ susunan saraf pusat tersebut. Suplai oksigen yang masuk ke organ otak sangat dibutuhkan untuk metabolisme energi. Otak berperan penting dalam mengatur kinerja semua sistem organ di tubuh manusia. Dalam menjalankan fungsinya, otak membutuhkan banyak energi. Energi adalah kemampuan untuk melakukan kerja/aktivitas.¹

Otak adalah salah satu organ yang memiliki laju metabolisme energi yang paling tinggi di dalam tubuh manusia.² Meski hanya mengisi 2% dari berat total massa tubuh, namun kebutuhan energi yang pakai oleh otak dalam kondisi sehari-hari tanpa aktivitas fisik berat berkisar 80% dari total konsumsi energi tubuh.³ Dalam kondisi istirahat, otak mengkonsumsi 10% dari seluruh kebutuhan glukosa dan oksigen tubuh, dan menerima 10-14% porsi suplai darah atau sekitar 0,7 liter/menit dari 5 liter *cardiac output*.^{1,2} Dinamika suplai darah dan kebutuhan metabolisme energi merupakan refleksi dari aktivitas fungsi metabolisme otak.³

Mekanisme metabolisme energi di otak tidak berbeda dengan dengan mekanisme energi di sistem organ yang lain. Pada sel otak, target utama metabolisme energi adalah pembentukan *adenosine triphosphate* (ATP). Pembentukan ATP terjadi melalui dua alur metabolisme yang saling berhubungan yaitu glikolisis dan fosforilasi oksidatif. Glikolisis adalah pemecahan glukosa yang menghasilkan sisa 2 molekul ATP dan asam piruvat, sedang fosforilasi oksidatif adalah pemecahan piruvat menjadi CO₂ yang membutuhkan O₂ sehingga menghasilkan H₂O dan sejumlah besar ATP melalui siklus asam sitrat dan rantai transfer elektron.^{1,2}

Selain 2 alur yang berkaitan tersebut, di otak juga terjadi siklus pengisian kembali kreatinfosfat sitoplasma oleh kreatinkinase mitokondria yang dihasilkan dari hidrolisis. Kreatinkinase mengkatalisa reaksi reversibel: kreatinfosfat + ADP + H⁺ menjadi ATP + Kreatin. Namun porsi ATP yang dihasilkan dari siklus ini sangat minimal.²

Sebagian besar nutrisi energi yang diperoleh otak, berasal dari pembakaran glukosa. Dalam kondisi normal (*steady state*), otak akan mengkonsumsi 120 gram glukosa per hari, sekitar 90% glukosa akan dioksidasi mejadi CO₂, dan proses oksidatif tersebut menghasilkan ATP sebesar 10 mmol/menit/gram jaringan otak. Jumlah ini mampu memenuhi 99,5% kebutuhan energi otak.² Dalam proses ini O₂ memiliki peranan sentral karena mereka menjadi akseptor akhir elektron di rantai respirasi mitokondria otak untuk membentuk ATP.⁴

Berbeda dengan otot, otak membutuhkan suplai glukosa yang berkesinambungan karena tidak memiliki kemampuan untuk menyimpan glukosa. Bila suplai glukosa berkurang misal saat berpuasa, otak menggunakan benda keton sebagai bahan bakar.² Otak tidak dapat menggunakan sumber energi dari asam lemak, karena molekul tersebut tidak dapat melewati sawar darah otak.⁵

Metabolisme oksidatif adalah jalur metabolisme utama untuk mensuplai energi pada aktivitas sel-sel neuron, struktur dendrit dan sinaptik. Namun tidak semua metabolisme berlangsung secara oksidatif, meski dalam kondisi *steady state*, di astrocyte lebih dominan terjadi metabolisme anaerobik. Jalur non-oksidatif juga dapat terjadi di neuron bila otak mengalami kondisi melebihi fase *steady state*, misal ketika melakukan aktivitas fisik berat. Aktivitas metabolisme anaerobik akan terjadi dan menimbulkan peningkatan produksi asam

laktat di otak.^{2,6} Pada kondisi tersebut otak akan meningkatkan laju konsumsi O₂ dengan menstimulasi sistem lain seperti sistem respirasi dan kardiovaskular sehingga akan meningkatkan aliran darah ke otak. Peningkatan konsumsi O₂ selain digunakan untuk mensuplai peningkatan kebutuhan ATP, juga digunakan untuk mengeliminasi produk-produk metabolisme seperti laktat dan NADH.^{1,2,6}

