



BIOKIMIA

ADVANCE

Besse Hardianti | Irvan Anwar | Nurramadhani A. Sida | Eti Sumiati
Rauza Sukma Rita | Astuti Amin | Suherman | Marius Agung Sasmita Jati
Nina Indriyani Nasruddin | Manggiasih Dwiayu Larasati
Salman | Yulia Ratna Dewi

EDITOR:

Prof. Subehan, M.Pharm.Sc., Ph.D.
Tien, S.Si., M.Sc.

BIOKIMIA

ADVANCE

Buku ini merupakan salah satu dari buku referensi Biokimia Advance yang diharapkan akan berguna untuk menjadi referensi bagi para pembaca yang berminat mendalami hubungan masalah Biologi dan Kimia dalam kehidupan.

Buku ini terdiri dari 12 Bab yang menjelaskan secara terstruktur hal-hal yang terkait:

- Bab 1 Energi di dalam Sel
- Bab 2 Metabolisme Karbohidrat
- Bab 3 Metabolisme Lipid
- Bab 4 Metabolisme Protein dan Asam Amino
- Bab 5 Metabolisme Terintegrasi
- Bab 6 Biosintesis Karbohidrat, Glikolisis
- Bab 7 Biosintesis Lipid, Steroid, dan Membrane
- Bab 8 Kinetika Enzim
- Bab 9 Vitamin sebagai Kofaktor
- Bab 10 Genetika
- Bab 11 Proses Respirasi
- Bab 12 Biosintesis Purin dan Pirimidin, Mekanisme Replikasi

BIOKIMIA ADVANCE

apt. Besse Hardianti, M.Pharm.Sc., Ph.D.

apt. Irvan Anwar, S.Farm., M.Si.

Nurramadhani A. Sida, M.Pharm.Sci., apt.

Eti Sumiati, M.Sc.

dr. Rauza Sukma Rita, Ph.D.

Astuti Amin, S.Si., M.Sc.

Suherman, M.Si.

Marius Agung Sasmita Jati, S.Si., M.Sc.

dr. Nina Indriyani Nasruddin, M.Kes., M.Gizi.

Manggiasih Dwiayu Larasati, S.ST., M.Biomed.

Salman. S. Si, M.Farm.

Yulia Ratna Dewi, S.Tr.A.K., M.Biomed.



eureka
media aksara

PENERBIT CV. EUREKA MEDIA AKSARA

BIOKIMIA ADVANCE

Penulis : apt. Besse Hardianti, M.Pharm.Sc., Ph.D. | apt. Irvan Anwar, S.Farm., M.Si. | Nurramadhani A. Sida, M.Pharm.Sci., apt. | Eti Sumiati, M.Sc. | dr. Rauza Sukma Rita, Ph.D. | Astuti Amin, S.Si., M.Sc. | Suherman, M.Si. | Marius Agung Sasmita Jati, S.Si., M.Sc. | dr. Nina Indriyani Nasruddin, M.Kes., M.Gizi. | Manggiasih Dwiayu Larasati, S.ST., M.Biomed. | Salman. S. Si, M.Farm. | Yulia Ratna Dewi, S.Tr.A.K., M.Biomed.

Editor : Prof. Subehan, M.Pharm.Sc., Ph.D.
Tien, S.Si., M.Sc.

Desain Sampul : Eri Setiawan

Tata Letak : Revita Amalia

ISBN : 978-623-151-758-6

Diterbitkan oleh : **EUREKA MEDIA AKSARA, OKTOBER 2023**
ANGGOTA IKAPI JAWA TENGAH
NO. 225/JTE/2021

Redaksi:

Jalan Banjaran, Desa Banjaran RT 20 RW 10 Kecamatan Bojongsari
Kabupaten Purbalingga Telp. 0858-5343-1992
Surel : eurekamediaaksara@gmail.com

Cetakan Pertama : 2023

All right reserved

Hak Cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun dan dengan cara apapun, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan teknik perekaman lainnya tanpa seizin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah Swt. yang telah memberikan nikmat serta hidayah-Nya terutama nikmat kesempatan dan kesehatan sehingga kami bisa menyelesaikan buku ini sesuai dengan waktunya.

Buku ini merupakan salah satu dari buku referensi Biokimia Advance yang diharapkan akan berguna untuk menjadi referensi bagi para pembaca yang berminat mendalami hubungan masalah Biologi dan Kimia dalam kehidupan. Buku ini terdiri dari 12 BAB yang menjelaskan secara terstruktur hal-hal yang terkait:

BAB 1 Energi di dalam Sel

BAB 2 Metabolisme Karbohidrat

BAB 3 Metabolisme Lipid

BAB 4 Metabolisme Protein dan Asam Amino

BAB 5 Metabolisme Terintegrasi

BAB 6 Biosintesis Karbohidrat, Glikolisis

BAB 7 Biosintesis Lipid, Steroid, dan Membrane

BAB 8 Kinetika Enzim

BAB 9 Vitamin sebagai Kofaktor

BAB 10 Genetika

BAB 11 Proses Respirasi

BAB 12 Biosintesis Purin dan Pirimidin, Mekanisme Replikasi

Selanjutnya penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada segenap pihak yang telah memberikan support serta arahan selama penulisan buku ini.

Penulis menyadari bahwa terdapat banyak kekurangan dalam penulisan buku ini maka itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari para pembaca demi kesempurnaan edisi berikutnya.

Makassar, 6 Oktober 2023

Tim Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI	iv
BAB 1 ENERGI DI DALAM SEL	1
A. Pendahuluan.....	1
B. Konsep Energi bagi Kehidupan	2
C. Siklus Asam Citrat/Tricarboxylic Acid (TCA)	4
D. Bioenergi Mitokondria	5
E. Komponen Electron Rantai Transportasi.....	7
F. Pelepasan ATP sebagai Sumber Energi Selular	9
G. Energi Respirasi Seluler	11
DAFTAR PUSTAKA	13
BAB 2 METABOLISME KARBOHIDRAT	15
A. Pendahuluan.....	15
B. Metabolisme Karbohidrat	16
C. Jenis Metabolisme Karbohidrat.....	18
DAFTAR PUSTAKA	22
BAB 3 METABOLISME LIPID	24
A. Pendahuluan.....	24
B. Pencernaan Lipid	25
C. Pembentukan Kembali Triasilgliserol dan Ester Kolesterol	26
D. Penggunaan lipid pada jaringan.....	28
E. Metabolisme Lipid	28
DAFTAR PUSTAKA	41
BAB 4 METABOLISME PROTEIN DAN ASAM AMINO	43
A. Pendahuluan.....	43
B. Katabolisme Asam Amino	45
C. Sintesis Asam Amino dan Protein	48
D. Transpor dan Penyimpanan Asam Amino.....	49
E. Siklus Urea	52
DAFTAR PUSTAKA	53
BAB 5 METABOLISME TERINTEGRASI.....	54
A. Pendahuluan.....	54
B. Peran Hormon pada Metabolisme.....	55

C. Metabolisme Saat Kenyang (<i>Fed state/Absorptive state</i>)	57
D. Metabolisme Saat Puasa	63
E. Kesimpulan	68
DAFTAR PUSTAKA.....	69
BAB 6 BIOSINTESIS KARBOHIDRAT, GLIKOLISIS	72
A. Biosintesis Karbohidrat.....	72
B. Glikolisis	73
C. Energi dari Glikolisis	84
DAFTAR PUSTAKA.....	86
BAB 7 BIOSINTESIS LIPID, STEROID, DAN MEMBRANE ...	87
A. Pendahuluan	87
B. Metabolisme Asam Lemak.....	88
C. Biosintesis Lipid	89
D. Biosintesis Trigliserida.....	95
E. Biosintesis Membran Lipid - fosfolipid	99
F. Biosintesis Steroid	100
DAFTAR PUSTAKA.....	106
BAB 8 KINETIKA ENZIM.....	108
A. Definisi kinetika Enzim dan Peran Enzim Dalam Biokimia	108
B. Sejarah Perkembangan Studi Kinetika Enzim	109
C. Mekanisme Reaksi Enzim	110
D. Kinetika Reaksi Enzim.....	116
DAFTAR PUSTAKA.....	120
BAB 9 VITAMIN SEBAGAI KOFAKTOR	121
A. Pendahuluan	121
B. Vitamin	123
C. Kofaktor	126
D. Peran vitamin dalam Reaksi Biokimia.....	127
E. Vitamin sebagai Kofaktor.....	129
DAFTAR PUSTAKA.....	139
BAB 10 GENETIKA.....	141
A. Pendahuluan	141
B. Terminologi Genetika	142
C. Materi Genetik	145

D. Hukum Pewarisan Sifat	147
E. Proses Meiosis dan Mitosis	148
F. Penyakit Kelainan Genetik	153
G. Deteksi Kelainan Genetik.....	157
DAFTAR PUSTAKA	159
BAB 11 PROSES RESPIRASI.....	160
A. Pendahuluan.....	160
B. Pengertian Fosforilasi Oksidatif.....	161
C. Mekanisme Fosforilasi Oksidatif	164
D. Urutan Langkah dalam Proses Fosforilasi Oksidatif .	167
DAFTAR PUSTAKA	182
BAB 12 BIOSINTESIS PURIN DAN PIRIMIDIN, MEKANISME REPLIKASI	183
A. Pendahuluan.....	183
B. Basa Nitrogen: Purin dan Pirimidin	184
C. Nukleosida	185
D. Nukleotida	186
E. Biosintesis Purin.....	189
F. Biosintesis Pirimidin.....	193
G. Perbandingan Antara Biosintesis Purin dan Pirimidin.....	197
H. Mekanisme Replikasi DNA	198
I. DNA Peran Enzim dan Kofaktor	199
DAFTAR PUSTAKA	201
TENTANG PENULIS.....	203

BAB 1 | ENERGI DI DALAM SEL

apt. Besse Hardianti, M.Pharm.Sc., Ph.D.

A. Pendahuluan

Asal usul kehidupan atau diistilahkan *Origin of Life* (OOL) merupakan salah satu masalah ilmiah yang paling sulit untuk diselesaikan. Prinsipnya bahwa setiap sistem yang mereplikasi dan yang terjadi secara stabil (terus-menerus) cenderung berkembang menuju sistem yang lebih stabil dari waktu ke waktu. Namun, stabilitas kinetik dinamis adalah jenis stabilitas yang sangat berbeda dari stabilitas termodinamika tradisional yang biasanya menjadi pusat pemikiran dalam fisika dan kimia. Prinsip-prinsip sederhana ini memungkinkan untuk melakukan penilaian ulang mendasar atas hubungan kimia-biologi dasar, dengan dampak yang luas. Disini berkembang teori-teori bagaimana kehidupan pertama kali muncul di Bumi, tetapi, seperti halnya dengan teori Darwin, kita tampaknya dapat mengidentifikasi dasar dari prinsip-prinsip ahistoris yang melandasi proses tersebut. Dengan cara yang paling sederhana, Darwin menunjukkan bagaimana seleksi alam memungkinkan kehidupan yang sederhana berkembang menjadi system yang kompleks. Dengan cara yang sama, teori evolusi umum yang baru-baru ini diusulkan menunjukkan dengan cara yang paling sederhana bagaimana sistem replikasi yang sederhana, tetapi rapuh, dapat berkembang menjadi sistem kimiawi yang kompleks (Pross, 2016, Pross, 2011).

Kesimpulan bahwa fase kimiawi menghasilkan kehidupan yang paling sederhana, dan fase biologis tampak seperti proses fisika-kimiawi yang berlanjut, seperti yang ditunjukkan dalam Gambar 1.1 Penyatuan abiogenesis dan evolusi biologis menjadi satu proses berkelanjutan (Pross and Pascal, 2013).



Gambar 1.1 Penyatuan abiogenesis dan evolusi biologis menjadi satu proses berkelanjutan

B. Konsep Energi bagi Kehidupan

Dalam bukunya yang sangat terkenal, *Origin of Life*, Oparin mengatakan bahwa kehidupan dimulai sebagai coascervate [1]. Saat ini, istilah "coascervate" hampir tidak digunakan. Istilah ini mengacu pada keadaan koloid kental yang sangat mirip dengan keadaan gel, yang juga dianggap sebagai awal kehidupan (Trevors and Pollack, 2005). Kedua kondisi tersebut menunjukkan proses kondensasi materi, yang merupakan kondisi yang diperlukan untuk dimulainya kehidupan.

Kehidupan setiap organisme bergantung pada reaksi kimia yang melepaskan energi. Dalam reaksi bioenergi ini, ada banyak substrat dan produk, tetapi adenosin trifosfat (ATP), menjadi sumber utama energi metabolisme kehidupan. Sejak prokariota pertama muncul di Bumi lebih dari 3,5 miliar tahun yang lalu—jauh sebelum ada oksigen untuk bernapas, reaksi bioenergi telah berlangsung secara konsisten. (Martin *et al.*, 2014).

ATP telah lama dikenal sebagai sumber energi untuk banyak hal penting dalam reaksi. Oleh karena mekanisme sel yang kompleks untuk mensintesis ATP dan mempertahankan atau memulihkan ATP intraseluler dengan cepat, orang

mungkin menganggap bahwa pelepasan ATP ke lingkungan ekstraseluler jarang terjadi. Teleologis penalaran menunjukkan bahwa sel harus menjaga ATP intraseluler dengan berbagai cara, dan pandangan yang sudah mapan adalah bahwa ATP tidak melintasi membran plasma sel. Meskipun demikian, agregasi trombosit, tonus pembuluh darah, neurotransmisi (perifer dan pusat), fungsi jantung, dan kontraksi otot adalah beberapa proses biologis yang dapat dipengaruhi oleh konsentrasi ATP dalam mikromolar sebagai konsentrasi yang rendah. ATP ekstraseluler (dan/atau ADP). Nukleotida dapat dilepaskan dari sitoplasma berbagai jenis sel, serta dari eksositosis trombosit dan neuron. Mereka berinteraksi dengan reseptor tertentu di permukaan sel dan dimetabolisme secara lokal oleh endonukleotidase (Gordon, 1986).

Mitokondria berada pada inti dari kelangsungan hidup sel dan perubahan pada fungsinya sering kali merugikan sel/organisme. Mitokondria telah berevolusi untuk mengontrol beragam proses termasuk produksi energi seluler, sinyal kalsium, dan apoptosis. Dalam kondisi aerobik, mitokondria menghasilkan energi dalam bentuk ATP dan mempertahankan gradien membran elektrokimia. Pengurangan pemompaan proton melintasi membran dapat menyebabkan penurunan viabilitas sel dan induksi jalur apoptosis intrinsik. Sitokrom c yang dilepaskan dari mitokondria merupakan titik tanpa harapan dalam hal kelangsungan hidup sel karena hal ini memicu aktivasi apoptosis. Mitokondria adalah organel yang dinamis dan bentuknya dikontrol oleh keseimbangan peristiwa pembelahan dan fusi. Mekanisme ini diatur secara ketat oleh banyak protein yang terkait dengan kondisi penyakit ketika mutasi muncul, menyoroti pentingnya morfologi organel dalam menentukan fungsi (Osellame *et al.*, 2012).

Pada organisme, mereka memiliki mitokondria, ini adalah organel yang terikat pada membran sel eukariotik. Mitokondria bertanggung jawab atas produksi energi seluler dan menjaga kehidupan sel. Mitokondria membawa genom sisa sebagai mtDNA, yang mengkodekan tiga belas protein penting untuk

fungsi rantai pernapasan. Mitokondria terdiri dari membran dalam dan luar, yang terpisah satu sama lain untuk mempertahankan matriks, area berair, dan ruang antar membran. Banyak proses yang penting bagi fungsi dan disfungsi sel terjadi oleh mitokondria, seperti pensinyalan kalsium, pertumbuhan dan diferensiasi sel, kontrol siklus sel, dan kematian sel. Mitokondria sangat penting dalam sel dan diatur secara ketat oleh proses fisiologi dan fusi, biogenesis, dan autofagi, yang memastikan populasi mitokondria tetap konstan. Metabolisme terganggu, penyakit neurodegeneratif, cedera iskemik pada jantung dan otak adalah semua contoh disfungsi mitokondria.

C. Siklus Asam Citrat /Tricarboxylic Acid (TCA)

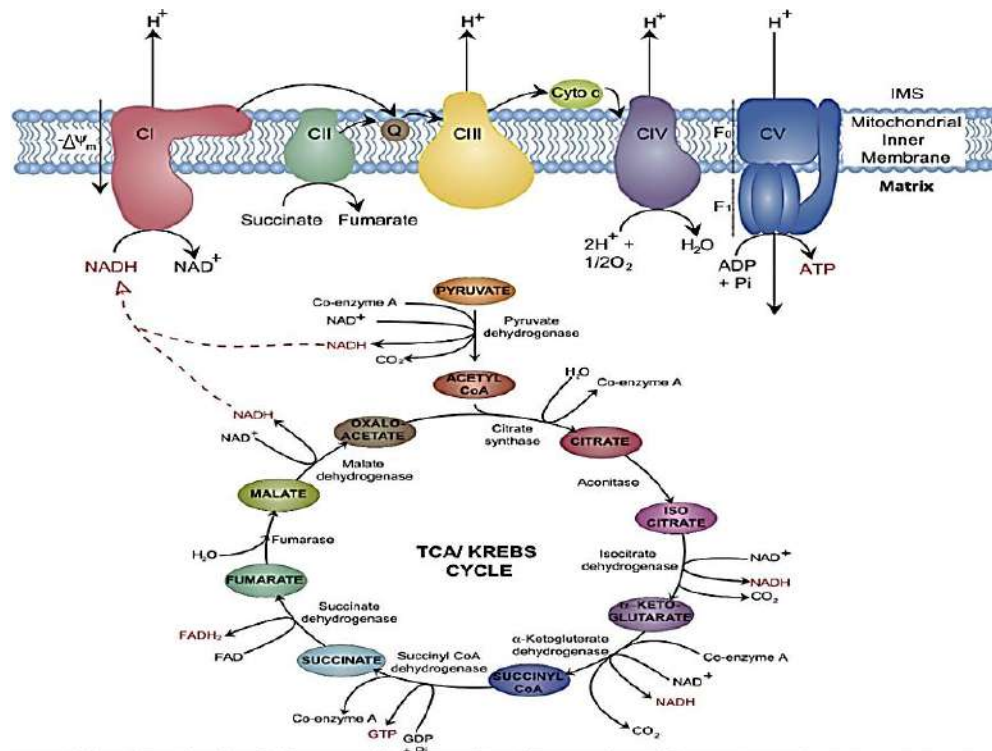
Respirasi mitokondria didukung oleh oksigen, yang pada gilirannya membentuk gradien proton di seluruh area permukaan. Sintesis adenosin trifosfat (ATP), transfer kalsium dan penukar ion lainnya, dan impor protein adalah semua hasil fisiologi mitokondria yang didorong oleh gradien proton, yang sebagian besar diekspresikan sebagai gradien potensial transmembran mitokondria. (Ryan and Hoogenraad, 2007) selanjutnya, fosforilasi oksidatif dikontrol melalui komunikasi silang dengan sinyal kalsium seluler. Akibatnya, transfer Ca^{2+} ke matriks mitokondria menunjukkan bahwa diperlukan lebih banyak energi, dan fosforilasi oksidatif meningkatkan penyediaan energi melalui regulasi enzim pembatas laju siklus asam sitrat (Jacobson and Duchen, 2004). Fungsi sel, terutama sel otot dan saraf, seringkali terganggu oleh kegagalan bioenergi. Di otak, jantung, dan otot, penyerapan Ca^{2+} mitokondria yang berlebihan sangat penting. Namun, peningkatan jumlah Ca^{2+} yang tidak fisiologis yang berkepanjangan, terutama ketika dikombinasikan dengan stress.

Oksidatif, dapat menyebabkan perubahan patologis seperti pembukaan pori-pori transisi permeabilitas mitokondria. Dan kematian sel nekrotik. Karena protein penting yang dilepaskan dari matriks dan membran bagian dalam memulai

kematian sel apoptosis, mitokondria dianggap sebagai "lemari racun" sel. Oleh karena itu, mitokondria dianggap sebagai pusat kehidupan dan kematian sel. Oleh karena itu, fungsi sel sering kali mencerminkan tingkat kelangsungan hidup mitokondria, dan gangguan fungsi mitokondria semakin terkait dengan penyakit.

D. Bioenergi Mitokondria

Sistem enzimatik utama yang digunakan untuk mengoksidasi gula, lemak, dan protein menghasilkan ATP di mitokondria (Ryan and Hoogenraad, 2007). Matriks mitokondria adalah tempat siklus asam sitrat terjadi. Fungsinya mencakup sintesis beberapa molekul penting, seperti suksinil CoA (molekul prekursor heme), oksaloasetat (molekul perantara awal dalam glukoneogenesis dan substrat untuk sintesis asam amino), α -ketoglutarat (substrat untuk sintesis asam amino), dan sitrat (substrat untuk sintesis asam lemak).

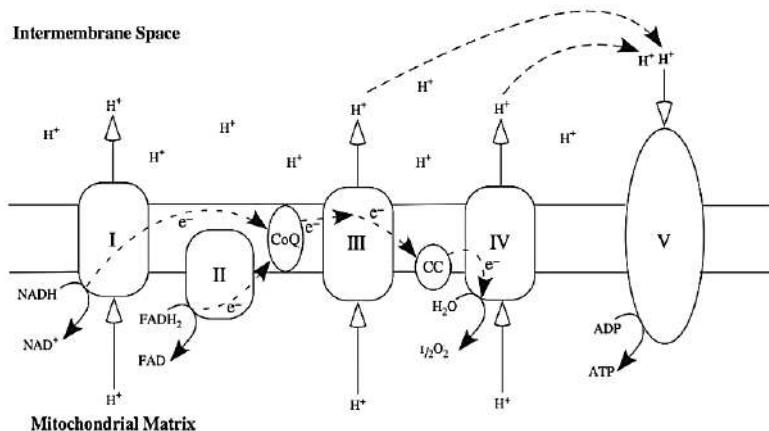


Gambar 1.2 Bioenergi dari rantai transpor elektron dan siklus TCA/Kerbs.

Piruvat diubah menjadi molekul berenergi tinggi seperti NADH, GTP, dan FADH₂ melalui katalisasi oleh enzim siklus TCA/Kerbs. NADH yang dihasilkan dialirkan ke kompleks I dan diubah menjadi NAD⁺ yang mendorong fosforilasi oksidatif. Transfer elektron melalui rantai mempertahankan potensi membran melalui pemompaan proton ke dalam IMS. Pada langkah terakhir ini, ADP difosforilasi untuk membentuk ATP melalui kompleks V (ATP sintase)(Osellame *et al.*, 2012).

Setiap satu dari ketiga substrat ini dapat diubah menjadi asetil-CoA. Setelah itu, siklus asam sitrat dimulai, yang terjadi dalam matriks mitokondria. Setelah glikolisis di sitosol, gula masuk ke mitokondria dalam bentuk piruvat. Konversi piruvat menjadi asetil-CoA dibantu oleh piruvat dehidrogenase. Di dalam mitokondria, oksidasi beta mengubah asam lemak menjadi asetil-CoA, sementara berbagai enzim dapat mengubah asam amino tertentu menjadi piruvat, asetil-CoA, atau signaling secara langsung menjadi perantara dalam siklus asam sitrat tertentu (Bartlett and Eaton, 2004, Maechler *et al.*, 2006)

E. Komponen Electron Rantai Transporasi



Gambar 1.3 Komponen electron dalam rantai transportasi mitokondria

Kompleks I (dehidrogenase NADH): mengandung fmn , yang menerima 2 e^- dan H^+ dari 2 NADH untuk menjadi FMNH_2 tereduksi. Selain itu, mengandung atom besi yang membantu dalam transfer e^- dan H^+ ke koenzim Q. Ini dihambat oleh amobarbital dan rotenone, yang ditemukan dalam pestisida.

Kompleks II (suksinat dehidrogenase): Mengandung zat besi dan suksinat, yang mengoksidasi FAD untuk membentuk FADH_2 . Dihambat oleh antimycin A.

Koenzim Q membawa e^- ke kompleks III dan FMNH_2 (kompleks I) dan FADH_2 (kompleks II).

Kompleks III (sitokrom b): Di dalam gugus heme, Fe^{3+} mengubah e^- menjadi Fe^{2+} dari koenzim Q.

Memindahkan e^- ke sitokrom c, dihalangi oleh antimycin A. Antimycin A berikatan dengan sitokrom c reduktase, yang menghentikan e^- dari sitokrom b untuk dipindahkan ke sitokrom c.

Sitokrom c: Mengandung gugus heme. Di sana, Fe^{3+} mengambil e^- dari kompleks III dan mengubahnya menjadi Fe^{2+} , dan kemudian mengirimkan e^- ke kompleks IV.

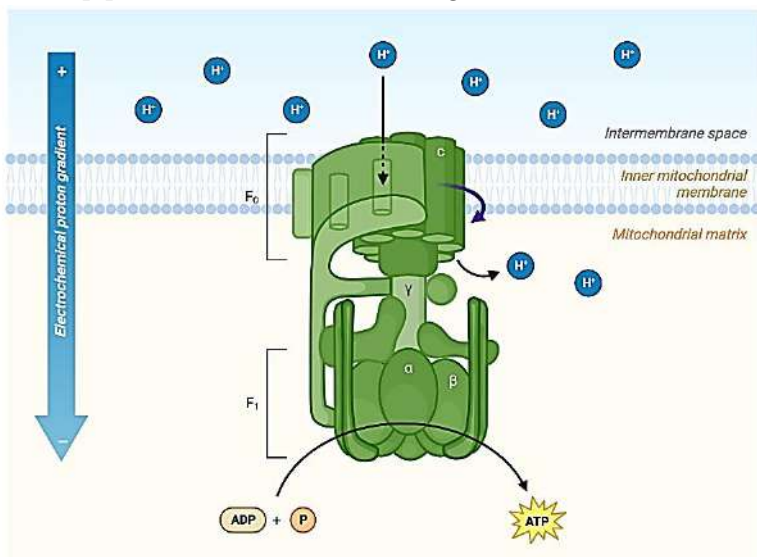
Kompleks IV (sitokrom a): terdiri dari kelompok heme di mana Fe^{3+} menerima e^- dari sitokrom c menjadi Fe^{2+} dan mentransfer e^- ke O_2 , yang digabungkan dengan hidrogen untuk membentuk H_2O . Proses ini dihambat oleh sianida (yang mengikat gugus Fe^{3+} pada kompleks IV dan mencegah transfer e^- ke O_2), CO, dan natrium azida.

Kompleks V, juga dikenal sebagai sintase ATP, terdiri dari saluran proton yang memungkinkan proton memasuki matriks dan menggunakan energi gradien proton untuk membentuk ATP. Oligomisin menghalanginya dengan memblokir saluran H^+ .

Setiap NADH membuat 2,5 ATP dan setiap FADH_2 membuat 1,5 ATP. (Williamson and Cooper, 1980).

F. Pelepasan ATP sebagai Sumber Energi Selular

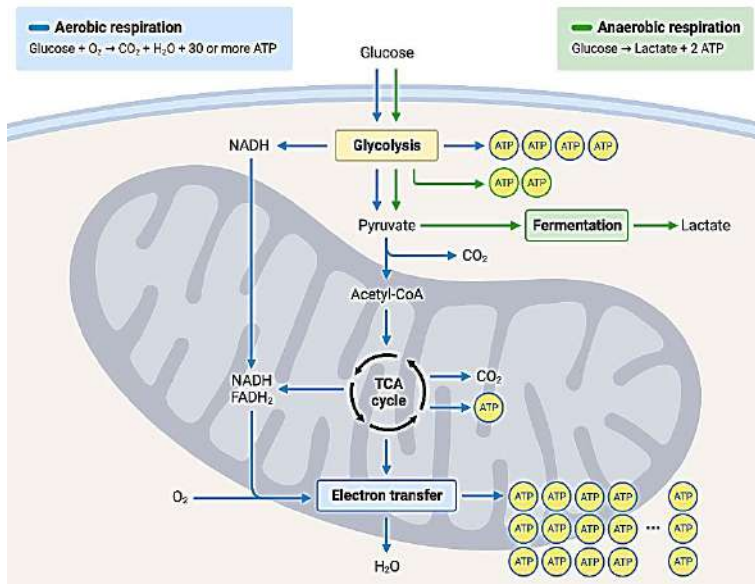
Pelepasan ATP yang diatur ditunjukkan dalam sel epitel. Dalam konsentrasi nanomolar, ATP berfungsi sebagai sinyal autokrin atau parakrin setelah berada di luar sel. Ini terjadi dengan mengaktifkan reseptor purinergik dalam membran plasma. Tidak ada mekanisme yang diketahui yang bertanggung jawab atas pelepasan ATP. Dalam sel hati, ada bukti translokasi ATP melalui jalur konduktif melalui saluran. Pengamatan tidak langsung juga mendukung mekanisme potensial kedua yang berkaitan dengan eksositosis vesikula yang diperkaya ATP. Khususnya, ada hubungan antara rangsangan yang meningkatkan pelepasan ATP dan peningkatan lima hingga sepuluh kali lipat dalam laju eksositosis; dan penghambatan respons eksositosis mengurangi pelepasan ATP seluler. Bukti yang lebih baru menunjukkan bahwa vesikel ini dapat divisualisasikan, mendukung gagasan bahwa pelepasan ATP dalam sel hati sebagian dimediasi oleh eksositosis kumpulan vesikel yang diperkaya dengan ATP. Kumpulan vesikel ini dapat bergerak dalam hitungan detik sebagai tanggapan terhadap perubahan kebutuhan fisiologis.



Gambar 1.4 Sintesis ATP (Illustrated by Biorender.com)

Di banyak sel eukariotik, ADP, atau transpor ATP, adalah system transportasi yang paling aktif. proses fosforilasi eksternal untuk melepaskan ATP oleh epitel, dua mekanisme umum pada proses pelepasan ATP: pelepasan **konduktif** melalui saluran ion dan pelepasan **eksositosis** dari vesikula yang diperkaya ATP. Kedua mekanisme ini tidak terpisah karena eksositosis juga dapat memasukkan saluran ion yang dapat ditembus ATP ke dalam membran plasma. Peran saluran ion dalam translokasi ATP secara umum diterima dan tampaknya logis karena ATP pada nilai pH fisiologis sebagian besar bersifat anionik (misalnya, $MgATP^{2-}$), dan karena ada gradien konsentrasi yang besar yang mendukung pergerakan ATP keluar dari sel. Selain itu, diketahui bahwa saluran anion yang bergantung pada tegangan (VDAC) membawa ATP melalui membran mitokondria. Dalam sel hati, paparan buffer hipotonik meningkatkan konduktansi ATP hingga 30 kali lipat, dan ekspresi produk P-glikoprotein dari gen resistensi multidrug (mdr) meningkatkan pelepasan ATP (Wang *et al.*, 1996, Roman *et al.*, 1997) Namun, mdr sendiri tampaknya bukan saluran anion. Selain itu, ada bukti langsung tentang peran pelepasan ATP melalui saluran konduktansi besar dalam sel makula densa yang sebanding (Bell *et al.*, 2003).

G. Energi Respirasi Seluler



Gambar 1.5 Respirasi selular (Ilustrasi dengan Biorender.com)

Proses yang dikenal sebagai glikolisis, yang dilakukan oleh beberapa enzim, termasuk enzim heksokinase dan fosfofruktokinase, memecahkan glukosa dan gula dalam darah. Pada kondisi anaerobik (kurang oksigen), peristiwa ini terjadi pelepasan ATP karena peristiwa glikolisis Glukosa dan Juga NADH serta Piruvat, karena berada pada kondisi rendah oksigen maka terjadi fermentasi yang mengubah piruvat menjadi laktat. Respirasi anaerob terjadi pada bakteri, ragi, dan organisme prokariotik, serta makhluk hidup uniseluler yang hidup di lingkungan dengan kadar oksigen yang rendah.

Dalam peristiwa Respirasi aerob terjadi tahapan (Sembiring)

1. Glikolisis
2. Dekarboksilasi Oksidatif
3. Siklus Krebs
4. Fosforilasi oksidatif

- a. Glikolisis - Pemecahan molekul glukosa menjadi 2 molekul piruvat menghasilkan 2 ATP (dan 2 NADH, yang penting dalam siklus TCA/Kreb)
- b. Siklus TCA/Kreb's - Ini adalah sumber utama molekul penghasil ATP. Melalui serangkaian langkah yang panjang dan kompleks. Setiap putaran TCA menghasilkan 3 molekul NADH dan 1 molekul FADH₂. Selain itu, tergantung pada spesiesnya, 1 ATP dihasilkan (1 GTP dibuat pada manusia).
- c. Daya reduksi (yaitu NADH dan FADH₂) yang dihasilkan di seluruh proses ini digunakan oleh Rantai Transpor Elektron (ETC) untuk menciptakan gradien proton yang dapat mendorong ATP Synthase untuk menghasilkan ATP dari ADP dan fosfat.

Dari satu molekul glukosa, Anda dapat, secara maksimal, memperoleh 38 ATP.

Istilah yang lain yang perlu diketahui untuk mendapatkan ATP adalah melalui peristiwa Beta-Oksidasi. Proses ini merupakan mekanisme utama metabolisme lemak dalam tubuh dan juga menghasilkan ATP. Secara umum, untuk setiap 2 karbon yang Anda hancurkan dari lemak (alias satu putaran beta-oksidasi), Anda akan mendapatkan hasil bersih maksimal 17 ATP (dalam bentuk NADH, FADH₂, dan Asetil-KoA)(Sembiring).

DAFTAR PUSTAKA

- BARTLETT, K. & EATON, S. 2004. Mitochondrial β -oxidation. *European Journal of Biochemistry*, 271, 462-469.
- BELL, P. D., LAPOINTE, J.-Y., SABIROV, R., HAYASHI, S., PETI-PETERDI, J., MANABE, K.-I., KOVACS, G. & OKADA, Y. 2003. Macula densa cell signaling involves ATP release through a maxi anion channel. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100, 4322-4327.
- GORDON, J. L. 1986. Extracellular ATP: effects, sources and fate. *Biochem J*, 233, 309-19.
- JACOBSON, J. & DUCHEN, M. R. 2004. Interplay between mitochondria and cellular calcium signalling. *Molecular and cellular biochemistry*, 256, 209-218.
- MAECHLER, P., CAROBBIO, S. & RUBI, B. 2006. In beta-cells, mitochondria integrate and generate metabolic signals controlling insulin secretion. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 38, 696-709.
- MARTIN, W. F., SOUSA, F. L. & LANE, N. 2014. Energy at life's origin. *science*, 344, 1092-1093.
- OSELLAME, L. D., BLACKER, T. S. & DUCHEN, M. R. 2012. Cellular and molecular mechanisms of mitochondrial function. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 26, 711-723.
- PROSS, A. 2011. Toward a general theory of evolution: Extending Darwinian theory to inanimate matter. *Journal of Systems Chemistry*, 2, 1-14.
- PROSS, A. 2016. *What is life?: How chemistry becomes biology*, Oxford University Press.

- PROSS, A. & PASCAL, R. 2013. The origin of life: what we know, what we can know and what we will never know. *Open biology*, 3, 120190.
- ROMAN, R. M., WANG, Y., LIDOFISKY, S. D., FERANCHAK, A. P., LOMRI, N., SCHARSCHMIDT, B. F. & FITZ, J. G. 1997. Hepatocellular ATP-binding cassette protein expression enhances ATP release and autocrine regulation of cell volume. *Journal of Biological Chemistry*, 272, 21970-21976.
- RYAN, M. T. & HOOGENRAAD, N. J. 2007. Mitochondrial-nuclear communications. *Annu. Rev. Biochem.*, 76, 701-722.
- SEMBIRING, S. P. K. *Biokimia: Metabolisme Lemak: Free Ebook*, SamuelKarta. com.
- TREVORS, J. T. & POLLACK, G. H. 2005. Hypothesis: the origin of life in a hydrogel environment. *Progress in biophysics and molecular biology*, 89, 1-8.
- WANG, Y., ROMAN, R., LIDOFISKY, S. D. & FITZ, J. G. 1996. Autocrine signaling through ATP release represents a novel mechanism for cell volume regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93, 12020-12025.
- WILLIAMSON, J. R. & COOPER, R. H. 1980. Regulation of the citric acid cycle in mammalian systems. *FEBS Letters*, 117, K73-K85.

BAB 2 | METABOLISME KARBOHIDRAT

apt. Irvan Anwar, S.Farm., M.Si.

A. Pendahuluan

Perubahan makro molekul yang terjadi karena interkonversi kimiawi yang dilakukan secara biologis terutama terjadi pada senyawa organik disebut "metabolime". Metabolisme, secara biokimia, adalah proses pembentukan dan penguraian makromolekul organik seperti protein, lemak, karbohidrat, dan asam nukleat (Wali *et al.*, 2021).

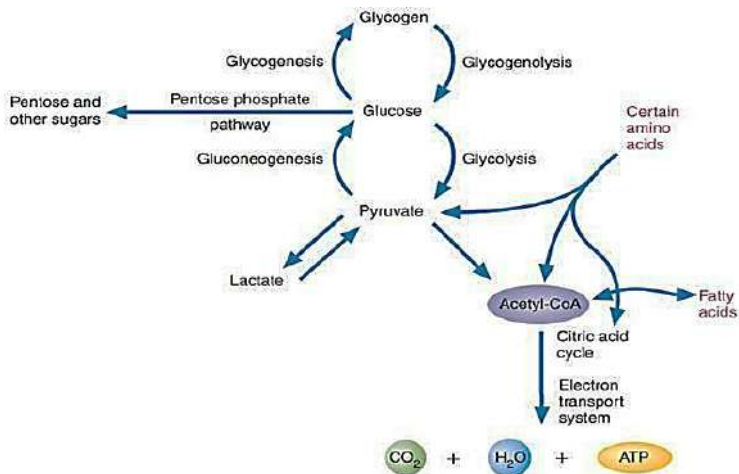
Metabolisme mencakup semua proses reaksi kimia yang terjadi pada makhluk hidup, mulai dari makhluk bersel satu yang sangat sederhana seperti bakteri, protozoa, jamur, tumbuhan, hewan, dan manusia. Makhluk yang memiliki struktur tubuh yang kompleks. Selama proses ini, makhluk hidup memperoleh, mengubah, dan menggunakan senyawa kimia yang ada di sekitarnya untuk tetap hidup (Delsita *et al.*, 2023).

Anabolisme dan katabolisme adalah dua jenis metabolisme. Anabolisme terjadi ketika molekul kecil seperti protein, polisakarida, dan asam nukleat terbentuk menjadi makromolekul. Input energi diperlukan untuk menyelesaikan proses sintesis seperti itu. ATP memberikan energi untuk aktivitas anabolik sel secara tidak langsung. Hasil metabolisme adalah energi dan zat-zat yang diperlukan tubuh. Agar metabolisme berjalan cepat, diperlukan enzim (Delsita *et al.*, 2023).

B. Metabolisme Karbohidrat

Tubuh menggunakan karbohidrat sebagai sumber energi utamanya, bersama dengan lemak dan protein (Rukmana & Fitranti, 2013). Karbohidrat tidak hanya menghasilkan energi, tetapi mereka juga membuat makanan lebih manis, menyimpan protein, mengontrol metabolisme lemak, dan membantu mengeluarkan feses (Siregar, 2014). Secara biologis, glikolisis menghasilkan karbohidrat sebagai salah satu sumber energi untuk aktivitas sel (Park *et al.*, 2018). Dalam tahap metabolisme karbohidrat yang disebut glikolisis, molekul glukosa diubah menjadi molekul piruvat.

Molekul glukosa berubah menjadi molekul piruvat pada awal proses glikolisis (Park *et al.*, 2018). Glukoneogenesis adalah reaksi lain yang dapat digunakan untuk menghasilkan glukosa dari prekursor nonkarbohidrat. Jalur pentosa fosfat memungkinkan sel mengubah glukosa-6-fosfat, turunan glukosa, menjadi ribosa5-fosfat. Ribosa5-fosfat adalah gula yang digunakan dalam pembuatan nukleotida dan asam nukleat, serta berbagai jenis monosakarida lainnya (Adeva-Andany *et al.*, 2016). **Gambar 2.1** menunjukkan jalur utama metabolisme karbohidrat.



Gambar 2.1 Jalur utama metabolisme karbohidrat pada organisme.

(Murray *et al.*, 2009; Umbu Henggu & Nurdiansyah, 2022)

Penggunaan glukosa sebagai sumber energi untuk aktivitas sel adalah inti dari metabolisme karbohidrat. Glukosa dibawa ke seluruh tubuh melalui darah. Di hati dan otot, sebagian dari glukosa yang tidak dimetabolisme disimpan sebagai glikogen. Aktivitas jaringan seperti sel darah merah, sel otot rangka, dan sel otak bergantung pada ketersediaan aliran glukosa. Jika ada banyak cadangan glukosa, ini akan mengganggu stabilitas aktivitas sel, tetapi jika ada sedikit cadangan glukosa, energi akan habis untuk memenuhi kebutuhan aktivitas sel (Jones, 2016). Dalam bentuk lain, glukosa juga dapat digunakan untuk membuat asam lemak dan asam amino tertentu.

Gambar 2.1 menunjukkan jalur metabolisme di mana proses glikogenesis mengubah molekul glukosa menjadi glukosa. Ketika glukosa diperlukan untuk biosintesis atau energi, glikogenolisis terjadi. Pada jalur pentose fosfat, glukosa dapat diubah menjadi ribosa-5-fosfat (komponen nukleotida) dan NADPH (zat pereduksi kuat) (Chen *et al.*, 2019).

Kondisi anaerob dan aerob adalah dua tahap perubahan asam piruvat. Dalam kondisi anaerob, asam piruvat dikonversi menjadi asam laktat; sedangkan dalam kondisi aerob, asam piruvat akan didegradasi membentuk asetil-KoA. Asetil-KoA adalah molekul yang menyediakan atom karbon pada gugus asetil untuk digunakan dalam siklus asam sitrat, yang menghasilkan ATP sebagai energi (Shi & Tu, 2015).

Proses oksidasi dan transfer elektron terjadi dalam siklus asam sitrat. Fosfor elektron melewati rantai elektron hingga terjadi reaksi eksergonik, yang memicu pembentukan ATP. Metabolisme nutrisi lain dan metabolisme karbohidrat sangat terkait satu sama lain. Asetil-KoA juga dapat berasal dari pemecahan beberapa asam amino dan asam lemak. Jika asetil-KoA berlebihan, ada jalur yang dapat mengubahnya menjadi asam lemak (Umbu Henggu & Nurdiansyah, 2022).

C. Jenis Metabolisme Karbohidrat

1. Metabolisme Fruktosa dan Galaktosa

a. Metabolisme Fruktosa

Fruktosa adalah gula sederhana dengan rasa manis yang ditemukan dalam makanan alami seperti biji-bijian, madu, buah-buahan, dan sayuran. Sumber utama fruktosa adalah sukrosa, yang berasal dari gula tebu dan gula bit (Johnson *et al.*, 2009).

