



WAL'AFIAT HOSPITAL JOURNAL

Website: <http://whj.umi.ac.id/index.php/whj/index>

E-mail: walafiathospitaljournal@umi.ac.id

Jl. Urip Sumoharjo Km. 05 No. 264 Makassar 90231 Sulawesi Selatan



ARTIKEL RISET

URL artikel: <https://whj.umi.ac.id/index.php/whj/issue/archive>

Mekanisme Molekuler *Muscle Disuse Atrophy*

Zulfahmidah^{1K}, Imran Safei²

¹Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia

²Rehabilitasi Medik, Rumah Sakit Ibnu Sina, Makassar, Indonesia

Email Penulis Korespondensi (^K): zulfahmidah@umi.ac.id

zulfahmidah@umi.ac.id¹, Imran.safei@umi.ac.id²

082345319900

ABSTRAK

Kehilangan massa otot rangka sering terjadi sebagai respons terhadap imobilisasi sendi dan tirah baring, serta diinduksi oleh ketidakaktifan dari otot tersebut. Atrofi yang diinduksi oleh kurangnya aktivitas akan mempengaruhi setiap individu dalam hidupnya, dan dapat melemahkan terutama pada orang tua. Saat ini tidak ada terapi yang baik untuk mengobati disuse atrofi otot dapat disebabkan karena kurangnya pemahaman tentang mekanisme seluler dan molekuler yang bertanggung jawab untuk induksi dan pemeliharaan atrofi otot. Di dalam review ini akan dibahas mekanisme molekuler yang terlibat pada atrofi otot *disuse*.

Kata kunci : Tingkat pengetahuan; masyarakat; penyakit stroke

PUBLISHED BY :

Rumah Sakit Ibnu Sina

YW-Universitas Muslim Indonesia

Address :

Jl. Urip Sumoharjo Km. 5 No. 264

Makassar, Sulawesi Selatan.

Email :

walafiathospitaljournal@umi.ac.id

Phone :

+62 852242150099

Article history :

Received 10 Mei 2023

Received in revised form 15 Mei 2023

Accepted 10 Juni 2023

Available online 27 Juni 2023

licensed by [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).



ABSTRACT

Loss of skeletal muscle mass often occurs in response to joint immobilization and bed rest, and is induced by inactivity of the muscles. Atrophy induced by inactivity affects every individual in life, and can be especially debilitating in the elderly. There is currently no good therapy to treat disuse. Muscle atrophy may be caused by a lack of understanding of the cellular and molecular mechanisms responsible for the induction and maintenance of muscle atrophy. In this review, we will discuss the molecular mechanisms involved in disuse muscle atrophy.

Keywords: Muscle Atrophy; molecular; disuse atrophy

PENDAHULUAN

Otot rangka merupakan reservoir protein/asam amino terbesar dalam tubuh manusia¹. Fungsi otot rangka bukan hanya untuk proses pergerakan tetapi juga sebagai tempat proses metabolisme terbesar dimana otot rangka merupakan salah satu organ yang menggunakan glukosa terbanyak, dan merupakan reservoir simpanan energi untuk organ lain dalam kondisi puasa maupun kondisi patologis (yaitu, suplai asam amino hepatik untuk glukoneogenesis). Kehilangan massa otot terjadi pada beberapa penyakit termasuk kanker, gagal ginjal/jantung, dan gangguan neurodegeneratif. Atrofi otot juga terjadi pada orang yang sehat dalam keadaan menurunnya input saraf ke otot seperti saat imobilisasi lama, pemakaian *casting* post fraktur, cedera tulang belakang, dan proses penuaan.² Faktor utama yang menentukan massa otot pada masa dewasa adalah asam amino esensial, pengaruh gaya gravitasi, dan pergerakan Newton. Sehingga, kurangnya asupan energi selama kelaparan, tidak aktif, *spaceflight*, atau imobilisasi ekstremitas mengarah pada pengurangan massa otot, hilangnya fungsi terkait, dan resistensi insulin otot.³

Atrofi otot akibat tidak digunakan biasa disebut sebagai "*simple atrophy*". Mekanisme atrofi disuse berkaitan dengan regulasi sintesis protein otot dan pemecahan protein otot. Selain itu, kurangnya aktivitas fisik berperan penting sebagai penyebab dalam perkembangan penyakit tidak menular seperti obesitas, resistensi insulin, diabetes tipe 2, dan dislipidemia.³