1.2 Level metabolisme energi otak

Energi dibutuhkan oleh otak untuk menjalankan fungsi sebagai sistem kontrol tubuh. Sistem saraf bekerja melalui 2 mekanisme dasar yaitu pertama dengan membangkitkan dan menghantarkan potensial aksi yang melibatkan transfer Na, K dan Ca di membran sel, dan kedua dengan mengeluarkan neurotransmitter di sinaptik. Untuk aktivitas tersebut otak membutuhkan ATP.¹ Sekitar 70% produk energi yang dihasilkan otak digunakan untuk mempertahankan potensial membran terhadap Na⁺ dan K⁺. Sisanya dipakai untuk mensintesis neurotransmitter dan mensintesis reseptor.⁵

Setiap ada stimulasi neuron, akan terjadi peningkatan metabolisme. Laju peningkatan sangat bergantung pada intensitas stimulasi.⁵ Patokan yang mendasari pengukuran laju metabolisme otak masih belum jelas. Ada hipotesis yang dikemukakan bahwa laju aktivitas metabolisme otak dapat diukur dengan mengukur seberapa besar tingkat stimulasi neurotransmitter glutamat.²

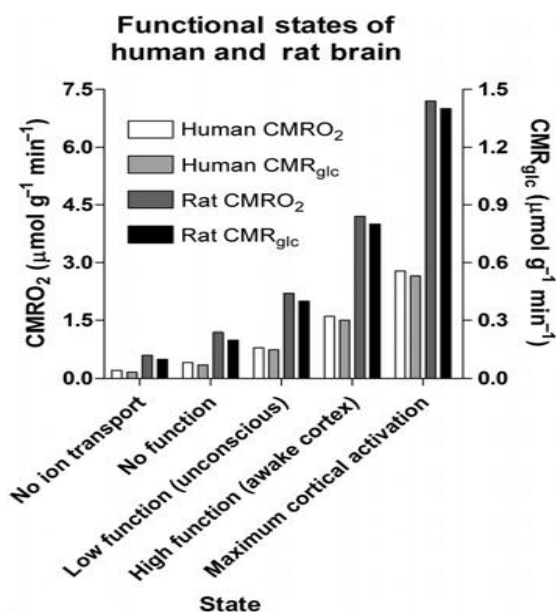
Gjedde mengajukan pembagian tingkat metabolisme energi di otak menjadi 5 tahapan, yaitu:⁵

- Tahap 0: tanpa transpor ion namun sel otak masih intact
- Tahap 1: Ada aktivitas transpor ion, namun tanpa aktivitas fungsional
- Tahap 2: ada aktivitas fungsional metabolisme otak dan transpor ion,

namun dalam kondisi minimal dan tanpa aktivitas kognisi, misal pada saat koma, status vegetatif, atau teranestesi umum. Stage 1, tanpa transport ion tp masih intact

- Tahap 3 : kondisi normal tapi dalam keadaan tidak sadar, misal tertidur (*steady state*)
- Tahap 4 : kondisi normal, ada aktivitas fungsional tinggi dan kondisi sadar, dimana banyak terjadi aktivitas otak yang melibatkan korteks serebri. (*steady state*). Tahap 4 merupakan batas maksimum fisiologi korteks.

Bila aktivitas metabolisme di otak melebihi tahap 4, maka metabolisme melebihi batas maksimum fisiologi dan sudah masuk pada fase patologis. Gambar 1 menunjukkan tingkatan metabolisme energi otak manusia dan tikus.



Gambar 1. Tingkatan metabolisme otak⁵

*CMR: cerebral metabolic rate

2. Homeostasis oksigen di otak

Oksigen memiliki peran sentral dalam metabolime energi di otak karena hampir seluruh produksi ATP di hasilkan melalui jalur metabolime oksidatif. Oksigen adalah zat radikal yang tidak bisa disimpan dan harus

disuplai secara terus menerus ke jaringan neuron. Pada kondisi *steady state*, terjadi keseimbangan antara suplai dan kebutuhan O₂ dan zat nutrisi. Namun pada beberapa keadaan, terjadi kondisi yang menyimpang dari kondisi *steady state* jaringan neuron yaitu pada kondisi kekurangan suplai O₂ (hipoksia) maupun kebutuhan yang tinggi seperti saat beraktivitas berat.

