PERAN VDAC (VOLTAGE DEPENDENT ANION CHANNEL) TERHADAP FUNGSI SPERMATOZOA

ROLE OF VDAC (VOLTAGE DEPENDENT ANION CHANNEL) ON THE FUNCTION OF SPERMATOZOA (A Literature Review)

Amalia Shari

Politeknik Kesehatan Hermina, Jl. Jatinegara Barat No.126 Jakarta Timur

amaliashari.hermina@gmail.com

ABSTRAK

Sperma berkualitas baik dibutuhkan untuk keberhasilan proses fertilisasi. Untuk dapat membuahi sel telur, sperma mengalami perubahan-perubahan yang bersifat biokimia maupun biofisik, yaitu proses kapasitasi dan reaksi akrosom. Selain itu sperma harus mempunyai kemampuan gerak yang progresif untuk dapat mencapai sel telur. Salah satu perubahan penting yang terjadi pada sperma dalam proses-proses tersebut adalah adanya perubahan konsentrasi ion-ion. Molekul energi ATP juga merupakan komponen penting untuk motilitas sperma yang cepat dan progresif. Aliran keluar masuk ion-ion dan keluarnya ATP dari mitokondria karena adanya kanal-kanal ion pada membran plasma sperma. Adanya perubahan konsentrasi ion-ion, disertai tersedianya molekul ATP yang siap digunakan oleh komponen aksonem akhirnya memicu proses-proses fisiologi sperma menjadi berkualitas baik. VDAC (*Voltage Dependent Anion Channel*) merupakan protein yang sering dikenal sebagai protein membran luar mitokondria yang berfungsi sebagai kanal untuk tranportasi ATP dan ADP, transport anion, kation dan berbagai macam metabolit termasuk substrat dan nukleotida.

Kata Kunci: Kanal ion; VDAC; sperma; motilitas; reaksi akrosom

ABSTRACT

Good quality sperm is needed for a successful fertilization process. To be able to fertilize an ovum, a sperm undergoes biochemical and biophysical changes, the proses namely capacitation process and the acrosome reaction. In addition, sperm must have the ability to move progressively to reach the ovum. One of the important that occur in sperm in these processes is a change in the concentration of ions. The energy molecule ATP is also an important component for the rapid and progressive motility of sperm. The flow in and out of ions and the release of ATP from the mitochondria due to the presence of ion channels in the sperm plasma membrane. The change in the concentration of ions, accompanied by the availability of ATP molecules that are ready to be used by the axoneme components, finally triggers the physiological processes of sperm to be of good quality. VDAC (Voltage Dependent Anion Channel) is a protein that is often known as a mitochondrial outer membrane protein that functions as a channel for ATP and ADP transport, anion transport, cations and various metabolites including substrates and nucleotides.

Keywords: Ion Channel; VDAC; sperm, motility, acrosome reaction

PENDAHULUAN

Sperma yang dibentuk di testis melalui proses spermatogenesis merupakan sel gamet yang belum matang dan belum memiliki kemampuan bergerak. Selama proses pematangan di epididimis dan perjalanannya di saluran reproduksi pria dan ketika menuju sel telur di saluran reproduksi wanita, sperma mengalami perubahan yang signifikan pada komposisi dan perubahan ion-ion yang selanjutnya berperan dalam memodulasi fungsinya. Konsentrasi ion-ion pada sperma diatur oleh berbagai jenis kanal ion yang terdapat pada sperma. [1]

Sperma membutuhkan energi dalam bentuk ATP untuk bergerak, yang diperoleh dari proses respirasi (fosforilasi oksidatif) dalam mitokondria pada bagian midpiece ekor spermatozoa. Setelah disintesis di dalam mitokondria, ATP ditransportasikan ke aksonem bagian ekor, untuk selanjutnya dikonversi oleh enzim ATP ase yang ada dibagian tersebut menjadi energi bagi pergerakan sperma. Sebagian besar ATP yang dibentuk pada sperma digunakan untuk pergerakannya. [2]