Fruktosa merupakan satu-satunya sakarin yang terdiri dari 6 atom karbon (heksosa), yang merupakan isomer glukosa ($C_6H_{12}O_6$) dan memiliki gugus karbonil sebagai keton. Fruktosa biasanya dikonsumsi dalam bentuk sukrosa, tetapi jarang dikonsumsi dalam bentuk bebas. Enzim sukrase menghidrolisis sukrosa di dalam usus menjadi fruktosa dan glukosa. Fruktosa kemudian diabsorpsi oleh usus melalui vena porta menuju hepar, di mana ia dimetabolisme menjadi lemak (Prahastuti, 2011).

Penting diketahui, bahwa jalur metabolisme fruktosa ini terjadi terutama di hati. Fruktosa juga memiliki beberapa perbedaan dalam metabolisme dibandingkan dengan glukosa, termasuk penggunaan jalur metabolisme yang berbeda dan potensi konversi ke lemak (trigliserida) lebih cepat, yang dapat berkontribusi pada peningkatan lemak hati (steatosis hati) jika dikonsumsi dalam jumlah berlebihan. Konsumsi fruktosa yang berlebihan juga telah dikaitkan dengan risiko kesehatan, seperti obesitas, resistensi insulin, dan penyakit hati. Sebaiknya, konsumsi fruktosa sebaiknya seimbang dan terkendali dalam pola makan yang sehat (Prahastuti, 2011).

Fruktosa dimetabolisme dengan cara dipecah dan diubah menjadi glukosa yang dapat digunakan sebagai sumber energi oleh tubuh.

Proses metabolisme fruktosa melibatkan beberapa langkah dalam jalur metabolik yaitu:

- 1) Penyerapan: Fruktosa diserap oleh sel epitel di usus halus dengan bantuan transporter spesifik, seperti GLUT5.
- 2) Pengubahan menjadi Fruktosa-1-Fosfat: Setelah diserap, fruktosa diubah menjadi fruktosa-1-fosfat melalui tindakan enzim fruktokinase.
- 3) Pengubahan menjadi Dihidroksiaseton Fosfat (DHAP) dan Gliserol-3-Fosfat: Fruktosa-1-fosfat kemudian dipecah menjadi dua molekul, yaitu dihidroksiaseton fosfat (DHAP) dan gliserol-3-fosfat oleh enzim aldolase B.
- 4) Konversi DHAP menjadi Glukosa: DHAP dapat diubah menjadi glukosa melalui beberapa tahap reaksi metabolik, termasuk reaksi yang melibatkan enzim triosa fosfat isomerase dan aldotetosa reduktase.
- 5) Penyimpanan atau Penggunaan Energi: Glukosa yang dihasilkan dari fruktosa dapat digunakan oleh sel untuk energi atau disimpan dalam bentuk glikogen di hati dan otot untuk digunakan nanti.

b. Metabolisme Galaktosa

Galaktosa adalah jenis gula sederhana dengan rumus kimia $C_6H_{12}O_6$ dan termasuk dalam kelompok monosakarida. Karena memiliki 6 atom karbon dalam molekulnya, senyawa ini termasuk dalam golongan heksosa. Gula yang ditemukan dalam susu, baik ASI maupun susu formula, disebut galaktosa. Tubuh biasanya mencerna galaktosa dan menggunakannya sebagai energi (Coelho *et al.*, 2015).

Laktosa adalah gula alami yang ada dalam susu mamalia, seperti sapi, kambing, dan manusia. Laktosa adalah disakarida yang terdiri dari dua sakarin, glukosa dan galaktosa. Sistem pencernaan manusia melakukan beberapa langkah untuk mengubah laktosa menjadi glukosa (Wright, 2013).

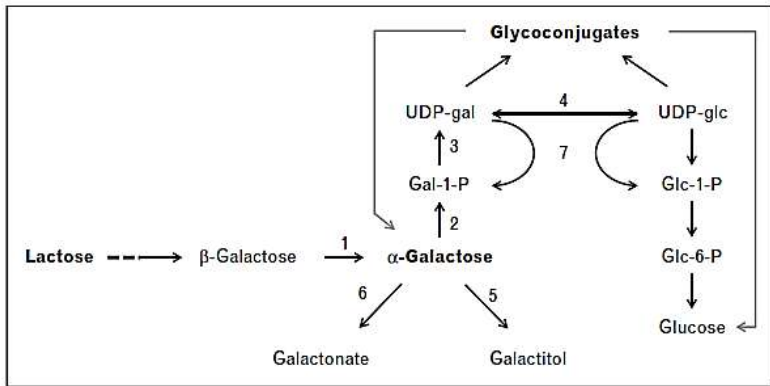
Metabolisme galaktosa adalah proses konversi galaktosa, salah satu monosakarida yang umumnya ditemukan dalam laktosa (gula susu), menjadi bentuk-bentuk yang dapat dimanfaatkan oleh tubuh untuk energi atau penyimpanan. Jalur metabolisme galaktosa melibatkan beberapa tahapan biokimia yang terjadi di hati. Berikut adalah jalur metabolisme galaktosa:

- 1) Penyerapan Galaktosa: Galaktosa diserap dari saluran pencernaan ke dalam aliran darah setelah pencernaan laktosa oleh enzim laktase di usus halus.
- 2) Fosforilasi menjadi Galaktosa-1-Fosfat: Galaktosa yang diserap kemudian diubah menjadi galaktosa-1-fosfat melalui aksi enzim galaktokinase.
- 3) Konversi menjadi Galaktosa-1,6-Bisfosfat: Galaktosa-1-fosfat kemudian diubah menjadi galaktosa-1,6-bisfosfat oleh aksi enzim galaktosa-1-fosfat uridiltransferase.
- 4) Pengubahan menjadi Glukosa-6-Fosfat: Galaktosa-1,6-bisfosfat kemudian dipecah menjadi glukosa-6-fosfat oleh aksi enzim galaktosa-1-fosfat uridiltransferase.
- 5) Konversi menjadi Glukosa: Glukosa-6-fosfat dapat diubah menjadi glukosa, yang merupakan bentuk yang dapat digunakan untuk memasuki jalur glikolisis atau disimpan sebagai glikogen di hati atau otot.

Penting untuk dicatat bahwa metabolisme galaktosa ini membutuhkan beberapa enzim yang berperan penting, seperti galaktokinase, galaktosa-1-fosfat uridiltransferase, dan enzim yang terlibat dalam konversi glukosa-6-fosfat menjadi glukosa.

Ketika terjadi kekurangan atau kelainan pada enzim-enzim yang terlibat dalam metabolisme galaktosa, dapat menyebabkan gangguan genetik yang dikenal sebagai galaktosemia. Gangguan ini dapat mengakibatkan penumpukan galaktosa dan komponen metabolik terkait, yang dapat berdampak serius pada tubuh, termasuk kerusakan otak dan

organ lainnya. Galaktosemia adalah kondisi medis yang serius dan membutuhkan perawatan medis yang tepat.



Gambar 2.2 Jalur metabolisme galaktosa (Coelho *et al.*, 2015)

Gambaran umum jalur metabolisme Galaktosa disajikan pada **Gambar 2.2**. Metabolisme galaktosa: sebelum memasuki jalur Leloir, b-galaktosa harus diubah terlebih dahulu menjadi anomernya oleh galaktosa mutarotase (GALM; enzim 1). Pada jalur Leloir, a-galaktosa pertama kali difosforilasi menjadi galaktosa-1-fosfat (Gal-1-P) oleh galaktokinase (GALK; enzim 2). Galaktosa-1-fosfat uridylyltransferase (GALT, enzim 3) kemudian mentransfer gugus uridin monofosfat (UMP) dari UDP-glukosa (UDP-glc) ke Gal-1-P, membentuk glukosa-1-fosfat (Glc-1-P) dan UDP-galaktosa (UDP-gal). Pada langkah ketiga jalur Leloir, UDP-galaktosa 4' epimerase (GALE; enzim 4) mengkatalisis interkonversi UDP-gal dan UDP-glc. Baik UDP-gal dan UDP-glc adalah donor gula pada reaksi glikosilasi, yang penting untuk produksi glikokonjugat. Glc-1-P yang terbentuk mengarah pada produksi glukosa-6-fosfat (Glc-6-P) dan glukosa, sehingga mengarah pada produksi energi. Sebagai alternatif dari jalur Leloir, ada tiga jalur aksesori: konversi galaktosa menjadi galaktitol oleh aldose reduktase (enzim 5), konversi galaktosa menjadi galaktonat oleh galaktosa dehidrogenase (enzim 6), dan konversi Gal-1-P menjadi UDP-gal oleh UDP glukosa/galaktosa pirofosforilase (UGP; enzim 7)(Coelho *et al.*, 2015).

DAFTAR PUSTAKA

- Adeva-Andany, M. M., Pérez-Felpete, N., Fernández-Fernández, C., Donapetry-García, C., & Pazos-García, C. (2016). Liver glucose metabolism in humans. *Bioscience Reports*, 36(6), 1–15. <https://doi.org/10.1042/BSR20160385>
- Chen, L., Zhaoyue Zhang, Hoshino, A., Zheng, H. D., Morley, M., Arany, Z., & Rabinowitz, J. D. (2019). NADPH production by the oxidative pentose-phosphate pathway supports folate metabolism. *Physiology & Behavior*, 176(3), 139–148.
- Coelho, A. I., Berry, G. T., & Rubio-Gozalbo, M. E. (2015). Galactose metabolism and health. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 18(4), 422–427. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000189>
- Delsita, D. A., Nurfaizi, E., & Saputra, R. E. (2023). Journey: Journal of Development and Research in Education. *Journal of Development and Research in Education*, 1, 18–24.
- Johnson, R. J., Perez-Pozo, S. E., Sautin, Y. Y., Manitius, J., Sanchez-Lozada, L. G., Feig, D. I., Shafiu, M., Segal, M., Glasscock, R. J., Shimada, M., Roncal, C., & Nakagawa, T. (2009). Hypothesis: Could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocrine Reviews*, 30(1), 96–116. <https://doi.org/10.1210/er.2008-0033>
- Jones, J. G. (2016). Hepatic glucose and lipid metabolism. *Diabetologia*, 59(6), 1098–1103. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3940-5>
- Murray, R. K., Granner, D. K., & Rodwell, V. W. (2009). *Biokimia Harper Ed.27* (27th ed.). EGC.
- Park, S., Jeon, J. H., Min, B. K., Ha, C. M., Thoudam, T., Park, B. Y., & Lee, I. K. (2018). Role of the pyruvate dehydrogenase complex in metabolic remodeling: Differential pyruvate dehydrogenase complex functions in metabolism. *Diabetes and Metabolism Journal*, 42(4), 270–281. <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0101>

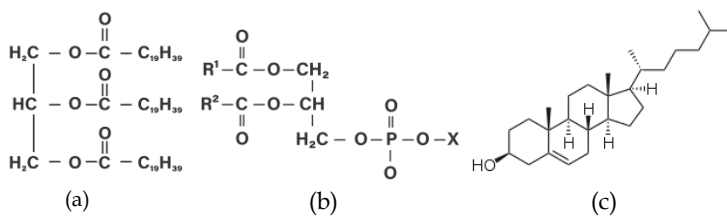
- Prahastuti, S. (2011). Consuming Excessive Amount of Fructose may Affect Our Health. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 10(2), 173–189.
- Rukmana, E., & Fitranti, D. Y. (2013). Pengaruh Pemberian Minuman Berkarbohidrat Sebelum Latihan Terhadap Kadar Glukosa Darah Atlet. *Journal of Nutrition College*, 2(4), 557–563. <https://doi.org/10.14710/jnc.v2i4.3739>
- Shi, L., & Tu, B. P. (2015). Acetyl-CoA and the regulation of metabolism: Mechanisms and consequences. *Current Opinion in Cell Biology*, 33, 125–131. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2015.02.003>
- Siregar, N. S. (2014). Karbohidrat. *Jurnal Ilmu Keolahragaan*, 13(2), 38–44.
- Umbu Henggu, K., & Nurdiansyah, Y. (2022). Review dari Metabolisme Karbohidrat, Lipid, Protein, dan Asam Nukleat. *QUIMICA: Jurnal Kimia Sains Dan Terapan*, 3(2), 9–17. <https://doi.org/10.33059/jq.v3i2.5688>
- Wali, J. A., Milner, A. J., Luk, A. W. S., Pulpitel, T. J., Dodgson, T., Facey, H. J. W., Wahl, D., Kebede, M. A., Senior, A. M., Sullivan, M. A., Brandon, A. E., Yau, B., Lockwood, G. P., Koay, Y. C., Ribeiro, R., Solon-Biet, S. M., Bell-Anderson, K. S., O'Sullivan, J. F., Macia, L., ... Simpson, S. J. (2021). Impact of dietary carbohydrate type and protein–carbohydrate interaction on metabolic health. In *Nature Metabolism* (Vol. 3, Issue 6). Springer US. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00393-9>
- Wright, E. M. (2013). Glucose transport families SLC5 and SLC50. *Molecular Aspects of Medicine*, 34(2–3), 183–196. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.11.002>

BAB 3 | METABOLISME LIPID

Nurramadhani A. Sida, M.Pharm.Sci., apt.

A. Pendahuluan

Lipid merupakan senyawa organik yang tidak larut dalam air dan larut dalam pelarut organik. Lipid merupakan ester asam lemak yang terdiri dari struktur trigliserida, fosfolipid, dan steroid (Gambar 4.1) (Natesan dan Kim, 2021). Lipid memiliki banyak fungsi, beberapa diantaranya yaitu sebagai cadangan energi bagi makhluk hidup, menjaga suhu tubuh, sebagai pembawa pesan kimia untuk komunikasi antar sel syaraf, melindungi organ tubuh dari gesekan seperti limpa, hati, jantung, ginjal (Daulay *et al.*, 2023).



**Gambar 3.1 Struktur molekul dari jenis-jenis lipid,
(a) Trigliserida, (b) fosfolipid, dan (c) steroid**

Lipid dapat kita peroleh dari makanan sehari-hari. Triasilgliserol (TAG) merupakan lipid dominan dalam makanan, menyumbang 90–95% total energi. Adapun macam-macam lipid yang berasal dari makanan yaitu fosfolipid (PL), sterol (misalnya

kolesterol), dan lipid jenis lainnya misalnya vitamin yang larut dalam lemak) (Tietel *et al.*, 2023). Fosfolipid yang banyak dimetabolisme di lumen usus adalah fosfatidilkolin (PC)(Stone, 2022), yang sebagian besar berasal dari empedu (10–20 g/hari pada manusia) tetapi juga dari makanan (~1–2 g/hari). Sterol makanan yang dominan adalah kolesterol (kebanyakan berasal dari hewan) dan β -sitosterol (sterol nabati utama)(Lopez *et al.*, 2023).

B. Pencernaan Lipid

Tahapan pencernaan lipid dimulai di mulut dengan bantuan enzim lipase lingual yang dikeluarkan oleh kelenjar ludah. Enzim lipase di mulut jumlahnya hanya sedikit, begitupun di lambung (Natesan dan Kim, 2021). Lambung akan memproses lipid dengan membentuk emulsifikasi lipid makanan dan vitamin yang larut dalam lemak. Emulsi lipid kasar selanjutnya dari lambung akan memasuki duodenum dan kemudian bercampur dengan empedu dan cairan pankreas. Empedu dan pankreas menyediakan enzim lipase pankreas, garam empedu, dan kolipase, yang berfungsi untuk memastikan efisiensi pencernaan dan penyerapan lipid. Garam empedu membantu emulsifikasi lipid, dengan cara mengurangi tegangan antarmuka sehingga enzim lipase dapat berikatan dengan permukaan droplet lipid, untuk selanjutnya dihidrolisis oleh lipase menghasilkan diasilgliserol (DAG)/monoasilgliserol (MAG) dan asam lemak bebas (FFA), serta komponen larut lemak seperti vitamin, fosfolipid, dan kolesterol. Proses emulsifikasi lipid pada usus juga dibantu oleh gerakan peristaltik usus yang membantu dalam pencampuran mekanik antara enzim lipase dan lipid (Marks, Marks dan Smith, 2000; Catelli Rocha Torres *et al.*, 2022).

Degradasi lipid lainnya juga terjadi, seperti kolesterol ester, fosfolipid. Kolesterol dalam makanan terbanyak ditemukan dalam bentuk ester. Untuk itu, degradasi kolesterol ester oleh ester kolesterol hidroase pankreas membantu

pemecahan kolesterol ester menjadi kolesterol dan asam lemak (Catelli Rocha Torres *et al.*, 2022).

Degradasi fosfolipid dilakukan oleh enzim prokolipase yaitu proenzim fosfalipase A yang banyak terdapat pada getah pankreas. Kerja dari enzim ini dibantu oleh garam empedu. Enzim prokolipase ini akan mendegradasi fosfolipid dengan menghilangkan satu asam lemak dari karbon 2 dari struktur fosfolipid, dan menyisakan suai lisofosfolipid. Asam lemak lain pada karbon 1 dapat dihilangkan oleh lisofosfolipase menyisakan basa gliserilfosfori yang dapat dieksresikan dalam feses, didegradasi atau diserap (Gambar 4.2).

Asam lemak bebas, kolesterol bebas, dan 2-monoasilgliserol adalah produk utama degradasi lipid dari makanan di dalam jejunum. Senyawa-senyawa tersebut selanjutnya akan membentuk misel campuran atau vesikel yang bersifat larut dalam lingkungan berair lumen usus. Misel tersebut menuju membrane apical pada sel enterosit di usus halus, untuk selanjutnya masuk ke dalam sel dan menuju retikulum endoplasma, tempat berlangsungnya biosintesis lipid kompleks. untuk pembentukan kilomikron dan menuju peredaran darah (Mekkaoui *et al.*, 2021).

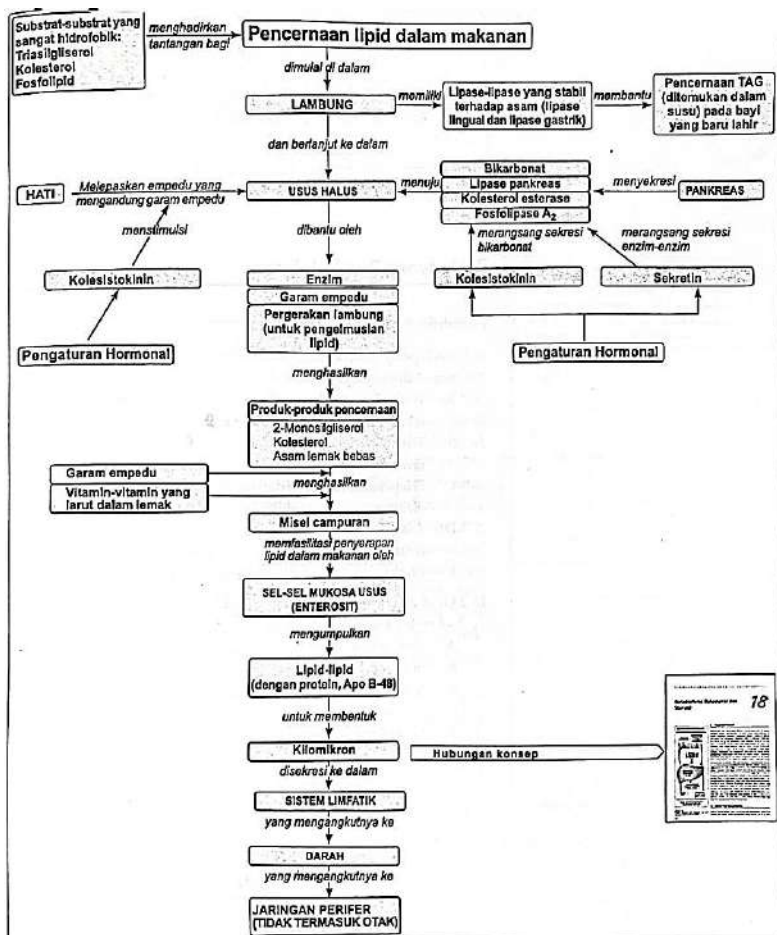
C. Pembentukan Kembali Triasilgliserol dan Ester Kolesterol

Asam lemak yang berada pada misel campuran akan dikonversi menjadi bentuk yang aktif oleh asil KoA sintetase (tiokinease). Hampir semua asam lemak rantai panjang digunakan untuk membentuk triasilgliserol, fosfolipid, dan ester kolesterol. Sedangkan, asma lemak pendek dan sedang digunakan untuk pembentukan turunan KoA dan mengalami reesterifikasi, akan dilepaskan menuju sirkulasi portal, diangkut oleh albumin serum menuju hati (Marks, Marks dan Smith, 2000)

Asil KoA dan enzim triasilgliserol sintase (monoasilgliserolasoltransferase dan diasilgliserolasiltransferase) mengubah 2-monoasilgliserol menjadi triasilgliserol. Lisofosfolipid mengalami reasilasi untuk membentuk fosfolipid dengan bantuan enzim asiltransferase.

Kolesterol diesterifikasi menjadi asam lemak oleh kolesterolasiltransferase.

Triasilgliserol dan ester kolesterol ini bersifat sangat hidrofobik. Untuk dapat dikeluarkan dari enterosit, maka perlu dikemas sebagai droplet lipid yang disebut kilomikron. Kilomikron dilepaskan dari enterosit melalui proses eksositosis menuju lacteal, dan ke vena subklavia kiri tempat kilomikron akan memasuki darah (Marks, Marks dan Smith, 2000).



Gambar 3.2 Pencernaan lipid yang terkandung dalam makanan

Sumber : (Marks, Marks dan Smith, 2000)

D. Penggunaan lipid pada jaringan

Triasilgliserol pada kilomikron akan dipecah di kapiler otot rangka dan jaringan adiposa, kapiler jantung, paru-paru, ginjal, dan hati. Asam lemak bebas yang berasal dari hidrolisis triasilgliserol dapat langsung memasuki sel otot atau adiposa. Sel tersebut akan mengoksidasi asam lemak menjadi energi. Jaringan adiposa akan mengesterifikasi asam lemak menjadi triasilgliserol untuk disimpan (Li *et al.*, 2023).

Gliserol yang dilepaskan oleh triasilgliserol digunakan oleh hati menghasilkan gliserol 3-fosfat, yang akan memasuki jalur glikolisis atau gluconeogenesis melalui proses oksidasi menjadi dihidroksiaseton fosfat (Yang *et al.*, 2020). Setelah semua triasilgliserol dihilangkan dari kilomikron, maka yang akan tersisa pada kilomikron adalah ester kolesterol fosfolipid, apolipoprotein. Sisa kilomikron selanjutnya dihidrolisis menjadi bagian komponennya. Kolesterol dan basa nitrogen fosfolipid akan didaur ulang tubuh.

E. Metabolisme Lipid

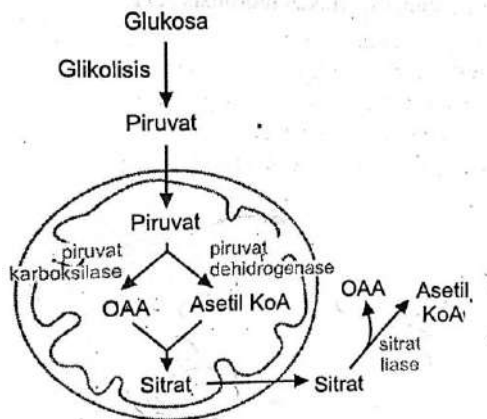
Metabolisme lipid mencakup proses anabolisme dan katabolisme. Pada proses anabolisme terjadi pembentukan lipid struktural dan fungsional (seperti fosfolipid, glikolipid, sphingolipid, kolesterol, prostaglandin, dll.) yang merupakan zat penting dalam pembentuk dan menjadi karakteristik jaringan. Sedangkan pada proses katabolisme terjadi degradasi lipid untuk memenuhi kebutuhan energi tubuh (Chen *et al.*, 2019). Metabolisme ini terjadi dalam keadaan keseimbangan dinamis yang konstan, yaitu beberapa lipid terus-menerus dioksidasi untuk memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh, sedangkan lipid lainnya disintesis dan disimpan (Marks, Marks dan Smith, 2000).

1. Metabolisme asam lemak dan triasilgliserol (TAG)

Pembentukan asam lemak terutama terjadi di hati dan beberapa terjadi di jaringan adiposa. Asam lemak dibentuk apabila terjadi kelebihan kalori. Sumber karbon utama untuk pembentukan asam lemak adalah karbohidrat. Karbohidrat

berlebih akan diubah menjadi glukosa, dan glukosa akan diubah menjadi asetil KoA yang dibutuhkan dalam sintesis asam lemak. Adapun tahapan metabolisme asam lemak yaitu (Marks, Marks dan Smith, 2000; Champe, Harvey dan Ferrier, 2004; Chandel, 2021) :

- a. Pembentukan asetil KoA dari glukosa pada proses glikolisis. Glukosa pada awalnya akan mengalami proses metabolisme secara glikolisis. Pada glikolisis ini, glukosa akan diubah menjadi piruvat di dalam sitosol. Setelah itu, piruvat masuk ke dalam mitokondria, di mana enzim piruvat dehidrogenase mengkonversinya menjadi asetil KoA. Selanjutnya, asetil KoA dapat bertransformasi menjadi oksaloasetat (OAA) oleh tindakan enzim piruvat karboksilase. Selanjutnya, asetil KoA dan oksaloasetat bergabung menjadi sitrat dan keluar menembus membran mitokondria menuju sitosol. Lalu, sitrat diurai kembali menjadi asetil KoA dan oksaloasetat oleh sitrat liase. Pada tahap ini, oksaloasetat akan diubah kembali menjadi piruvat melalui dua reaksi yaitu reduksi oksaloasetat menjadi malat oleh enzim malat dehidrogenase, dan dekarboksilasi oksidatif malat menjadi piruvat oleh malat dehidrogenase dependen-NAD. Piruvat tersebut selanjutnya diubah kembali menjadi sitrat. Pembentukan asetil KoA sitosol dipengaruhi oleh keberadaan/tingginya insulin darah karena dapat mengaktifkan piruvat dehidrogenase (Gambar 4.3).

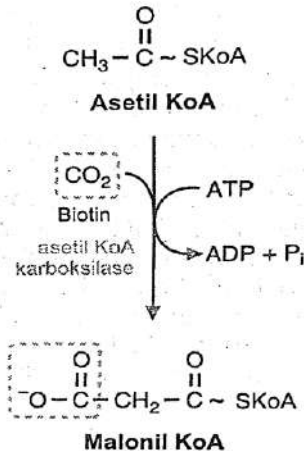


Gambar 3.3 Perubahan glukosa menjadi asetil KoA sitosol

Sumber : (Marks, Marks dan Smith, 2000)

b. Perubahan asetil KoA menjadi malonil KoA

Malonil KoA sebagai penyumbang 2 unit karbon yang akan disatukan ke dalam rangkaian asam lemak. Transformasi asetil KoA menjadi malonil KoA difasilitasi oleh enzim asetil KoA karboksilase (Gambar 4.4).



Gambar 3.4 Reaksi pembentukan malonik KoA dari asetil KoA yang dikatalisis enzim asetil KoA karboksilase

Sumber : (Marks, Marks dan Smith, 2000)

c. Kompleks asam lemak sintase

Enzim asam lemak sintase akan mengkatalisis pembentukan asam lemak dengan adanya penambahan 2 atom karbon dari malonil KoA ke rantai asam lemak. Enzim asam lemak sintase ini memiliki sebuah segmen protein pembawa asil (Acyl carrier Protein, ACP). Pada segmen tersebut mengandung residu fosfopantetein. Pada awal pembentukan asam lemak, terjadi pemindahan gugus asetil dari asetil KoA ke gugus fosfopanteteinil sulfihidril ACP dan pada sisteinil sulfihidril pada subunit lainnya. Gugus malonil dari malonil KoA kemudian melekat ke gugus fosfopanteteinil sulfihidril ACP. Gugus asetil dan malonil berkondensasi, disertai dengan pelepasan gugus karboksil malonil sebagai CO_2 . Pada gugus fosfopanteteinil sulfihidril ACP mengikat rantai α -keto asil yang memiliki empat karbon. Rantai α -keto asil ini kemudian dipindahkan ke gugus sisteinil sulfahidril dan bergabung dengan gugus malonil. Reaksi pemanjangan asam lemak bebas dengan gugus malonil terus dilakukan hingga panjang rantai karbon asam lemak mencapai 16 karbon. Tahap ini terjadi hidrolisis sehingga palmitat dibebaskan (Gambar 4.5).

d. Pemanjangan asam lemak

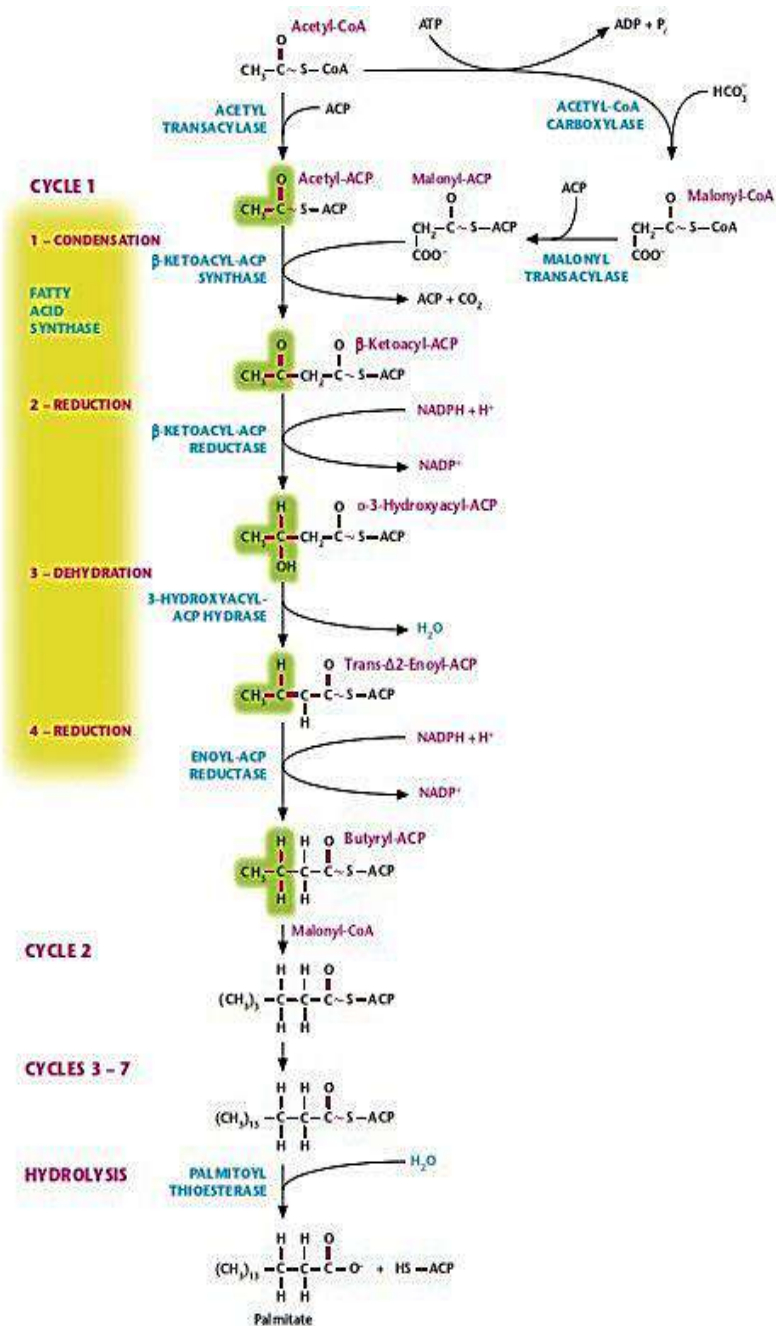
Setelah sintesis asam lemak dan diperoleh palmitat, selanjutnya palmitat akan diaktifkan sehingga membentuk palmitoil KoA (C16). Rangkaian pemanjangan utama dalam tubuh adalah perubahan palmitoil KoA (C16) menjadi steroil KoA (C18). Asam lemak dengan rantai panjang (C22-C24) dibentuk terutama di otak. Asam lemak juga dapat memanjang di dalam mitokondria dengan sumber 2 karbonnya adalah asetil KoA. Pemanjangan asam lemak hanya bisa dilakukan untuk membentuk asam lemak dengan karbon kurang dari 16, terutama asam lemak rantai pendek atau sedang.

Sintesis triasilgliserol

Pembentukan triasilgliserol terjadi dihati dan adiposa pada jalur yang memiliki zat asam fosfatidat. Salah satu jenis asam fosfatidat adalah gliserol 3- fosfat. Gliserol 3-fosfat memiliki gugus gliserol untuk sintesis triasilgliserol. Namun, gliserol 3-fosfat pada hati dan adiposa berbeda. Di hati, senyawa tersebut dihasilkan dari fosforilasi gliserol oleh gliserol kinase/ dari reduksi dihidroksiaseton fosfat yang berasal dari glikolisis. Sedangkan pada adiposa tidak terdapat gliserol kinase, sehingga gliserol 3-fosfat diperoleh melalui dihidroksiaseton fosfat.

Triasilgliserol ini terbentuk dari reaksi gliserol 3-fosfat dengan asam lemak KoA menghasilkan asam fosfatidat. Senyawa tersebut mengalami defosforilasi menghasilkan diasilgliserol. Lalu, diasilgliserol bereaksi dengan asam lemak KoA membentuk triasilgliserol.

Triasilgliserol yang dibentuk di reticulum endoplasma halus di hati akan dikemas bersama kolesterol, fosfolipid, dan protein membentuk VLDL. VLDL diolah di dalam kompleks golgi dan disekresikan ke dalam darah oleh hati. Residu asam lemak dari triasilgliserol akhirnya disimpan dalam triasilgliserol jaringan adiposa.



Gambar 3.5 Biosintesis asam lemak

Sumber : (Chandel, 2021)

2. Metabolisme Fosfolipid yang mengandung gliserol

Reaksi awal dalam pembentukan gliserolfosfolipid serupa dengan reaksi pada pembentukan triasilgliserol. Gliserol 3-fosfat bereaksi dengan asil lemak KoA membentuk asam fosfatidat. Senyawa tersebut selanjutnya akan ditambahkan gugus kepala, dapat berupa kolin atau serin, melalui 2 mekanisme.

Mekanisme pertama, asam fosfatidat diputuskan oleh fosfatase untuk membentuk diasilgliserol (DAG). Selanjutnya DAG bereaksi dengan sebuah gugus kepala yang telah diaktifkan. Pada pembentukan fosfatidilkolin, gugus kepala kolin diaktifkan dan membentuk fosfokolin. Fosfokolin dipindahkan ke karbon DAG membentuk fosfatidiletanolamin.

Mekanisme kedua, asam fosfatidat bereaksi dengan *Cytidine triphosphate* (CTP) menghasilkan *Cytidine diphosphate* (CDP)- diasilgliserol. Senyawa ini bereaksi dengan fosfatidilgliserol menghasilkan kardiopilin/ dengan inositol membentuk fosfatidilinositol 4,5-bisfosfat (PIP_2) yang merupakan komponen membran.

Fosfolipase yang terletak di membrane sel atau di dalam lisosom menguraikan gliserofosfolipid. Fosfolipid A_1 mengeluarkan gugus asil lemak pada karbon 1 gliserol dan fosfolipase A_2 mengeluarkan asam lemak pada karbon 2. Asam lemak C_2 pada fosfolipid membran sel biasanya adalah asam arakidonat. Asam lemak ini dikeluarkan sebagai respon terhadap sinyal untuk pembentukan eikosanoid. Ikatan yang menyatukan karbon 3 gliserol ke fosfat diputuskan oleh fosfolipase C. Rangsangan hormon mengaktifkan fosfolipase C, yang menghidrolisis PIP_2 menjadi DAG dan inositol trifosfat (IP_3). Ikatan antara fosfat dan gugus kepala diputuskan oleh fosfolipase D.

3. Metabolisme kolesterol dan lipoprotein darah

Kolesterol yang mengalir dalam darah dalam bentuk lipoprotein, berfungsi sebagai komponen stabilisasi membran sel dan sebagai prekursor garam empedu serta

hormon steroid. Kolesterol dapat dibentuk oleh sebagian besar sel dan diperoleh dari makanan hewani.

Kolesterol dalam tubuh tersimpan dalam bentuk kilomikron di dalam usus dan lipoprotein berdensitas sangat rendah (VLDL) di dalam hati. Kolesterol diangkut melalui darah dalam partikel-partikel lipoprotein ini, yang juga membawa triasilgliserol. Ketika triasilgliserol yang terdapat dalam lipoprotein darah dipecah oleh lipoprotein lipase, kilomikron berubah menjadi sisa kilomikron, sementara VLDL berubah menjadi lipoprotein berdensitas menengah (IDL), yang selanjutnya berubah menjadi lipoprotein berdensitas rendah (LDL). Lipoprotein ini kembali ke hati dengan berinteraksi dengan reseptor di permukaan sel, dan kemudian diambil melalui proses endositosis untuk diuraikan oleh enzim lisosom. Selain itu, LDL juga diserap oleh jaringan di luar hati melalui proses endositosis.

Sintesis kolesterol

Prekursor untuk sintesis kolestero adalah asetil KoA sitosol yang dihasilkan oleh glukosa dan asam lemak terutama di mitokondria. Pembentukan kolesterol terjadi dalam 3 fase (Gambar 4.7) :

- a. Fase pertama, unit-unit asetil KoA berkondensasi membentuk mevalonate. 2 molekul asetil KoA sitosol berkondensasi asetoasetil KoA. Molekul asetil KoA lainnya berikatan dengan asetoasetil membentuk HMG KoA. HMG KoA selanjutnya direduksi menjadi mevalonate oleh enzim HMG KoA reductase. Reaksi tersebut terjadi di retikulum endoplasma.
- b. Kedua, mevalonate diubah menjadi unit-unit isoprene 5 karbon, yang mengalami fosforilasi dan berkondensasi membentuk 30 karbon, yaitu skualen. Mevalonate mengalami fosforilasi oleh ATP dan mengalami dekarboksilasi membentuk isopentasil pirofosfat (isoprene). Dua unit isoprene berkondensasi membentuk geranil pirofosfat. Terjadi penambahan 1 unit ispren lagi

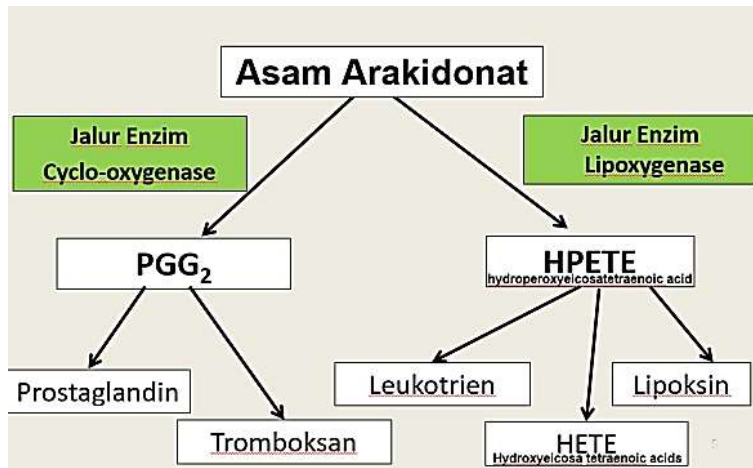
untuk menghasilkan farnesil pirofosfat. Kondensasi 2 farnesil pirofosfat menghasilkan skualen, yaitu suatu senyawa yang mengandung 30 atom karbon.

- c. Ketiga, skualen mengalami proses siklisasi yang menghasilkan lanosterol, yang memiliki inti cincin steroid. Lanosterol kemudian mengalami berbagai modifikasi melalui serangkaian reaksi untuk membentuk kolesterol.

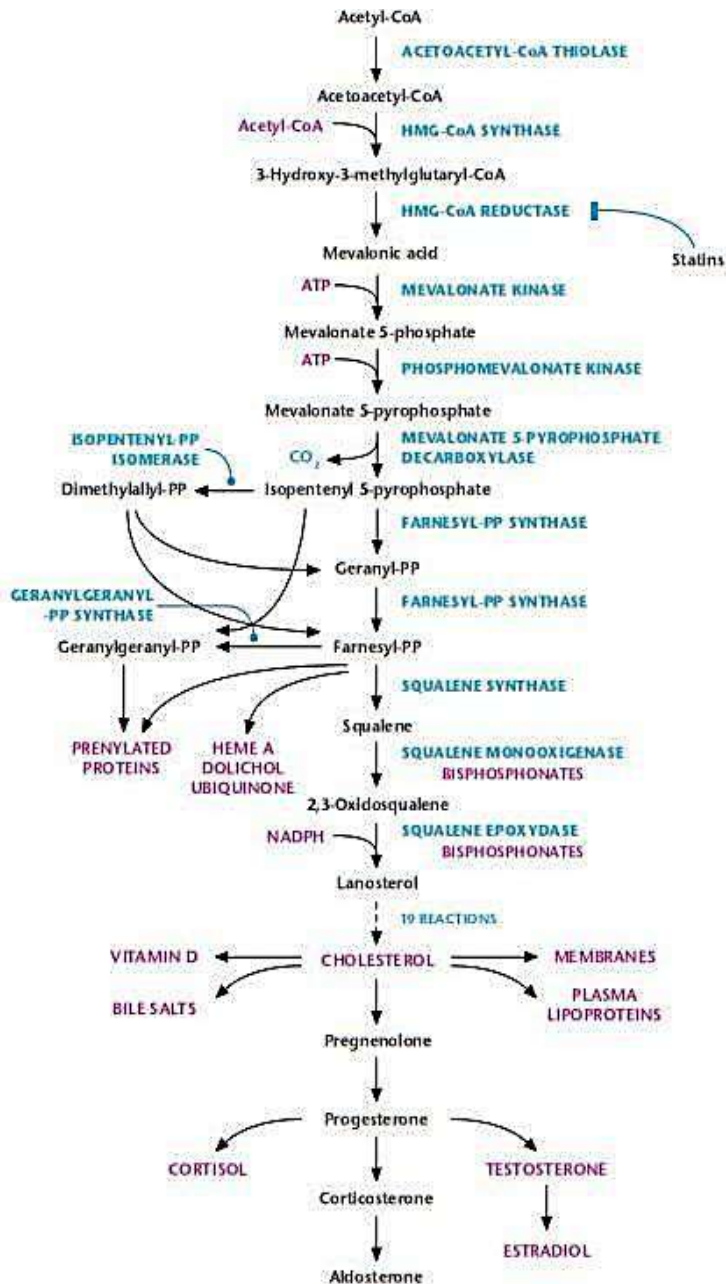
Kolesterol memiliki cabang sisi alifatik berisi 8 atom karbon, dan inti steroidnya memiliki ikatan rangkap antara karbon ke-5 dan ke-6, serta gugus hidroksil di posisi 3. Gugus hidroksil ini dapat diubah menjadi ester dengan asam lemak melalui proses esterifikasi, membentuk ester kolesterol. Esterifikasi kolesterol membuat molekulnya lebih bersifat hidrofobik, sehingga lebih mudah dimasukkan ke dalam lipoprotein atau kilomikron.