2.1 Hipoksia

Hipoksia adalah kondisi penurunan suplai O₂ sampai pada level di bawah ambang batas kemampuan sel mempertahankan fungsinya. Hipoksia jaringan terjadi bila suplai oksigen tidak mampu mencukupi kebutuhan konsumsi.⁴ Hipoksia tidak hanya disebabkan kondisi patologis seperti aterosklerosis, obstruksi, gangguan sistem respirasi, di tempat ketinggian, kanker maupun iskemik (stroke), namun juga terjadi pada kasus fisiologi seperti perkembangan embrional ataupun aktivitas fisik.^{4,7}

Bila otot masih mampu mentoleransi metabolisme secara anaerobik, organ otak benar-benar mengandalkan metabolisme oksidatif untuk mempertahankan fungsinya, sehingga organ otak adalah organ yang paling sensitif terhadap hipoksia.⁴ Setiap saat, otak membutuhkan suplai oksigen yang optimal, sehingga bila terjadi gangguan terhadap suplai oksigen, tubuh sedemikian rupa melakukan autoregulasi meski harus mengorbankan organ yang lain agar suplai oksigen ke otak tetap terjamin.¹ Bila otak mengalami hipoksia, akan menimbulkan dampak yang merugikan seperti polarisasi ion, asidosis, peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) maupun kematian sel (apoptosis).⁴

Selama hipoksia jalur glikolisis tidak diteruskan ke jalur posforilasi oksidatif. Akibatnya konsumsi glukosa meningkat dan pembentukan asam laktat meningkat, hal ini akan meningkatkan keasaman sel dan

mempercepat kerusakan membran.⁴ Protein saluran ion (ion channel) di membran sel adalah protein yang paling sensitif terhadap hipoksia. Saluran-saluran ion tersebut sangat mengandalkan ATP untuk mempertahankan fungsi potensial aksi membran sel saraf terutama untuk transpor aktif ion.¹

Hipoksia menimbulkan penurunan rasio ATP/ADP sehingga memacu efflux K⁺, influks Na⁺ dan influks Ca⁺. Penurunan aktivitas K⁺ memacu depolarisasi membran dan mengaktivasi influks berlebih Ca⁺. Kadar Ca⁺ yang berlebihan di intrasel menyebabkan beberapa hal seperti: perubahan metabolisme mitokondria, aktivasi lipase dan protease, kerusakan dan pelepasan asam lemak di membran sel, serta pelepasan beberapa protein intrasel. Selain itu kelebihan Ca⁺ di intrasel akan mengaktivasi endonuklease dan memacu pembentukan ROS.⁴ Membran neuron terdiri dari fosfolipid yang mengandung *polyunsaturated fatty acid esters* yang akan berubah menjadi lemak radikal bila berinteraksi dengan ROS dan menimbulkan kerusakan membran. Meski otak dilindungi oleh sawar darah, namun kerusakan agen inflamasi akibat stress oksidatif tetap terjadi karena produksi zat radikal secara internal.^{4,8} Di otak banyak terdapat iron dan cooper, bila terjadi stress oksidatif, mineral ini berinteraksi dengan hidrogen peroksida dan menghasilkan radikal hidroksil yang akan merusak protein, lemak dan DNA.⁸

Penurunan rasio ATP/ADP (suplai ATP yang rendah) menyebabkan sel-sel otak mengurangi aktivitas sinyal dan menghentikan mekanisme penghantaran sinyal untuk fungsi-fungsi yang tidak esensial dan lebih merelokasi suplai energi untuk kebutuhan yang lebih mendasar seperti homeostasis ion.⁴ Hal inilah yang mendasari penurunan kesadaran pada kasus hipoksia.

Bila hipoksia disertai dengan kekurangan nutrisi (iskemia) akan menimbulkan

kegagalan metabolisme dan gangguan aktivitas ion yang lebih cepat. Iskemia yang biasanya terjadi pada kasus stroke menimbulkan defisit bukan hanya O₂ tapi juga glukosa. Membran sel akan segera kehilangan potensial aksi sehingga neuron dan glia menjadi depolarisasi. Akibatnya terjadi akumulasi ion Ca⁺ intrasel yang lebih cepat yang akan mempercepat kematian sel karena akumulasi agen-agen inflamasi seperti endonuklease, caspase, cyclooxygenase.⁴