VDAC (*Voltage-Dependent Anion Channel*) adalah protein utama membran luar mitokondria yang berfungsi sebagai transportasi ATP (*Adenosine Triphosphate*) dan ADP (*Adenosin Diphosphate*). Perubahan permeabilitasnya disebabkan oleh tegangan di luar membran. Struktur VDAC (*Voltage-Dependent Anion Channel*) ditetapkan sebagai *β-19-stranded* dengan helix yang terletak di N-terminal. Peningkatan tegangan membran luar ± 30 mV akan memberikan gaya pada N-terminal helix yang kemudian akan berikatan dengan dinding barel. Peningkatan tegangan ini akan membuat VDAC (*Voltage-Dependent Anion Channel*) tertutup.[3]

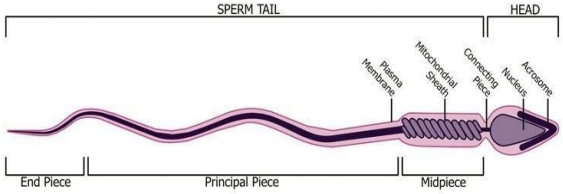
VDAC biasa dikenal dengan porin mitokondria merupakan kanal terbesar untuk transport anion, kation dan berbagai macam metabolit termasuk substrat dan nukleotida. Permeabilitas dari VDAC yang dipengaruhi oleh Ca^{2+} ini menggambarkan bahwa VDAC mempunyai peran yang sangat penting dalam homesotasis Ca^{2+} di mitokondria.[4]

VDAC awalnya dikenal sebagai protein pada mitokondria. Akan tetapi, pada 1980-an, banyak bukti yang menyatakan bahwa VDAC juga terdapat pada membran plasma. Sebagaimana VDAC mitokondria (VDACmt) yang mempunyai potensi untuk berikatan dengan berbagai protein yang berbeda dan tergantung pada kompleks sehingga mempunyai fungsi yang berbeda pula. [5]

Protein kanal ion diperlukan untuk proses keluar masuknya ion-ion spesifik yang diperlukan oleh sperma untuk menjalankan fungsinya. Untuk itu akan dibahas pengetahuan mengenai peran VDAC terhadap fungsi spermatozoa.

Spermatozoa

Secara garis besar spermatozoa memiliki dua bagian utama yaitu bagian kepala dan ekor (Gambar 1). Kepala sperma berisi materi inti yang mengandung DNA genom haploid, kantung akrosom yang mengandung enzim-enzim hidrolitik, dan sedikit sitoplasma sel. Flagellum terdiri atas bagian midpiece berisi mitokondria yang berfungsi dalam pembentukan energi dan bagian principal piece yang berfungsi dalam pergerakan (motilitas) sperma. Sedangkan bagian end piece merupakan lapisan fibrous yang terdiri atas aksonem yang hanya hanya dilapisi membran flagella.[6]

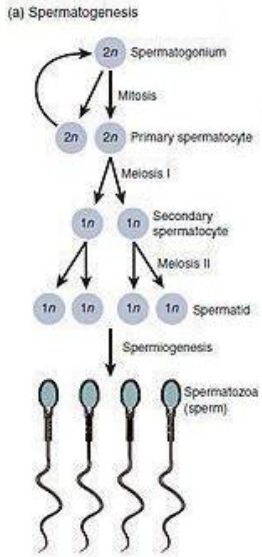


Gambar 1. Morfologi spermatozoa

Spermatogenesis

Spermatozoa merupakan gamet yang diproduksi di testis melalui proses spermatogenesis (Gambar 2). Proses spermatogenesis dimulai dari spermatogonia di dekat lamina basalis tubulus seminiferus membelah menjadi spermatosit primer. Spermatosit primer mengalami pembelahan meiosis menjadi spermatosit sekunder yang kemudian menjadi spermatid, karena mengalami meiosis maka bersifat haploid. Spematid matang kemudian berdiferensiasi menjadi spermatozoa. Spermatozoa yang baru dibentuk di dalam testis belum matang dan belum mempunyai kemampuan bergerak. [7]