Metabolisme eikosanoid

Eikosanoid meliputi prostaglandin, tromboksan dan leuktrien, merupakan salah satu pengatur fungsi sel yang sangat kuat di alam dan dihasilkan oleh hampir setiap sel tubuh. Eikosanoid berasal dari asam lemak *polyunsaturated* yang mengandung 20 atom karbon. Asam lemak ini ditemukan di membran sel dalam bentuk teresterifikasi ke fosfolipid membran. Prekursor eikosanoid yang paling banyak adalah asam arakidonat (Gambar 4.6). Karena tubuh tidak dapat membuat asam arakidonat dari awal (*denovo*), makanan harus mengandung asam arakidonat atau asam lemak lain yang dapat diubah menjadi asam arakidonat. Komponen utama dalam makanan yang menjadi prekursor untuk pembentukan asam arakidonat adalah asam lemak esensial linoleat yang ditemukan dalam minyak nabati.



Gambar 3.6 Jalur metabolisme asam arakidonat



Gambar 3.7 Biosintesis Kolesterol

Sumber : (Chandel, 2021)

Sintesis prostaglandin dan tromboksan

Reaksi awal biosintesis prostaglandin dan tromboksan, dikatalisis oleh siklooksigenase membentuk cincin 5-karbon dan menambahkan 4 atom oksigen (dua atom oksigen antara karbon 9 dan 11, dan dua atom oksigen di karbon 15) untuk membentuk endoperoksida yang tidak stabi, PGG_2 . Gugus hidroksiperoksi di karbon 15 dengan cepat tereduksi menjadi sebuah gugus hidroksil oleh peroksidase untuk membentuk endoperoksida lain, PGH_2 .

Reaksi selanjutnya bersifat spesifik jaringan. Bergantung pada jenis sel yang berperan, PGH_2 dapat tereduksi menjadi PGE_2 atau PGD_2 oleh isomerase spesifik (PGE sintase dan PGD sintase). PGE_2 dapat tereduksi lebih lanjut oleh PGE 9-ketoreduktase menjadi $\text{PGF}_{2\alpha}$.

PGH_2 dapat diubah menjadi tromboksan TXA_2 yang dikatalisis oleh TXA sintase. Enzim ini berada dalam jumlah besar didalam trombosit. Dalam endotel vaskuler, PGH_2 diubah menjadi prostaglandin PGI_2 (prostasiklin) oleh PGI sintase (Champe, Harvey dan Ferrier, 2004; Chandel, 2021).

Sintesis leukotriene, HETE, lipoksin

Pembentukan leukotriene dimulai dengan pembentukan asam hidroperoksiekosatetraenoat (HPETE). Produk ini kemudian direduksi menjadi metabolit hidroksi, HETE, atau dimetabolit untuk membentuk leukotriene atau lipoksin. Leukotriene utama dihasilkan oleh 5-lipoksigenase. Di leukosit dan sel mast, 5-HPETE diubah menjadi suatu epoksida, leukotriene A_4 (LTA_4). Angka 4 subskrip mengacu kepada keberadaan empat ikatan rangkap pada leukotrien. Leukotriene lainnya dibentuk dari LTA_4 mealui salah satu dari dua jalur. Pada jalur pertama, LTA_4 diubah menjadi LTB_4

Suatu turunan 5,12-dihidroksi. Jalur kedua, terjadi penambahan glutathion tereduksi ke karbon 6 untuk membentuk LTC_4 yang dikatalisis oleh glutathion S-transferase. Glutamate dikeluarkan dari gugus glutathion LTC_4 melalui kerja γ -glutamyl transpeptidase membentuk

LTD₄. Residu glisin pada LTD₄ diputuskan oleh dipeptidase untuk membentuk LTE₄.

Lipoksin dibentuk dari asam arakidonat dan dikatalisis oleh enzim 15-lipoksigenase dan dilanjutkan oleh enzim 5-lipoksigenase. Serangkaian reaksi reduksi pada gugus hidroperoksi yang terbentuk menghasilkan pembentukan turunan trihidroksi asam arakidonat yang dikenal dengan lipoksin (Champe, Harvey dan Ferrier, 2004; Chandel, 2021).

DAFTAR PUSTAKA

- Catelli Rocha Torres, L. *et al.* (2022) "Bioaccessibility and uptake/epithelial transport of vitamin E: Discoveries and challenges of in vitro and ex vivo assays," *Food Research International*, 162, hal. 112143. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.112143>.
- Champe, P. C., Harvey, R. A. dan Ferrier, D. R. (2004) *Biokimia Ulasan Bergambar*. 3 ed. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Chandel, N. S. (2021) "Lipid metabolism," *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 13(9). doi: 10.1101/CSHPERSPECT.A040576.
- Chen, H. *et al.* (2019) "Lipid metabolism in chronic obstructive pulmonary disease," *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 14(null), hal. 1009-1018. doi: 10.2147/COPD.S196210.
- Daulay, R. A. *et al.* (2023) "Proses Metabolisme Lipid Dalam Perspektif Al-Qur'an Dan Hadis," *Jurnal Riset Pendidikan Dan Pengajaran*, 2(2), hal. 176-191. doi: 10.55047/jrpp.v2i2.465.
- Li, J. *et al.* (2023) "Triglyceride-Rich Lipoprotein-Mediated Polymer Dots for Multimodal Imaging Interscapular Brown Adipose Tissue Capillaries," *ACS Applied Materials & Interfaces*, 15(24), hal. 28981-28992. doi: 10.1021/acsami.3c04525.
- Lopez, C. *et al.* (2023) "Solubilization of free β -sitosterol in milk sphingomyelin and polar lipid vesicles as carriers: Structural characterization of the membranes and sphingosome morphology," *Food Research International*, 165, hal. 112496. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2023.112496>.
- Marks, D. B., Marks, A. D. dan Smith, C. M. (2000) *Biokimia Kedokteran Dasar*. Jakarta: EGC.

- Mekkaoui, A. *et al.* (2021) "Effect of bile salts on the interfacial dilational rheology of lecithin in the lipid digestion process," *Journal of Oleo Science*, 70(8), hal. 1069–1080. doi: 10.5650/jos.ess21081.
- Natesan, V. dan Kim, S.-J. (2021) "Lipid Metabolism, Disorders and Therapeutic Drugs - Review.," *Biomolecules & therapeutics*, 29(6), hal. 596–604. doi: 10.4062/biomolther.2021.122.
- Stone, S. J. (2022) "Mechanisms of intestinal triacylglycerol synthesis," *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1867(6), hal. 159151. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2022.159151>.
- Tietel, Z. *et al.* (2023) "An overview of food lipids toward food lipidomics," *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, n/a(n/a), hal. 1–53. doi: <https://doi.org/10.1111/1541-4337.13225>.
- Yang, W.-H. *et al.* (2020) "Decreased Blood Glucose and Lactate: Is a Useful Indicator of Recovery Ability in Athletes?," *International Journal of Environmental Research and Public Health*. doi: 10.3390/ijerph17155470.

BAB

4

METABOLISME PROTEIN DAN ASAM AMINO

Eti Sumiati, M.Sc.

A. Pendahuluan

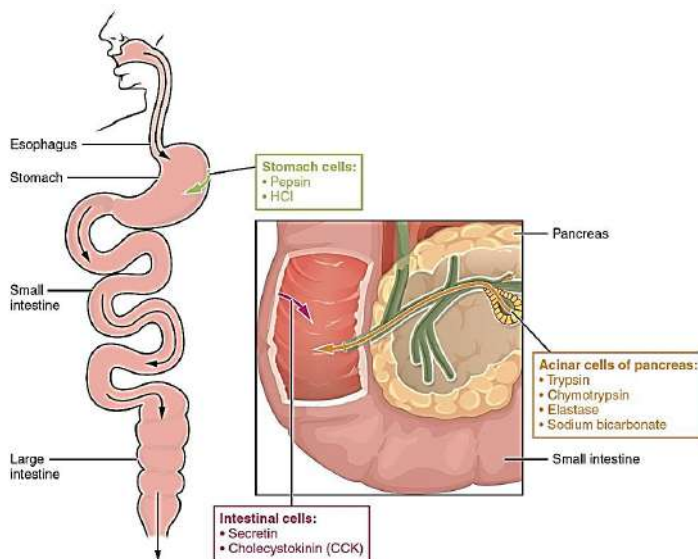
Protein merupakan suatu polipeptida yang mempunyai bobot molekul yang sangat bervariasi dari 5.000 hingga lebih dari satu juta. Di samping berat molekul yang berbeda-beda, protein mempunyai sifat yang berbeda-beda pula. Ada protein yang mudah larut dalam air, tetapi ada juga yang sukar larut dalam air. Rambut dan kuku adalah suatu protein yang tidak larut dalam air. Sedangkan putih telur mudah larut dalam air.

Struktur protein tersusun dari empat tingkatan yaitu struktur primer, sekunder, tersier, dan kuarternner. Struktur primer menunjukkan jumlah, jenis, dan urutan asam amino dalam molekul protein. Struktur primer juga menunjukkan ikatan peptida yang urutannya diketahui. Struktur sekunder yaitu ditandai dengan ikatan hidrogen antara dua rantai polipeptida atau lebih membentuk konfigurasi alfa. Struktur tersier yaitu struktur yang lebih kompleks membentuk lipatan atau gulungan. Struktur ini ditandai dengan adanya beberapa ikatan antara gugus R pada molekul asam amino yang membentuk protein. Struktur kuarternner menunjukkan derajat persekutuan unit-unit protein, merupakan sebagian besar protein globular yang terdiri dari beberapa rantai polipeptida yang terpisah.

Diperkirakan tiga perempat bagian padat tubuh adalah protein. Protein ini meliputi protein struktural, enzim, nukleoprotein, protein transport, protein otot dan beberapa tipe lainnya yang melakukan fungsi khusus intraselular dan ekstraselular di seluruh tubuh. Enzim berfungsi sebagai katalisis spesifik reaksi kimia, protein struktural melindungi dan mempertahankan sel jaringan. Protein penyimpan, menyimpan nutrisi contohnya ovalbumin pada kuning telur. Protein transport mengikat dan membawa atom serta molekul kecil di dalam sel dan ke seluruh tubuh misalnya hemoglobin, membawa oksigen ke dalam sel darah merah. Protein pengatur, mengatur reaksi di dalam tubuh, beberapa adalah protein hormon misalnya insulin yang berperan mengubah glukosa menjadi glikogen. Protein pelindung sebagai agen pertahanan (protein antibodi) yaitu mengikat partikel asing tertentu seperti virus dan bakteri.

Protein tersusun dari asam amino, terdiri dari 20 macam asam amino yaitu alanin, arginin, asparagin, asam aspartat, sistein, asam glutamat, glutamin, glisin, histidin, isoleusin, leusin, lisin, metionin, fenilalanin, prolin, serin, treonin, triptofan, tirosin, valin. Keduapuluh asam amino ini ada yang bersifat esensial dan non esensial. Asam amino esensial adalah asam amino yang tidak dapat diproduksi oleh tubuh melainkan diperoleh dari makanan. Contoh asam amino esensial meliputi triptofan, fenilalanin, metionin, histidin, treonin, lisin, arginin, valin, leusin, isoleusin, dan histidin. Asam amino non esensial adalah asam amino yang dapat disintesis oleh tubuh yaitu alanin, asparagin, aspartat, sistein, glutamat, glutamin, glisin, prolin, serin, dan tirosin.

Protein yang terdapat dalam makanan diubah dan dicerna oleh lambung dan usus menjadi asam amino kemudian diabsorpsi dan dibawa oleh darah ke hati. Sebagian asam amino diambil oleh hati dan sebagian lagi diedarkan ke dalam jaringan-jaringan di luar hati. Berikut adalah organ-organ yang berperan dalam pemecahan asam amino serta enzim yang berperan dalam proses pemecahan tersebut.

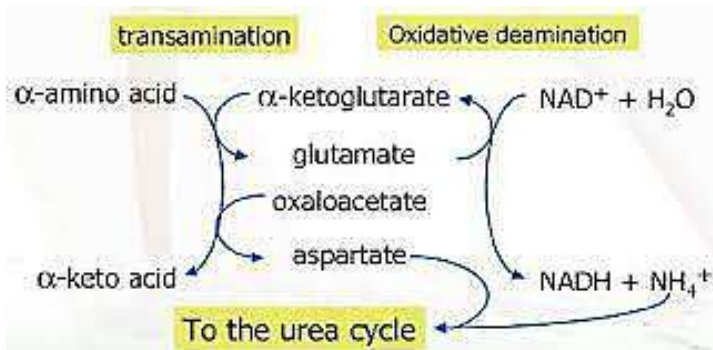


Gambar 4.1 Pemecahan Asam Amino dalam Perut Oleh Enzim

B. Katabolisme Asam Amino

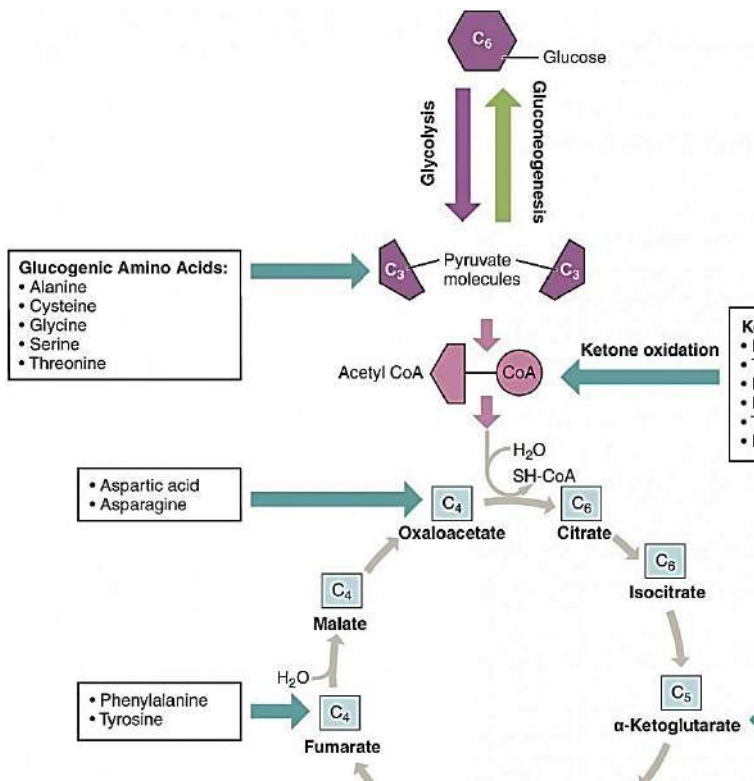
Katabolisme asam amino merupakan bagian dari proses metabolisme nitrogen yang lebih besar di dalam tubuh. Nitrogen masuk ke dalam tubuh melalui berbagai senyawa yang terdapat di dalam makanan, tetapi kandungan asam amino yang terpenting terdapat pada protein yang berasal dari makanan. Nitrogen meninggalkan tubuh dalam bentuk urea, ammonia, dan produk turunan metabolisme asam amino lainnya. Asam amino tidak disimpan di dalam tubuh oleh karena itu asam amino diperoleh dari makanan, disintesis secara langsung atau dihasilkan dari degradasi protein yang normal. Setiap asam amino yang melebihi kebutuhan biosintesis sel akan didegradasi dengan cepat. Fase katabolisme awal (transaminasi) yaitu pembuangan gugus α -amino sehingga membentuk amonia dan α -keto yang sesuai (kerangka karbon). Bagian ammonia yang bebas akan diekskresi ke dalam urin, tetapi sebagian besar digunakan untuk sintesis urea, yang merupakan jalur terpenting untuk membuang nitrogen dari dalam tubuh. Pada tahap awal

ini selain proses transaminasi juga diikuti dengan deaminasi oksidatif, transport ammonia, dan siklus urea. Deaminasi oksidatif yaitu penghasilan glutamat serta ammonia dengan bantuan enzim glutamat dehidrogenase. Enzim ini tidak biasa, mampu menggunakan NAD^+ dan NADP^+ dan merupakan subjek regulasi alosterik. Fase katabolisme asam amino selanjutnya adalah kerangka karbo asam α -keto akan diubah menjadi zat antara dijalur metabolisme bersama yang menghasilkan energi senyawa ini dapat dimetabolisme menjadi CO_2 dan air, glukosa, asam lemak atau benda keton melalui metabolisme central. Berikut merupakan gambar tahap awal proses katabolisme asam amino.



Gambar 4.2 Fase Awal Katabolisme Asam Amino

Fase katabolisme asam amino selanjutnya adalah perubahan kerangka karbon. Kerangka karbon asam α -keto akan diubah menjadi zat antara dijalur metabolisme bersama yang menghasilkan energi. Senyawa ini dapat dimetabolisme menjadi CO_2 dan air, glukosa, asam lemak atau benda keton melalui metabolisme central. Berikut merupakan gambar pembentukan asam amino melalui siklus krebs dan glikolisis.



Gambar 4.3 Pembentukan Asam Amino melalui Siklus Krebs dan Glikolisis

Selain sebagai penghasil energi, baik glikolisis maupun siklus krebs juga berfungsi sebagai titik awal biosintesis molekul penting untuk tubuh. Hal ini disebabkan dihasilkannya produk molekul intermediet molekul karbon seperti oksaloasetat dan α -katoglutarat. Molekul ini dapat dikirim dari mitokondria ke sitosol yang kemudian dapat digunakan untuk membentuk molekul lain seperti asam amino.

Glikolisis dan siklus krebs menyediakan prekursor untuk sintesis berbagai macam molekul tubuh. Siklus asam sitrat beserta zat intermedietnya berhubungan erat dengan sintesis imunitas. Suksinat dapat berfungsi sebagai proinflamasi

maupun sinyal antiinflamasi. Sel makrofag dapat mengatur kenaikan dan penurunan oksidasi suksinat yang mengakibatkan aktivasi gen inflamasi. Salah satu kaitan suksinat dengan proses inflamasi adalah pada proses oksidasi suksinat melalui reverse elektron transport (RET) akan mengaktivasi HIF-1 α yang kemudian mengaktivasi gen IL1B yang merupakan proinflamasi.

C. Sintesis Asam Amino dan Protein

Asam amino merupakan senyawa yang sederhana, sintesis campuran resemik dari kebanyakan asam amino dapat dilakukan dengan teknik-teknik standar. Campuran resemik dapat dipisahkan untuk menghasilkan asam amino enantiomer murni. Sintesis asam amino tersebut ada tiga yaitu sintesis Strecker, sintesis ftalimida Gabriel dan aminasi reduktif. Sintesis Strecker dilakukan dengan dua tahap yaitu tahap pertama adalah reaksi antara suatu aldehida dan suatu campuran ammonia dan HCN untuk menghasilkan suatu aminonitril. Hidrolisis aminonitril menghasilkan asam amino. Tahap kedua yaitu dengan aminasi suatu asam α -halo dengan ammonia berlebih. Sintesis ftalimida Gabriel merupakan jalur yang lebih baik untuk sintesis asam amino karena tidak terjadi alkilasi berlebih. Amina reduktif yaitu suatu asam α -keto dimana gugus karboksil direduksi.

Protein disintesis pada semua sel hidup, dan sifat fungsional setiap sel tergantung atas jenis protein yang dibentuknya. Pada dasarnya, gen sel mengatur jenis protein dan mengatur fungsi sel. Secara kimia, terdapat dua tahap dalam sintesis protein; yaitu: (1) sintesis asam amino dan (2) konyugasi asam amino yang sesuai untuk membentuk masing-masing jenis protein lengkap pada setiap sel.

Pembentukan protein dari asam amino segera terjadi jika keberadaan asam amino dalam sel sesuai maka seluruh protein akan disintesis dengan cepat. Akan tetapi, setiap ikatan peptida memerlukan 500 sampai 4000 kalori energi. Energi ini disuplai dari ATP (adenosin trifosfat) dan GTP (guanin trifosfat) di dalam

sel. Pembentukan protein berlangsung melalui dua langkah yaitu (1) pengaktifan setiap asam amino dan (2) pengikatan asam amino menjadi rantai peptida, suatu fungsi yang diatur oleh sistem genetik setiap sel.

D. Transpor dan Penyimpanan Asam Amino

1. Asam Amino Darah

Konsentrasi normal asam amino dalam darah antara 35 sampai 65 mg per 100 ml darah. Rata-rata konsentrasi masing-masing 20 macam asam amino dalam darah adalah sekitar 3,5 sampai 5 mg per 100 ml darah. Asam amino merupakan asam yang relatif kuat, di dalam darah terutama terdapat dalam keadaan terionisasi dan bermuatan ion negatif.

Hasil akhir pencernaan protein dalam saluran pencernaan hampir seluruhnya diubah menjadi asam amino dan hanya kadang-kadang polipeptida atau molekul protein diabsorpsi ke dalam darah. Segera setelah makan, konsentrasi asam amino dalam darah meningkat, tetapi kenaikan biasanya hanya beberapa milligram per 100 ml darah. Setelah masuk darah, asam amino yang berlebihan akan diabsorpsi oleh sel dalam waktu 5 sampai 10 menit di seluruh tubuh. Dengan demikian konsentrasi asam amino dalam darah tidak pernah mencapai konsentrasi yang tinggi (tertimbun dalam darah). Walaupun demikian, kecepatan pertukaran asam amino demikian cepat sehingga banyak protein dalam bentuk asam amino dapat dibawa dari satu bagian tubuh ke bagian lain setiap jam.

Transpor asam amino ke dalam sel. Pada hakekatnya semua molekul asam amino jauh terlalu besar untuk berdifusi melalui pori membran sel. Namun, asam amino dapat ditranspor melalui membran hanya oleh transpor aktif yang menggunakan mekanisme pembawa.

2. Penyimpanan Asam Amino Sebagai Protein dalam Sel

Segera setelah masuk ke dalam sel, asam amino dikonjugasi di bawah pengaruh enzim-enzim intrasel menjadi protein sel sehingga konsentrasi asam amino di dalam sel kemungkinan selalu tetap rendah. Penyimpanan asam amino dalam jumlah besar tidak terjadi dalam sel, sebagai gantinya, asam amino terutama disimpan dalam bentuk protein sebenarnya. Banyak protein intrasel dapat dengan mudah dipecahkan kembali menjadi asam amino di bawah pengaruh enzim-enzim pencernaan lisosom intrasel, dan asam amino ini selanjutnya dapat ditranspor kembali ke luar sel masuk ke dalam darah.

Beberapa jaringan tubuh berperan dalam penyimpanan asam amino yang lebih besar daripada jaringan lainnya yaitu hati. Merupakan organ yang besar dan juga mempunyai sistem khusus mengolah asam amino, menyimpan protein labil dalam jumlah besar. Selain hati, ginjal dan mukosa usus juga menyimpan asam amino dalam jumlah besar.

Apabila konsentrasi asam amino plasma turun di bawah tingkat normal, maka asam amino akan ditranspor keluar sel untuk mengisi suplai dalam plasma. Bersamaan dengan itu, protein intrasel dipecahkan kembali menjadi asam amino. Ini adalah cara pengaturan konsentrasi asam amino dalam plasma. Konsentrasi setiap jenis asam amino plasma dipertankan pada nilai konstan yang layak. Hormon yang disekresi oleh kelenjar endokrin mampu mengubah keseimbangan antar protein jaringan dan asam amino yang bersirkulasi, hormon pertumbuhan dan insulin meningkatkan pembentukan protein jaringan, sedangkan hormon glukokortikoid konteks adrenal meningkatkan konsentrasi asam amino dalam sirkulasi.

3. Protein Plasma

Tiga jenis protein utama yang terdapat dalam plasma adalah albumin, globulin, dan fibrinogen. Fungsi utama albumin adalah memberikan tekanan osmotik koloid, yang selanjutnya mencegah plasma keluar dari kapiler. Globulin

berfungsi melakukan sejumlah aktivitas enzimatik dalam plasma. Selain itu yang lebih penting adalah globulin bertanggung jawab untuk kekebalan alamiah dan akuisita seseorang untuk melawan organisme yang menginvasi. Fibrinogen mengalami polimerisasi menjadi benang-benang fibrin panjang bercabang waktu pembekuan darah, karena itu membentuk bekuan darah yang membantu memperbaiki sistem sirkulasi yang bocor.

Protein plasma dibentuk oleh albumin dan fibrinogen, serta sekitar 50 persen globulin, dibentuk dalam hati. Globulin lain dibentuk dalam jaringan limfoid dan sel-sel sistem retikuloendotel lain. Globulin tersebut terutama gamma globulin, yang merupakan antibodi.

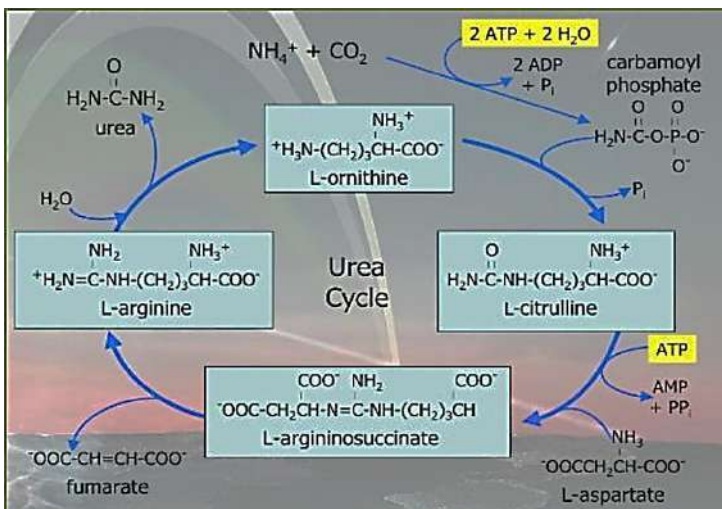
Kecepatan pembentukan protein plasma oleh hati terjadi sangat cepat, yaitu sebanyak 2 gram perjam atau sebanyak 50 gram perhari. Penyakit tertentu dapat menyebabkan kehilangan protein plasma yang cepat, luka bakar hebat menyebabkan kehilangan berliter-liter plasma melalui daerah yang terkelupas setiap hari. Pembentukan protein plasma yang cepat oleh hati jelas bermanfaat dalam mencegah kematian pada keadaan seperti ini. Seseorang dengan penyakit ginjal berat akan kehilangan sebanyak 20 gram protein plasma dalam urin setiap hari selama bertahun-tahun. Pada beberapa penderita tersebut, konsentrasi protein plasma dapat tetap hampir normal sepanjang perjalanan penyakit.

Jaringan dapat menggunakan protein plasma apabila jaringan kekurangan protein. Protein plasma dapat bekerja sebagai sumber pengganti protein jaringan yang cepat. Seluruh protein plasma dapat diimbibisi oleh retikuloendotel. Saat berada dalam sel, protein ini dipecahkan menjadi asam amino yang ditranspor kembali masuk ke dalam darah dan digunakan di seluruh tubuh untuk membentuk protein sel. Dengan cara ini, protein plasma berfungsi sebagai media penyimpanan protein labil

dan merupakan sumber asam amino yang cepat tersedia bila jaringan tertentu membutuhkan.

E. Siklus Urea

Urea merupakan produk limbah dari hasil pemecahan protein dalam tubuh. Siklus urea adalah reaksi pengubahan ammonia dan karbondioksida menjadi urea. Berikut merupakan gambar siklus urea dan tahapan pengubahannya yaitu: (1) tahap sintesis karbamil fosfat dimana satu mol ammonia bereaksi dengan satu mol karbondioksida dengan bantuan enzim karbamilfosfat sintetase yaitu reaksi yang membutuhkan energi. (2) pembentukan sitrulin; karbamil fosfat yang terbentuk bereaksi dengan ornitin membentuk sitrulin dibantu oleh enzim ornitin transkarbamilase (3) pembentukan asam argininosuksinat; sitrulin bereaksi dengan asam aspartat membentuk argininosuksinat dengan bantuan enzim argininosuksinat sintetase (4) penguraian asam argininosuksinat: asam argininosuksinat diurai menjadi arginin dan asam fumarat dengan bantuan enzim argininosuksinase (5) penguraian arginin; arginin diurai menjadi urea dan ornitin dengan bantuan enzim arginase.



Gambar 4.4 Siklus Urea Dalam Tubuh

DAFTAR PUSTAKA

- Ferrier, R. D. (2014) *Biokimia*, Edisi Keenam Jilid Dua. Binarupa Aksara. Tangerang Selatan.
- Fessenden, J. R & Fessenden, S. J. (1986) *Kimia Organik*. Jakarta: Penerbit Erlangga.
- Romanen, (2023) *Anatomy and Physiology II: Metabolism and Nutrition, Protein Metabolism*, Module 8.
- Sadler, T.W. (2010) *Embriologi Kedokteran Langman*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Sherwood, Lauralee (2012) *Fisiologi Manusia*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Solomon, P. E., Berg, R. L., & Martin, W. D. (2008) *Biology*. Thomson Brooks. USA
- Sumarlin, La Ode. (2020) *Biokimia: Dasar-Dasar Biomolekul Dan konsep Metabolisme* . Depok: Rajawali Pers.

BAB 5

METABOLISME TERINTEGRASI

dr. Rauza Sukma Rita, Ph.D.

A. Pendahuluan

Serangkaian proses biokimiawi yang terjadi dalam sel makhluk hidup untuk mempertahankan kehidupan secara kolektif disebut sebagai metabolisme. Proses metabolisme secara garis besar dapat dikategorikan menjadi dua yaitu anabolisme dan katabolisme. Anabolisme yaitu proses biokimiawi dalam metabolisme melalui penggabungan molekul sederhana menjadi molekul yang kompleks, sedangkan katabolisme merupakan proses penguraian molekul besar yang kompleks menjadi molekul yang lebih sederhana.

Metabolisme karbohidrat, protein dan lipid/lemak berperan besar dalam tubuh untuk menghasilkan energi. Pada tingkat seluler, bentuk sederhana karbohidrat, lemak dan protein, akan diubah menjadi asetil koA, dan selanjutnya masuk ke dalam Siklus Krebs (TCA), dan menghasilkan ATP. (Pang *et al.*, 2014)

Hubungan antar metabolisme dapat dilihat pada organ tubuh dan bersifat spesifik terhadap organ. Interaksi metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein dapat dilihat pada saat kelaparan (starvation), saat kenyang (fed/absorptive state), saat stres, dan pada kondisi penyakit seperti diabetes melitus, dan lain-lain.

B. Peran Hormon pada Metabolisme

Sinyal hormon mengoordinasikan semua jalur metabolisme. (Tao and Cheng, 2023) Ketika bahan bakar yang dikonsumsi berlimpah, aktivitas metabolisme dalam berbagai jaringan dikendalikan untuk menyimpan energi, dan cadangan energi untuk mempertahankan glukosa darah selama puasa atau kelaparan. Dalam proses yang dikenal sebagai regulasi timbal balik, hormon mengontrol titik-titik penting di jalur untuk mencegah reaksi yang bertentangan. Oleh karena itu, jika suatu hormon menyebabkan gelombang fosforilasi di dalam sel, akibatnya adalah mengaktifkan enzim di satu jalur dan menonaktifkan enzim di jalur saingannya. Aksi hormon selalu selaras dengan sifat alosterik yang mendasari enzim individu.

1. Insulin

Insulin merupakan hormon yang dilepaskan sebagai respon terhadap peningkatan kadar glukosa darah. (Rahman *et al.*, 2021) Insulin disintesis oleh sel beta pankreas dari prekursor tidak aktif yaitu proinsulin. Proses penguraian proinsulin menghasilkan peptida C dan insulin aktif. Pelepasan insulin dan peptida C dipengaruhi terutama oleh konsentrasi glukosa darah, meskipun juga dipengaruhi oleh beberapa asam amino (arginin), peptida gastrointestinal (Glucagon-Like Peptide-1 dan Gastric Inhibitory Peptide), dan stimulasi saraf.

Reseptor insulin merupakan tetramer yang domain sitosolnya memiliki aktivitas tirosin kinase yang diaktifkan ketika insulin berikatan dengan domain ekstraseluler. Ikatan insulin menstimulasi reaksi autofosforilasi di sitosol, diikuti oleh fosforilasi protein pemberi sinyal sitosol, yaitu *insulin receptor substrate* (IRS-1). Fosforilasi kemudian mengaktifasi respon intraseluler terhadap insulin. (Saltiel, 2021)

2. Glukagon

Sekresi glukagon dari sel alfa pankreas dirangsang oleh penurunan konsentrasi kadar glukosa darah di bawah normal. (Kawamori and Sasaki, 2023) Reseptor glukagon berikatan dengan *stimulatory G-proteins* yang memicu

fosforilasi melalui stimulasi adenilat siklase untuk meningkatkan *cyclic Adenosine Monophosphate* (cAMP) intraseluler. Fosforilasi oleh protein kinase A secara bersamaan merangsang beberapa enzim dan menghambat enzim lainnya. Secara simultan, terjadi fosforilasi oleh Protein Kinase A (PKA) yang menyebabkan stimulasi beberapa enzim dan menghambat enzim lainnya. Aksi metabolisme glukagon paling menonjol di hati. Efek utama hormon glukagon yaitu untuk meningkatkan glukoneogenesis dan glikogenolisis di hati untuk mencegah hipoglikemia saat puasa.

3. Hormon Glukokortikoid

Glukokortikoid yaitu hormon steroid yang diproduksi oleh kelenjar adrenal untuk membantu jaringan merespon stres metabolisme yang berlangsung lama. Glukokortikoid disintesis sebagai respons terhadap hormon *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) yang dilepaskan dari kelenjar pituitari, sehingga memiliki waktu respon dalam waktu lama bisa dalam hitungan hari atau lebih. Salah satu aksi glukokortikoid yaitu menurunkan regulasi IRS-1. Glukokortikoid bekerja pada inti DNA untuk mengubah laju sintesis enzim. (Li and Cummins, 2022)

4. Epinefrin

Hormon epinefrin mempunyai peran paling menonjol di otot dan jaringan adiposa, namun juga bekerja di hati. Epinefrin memobilisasi energi sebagai *flight-or-fight response* bersama norepinefrin, termasuk proses glikogenolisis di otot dan hati dan mobilisasi lemak di jaringan adiposa.

β -adrenergik merupakan reseptor epinefrin di otot dan jaringan adiposa, yang bekerja melalui stimulasi protein G, seperti respon pada hormon glukagon yang menyebabkan fosforilasi sel melalui pengaktifan adenilat siklase. Kondisi ini menyebabkan mobilisasi glukosa dari glikogen menjadi energi di otot dan mobilisasi asam lemak bebas dari adiposa jaringan untuk digunakan sebagai sumber energi baik di otot dan hati.

C. Metabolisme Saat Kenyang (*Fed state/Absorptive state*)

Periode penyerapan makanan (*fed state/absorptive state*) yaitu periode dua hingga empat jam setelah mengonsumsi makanan. Pada periode ini, terjadi peningkatan kadar glukosa plasma, triasilgliserol, dan asam amino. Pulau Langerhans merespon peningkatan kadar glukosa darah dan asam amino dengan peningkatan sekresi insulin dan penurunan pelepasan glukagon. (Campbell and Newgard, 2021) Peningkatan rasio insulin terhadap glukagon dan ketersediaan substrat yang bersirkulasi menyebabkan kondisi penyerapan sebagai periode anabolik yang ditandai dengan peningkatan sintesis triasilgliserol dan glikogen untuk mengisi kembali simpanan bahan bakar, dan juga peningkatan sintesis protein.

Selama periode penyerapan, hampir semua jaringan menggunakan glukosa sebagai bahan bakar, dan respon metabolisme tubuh didominasi oleh perubahan metabolisme pada hati, jaringan adiposa, otot, dan otak.

1. Hati

Hati berperan penting untuk memproses dan mendistribusikan nutrisi makanan karena drainase vena usus dan pankreas melewati vena porta hepatic sebelum masuk ke dalam sirkulasi umum. Setelah makan, hati berisi darah yang mengandung nutrisi dan peningkatan kadar insulin yang disekresikan oleh pankreas. Selama periode penyerapan, hati mengambil karbohidrat, lipid, dan asam amino. Nutrisi kemudian dimetabolisme, disimpan, atau dibawa ke jaringan tubuh. Oleh sebab itu, hati mengatur ketersediaan nutrisi untuk jaringan perifer. Berikut ini merupakan peran hati saat kenyang:

a. Metabolisme Karbohidrat

Ada beberapa kondisi yang terjadi saat kenyang pada metabolisme karbohidrat, yaitu:

1) Peningkatan fosforilasi glukosa

Peningkatan kadar glukosa dalam hepatosit memungkinkan glukokinase memfosforilasi glukosa menjadi glukosa 6-fosfat. (Agius, 2016).

2) Peningkatan glikolisis

Proses glikolisis di hati terjadi bermakna selama penyerapan makanan yang kaya karbohidrat. Konversi glukosa menjadi asetil KoA distimulasi oleh peningkatan rasio insulin terhadap glukagon yang menghasilkan peningkatan jumlah dan aktivitas enzim yang diatur glikolisis, misalnya piruvat kinase. Asetil KoA digunakan sebagai bahan untuk sintesis asam lemak, atau menyediakan energi melalui oksidasi pada siklus asam trikarboksilat (TCA).

3) Peningkatan sintesis glikogen

Konversi glukosa 6-fosfat menjadi glikogen didukung oleh aktivasi glikogen sintase, baik melalui defosforilasi maupun peningkatan ketersediaan glukosa 6-fosfat. (Rui, 2014).

4) Peningkatan aktivitas jalur hexose monophosphate pathway (HMP)

Pada keadaan kenyang, terjadi peningkatan ketersediaan glukosa 6-fosfat, jika dikombinasikan dengan penggunaan aktif NADPH dalam lipogenesis di hati, akan menyebabkan stimulasi *Hexose Monophosphate Pathway* (HMP). Jalur ini biasanya menyumbang 5-10% dari glukosa yang dimetabolisme oleh hati.

5) Penurunan glukoneogenesis

Pada keadaan *fed state* atau setelah makan, terjadi peningkatan glikolisis dan penurunan glukoneogenesis. Enzim piruvat karboksilase, yang mengatalisis langkah pertama dalam glukoneogenesis, sebagian besar tidak aktif karena rendahnya kadar Asetil KoA. Tingginya rasio insulin terhadap glukagon juga mendukung inaktivasi enzim glukoneogenik lainnya, seperti fruktosa 1,6-bisfosfatase.

b. Metabolisme Lemak

Perubahan yang terjadi pada metabolisme lemak saat kenyang yaitu:

1) Peningkatan sintesis asam lemak

Sintesis *de novo* asam lemak terutama terjadi di hati. (Jensen-Urstad and Semenkovich, 2012) Proses ini terjadi pada periode absorptif, ketika asupan kalori makanan melebihi pengeluaran energi oleh tubuh. Sintesis asam lemak berlangsung ketika tersedia substrat, yaitu asetil KoA dan *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* (NADPH) dan melalui aktivasi asetil KoA karboksilase, baik melalui defosforilasi maupun melalui

2) Peningkatan sintesis triasilgliserol

Sintesis triasilgliserol terjadi karena tersedianya *fatty acyl CoA* baik dari sintesis *de novo* dari asetil KoA dan dari hidrolisis komponen sisa kilomikron yang dikeluarkan dari darah oleh hepatosit. Gliserol 3-fosfat yang penting pada sintesis triasilgliserol, diperoleh dari proses glikolisis pada metabolisme glukosa. Triasilgliserol diubah menjadi *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) yang disekresikan ke dalam darah untuk digunakan oleh jaringan ekstrahepatik, khususnya jaringan adiposa dan jaringan otot.

3) Metabolisme Asam Amino

Pada *fed state*, perubahan yang terjadi pada metabolisme asam amino meliputi:

4) Peningkatan degradasi asam amino

Pada periode absorptif, lebih banyak lagi terdapat asam amino daripada yang dapat digunakan hati dalam sintesis protein dan molekul lain yang mengandung nitrogen. Kelebihan asam amino tidak dapat disimpan, tetapi dilepaskan ke dalam darah untuk semua jaringan pada sintesis protein atau mengalami deaminasi. Kerangka karbon yang dihasilkan didegradasi oleh hati menjadi piruvat, asetil

KoA, atau zat antara siklus asam trikarboksilat (TCA). Metabolit ini dapat dioksidasi menjadi energi atau digunakan dalam sintesis asam lemak.

5) Peningkatan sintesis protein

Tubuh tidak dapat menyimpan protein, namun, terjadi peningkatan sementara dalam sintesis protein di hati dalam keadaan penyerapan, sehingga terjadi penggantian protein yang telah terdegradasi selama proses pasca penyerapan.

2. Jaringan Adiposa

Jaringan adiposa menempati urutan kedua setelah hati dalam kemampuannya mendistribusikan bahan bakar molekul. Pada individu yang mengalami obesitas, jaringan adiposa dapat mencapai 70% dari berat badan. Hampir seluruh volume setiap adiposit dapat ditempati oleh triasilgliserol. Berikut ini peran jaringan adiposa saat penyerapan:

a. Metabolisme Karbohidrat

1) Peningkatan Transportasi Glukosa

Transportasi glukosa oleh *glucose transporter type 4* (GLUT-4) ke sel adiposit sensitif terhadap konsentrasi insulin di dalam darah. Kadar insulin yang bersirkulasi meningkat pada keadaan absorptif, menyebabkan masuknya glukosa ke adiposit.

2) Peningkatan Glikolisis

Laju glikolisis meningkat seiring dengan peningkatan ketersediaan glukosa di intraseluler. Glikolisis berperan sebagai sumber gliserol fosfat untuk sintesis triasilgliserol.

3) Peningkatan Aktivitas Hexose Monophosphate Pathway (HMP)

Jaringan adiposa dapat memetabolisme glukosa melalui jalur *Hexose Monophosphate Pathway* (HMP), sehingga menghasilkan NADPH, yaitu penting untuk sintesis lemak. Pada manusia, sintesis *de novo*

bukanlah sumber utama asam lemak di jaringan adiposa.

b. Metabolisme Lemak

1) Peningkatan Sintesis Asam Lemak

Sintesis asam lemak *de novo* dari asetil KoA dalam jaringan adiposa rendah pada manusia. Sintesis meningkat ketika makan kembali pada individu yang sebelumnya berpuasa. Sebaliknya, sebagian besar asam lemak ditambahkan ke simpanan lipid adiposit yang didapat dari lemak makanan (dalam bentuk kilomikron), dengan jumlah yang lebih sedikit dipasok oleh VLDL dari hati. (Rui, 2014)

2) Peningkatan Sintesis Triasilgliserol

Konsumsi makanan yang mengandung lipid, akan memicu hidrolisis kilomikron (dari usus) dan VLDL (dari hati), yang menyediakan asam lemak di jaringan adiposa. Asam lemak kemudian dilepaskan dari lipoprotein oleh enzim lipoprotein lipase. Karena adiposit mengandung sedikit gliserol kinase, gliserol 3-fosfat digunakan dalam sintesis triasilgliserol yang berasal dari metabolisme glukosa. Peningkatan kadar glukosa dan insulin mendukung penyimpanan triasilgliserol.