2.2 Adaptasi Tubuh Akibat Hipoksia

Hipoksia tidak selalu menimbulkan kerusakan bagi jaringan neuron. Pada kadar dan waktu yang dapat ditoleransi (*preconditioning*), hipoksia justru menimbulkan dampak yang menguntungkan seperti aktivasi gen transkriptor untuk memacu eritropoiesis, angiogenesis, proliferasi seperti neuroplastisitas, dan diferensiasi neuron pada embrio.⁴ Hipoksia kronik akan mengaktifkan ekspresi gen *hipoxiai inducible factor* (HIF1 α). Protein ini adalah protein gen faktor transkripsi (*transcription gene*) yang bersifat *oxygen-regulated*. Peningkatan Ca⁺ intrasel akibat hipoksia memacu Ca⁺ berikatan dengan kalmodulin dan mengaktifkan CaM-kinase-II yang akan memfosforilasi ko-aktivator HIF-1 kompleks. Fosforilasi ini akan memacu aktivitas transkripsi HIF-1.⁴

Sekitar 1-5% gen yang ada di dalam tubuh manusia transkripsinya berkaitan dengan hipoksia dan sebagian besar dari mereka diatur oleh HIF. Ada sekitar 200 target gen yang dipicu oleh kompleks HIF. Umumnya gen-gen ini berperan pada berbagai proses biologi seperti eritropoiesis, angiogenesis, proliferasi, metabolisme energi dan apoptosis.⁴ Gen-gen yang menjadi target bagi HIF-1 diantaranya EPO, VEGF dan IGF2. EPO akan memacu eritropoiesis, sedang VEGF memacu angiogenesis dan IGF 2. Memacu proliferasi. HIF1 juga diyakini ikut

memelihara daya tahan sel melalui regulasi anti oksidan.^{4,9} HIF-1 α berperan sebagai gen transkriptor yang memacu sintesis protein untuk mempertahankan hidup sel pada kondisi hipoksia. HIF-1 α mengatur keseimbangan faktor pertumbuhan, *chemokine*, sitokin dan ROS yang sangat dibutuhkan untuk mempertahankan kemampuan hidup sel dan mencegah terjadinya kanker dan metastasis.⁹

Keadaan *preconditioning* hipoksia akan melindungi otak, jantung dan retina terhadap stres hipoksia dan iskemia. Selain peran HIF1 α , kondisi hipoksia juga akan memacu memacu gen-gen transkriptor lain yang nantinya memberi efek proteksi terhadap jaringan neuron. Protein tersebut antara lain *cyclic AMP-response-element binding* (CREB), *nuclear factor- κ B* (NF- κ B), *early growth response-1* dan *redoxregulated transcriptional activator*. Protein-protein tersebut akan memacu pertumbuhan kembali komponen saraf setelah terinduksi stress.^{4,10}

CREB adalah transkriptor gen yang mengaktifkan gen lain yang terlibat dalam pembelajaran dan plastisitas. CREB berperan dalam mengikat kluster basis kimia sehingga menjadi kode genetik tertentu. Setelah terikat, faktor ini akan mengatur perakitan protein yang mengubah neuron. Sampai saat ini telah terdeteksi ratusan gen yang diikat oleh CREB, antara lain BDNF, *tyrosine hydroxylase*, dan neuropeptida seperti somatostatin, enkephalin, VGF, and corticotropin-releasing hormone.^{10,11}

2.3 Pengaruh olahraga terhadap keseimbangan oksidatif otak

Semakin tinggi aktivitas otak, maka semakin tinggi pula laju kebutuhan energi dalam satu satuan waktu. Saat beraktivitas otak membutuhkan stimulasi saraf dalam jumlah besar untuk koordinasi gerak tubuh, menalar dan mengambil keputusan. Kondisi

ini memacu modulasi metabolisme energi.³ Aktivitas otak tidak terlepas dari potensial aksi. Hantaran sinyal antar neuron membutuhkan aliran potensial aksi yang melibatkan proses influks Na^+ dan Ca^+ , effluks K^+ , dan transpor aktif untuk mengembalikan ke potensial istirahat yang membutuhkan ATP. Selain itu, energi juga dibutuhkan untuk memproduksi dan menstimulasi neurotransmitter di sinapsis.¹