Proses spermatogenesis terjadi selama kehidupan seksual aktif. Hal ini sebagai akibat dari rangsangan oleh hormon gonadotropin yang dihasilkan oleh hipofisis anterior dan dimulai rata-rata pada usia 13 tahun dan berlangsung sepanjang hidup. Pada tahap pertama dari spermatogenesis, spermatogonia primitif berkumpul tepat di tepi membrane basal dari epitel germinativum, disebut spermatogonia tipe A, membelah empat kali untuk membentuk 16 sel yang lebih berdiferensiasi, yaitu spermatogonia tipe B. Pada tahap ini, spermatogonia bermigrasi ke arah sentral di antara sel-sel Sertoli. Sel-sel Sertoli mempunyai membran yang sangat kuat berlekatan satu sama lain pada bagian dasar dan bagian sisi, sehingga dapat membentuk suatu lapisan pertahanan yang mencegah dari peneterasi dari kapiler-kapiler yang mengelilingi tubulus. Namun spermatogonia yang sudah dipersiapkan untuk menjadi spermatozoa dapat menembus lapisan pertahanan tersebut. Proses berikutnya ialah pembelahan secara meiosis. Dalam waktu 24 hari, setiap spermatogonium yang masuk ke dalam lapisan sel-sel sertoli dimodifikasi secara berangsur-angsur dan membesar untuk membentuk suatu spermatosit primer. Pada akhir hari ke-24, setiap spermatosit terbelah menjadi dua spermatosit sekunder. Dalam dua sampai tiga hari, pembelahan meiosis kedua terjadi, di mana kedua kromatid dari 23 kromosom berpisah pada sentromer, membentuk dua pasang 23 kromosom, satu pasang terdapat dalam satu spermatid dan satu pasang yang lain terdapat pada spermatid kedua. [8]



Gambar 2. Proses spermatogenesis

Setelah beberapa minggu berikutnya setelah tahap pembelahan meiosis, setiap spermatid kembali dimodifikasi oleh sel-sel Sertoli dengan mengubah spermatid perlahan-lahan menjadi suatu spermatozoa dengan cara menghilangkan beberapa sitoplasmanya, mengatur kembali bahan kromatin dari inti spermatid untuk membentuk satu kepala spermatozoa yang padat, dan mengumpulkan sisa sitoplasama dan membran sel pada salah satu ujung dari sel untuk membentuk ekor. Bentuk akhir spermatozoa terdiri atas kepala, leher dan ekor. [8]

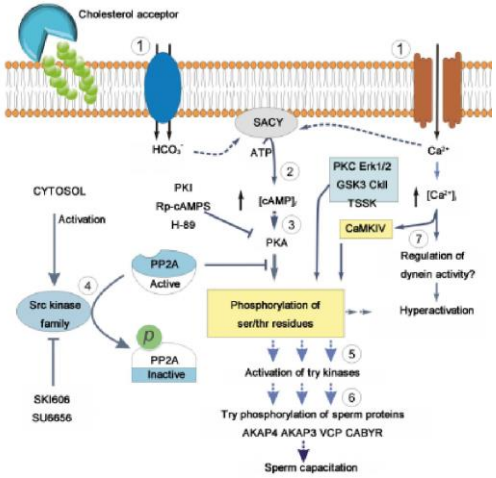
Setelah terbentuk sperma di dalam tubulus seminiferus, sperma membutuhkan waktu beberapa hari untuk melewati epididimis yang panjangnya kurang lebih enam meter. Sperma yang bergerak dari tubulus seminiferus dan dari bagian awal

epididimis adalah sperma yang belum motil, dan tidak dapat membuahi ovum. Akan tetapi, setelah sperma berada dalam epididimis selama 18-24 jam, sperma akan memiliki kemampuan motilitas, walaupun beberapa faktor penghambat protein dalam cairan epididimis, masih mencegah motilitas yang sebenarnya, sampai setelah terjadi ejakulasi.[7] Di dalam epididimis spermatozoa mengalami proses pematangan meliputi penghilangan sisa-sisa sitoplasma (*cytoplasmic droplet*), penambahan beberapa protein pada membrane plasma, dan memperoleh kemampuan bergerak/motilitas. [9]