3) Penurunan Degradasi Triasilgliserol

Peningkatan insulin menyebabkan hormon sensitif lipase menjadi inaktif (defosforilasi). Keadaan makan (*fed state*) menghambat degradasi triasilgliserol.

3. Otot Rangka

Metabolisme energi otot rangka memiliki kemampuan yang unik merespon perubahan penting pada kebutuhan ATP yang menyertai kontraksi otot. Otot saat istirahat menyumbang sekitar 30% konsumsi oksigen tubuh, sedangkan konsumsi oksigen meningkat hingga 90% saat berolahraga berat.

Peran otot rangka pada metabolisme saat *fed state* adalah sebagai berikut:

a. Metabolisme Karbohidrat

1) Peningkatan Transportasi Glukosa

Peningkatan kadar glukosa plasma dan insulin setelah makan menyebabkan peningkatan transportasi glukosa ke sel otot oleh GLUT-4.

2) Peningkatan Sintesis Glikogen

Peningkatan rasio insulin terhadap glukagon rasio dan adanya glukosa 6-fosfat menyebabkan sintesis glikogen.

b. Metabolisme Asam Amino

1) Peningkatan Sintesis Protein

Pada saat kenyang, terjadi peningkatan asam amino dan sintesis protein terutama setelah konsumsi makanan yang mengandung protein.

2) Peningkatan Penyerapan Asam Amino Rantai Cabang

Otot merupakan lokasi utama degradasi asam amino rantai cabang. (Mann *et al.*, 2021)

c. Metabolisme Lemak

Asam lemak dilepaskan dari kilomikron dan VLDL melalui aksi enzim lipoprotein lipase. Namun, asam lemak merupakan sumber bahan bakar sekunder oleh otot selama keadaan makan, karena glukosa merupakan sumber energi utama.

4. Otak

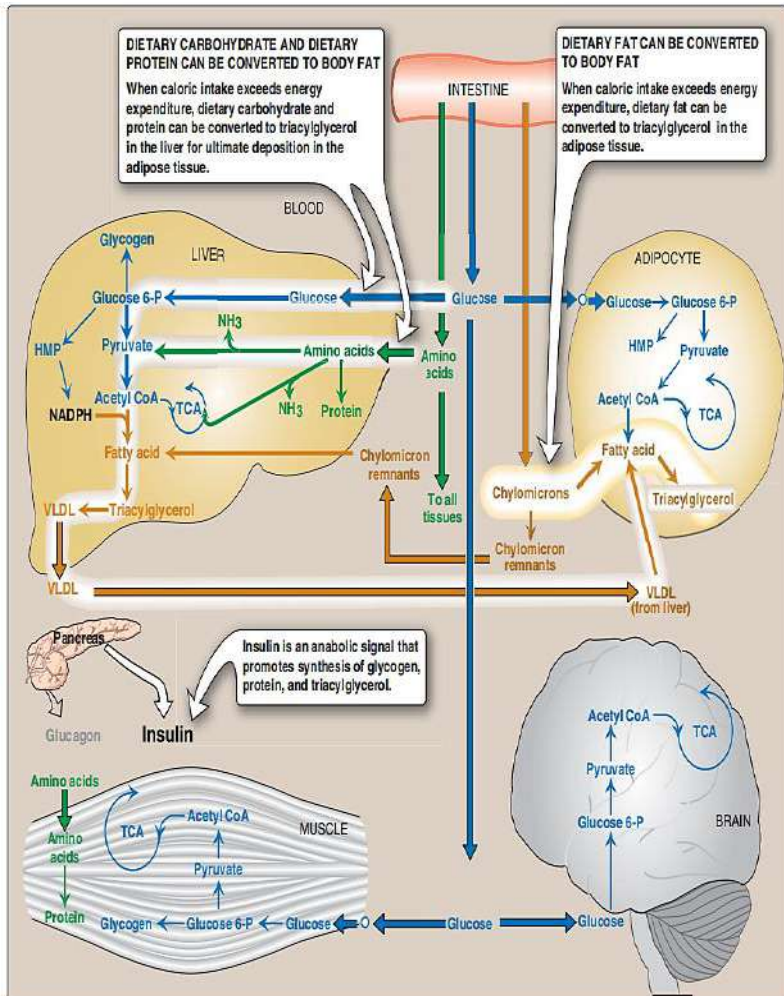
a. Metabolisme Karbohidrat

Dalam keadaan kenyang, otak hanya menggunakan glukosa sebagai bahan bakar energi. Otak tidak mengandung simpanan glikogen yang banyak, sehingga sepenuhnya bergantung pada ketersediaan glukosa darah.

b. Metabolisme Lemak

Otak tidak mempunyai simpanan triasilgliserol yang banyak, dan asam lemak yang bersirkulasi dalam darah hanya memberikan sedikit kontribusi terhadap produksi energi karena asam lemak yang terikat pada

albumin tidak dapat melewati *blood-brain barrier* otak secara efisien.



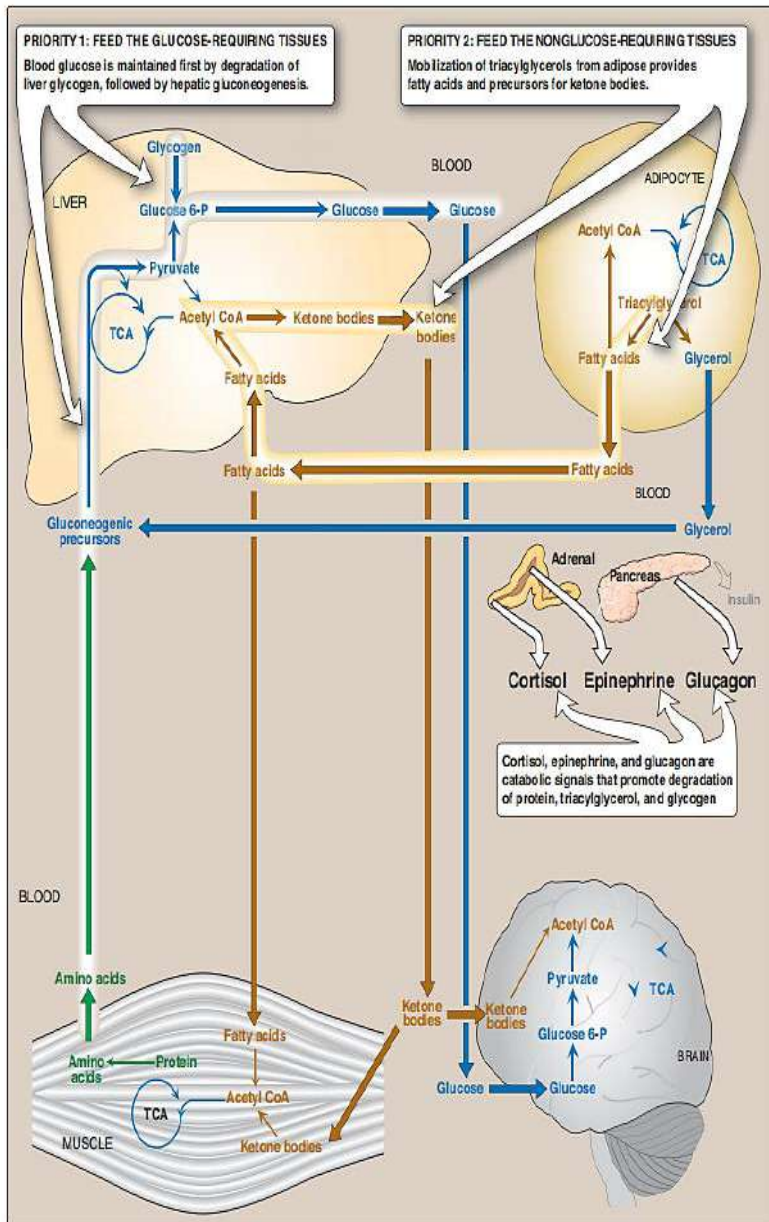
Gambar 5.1 Integrasi Metabolisme Saat Kenyang (*Absorptive State*)

(Harvey and Ferrier, 2011)

D. Metabolisme Saat Puasa

Puasa dimulai jika tidak ada makanan setelah masa penyerapan. Kondisi ini bisa saja akibat ketidakmampuan memperoleh makanan, atau situasi klinis di mana seseorang

tidak bisa makan (trauma, pembedahan, kanker, atau luka bakar), atau keinginan untuk menurunkan berat badan dengan cepat. Penurunan kadar glukosa, triasilgliserol, dan asam amino dalam plasma dapat terjadi ketika tidak ada makanan, yang memicu penurunan sekresi hormon insulin dan peningkatan glukagon. (Qaid and Abdelrahman, 2016) Adanya penurunan rasio insulin terhadap glukagon, dan penurunan ketersediaan substrat yang bersirkulasi, menyebabkan kondisi kekurangan nutrisi memicu proses katabolisme yang ditandai dengan degradasi triasilgliserol, glikogen, dan protein. Hal ini mengaktifkan pertukaran substrat antara hati, jaringan adiposa, otot, dan otak. Prioritasnya: 1) perlu mempertahankan kadar glukosa plasma yang cukup untuk mempertahankan metabolisme energi otak, sel darah merah, dan kebutuhan glukosa jaringan lainnya dan 2) kebutuhan untuk memobilisasi asam lemak dari jaringan adiposa, sintesis serta pelepasan badan keton dari hati, untuk memasok energi ke seluruh jaringan lain.



**Gambar 5.2 Integrasi Metabolisme Saat Puasa
 (Fasting/Starvation State)**
(Harvey and Ferrier, 2011)

1. Hati

a. Metabolisme Karbohidrat

Saat puasa, terjadi peningkatan degradasi glikogen dan peningkatan glukoneogenesis. Beberapa jam setelah makan, kadar glukosa darah akan turun sehingga menyebabkan peningkatan sekresi glukagon dan penurunan pelepasan insulin. Peningkatan rasio glukagon terhadap insulin menyebabkan mobilisasi cepat simpanan glikogen hati karena fosforilasi (aktivasi) glikogen fosforilase.

Glukoneogenesis merupakan proses pembentukan glukosa dari bahan selain karbohidrat, seperti asam amino, laktat, dan gliserol. Glukoneogenesis dimulai 4–6 jam setelah makan terakhir dan menjadi aktif sempurna ketika simpanan glikogen hati habis. (Rui, 2014)

b. Metabolisme Lemak

Peningkatan oksidasi asam lemak dan sintesis benda keton dapat terjadi saat keadaan puasa di hati. Oksidasi asam lemak diperoleh dari hidrolisis triasilgliserol di jaringan adiposa yang merupakan sumber utama energi di jaringan hati pada keadaan pasca absorptif. Hati mampu menyintesis dan melepaskan badan keton, terutama 3-hidroksi butirat untuk digunakan sebagai bahan bakar oleh jaringan perifer, tapi tidak oleh hati itu sendiri. Ketogenesis lebih mudah terjadi ketika konsentrasi asetil KoA melebihi kapasitas oksidatif dari siklus TCA.

2. Jaringan Adiposa

a. Metabolisme Karbohidrat

Glukosa dibawa oleh GLUT-4 yang sensitif terhadap insulin ke dalam adiposit, kemudian metabolisme selanjutnya tertekan karena kadar insulin yang rendah di sirkulasi. Hal ini menyebabkan penurunan asam lemak dan sintesis triasilgliserol.

b. Metabolisme Lemak

Terjadi peningkatan degradasi triasilgliserol dan pelepasan asam lemak, serta penurunan uptake asam lemak. (Kersten, 2023)

3. Otot

a. Metabolisme Karbohidrat

Transportasi glukosa ke sel otot rangka melalui protein insulin-sensitif GLUT-4 di membran plasma, dan metabolisme glukosa selanjutnya tertekan karena rendahnya kadar insulin yang bersirkulasi.

b. Metabolisme Lemak

Selama 2 minggu pertama puasa, otot menggunakan asam lemak dari jaringan adiposa dan benda keton dari hati sebagai bahan bakar. Setelah sekitar 3 minggu berpuasa, penggunaan benda keton oleh otot berkurang dan mengoksidasi asam lemak hampir secara eksklusif. Kondisi ini menyebabkan peningkatan benda keton lebih lanjut yang juga telah mengalami peningkatan sebelumnya. (Rui, 2014)

c. Metabolisme Protein

Selama beberapa hari pertama puasa, terjadi pemecahan yang cepat protein otot, menyediakan asam amino yang digunakan oleh hati untuk gluconeogenesis. Setelah beberapa minggu berpuasa, laju proteolisis otot menurun seiring dengan penurunan kebutuhan glukosa sebagai bahan bakar otak, yang sudah mulai menggunakan badan keton sebagai sumber energi.

4. Otak

Pada hari-hari pertama puasa, otak terus menggunakan glukosa secara eksklusif sebagai bahan bakar. Ketika terjadi puasa atau kelaparan yang berkepanjangan (lebih dari 2-3 minggu), badan keton plasma mencapai level yang meningkat secara bermakna, dan menggantikan glukosa sebagai yang utama bahan bakar untuk otak (García-Rodríguez and Giménez-Cassina, 2021).

5. Ginjal

Saat puasa berlanjut hingga awal kelaparan dan seterusnya, ginjal berperan peran penting. Ginjal mengekspresikan enzim glukoneogenesis, termasuk glukosa 6-fosfatase, dan pada kelaparan yang lama, sekitar 50% glukoneogenesis terjadi di ginjal. (Dimitriadis *et al.*, 2021) Ginjal juga memberikan kompensasi terhadap asidosis itu menyertai peningkatan produksi badan keton.

E. Kesimpulan

Metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak penting untuk memenuhi kebutuhan energi. Integrasi metabolisme yang melibatkan ketiga senyawa protein, karbohidrat dan lipid untuk mencapai kondisi homeostasis tubuh. Integrasi metabolisme dapat dilihat pada organ tubuh, yaitu hati, jaringan adiposa, otot, dan otak, yang dapat dilihat perubahan pada kondisi setelah makan (fed/absorbtive state), saat puasa (fasting state), saat stres, dan penyakit tertentu. Insulin dan glukagon adalah hormon kunci dalam regulasi jangka pendek pengaturan konsentrasi glukosa darah pada kondisi normal. Hormon lain seperti epinefrin dan glukokortikoid juga berperan penting pada pengaturan metabolisme bersama sistem syaraf.

DAFTAR PUSTAKA

- Agius, L. (2016), "Hormonal and Metabolite Regulation of Hepatic Glucokinase", *Annual Review of Nutrition*, Annual Reviews Inc., 17 July, doi: 10.1146/annurev-nutr-071715-051145.
- Campbell, J.E. and Newgard, C.B. (2021), "Mechanisms controlling pancreatic islet cell function in insulin secretion", *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, Nature Research, 1 February, doi: 10.1038/s41580-020-00317-7.
- Dimitriadis, G.D., Maratou, E., Kountouri, A., Board, M. and Lambadiari, V. (2021), "Regulation of postabsorptive and postprandial glucose metabolism by insulin-dependent and insulin-independent mechanisms: An integrative approach", *Nutrients*, MDPI AG, 1 January, doi: 10.3390/nu13010159.
- García-Rodríguez, D. and Giménez-Cassina, A. (2021), "Ketone Bodies in the Brain Beyond Fuel Metabolism: From Excitability to Gene Expression and Cell Signaling", *Frontiers in Molecular Neuroscience*, Frontiers Media S.A., Vol. 14, doi: 10.3389/fnmol.2021.732120.
- Harvey, R. and Ferrier, D. (2011), *Lippincott's Illustrated Reviews Biochemistry 5th Edition*, edited by Harvey, R.A. and Ferrier, D.R., 5th ed., Wolters Kluwer, Philadelphia.
- Jensen-Urstad, A.P.L. and Semenkovich, C.F. (2012), "Fatty acid synthase and liver triglyceride metabolism: Housekeeper or messenger?", *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*, May, doi: 10.1016/j.bbalip.2011.09.017.
- Kawamori, D. and Sasaki, S. (2023), "Newly discovered knowledge pertaining to glucagon and its clinical applications", *Journal of Diabetes Investigation*, John Wiley and Sons Inc, 1 July, doi: 10.1111/jdi.14009.

- Kersten, S. (2023), "The impact of fasting on adipose tissue metabolism", *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*, Elsevier B.V., 1 March, doi: 10.1016/j.bbalip.2022.159262.
- Li, J.X. and Cummins, C.L. (2022), "Fresh insights into glucocorticoid-induced diabetes mellitus and new therapeutic directions", *Nature Reviews Endocrinology*, Nature Research, 1 September, doi: 10.1038/s41574-022-00683-6.
- Mann, G., Mora, S., Madu, G. and Adegoke, O.A.J. (2021), "Branched-chain Amino Acids: Catabolism in Skeletal Muscle and Implications for Muscle and Whole-body Metabolism", *Frontiers in Physiology*, Frontiers Media S.A., 20 July, doi: 10.3389/fphys.2021.702826.
- Pang, G., Xie, J., Chen, Q. and Hu, Z. (2014), "Energy intake, metabolic homeostasis, and human health", *Food Science and Human Wellness*, Elsevier B.V., Vol. 3 No. 3-4, pp. 89-103, doi: 10.1016/j.fshw.2015.01.001.
- Qaid, M.M. and Abdelrahman, M.M. (2016), "Role of insulin and other related hormones in energy metabolism – A review", *Cogent Food and Agriculture*, Informa Healthcare, doi: 10.1080/23311932.2016.1267691.
- Rahman, M.S., Hossain, K.S., Das, S., Kundu, S., Adegoke, E.O., Rahman, M.A., Hannan, M.A., *et al.* (2021), "Role of insulin in health and disease: An update", *International Journal of Molecular Sciences*, MDPI, 2 June, doi: 10.3390/ijms22126403.
- Rui, L. (2014), "Energy metabolism in the liver", *Comprehensive Physiology*, Wiley-Blackwell Publishing Ltd, Vol. 4 No. 1, pp. 177-197, doi: 10.1002/cphy.c130024.

Saltiel, A.R. (2021), "Insulin signaling in health and disease", *Journal of Clinical Investigation*, American Society for Clinical Investigation, 4 January, doi: 10.1172/JCI142241.

Tao, Z. and Cheng, Z. (2023), "Hormonal regulation of metabolism-recent lessons learned from insulin and estrogen", *Clinical Science*, Portland Press Ltd, 1 March, doi: 10.1042/CS20210519.

BAB 6 | BIOSINTESIS KARBOHIDRAT, GLIKOLISIS

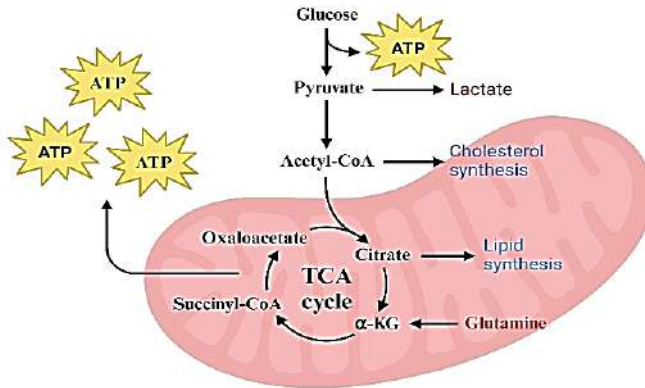
Astuti Amin, S.Si., M.Sc.

A. Biosintesis Karbohidrat

Karbohidrat adalah sumber energi yang penting bagi manusia serta sarana penyimpanan energi kimiawi. Katabolisme karbohidrat menyediakan bagian utama dari kebutuhan untuk mempertahankan kehidupan. Dan Karbohidrat merupakan molekul organik yang terdiri dari atom karbon, hidrogen, dan oksigen. (Blanco and Blanco, 2017). Golongan karbohidrat mencakup gula sederhana dan kompleks. Glukosa dan fruktosa adalah contoh gula sederhana, sedangkan pati, glikogen, dan selulosa adalah contoh gula kompleks. Gula kompleks juga disebut polisakarida dan terbuat dari beberapa molekul monosakarida. Polisakarida berfungsi sebagai penyimpan energi (misalnya, pati dan glikogen) dan sebagai komponen struktural (misalnya, kitin pada serangga dan selulosa pada tanaman). Selama pencernaan, karbohidrat dipecah menjadi gula sederhana yang mudah larut yang dapat diangkut melintasi dinding usus ke dalam sistem peredaran darah untuk disalurkan ke seluruh tubuh. Pencernaan karbohidrat dimulai di mulut dengan aksi amilase saliva pada pati dan diakhiri dengan monosakarida yang diserap melintasi epitel usus kecil.(Florkin and Stotz, 2014). Setelah monosakarida yang diserap diangkut ke jaringan, proses respirasi seluler dimulai (Gambar 1). Bagian ini akan berfokus pada glikolisis, sebuah proses di mana glukosa

monosakarida dioksidasi, melepaskan energi yang tersimpan dalam ikatannya untuk menghasilkan ATP.(Chandel, 2021)

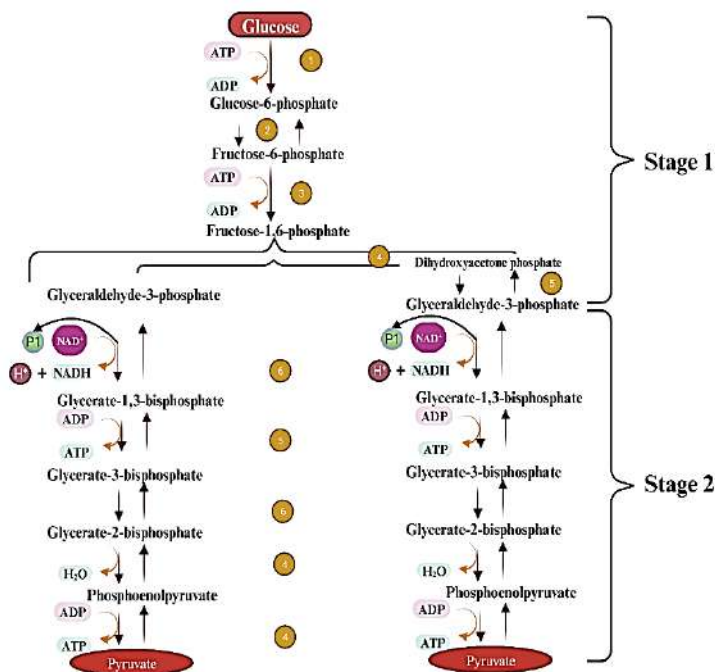
Jalur Utama dalam Metabolisme Karbohidrat



Gambar 6.1 Metabolisme Karbohidrat

B. Glikolisis

Glukosa adalah sumber energi yang paling banyak tersedia bagi tubuh. Setelah proses pencernaan memecah polisakarida menjadi monosakarida, termasuk glukosa, monosakarida diangkut melintasi dinding usus kecil dan masuk ke sistem peredaran darah yang membawanya ke hati. Di dalam hati, hepatosit meneruskan glukosa melalui sistem peredaran darah atau menyimpan kelebihan glukosa sebagai glikogen. (Satyanarayana and Chakrapani, 2015). Sel-sel dalam tubuh mengambil glukosa yang bersirkulasi sebagai respons terhadap insulin dan, melalui serangkaian reaksi yang disebut glikolisis, memindahkan sebagian energi dalam glukosa ke ADP untuk membentuk ATP (Gambar 2). Langkah terakhir dalam glikolisis menghasilkan produk piruvat.(Fromm and Hargrove, 2012)



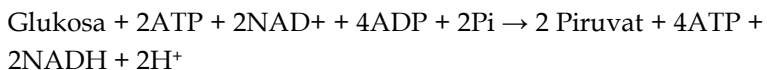
Gambar 6.2 Jalur Glikolitik

Gambar 6.2. Jalur Glikolitik (Dalam glikolisis, jalur dengan 10 reaksi, setiap molekul glukosa diubah menjadi dua molekul piruvat. Selain itu, masing-masing dua molekul ATP dan NADH diproduksi. Reaksi dengan panah ganda adalah reaksi yang dapat dibalik, dan reaksi dengan panah tunggal adalah reaksi ireversibel yang berfungsi sebagai titik kontrol di jalur.

Glikolisis dimulai dengan fosforilasi glukosa oleh heksokinase untuk membentuk glukosa-6-fosfat. Langkah ini menggunakan satu ATP, yang merupakan donor gugus fosfat. Di bawah aksi fosfofruktokinase, glukosa-6-fosfat diubah menjadi fruktosa-6-fosfat. Pada titik ini, ATP kedua menyumbangkan gugus fosfatnya, membentuk fruktosa-1,6-bisfosfat. Gula enam karbon ini dipecah untuk membentuk dua molekul tiga karbon terfosforilasi, gliseraldehida-3-fosfat dan dihidroksiaseton fosfat, yang keduanya diubah menjadi

gliseraldehida-3-fosfat. Gliseraldehida-3-fosfat selanjutnya difosforilasi dengan gugus yang disumbangkan oleh dihidrogen fosfat yang ada di dalam sel untuk membentuk molekul tiga karbon 1,3-bisfosfoglisarat. Energi dari reaksi ini berasal dari oksidasi (pemindahan elektron dari) gliseraldehida-3-fosfat. Dalam serangkaian reaksi yang mengarah ke piruvat, dua gugus fosfat kemudian dipindahkan dari molekul tempat mereka terikat ke dua ADP untuk membentuk dua ATP melalui proses fosforilasi tingkat substrat (fosforilasi langsung). Dengan demikian, glikolisis menggunakan dua ATP tetapi menghasilkan empat ATP, menghasilkan keuntungan bersih dua ATP dan dua molekul piruvat. Dengan adanya oksigen, piruvat berlanjut ke siklus Krebs (juga disebut siklus asam sitrat atau siklus asam trikarboksilat (TCA), di mana energi tambahan diekstraksi dan diteruskan. (Miljković, 2009)

Glikolisis dapat dibagi menjadi dua fase: mengonsumsi energi (juga disebut priming kimia) dan menghasilkan energi. Fase pertama adalah fase yang menghabiskan energi, sehingga membutuhkan dua molekul ATP untuk memulai reaksi untuk setiap molekul glukosa. Namun, akhir reaksi menghasilkan empat ATP, sehingga menghasilkan keuntungan bersih dua molekul energi ATP. Glikolisis dapat dinyatakan sebagai persamaan berikut:



Persamaan ini menyatakan bahwa glukosa, dikombinasikan dengan ATP (sumber energi), NAD^+ (koenzim yang berfungsi sebagai akseptor elektron), dan fosfat anorganik, terurai menjadi dua molekul piruvat, menghasilkan empat molekul ATP-untuk hasil bersih dua ATP-dan dua koenzim NADH yang mengandung energi. NADH yang dihasilkan dalam proses ini nantinya akan digunakan untuk menghasilkan ATP di mitokondria. Yang penting, pada akhir proses ini, satu molekul glukosa menghasilkan dua molekul piruvat, dua molekul ATP berenergi tinggi, dan dua molekul NADH pembawa elektron.

Pembahasan glikolisis berikut ini mencakup enzim yang bertanggung jawab atas reaksi tersebut. Ketika glukosa memasuki sel, enzim heksokinase (atau glukokinase, di dalam hati) dengan cepat menambahkan fosfat untuk mengubahnya menjadi glukosa-6-fosfat. Kinase adalah jenis enzim yang menambahkan molekul fosfat ke substrat (dalam hal ini, glukosa, tetapi bisa juga berlaku untuk molekul lain). Langkah konversi ini membutuhkan satu ATP dan pada dasarnya memerangkap glukosa di dalam sel, mencegahnya melewati kembali membran plasma, sehingga memungkinkan glikolisis berlanjut. Hal ini juga berfungsi untuk mempertahankan gradien konsentrasi dengan kadar glukosa yang lebih tinggi di dalam darah daripada di dalam jaringan. Dengan menetapkan gradien konsentrasi ini, glukosa dalam darah akan dapat mengalir dari area konsentrasi tinggi (darah) ke area konsentrasi rendah (jaringan) untuk digunakan atau disimpan. Heksokinase ditemukan di hampir setiap jaringan di dalam tubuh. Glukokinase, di sisi lain, diekspresikan dalam jaringan yang aktif ketika kadar glukosa darah tinggi, seperti hati. Heksokinase memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap glukosa daripada glukokinase dan oleh karena itu mampu mengubah glukosa pada tingkat yang lebih cepat daripada glukokinase. Hal ini penting ketika kadar glukosa sangat rendah di dalam tubuh, karena memungkinkan glukosa untuk melakukan perjalanan secara istimewa ke jaringan-jaringan yang lebih membutuhkannya.

Pada langkah berikutnya dari fase pertama glikolisis, enzim glukosa-6-fosfat isomerase mengubah glukosa-6-fosfat menjadi fruktosa-6-fosfat. Seperti glukosa, fruktosa juga merupakan gula yang mengandung enam karbon. Enzim fosfofruktokinase-1 kemudian menambahkan satu fosfat lagi untuk mengubah fruktosa-6-fosfat menjadi fruktosa-1-6-bisfosfat, gula enam karbon lainnya, dengan menggunakan molekul ATP lainnya. Aldolase kemudian memecah fruktosa-1-6-bisfosfat ini menjadi dua molekul tiga karbon, gliseraldehid-3-fosfat dan dihidroksiaseton fosfat. Enzim triosephosphate

isomerase kemudian mengubah dihidroksiaseton fosfat menjadi molekul gliseraldehida-3-fosfat kedua. Oleh karena itu, pada akhir fase pemicu kimiawi atau fase yang menghabiskan energi ini, satu molekul glukosa dipecah menjadi dua molekul gliseraldehida-3-fosfat.

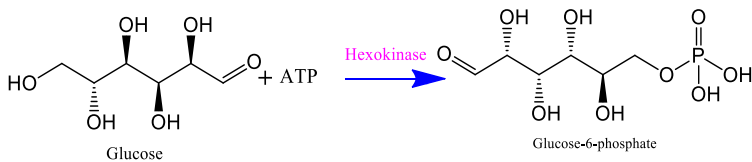
Fase kedua glikolisis, fase penghasil energi, menghasilkan energi yang merupakan produk glikolisis. Gliseraldehida-3-fosfat dehidrogenase mengubah setiap gliseraldehida-3-fosfat tiga karbon yang diproduksi selama fase yang memakan energi menjadi 1,3-bisfosfoglisarat. Reaksi ini melepaskan elektron yang kemudian diambil oleh NAD^+ untuk membuat molekul NADH. NADH adalah molekul berenergi tinggi, seperti ATP, tetapi tidak seperti ATP, NADH tidak digunakan sebagai mata uang energi oleh sel. Karena ada dua molekul gliseraldehida-3-fosfat, dua molekul NADH disintesis selama langkah ini. Setiap 1,3-bisfosfoglisarat kemudian didefosforilasi (yaitu, fosfat dihilangkan) oleh fosfoglisarat kinase menjadi 3-fosfoglisarat. Setiap fosfat yang dilepaskan dalam reaksi ini dapat mengubah satu molekul ADP menjadi satu molekul ATP berenergi tinggi, sehingga menghasilkan dua molekul ATP.

Enzim fosfoglisarat mutase kemudian mengubah molekul 3-fosfoglisarat menjadi 2-fosfoglisarat. Enzim enolase kemudian bekerja pada molekul 2-fosfoglisarat untuk mengubahnya menjadi molekul fosfoenolpiruvat. Langkah terakhir glikolisis melibatkan defosforilasi dua molekul fosfoenolpiruvat oleh piruvat kinase untuk menciptakan dua molekul piruvat dan dua molekul ATP. Singkatnya, satu molekul glukosa terurai menjadi dua molekul piruvat, dan menghasilkan dua molekul ATP bersih dan dua molekul NADH melalui glikolisis. Oleh karena itu, glikolisis menghasilkan energi untuk sel dan menciptakan molekul piruvat yang dapat diproses lebih lanjut melalui siklus Krebs aerobik (juga disebut siklus asam sitrat atau siklus asam trikarboksilat); diubah menjadi asam laktat atau alkohol (pada ragi) melalui fermentasi; atau digunakan kemudian untuk sintesis glukosa melalui glukoneogenesis.

Reaksi Jalur Glikolisis

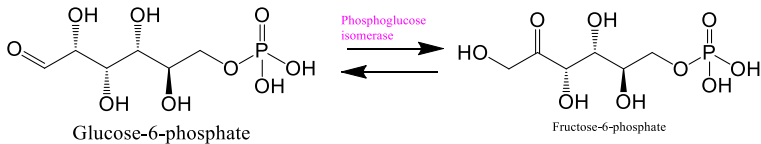
Glikolisis dirangkum dalam Gambar 2. Sepuluh reaksi jalur glikolisis adalah sebagai berikut :

1. **Sintesis glukosa-6-fosfat.** Setelah memasuki sel, glukosa dan molekul gula lainnya difosforilasi. Fosforilasi mencegah pengangkutan glukosa keluar dari sel dan meningkatkan reaktivitas oksigen dalam ester fosfat yang dihasilkan. Beberapa enzim, yang disebut heksokinase, mengkatalisis fosforilasi heksosa di semua sel di dalam tubuh. ATP, kosubstrat dalam reaksi, dikomplekskan dengan Mg^{2+} . (Kompleks ATP- Mg^{2+} umum terjadi pada reaksi yang dikatalisis kinase.) Di bawah kondisi intraseluler, reaksi tidak dapat diubah; yaitu, enzim memiliki tidak memiliki kemampuan untuk mempertahankan atau mengakomodasi produk reaksi dalam keaktifannya situs, terlepas dari konsentrasi G-6-P.

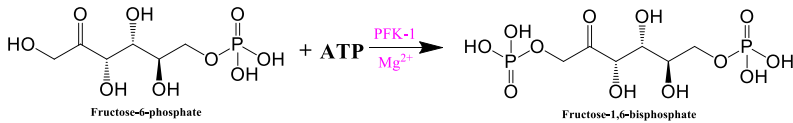


2. **Konversi glukosa-6-fosfat menjadi fruktosa-6-fosfat.**

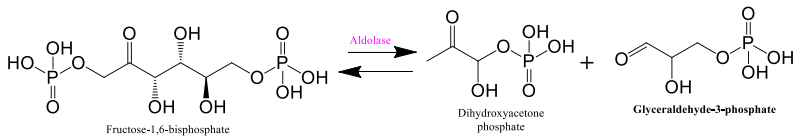
Selama reaksi 2 glikolisis, bentuk rantai terbuka dari aldosa glukosa-6-fosfat diubah menjadi bentuk rantai terbuka ketosa fruktosa-6-fosfat oleh fosfoglukosa isomerase (PGI) dalam reaksi yang mudah dibalik:



3. **Fosforilasi fruktosa-6-fosfat.** Fosfofruktokinase-1(PFK-1) mengkatalisis fosforilasi fruktosa-6-fosfat secara ireversibel untuk membentuk fruktosa-1,6-bisfosfat:

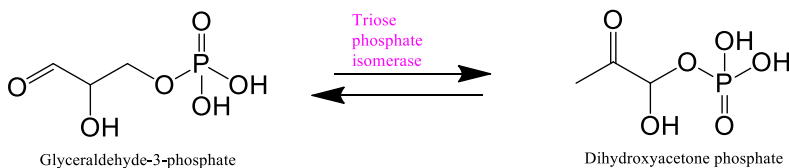


4. **Pembelahan fruktosa-1,6-bisfosfat.** Tahap 1 glikolisis diakhiri dengan pembelahan fruktosa-1,6-bisfosfat menjadi dua molekul tiga karbon: gliseraldehida-3-fosfat (G-3-P) dan dihidroksiaseton fosfat (DHAP). Reaksi ini adalah pembelahan aldol, oleh karena itu dinamakan enzim: aldolase. Pembelahan aldol adalah kebalikan dari kondensasi aldol, yang dijelaskan pada hal. xxx. Dalam pembelahan aldol, sebuah aldehida dan keton adalah produk.



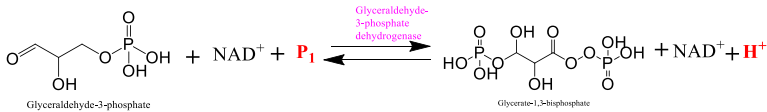
Meskipun pembelahan fruktosa-1,6-bisfosfat secara termodinamika tidak menguntungkan (ΔG 23,8 kJ / mol), reaksi berlangsung karena produk dihilangkan dengan cepat.

5. **Interkonversi gliseraldehida-3-fosfat dan dihidroksiaseton fosfat.** Dari dua produk reaksi aldolase, hanya G-3-P berfungsi sebagai substrat untuk reaksi berikutnya dalam glikolisis. Untuk mencegah hilangnya unit tiga karbon lainnya dari jalur glikolisis, triosa fosfat isomerase mengkatalisis konversi reversibel dari DHAP menjadi G-3-P:



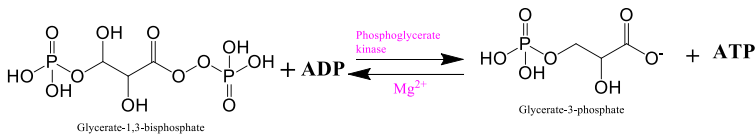
Setelah reaksi ini, molekul asli glukosa telah diubah menjadi dua molekul G-3-P.

- Oksidasi gliseraldehid-3-fosfat. Selama reaksi 6 dari glikolisis, G-3-P mengalami oksidasi dan fosforilasi. Produk, gliserat-1,3-bisfosfat, mengandung ikatan fosfoanhidrida berenergi tinggi energi tinggi, yang dapat digunakan dalam reaksi berikutnya untuk menghasilkan ATP:



Proses kompleks ini dikatalisis oleh gliseraldehid-3-fosfat dehidrogenase, sebuah tetramer yang terdiri dari empat subunit yang identik. Setiap subunit berisi satu situs pengikatan untuk G-3-P dan satu lagi untuk NAD, pengoksidasi ogen. Saat enzim membentuk ikatan kovalen thioester dengan substrat (Gambar 8.4), ion hidrida (H:) ditransfer ke NAD di situs aktif. NADH, bentuk tereduksi dari NAD, kemudian meninggalkan situs aktif dan digantikan oleh NAD yang masuk. Adisi enzim asil diserang oleh anorganik fosfat dan produk meninggalkan situs aktif.

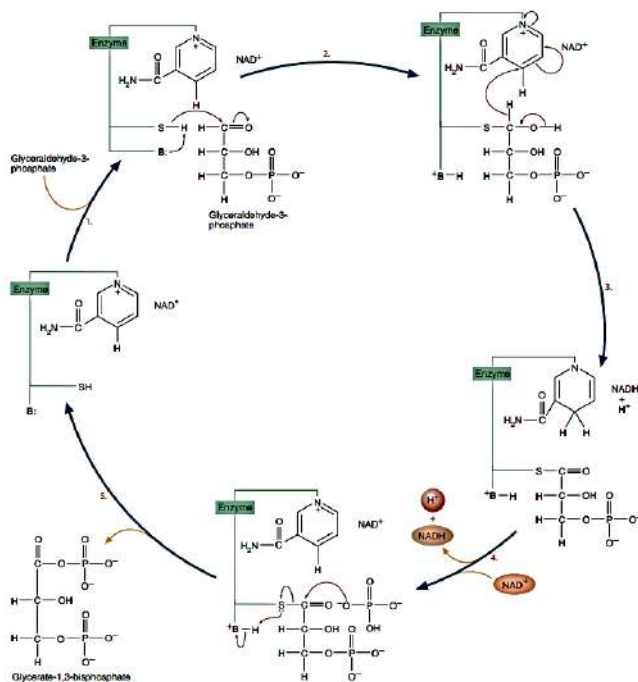
- Transfer gugus fosforil.** Dalam reaksi ini ATP disintesis karena fosfoglisarat kinase mengkatalisis transfer fosforil berenergi tinggi kelompok gliserat-1,3-bisfosfat ke ADP:



Reaksi 7 adalah contoh fosforilasi tingkat substrat. Karena sintesis ATP bersifat endergonik, sehingga membutuhkan sumber energi. Dalam fosforilasi tingkat substrat, ATP diproduksi oleh transfer fosforil gugus fosforil dari substrat dengan potensi transfer fosforil yang tinggi (gliserat-1,3-bisfosfat) (lihat Tabel 4.1) untuk menghasilkan senyawa dengan potensial transfer yang lebih rendah (ATP) dan oleh karena itu G 0. Karena dua molekul gliserat-1,3-

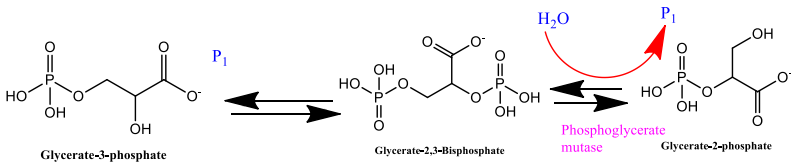
bisfosfat terbentuk untuk setiap molekul glukosa, reaksi ini menghasilkan dua molekul ATP, dan investasi fosfat energi ikatan dipulihkan. Sintesis ATP di kemudian hari di jalur ini mewakili keuntungan bersih.

8. Interkonversi 3-fosfoglisarat dan 2-fosfoglisarat. Gliserat-3-fosfat memiliki potensi transfer gugus fosforil yang rendah. Sebagai Dengan demikian, ini adalah kandidat yang buruk untuk sintesis ATP lebih lanjut (G untuk sintesis ATP adalah $-30,5 \text{ kJ / mol}$). Sel mengubah gliserat-3-fosfat dengan energinya yang miskin ester fosfat menjadi fosfoenolpiruvat (PEP), yang memiliki potensi transfer gugus fosforil yang sangat tinggi. (Energi bebas standar hidrolisis gliserat-3-fosfat dan PEP masing-masing adalah 12,6 dan 61,9 masing-masing adalah 12,6 dan 61,9 kJ/mol). Pada langkah pertama dalam konversi ini (reaksi 8), fosfoglisarat mutase mengkatalisis konversi C-3 terfosforilasi senyawa terfosforilasi C-3 menjadi senyawa terfosforilasi C-2 melalui dua langkah siklus penambahan eliminasi.

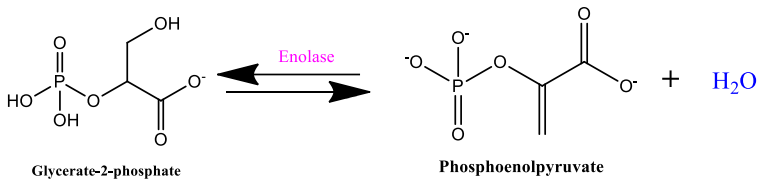


Reaksi Gliseraldehid-3-Fosfat Dehidrogenase

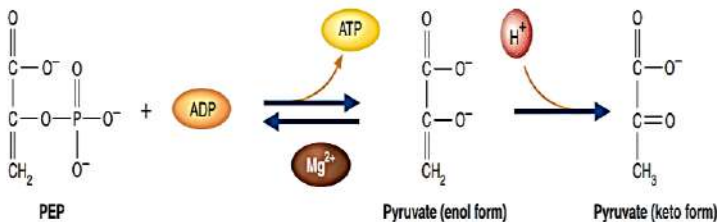
Pada langkah pertama, substrat, gliseraldehid-3-fosfat, memasuki situs aktif. Saat enzim mengkatalisis reaksi substrat dengan gugus sulfhidril di dalam situs aktif (langkah 2), substrat dioksidasi (langkah 3). NADH yang terikat secara nonkovalen ditukar dengan NAD sitoplasma (langkah 4). Pemindahan enzim oleh fosfat anorganik (langkah 5) membebaskan produk, gliserat-1, 3-bisfosfat, dengan demikian mengembalikan enzim ke bentuk aslinya.