Aktivitas neurotransmitter dipengaruhi oleh dinamika motorik, mulai dari persepsi sensoris, integrasi sensoris-motorik, dan mekanisme efektor motorik. Interrelasi neurotransmitter terjadi di otak karena terjadi interaksi berbagai reflek gerak selama berolahraga. Studi pada hewan hidup mampu membuktikan bahwa terjadi pelepasan neurotransmitter sentral dan perifer di otak dalam jumlah yang besar selama aktivitas fisik. Neurotransmitter *monoaminergic* di saraf terlibat penting pada fungsi pengaturan lokomotor.¹²

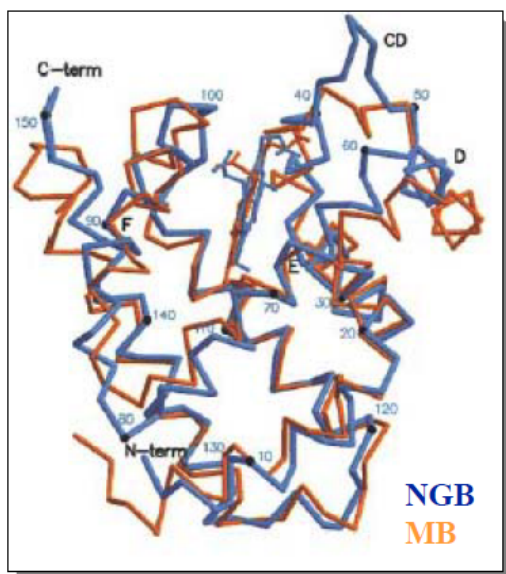
Sesungguhnya selama olahraga terjadi pembentukan ROS pada level moderat. Bila pada level tinggi, ROS menimbulkan kerusakan oksidatif dan neurodegenerasi, namun pada level moderat ROS akan mengatur sinyal-sinyal redox dan mempertahankan sinyal redox dalam kondisi normal di sel-sel neuron.⁸ Olahraga akan menimbulkan adaptasi kompleks termasuk neurogenesis karena faktor neurotropik, peningkatan kapilerisasi (angiogenesis), penurunan kerusakan oksidatif dan peningkatan degradasi proteolitik. ROS memiliki peran penting untuk memacu ekspresi *brain-derived neurotrophic factors* (BDNF), *tyrosinereleated kinase B* (TrkB), dan CREB, sehingga akan memacu neurogenesis.^{8,13,14}

3. Neuroglobin dan homeostasis oksidatif

3.1 Karakteristik protein neuroglobin

Sampai saat ini telah dikenali 5 jenis molekul globin yaitu: hemoglobin (Hb), myoglobin (Mb), cytoglobin (Cygb), globin X (GbX), neuroglobin (Ngb). Hemoglobin yang terdapat di eritrosit, mengandung rantai 2x2 yang berperan meningkatkan kemampuan darah untuk menyimpan oksigen, sehingga transpor O_2 dari perifer (paru, insang, kulit) ke sel menjadi efisien dan sebagai detoksifikasi Nitriteoxide (NO). Myoglobin adalah protein monomer yang banyak terdapat di dalam otot rangka dan otot jantung. Mb berperan sebagai tempat penyimpanan O_2 dan difusi O_2 di dalam sel. Cytoglobin tersebar pada hampir seluruh jaringan, namun ekspresinya lebih dominan pada sel-sel fibroblast dan beberapa sel neuron, perannya diduga berkaitan dengan detoksifikasi ROS. Globin X hanya terdapat di ikan dan amfibi, dengan fungsi yang masih belum jelas. Neuroglobin mirip dengan myoglobin memiliki rantai monomer dan banyak terdapat di dalam sel neuron.¹⁵⁻¹⁷

Neuroglobin adalah hemoprotein intraseluler yang banyak terekspresi di jaringan saraf pusat, saraf perifer, cairan serebrospinal, retina dan jaringan endokrin pada mahluk vertebrata.^{18,19} Di dalam jaringan saraf pusat, Ngb paling banyak terdapat di korteks, hippocampus, talamus, hipotalamus, dan cerebellum.²⁰ Ngb merupakan protein respirasi, semua protein respirasi pada mahluk vertebrata masuk dalam kelompok hemoprotein superfamily globin yang memiliki sandaran cincin porfirin dengan ion Fe^{2+} .^{15,16} Secara struktur, Ngb paling banyak memiliki kemiripan dengan Mb yang memiliki rantai monomer dengan berat molekul 17 kDa (berat molekul Mb: 16 kDa) dan memiliki panjang sekuen asam amino sebesar 151 residu. Dengan komponen atom $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{FeN}_4\text{O}_4$.^{16,21}