Regulasi Sintesis Protein Dan Pemecahan Protein Otot Rangka

Nutrisi (Asam amino) dan hormon turunan nutrisi (yaitu, insulin) memainkan peran penting dalam mengatur keseimbangan antara sintesis protein dan pemecahan protein.⁴ Pada manusia, asupan protein merangsang sintesis protein karena adanya komponen protein asam amino esensial. Respons anabolik ini bergantung pada dosis. Pada stimulus maksimal, terjadi peningkatan sintesis protein 200–300% untuk jangka waktu 2 jam setelah asupan 20 g protein.⁵ Sebaliknya, insulin yang dilepaskan setelah asupan protein dan/atau karbohidrat, tidak diperlukan

atau cukup untuk merangsang sintesis protein. Efek anti-katabolik insulin yang bekerja pada pemecahan protein dijelaskan dalam suatu *systematic review* dan meta-analisis dari 44 penelitian pada manusia, yang menyimpulkan bahwa insulin tidak secara signifikan mempengaruhi sintesis protein tetapi memiliki peran penting dalam mengurangi pemecahan protein.⁶ Oleh karena itu, saat asam amino esensial merangsang sintesis protein, insulin menekan pemecahan protein otot dan merangsang pengambilan glukosa otot. Atas dasar tersebut, asam amino esensial dan insulin memegang peranan penting dalam mempertahankan homeostasis metabolisme otot. Bila terjadi kegagalan mekanisme ini pasti mengarah pada atrofi otot rangka dan resistensi insulin.

Tidak digunakannya otot rangka manusia mengubah dinamika metabolisme otot.⁷ Suatu penelitian didapatkan pengurangan sintesis protein otot; misalnya, terjadi pengurangan sintesis protein otot hingga 50% setelah 2 minggu tirah baring.⁸ Penelitian selanjutnya oleh Kortebein et al. melaporkan sebanyak 30% pengurangan sintesis protein otot pasca-absorpsi selama 24 jam pada orang dewasa yang lebih tua setelah 10 hari istirahat di tempat tidur.⁹ Selanjutnya, di dalam otot didapatkan pula hilangnya luas penampang serat pertama kali terlihat pada serat tipe I diikuti oleh serat tipe IIa, tipe IIx dan IIb¹⁰

Mekanisme Molekuler Sintesis Protein Otot

Selama dekade terakhir, diketahui bahwa peningkatan massa otot pada orang dewasa merupakan respons terhadap aktifitas yang diatur oleh aktivasi serin/treonin kinase, Target Mamalia Rapamycin (mTOR), yang menghasilkan peningkatan inisiasi translasi protein dan biogenesis ribosom¹¹. Mengingat pentingnya aktivasi mTORC1 (kompleks yang terdiri dari mTOR, raptor, dan GβL (juga dikenal sebagai mLST8)) dalam peningkatan otot, dapat disimpulkan bahwa penurunan sintesis protein pada disuse otot adalah hasil dari penghambatan mTORC. ¹² Dalam model hewan pengerat yang imobilisasi didapatkan penurunan dalam aktivasi Akt dan mTORC1 (sebagaimana diukur dengan fosforilasi S6K1 dan 4E-BP1 dan pengikatan eIF4E•4E-BP1) pada otot soleus dan medial gastrocnemius¹².

Salah satu mekanisme yang didapatkan terkait *disuse* dan laju sintesis protein adalah fosforilasi glikogen sintase kinase-3β (GSK3β), yang mengarah pada penghambatannya dan peningkatan sintesis protein melalui peningkatan aktivitas faktor inisiasi eukariotik 2B (eIF2B). eIF2B adalah faktor pertukaran nukleotida guanin yang memediasi pertukaran PDB untuk GTP pada faktor inisiasi eukariotik 2 (eIF2). EIF2-GTP aktif berikatan dengan met-tRNAi, yang kemudian berikatan dengan sub-unit ribosom 40S. Penurunan fosforilasi GSK3β, dan peningkatan aktivitasnya, telah diukur pada disuse otot tikus dan setelah 48 jam imobilisasi pada manusia. Jalur potensial lain yang dapat dimodifikasi setelah *disuse* adalah faktor elongasi².