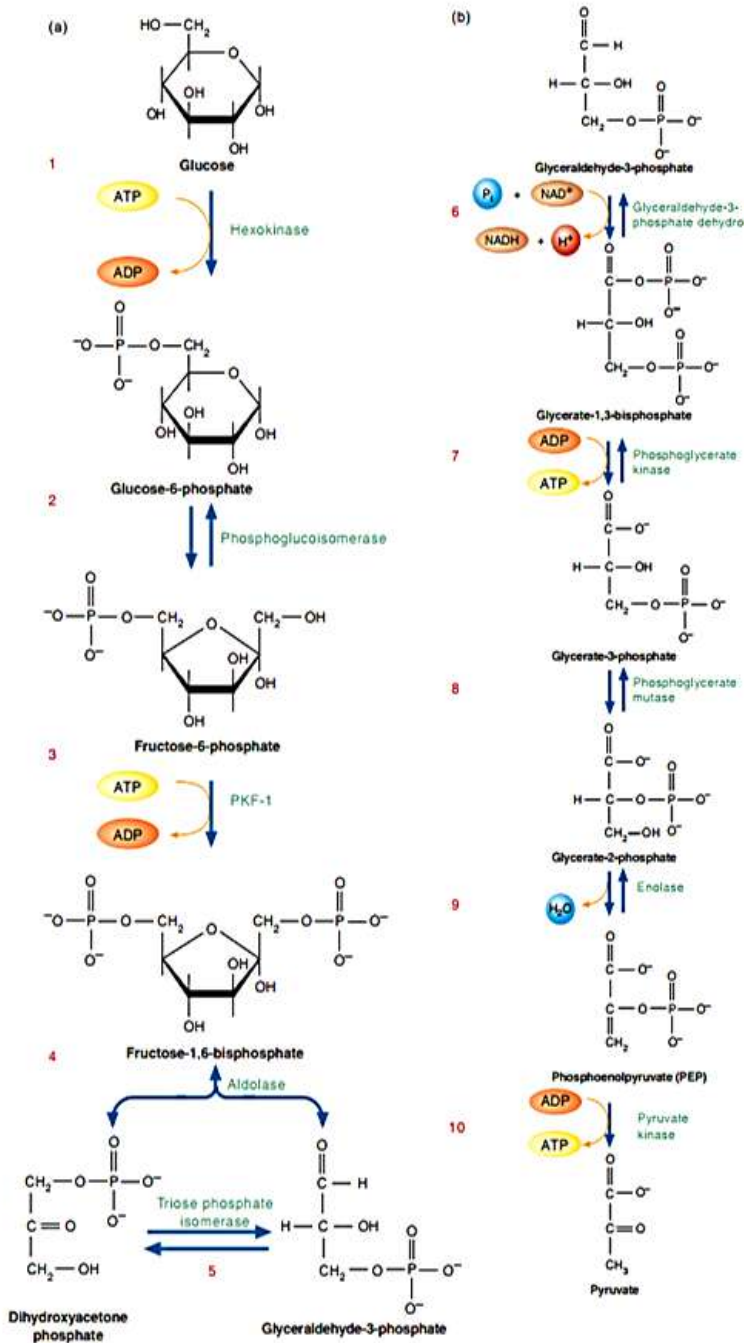


9. **Dehidrasi 2-fosfoglisarat.** Enolase mengkatalisis dehidrasi gliserat-2-fosfat untuk membentuk PEP



10. **Sintesis piruvat.** Dalam reaksi akhir glikolisis, piruvat kinase mengkatalisis transfer gugus fosforil dari PEP ke ADP. Dua molekul ATP dibentuk untuk setiap molekul glukosa.



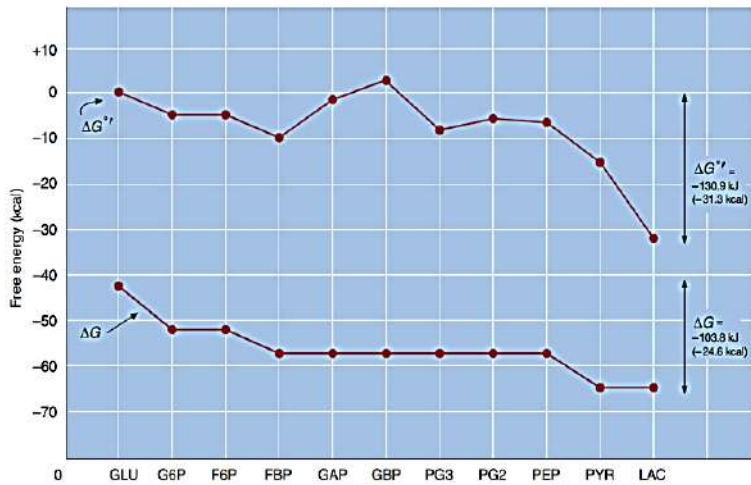


PEP diubah secara ireversibel menjadi piruvat karena dalam reaksi ini terjadi transfer gugus fosforil dari molekul dengan potensi transfer tinggi ke molekul dengan a potensi transfer yang lebih rendah - ada kehilangan energi bebas yang sangat besar. Kehilangan energi ini terkait dengan konversi spontan

(tautomerisasi) dari bentuk enol piruvat ke bentuk keto yang lebih stabil. Reaksi-reaksi glikolisis diilustrasikan pada gambar 10.

C. Energi dari Glikolisis

Selama glikolisis, energi yang dilepaskan saat glukosa dipecah menjadi piruvat adalah digabungkan ke fosforilasi ADP dengan hasil bersih 2 ATP. Namun, evaluasi perubahan energi bebas standar dari masing-masing reaksi tidak menjelaskan efisiensi jalur ini. Metode yang lebih berguna untuk mengevaluasi lebih berguna untuk mengevaluasi perubahan energi bebas memperhitungkan kondisi (misalnya, pH dan metabolit konsentrasi metabolit) di mana sel benar-benar beroperasi. Seperti yang diilustrasikan pada perubahan energi bebas yang diukur dalam sel darah merah menunjukkan bahwa hanya tiga reaksi memiliki nilai G yang secara signifikan negatif. Reaksi-reaksi ini, masing-masing dikatalisis oleh heksokinase, PFK-1, dan piruvat kinase, adalah untuk semua tujuan praktis tidak dapat diubah; yaitu, masing-masing menuju penyelesaian seperti yang tertulis.



Perubahan Energi Bebas Selama Glikolisis dalam Sel Darah Merah Perhatikan bahwa perubahan energi bebas standar (G) untuk reaksi dalam glikolisis tidak menunjukkan pola yang konsisten (atas plot). Sebaliknya, nilai energi bebas aktual (G) berdasarkan konsentrasi metabolit yang diukur dalam sel darah merah (plot bawah) dengan jelas menggambarkan mengapa reaksi 1, 3, dan 10 (konversi glukosa menjadi glukosa-6-fosfat, fruktosa-6-fosfat menjadi fruktosa-1,6-bisfosfat, dan fosfoenolpiruvat menjadi piruvat, secara berurutan) tidak dapat dibalik. Reversibilitas yang siap dari reaksi yang tersisa ditunjukkan oleh nilai G yang mendekati nol. (GLU = glukosa, G6P = glukosa-6-fosfat, F6P = fruktosa-6-fosfat, FBP = fruktosa-1,6-bisfosfat, GAP = gliseraldehida fosfat, PG3 = gliserat-3-fosfat, PG2 = gliserat-2-fosfat, PEP = fosfoenolpiruvat, PYR = piruvat, LAC = laktat) Perhatikan bahwa konversi DHAP menjadi GAP tidak dihitung dalam daftar ini, karena FBP dipecah menjadi GAP dan DHAP, yang diubah kembali menjadi GAP.

DAFTAR PUSTAKA

- Blanco, A., Blanco, G., 2017. Chapter 14 - Carbohydrate Metabolism, in: Blanco, A., Blanco, G. (Eds.), Medical Biochemistry. Academic Press, pp. 283–323. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803550-4.00014-8>
- Chandel, N.S., 2021. Carbohydrate Metabolism. Cold Spring Harb Perspect Biol 13, a040568. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a040568>
- Florkin, M., Stotz, E.H., 2014. Carbohydrate Metabolism: Comprehensive Biochemistry. Elsevier.
- Fromm, H.J., Hargrove, M.S., 2012. Carbohydrate Metabolism A: Glycolysis and Gluconeogenesis, in: Fromm, H.J., Hargrove, M. (Eds.), Essentials of Biochemistry. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 163–204. https://doi.org/10.1007/978-3-642-19624-9_8
- Miljković, M., 2009. Carbohydrate-Based Antibiotics, in: Miljkovic, M. (Ed.), Carbohydrates: Synthesis, Mechanisms, and Stereoelectronic Effects. Springer, New York, NY, pp. 469–486. https://doi.org/10.1007/978-0-387-92265-2_14
- Satyanarayana, U., Chakrapani, U., 2015. Biochemistry (with clinical concepts & case studies), 4th ed. ed. Elsevier Health Sciences APAC, New Delhi.

BAB 7 | BIOSINTESIS LIPID, STEROID, DAN MEMBRANE

Suherman, M.Si.

A. Pendahuluan

Lipid merupakan senyawa yang relatif tidak larut dalam air tetapi larut dalam pelarut nonpolar. Berbeda dengan karbohidrat atau protein yang masing-masing memiliki struktur dasar yang sama, lipid tersusun dari banyak senyawa heterogen dengan struktur berbeda (Fahy *et al.*, 2005). Setiap jenis lipid mungkin memiliki fungsinya masing-masing dalam tubuh (Lehninger *et al.*, 2005).

1. Lipid penting bagi tubuh karena perannya dalam berbagai fungsi metabolisme. Sebagai sumber energy dimana sejumlah besar energi dapat dihasilkan dan oksidasi asam lemak dalam tubuh. Asupan lipid yang berlebihan harus diimbangi dengan asupan karbohidrat, jika tidak maka akan terjadi perlemakan hati dan ketosis (penyakit/kelainan keadaan tubuh internal dan eksternal melalui pemeriksaan darah).
2. Merupakan cadangan untuk menghasilkan energi yang tersimpan di dalam tubuh, dapat diubah menjadi energi ketika tubuh kekurangan sumber energi, untuk itu lipid disimpan dalam bentuk TG dan juga fosfolipid. Untuk menghasilkan energi, TG harus terlebih dahulu dihidrolisis (peristiwa lipolisis) untuk melepaskan asam lemak, yang

- kemudian dioksidasi. Sebagai bahan penyimpan energi, trigliserida sangat cocok karena nilai kalorinya yang tinggi
3. Sebagai isolator panas: jaringan lemak sub-kutan mengurangi panas tubuh.
 4. Melindungi organ vital dari cedera mekanis: Beberapa organ penting ditutupi oleh sejenis kapsul yang terbuat dari jaringan lemak, yang mampu menyerap sebagian energi yang dihasilkan jika terjadi benturan.
 5. Merupakan penentu ciri-ciri seksual sekunder.
 6. Merupakan penyusun membran sel.

B. Metabolisme Asam Lemak

Asam lemak harus dihidrolisis dari lemak makanan (trigliserida dan fosfolipid) oleh enzim pankreas. Sebelum diserap di usus halus. Garam empedu juga harus ada dan diperlukan di usus kecil untuk memungkinkan penggabungan asam lemak dan pencernaan produk lemak lainnya ke dalam misel. Penyerapan lemak dari misel campuran terjadi di seluruh usus kecil dan efisiensi penyerapannya adalah 85–95% dalam kondisi normal (Lehninger *et al.*, 2005). Asam lemak rantai pendek dan menengah diserap langsung ke dalam darah melalui kapiler usus dan melewati vena portal. Namun, asam lemak rantai panjang tidak dilepaskan langsung ke kapiler usus. Sebaliknya, ia diserap oleh dinding lemak vili dan diisi kembali sebagai trigliserida. Trigliserida ditutupi dengan kolesterol dan protein membentuk senyawa yang disebut kilomikron (Haschke, 1978).

Kilomikron dilepaskan ke kapiler getah bening, yang kemudian disebut lakteal, yang bergabung menjadi pembuluh getah bening yang lebih besar di dalam sel. Ini diangkut melalui sistem limfatik dan saluran toraks ke tempat-tempat dekat jantung. Pada posisi ini, arteri dan vena berukuran lebih besar melalui saluran toraks membawa kilomikron ke dalam darah melalui vena subklavia kiri. Pada tahap ini, kilomikron dapat mengikat trigliserida dalam jaringan tempat asam lemak

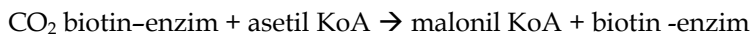
disimpan atau diubah menjadi energi (Botham, K.M, dan Mayes, 2009).

Sumber utama asam lemak yang dikonsumsi adalah trigliserida yang biasa disebut lemak. Pada manusia, lemak merupakan bagian terbesar dari makanan dan di beberapa negara atau wilayah, lemak dapat menyumbang hingga 45% asupan energi. Trigliserida terdiri dari tiga molekul asam lemak, masing-masing terhubung melalui ikatan ester ke salah satu gugus OH dari molekul gliserol (Bender & Mayes, 2018). Setelah trigliserida melewati lambung dan masuk ke usus kecil, cairan yang disebut garam empedu dikeluarkan oleh hati melalui kantong empedu dan memecah lemak menjadi misel. Enzim pankreas yang disebut lipase kemudian menghidrolisis lemak menjadi monogliserida dan asam lemak bebas. Produk monogliserida dan asam lemak bebas diserap ke dalam sel-sel yang melapisi usus kecil, di mana mereka melawan/disintesis ulang menjadi trigliserida. Trigliserida, bersama dengan lipid lainnya, kemudian disekresi oleh sel-sel ini sebagai lipoprotein. Lipoprotein adalah molekul besar dan kompleks yang diangkut dalam getah bening dan darah ke organ penerima (Murray, 2014)

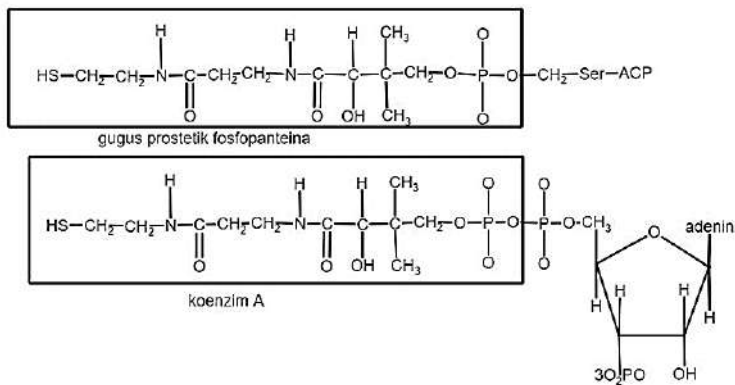
C. Biosintesis Lipid

Sintesis asam lemak sama sekali bukan kebalikan dari jalur pemecahan asam lemak, artinya pembentukan asam lemak terutama terjadi melalui jalur metabolisme lain, meskipun sebagian kecil asam lemak dihasilkan karena reaksi kebalikan dari penguraian asam lemak di dalam tubuh. mitokondria (Lehninger *et al.*, 2005). Pada dasarnya sintesis asam lemak berasal dari asetil KoA. Enzim yang berperan sebagai katalis merupakan enzim kompleks yang terdapat di sitoplasma, sedangkan enzim pendegradasi asam lemak terdapat di mitokondria. Reaksi awal adalah karboksilasi asetil koenzim A menjadi malonil koenzim A. Reaksi ini melibatkan HCO_3^- dan energi dari ATP. Pada sintesis malonil koenzim A, malonil koenzim A karboksilase mempunyai gugus prostetik biotin yang

berfungsi sebagai katalis. Reaksi pembentukan malonil koenzim A sebenarnya terdiri atas dua reaksi sebagai berikut (Murray, 2014):



Biotin berikatan dengan protein yang disebut protein pembawa karboksilbiotin. Biotin karboksilase merupakan enzim yang berperan sebagai katalis pada reaksi karboksilasi biotin. Reaksi kedua adalah transfer gugus karboksilat ke asetilkoenzim A. Katalis untuk reaksi ini adalah transkarboksilase. Telah dipelajari bahwa zat antara dalam sintesis asam lemak dihubungkan oleh protein pembawa asil (*acyl carrier protein*) atau ACP. Ikatan ini terjadi pada ujung molekul yang mengandung gugus SH, khususnya gugus fosfopantethein. Gugus ini juga terdapat pada molekul koenzim A (Bender & Mayes, 2018).

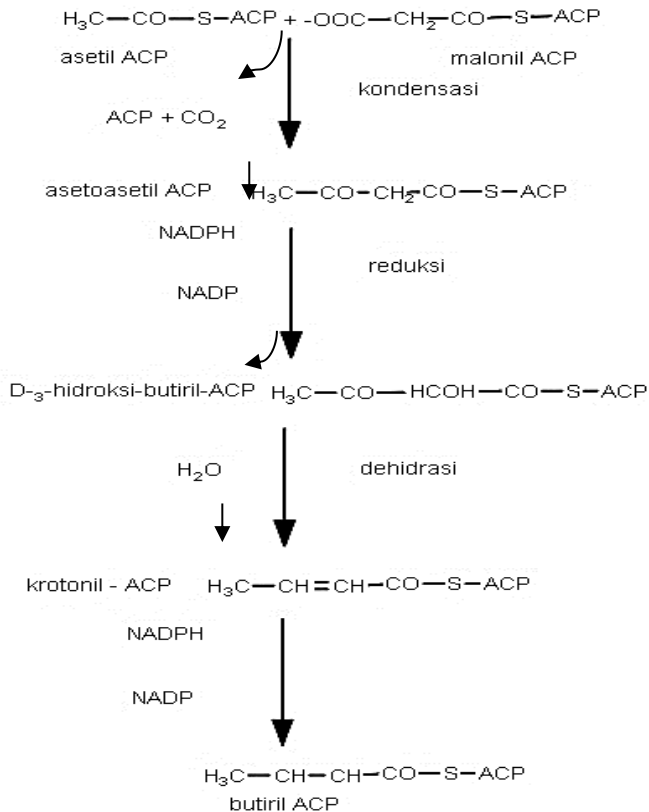


Gambar 7.1 Gugus Fosfopantetina

(Murray et al., 2018)

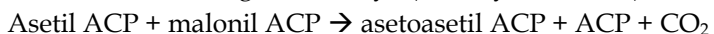
Sistem enzim yang berfungsi sebagai katalis dalam sintesis asam lemak jenuh dari asetilkoenzim A, malonilkoenzim A dan NADPH disebut asam lemak sintase dan merupakan kompleks multienzim. Langkah selanjutnya dalam sintesis asam lemak adalah langkah perluasan rantai C, yang diawali dengan

pembentukan asetil ACP dan malonil ACP, yang dikatalisis oleh asetil transasilase dan malonil transasilase. Malonil transasilase sangat spesifik, sedangkan asetil transasilase dapat menggerakkan gugus asil selain asetil, meskipun lambat (Murray *et al.*, 2018).



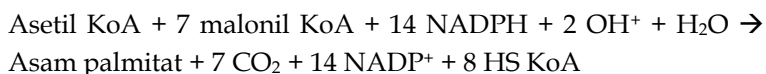
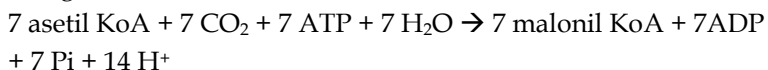
Gambar 7.2 Proses Pembentukan butiril ACP
(Murray *et al.*, 2018)

Asam lemak dengan jumlah atom karbon ganjil disintesis dari propionil ACP, asetil ACP dan malonil ACP dan bereaksi membentuk asetoasetil ACP, dengan enzim kondensasi aslimalonil ACP sebagai katalisnya (Murray *et al.*, 2018).

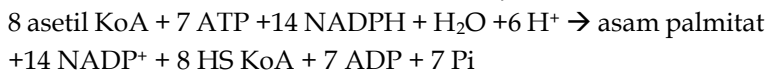


Pada reaksi kondensasi ini terbentuk senyawa yang mempunyai 4 atom karbon, dari senyawa yang mempunyai 2 atom karbon dengan senyawa yang mempunyai 3 atom karbon, maka akan terjadi pelepasan CO₂. Langkah selanjutnya adalah mereduksi gugus keton pada C nomor 3, asetoasetil ACP menjadi 3 hidroksi butiril ACP dengan katalis ketoasil ACP reduktase. 3-hidroksi butiril ACP kemudian diubah menjadi crotonyl ACP dengan menghilangkan molekul air (dehidrasi) (Gambar 7.2) (Murray *et al.*, 2018).

Enzim aktif dalam reaksi ini adalah 3-hidroksi asil ACP dehidrase. Reaksi akhir siklus pertama sintesis asam lemak adalah pembentukan butiril ACP dari crotonyl ACP dengan katalis enoil ACP reduktase. Oleh karena itu, siklus pertama perpanjangan rantai C mengubah asetilkoenzim A menjadi butiril ACP. Siklus kedua perpanjangan rantai C dimulai dengan reaksi butiril ACP dengan malonil ACP, dan seterusnya, mirip dengan reaksi siklus pertama. Jadi, setelah beberapa siklus, asam lemak terbentuk pada reaksi akhir, yaitu hidrolisis asil ACP menjadi asam lemak dan ACP (Murray *et al.*, 2018). Sebagai contoh sintesis asam palmitat mempunyai persamaan reaksi sebagai berikut:

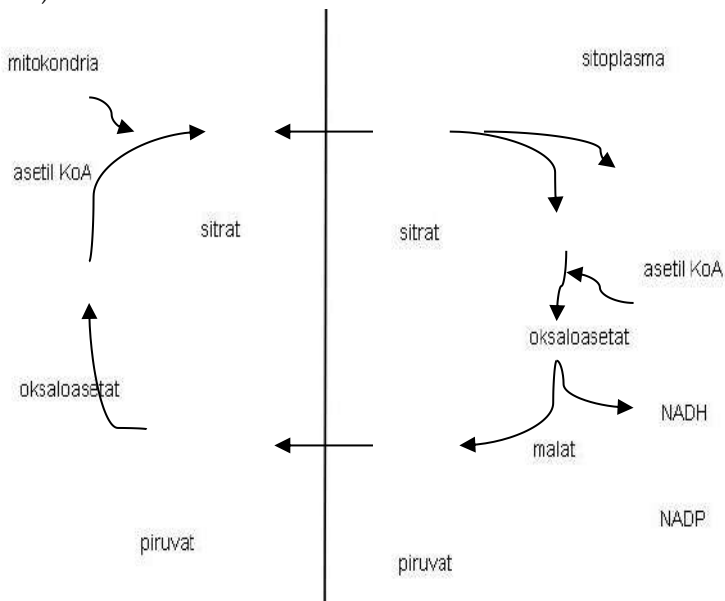


Persamaan reaksi keseluruhan menjadi:



Dari contoh di atas terlihat bahwa asam palmitat tersusun dari 8 molekul asetil KoA, 14 NADPH, dan 7 ATP. Asam palmitat diproduksi di sitoplasma, sedangkan asetil KoA terbentuk dari asam piruvat di mitokondria. Oleh karena itu, asetil KoA harus diangkut dari mitokondria ke sitoplasma. Membran mitokondria tampaknya kedap terhadap asetil KoA,

sehingga harus diubah terlebih dahulu menjadi asam sitrat agar dapat melewati membran mitokondria (Gambar 7.3) (Murray, 2014).



Gambar 7.3 Proses yang terjadi di mitokondria dan sitoplasma

(Murray et al., 2018)

Setelah mencapai sitoplasma, asetil KoA dilepaskan kembali dengan menggunakan sitrat lyase sebagai katalis (Murray, 2014).

Asam sitrat + ATP + HS KoA → asetil KoA + ADP + Pi + oksaloasetat

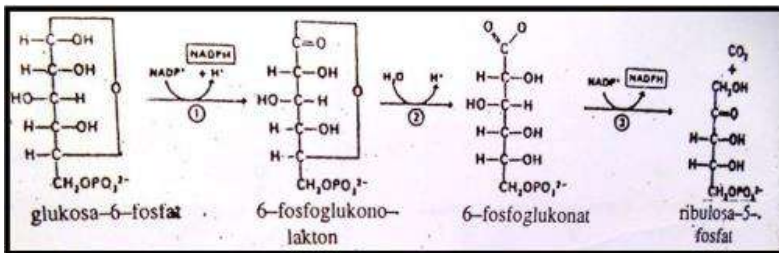
Asam oksaloasetat yang terbentuk di sitoplasma harus dikembalikan ke mitokondria. Membran mitokondria kedap terhadap asam oksaloasetat, sehingga oksaloasetat terlebih dahulu diubah menjadi piruvat melalui asam malat. Dalam reaksi ini, NADPH dihasilkan dari NADH. Pertama, asam oksaloasetat direduksi menjadi asam malat oleh NADH. Katalis untuk reaksi ini adalah malat dehidrogenase yang ditemukan di sitoplasma. Asam malat kemudian diubah menjadi asam piruvat (Murray, 2014).

Asam oksaloasetat + NADH + H⁺ → asam malat + NAD⁺

Asam piruvat yang dihasilkan dalam reaksi ini dapat memasuki mitokondria dan diubah menjadi asam oksaloasetat oleh piruvat karboksilase.

Asam piruvat + CO₂ + ATP + H₂O → asam oksaloasetat + ADP + Pi + 2 H⁺

Pemindahan molekul asetilkoenzim A dari mitokondria ke sitoplasma dapat menghasilkan molekul NADPH. Pembentukan asam palmitat memerlukan 8 molekul asetilkoenzim A, sehingga terbentuk pula 8 molekul NADPH. Dijelaskan bahwa pembentukan asam palmitat memerlukan 14 molekul NADPH (Poedjiadi & Supriyanti, 2009). Kekurangan 6 molekul NADPH diperoleh dari reaksi pembentukan ribulosa-5-fosfat dari glukosa-6-fosfat (Gambar 7.4).



Gambar 7.4 Reaksi pembentukan ribulosa 5 fosfat

(Murray et al., 2018)

Tiga molekul ribulosa 5 fosfat dapat diubah menjadi dua molekul heksosa dan satu molekul triosa dapat berpartisipasi dalam glikolisis. Beberapa ciri penting yang dapat kita amati pada sintesis asam lemak ialah (Murray et al., 2018):

1. Sintesis asam lemak terjadi pada sitoplasma, sedangkan oksidasi terjadi pada mitokondria.
2. Senyawa-senyawa antara dalam sintesis asam lemak terikat pada ACP, sedangkan pada pemecahan asam lemak, senyawa-senyawa antara terikat pada koenzim A.
3. Beberapa enzim yang bekerja sebagai katalis pada sintesis asam lemak merupakan suatu kompleks multienzim yang

disebut asam lemak sintase. Padapemecahan asam lemak tidak terdapat system multienzim.

4. Perpanjangan rantai C pada sintesis asam lemak ialah penambahan 2 atom C secara berturut-turut yang berasal dari asetil koenzim A. Adapun senyawa yang berfungsi sebagai donor unit 2 atom C ialah malonil ACP.
5. Dalam sintesis asam lemak, NADPH berfungsi sebagai reduktor.

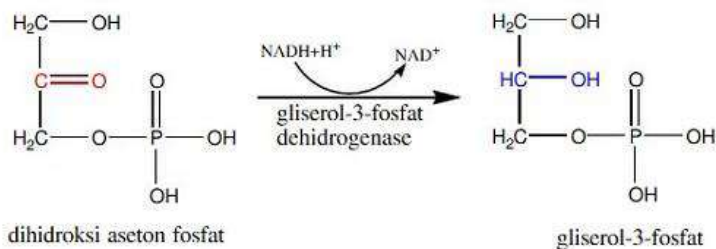
Laju biosintesis asam lemak ditentukan terutama oleh laju reaksi asetil-KoA karboksilase, yang membentuk malonil-KoA. Asetil-KoA karboksilase adalah enzim alosterik. Enzim ini hampir tidak aktif tanpa modulator aktivasi, sitrat. Ketika konsentrasi sitrat di mitokondria meningkat, molekul ini dilepaskan ke sitosol (Murray, 2014). Di dalam sitosol, sitrat memberikan sinyal alosterik yang menunjukkan bahwa siklus asam sitrat telah menerima bahan bakar yang cukup dan kelebihan asetil-KoA karboksilase menyebabkan peningkatan besar dalam laju konversi asetil-KoA menjadi malonil KoA. Sitosol sitrat merupakan sumber asetil-KoA yang dibutuhkan untuk sintesis asam lemak. Sebaliknya, ketika palmitoil-KoA diproduksi secara berlebihan, molekul ini bertindak sebagai sinyal alosterik yang menghambat asetil-KoA karboksilase. Karena asam lemak tidak dapat disimpan sendiri tetapi hanya sebagai triaglisierol, konsentrasi gliserol fosfat dapat mengontrol sintesis asam lemak (Lehninger *et al.*, 2009).

D. Biosintesis Triglisierida

Jalur metabolisme biosintesis triglisierida terdiri dari beberapa tahap, khususnya tahap pertama sintesis triglisierida adalah pembentukan gliserofosfat, dari gliserol (reaksi 1) atau dari dihidroksiaseton fosfat (reaksi 2). Reaksi 1 terjadi di hati dan ginjal dan reaksi 2 terjadi di mukosa usus dan jaringan adiposa (Hawkins, 1966). Gliserofosfat kemudian bereaksi dengan 2 mol asil koenzim A membentuk asam fosfatidat (reaksi 3). Langkah selanjutnya adalah hidrolisis asam fosfatidat dengan fosfatase sebagai katalis dan menghasilkan 1,2-diglisierida (reaksi 4).

Asilasi 1,2-digliserida ini merupakan reaksi terminal karena molekul asil koenzim A akan berikatan dengan atom C nomor 3 sehingga membentuk trigliserida (reaksi 5) (Murray, 2014).

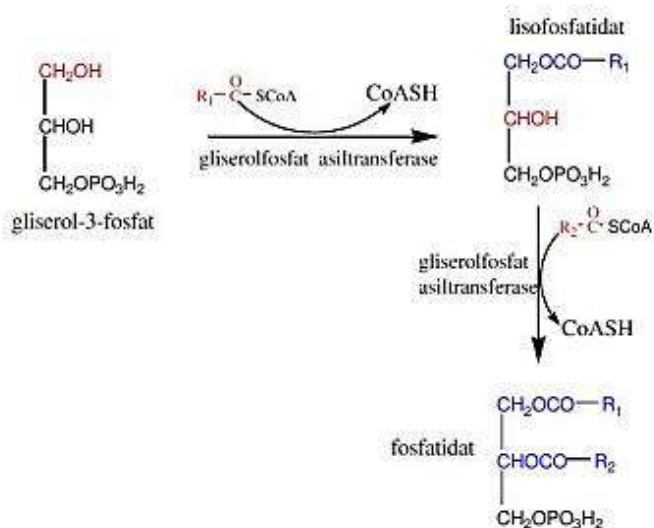
Senyawa awal biosintesis trigliserida adalah senyawa asam lemak gliserol-3-fosfat dan koenzim-A. Gliserol-3-fosfat biasanya terbentuk dari zat antara glikolisis, khususnya dihidroksiaseton fosfat, menggunakan katalis enzimatis gliserol-3-fosfat dehidrogenase yang didukung oleh sistem NAD^+/NADH sebagai Koenzim diubah menjadi L-gliserol-3-fosfat (Haschke, 1978). Berikut ini adalah proses pembentukan gliserol-3-fosfat:



Gambar 7.5 Proses pembentukan gliserol 3 fosfat

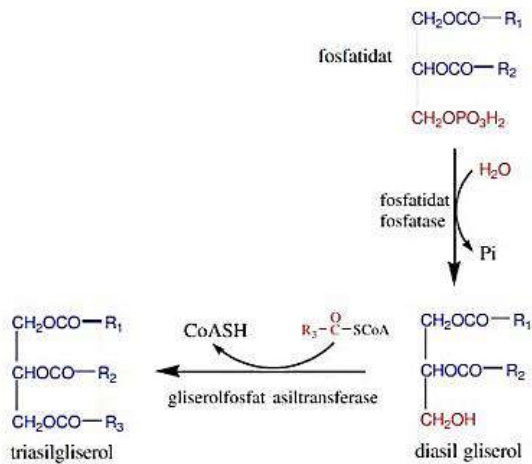
(Han & goleman, daniel; boyatzis, Richard; Mckee, 2019)

Setelah terbentuknya senyawa gliserol-3-fosfat yang dihasilkan oleh dihidroksiaseton fosfat, pembentukan triasilgliserol berlanjut dan meliputi empat tahap reaksi. Selama tahap pertama dan kedua reaksi ini, terjadi asilasi gugus hidroksil gliserol-3-fosfat. Langkah reaksi pertama menghasilkan asam lisofosforat, yang dikatalisis oleh enzim gliserolfosfat asiltransferase (Rodwell *et al.*, 2015). Dalam reaksi ini, gugus asil asam lemak pada asil asam lemak koenzim-A secara bertahap dipindahkan ke gugus hidroksil pada gliserol-3-fosfat hingga tahap reaksi kedua. Reaksi kedua ini juga dikatalisis oleh enzim gliserol asiltransferase. Jadi pada tahap reaksi kedua menghasilkan fosfatidat dan ini akan berlanjut hingga tahap reaksi berikutnya. (Fahy *et al.*, 2005). Berikut adalah tahapan reaksi pertama dan kedua pada proses biosintesis trigliserol:



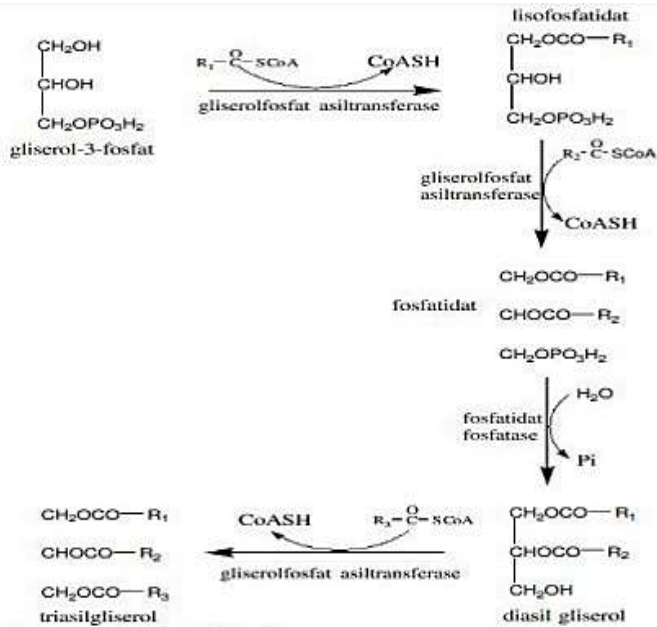
Gambar 7.6 Reaksi tahap 1 dan tahap 2 biosintesis trigliserol
(Han & goleman, daniel; boyatzis, Richard; Mckee, 2019)

Pada tahap reaksi ketiga biosintesis trigliserol, asam fosfatidat dihidrolisis oleh enzim fosfatidat fosfatase melepaskan gugus fosfat pada senyawa fosfatidat membentuk senyawa diasilgliserol. Kemudian, pada langkah reaksi akhir, diasilgliserol bereaksi dengan asam lemak asil koenzim-A dan dikatalisis oleh enzim diasilgliserol asiltransferase menghasilkan triasilgliserol (Fahy *et al.*, 2005). Berikut adalah pembentukan reaksi triasilgrliserol pada tahap ketiga dan keempat.



Gambar 7.7 Reaksi tahap 3 dan tahap 4 biosintesis trigliserol
(Han & goleman, daniel; boyatzis, Richard; Mckee, 2019)

Sehingga keseluruhan tahap reaksi pada pembentukan triasilgliserida dapat dituliskan sebagai berikut:



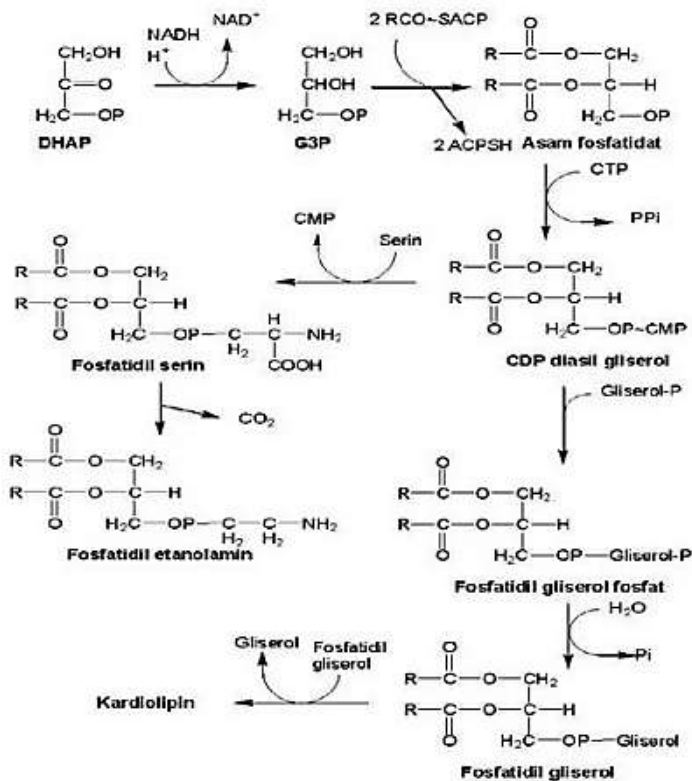
Gambar 7.8 Reaksi pembentukan triasilgliserida
(Murray et al., 2018)

E. Biosintesis Membran Lipid - fosfolipid

Fosfolipid merupakan komponen utama penyusun membran bilayer. Membran lipid bersifat amfipatik karena salah satu ujungnya bersifat hidrofobik dan ujung lainnya bersifat hidrofilik. Pada gliserofosfolipid dan beberapa sphingolipid, molekul polar dihubungkan dengan gugus hidrofobik melalui ikatan fosfodiester. Gliserofosfolipid atau fosfogliserida adalah lipid membran yang mengandung dua jenis asam lemak yang membentuk senyawa ester dengan karbon satu dan dua dalam gliserol. Karbon ketiga gliserol dihubungkan dengan gugus fosfor yang sangat polar melalui ikatan fosfodiester. Secara umum gliserofosfolipid mengandung asam lemak C16 atau C18 jenuh pada C-1 gliserol dan asam lemak C18 atau C20 tak jenuh pada C-2 gliserol (Panini, 2019).

Biosintesis fosfolipid dimulai dengan reduksi dihidroksiaseton fosfat (senyawa perantara dalam glikolisis) menjadi gliseraldehida 3-fosfat (G3P). Dua molekul asil ACP mentransfer gugus asam lemak ke G3P untuk menghasilkan asam fosfatidat. Reaksi ini dikatalisis oleh gliseraldehida 3-fosfat asil transferase. Asam fosfatidat adalah fosfolipid pertama yang diproduksi. Asam fosfatidat kemudian dimetabolisme menjadi turunan fosfolipid lainnya, misalnya fosfatidilserin, fosfatidiletanolamin, dan kardiolipin. Asam fosfatidat kemudian bereaksi dengan sitidin trifosfat (CTP) menghasilkan sitidin difosfat, diasilgliserol, dan pirofosfat. Reaksi ini dikatalisis oleh sitidin difosfat digliserida sintase. Penambahan sistein ke sitidin difosfat diasilgliserol menghasilkan fosfatidilserin. Reaksi ini dikatalisis oleh fosfatidilserin sintase (Han & goleman, daniel; boyatzis, Richard; Mckee, 2019). Fosfatidilserin dekarboksilase dekarboksilat fosfatidilserin menghasilkan fosfatidiletanolamin. Secara terpisah, citidine diphosphate diacylglycerol bereaksi dengan gliserol fosfat menghasilkan fosfatidilgliserol fosfat. Reaksi ini dikatalisis oleh fosfatidil gliserol fosfat sintase. Hidrolisis fosfatidilgliserol fosfat menghasilkan fosfatidilgliserol (dan melepaskan fosfat). Reaksi ini dikatalisis oleh fosfatidil gliserol fosfat fosfatase. Dua molekul fosfatidil fosfat bereaksi

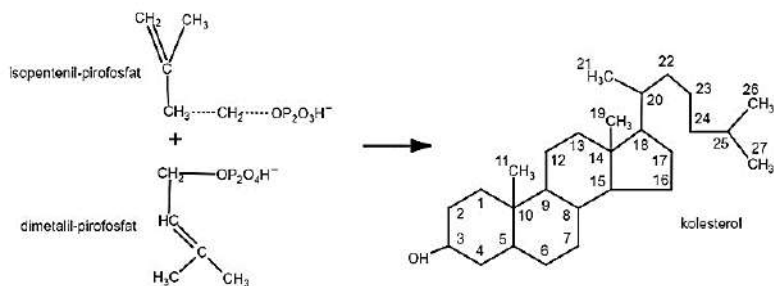
menghasilkan kardiolipin (difosfatidil gliserol). Reaksi ini dikatalisis kardiolipin sintase (Poedjiadi & Supriyanti, 2009).



Gambar 7.9 Reaksi pembentukan fosgliserida
(Murray et al., 2017)

F. Biosintesis Steroid

Pada dasarnya kolesterol disintesis dari asetilkoenzim A melalui beberapa tahap reaksi. Secara umum dapat dikatakan bahwa asetilkoenzim A diubah menjadi isopentenil pirofosfat dan dimetil pirofosfat melalui beberapa reaksi yang melibatkan beberapa enzim. Selain itu, isopentenil pirofosfat dan dimetil pirofosfat bereaksi membentuk kolesterol (Hawkins, 1966). Pembentukan kolesterol juga terjadi melalui beberapa reaksi yang membentuk senyawa antara, khususnya geranyl pirofosfat, squalene, dan lanosterol. (Gambar 7.10).