Gambar 2. Kemiripan struktur Ngb dan Mb¹⁷

3.2 Peranan neuroglobin pada homeostasis oksigen

Sejak ditemukan pada tahun 2000, Ngb diduga berperan penting pada homeostasis oksidatif di jaringan neuron melalui 5 mekanisme yaitu:¹⁶

- Tranfer dan suplai O₂ di sel neuron
- Sensor O₂ di sel neuron
- Oksidase terminal (mengambil ion H dari NADH utk menjadi H₂O dan NAD),
- Detoksifikasi ROS
- Deoksigenase NO menjadi NO₃

Tubuh vertebrata membutuhkan oksigen untuk mengoksidasi nutrisi sehingga terjadi restorasi ATP sebagai sumber energi di dalam mitokondria sel neuron. Namun oksigen tidak dapat disediakan secara instan ke dalam mitokondria melainkan memerlukan perjalanan yang panjang dan memakan waktu. Untuk mengatasi hal tersebut tubuh memiliki protein globin yang berperan mengikat O₂ agar suplai gas tersebut tersedia lebih cepat.¹⁶ Ngb memiliki karakter yang mirip dengan Mb dan fungsinya diduga sama dengan Mb dan Cygb yaitu memfasilitasi difusi O₂ dari perifer (membran) sel ke mitokondria.^{4,17,20,22}

Neuroglobin adalah protein monomer yang mengikat oksigen secara reversibel dengan tingkat afinitas yang lebih tinggi dari hemoglobin.^{4,18,23}

Neuroglobin meningkatkan availabilitas oksigen di jaringan otak dan melindungi jaringan saraf pada kondisi hipoksia atau iskemik.¹⁸ Eksresi Ngb meningkat pada kondisi hipoksia dan iskemia vokal di otak.²³ Neuroglobin diduga menjadi mediator kunci untuk kopling perbaikan, sehingga mampu memproteksi neuron dan meningkatkan daya tahan hidup neuron terhadap kematian.⁴ Selain itu, peningkatan ekspresi neuroglobin terjadi pada cairan serebro spinal penderita nyeri.¹⁹ HIF-1 diyakini menstimulasi ekspresi gen-gen globin selama hipoksia dan perkembangan neuron.²³

Pada awalnya, fungsi Ngb diyakini mirip dengan Mb di dalam sel yaitu untuk memfasilitasi oksigen. Akan tetapi, berkembang bahwa peran Ngb lebih dominan dalam menjaga keseimbangan radikal bebas dengan menjadi *scavenger* molekul reaktif oksigen (oksidan) yang terjadi akibat ikemia atau cedera otak.^{15,24} Dalam kondisi hipoksia atau iskemia, ekspresi Ngb meningkat dan diyakini berperan penting sebagai *scavenger* ROS, *nitrogen species* dan *peroxynitrite* yang merusak sel.^{4,22} Pada studi in vitro, Ngb mampu mendetoksifikasi oksigen reaktif atau *nitric oxide* (NO) untuk mempertahankan daya tahan neuron dan merecoveri neuron. Ngb diyakini dapat mendetoksifikasi kelebihan NO yang berbahaya menjadi nitrat (NO₃⁻) pada kondisi normoksia dan memproduksi NO dari nitrit (NO₂⁻) pada kondisi hipoksia untuk mengatur tekanan darah dan mempertahankan kehidupan neuron.¹⁸ Ngb bereaksi lebih cepat dengan peroxynitrite (Fe₂⁺-NO) dibanding Hb. Reaksi met-(Fe₃⁺)-Ngb dengan *peroxynitrite* atau hidrogen peroksida tidak menghasilkan *cytotoxic-ferryl* (Fe₄⁺) *species*,

sehingga kemampuan bertahan hidup sel lebih baik dibanding reaksi dari Mb dan Hb.²²