Faktor elongasi 2 (eEF2) diatur melalui jalur mTOR dan oleh tekanan energi seluler), dan memediasi translokasi elongasi. Fosforilasi eEF2 pada Thr 56 dapat menghambat aktivitasnya dengan mencegah pengikatan pada ribosom. Pada hindlimb, fosforilasi eEF2 meningkat segera (hari 1) dan tetap meningkat terhadap kontrol setidaknya selama 7 hari. Fosforilasi eEF2 dikatalisis oleh eEF2 kinase, yang aktivitasnya juga dihambat oleh fosforilasi. Fosforilasi eEF2 kinase dikendalikan oleh p70s6k dan p90RSK1. Terakhir, translasi protein bergantung pada ribosom dan penurunan jumlah ribosom yang tersedia untuk translasi dapat memengaruhi laju sintesis protein dan pemeliharaan massa otot. Suatu penelitian membuktikan bahwa biogenesis ribosom sangat penting untuk hipertrofi adaptif pada otot rangka.¹³

Mekanisme Molekuler Degradasi Protein Otot

Terdapat banyak perdebatan mengenai peran degradasi protein dalam atrofi disuse (imobilisasi dan tirah baring) pada manusia, namun pada model disuse hewan pengerat (imobilisasi dan pembongkaran kaki belakang) menunjukkan peningkatan proteolisis yang signifikan.¹⁴ Degradasi protein memainkan peran utama dalam *disuse-induced atrophy* (tanpa kerusakan saraf) dan lebih menurun pada kondisi dengan penurunan aktivitas saraf yang signifikan serta komplikasi lain terkait fraktur dan penyakit seperti peningkatan hormone glukokortikoid atau peningkatan sitokin.¹⁵

Jalur proteolitik utama dalam otot rangka salah satunya adalah sistem lisosom (yaitu, cathepsin), protease yang bergantung pada Ca^{2+} (yaitu, calpains), caspases, dan jalur proteasome ubiquitin (UPP). Sistem lisosom terlibat dalam banyak fungsi dalam sel termasuk proteolisis protein, siklus sel, apoptosis, organisasi sitoskeleton dan transduksi sinyal¹⁶. Otot rangka terutama mengekspresikan tiga calpain yang masing-masing disebut mu-calpain, m-calpain dan p94¹⁷. Pada suatu penelitian didapatkan peningkatan aktivitas calpain 2 dan mRNA pada di otot soleus tikus yang tidak diberi bobot¹⁸. Jalur proteasome ubiquitin (UPP) adalah jalur nonlysosomal utama untuk degradasi protein intraseluler. Ubiquitinasi terdiri dari kaskade berurutan tiga langkah yang melibatkan enzim pengikat E1, konjugasi E2, dan ligasi E3. Enzim E1 mengaktifkan ubiquitin melalui ikatan tiol-ester yang bergantung pada ATP dengan glisin terminal karboksi. Ubiquitin yang diaktifkan ditransfer ke enzim konjugasi E2 sebelum ikatan kovalen dari ujung amino residu lisin ke substrat protein target yang diarahkan oleh ligase protein ubiquitin E3. Ada dua kelompok utama ligase ubiquitin E3: HECT-domain E3s dan RING dan RING-like E3s. E3 like RING / RING berfungsi sebagai perancah yang membawa substrat dan enzim E2 bermuatan ubiquitin ke dalam jarak dekat yang memungkinkan transfer ubiquitin, sedangkan HECT E3 dianggap berfungsi untuk secara langsung mengkatalisasi perlekatan

kovalen ubiquitin ke substrat. Spesifisitas proses ubiquitylation ditentukan oleh ligase E3 yang memiliki spesifisitas substrat, sedangkan panjang rantai ubiquitin dan jenis hubungan ubiquitin yang ditambahkan ke substrat ditentukan oleh pasangan spesifik E2.¹⁹ Di antara berbagai jalur ini, kondisi yang mendasari degradasi protein masif yang terjadi selama atrofi otot merupakan proses yang berperan.