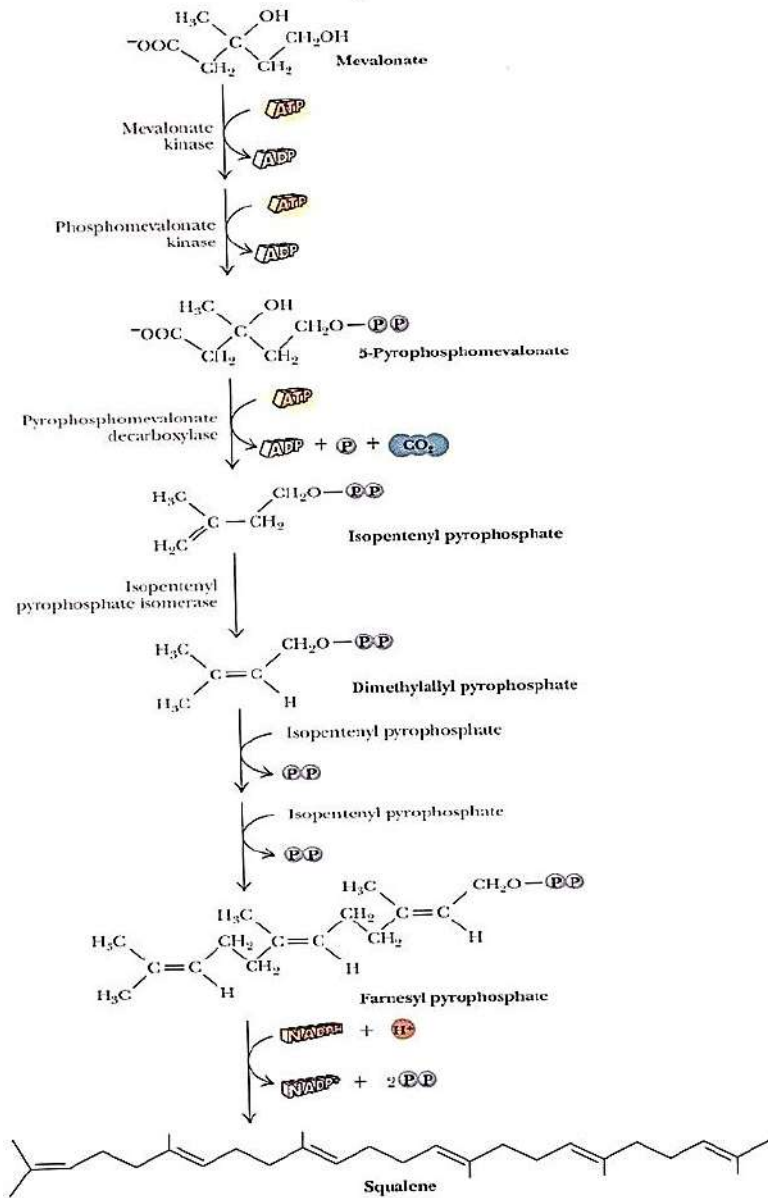


Gambar 7.10 Pembentukan Kolesterol

(Rodwell et al., 2015)

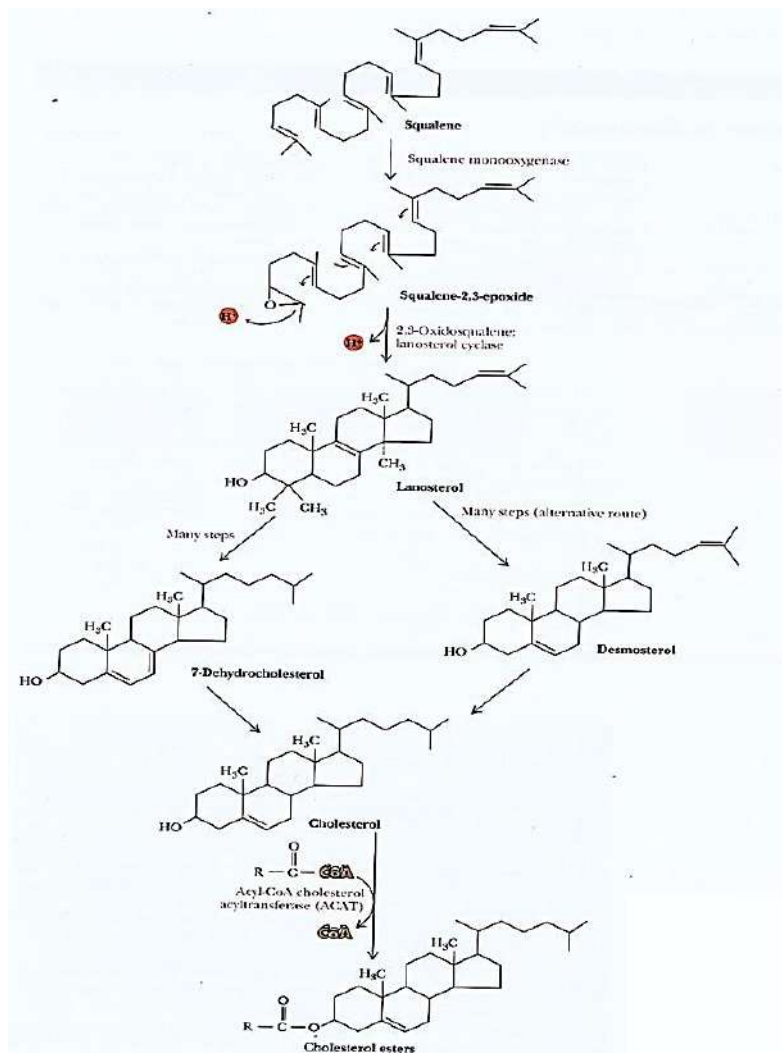
Menurut Murray, (2014) terdapat 5 tahap biosintesis kolesterol sebagai berikut :

1. Biosintesis mevalonat tahap 1: HMG-CoA (3-hidroksi-3-metilglutaril CoA) dibentuk melalui reaksi yang digunakan di mitokondria untuk membentuk badan keton. Namun karena sintesis kolesterol terjadi di luar mitokondria, kedua jalur ini berbeda. Awalnya, dua molekul asetil-KoA bergabung membentuk asetoasetil-KoA yang dikatalisis oleh tiolase sitosol. Asetoasetil-KoA mengalami kondensasi dengan molekul asetoasetil KoA lain yang dikatalisis oleh HMG-CoA sintase untuk membentuk HMG-CoA, yang direduksi menjadi mevalonat oleh NADPH dan dikatalisis oleh HMG-CoA reduktase. Ini adalah langkah kunci dalam mengatur jalur sintesis kolesterol dan merupakan tempat kerja kelompok obat penurun kolesterol yang paling efektif, khususnya inhibitor HMG-CoA reduktase (statin). (lihat gambar 8.11.).



Gambar 7.12 Terbentuknya unit isoprenoid aktif, isopentenil dipospat
(Nelson, 2004)

3. Tahap 3: Enam unit isoprenoid membentuk squalene: Isopentenil difosfat mengalami isomerisasi dengan menggerakkan ikatan rangkap membentuk dimetilallyl difosfat, yang kemudian bergabung dengan molekul isopentenil difosfat lain untuk membentuk zat antara geranyl difosfat 10-karbon. Kondensasi lebih lanjut dengan isopentenil difosfat membentuk farnesil difosfat. Dua molekul farnesil difosfat bergabung pada ujung difosfat membentuk squalene. Awalnya, firofosfat anorganik dihilangkan, membentuk presqualene difosfat, yang kemudian direduksi oleh NADPH dengan penghilangan molekul pirofosfat anorganik lainnya. (lihat gambar 8.12)
4. Tahap 4 – pembentukan lanosterol: Squalene dapat melipat membentuk struktur yang sangat mirip dengan inti steroid. Sebelum penutupan cincin, squalene diubah menjadi squalene 2,3-epoksida oleh enzim oksidase fungsi campuran, squalene epoksidase di retikulum endoplasma. Gugus metil di C14 ditransfer ke C13 dan gugus metil di C8 ke C14. Ketika siklisasi terjadi, ia dikatalisis oleh oksidosqualena: lanosterol siklase (Lihat Gambar 7.13)
5. Tahap 5 – pembentukan kolesterol: Pembentukan kolesterol dari lanosterol terjadi di membran retikulum endoplasma dan melibatkan metabolisme pada tingkat inti dan rantai samping steroid. Gugus metil pada C14 dan C4 dihilangkan membentuk 14-desmetil lanosterol dan kemudian zymostol. Ikatan rangkap pada C8-C9 kemudian ditransfer ke C5-C6 dalam dua langkah, membentuk desmosterol. Akhirnya, ikatan rangkap pada rantai samping berkurang sehingga menghasilkan kolesterol (lihat Gambar 8.13). Laju pembentukan kolesterol dipengaruhi oleh konsentrasi kolesterol yang sudah ada di dalam tubuh. Jika kolesterol dalam tubuh cukup, maka kolesterol akan menghambat reaksi pembentukannya sendiri (feedback inhibisi). Sebaliknya, jika kadar kolesterol rendah akibat puasa, maka laju pembentukan kolesterol pun meningkat.



Gambar 7.13 Pembentukan Kolesterol
(Botham & Mayes, 2006)

DAFTAR PUSTAKA

- Bender, D. A., & Mayes, P. A. (2018). Harper's Illustrated Biochemistry, Thirty-first Edition. In *Harper's Illustrated Biochemistry*.
- Botham, K.M, dan Mayes, P. A. (2009). Sintesis, Transpor, & Ekskresi Kolesterol. In: Murray R.K, Granner D.K, dan Rodwell, V.W. Biokimia Harper. In *EGC*.
- Botham, K. M., & Mayes, P. (2006). Sintesis, Transport dan Ekskresi Kolesterol. In *Biokimia Harper*.
- Fahy, E., Subramaniam, S., Brown, H. A., Glass, C. K., Merrill, A. H., Murphy, R. C., Raetz, C. R. H., Russell, D. W., Seyama, Y., Shaw, W., Shimizu, T., Spener, F., Van Meer, G., VanNieuwenhze, M. S., White, S. H., Witztum, J. L., & Dennis, E. A. (2005). A comprehensive classification system for lipids. *Journal of Lipid Research*, 46(5). <https://doi.org/10.1194/jlr.E400004-JLR200>
- Han, E. S., & goleman, daniel; boyatzis, Richard; Mckee, A. (2019). Illustrated Biochemistry [Harper]. In *Journal of Chemical Information and Modeling* (Vol. 53, Issue 9).
- Haschke, R. H. (1978). Review of Physiological Chemistry. *Anesthesiology*, 48(2). <https://doi.org/10.1097/00000542-197802000-00031>
- Hawkins, J. D. (1966). Book Review: Review of Physiological Chemistry. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 59(5). <https://doi.org/10.1177/003591576605900556>
- Lehninger, A. L., Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2005). Lehninger Principles of Biochemistry. In *The American Journal of the Medical Sciences*.

- Lehninger, A. L., Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2009). Principles of Biochemistry Lehninger Sixth edition. In *Principles of Biochemistry*.
- Murray, R. K. (2014). Biokimia Harper Edisi 27. In *Igarss 2014* (Issue 1).
- Murray, R. K., Bender, D. A., Botham, K. M., Kennelly, P. J., Rodwell, V. W., & P. Anthony Weil, P. (2017). Harper's biochemistry 30th edition. In *Biochemical Education*.
- Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A., & Rodwell, V. W. (2018). Harper's Illustrated Biochemistry (31st Edition). In *Biochemical Education* (Vol. 32, Issue 1).
- Nelson, D. and M. M. C. (2004). Lehninger Principles of Biochemistry (4th ed.). In *Biochemistry and Molecular Biology Education* (Vol. 33, Issue 1).
- Panini, S. (2019). Medical Biochemistry - An Illustrated Review. In *Medical Biochemistry - An Illustrated Review*. <https://doi.org/10.1055/b-005-148906>
- Poedjiadi, & Supriyanti. (2009). Dasar-Dasar Biokimia Edisi Revisi. In *UI PRESS*.
- Rodwell, V. W., Bender, D. A., Botham, K. M., Kennelly, P. J., & Weil, A. P. (2015). Harper's Illustrated Biochemistry, 30th Ed. In *Harper's Illustrated Biochemistry*.

BAB 8

KINETIKA ENZIM

Marius Agung Sasmita Jati, S.Si., M.Sc.

A. Definisi kinetika Enzim dan Peran Enzim Dalam Biokimia

Enzim tergolong dalam katalisator biologis yang berfungsi untuk menurunkan energi aktivasi tanpa terlibat bereaksi dengan reaktannya, dalam hal ini enzim setelah membantu reaksi kimia tidak kehilangan sifat fisika maupun kimianya serta dapat digunakan lagi. Enzim tergolong senyawa yang spesifik dan bersifat inert. Pasangan enzim disebut sebagai substrat. Substrat inilah yang disebut dengan reaktan. Enzim merupakan suatu biomolekul yang terdapat pada semua makhluk hidup yang mempunyai peranan penting dalam aktivitasnya.

Kinetika enzim adalah ilmu yang mempelajari kecepatan reaksi enzim dan faktor-faktor yang mempengaruhinya. Pada sub bab ini, kita akan membahas mengenai definisi enzim dan peran enzim dalam proses biokimia yang terjadi dalam tubuh makhluk hidup. Enzim merupakan senyawa dengan berat molekul tinggi yang secara dominan terdiri dari rantai asam amino yang terhubung satu sama lain melalui ikatan peptida. Mayoritas enzim merupakan molekul protein, walaupun ada beberapa enzim terbuat dari RNA yang disebut sebagai ribozim. Banyak dari enzim memerlukan senyawa lain, selain substrat yaitu disebut sebagai kofaktor. Kofaktor merupakan senyawa non protein yang dapat melaksanakan fungsi katalitik. Kofaktor

dapat berupa logam atau senyawa organik nonprotein yang spesifik. Ikatan kimia antar enzim dan kofaktor ada macam jenis yaitu kuat dan lemah. Beberapa enzim yang perlu kofaktor dan harus mengikat kofaktornya lebih dahulu sebelum melakukan proses biokatalisis. Kinetika enzim berkaitan dengan pengaruh enzim pada laju reaksi biokimia yang terjadi pada makhluk hidup.

Holoenzim merupakan sebuah apoenzim bersama dengan kofaktornya; apoenzim adalah aktivasi enzim yang tidak aktif dan memerlukan kofaktor. Apoenzim merupakan bagian paling dominan dalam struktur enzim. Apoenzim bersifat labil dan mudah dipengaruhi oleh perubahan suhu, pH dan tidak tahan panas. Terdapat gugus prostetik yang terdiri dari ion anorganik dan ion organik kompleks. Ion anorganik dalam gugus prostetik disebut kofaktor, sedangkan fungsi kofaktor ialah subkatalis yang mampu meningkatkan kerja enzim. Ion organik yang berada di dalam gugus prostetik disebut koenzim, yang berfungsi untuk mentransfer zat kimia dari satu enzim ke enzim lain.

B. Sejarah Perkembangan Studi Kinetika Enzim

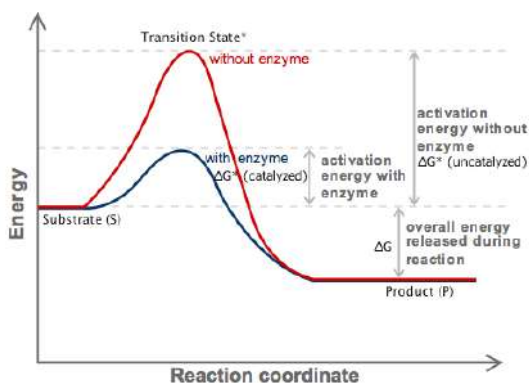
Sejarah penelitian mengenai kinetika enzim adalah cakupan yang lama hingga saat ini pun masih dipelajari, hal ini disebabkan enzim telah terbukti membantu reaksi-reaksi kimia dalam tubuh maupun dalam sel. Penemuan pertama enzim dimulai sejak abad ke 19 oleh ilmuwan Jöns Jacob Berzelius dan Justus von Liebig telah berhasil mengidentifikasi adanya zat-zat di dalam tubuh yang berperan membantu reaksi kimia dalam tubuh. Awal mula masih belum disebut sebagai enzim tetapi masih disebut sebagai zat fermentasi. Selanjutnya Louis Pasteur (1822-1895) telah menemukan organisme yang dapat mempercepat reaksi kimia yang menghasilkan alkohol dalam proses fermentasi alkohol. Penemuan dari Louis Pasteur ini merupakan konsep dasar dalam memahami katalisis enzimatis.

Konsep fermentasi maupun mikroorganisme disanggah oleh Eduard Buchner (1860-1917) pada tahun 1897 telah membuktikan tanpa kehadiran sel ragi suatu zat yang dapat bertanggung jawab atas reaksi kimia yang terjadi. Konsep inilah kemudian dibuktikan lagi oleh James Sumner (1887-1955) Pada tahun 1926 telah berhasil mengekstrak enzim pertama kali, yaitu urease, dari umbi kentang dan telah membuktikan bahwa enzim adalah protein murni.

Penelitian enzim berlanjut hingga kini terdapat pemodelan enzim dengan substrat sebagai kunci dan gembok yang dikemukakan oleh Daniel Koshland (1920-2007) selain pemodelan Lock and Key juga diusulkan suatu pemodelan induktif (induced fit) untuk menjelaskan interaksi antara enzim dan substrat.

C. Mekanisme Reaksi Enzim

Konsep dasar sebuah enzim adalah enzim bekerja dengan menurunkan energi aktivasi (E_a atau ΔG^*) untuk sebuah reaksi kimia. Hal ini sering kali disebut meningkatkan laju reaksi. Enzim menurunkan energi aktivasi bebas Gibbs, namun enzim tersebut tidak berpengaruh pada energi bebas reaksi. Hal yang lebih mudah dijelaskan adalah dengan menurunnya energi aktivasi akan lebih mudah bagi suatu reaksi kimia mencapai produk. Gambar 8.1 menjelaskan konsep ini.



Gambar 8.1 Grafik hubungan antar energi dan waktu reaksi
(Prasad, n.d.)

Dari Gambar 8.1 terlihat bahwa laju reaksi sebenarnya sama, namun hanya karena energi aktivasinya turun maka reaksi jauh lebih mudah terjadi (Hammond, 1958). Dan dapat kita simpulkan :

1. Katalisator menurunkan energi aktivasi Gibbs dengan menyediakan tingkat energi berbeda dengan mekanisme reaksi yang sama. Mekanisme tersebut berlaku untuk arah maju dan reaksi balik.
2. Katalisator membentuk zat intermediet (pada saat steady state) dengan reaktan pada awal mekanisme dan berubah pada tahap pembentukan produk.
3. Katalisator tidak dapat merubah entalpi atau energi Gibbs reaktan dan produk. Katalis dapat meningkatkan laju mendekati keseimbangan, namun tidak dapat merubah konstanta kesetimbangan termodinamika.

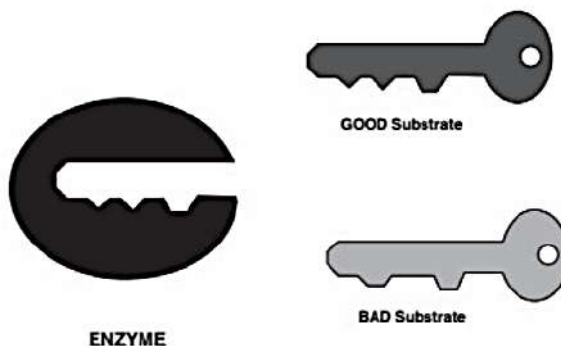
Jika enzim dikatakan meningkatkan laju reaksi maka yang harus ditinjau adalah faktor-faktor yang mempengaruhinya, diantaranya:

1. Konsentrasi enzim
Semakin banyak enzim maka reaksi semakin cepat terjadi
2. Konsentrasi substrat
Semakin banyak substrat maka reaksi semakin lambat terjadi
3. pH
Perlu diperhatikan bahwa enzim harus bekerja pada pH fisiologis agar dapat optimum bekerja
4. Suhu
Suhu optimal yaitu suhu badan suatu organisme agar enzim dapat bekerja
5. Inhibitor
Adanya inhibitor mengakibatkan kerja enzim dapat terkontrol dengan baik

Mekanisme kerja enzim dapat diilustrasikan dengan 2 pemodelan yang saat menjadi acuan dalam pembelajaran mengenai enzim. Dua pemodelan tersebut adalah :

1. Pemodelan Lock and key

Situs aktif pada enzim akan berinteraksi secara spesifik dengan substrat tertentu. Dalam hal ini enzim hanya dikhususkan pada suatu metabolisme atau reaksi tertentu saja. Beda reaksi, beda enzim. Pemodelan ini diusulkan oleh Emil Fisher.

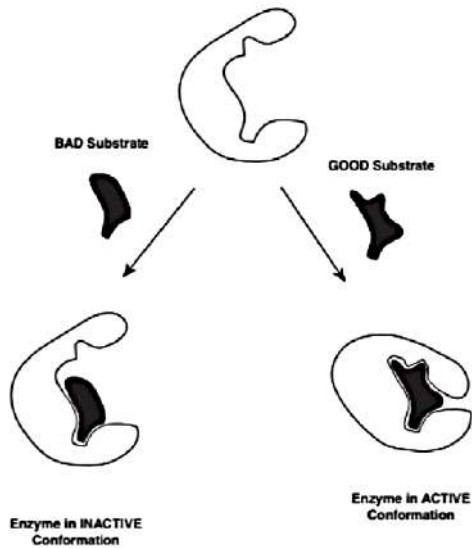


Gambar 8.2 Pemodelan Lock and Key

(Wahyuni, 2017)

2. Pemodelan Induced Fit

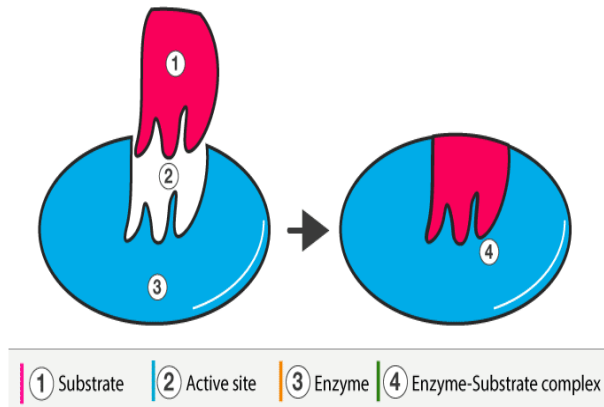
Pemodelan Induced Fit ini sebagai bentuk pengembangan dari pemodelan Lock and Key. Dalam pemodelan ini substrat yang ada mampu melakukan perubahan konformasi pada situs aktif enzim, ditunjukkan pada Gambar 8.3. Pemodelan ini diusulkan oleh Daniel Koshland.



Gambar 8.3 Pemodelan Induced Fit

(Wahyuni, 2017)

Konsep substrat, produk, dan pusat aktif enzim dapat diterangkan pada Gambar 8.4 sebagai berikut :



© Byjus.com

Gambar 8.4 Gambar Simulasi Mekanisme Reaksi Enzim

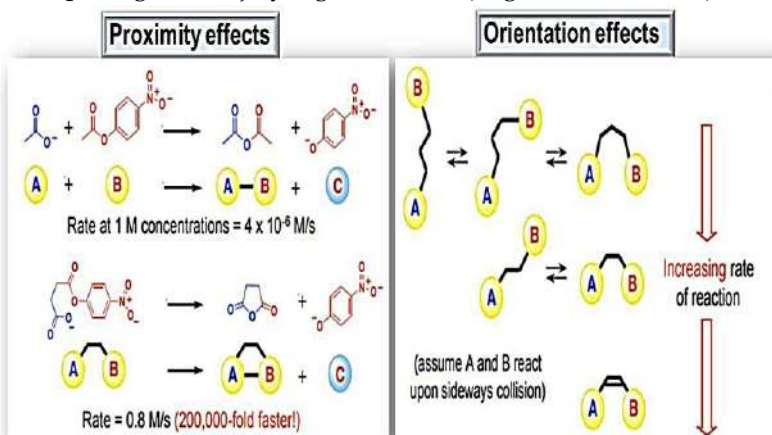
(BYJU'S, n.d.)

Mekanisme kerja enzim yaitu mengkatalisis reaksi kimia yang terjadi, dengan interaksi awal berupa pengikatan substrat dengan sisi aktif dari enzim. Sisi aktif ini adalah ruang atau daerah yang spesifik berinteraksi langsung dengan substrat.

Terdapat 4 kemungkinan mekanisme kerja enzim yaitu :

1. Katalisasi berdasar pada Orientasi dan Kedekatan (Orientation and Proximity)

Efek kedekatan (Proximity) ini memberikan gambaran mengenai orientasi dan mobilitas molekul substrat sewaktu berikatan dengan situs aktif enzim, dan dapat dengan mudah diamati melalui membandingkan reaksi antar dan intramolekul yang setara. Efek kedekatan dan orientasi ini serupa atau mirip dengan peningkatan konsentrasi reagen dan menyediakan karakter reaksi intramolekul dengan peningkatan laju yang lebih besar (Page & Jencks, 1971).



Gambar 8.5 Ilustrasi mengenai efek Orientasi dan Kedekatan
(Enzyme, n.d.)

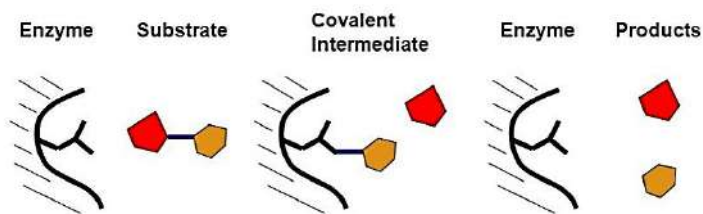
2. Katalisasi melibatkan asam dan basa

Katalisasi yang melibatkan peranan asam basa merupakan jenis katalisis heterogen yang katalisnya berupa spesies asam atau basa. Pada katalisasi jenis ini, reaksi dipercepat dengan keberadaan asam atau basa. Mekanisme

jenis ini melibatkan pembentukan senyawa intermediet antara asam atau basa dan reaktan.

3. Katalisasi Kovalen

Katalisis kovalen terjadi ketika substrat membentuk ikatan kovalen yang bersifat sementara dengan enzim selama reaksi katalitik berlangsung. Enzim mengandung gugus aktif, yaitu gugus nukleofilik atau gugus elektrofilik, yang bereaksi dengan substrat melalui reaksi nukleofilik atau elektrofilik. Molekul enzim bersifat kurang elektrofil, tetapi katalisis elektrofilik ini terjadi pada enzim yang rantainya mengandung logam atau disebut gugus prostetik yang bertindak sebagai penarik elektron selama katalisis terjadi. Ketiadaan muatan dalam reaksi selama keadaan transisi berlangsung, akan mempercepat reaksi hidrolisis.



Gambar 8.6 Ilustrasi mengenai Katalisasi Kovalen
(Enzyme, 2020)

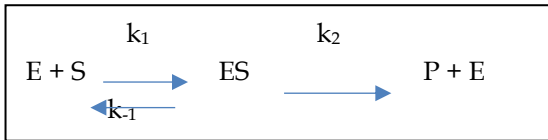
4. Katalisasi Regangan Ikatan (Bond Strain)

Konsep ini afinitas enzim untuk menuju keadaan intermediet akan cenderung lebih besar terhadap substratnya. Hal ini akan menginduksi penataulangan struktur pada bagian substrat yang mengakibatkan pembentukan konformasi dengan posisi yang lebih dekat dengan enzim (<https://www.chemurope.com>). Hal ini juga mengakibatkan menurunnya perbedaan energi bebas Gibbs antara substrat dan keadaan intermedietnya yang nantinya mengkatalisis reaksi yang terjadi. Keadaan ini merupakan efek destabilisasi keadaan dasar yang memungkinkan terjadi daripada efek stabilisasi keadaan dasar (Page & Jencks, 1971; Warshel & Levitt, 2006), yang kemudian enzim akan lebih

leluasa dan tidak dapat melakukan efek regangan (Warshel & Levitt, 1976).

D. Kinetika Reaksi Enzim

Reaksi enzim secara umum adalah sebagai berikut :



Laju pembentukan produk dapat disamakan dengan laju berkurangnya konsentrasi [ES] terhadap perubahan waktu, dapat ditulis sebagai berikut :

$$v_0 = \frac{d[P]}{dt} = k_2[ES]$$

k_1 adalah konstanta laju pembentukan [ES] sedangkan k_{-1} dan k_2 adalah konstanta laju pengurangan [ES], maka laju pembentukan [ES] adalah

$$[ES] = k_1 \cdot [E] \cdot [S]$$

Sedangkan laju pengurangan [ES] adalah

$$[ES] = k_{-1}[ES] + k_2[ES]$$

Pada keadaan konstan (*steady state*) terdapat hubungan persamaan laju reaksi, yaitu :

Laju pembentukan [ES] = laju pengurangan [ES]

$$k_1 \cdot [E] \cdot [S] = k_{-1}[ES] + k_2[ES]$$

Sehingga didapatkan,

$$\frac{(k_{-1} + k_2)}{k_1} = \frac{[E] \cdot [S]}{[ES]}$$

Michaelis dan Menten (1913) memperkirakan bahwa $k_{-1} \gg k_2$, Km adalah konstanta Michaelis-Menten, sehingga

$$Km = \frac{(k_{-1} + k_2)}{k_1} = \frac{[E] \cdot [S]}{[ES]}$$

maka

$$K_m = \frac{[E] \cdot [S]}{[ES]}$$

Dari persamaan akhir tersebut dapat dilakukan untuk mencari laju reaksi maksimal, dengan catatan bahwa enzim yang sudah berinteraksi dapat ditemukan kembali, yaitu :

$$[E] = [E_0] - [ES]$$

Dan disubstitusikan pada persamaan

$$K_m = \frac{[E] \cdot [S]}{[ES]}$$

Didapatkan,

$$K_m = \frac{([E_0] - [ES]) \cdot [S]}{[ES]}$$

Sehingga,

$$[ES] = \frac{[E_0] \cdot [S]}{K_m + [S]}$$

$$v_0 = [ES] = \frac{[E_0] \cdot [S]}{K_m + [S]}$$

Disubstitusikan pada persamaan

$$v_0 = \frac{d[P]}{dt} = k_2[ES]$$

Didapatkan

$$v_0 = \frac{d[P]}{dt} = \frac{k_2[E_0] \cdot [S]}{K_m + [S]}$$

Pada konsentrasi substrat terkecil terjadi $[S] \lll K_m$ sehingga persamaan diatas menjadi

$$v_0 = \frac{d[P]}{dt} = \frac{k_2[E_0] \cdot [S]}{K_m}$$

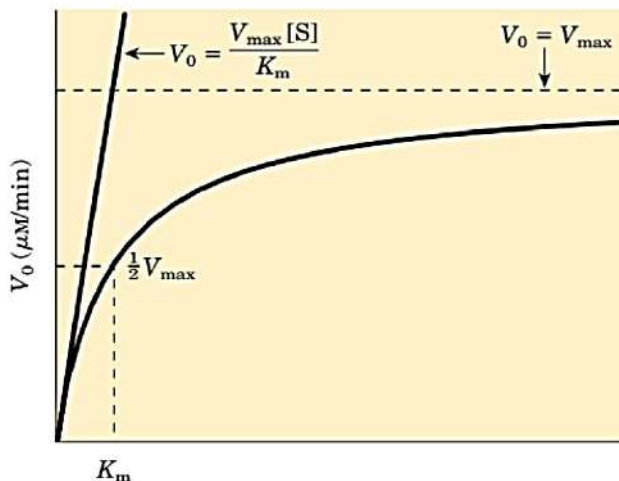
Persamaan tersebut menjadi persamaan reaksi orde dua, yangmana orde satu dalam $[E_0]$ dan orde satunya dalam $[S]$, hal ini mengakibatkan hubungan linear pada awal reaksi. Pada konsentrasi substrat tertinggi, $[S] \gg \gg K_m$ (Hammond, 1958), dapat ditulis sebagai berikut

$$v_0 = \frac{d[P]}{dt} = k_2 \cdot [E_0]$$

Menjadi

$$v_{max} = k_2 \cdot [E_0]$$

Dari persamaan yang sudah dibahas diatas dapat diilustrasikan pada Gambar 8.7.



Gambar 8.7 Kurva representasi Hukum Michaelis-Menten
(Cox & Nelson, 2000)

Persamaan laju reaksi enzim oleh Michaelis-Menten dapat diubah menjadi suatu persamaan linier untuk memudahkan pemakaiannya untuk data eksperimen yang telah dilakukan.

Dari persamaan

$$v_0 = \frac{v_{\max} \cdot [S]}{K_m + [S]}$$

Meniru bentuk

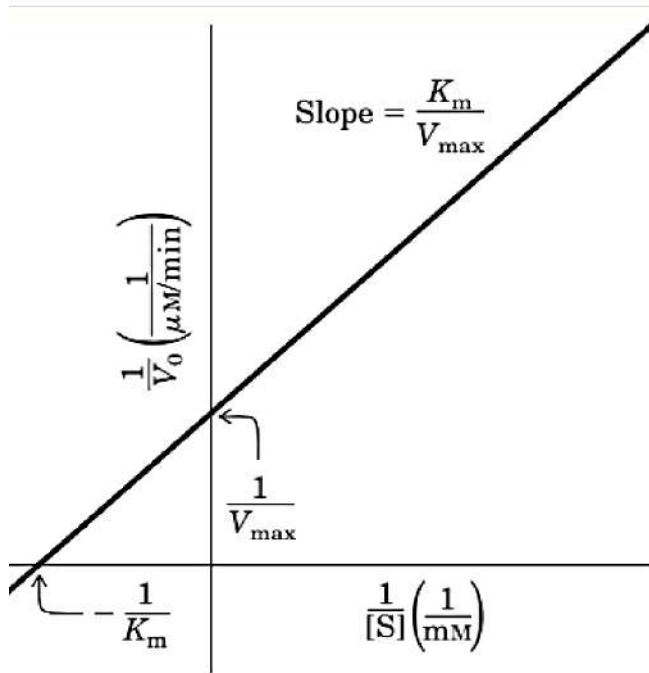
$$y = mx + c$$

Dengan diubah menjadi persamaan Lineweaver-Burk menjadi :

$$\frac{1}{v_0} = \frac{K_m}{v_{\max}} \cdot \frac{1}{[S]} + \frac{1}{v_{\max}}$$

Dengan $y = \frac{1}{v_0}$ dan $x = \frac{1}{[S]}$

Aplikasi tersebut dapat ditunjukkan pada kurva dalam Gambar 8.8.



Gambar 8.8 Penerapan hubungan linear dari persamaan laju reaksi Michaelis Menten

(Berg et al., 2004; Cox & Nelson, 2000)

DAFTAR PUSTAKA

- Berg, J., Tymoczko, J., & Stryer, L. (2004). *Biochemistry* (Vol. 5, Issue 1). W.H. Freeman and Company. <https://biokamikazi.files.wordpress.com/2013/10/biochemistry-stryer-5th-ed.pdf>
- BYJU'S. (n.d.). *Mechanism of Enzyme Reaction*. <https://cdn1.byjus.com/wp-content/uploads/2018/11/Enzymes.png>
- Cox, M. M., & Nelson, D. L. (2000). *Fifth Edition CHAPTER 19 Oxidative Phosphorylation* (Issue January). <https://doi.org/10.1007/978-3-662-08289-8>
- Enzyme, C. (n.d.). *Proximity and Orientation - Creative Enzymes*. https://www.creative-enzymes.com/resource/proximity-and-orientation_37.html
- Enzyme, C. (2020). *Covalent Catalysis*. <https://doi.org/10.1002/9783527809080.catanz04096>
- Hammond, B. R. (1958). Enzyme kinetics. *Nature*, 182(4649), 1578. <https://doi.org/10.1038/1821578a0>
- Page, M. I., & Jencks, W. P. (1971). Entropic Contributions to Rate Accelerations in Enzymic and Intramolecular Reactions and the Chelate Effect. *Proc. Nat. Acad Sci.*, 68(8), 1678–1683.
- Prasad, S. B. (n.d.). Enzyme Kinetics. In *mahatma Gandhi Central University*. [https://doi.org/10.1016/S0091-679X\(08\)61736-7](https://doi.org/10.1016/S0091-679X(08)61736-7)
- Wahyuni, S. (2017). Biokimia Enzim Dan Karbohidrat. *Dr. Sri Wahyuni, M.Sc*, 1(1), 104–116.
- Warshel, A., & Levitt, M. (1976). Theoretical Studies of Enzymatic Reactions: Dielectric Electrostatic and Steric Stabilization of the Carbonium Ion in the Reaction of Lysozyme. *J. Mol. Biol.*, 103, 227.
- Warshel, A., & Levitt, M. (2006). Electrostatic Basis of Enzyme Catalysis. *Chem. Rev*, 106, 3210–3235.

BAB 9 | VITAMIN SEBAGAI KOFAKTOR

dr. Nina Indriyani Nasruddin, M.Kes., M.Gizi

A. Pendahuluan

Vitamin merupakan molekul organik kecil yang tidak disintesis secara endogen dalam jumlah yang memadai oleh tubuh manusia. Meskipun memiliki ukuran molekul yang sangat kecil, fungsi fisiologis vitamin dalam tubuh menjadi hal yang tak terbantahkan mulai dari masa neonatal hingga usia lanjut. Vitamin adalah mikronutrien organik esensial (dibutuhkan dalam jumlah yang sangat kecil) yang tidak dapat disintesis oleh vertebrata, namun diperlukan untuk menjalankan fungsi biologis spesifik dalam pertumbuhan normal dan pemeliharaan kesehatan manusia. Kata "vitamin" berasal dari dua istilah, yaitu "vital" dan "amine," tetapi karena pada akhirnya disadari bahwa tidak semua vitamin adalah amina, maka huruf "e" dihilangkan. Saat ini, terdapat 13 vitamin yang diketahui, dan diklasifikasikan berdasarkan sifat kelarutannya dalam air atau lemak, yang selanjutnya memengaruhi sifat farmakokinetik molekul tersebut (Youness *et al.*, 2022; Zempleni *et al.*, 2007)

Kofaktor adalah senyawa kimia non-protein atau ion logam yang sangat dibutuhkan oleh enzim sebagai katalis dalam berbagai reaksi biokimia. Kofaktor ini dapat diklasifikasikan menjadi dua jenis: ion anorganik dan molekul organik kompleks yang disebut sebagai koenzim. Sebagian besar koenzim berasal

dari vitamin dan nutrisi organik penting lainnya dalam jumlah yang sangat kecil. Kofaktor organik ini terkadang dibagi lagi menjadi koenzim dan kelompok prostetik. Istilah "koenzim" merujuk secara khusus pada enzim dan sifat fungsional protein, sementara "kelompok prostetik" menekankan pada sifat pengikatan kofaktor ke protein dan sifat strukturalnya. Kofaktor pada umumnya berfungsi untuk menyediakan kelompok kimia atau sifat yang tidak ditemukan pada kelompok kimia lainnya. Sebagai contoh, ATP adalah kofaktor yang memiliki kemampuan unik untuk mentransfer energi guna menggerakkan proses kimia seperti aktivitas enzim dan transportasi protein. Di sisi lain, heme adalah kompleks kimia yang mengandung zat besi, yang memungkinkan heme berikatan dengan molekul oksigen secara unik (Robert K. Murray *et al.*, 2017; Rodwell *et al.*, 2015).

Vitamin adalah senyawa organik yang berperan sebagai kofaktor dalam reaksi biokimia yang sangat penting. Biasanya, vitamin perlu dikonsumsi melalui makanan, karena tubuh kita tidak dapat menghasilkan vitamin dalam jumlah yang memadai didalam tubuh. Banyak vitamin merupakan kofaktor yang membantu enzim dalam mengkatalisis reaksi-reaksi penting dalam tubuh, seperti produksi protein yang diperlukan untuk pertumbuhan dan pemeliharaan kesehatan. Pentingnya vitamin dan kofaktor dalam tubuh manusia tidak bisa diabaikan. Kekurangan satu vitamin dapat mengganggu proses biokimia yang penting dan mengakibatkan berbagai masalah kesehatan. Oleh karena itu, penting untuk memastikan asupan vitamin yang cukup melalui pola makan yang sehat dan seimbang. Pada bab ini akan dibahas lebih lanjut tentang peran vitamin sebagai kofaktor dalam berbagai reaksi dalam tubuh (Berg *et al.*, 2015; Reddy and Jialal, 2023; Robert K. Murray *et al.*, 2017).

B. Vitamin

Pada Vitamin adalah sekelompok nutrisi organik yang diperlukan dalam jumlah kecil untuk berbagai fungsi biokimia yang umumnya tidak dapat disintesis oleh tubuh. Penemuan tentang vitamin dan kebutuhan mereka secara tepat telah kontroversial sejak penemuan mereka pada akhir abad ke-19 dan awal abad ke-20. Vitamin-vitamin ini sangat penting bagi manusia karena mereka memainkan peran esensial dalam berbagai jalur metabolisme dasar yang mendukung proses-proses fundamental seperti produksi energi, fungsi kekebalan tubuh, dan pembekuan darah (Piro *et al.*, 2010; Semba, 2012; Tardy *et al.*, 2020).

Secara umum, vitamin-vitamin ini diklasifikasikan sebagai larut dalam lemak atau larut dalam air. Vitamin larut dalam lemak (vitamin A, vitamin D, vitamin E, dan vitamin K) dapat larut dalam lemak dan cenderung mengakumulasi dalam tubuh, sementara vitamin larut dalam air (vitamin C dan vitamin B kompleks, seperti vitamin B6, vitamin B12, dan folat) harus larut dalam air sebelum dapat diserap oleh tubuh dan oleh karena itu tidak dapat disimpan. Klasifikasi vitamin menjadi vitamin larut dalam air dan larut dalam lemak penting karena memengaruhi fungsi dan lokasi kerja mereka dalam tubuh. Sebagai contoh, vitamin larut dalam air sering berperan di sitoplasma sel atau dalam cairan ekstraseluler seperti darah, sementara vitamin larut dalam lemak memiliki peran seperti melindungi membran sel dari kerusakan radikal bebas atau berperan dalam inti sel untuk memengaruhi ekspresi gen (Ball, 2004; Reddy and Jialal, 2023; Tardy *et al.*, 2020; Youness *et al.*, 2022; Zemleni *et al.*, 2007).

Penting untuk diingat bahwa vitamin dapat menyebabkan toksisitas jika dikonsumsi dalam jumlah besar. Meskipun sebagian besar orang dapat mendapatkan cukup vitamin dari diet seimbang, beberapa mungkin memerlukan suplemen tambahan karena kondisi kronis atau kehamilan. Salah satu fungsi utama vitamin adalah berperan sebagai kofaktor dalam reaksi metabolisme. Mereka membantu enzim

dalam mengkatalisis reaksi kimia yang penting untuk proses-proses tersebut. Misalnya, vitamin B kompleks, seperti B6, B12, dan folat, berperan dalam metabolisme asam amino dan pembentukan DNA. Vitamin D membantu dalam penyerapan kalsium dan kesehatan tulang. Vitamin C, sebagai antioksidan, melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan akibat radikal bebas. Fungsi vitamin dapat terlihat pada tabel 10.1 berikut ini : (Ball, 2004; Berg *et al.*, 2015; Robert K. Murray *et al.*, 2017; Semba, 2012).