Selain menghambat efek radikal bebas, Ngb berperan kuat mempertahankan daya hidup sel dengan menjaga fungsi mitokondria. *Mitochondrial permeability transition pore* (mPTP) adalah protein pori-pori yang menyebar di membran mitokondria bagian dalam dan luar. Ketika jaringan berada pada kondisi patologis seperti iskemik/stroke, mPTP terbuka dan menyebabkan pelepasan *cytochrom-c* (Cyt-c) dari mitokondria ke sitosol, hal ini akan diikuti dengan rangkaian alur aktivasi *caspase* dependen dan independen yang bertanggung jawab pada kematian sel (apoptosis).²⁵ Neuroglobin diyakini berperan untuk mencegah apoptosis melalui reduksi Cyt-c.¹⁸ Overekspresi Ngb berkorelasi dengan penurunan pembukaan mPTP, dan penurunan pelepasan Cyt-c.²⁵ Ngb-ferrous (Fe_2^+) dapat mereduksi ikatan Cyt-c-ferric (Fe_3^+) sehingga Cyt-c menjadi inaktif.⁴ Selanjutnya, inaktivasi Cyt-c akan menghambat jalur instrinsik apoptosis dan menghambat aktivasi *pro-caspase-9*.²⁶ Ngb juga diyakini berinteraksi dengan *Rho-GTPases* sebagai inhibitor *GDP-dissociation* sehingga berperan dalam menghambat sinyal apoptosis.⁴ Selain itu, Ngb juga menghalangi formasi *apoptosome*.²⁶

Perlindungan Ngb terhadap membran sel pada kondisi stress oksidatif berupa pembentukan *lipid rafts* (rakit). *Ferrous-Oxygen* yang terikat dengan Ngb saat normoksia, akan berubah menjadi *ferric bis-His* selama hipoksia. Hal ini akan menstimulasi perubahan struktur tersier. Ferric bis-His-Ngb terikat dengan flotillin-1, sebuah bentuk protein *lipid raft microdomain-associated*. Ikatan ini akan menghambat penurunan konsentrasi cAMP yang nantinya akan melindungi sel dari kematian.²⁰ *Lipid rafts* adalah struktur esensial untuk aktivitas neuroprotektif. *Rafts*

kaya akan struktur kolesterol. Struktur ini akan berinteraksi dengan sekuester kolesterol sehingga mempertahankan struktur membran plasma yang kaya akan lemak.^{20,25}

Neuroglobin diyakini berperan penting untuk menghambat degenerasi neuron. Ngb diduga dapat melindungi neuron dari toksisitas amiloid untuk menghalangi progresivitas Alzheimer.^{18,25} Ngb mencetuskan ekspresi sel *survival PC12* yang akan menghambat toksisitas amiloid-beta dan mengurangi disfungsi mitokondria yang dicetuskan oleh amiloid-beta.²⁵ Selain itu, Ngb diyakini melemahkan hiperfosforilasi protein tau sehingga tidak mengalami kekusutan dengan cara aktivasi jalur sinyal Akt.²⁵ Penelitian membuktikan Ngb mampu menurunkan neurotoksisitas amiloid-beta pada model hewan AD. Saat ini diyakini bahwa risiko penyakit AD meningkat seiring dengan adanya insufisiensi Ngb.²⁴ Ngb juga diduga memiliki efek dalam manajemen pencegahan stroke, maupun stroke tahap awal. Hal ini berkaitan pada peran Ngb yang menghambat aktivitas ROS dan NO. Kemampuan Ngb dalam mempertahankan daya tahan sel neuron tidak terlepas dari asosiasi Ngb dengan mitokondria. Mitokondria memiliki peran penting terhadap produksi energi, homeostasis ROS dan sinyal kematian sel.^{24,25}

4. Kesimpulan

Otak adalah organ terpenting yang sangat sensitif terhadap kondisi hipoksia. Hipoksia otak akan menimbulkan respon adaptasi untuk mempertahankan dan memperbaiki struktur dan fungsi neuron. Neuroglobin adalah hemoprotein intraseluler yang banyak terekspresi di jaringan saraf. Neuroglobin disintesis sebagai respon hipoksia. Neuroglobin berperan mempertahankan neuron melalui transfer dan suplai O₂ di sel neuron, menjaga

keseimbangan asam basa, dan detoksifikasi radikal bebas ROS. Penelitian tentang adaptasi sel neuron terhadap berbagai kondisi stress masih perlu dilakukan.