KESIMPULAN DAN SARAN

Mekanisme atrofi disuse berkaitan dengan regulasi sintesis protein otot dan pemecahan protein otot yang melibatkan berbagai jalur. Asam amino dan insulin memainkan peran penting dalam mengatur keseimbangan antara sintesis protein otot dan pemecahan protein.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bonaldo, P., and Sandri, M. (2013). Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy. *Dis. Model. Mech.* 6, 25–39. doi: 10.1242/dmm.010389
2. Wall, B. T., Snijders, T., Senden, J. M., Ottenbros, C. L., Gijzen, A. P., Verdijk, L. B., et al. (2013). Disuse impairs the muscle protein synthetic response to protein ingestion in healthy men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, 4872–4881. doi: 10.1210/jc.2013-2098
3. Atherton, P. J., Paul, L. G., Stuart, M. P., Sue, C. B., Christopher, M. A., and Charles, H. L. (2016). Control of skeletal muscle atrophy in response to disuse: clinical/preclinical contentions and fallacies of evidence. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* doi: 10.1152/ajpendo.00257.2016. [Epub ahead of print].
4. Atherton, P. J., and Smith, K. (2012). Muscle protein synthesis in response to nutrition and exercise. *J. Physiol.* 590, 1049–1057. doi: 10.1113/jphysiol.2011.225003
5. Cuthbertson, D., Smith, K., Babraj, J., Leese, G., Waddell, T., Atherton, P., et al. (2005). Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle. *FASEB J.* 19, 422–424. doi: 10.1096/fj.04-2640fje
6. Abdulla, H., Smith, K., Atherton, P. J., and Idris, I. (2016). Role of insulin in the regulation of human skeletal muscle protein synthesis and breakdown: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 59, 44–55. doi: 10.1007/s00125-015-3751-0
7. Mallinson, J. E., and Murton, A. J. (2013). Mechanisms responsible for disuse muscle atrophy: potential role of protein provision and exercise as countermeasures. *Nutrition* 29, 22–28. doi: 10.1016/j.nut.2012.04.012
8. Ferrando, A. A., Lane, H. W., Stuart, C. A., Davis-Street, J., and Wolfe, R. R. (1996). Prolonged bed rest decreases skeletal muscle and whole body protein synthesis. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 270, E627–E633.
9. Kortebein, P., Ferrando, A., Lombeida, J., Wolfe, R., and Evans, W. J. (2007). Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *JAMA* 297, 1772–1774. doi: 10.1001/jama.297.16.1772-b
10. Fitts, R. H., Trappe, S. W., Costill, D. L., Gallagher, P. M., Creer, A. C., Colloton, P. A., et al. (2010). Prolonged space flight-induced alterations in the structure and function of human skeletal muscle fibres. *J. Physiol.* 588, 3567–3592. doi: 10.1113/jphysiol.2010.188508
11. Bodine, S. C. (2013). Hibernation: the search for treatments to prevent disuse-induced skeletal muscle atrophy. *Exp. Neurol.* 248, 129–135. doi: 10.1016/j.expneurol.2013.06.003
12. Wackerhage, H., and Ratkevicius, A. (2008). Signal transduction pathways that regulate muscle growth. *Essays Biochem.* 44, 99–108. doi: 10.1042/BSE0440099
13. Bonaldo, P., and Sandri, M. (2013). Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy. *Dis. Model. Mech.* 6, 25–39. doi: 10.1242/dmm.010389

14. Phillips, S. M., Glover, E. I., and Rennie, M. J. (2009). Alterations of protein turnover underlying disuse atrophy in human skeletal muscle. *J. Appl. Physiol. (1985)* 107, 645–654. doi: 10.1152/jappphysiol.00452.2009
15. Jackman RW, Kandarian SC. The molecular basis of skeletal muscle atrophy. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2004;287:C834–43.
16. Goll DE, Thompson VF, Li H, et al. The calpain system. *Physiol Rev.* 2003;83:731–801.
17. Bartoli M, Richard I. Calpains in muscle wasting. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37:2115–33.
18. Taillandier D, Aurousseau E, Meynial-Denis D, et al. Coordinate activation of lysosomal, Ca²⁺-activated and ATP-ubiquitin-dependent proteinases in the unweighted rat soleus muscle. *Biochem J.* 1996;316:65–72.
19. Bodine SC, Latres E, Baumhueter S, et al. Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. *Science.* 2001;294:1704–8.