Tabel 9. 1 Vitamin: Vitamers, Provitamin dan Fungsi

Grup	Vitamers	Provitamin	Fungsi fisiologis
Vitamin A	Retinol Retinal Retinoic acid	β -Carotene Cryptoxanthin	Pigmen Visual Diferensiasi sel epithelial
Vitamin D	Cholecalciferol (D3) Ergocalciferol (D2)		Homeostatis kalsium, metabolisme tulang, faktor transkripsi
Vitamin E	α -Tocopherol γ -Tocopherol		Membran antioksidan
Vitamin K	Phylloquinones (K1) Menaquinones (K2) Menadione (K3)		pembekuan darah, metabolisme kalsium
Vitamin C	Ascorbic acid Dehydroascorbic acid		Reduktor dalam hidroksilasi dalam pembentukan kolagen dan karnitin, dan dalam metabolisme obat-obatan dan steroid

Grup	Vitamer	Provitamin	Fungsi fisiologis
Vitamin B1	Thiamin		Koenzim untuk dekarboksilasi asam 2-keto (misalnya piruvat) dan transketolasi
Vitamin B2	Riboflavin		Koenzim dalam reaksi redoks asam lemak dan siklus asam trikarboksilat (TCA)
Niacin	Asam nikotinat Nicotinamide		Koenzim untuk beberapa dehidrogenase
Vitamin B6	Pyridoxol Pyridoxal Pyridoxamine		Koenzim dalam metabolisme asam amino
Asam Folat	Asam folat Poliglutamil folacin		Koenzim dalam metabolisme karbon tunggal
Biotin	Biotin		Koenzim untuk karboksilasi
Asam Pantotenat	Asam pantotenat		Koenzim dalam metabolisme asam lemak
Vitamin B12	Cobalamin		Koenzim dalam metabolisme propionat, asam amino, dan unit karbon tunggal

Sumber: (Combs and McClung, 2017)

C. Kofaktor

Pada Kofaktor adalah komponen penting dalam reaksi biokimia yang memainkan peran sentral dalam metabolisme sel. Kofaktor ini tidak dapat diabaikan dalam menjaga integritas struktural protein dan membantu katalisis enzimatik. Kofaktor dapat dianggap sebagai "molekul pembantu" yang memiliki peran vital dalam transformasi biokimia yang terjadi dalam tubuh. Dalam konteks ini, penting untuk mendalami peran dan signifikansi kofaktor dalam reaksi biokimia. Salah satu peran utama kofaktor adalah membantu enzim dalam mengkatalisis reaksi biokimia. Mereka bertindak sebagai mitra yang mendukung enzim dalam menjalankan tugas mereka dengan efisien. Proses reaksi biokimia yang rumit sering kali memerlukan berbagai molekul untuk berinteraksi dan berubah-ubah secara struktural. Kofaktor hadir untuk membantu memfasilitasi transformasi ini dan memastikan reaksi berlangsung sesuai rencana (Goldman and Kacar, 2021; Zempleni *et al.*, 2007).

Selain itu, kofaktor juga memiliki peran penting dalam transfer gugus fungsi dalam metabolisme. Metabolisme melibatkan beragam reaksi kimia yang kompleks, tetapi sebagian besar dari mereka dapat dikelompokkan menjadi beberapa jenis reaksi dasar yang melibatkan transfer gugus fungsi. Zat antara yang mengalami transfer gugus ini sering kali adalah kofaktor organik yang terikat secara longgar, yang sering disebut sebagai koenzim. Satu hal yang menarik adalah setiap kelas reaksi transfer gugus dilakukan oleh kofaktor tertentu yang merupakan substrat untuk sekumpulan enzim yang memproduksinya, dan sekumpulan enzim yang mengonsumsinya. Spesifikasi yang sangat tinggi dalam peran kofaktor dalam reaksi biokimia yang secara selektif berinteraksi dengan enzim yang sesuai untuk memastikan reaksi yang tepat dan menghindari kesalahan dalam proses biokimia yang sangat kompleks (Goldman and Kacar, 2021; Zempleni *et al.*, 2007).

Kofaktor juga dapat berasal dari sumber eksternal, seperti vitamin. Vitamin adalah senyawa organik yang sangat penting dalam jumlah yang sangat kecil untuk menjaga kelangsungan metabolisme yang normal dalam tubuh. Kehadiran vitamin dalam diet kita sangat penting, karena umumnya tubuh kita tidak mampu menghasilkan vitamin-vitamin ini dalam jumlah yang memadai sendiri dan oleh karena itu harus diperoleh melalui makanan yang kita konsumsi. Kekurangan atau ketiadaan vitamin dalam diet kita dapat mengakibatkan penyakit kekurangan vitamin yang dapat memiliki dampak serius pada kesehatan. Selain berperan sebagai senyawa penting untuk menjaga keseimbangan tubuh, vitamin-vitamin juga dapat berfungsi sebagai prekursor bagi berbagai kofaktor organik yang mendukung reaksi-reaksi biokimia dalam tubuh kita. Sebagai contoh, beberapa vitamin seperti vitamin B1, B2, B6, B12, niasin, dan asam folat, dapat berperan sebagai prekursor kofaktor organik yang diperlukan untuk berbagai reaksi biokimia yang krusial (Goldman and Kacar, 2021; Zemleni *et al.*, 2007).

D. Peran Vitamin dalam Reaksi Biokimia

Vitamin berperan sebagai kofaktor dalam reaksi biokimia dengan cara mengaktifkan atau menghambat aktivitas enzim tertentu. Enzim adalah protein yang bertindak sebagai katalisator dalam reaksi kimia tubuh dengan mempercepat reaksi-reaksi yang terlibat dalam pemecahan nutrisi dan produksi energi, yang pada gilirannya mendukung fungsi seluler dan kesehatan tubuh secara keseluruhan. Pentingnya vitamin sebagai kofaktor dalam reaksi biokimia dapat dilihat dari berbagai contoh. Salah satunya adalah peran vitamin C sebagai koenzim dalam reaksi hidroksilasi, di mana vitamin C sangat diperlukan untuk mengkatalisis hidroksilasi residu prolil dan lisil dalam kolagen. Proses ini penting untuk pemeliharaan jaringan ikat normal serta penyembuhan luka. Vitamin B1 atau tiamin juga berperan sebagai kofaktor penting dalam reaksi biokimia. Sebagai contoh, vitamin B1, juga dikenal sebagai

tiamin, berperan sebagai kofaktor dalam reaksi enzimatik yang mengubah glukosa menjadi energi yang dapat digunakan oleh sel. Tanpa tiamin, reaksi ini tidak dapat berjalan dengan efisien, yang dapat mengakibatkan gejala seperti kelemahan otot, kebingungan, dan dalam kasus yang parah, beri-beri. Riboflavin atau vitamin B2 juga memiliki peran yang signifikan dalam reaksi biokimia sebagai komponen koenzim FMN (Flavin MonoNucleotide) dan FAD (Flavin Adenine Dinucleotide). Kofaktor ini berperan dalam reaksi redoks dan mampu menerima serta menyumbangkan elektron dan hidrogen dalam berbagai reaksi biokimia (Ball, 2004; Robert K. Murray *et al.*, 2017; Velazquez-Arellano and Hernandez-Vazquez, 2020).

Vitamin B3 atau niacin juga berkontribusi sebagai prekursor bagi koenzim nikotinamida dalam berbagai reaksi biokimia yang melibatkan metabolisme perantara. Selain itu, vitamin B6 yang terdiri dari piridoksin, piridoksal, dan piridoksamin berperan sebagai koenzim piridoksal fosfat dalam berbagai reaksi biokimia. Kofaktor ini memfasilitasi pemutusan ikatan C - C, C - O, C - S, C - H, dan C - N pada substrat yang terlibat dalam reaksi biokimia. Biotin atau vitamin B7 memiliki peran khusus sebagai kofaktor enzim dalam berbagai reaksi biokimia, terutama dalam metabolisme asam amino dan reaksi karboksilasi (Ball, 2004; Robert K. Murray *et al.*, 2017; Velazquez-Arellano and Hernandez-Vazquez, 2020).

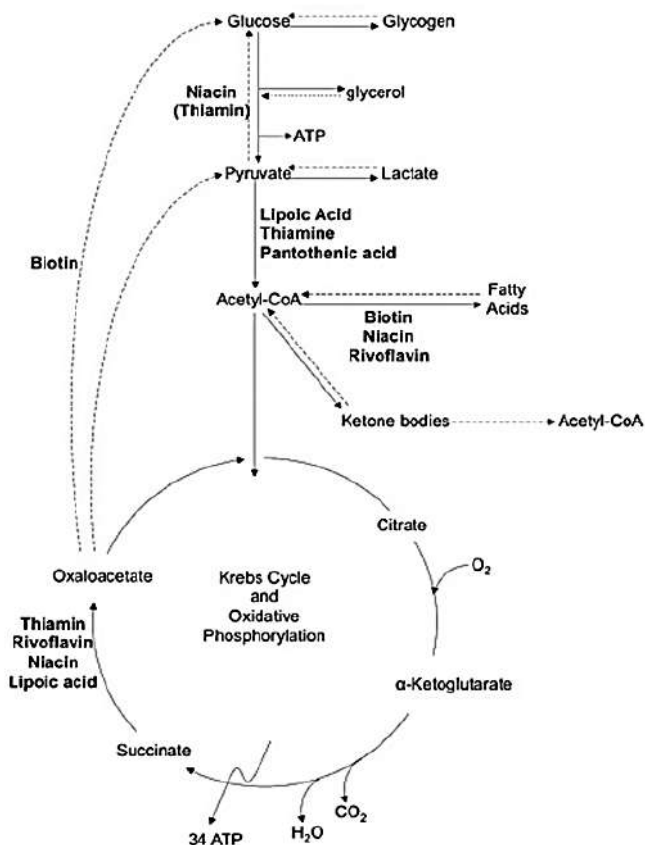
Terdapat pula vitamin yang berperan langsung sebagai koenzim dalam reaksi-reaksi tersebut, seperti vitamin C. Selain itu, vitamin C (asam askorbat) berperan sebagai kofaktor dalam sintesis kolagen, protein penting dalam pembentukan jaringan ikat, tulang, dan kulit. Kekurangan vitamin C dapat mengakibatkan penyakit skorbut, yang ditandai oleh gangguan pembentukan kolagen dan gejala seperti perdarahan gusi, nyeri sendi, dan kulit yang keriput. Selain itu, vitamin A, yang sangat penting untuk penglihatan, atau vitamin K, yang berperan dalam pembekuan darah. Defisiensi vitamin ini dapat memiliki dampak negatif yang signifikan pada kesehatan manusia, mengingat peran kofaktor mereka dalam reaksi biokimia yang

sangat penting. Semua vitamin-vitamin ini pada dasarnya berperan sebagai prekursor koenzim yang mendukung berbagai reaksi biokimia dalam tubuh dan merupakan elemen penting dalam menjaga keseimbangan biokimia yang kompleks dan mendukung fungsi fisiologis seluler yang sangat beragam (Ball, 2004; Robert K. Murray *et al.*, 2017; Velazquez-Arellano and Hernandez-Vazquez, 2020; Zempleni *et al.*, 2007).

E. Vitamin sebagai Kofaktor

Tubuh memerlukan energi untuk menjalankan fungsinya. Energi yang tersedia dan kemudian digunakan oleh sel adalah berupa energi bebas. Sel-sel memperoleh energi bebas ini melalui proses katabolisme molekul nutrisi, terutama seperti glukosa dan asam lemak. Energi yang dihasilkan dari proses ini digunakan untuk mengubah adenosin difosfat (ADP) dan fosfat menjadi adenosin trifosfat (ATP), yang merupakan sumber utama energi kimia dalam sel (Berg *et al.*, 2015; Rodwell *et al.*, 2015).

Dalam kondisi aerobik, pembentukan ATP adalah hasil dari serangkaian proses yang kompleks, seperti fosforilasi oksidatif, siklus asam sitrat (TCA), dan rantai transfer elektron di dalam mitokondria. Selama proses pembentukan ATP ini, vitamin, terutama yang termasuk dalam kelompok vitamin B, berfungsi sebagai faktor pendamping yang sangat penting. Faktor pendamping ini mendukung reaksi kimia yang diperlukan untuk menghasilkan ATP dan oleh karena itu, vitamin B memegang peran kunci dalam metabolisme energi seluler (gambar 9.1) (Robert K. Murray *et al.*, 2017).



Gambar 9.1 Peran vitamin dalam metabolisme karbohidrat dan asam lemak

Sumber: (Velazquez-Arellano and Hernandez-Vazquez, 2020)

1. Thiamin

Tiamin pirofosfat (TPP) merupakan bentuk aktif dari vitamin B1, yang dikenal sebagai tiamin. Peran TPP dalam tubuh memiliki peran yang sangat penting dalam proses metabolisme karbohidrat. TPP berperan sebagai faktor pendamping atau koenzim yang mendukung sejumlah enzim yang terlibat dalam berbagai tahap proses biokimia yang sangat penting bagi kesehatan manusia (Berg *et al.*, 2015; Robert K. Murray *et al.*, 2017; Rodwell *et al.*, 2015).

Salah satu fungsi utama TPP adalah sebagai koenzim untuk sejumlah enzim yang memegang peran penting dalam mengubah gula-gula sederhana menjadi bentuk energi yang dapat digunakan oleh sel. Contohnya, dalam proses glikolisis, glukosa, sebuah gula sederhana, dipecah menjadi piruvat. Langkah ini adalah awal dari proses menghasilkan energi. TPP mendukung enzim-enzim yang terlibat dalam langkah-langkah utama glikolisis ini, memastikan bahwa proses tersebut berjalan dengan baik. Selain itu, TPP juga memiliki peran dalam menghubungkan dua jalur metabolisme utama, yaitu glikolisis dan siklus asam sitrat. Siklus asam sitrat adalah pusat utama untuk produksi energi dalam sel. Enzim-enzim yang terlibat dalam siklus asam sitrat membutuhkan kehadiran TPP sebagai koenzim untuk mengkatalisis reaksi-reaksi penting dalam siklus ini. Dengan melakukan ini, TPP membantu mengoordinasikan dan mengintegrasikan produksi energi dalam sel, sehingga memastikan bahwa tubuh memiliki pasokan energi yang cukup (Berg *et al.*, 2015; Robert K. Murray *et al.*, 2017; Rodwell *et al.*, 2015).

Siklus asam sitrat juga terkait dengan jalur pentosa-fosfat, yang berperan dalam menghasilkan molekul-molekul seperti ribosa-5-fosfat dan NADPH. NADPH sendiri memiliki peran penting dalam reaksi-reaksi redoks dan dalam proses biosintesis seperti pembentukan asam amino, asam nukleat, dan asam lemak. TPP juga berperan dalam reaksi-reaksi yang menghasilkan adenosin trifosfat (ATP), molekul yang menjadi sumber utama energi seluler (Berg *et al.*, 2015; Robert K. Murray *et al.*, 2017; Rodwell *et al.*, 2015).

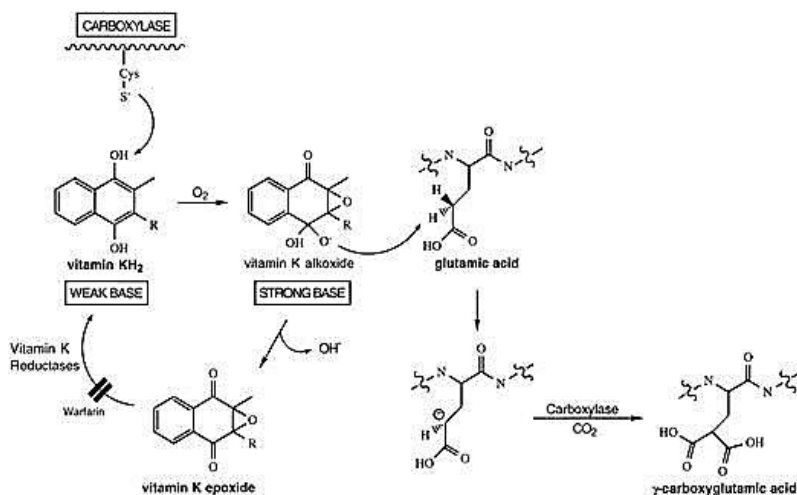
Dalam mekanisme enzim yang bergantung pada TPP, terdapat faktor pendamping tambahan yang disebut sebagai pembawa residu hidroksialkil atau "aldehida aktif." Proses dekarboksilasi asam α -keto, yang merupakan salah satu jenis reaksi yang dikatalisis oleh enzim yang memerlukan TPP, melibatkan pembentukan karbanion pada karbonil, suatu zat antara yang memiliki sifat yang sangat reaktif. Contohnya,

dekarboksilasi piruvat menghasilkan hidroksietil-TPP, yang memiliki peran penting dalam berbagai reaksi biosintetik. Salah satu aspek kunci dari peran hidroksietil-TPP adalah kemampuannya untuk bertindak sebagai nukleofil dalam pembentukan ikatan C-C dan sebagai gugus pergi dalam pembentukan ikatan C-O (Berg *et al.*, 2015; Robert K. Murray *et al.*, 2017; Rodwell *et al.*, 2015).

2. Vitamin K

Vitamin K adalah salah satu nutrisi penting yang memainkan peran utama dalam proses karboksilasi. Karboksilasi adalah proses enzimatik yang mengubah residu asam glutamat menjadi asam gamma-karboksiglutamat dalam protein yang bergantung pada vitamin K (VKD). Proses ini dikenal sebagai karboksilasi, dan ini adalah modifikasi pasca-translasi yang terjadi setelah sintesis protein. Pentingnya karboksilasi adalah bahwa ia memengaruhi fungsi biologis dari protein VKD, yang termasuk faktor koagulasi, osteokalsin, dan protein matriks Gla (Furie *et al.*, 1999; Velazquez-Arellano and Hernandez-Vazquez, 2020; Zempleni *et al.*, 2007).

Proses karboksilasi ini dikatalisis oleh enzim yang berhubungan dengan membran retikulum endoplasma (ER) yang disebut gamma-glutamyl karboksilase (GGCX). GGCX mengubah residu asam glutamat spesifik dalam protein VKD dengan menambahkan gugus karboksil ke karbon gamma rantai samping asam glutamat, sehingga membentuk residu Gla. Proses ini memerlukan kehadiran vitamin K sebagai ko-faktor yang diperlukan (Furie *et al.*, 1999; Velazquez-Arellano and Hernandez-Vazquez, 2020; Zempleni *et al.*, 2007).



Gambar 9.2 Vitamin K sebagai Co-faktor

Sumber: (Furie et al., 1999)

Pentingnya vitamin K dalam proses ini diperkuat oleh konversi vitamin K menjadi bentuk aktifnya, yaitu vitamin K hidrokuinon, oleh enzim vitamin K epoksida reduktase (VKOR). Setelah menjadi bentuk aktifnya, vitamin K bertindak sebagai ko-faktor untuk GGCX, memungkinkan terjadinya karboksilasi residu asam glutamat dalam protein VKD (Furie *et al.*, 1999; Velazquez-Arellano and Hernandez-Vazquez, 2020; Zempleni *et al.*, 2007).

3. Vitamin C

Vitamin C, juga dikenal sebagai asam askorbat, memiliki peran kunci sebagai faktor pendamping dalam sejumlah reaksi hidroksilasi. Dalam reaksi hidroksilasi ini, vitamin C mengoksidasi asam dehidroaskorbat menjadi asam askorbat, yang kemudian digunakan sebagai faktor pendamping untuk mengkatalisis reaksi hidroksilasi berbagai substrat (Ball, 2004; Velazquez-Arellano and Hernandez-Vazquez, 2020).

Reaksi hidroksilasi ini memiliki peran penting dalam berbagai proses biologis. Salah satu proses utama adalah sintesis kolagen, protein struktural yang penting dalam pembentukan jaringan ikat dalam tubuh. Vitamin C juga berperan dalam hidroksilasi neurotransmitter, yang penting untuk fungsi sistem saraf. Selain itu, vitamin C diperlukan dalam hidroksilasi dalam metabolisme kolesterol dan tirosin (Combs and McClung, 2017; Piro *et al.*, 2010; Tardy *et al.*, 2020).

Vitamin C juga dikenal sebagai antioksidan kuat, yang berarti bahwa ia dapat membantu melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan yang disebabkan oleh reaksi oksidatif. Ini adalah salah satu alasan mengapa vitamin C sering dikaitkan dengan kesehatan kulit yang baik dan juga dikenal mendukung sistem kekebalan tubuh (Combs and McClung, 2017; Piro *et al.*, 2010; Tardy *et al.*, 2020).

4. Niacin

Niacin, juga dikenal sebagai vitamin B3, memainkan peran penting dalam beberapa reaksi dehidrogenase dengan melakukan interkonversi pasangan $\text{NAD}^+/\text{NAD(H)}$ dan $\text{NADP}^+/\text{NADP(H)}$. Niacin adalah prekursor untuk sintesis dua koenzim penting, yaitu NAD (Nicotinamide Adenine Dinucleotide) dan NADP (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate), yang terlibat dalam lebih dari 400 enzim yang memerlukan mereka untuk menerima atau menyumbangkan elektron dalam reaksi redoks (Combs and McClung, 2017; Piro *et al.*, 2010; Tardy *et al.*, 2020).

Dalam mekanisme enzim yang bergantung pada niacin, NAD dan NADP bertindak sebagai pembawa elektron, yang menerima dan menyumbangkan elektron dalam reaksi-reaksi redoks. Kehadiran niacin memungkinkan enzim-enzim ini untuk berfungsi dalam proses-proses penting dalam tubuh, termasuk reaksi oksidasi di mana alkohol diubah menjadi aldehida dan keton. Salah satu peran kunci NAD^+ adalah memulai rantai transpor

elektron melalui reaksi dengan metabolit organik, yang merupakan perantara dalam reaksi metabolik. Reaksi ini adalah reaksi oksidasi di mana 2 atom hidrogen atau 2 ion hidrogen dan 2 elektron dikeluarkan dari metabolit organik. Biasanya, metabolit tersebut adalah jenis alkohol yang dioksidasi menjadi keton (Combs and McClung, 2017; Piro *et al.*, 2010; Tardy *et al.*, 2020).

Nikotinamida, salah satu bentuk niacin, juga terlibat dalam regulasi jalur pentosa fosfat dan produksi NADP(H) dalam jaringan lemak. Nikotinamida memiliki kemampuan untuk menekan aktivitas beberapa enzim dalam jalur pentosa fosfat. Hal ini dapat mengakibatkan perubahan dalam keseimbangan reaksi-reaksi metabolik dalam tubuh (Combs and McClung, 2017; Goldman and Kacar, 2021; Velazquez-Arellano and Hernandez-Vazquez, 2020).

Secara singkat, niacin memiliki peran penting dalam berbagai reaksi dehidrogenase dengan memungkinkan interkonversi $\text{NAD}^+/\text{NAD(H)}$ dan $\text{NADP}^+/\text{NADP(H)}$. Niacin adalah prekursor untuk koenzim NAD dan NADP, yang terlibat dalam banyak proses reaksi oksidasi dalam tubuh. Koenzim ini berfungsi sebagai pembawa elektron, yang mendukung berbagai proses biokimia. Nikotinamida, bentuk niacin, juga terlibat dalam regulasi jalur pentosa fosfat dan produksi NADP(H) dalam jaringan lemak (Combs and McClung, 2017; Goldman and Kacar, 2021; Velazquez-Arellano and Hernandez-Vazquez, 2020).

5. Riboflavin

Riboflavin, yang juga dikenal sebagai vitamin B2, memiliki peran penting dalam beberapa reaksi oksidasi dengan melakukan interkonversi sistem $\text{FMN}/\text{FMNH}/\text{FMNH}_2$ dan $\text{FAD}/\text{FADH}/\text{FADH}_2$. Riboflavin diubah oleh enzim riboflavin kinase (RFK) menjadi dua bentuk penting, yaitu flavin mononukleotida (FMN) dan flavin adenine dinucleotide (FAD). FMN dan FAD adalah faktor pendamping penting dalam reaksi

oksidase, reduktase, dan dehidrogenase, termasuk enzim NADPH oksidase 2 (Nox2) yang berperan dalam sistem kekebalan tubuh (Combs and McClung, 2017; Goldman and Kacar, 2021; Velazquez-Arellano and Hernandez-Vazquez, 2020).

Dalam mekanisme enzim yang bergantung pada riboflavin, FMN dan FAD bertindak sebagai faktor pendamping untuk transfer elektron dalam reaksi redoks. Mereka menerima dan menyumbangkan elektron dalam berbagai reaksi oksidasi, di mana alkohol diubah menjadi aldehida dan keton. Riboflavin juga memiliki peran penting dalam regulasi respon seluler terhadap sitokin TNF-receptor-1 (TNFR1), yang berperan dalam pengaturan respons imun (Combs and McClung, 2017; Goldman and Kacar, 2021; Velazquez-Arellano and Hernandez-Vazquez, 2020).

Riboflavin juga telah terbukti meningkatkan perakitan enzim sitokrom c oksidase mitokondria pada mutan *C. elegans* NADH-ubiquinone oksidoreduktase. Ini adalah contoh lain dari peran riboflavin dalam meningkatkan fungsi enzim yang terlibat dalam metabolisme energi dalam sel (Combs and McClung, 2017; Goldman and Kacar, 2021; Velazquez-Arellano and Hernandez-Vazquez, 2020).

Dengan demikian, riboflavin memiliki peran yang sangat penting dalam berbagai reaksi oksidase dan metabolisme energi seluler. Dengan bertindak sebagai faktor pendamping untuk berbagai enzim, FMN dan FAD memainkan peran kunci dalam menjaga keseimbangan reaksi-reaksi redoks dalam tubuh. Riboflavin juga memiliki efek positif pada perakitan enzim yang terlibat dalam produksi energi seluler (Robert K. Murray *et al.*, 2017; Rodwell *et al.*, 2015).

6. Asam Pantotenat

Asam pantotenat, yang sering disebut sebagai vitamin B5, memegang peran yang sangat penting dalam proses biosintesis koenzim A (CoA). Koenzim A adalah molekul

yang berfungsi sebagai faktor pendamping esensial dalam berbagai reaksi biokimia di dalam tubuh manusia. Khususnya, CoA memiliki peranan utama dalam sintesis dan oksidasi asam lemak, yang merupakan proses yang sangat penting untuk keseimbangan energi tubuh (Combs and McClung, 2017; Goldman and Kacar, 2021; Velazquez-Arellano and Hernandez-Vazquez, 2020).

CoA adalah kunci yang membuka pintu berbagai proses metabolisme yang terjadi dalam sel. Salah satu jalur metabolisme yang sangat tergantung pada CoA adalah siklus asam sitrat, yang merupakan jalur sentral dalam produksi energi seluler. Dalam siklus asam sitrat, berbagai komponen seperti karbohidrat, asam amino, dan lipid diurai untuk menghasilkan energi yang diperlukan oleh tubuh. CoA memainkan peran penting dalam mengizinkan asetil-KoA, produk antara reaksi oksidasi, memasuki siklus asam sitrat. Hal ini memungkinkan proses penting dalam penghasilan energi dari molekul-molekul tersebut (Combs and McClung, 2017; Goldman and Kacar, 2021; Velazquez-Arellano and Hernandez-Vazquez, 2020).

Mekanisme enzim yang tergantung pada asam pantotenat melibatkan CoA sebagai pembawa gugus asil. CoA dapat mentransfer gugus asil ini dari satu molekul ke molekul lainnya selama reaksi metabolisme. Untuk memahami proses ini lebih baik, asam pantotenat mengalami serangkaian reaksi enzimatik yang kompleks, yang mencakup fosforilasi asam pantotenat menjadi 4'-fosfopantotenat, pembentukan 4'-fosfopantethein, dan akhirnya konversi 4'-fosfopantethein menjadi CoA. Selama reaksi-reaksi ini, asam pantotenat menjadi prekursor yang dapat membantu dalam pembentukan CoA (Robert K. Murray *et al.*, 2017; Rodwell *et al.*, 2015).

Jadi, secara singkat, asam pantotenat adalah prekursor yang sangat penting untuk biosintesis koenzim A (CoA), yang memiliki peran utama dalam berbagai reaksi biokimia dalam tubuh. CoA memfasilitasi proses metabolisme,

terutama dalam siklus asam sitrat yang memecah berbagai bahan penyusun sel menjadi energi. Dengan bertindak sebagai pembawa gugus asil, CoA memungkinkan transfer gugus asil yang kritis dalam berbagai reaksi metabolisme yang mendukung kehidupan (Robert K. Murray *et al.*, 2017; Rodwell *et al.*, 2015).

DAFTAR PUSTAKA

- Ball, G., 2004. *Vitamins: Their Role in the Human Body*. Blackwell Science, UK.
- Berg, J.M., Tymoczko, J.L., Gatto, G.J., 2015. *Biochemistry*, 8th ed. NY: W.H. Freeman and Company, New York.
- Combs, G.F., McClung, J.P., 2017. *The Vitamins Fundamental Aspects in Nutrition and Health*, 5th ed. Elsevier, London.
- Furie, B., Bouchard, B.A., Furie, B.C., 1999. Vitamin K-Dependent Biosynthesis of γ -Carboxyglutamic Acid. *Blood* 93, 1798–1808.
https://doi.org/10.1182/blood.V93.6.1798.406k22_1798_1808
- Goldman, A.D., Kacar, B., 2021. Cofactors are Remnants of Life's Origin and Early Evolution. *J Mol Evol* 89, 127–133.
<https://doi.org/10.1007/s00239-020-09988-4>
- Piro, A., Tagarelli, G., Lagonia, P., Tagarelli, A., Quattrone, A., 2010. Casimir Funk: His Discovery of the Vitamins and Their Deficiency Disorders. *Annals of Nutrition and Metabolism* 57, 85–88. <https://doi.org/10.1159/000319165>
- Reddy, P., Jialal, I., 2023. *Biochemistry, Fat Soluble Vitamins*, in: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Robert K. Murray, Daryl K. Granner, Victor W. Rodwell, 2017. *Biokimia Harper*, 30th ed. Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Rodwell, V.W., Bender, D.A., Botham, K.M., Kennelly, P.J., Well, P.A., 2015. *HARPER'S ILLUSTRATED BIOCHEMISTRY*, 30th ed. McGraw-Hill Education.

- Semba, R.D., 2012. The Discovery of the Vitamins. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 82, 310–315. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000124>
- Tardy, A.-L., Pouteau, E., Marquez, D., Yilmaz, C., Scholey, A., 2020. Vitamins and Minerals for Energy, Fatigue and Cognition: A Narrative Review of the Biochemical and Clinical Evidence. *Nutrients* 12, 228. <https://doi.org/10.3390/nu12010228>
- Velazquez-Arellano, A., Hernandez-Vazquez, A. de J., 2020. Chapter 35 - Vitamins as Cofactors for Energy Homeostasis and Their Genomic Control, With Special Reference to Biotin, Thiamine, and Pantothenic Acid, in: Caterina, R.D., Martinez, J.A., Kohlmeier, M. (Eds.), *Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics*. Academic Press, pp. 271–277. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804572-5.00035-5>
- Youness, R.A., Dawoud, A., ElTahtawy, O., Farag, M.A., 2022. Fat-soluble vitamins: updated review of their role and orchestration in human nutrition throughout life cycle with sex differences. *Nutr Metab (Lond)* 19, 60. <https://doi.org/10.1186/s12986-022-00696-y>
- Zempleni, J., Rucker, R.B., McCormick, D.B., Suttie, J.W., 2007. *Handbook of Vitamins*, 4th ed. CRC Press, New York.

BAB 10 | GENETIKA

Manggiasih Dwiayu Larasati, S.ST., M.Biomed

A. Pendahuluan

Genetika adalah cabang ilmu biologi yang berkaitan dengan pewarisan sifat (hereditas) dan variasinya (Elrod and Stansfield, 2007). Berdasarkan Kamus Biologi Molekuler, genetika diartikan sebagai cabang ilmu biologi yang mengkaji bermacam-macam perspektif yang berkaitan dengan pewarisan sifat dan variasi sifat pada organisme (Nuswantara, Wulandari and Novel, 2010). Sedangkan unit-unit pewarisan sifat yang diturunkan dari satu individu ke individu lainnya disebut gen.

Materi genetik, *Deoxyribonucleic acid* (DNA), tersimpan didalam struktur makromolekul yang disebut kromosom. Kromosom berada didalam nukleus atau inti sel. Masing-masing gen menempati posisi spesifik di kromosom, disebut lokus (*locus* dari Bahasa Latin yang berarti 'tempat', jamak *loci*) (Campbell and Reece, 2008). Pada Bab ini akan dibahas tentang terminologi genetika, materi genetik, hukum pewarisan sifat, proses meiosis dan mitosis serta beberapa contoh kelainan genetik.

B. Terminologi Genetika

Tabel 10.1 menunjukkan beberapa istilah umum yang digunakan dalam genetika.

Tabel 10.1 Terminologi Genetika

1	Alel	:	Sepasang gen yang berada di lokus tertentu dan bersesuaian dengan kromosom homolog
2	Autosom	:	Kromosom tubuh yang berjumlah 22 pasang pada manusia namun tidak berperan menentukan jenis kelamin.
3	<i>Carrier</i>	:	Seseorang yang membawa sifat tertentu
4	<i>Crossing over</i>	:	Pemutusan dan penggabungan kembali kromatid homolog selama awal profase I tahap meiosis, dan menghasilkan rekombinasi
5	Diploid	:	Sel atau organisme dengan dua perangkat genom, dilambangkan (2n)
6	Disjungsi (<i>disjunction</i>)	:	Pemisahan kromosom homolog selama anafase
7	Dominan	:	Menutupi ekspresi alel pasangannya pada individu heterozigot, dilambangkan huruf besar atau kapital.
8	Fenotip	:	Sifat yang muncul dan dapat diamati secara langsung
9	Filial	:	Keturunan yang merupakan hasil dari persilangan.

10	Gamet	:	Sel reproduksi yang mengandung setengah gen atau kromosom, bersifat haploid (n), terdiri dari gamet jantan (sperma) dan betina (sel telur).
11	Gen	:	Unit makromolekul DNA/RNA yang membawa informasi genetik berupa susunan asam amino pembentuk protein.
12	Gen komplementer	:	Gen dominan yang berbeda tapi saling melengkapi membentuk fenotip apabila bersama-sama muncul pada genotip, menghasilkan rasio 9:7
13	Gen letal	:	Gen yang menyebabkan kematian individu.
14	Genotip	:	Susunan genetik (kumpulan alel) suatu individu
15	Haploid	:	Sel atau organisme yang hanya mempunyai seperangkat genom, dilambangkan dengan (n)
16	Heterozigot	:	Individu diploid atau poliploid dengan alel berbeda pada satu lokus atau lebih.
17	Hibrid	:	Keturunan dari hasil perkawinan dua varietas (orang tua yang berbeda).
18	Homozigot	:	Individu diploid atau poliploid dengan alel yang sama pada satu lokus/lebih.

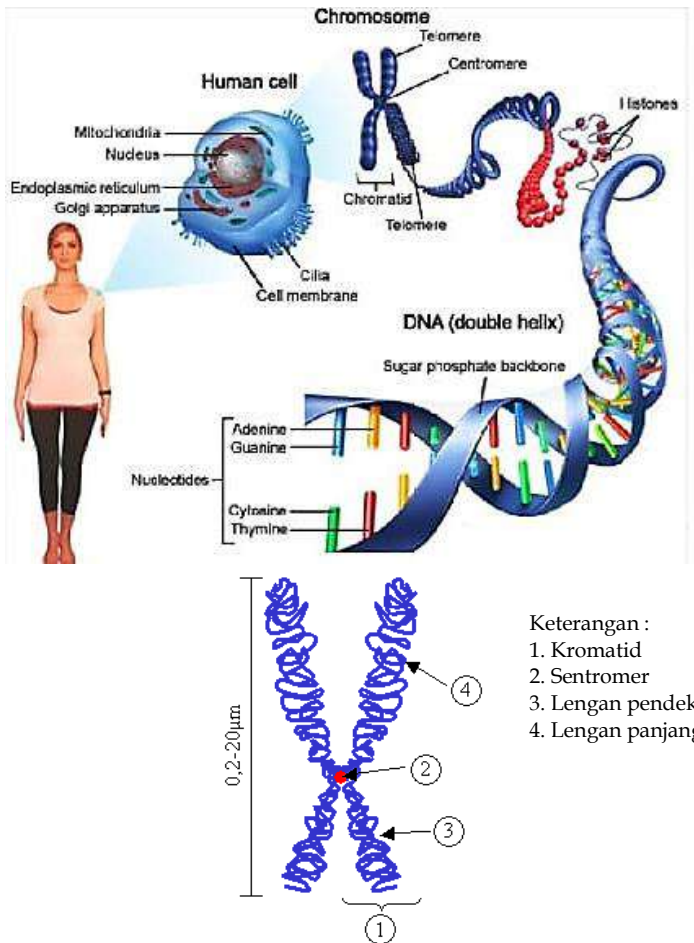
19	Kromatid	:	Salah satu sub-unit struktur hasil replikasi kromosom yang bergabung dengan struktur kembarannya pada sentromer.
20	Kromatin	:	Benang-benang tipis yang mudah menyerap warna dan dapat mengalami duplikasi, terdapat didalam nukleus atau inti sel.
21	Kromosom	:	Struktur makromolekul yang berisi informasi genetik berupa DNA di dalam sel, terdiri dari dua lengan yaitu lengan pendek (p) dan lengan panjang (q).
22	Kromosom homolog	:	Kromosom yang morfologi dan konstitusi genetiknya sama identik
23	Kromosom seks	:	Susunan kromosom yang menentukan jenis kelamin individu.
24	Lokus	:	Posisi gen atau deret signifikan lainnya pada sebuah kromosom.
25	<i>Non-disjunction</i>	:	Peristiwa gagal berpisah pada kromosom homolog saat anafase pada pembelahan meiosis I dan II.
26	Parental	:	Induk pada suatu persilangan.
27	Persilangan dihibrid	:	Persilangan antara dua individu dengan 2 sifat beda.
28	Persilangan monohibrid	:	Persilangan antara dua individu dengan 1 sifat beda.

29	Rekombinasi	:	Pertukaran materi genetik antar kromosom.
30	Resesif	:	Sifat yang tidak muncul atau tertutupi sifat lainnya, dituliskan dengan huruf kecil.
31	Sentromer	:	Wilayah terbatas khusus dari kromatid, yang berisi kinetokor; tempat bersatunya dua kromatid kembar (hasil replikasi) pada tahap metafase.
32	Sinapsis	:	Pasangan kromosom homolog selama profase I meiosis
33	Zigot	:	Sel diploid (2n) yang dihasilkan dari fusi dua gamet dalam reproduksi seksual

(Nuswantara, Wulandari and Novel, 2010; Elston, Satagopan and Sun, 2012).

C. Materi Genetik

Pada kondisi normal, setiap individu mempunyai 22 pasang autosom (22A) dan 1 pasang kromosom seks (XX atau XY), totalnya ada 46 kromosom (Hawley, 2005). Kromosom diibaratkan untaian manik-manik yang homolog dan menyimpan materi genetik, yakni DNA (Gambar 10.1). *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) adalah nukleotida yang tersusun dari *double heliks* atau rantai ganda yang berpilin. Satu molekul nukleotida terdiri dari gula deoksiribosa, basa nitrogen, dan gugus fosfat (Gambar 10.2). Basa nitrogen terdiri atas purin dan pirimidin. Adenin (A) dan Guanin (G) termasuk basa purin; sedangkan Cytosin (C) dan Timin (T) termasuk basa pirimidin. Adenin selalu berpasangan dengan timin, sedangkan cytosin selalu berpasangan dengan guanin. (Nusantari, 2015).



Gambar 10.1 Struktur Kromosom
(Yuwono, 2005)

DNA berfungsi membawa informasi genetik untuk keturunan selanjutnya, karena DNA mampu bereplikasi; sebagai cetakan koding asam amino pada DNA/kodon; serta mengatur semua proses metabolisme sel. Kodon adalah satu unit yang terdiri dari 3 basa (triplet) DNA yang menyandi satu asam amino. Sedangkan asam amino merupakan unit terkecil pembentuk protein. (Suryo, 2010).

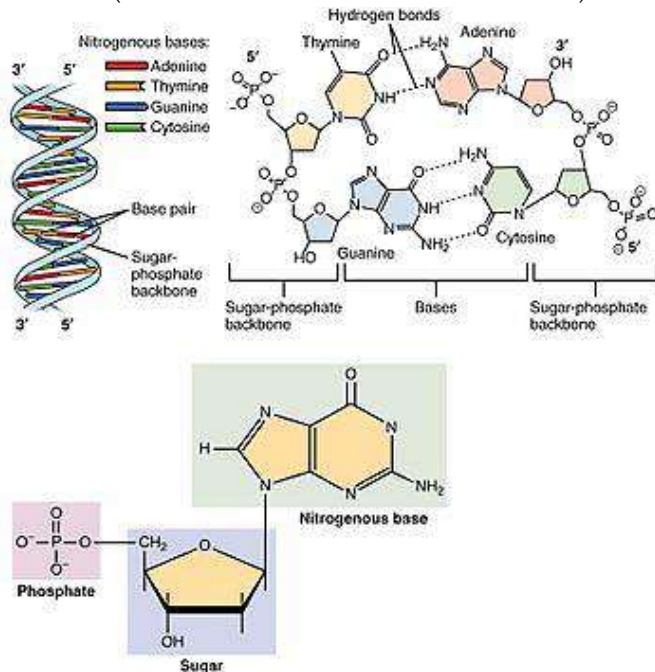
D. Hukum Pewarisan Sifat

Pewarisan sifat dimulai dari tahap pembagian materi genetik yang melibatkan pembelahan meiosis. Seluruh tahapan serangkaian penurunan sifat menjadi jelas sejak dilakukan percobaan oleh Mendel. Gregor Johann Mendel adalah tokoh yang berperan penting pada perkembangan ilmu genetika. Mendel mengamati persilangan pada tanaman kacang ercis atau kacang kapri (*Pisum sativum*).

Deduksi beliau tentang pola pewarisan sifat kemudian menjadi dasar utama perkembangan genetika dan membuat beliau diakui sebagai bapak genetika. Bahkan hingga saat ini, kita masih mengenal Hukum Mendel I dan II, yaitu:

Hukum Mendel I (Segregasi)

Hukum segregasi bebas erat kaitannya dengan sel kelamin, alel yang semula berpasangan kemudian akan berpisah sehingga setiap sel kelamin menerima satu gen dari alelnya. Hukum ini berlaku pada persilangan satu sifat beda atau monohibrida (Elrod and Stansfield, 2007; Lewis, 2009).



Gambar 10.2 Penyusun Nukleotida (Campbell and Reece, 2008)

Hukum Mendel II (Asortasi atau Pemilihan Bebas)

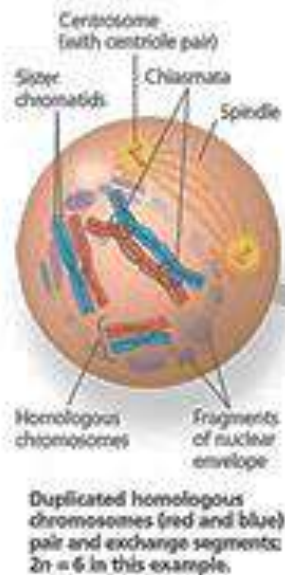
Hukum kedua Mendel menyebutkan bahwa pemisahan sepasang gen terjadi berdasarkan kombinasi gen secara bebas didalam sel kelamin yang terbentuk. Hukum ini berlaku pada persilangan dua sifat beda atau dihibrida (Elrod and Stansfield, 2007; Lewis, 2009).