Kapasitasi Spermatozoa

Setelah ejakulasi, spermatozoa mamalia belum memiliki kemampuan membuahi secara penuh. Sperma memerlukan waktu tertentu selama berada di dalam saluran reproduksi wanita sampai berkompeten membuahi oosit. [9] Selama itu sperma harus menjalani serangkaian perubahan molekul, fisiologis dan biokimia yang memfasilitasi sperma berikatan dan penetrasi ke dalam oosit, yang disebut kapasitasi. Kapasitasi memberikan spermatozoa kemampuan untuk mendapatkan motilitas hiperaktif, berinteraksi dengan zona pelusida (ZP), menjalani reaksi akrosom dan menginisiasi fusi dengan membrane plasma oosit. Kapasitasi secara normal berlangsung di dalam saluran reproduksi wanita, namun dapat juga berlangsung secara *in vitro.* [10]
Kapasitasi melibatkan peningkatan fluiditas membrane, efflux kolesterol, influx ion yang menghasilkan perubahan potensial membran sperma, peningkatan fosforilasi protein tirosin, menginduksi hiperaktivasi dan reaksi akrosom. [11]

Fosforilasi protein merupakan aspek yang sangat penting dalam kapasitasi. Fosforilasi protein dikontrol oleh aktivitas protein kinase dan dapat berlangsung pada residu serin, treonin dan tirosin protein. Namun demikian fosforilasi tirosin merupakan proses yang sangat penting dan utama dalam jalur transduksi sinyal di dalam sel. [11] Dalam rangka mengetahui hubungan antara fosforilasi protein yang berbeda dengan fungsi sperma spesifik perlu lokalisasi berbeda fosforilasi protein tirosin dalam berbagai region spermatozoa. Flagella tampaknya menjadi komponen utama sel sperma yang menjalani fosforilasi tirosin. Lokalisasi fosforilasi tirosin pada membrane flagella menunjukkan persyaratan energy untuk pergerakan (motilitas) agar dapat berikatan dengan zona pellucida dan fusi membrane, sedangkan pada bagian kepala spermatozoa untuk reaksi akrosom. Fosforilasi protein sangat dipengaruhi oleh konsentrasi HCO_3^-, Ca^{2+} dan cAMP seperti ditunjukkan pada gambar 3.

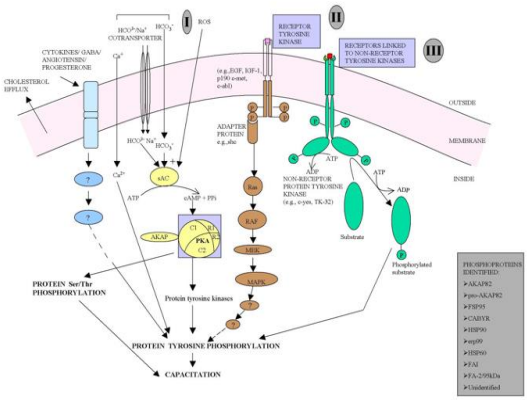


Gambar 3. Regulasi jalur fosforilasi.

Jalur fosforilasi ditunjukkan oleh (gambar 4) dimodulasi oleh berpindahnya kolesterol dari membrane plasma sperma, influx ion bikarbonat dan ion kalsium merangsang adenil siklase terlarut memproduksi cAMP. Level cAMP yang tinggi mengaktivasi protein kinase A (PKA) yang memfosforilasi serin/treonin residu dan menginaktivasi serin/treonin fosfatase (PP2A), diikuti oleh aktivasi tirosin kinase yang memfosforilasi tirosin dari protein-protein sperma seperti AKAP4, AKAP3,

VCP, CABYR, selanjutnya terjadi kapasitasi spermatozoa yang menyebabkan reaksi akrosom pada bagian kepala dan hiperaktivasi pada bagian ekor spermatozoa. Di samping itu peningkatan konsentrasi ion kalsium intraseluler mempengaruhi aksonem secara langsung melalui regulasi dynein yang mengupregulate CaMKIV dalam mencetus hiperaktivasi.[11] Jalur fosforilasi di atas dikenal sebagai *PKA pathway.*

Selain PKA, ada petunjuk bahwa MAPKs (*mitogen –activated protein kinases*) juga ada di dalam spermatozoa dan terlibat dalam motilitas dan kapasitasi melalui jalur yang dikenal sebagai MAP kinase pathway atau juga dikenal dengan nama ERKs (extracellular signal-regulated kinases) seperti ditunjukkan pada gambar 7 jalur II. Jalur ini diawali oleh stimulus seperti EGF, PDGF, dan insulin yang menyebabkan aktivasi p21 Ras yang merangsang serin/treonin kinase Raf (MAPK kinase). Raf memfosforilasi dan mengaktivasi MEK. MEK memfosforilasi ERK1 (p44) dan ERK2 (p42) dan akhirnya memfosforilasi tirosin protein.[11]