Daftar Pustaka

1. Silverthorn. Human physiology an integrated approach. 5thEd. Pearson. San Fransisco. 2010
2. Gjedde A. Coupling of brain function to metabolism: Evaluation of energy requirements. Handbook of Neurochemical. Vol 5. Springer. Berlin. 2007
3. Ding Q, Vaynman S, Souda P, Whitelegge JP, Pinilla FG. Exercise affects energy metabolism and neural plasticity-related proteins in the hippocampus as revealed by proteomic analysis. European Journal of Neuroscience. 2006; 24; 1265-76
4. Gilany K, Vafakhah M. Hypoxia: a review. Journal of Paramedical Sciences. 2010; 1(2);43-60
5. Miles B. Integration of Metabolism. 2013 Diunduh pada tanggal 24 februari 2014 dari www.tamu.edu/faculty/bmiles/lectures/integration.pdf
6. Hansakul P. Celluler aging. Thammasat Medical Journal. 2010; 10(3); 311-19
7. Atkoviru. Adaptation in sports training. CRC Press. Bocaraton, Florida. 1995
8. Radak Z, Marton O, Nagy E, Koltai E, Goto S. The complex role of physical exercise and reactive oxygen species on brain. Journal of sports and Health Science. 2013;(2);87-93
9. Jones NM, Lee EM, Brown TG, Jarrott B, Beart PM. Hypoxic preconditioning produces differential expression of hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1 α) and its regulatory enzyme HIF prolyl hydroxylase 2 in neonatal rat brain. Neuroscience Letters. 2006; 404; 72-77.
10. Silva. CREB and memory. Annual Review of Neuroscience. 2005;21;127-48.
11. ScieceDaily. Scientists identify genes activated during learning and memory. 2007. Diunduh pada 20 Nopember 2012 dari <http://www.sciencedaily.com/releases/2007/04/070418104300.htm>
12. Meeusen R, Meirleir KD. Exercise and brain neurotransmission. Sports Med. 1995 20 (03): 160-188
13. Um HS, Kang EB, Koo JH, Kim HT. Treadmill exercise represses neuronal cell death in an aged transgenic mouse model of Alzheimer's disease. Elsevier's Neuroscience Research. 2011; 69; 161-73.
14. Lou SJ, Liua JY, Chang H, Chen PJ. Hippocampal neurogenesis and gene expression depend on exercise intensity in juvenile rats. Elsevier's Brain Research. 2008; 1210; 48-55.
15. Roesner A, Hankeln T, Burmester T. Hypoxia induced a complex response of globin expression in zebrafish (*Danio rerio*). The Journal of experimental biology.2006;209; 2129-37
16. Pesce A, Bolognesi M, Bocedi A, Ascenzi P, Dewilde S, Moens L, et al. Neuroglobin and cytoglobin: Fresh blood for the vertebrateglobin family. EMBO Rep 2002, 3(12):1146-1151.
17. Pesce A, Dewilde S, Nardini M, Moens L, Ascenzi P, Hankeln T, et al. Human brain neuroglobin structure reveals a distict mode of controlling oxygen affinity. Structure. 2003; 11; 1087-95
18. Burmester T, Hankeln T. Commentary what is the function of neuroglobin. The journal of experimental biology.2009; 212; 1423-28.
19. Casado B, Pannell LK, Whalen G, Clauw DJ, Baraniuk JN. Human neuroglobin protein in cerebrospinal fluid. Proteome Science. 2005; 3(2); 335-47.

20. Watanabe S, Takahashi N, Uchida H, Wakasugi K. Human Neuroglobin Functions as An Oxydative Stress-responsive Sensors for Neurorprotection. *J. Biol Chem.* 2012; 287: 30128-38
21. Protein Data Bank. Crystal structure of murine neuroglobin. Diunduh pada tanggal 21 Februari 2014, pada situs: <http://www.rcsb.org/pdb/explore/expl ore.do?structureId=1Q1F>
22. Emara M, Turner R, Turner A. Hypoxic regulation of cytoglobin and neuroglobin expression in human normal and tumor tissue. *Cancer Cell International.* 2010;10:331-16.
23. Sun Y, Jin K, Mao XO, Zhu Y, Greeberg DA. Neuroglobin is upregulated by and protects neuronsfrom hypoxic ischemic injury. *PNAS*,2001;98(26);15306-11.
24. Rafii M. Neuroglobin and Alzheimers Disease. Alzheimer disease cooperative study. Univ of California, San Diego, 2009
25. Yu Z, Liu N, Liu J, Yang K, Wang X. Neuroglobin, a novel target for endogenous neuroprotection against stroke and neurodegenerative disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2012;13;6995-7014
26. Raychaudhuri S, Skommer J, Henty K, Birch N, Brittain T. Neuroglobin protects nerve cells from apoptosis by inhibiting the intrinsic pathway of cell death. *Apoptosis.* 2010;15; 401-11.