Gambar 4. Kapasitasi spermatozoa

Motilitas Spermatozoa

Motilitas spermatozoa merupakan salah satu faktor penting dalam menentukan kesuburan pria yang berkaitan dengan proses fertilisasi. Kegagalan dalam fertilisasi salah satunya dapat diakibatkan oleh rendahnya motilitas spermatozoa atau daya gerak spermatozoa. Berdasarkan WHO motilitas spermatozoa yang rendah dapat menyebabkan berkurangnya konsepsi. Sperma harus memiliki motilitas yang progresif yaitu cepat dan bergerak lurus.

Flagellum yang diistilahkan secara umum sebagai ekor sperma, merupakan bagian sperma yang berperan dalam perolehan kemampuan motilitas sperma dan kemampuan penetrasi sperma ke dalam sel telur saat fertilisasi. Motilitas sperma terjadi oleh adanya struktur sitoskeletal di bagian internal flagellum yang disebut aksonem.[12]

Pada bagian *midpiece*, aksonem dikelilingi oleh *outer dense fiber* (ODF) dan mitokondria, sedangkan di bagian *principal piece* lapisan fibrous (*fibrous sheath*) mengelilingi aksonem. Aksonem disusun oleh kira-kira 250 protein, antara lain protein motor, protein pengikat Ca, enzim-enzim kinase atau fosfatase, dan lain-lain. Struktur utama aksonem terdiri atas 9 + 2 pasangan mikrotubul yang dilengkapi oleh "lengan" dinein. Dinein merupakan molekul enzim ATPase yang akan menguraikan ATP menjadi energi untuk pergerakan sperma.[6,12,13] Perubahan lingkungan mikro yang dialami oleh sperma tersebut di dalam saluran reproduksi wanita menyebabkan aktivasi protein yang terlibat dalam metabolisme energi maupun protein-protein motor untuk pergerakan sperma. Berbagai jenis perubahan ionik di sekitar sperma menyebabkan terjadinya hiperpolarisasi membran, aliran ion Ca2+ dan Na+ ke dalam sperma (Ca2+ *influx* dan Na+ *influx*), aliran ke luar ion K+ (K+ *efflux*), peningkatan pH intraseluler, dan aktivasi enzim-enzim yang terlibat dalam kaskade sinyal pemicu motilitas.[12]

Reaksi Akrosom

Setelah mengalami kapasitasi, sperma memperoleh kemampuan bergerak optimal yang cepat dan progresif menuju sel telur untuk menembus lapisan-lapisan luar sel telur dan akhirnya mampu memfertilisasinya. Selain proses kapasitasi, reaksi akrosom yang

terjadi ketika sperma berinteraksi dengan lapisan luar sel telur (zona pellusida), juga merupakan syarat mutlak dalam keberhasilan proses fertilisasi.[1]

Reaksi akrosom adalah suatu proses eksositosis yang ditandai dengan terjadinya fusi antara membran plasma sperma dan membran luar akrosom di bagian anterior kepala sperma, sehingga memungkinkan enzim-enzim hidrolitik yang dikandung kantung akrosom tersebut keluar melalui poripori yang terbentuk, dan selanjutnya enzim-enzim tersebut akan melisiskan lapisan luar sel telur.[14,15] Proses yang terjadi selama reaksi akrosom dapat dilihat pada. [2]

Beberapa senyawa yang berperan sebagai induktor reaksi akrosom telah berhasil diidentifikasi. Diantaranya adalah induktor fisiologis, yaitu senyawa glikoprotein zona pellusida subtipe 3 (ZP3) dan hormon progesteron, dan induktor non-fisiologis seperti kalsium ionophore. Induktorinduktor tersebut kemudian akan memodulasi kaskade sinyal pada bagian kepala sperma yang melibatkan proses aktivasi kanal-kanal ion pada membran plasmanya. Aktivasi kanal-kanal ion tersebut selanjutnya menyebabkan keluar masuknya ion-ion tertentu sehingga terjadi perubahan membran potensial di dalam kepala sperma.[16,17] Perubahan tersebut memicu peningkatan ion Ca2+ di dalam sperma yang selanjutnya menyebabkan terjadinya inisiasi proses reaksi. [16]

VDAC (*Voltage Dependent Anion Channel*)

VDAC (*Voltage Dependent Anion Channel*) atau dikenal dengan nama porin adalah kanal utama yang terdapat pada membran luar mitokondria. VDAC memiliki peran penting dalam pengaturan komunikasi antar sel. Ion-ion. ADP/ATP, metabolit-metabolit bergerak dari dalam keluar mitokondria atau sebaliknya melalui kanal tersebut. Selain itu kanal ini diketahui permeabel terhadap ion Ca^{2+}. [17]

Penelitian tentang VDAC (*Voltage Dependent Anion Channel*) dalam kurun waktu yang lama telah dianggap sebagai sebuah terobosan penelitian sejak membran luar mitokondria dianggap hanya sebagai sebuah amplop yang kurang selektif terhadap apapun. Pada tahun 1980-an dan studi yang bersifat ekstensif tahun 1990-an, ketika sudah tersedia elektrofisiologi, VDAC (*Voltage Dependent Anion Channel*) dapat diamati sebagai protein yang memiliki fitur stuktural dan fungsional yang kemudian sangat dijaga karena perannya yang sangat penting. Karakterisasi elektrofisiologi membenarkan VDAC sebagai "voltage-dependent channel" tergantung dari kemampuan pori ini untuk merasakan potensial listrik yang menyentuh membran dan bereaksi untuk proses penutupan. Diameter VDAC diperkirakan sekitar 1,7 nm. Pada tahun 2008 struktur VDAC (*Voltage Dependent Anion Channel*) telah ditentukan oleh beberapa peneliti yakni berbentuk β-barrel yang terdiri dari 19 antiparalel β-strands dengan rongga pori yang terhitung menjadi 27 x 14 Å di titik tersempit pada kanal.[18]

Pada mamalia, terdapat tiga homolog gen yang menyandi tiga isoform VDAC (*Voltage Dependent Anion Channel*), yaitu VDAC1, VDAC2 dan VDAC3. Tiga protein ini memiliki berat molekul yang sama (30-35 kDA) dan ketiga protein dapat ditemukan di sebagian besar jaringan meskipun dalam jumlah yang berbeda. VDAC1 merupakan bentuk dari protein VDAC (*Voltage Dependent Anion Channel*) yang paling banyak ditemukan dibandingkan dengan VDAC3. VDAC 1 dan VDAC 2 dapat membentuk saluran pada penyusunan kembali membentuk lipid bilayer buatan, dimana VDAC1 menampilkan kanal dengan tegangan yang bersifat konduktansi tinggi. VDAC2 juga menampilkan aktifitas yang normal sebagai saluran, sedangkan VDAC3 tidak

masuk pada membran dengan mudah dan biasanya bukan merupakan saluran yang baik, bahkan pada potensial membran yang tinggi. [19]

Peran VDAC

Secara fisiologis VDAC berperan sebagai kanal utama yang membiarkan aliran bahan-bahan terlarut dengan berat molekul rendah dan protein antar ruang intermembran dan sitoplasma. Kanal yang dibentuk oleh VDAC memiliki diameter 2-4 nm dan selektif untuk aliran anion daripada kation, selain itu VDAC juga berperan seperti kanal yang berperan dalam pergerakan O_2 dari ruang intermembran ke sitoplasma membrane luar mitokondria. [20]

Selain itu VDAC juga bertanggung jawab memprantarai pertukaran metabolit-metabolit untuk melewati membrane mitokondria. Tidak hanya sumber karbon privat atau malat yang masuk dari sitoplasma ke mitokndria tetapi juga substrat nukeotida phosporilasi oksidatif, ADP dan ATP yang dipertukarkan untuk memenuhi kebutuhan energi seluler. [1]

Dari penelitian yang dilakukan oleh Sampson *et al* dengan menggunakan metode *knockout mouse* pada gen yang menyandi subtipe 3 dari VDAC (VDAC3) diketahui bahwa protein ini berperan dalam motilitas sperma. Mencit jantan mutan homozigot dari penelitian tersebut infertil. Mencit tersebut mempunyai sperma dengan jumlah normal tetapi motilitas spermanya mengalami penurunan yang signifikan. Mencit jantan yang normal (*wild type*) mempunyai persentase sperma motil 70 % sedangkan pada mutan yang homozigot hanya mempunyai 17% sperma motil. Peran kanal VDAC3 dalam motilitas sperma juga telah disugestikan dari penelitian analisis mutasi pada gen yang mengkode protein VDAC3 dari pasien infertil asthenozoospermia yang memiliki sperma dengan motilitas rendah. Penelitian tersebut melaporkan bahwa dari 30 sampel sperma bermotilitas rendah dari pasien ditemukan 8 pasien mengalami berbagai jenis mutasi pada gen VDAC3, seperti delesi, substitusi, dan insersi. Dengan menggunakan pendekatan yang berbeda, yaitu dengan pemberian *in vitro* antibodi poliklonal VDAC2 yang sudah dimurnikan pada sperma sapi diketahui bahwa anti-VDAC2 antibodi poliklonal tersebut dapat menurunkan sampai 10% motilitas sperma dibandingkan dengan kontrol, tetapi penurunan motilitas sperma sapi tersebut tidak signifikan secara statistik. Penelitian lanjutan dengan menggunakan antibodi poliklonal VDAC3 pada sperma normozoospermia pria fertil melaporkan bahwa antibodi tersebut dapat menurunkan motilitas sperma secara bermakna. Kemampuan molekul kanal ion dalam mengatur proses-proses fisiologis sperma untuk mendukung fertilisasi membuat molekul ini menjadi target untuk pengembangan bahan kontrasepsi pria post-testikuler di masa datang.[21]

Mekanisme Kerja dan Faktor yang Mempengaruhi Kerja VDAC

Melalui studi yang lebih mendalam tentang sifat-sifat VDAC, ternyata kanal ini tidak hanya bertindak sebagai pintu yang dapat membuka atau menutup. Pada kondisi tertentu kanal ini dapat tertutup sepenuhnya atau sebagian, meskipun demikian umumnya kanal ini menliputi pengurangan dari keseluruhan konduktan (umunya pengurangan 50-60%) kecuali terdapat perubahan yang dramatis pada slektifitasnya. Menutup dan membukanya VDAC sangat dipengaruhi oleh potensial elektrik, yang akan menyebabkan perubahan konformasi. [22]

Mekanisme kerja VDAC yang terkait dengan proses transport ATP, yaitu ATP dari matriks secara langsung dipindahkan melalui daerah kontak antara membran dalam dan membran luar mitokondria ke sitoplasma

tanpa melalui daerah intermembran dengan melalui kompleks molekul yang dibentuk oleh Adenin Nucleotide Translocator (ANT) yaitu protein yang paling banyak di membran dalam mitokondria dan VDAC protein yang paling banyak di membran luar mitokondria. [23]

Faktor lain yang juga dapat mempengaruhi kerja VDAC antara lain jenis Makromolekul, molekul kecil dan konsentrasi molekul. Adanya makromolekul yang bersifat tidak permeabel dan interaksinya dengan faktor lingkungan (tekanan osmotic koloid) dapat mengubah posisi kanal ini dengan membentuk tekanan negatif pada lumen kanal. Tekanan negatif ini mempengaruhi keadaan konduksi dengan penurunan volume lumen. Penurunan dalam volum lumen membuat kanal ini tertutup.[22]

Peningkatan konsentrasi enzim heksokinase juga merupakan faktor yang mempengaruhi kerja VDAC. Pada sel malignan (ganas) terjadi aktifasi transkripsi gen heksokinase. Peningkatan enzim ini akan meningkatkan porin pada mitokondria, sehingga meningkatkan aktifitasnya hingga 100 kali, dan secara langsung mempengaruhi ATP.[23]

KESIMPULAN

VDAC (*Voltage-Dependent Anion Channel*) merupakan protein yang berfungsi sebagai kanal untuk sistem transportasi ATP, anion, kation dan berbagai macam metabolit termasuk substrat dan nukleotida. VDAC terdapat di membran luar mitokondria dan di membran plasma. VDAC diperlukan untuk mendukung proses keluar masuknya ion-ion spesifik yang dibutuhkan oleh sperma, seperti untuk proses kapasitasi, motilitas sperma dan reaksi akrosom.

DAFTAR REFERENSI

Asmarinah. 2010. *Peran Molekul Kanal Ion pada Fungsi Spermatozoa*. Majalah Kedokteran Indonesia.

Cooper GM. 2000. *The Cell: A molecular Approach* USA: Sinauer Associates, Inc. Hal: 389-397.

Ulrich Z, Robert S, Rodolfo B, et al. 2012. *β-Barrel Mobility Underlies Closure of the Voltage-Dependent Anion Channel.* Cell Press

Dan G, Hilal Z, Varda S. 2001. *Calcium binding and translocation by the voltage-dependent anion channel: a possible regulatory mechanism in mitochondrial function.* Biochemical Journal. 358: 147-155

Akada, N dan Elinder F. 2006. *Biophysical Properties of The Apoptosis-Inducing Plasma Membrane Voltage-Dependent Anion Channel.* Biophysical Journal. 90: 4405-4417

Albert B., Jhoson A., Lewis Y., Raff M., Robvetrs K., Walter P. 2002. *Mollecular Biology of The Cell.* New York. Garland Publishing

Nieshlag E, Behre HM. 2001. *Andrology: Male Reproductive Health and Disfunction. 2nd edition*, Germany: Springer – Vertag Berlin Heidelberg.

Guyton, Hall. Setiawan Irawati. 1996. *Buku ajar fisiologi kedokteran.* 9th ed. Jakarta: EGC. p.1265-71.

Saez F, Frekette G, Robert S. 2003. *Epididymosomes and prostasomes; Their roles in post testicular maturation of the sperm cells.* J. Androl.

Visconti PE, Kraft D, Vega-Beltran JL, Acevedo JJ, Darszon A. 2011. *Ion channels, phosphprylation and mammalian sperm capacitation.* Asian Journal of Andrology.

Naz RK, Rajesh PB. 2004. *Role of tyrosine phosphorylation in sperm capacitation/acrosome reaction.* Reproductive Biology and Endocrinology.

Inaba K. 2003. *Molecular Architecture of The Sperm Flagella: Molecular for motility and signaling*.

Eddy EM, O'Brien DA. The Spermatozoon. 1994. In: Knobil E, Neil JD, editors. *The Physiologie of Reproduction*. New York: Raven Press, Ltd

Yanagimachi R. 1994 *Mammalian Fertilization.* The Physiology of Reproduction. New York: Raven Press, Ltd.

Flesch FM, Gadella BM. 2000. *Dynamics of the mammalian sperm plasma membrane in the process of fertilization.* Biochim Biophys Acta.

Darzon A, Acevedo JJ, Galindo BE, Hernandez-Gonzales EQ, Nishigaki T, Trevino CL, Wood C, Beltran C. 2006. *Sperm channel diversity and functional multiplicity. Reproduction*.

Purohit S B, Laloraya M, Kumar G P. 1999. *Role of ion and ion channels in capacitation and acrosome reaction of spermatozoa.* Asia J Androl.

Mellay VL et al. 2002. *Negative Regulation of Mitochondrial VDAC Channel by C.Rafkines.* BMC Cell Biol.

Vito De Pinto, Angela Messina, Darius J.R Lane, Alfons Lawen. 2010. *Voltage-Dependent Anion-Selective Channel (VDAC) in the Plasma Membrane.* FEBS Letters.

Varda Shoshan-Barmatz dan Dario Mizrachi. 2012. *VDAC1: From Structure to Cancer Therapy.* Frontiers in Oncology.

Blachy D and Forte M. 2001. *VDAC Channel: Critical review*. IUMB life

Colombini M. 2004. *VDAC: The Channel at The Interface Between Mitochondrial and The Cytosol*. Molecular and Cell Biochem. 256/ 257: 107-115.

Lemeshko VV. 2002. *Model of The Outer Membrane Potential Generation by The Inner menmbrane of Mitochondrial*. Biophys J.