E. Proses Meiosis dan Mitosis

Pada meiosis didahului proses penggandaan *double helix* untai DNA pada kromosom, berlangsung sebanyak dua kali pembelahan sel, yaitu meiosis I dan II. Hasil akhir pembelahan meiosis adalah empat sel anakan yang bersifat haploid, yakni mengandung separuh jumlah kromosom induknya. Untuk lebih jelasnya, gambaran umum meiosis disajikan pada gambar berikut :

MEIOSIS I: Separates homologous chromosomes

Prophase I



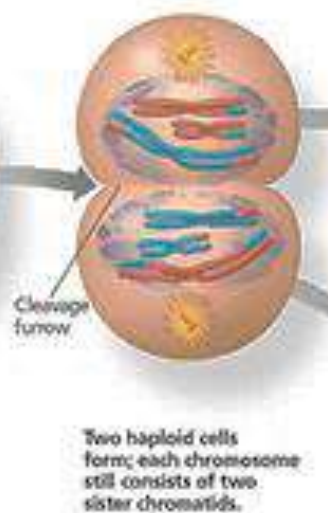
Metaphase I



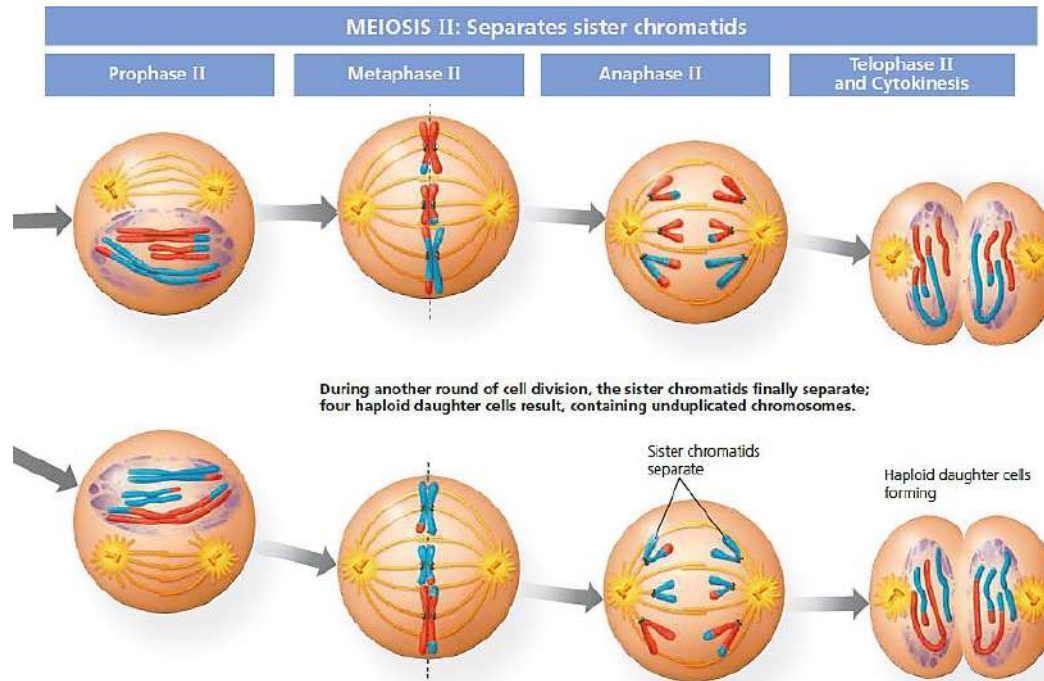
Anaphase I



Telophase I and Cytokinesis



Telophase I and



Gambar 10.3 Pembelahan Meiosis I dan Meiosis II
(Campbell and Reece, 2008)

Pembelahan Meiosis I dan Meiosis II

Meiosis I : memisahkan kromosom homolog

1. **Profase I.** Kejadian pada profase I sangat rumit, terdiri dari lima subtahap, yaitu
 - a. **Leptoten** atau tahap benang-tipis: terjadi kondensasi kromosom, mulai muncul struktur serupa benang sebagai tanda-tanda pertama materi kromatin yang tadinya amorf di inti sel atau nukleus.
 - b. **Zigoten** atau tahap benang-tergabung: Pada tahap ini, disebut juga “benang berpasangan” yakni kromosom homolog saling melekat dan membentuk sinapsis.
 - c. **Pakiten** atau tahap benang-tebal: terjadinya penggandaan atau replikasi kromosom, tampak kiasma (jamak kiasmata) saat pengamatan mikroskop.
 - d. **Diploten** atau tahap benang-ganda: terjadi rekombinasi kromosom yang diakibatkan oleh proses kromatid yang berpindah silang pada kiasma. Kiasma juga masih terlihat.
 - e. **Diakinesis** (tahap pergerakan ganda): merupakan tahap akhir profase I, kromosom berada pada kondisi paling padat dan hancurnya membran inti sehingga terbukanya kromosom ke sitoplasma. (Nusantari, 2015).

2. Metafase I

Kromosom berada dibidang ekuator dan sentriol mulai membentuk benang-benang spindel yang berikatan pada sentromer.

3. Anafase I

Kromosom homolog yang berpisah akan bergerak kearah kutub berlawanan tanpa ada pemisahan sentromer. Pada fase ini terjadi reduksi jumlah kromosom.

4. Telofase I dan Sitokinesis

Kromosom yang masih terdiri dari dua kromatid berada di kutub, selanjutnya terbentuk membran nukleus yang diikuti proses sitokinesis (pembelahan sitoplasma). Pada akhir telofase I terbentuk dua sel anakan yang bersifat haploid (n).

Meiosis II : memisahkan *sister* kromatid

1. Profase II

Profase II dimulai dari pembelahan dua sentriol menjadi sentriol baru, kemudian masing-masing sentriol bergerak ke arah kutub berlawanan, pada akhirnya nukleolus akan menghilang.

2. Metafase II

Kromosom kembali selaras di garis ekuator dan sentromer membelah membentuk dua anakan kromosom. Karena disebabkan daya tarik dari benang spindel sentriol maka masing-masing anakan kromosom akan bergerak menuju ujung kutub yang berlawanan.

3. Anafase II

Benang-benang spindel kemudian menarik kromatid ke kutub berlawanan, sehingga kromosom memisahkan kedua kromatid dan menuju kutub yang berbeda.

4. Telofase II dan Sitokinesis

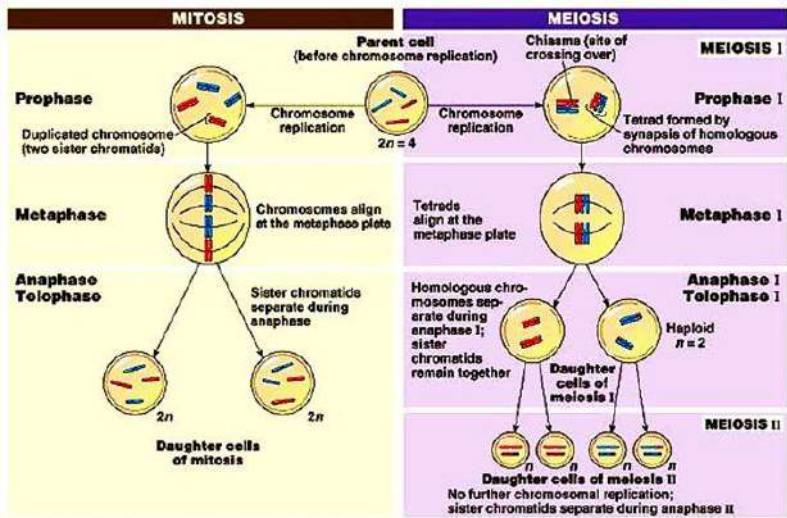
Pada tahap telofase II, inti sel atau nukleus mulai terbentuk dan membran inti mulai terlihat. Namun, benang-benang spindel akan lenyap kemudian dilanjutkan proses sitokinesis lagi. Satu sel induk menghasilkan empat sel anakan yang bersifat haploid (n).

Tabel 10.2 dan Gambar 10.4 merangkum perbedaan antara mitosis dan meiosis berikut ini:

Tabel 10.2 Perbandingan mitosis dan meiosis

Perbandingan	Mitosis	Meiosis
Tujuan	Regenetasi dan pertumbuhan sel somatis	Pembentukan sel gamet
Sifat anak	Identik dengan sel induk	Tidak identik
Jumlah kromosom sel anak	Sama dengan kromosom induk (diploid = $2n$)	Sepuluh dari sel induk (haploid = n)
Pindah silang	Tidak ada	Ada

Perbandingan	Mitosis	Meiosis
Proses pembelahan	Satu kali	Dua kali
Jumlah sel anak	2 sel anak	4 sel anak



Gambar 10.4 Perbandingan mitosis dan meiosis
(Campbell and Reece, 2008)

F. Penyakit Kelainan Genetik

Penyakit kelainan genetik adalah suatu keadaan dimana terjadi perubahan sifat dan komponen penyusun gen, menyebabkan munculnya suatu penyakit akibat adanya gangguan pada banyak sistem dalam tubuh. Gangguan-gangguan tersebut terjadi karena adanya mutasi baru pada DNA yang diturunkan oleh orang tua. Penyakit kelainan genetik pada manusia dapat diturunkan melalui autosom maupun kromosom seks. Kelainan yang diturunkan melalui autosom dapat diderita baik anak laki-laki maupun perempuan dengan rasio yang sama. Selain itu, ada juga penyakit yang diturunkan melalui kromosom seks atau kromosom kelamin, yaitu terpaut kromosom x maupun terpaut kromosom y, sehingga dapat dialami oleh perempuan dan laki-laki atau laki-laki saja, dengan rasio yang berbeda.

1. Autosom dominan

Autosom dominan adalah pola hereditas yang terpaut pada autosom, ditandai dengan ekspresi yang muncul (dominan), seperti brakidaktili. Kelainan ini disebabkan oleh gen dominan (B). Adapun gambaran genotip dan fenotip dari brakidaktili sebagai berikut:

- a. Homozigot dominan (BB) : letal.
- b. Heterozigot (Bb) : brakidaktili.
- c. Homozigot resesif (bb) : normal

Contoh kelainan genetik yang terikat autosom dominan lainnya adalah polidaktili, huntington, tobalo, dan bentuk telinga menggantung.

2. Autosom resesif

Kelainan ini ditandai oleh gen resesif homozigot. Contoh sifat atau kelainan yang terpaut autosom resesif adalah cadel, mappakka, dan albino. Adapun gambaran genotip dan fenotip albino sebagai berikut:

- a. Homozigot resesif (aa) : albino
- b. Homozigot dominan (AA) : normal
- c. Heterozigot (Aa) : *carrier*

3. Sex X-Linkage dominan

Contoh: Gigi Coklat (*Brown teeth*)

Kelainan gigi coklat ini terpaut pada kromosom X. Jika penderitanya adalah laki-laki, maka sifat gennya akan diturunkan hanya pada anak perempuan saja, namun tidak diturunkan pada anak laki-lakinya. Oleh karena itu, penderita perempuan lebih dominan dibandingkan laki-laki. Adapun gambaran genotip dan fenotip kelainan bergigi coklat adalah sebagai berikut:

- a. Homozigot dominan (X^BX^B) : perempuan bergigi coklat
- b. Heterozigot (X^BX^b) : perempuan *carrier*
- c. Homozigot resesif (X^bX^b) : perempuan normal
- d. Genotip X^BY : laki-laki bergigi coklat
- e. Genotip X^bY : laki-laki normal

Contoh: Seorang perempuan normal menikah dengan laki-laki bergigi coklat. Bagaimana genotip dan fenotip keturunan pada generasi pertamanya (F1)?

Jawab: Genotip Parental (P) : X^bX^b x X^BY

Gamet : X^b X^b X^B Y

F1 : $X^BX^b = 100\%$ ♀ bergigi coklat, seperti ayahnya

$X^bY = 100\%$ ♂ bergigi normal, seperti ibunya

4. Sex X- linkage resesif

Penyakit buta warna atau *colour blind* ditandai oleh gen resesif homozigot yang terpaut kromosom X.

Genotif dan fenotipnya dijelaskan sebagai berikut:

X^CX^C : perempuan normal

X^CX^c : perempuan normal (carrier)

X^cX^c : perempuan buta warna

X^CY : laki-laki normal

X^cY : laki-laki buta warna

contoh lain dari kelainan genetik yang terpaut kromosom X dan ditentukan oleh gen resesif adalah hemofili. Penderita hemofili ditandai genotip X^hX^h (Perempuan hemofili bersifat letal); X^HX^H (perempuan normal); X^HX^h (Perempuan normal *carrier*); X^HY (laki-laki normal); dan X^hY (laki-laki hemofili). Penderita hemofili pada perempuan bersifat letal, oleh sebab itu, kelainan hemofili lebih banyak dialami oleh laki-laki.

5. Sex Y-linkage

Penyakit genetik yang terpaut dengan kromosom Y diantaranya yaitu hypertrichosis. Hypertrichosis merupakan kelainan yang hanya dialami oleh laki-laki saja, seperti disajikan pada Gambar 10.5 berikut ini:



Gambar 10.5 Hypertrichosis
(www.lavidacotidiana.es, no date)

6. Interaksi gen komplementer

Contoh: kelainan bisu tuli dialami apabila hanya ada salah satu gen dominan bisu (B) saja atau gen dominan tuli (T) saja, sehingga tidak ada interaksi dari kedua gen dominan tersebut. Adapun beberapa kemungkinan kombinasi genotip dan fenotip dari kelainan bisu tuli disajikan pada Tabel 12.3 berikut ini:

Tabel 10.3 Genotip dan Fenotip Bisu Tuli

Genotip	Fenotip	Genotip	Fenotip
BBTT	Normal	BBtt	Bisu tuli
BbTt	Normal	Bbtt	Bisu tuli
BBTt	Normal	bbTT	Bisu tuli
BbTT	Normal	bbtt	Bisu tuli
		bbTt	Bisu tuli

7. Non-Disjunction

Proses gagal berpisah pada kromosom homolog dapat terjadi saat pembelahan sel meiosis I dan/ atau meiosis II. Kegagalan berpisah mengakibatkan kelainan jumlah kromosom pada individu baru yang terbantu, yakni aneuploidi dan poliploidi. Aneuploidi adalah individu yang kekurangan atau kelebihan satu kromosom, mengakibatkan perubahan fenotip pada individu, seperti monosomi ($2n-1$) ataupun trisomi ($2n+1$).

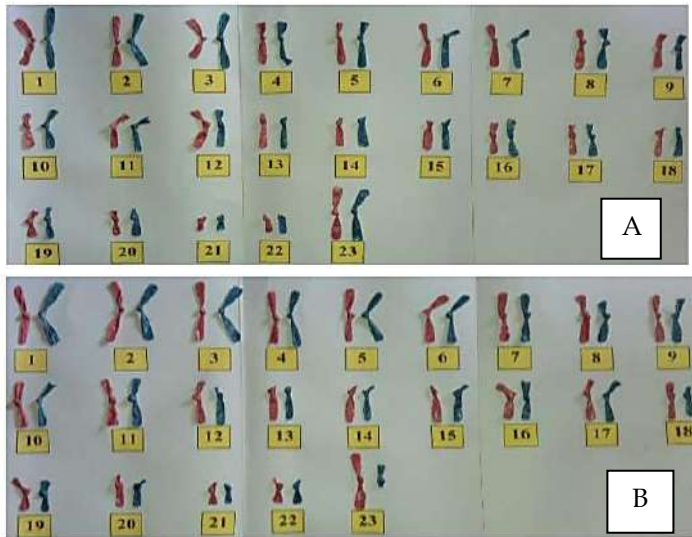
Sedangkan poliploidi adalah individu yang kelebihan satu set kromosom. Pada kondisi normal, yang semula bersifat diploid ($2n$) berubah menjadi $3n$, $4n$, dst. Hal ini disebabkan oleh polispermi atau dispermi atau karena kegagalan tahap sitokinesis. Penderita yang mengalami poliploidi, pada umumnya tidak bertahan hidup atau mengalami keguguran spontan, demikian pula pada individu dengan monosomi yang juga bersifat lethal atau *nonviable* sedangkan individu dengan trisomi dapat bertahan hidup, antara lain trisomi 13 (Sindrom Patau), trisomi 18 (Sindrom Edward), trisomi 21 (Sindrom Down). Selain itu, monosomi kromosom sex dapat berupa $45X$ (Sindrom Turner). Namun, individu dengan monosomi kromosom Y

bersifat lethal. Trisomi kromosom sex dapat dilihat pada Sindrom Klinefelter berupa 47XXY, dan Sindrom Jacob yakni 47XYY (Elrod and Stansfield, 2007; Astuti, 2022).

G. Deteksi Kelainan Genetik

Untuk mendeteksi kelainan kromosom dilakukan metode kariotipe kromosom sehingga akan mudah terdeteksi adanya kelainan jumlah, struktur dan morfologi kromosom. Kariotipe kromosom akan mudah dianalisis melalui sampel darah penderita. Prinsip analisis kariotipe kromosom adalah melihat susunan kromosom dari inti sel darah putih yang sedang membelah, sehingga pada saat fase metafase mitosis sel, jumlah kromosom dapat dihitung dan diamati.

1. Kariotipe

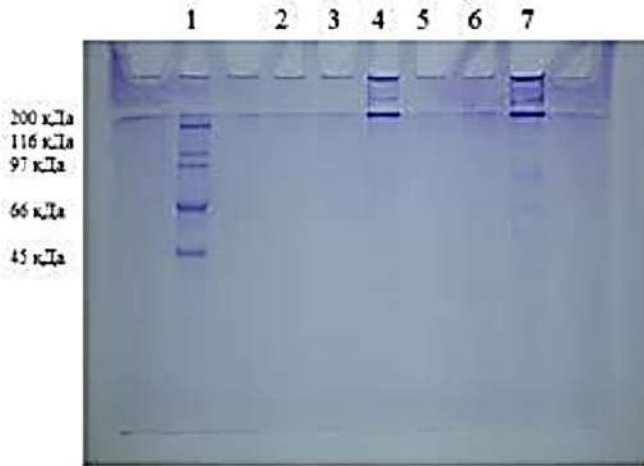


Gambar 10.6 (A) kariotipe perempuan normal 22A + XX sedangkan (B) kariotipe laki-laki normal 22A+XY.

2. Mutasi gen

Sedangkan untuk mengetahui ada tidaknya mutasi gen dapat diidentifikasi melalui teknik PCR dan elektroforesis. Sel yang akan diperiksa, dilakukan analisis isolasi DNA kemudian ditempel gen yang akan diperiksa

melalui teknik *polymerase chain reaction* atau perbanyakan rantai basa DNA, dan dianalisis melalui teknik elektroforesis untuk melihat ada tidaknya pita DNA. Jika gen mengalami mutasi, maka pita DNA tidak akan terbentuk, sedangkan jika tidak ada mutasi gen maka pita DNA terbentuk.



Gambar 10.7 Elektroforesis pita DNA, kolom 1 sebagai marker pita DNA, kolom 2,3,5 dan 6 terjadi mutasi DNA sehingga pita DNA tidak terbentuk, kolom 4 dan 7 terdapat pita DNA

(https://www.researchgate.net/figure/Gel-elektroforesis-of-purified-platelet-on-Sepharose-4B-column-1-Leader-of-Molecular_fig1_304674364, no date)

DAFTAR PUSTAKA

- Astuti, A. et al (2022) *Genetika dan Biologi Reproduksi*. Edited by M. Sari. PT. Global Eksekutif Teknologi.
- Campbell, N. A. and Reece, J. B. (2008) *Biology*. Eight. English: Pearson Education Inc.
- Elrod, S. L. and Stansfield, W. D. (2007) *Schaum's Outlines of Theory and Problems of Genetics*. Fourth. Edited by McGraw-Hill. The McGraw-Hill Companies.
- Elston, R., Satagopan, J. and Sun, S. (2012) 'Genetic Terminology', *Methods Mol Biol*, 850, pp. 1–9. doi: 10.1007/978-1-61779-555-8.
- Hawley, R. & (2005) *The Human Genome A User's Guide Second Edition*. Amstersdam: Elsevier Academic Press.
- https://www.researchgate.net/figure/Gel-elektroforesis-of-purified-platelet-on-Sepharose-4B-column-1-Leader-of-Molecular_fig1_304674364 (no date).
- Lewis, R. (2009) *Human Genetics: Concepts and Applications*. 9th Editio. USA: The McGraw–Hill Companies.
- Nusantari, E. (2015) *Genetika Ed Revisi, Cet.2*. Yogyakarta: deepublish.
- Nuswantara, S., Wulandari, A. P. and Novel, S. S. (2010) *Kamus Saku Biologi Molekuler*. Bandung: CV. Trans Info Media.
- Suryo (2010) *Genetika*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- www.lavidacotidiana.es (no date).
- Yuwono, T. (2005) *Biologi Molekuler*. Yogyakarta: Erlangga.

BAB 11 | PROSES RESPIRASI

Salman, S.Si., M.Farm.

A. Pendahuluan

Pada bab ini, kita akan menjelajahi salah satu proses paling penting dalam biokimia seluler: proses respirasi, atau yang sering disebut sebagai fosforilasi oksidatif. Proses ini merupakan langkah akhir dari metabolisme glukosa dan berbagai bahan bakar lainnya dalam sel, yang menghasilkan sejumlah besar energi dalam bentuk adenosin trifosfat (ATP). Fosforilasi oksidatif adalah perwujudan sejati dari kompleksitas dan efisiensi mekanisme biokimia yang ada dalam sel.

Dalam bab ini, kita akan menyelami detail dari proses ini, dari mulai masukan substrat hingga pembentukan ATP, serta peran penting mitokondria dalam menjalankan fungsi ini. Kita juga akan menjelajahi peran molekul-molekul seperti NADH, FADH₂, dan kompleks protein dalam memfasilitasi aliran elektron dalam rantai transport elektron yang mengarah pada pembentukan gradien proton.

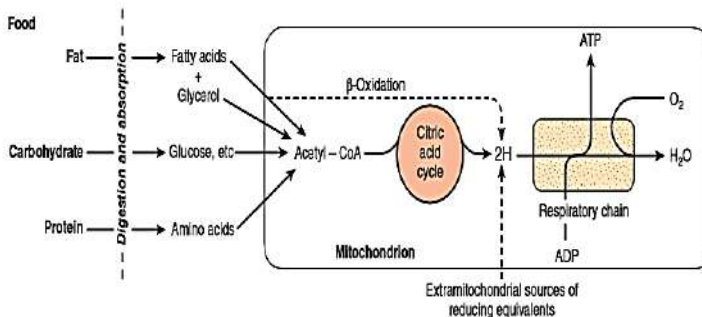
Selain itu, kita akan mendalami konsep teori gradien proton, serta bagaimana gradien ini dimanfaatkan oleh enzim ATP sintase untuk menghasilkan ATP dalam proses yang disebut fosforilasi oksidatif. Kami akan memecahkan setiap langkah menjadi komponen-komponen yang lebih kecil, memahami bagaimana energi dilepaskan dan digunakan selama proses ini, dan menggali implikasi fisiologis serta patologis dari perubahan dalam fosforilasi oksidatif.

Dalam era di mana kita semakin memahami betapa pentingnya pengelolaan energi dalam sel dan dampaknya pada kesehatan dan penyakit, pengetahuan tentang proses respirasi dan fosforilasi oksidatif sangat penting. Dengan mendalami topik ini, kita akan memiliki pemahaman yang lebih dalam tentang cara sel-sel kita menghasilkan energi, yang merupakan pondasi dari semua aktivitas biologis.

Dengan kata lain, mari kita merenungkan dengan seksama tentang proses yang memungkinkan kita untuk menggerakkan tubuh kita, berpikir, dan menjalani kehidupan yang energik dan produktif. Itu semua dimulai dengan fosforilasi oksidatif, dan di dalam bab ini, kita akan menggali rahasia di balik pembentukan energi yang kita butuhkan untuk menjalani kehidupan sehari-hari kita.

B. Pengertian Fosforilasi Oksidatif

Fosforilasi oksidatif adalah proses di mana elektron yang dimulai dengan tingkat energi potensial tinggi dalam substrat atau koenzim, berakhir dengan tingkat energi yang lebih rendah saat mencapai oksigen. Saat elektron mengalir dalam proses ini, sebagian dari energi bebas yang dilepaskan diambil dan disimpan oleh suatu mekanisme yang mengubah energi listrik menjadi energi kimia. Energi ini kemudian disimpan dalam ikatan fosfoanhydride ATP saat ADP diubah menjadi ATP melalui proses fosforilasi. Oleh karena itu, keseluruhan proses yang terkait dengan perubahan energi ini dikenal sebagai fosforilasi oksidatif (Bhagavan and Ha, 2015). Fosforilasi oksidatif sering disebut sebagai "rantai transport elektron" karena melibatkan pergerakan elektron. Selain itu, istilah "rantai pernapasan" juga sering digunakan karena oksigen adalah tujuan akhir dari pergerakan elektron. Selain fosforilasi oksidatif, ATP juga dapat dihasilkan melalui proses fosforilasi tingkat substrat.



Gambar 11.1. Rantai respirasi memiliki peran kunci dalam mengonversi nutrisi menjadi ATP. Proses pengoksidasi nutrisi menghasilkan senyawa setara-reduksi (2H), yang berupa NADH dan FADH₂, dan senyawa-senyawa ini kemudian dimanfaatkan oleh rantai transport elektron untuk menghasilkan ATP.

ATP terbentuk dari ADP dan fosfat selama proses transportasi elektron dalam rantai respirasi. Tipe fosforilasi ini dapat dibedakan dari fosforilasi tingkat substrat yang terjadi sebagai bagian tak terpisahkan dari reaksi-reaksi tertentu dalam glikolisis dan siklus TCA. Energi bebas yang tersedia untuk pembentukan ATP ketika elektron berpindah dari NADH ke oksigen dapat dihitung dari perbedaan nilai potensial standar antara sistem donor elektron dan sistem penerima elektron. Potensial standar dari komponen redoks NADH/NAD⁺ adalah -0.32 V dan potensial standar H₂O/1/2O₂ adalah +0.82 V; oleh karena itu, perbedaan potensial standar antara keduanya adalah sebagai berikut:

$$\Delta E^0 = (\text{electron acceptor} - \text{electron donor}) = 0.82 - (-0.32) = +1.14 \text{ V}$$

Energi bebas standar dihitung dari persamaan tersebut

$$\Delta G^{0'} = -nF \Delta E^{0'}$$

Dimana n adalah jumlah elektron yang ditransfer, dan F adalah **konstanta Faraday**, yaitu sebesar 23,062 cal/eV. Jadi, energi bebas standar untuk transfer dua elektron dari NADH ke molekul oksigen adalah:

$$\begin{aligned}\Delta G^0 &= -nF \Delta E^{0'} = -2 \times 23,062 \times 1.14 \\ &= -52.6 \text{ kcal/mol} (-220 \text{ kJ/mol})\end{aligned}$$

Meskipun 52,6 kkal energi bebas tersedia dari reaksi, hanya 21,9 kkal yang dilestarikan dalam pembentukan ikatan fosfoanhidrida pada ATP. Pembentukan setiap ikatan fosfoanhidrida membutuhkan 7,3 kkal (30,5 kJ) dan 21,9 kkal menyumbang tiga ATP yang disintesis. Sisa energi diasumsikan hilang sebagai panas. Di mitokondria jaringan adiposa coklat, sangat sedikit ATP yang disintesis, dan sebagian besar energi yang dibebaskan dalam sistem transpor elektron diubah menjadi panas (Bhagavan and Ha, 2015).

Kekekalan energi dalam rantai transpor elektron terjadi di tiga lokasi yang digabungkan dengan transpor proton dari matriks ke ruang antar membran, di mana terdapat penurunan energi bebas yang besar: antara NADH dan FMN; antara sitokrom b dan c1; dan antara sitokrom (a 1 a3) dan oksigen molekuler. Karena elektron dari oksidasi suksinat ke fumarat melewati kompleks I dan masuk pada tingkat CoQ, hanya dua mol ATP yang disintesis per mol suksinat. Jumlah molekul ATP yang disintesis bergantung pada tempat ekuivalen pereduksi memasuki rantai pernapasan, dan ditunjukkan dengan rasio (atau hasil bagi) fosfat yang diesterifikasi (atau ATP yang dihasilkan) terhadap oksigen yang dikonsumsi (P/O atau ATP/O) per dua- transpor elektron. Substrat yang terikat NADH (misalnya malat, piruvat, α -ketoglutarat, isositrat, β -hidroksibutirat, dan β -hidroksiasil-KoA) mempunyai nilai P/O sebesar 3, dan beberapa substrat yang terikat flavin (misalnya suksinat, gliserol fosfat, dan asil-KoA lemak) memiliki rasio P/O sebesar 2. Oksidasi lengkap 1 mol glukosa menghasilkan 36 atau 38 mol ATP, bergantung pada jalur antar-jemput mana yang digunakan dalam pengangkutan NADH sitoplasma ke mitokondria. Daftar reaksi yang menghasilkan energi dalam oksidasi glukosa ditunjukkan pada **Tabel 11.1** (Bhagavan and Ha, 2015).

Tabel 11.1 Reaksi Penghasil Energi Secara Lengkap dari proses Oksidasi Glukosa

Reaksi	Mol Bersih ATP yang Dihasilkan per Mol Glukosa
Glikolisis (fosfoglisarat kinase, piruvat kinase; dua ATP dikeluarkan)	2
NADH <i>shuttle</i> , <i>shuttle</i> gliserol-fosfat (atau <i>shuttle</i> malat-aspartat)	4 (6)
Piruvat dehidrogenase (NADH)	6
Sintetase Succinyl CoA (GTP setara dengan ATP)	2
Suksinat dehidrogenase (suksinat-fumarate1 FADH ₂)	4
Reaksi siklus TCA lainnya (Isocitrat- α -ketoglutarat, α -ketoglutarat-suksinil CoA, malat-oksaloasetat; total 3 NADH dihasilkan)	18
Total	36 (38)

C. Mekanisme Fosforilasi Oksidatif

Menurut teori kemosmotik yang dirumuskan oleh Peter Mitchell, pembentukan gradien elektrokimia (gradien pH) di sepanjang membran mitokondria akibat dari aliran setara-reduksi melalui rantai pernapasan adalah yang mendorong proses sintesis ATP. Terdapat tiga kondisi yang harus dipenuhi untuk menjalankan fosforilasi oksidatif sesuai dengan teori ini:

1. Rantai pernapasan yang bersifat anisotropik (berorientasi pada arah tertentu) yang mampu mengangkut proton secara vektorial melintasi membran.
2. Membran penghubung yang tidak dapat ditembus oleh ion kecuali melalui sistem transportasi tertentu.
3. ATP sintase yang bersifat anisotropik, di mana aktivitas katalitiknya didorong oleh potensial elektrokimia.

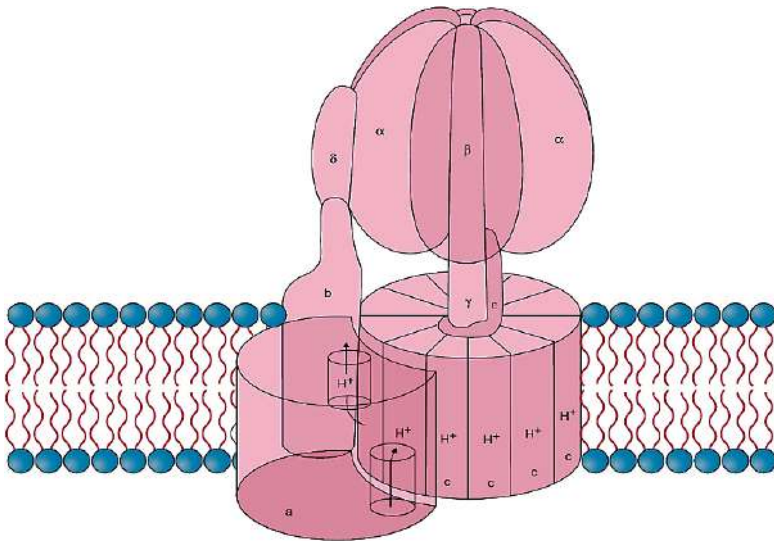
Transportasi setara-reduksi dalam rantai pernapasan menciptakan gradien proton di sepanjang membran berkat susunan vektorial khusus dari komponen redoks dalam membran mitokondria dalam. Gradien proton ini terbentuk saat proton dikeluarkan dari matriks ke ruang antarmembran selama reaksi penyerapan proton yang terjadi di sisi M membran dalam, dan reaksi pelepasan proton yang terjadi di sisi C, membentuk loop redoks (Bhagavan and Ha, 2015).

Menurut hipotesis kemotik, pelepasan dua atau lebih proton terjadi di setiap dari tiga lokasi dalam kompleks I, III, dan IV. Dengan demikian, dalam transfer dua setara-reduksi dari NADH ke oksigen, sekitar 6×10 proton (2×3) dikeluarkan. Dalam mitokondria yang sedang bernapas, ruang intramembran lebih asam daripada ruang matriks sekitar 1,4 unit pH, dan potensial transmembran sekitar 0,180-0,220 V. Oleh karena itu, premis dasar dari hipotesis kemotik adalah :

Transport of reducing equivalents $\rightarrow \Delta\tilde{\mu}_{H^+} \rightarrow$

ATP synthesis

Gaya penggerak proton mendorong sintesis ATP melalui masuknya kembali proton. ATP sintase (kompleks F₀/F₁), yang terdiri dari tiga bagian, didorong oleh transfer vektorial proton dari ruang intramembran ke dalam matriks. Sintesis ATP terjadi dalam vesikel membran dalam (gambar 11.2).



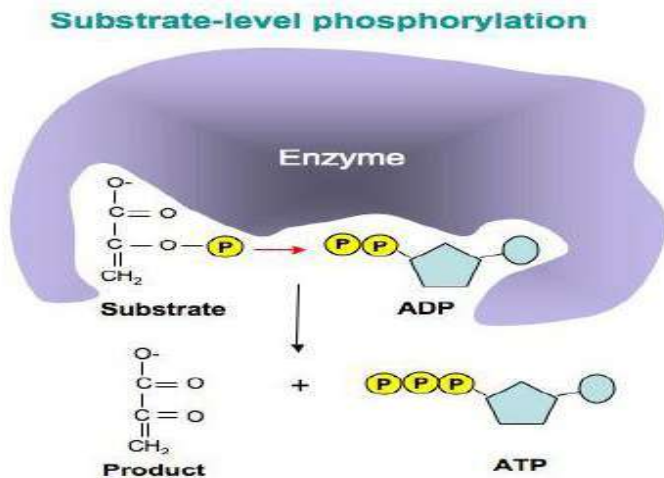
Gambar 11.2. Struktur ATP sintase. Kompleks F1 yang terletak di atas membran di sisi matriks terdiri dari tiga dimer $\alpha\beta$ dan subunit tunggal γ , δ , dan ϵ . Segmen membran F0, juga dikenal sebagai batang, terdiri dari saluran H^+ . Proton dikonduksi melalui saluran subunit c. Rotasi subunit c relatif terhadap subunit batang memicu rotasi subunit γ (Zhou, Duncan and Cross, 1997; Bhagavan and Ha, 2015).

1. Agen Pelepas Kopling dari Fosforilasi Oksidatif

Agen pelepas kopling menyebabkan pemisahan antara sintesis ATP dan fungsi membran yang memerlukan energi lain dari transportasi setara-reduksi dalam rantai pernapasan dengan menghapus gradien proton. Biasanya, proses-proses ini terkait erat satu sama lain. Agen pelepasan kopling ini meningkatkan respirasi secara signifikan dengan penggunaan substrat yang tidak terhambat dan merilis energi dalam bentuk panas. Contoh utama dari agen pelepasan kopling adalah 2,4-dinitrofenol. Terdapat juga protein pelepasan kopling endogen yang dikenal sebagai **thermogenin** yang ditemukan dalam membran mitokondria dalam, yang menghilangkan gradien proton dengan membuat saluran proton pasif (Bhagavan and Ha, 2015).

2. Fosforilasi pada tingkat substrat

Sintesis ATP dalam sel melalui mekanisme fosforilasi tingkat substrat menghasilkan jumlah ATP yang terbatas, yang sesuai dengan kebutuhan. Proses ini berbeda dengan fosforilasi oksidatif yang terlibat dalam rantai perpindahan elektron dan tidak melibatkan komponen membran sel seperti yang terlihat dalam rantai transport elektron. Dalam fosforilasi tingkat substrat, molekul substrat yang mengandung unsur fosforus berfungsi sebagai donor fosfat, mengalihkan grup fosfat mereka ke ADP, yang selanjutnya membentuk ATP. Walaupun jumlah ATP yang dihasilkan relatif terbatas, mekanisme ini tetap memiliki peran penting dalam memenuhi kebutuhan energi seluler dan berkontribusi dalam berbagai jalur metabolisme sel (lihat Gambar 3).



Gambar 11.3. Proses Fosforilasi pada Tingkat Substrat adalah proses di mana fosforus disumbangkan oleh substrat untuk mengfosforilasi ADP.

D. Urutan Langkah dalam Proses Fosforilasi Oksidatif

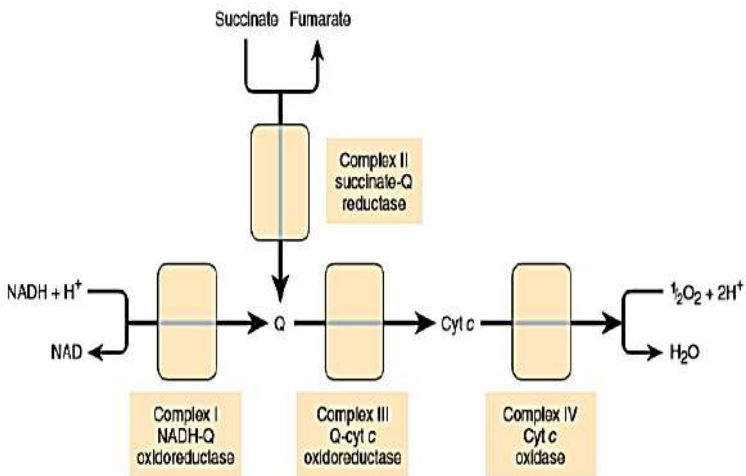
1. Kompleks I

Kompleks I juga dikenal dengan sebutan NADH-ubiquinone oksidoreduktase atau NADH dehydrogenase. Strukturnya terdiri dari sebuah molekul protein berbentuk L

yang mencakup flavoprotein yang mengandung Fe-S (protein besi sulfur non-heme). Peran utama kompleks ini adalah memfasilitasi perpindahan elektron dari NADH ke Q (ubiquinon).

$\text{NADH} + \text{Q} + 5\text{H}^+ \rightarrow \text{NAD} + \text{QH}_2 + 4\text{H}^+$ (transfer ke ruang di antara membran).

Elektron yang berasal dari NADH mengalir melalui FMN, dan kemudian melalui beberapa pusat Fe-S sebelum akhirnya mencapai molekul Q. Ketika reaksi redoks terjadi di dalam Kompleks I, ada pelepasan energi sebanyak ($\Delta G_0 = -70 \text{ kJ mol}^{-1}$). Selama proses di Kompleks I, terbentuk 4 proton. Energi yang dilepaskan oleh reaksi redoks ini digunakan untuk menggerakkan pompa proton yang memindahkan 4 proton ke ruang di antara dua lapisan membran.



Gambar 11.4. Arus elektron dalam rangkaian perpindahan elektron, yang mencakup sitokrom C dan molekul Q (juga disebut sebagai koenzim Q atau ubiquinon).

2. Kompleks II

Ubiquinon menerima arus elektron bukan hanya dari NADH-ubiquinone oksidoreduktase, yang dikenal sebagai Kompleks I, tetapi juga dari Kompleks II yang disebut

suksinat dehydrogenase. Dalam proses ini, elektron ditransportasi oleh FADH₂ yang berasal dari siklus asam sitrat. Pembentukan FADH₂ terjadi saat suksinat mengalami konversi menjadi fumarat dalam siklus asam sitrat. Aliran elektron kemudian meneruskan perjalanannya melalui serangkaian pusat Fe-S sebelum mencapai molekul Q.

Proses reaksi yang melibatkan kompleks ini tidak menghasilkan energi.

3. Kompleks III

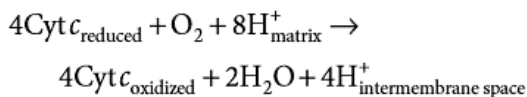
Kompleks III juga dikenal sebagai Q-sitokrom c-oksidoreduktase. Dalam kompleks ini, elektron yang berasal dari ubiquinon (dalam bentuk QH₂) mengalir menuju sitokrom c. Berikut adalah reaksi yang terjadi:

$$QH_2 + 2 \text{ Sit c (teroksidasi)} + 2 H^+ \rightarrow Q + 2 \text{ Sit c (tereduksi)} + 4 H^+ \text{ (Dipindahkan ke dalam ruang di antara dua lapisan membran)}$$

Dalam proses yang melibatkan Kompleks III, empat proton terbentuk dan terjadi pelepasan energi ($\Delta G_0 = -37 \text{ kJ mol}^{-1}$). Keempat proton ini dipindahkan ke dalam ruang di antara dua lapisan membran dengan menggunakan energi yang dihasilkan.

4. Kompleks IV

Langkah yang terjadi dalam kompleks IV adalah tahap yang krusial dalam proses pernapasan. Pada tahap ini, sitokrom C yang telah mengalami pereduksi akan mengalami oksidasi oleh kompleks IV yang dikenal sebagai sitokrom c oksidase. Selama proses ini, secara bersamaan, molekul oksigen (O₂) mengalami reduksi menjadi dua molekul air. Kompleks IV mengandung gugus prostetik seperti Cu_A/Cu_A, heme a, dan heme a₃-Cu_B.



Proses transfer 4 elektron dari sitokrom c ke O₂ melibatkan kehadiran ion logam Cu yang terikat pada gugus heme. Elektron-elektron ini mengalami perpindahan, dimulai dari pusat Cu, kemudian menuju heme a, heme a₃,

dan akhirnya mencapai O₂. Sebanyak 8 H⁺ dipindahkan dari matriks, dengan 4 H⁺ digunakan untuk membentuk 2 molekul H₂O, sedangkan 4 H⁺ lainnya dipompa ke ruang di antara dua lapisan membran. Selama proses reaksi di Kompleks IV, terjadi pelepasan energi sejumlah ($\Delta G_o = -110$ kJ mol⁻¹). Yang perlu diperhatikan adalah bahwa selama perpindahan elektron di Kompleks IV, molekul O₂ tetap terikat pada Kompleks IV sampai mengalami reduksi total menjadi H₂O. Hal ini berperan dalam mengurangi potensi pembentukan intermediate yang berbahaya, seperti ion superoksida atau peroksida, yang dapat terbentuk ketika oksigen menerima satu elektron (menjadi ion superoksida) atau dua elektron (menjadi ion peroksida).

5. Kompleks V (ATP Synthase)

Ini adalah perakitan protein di membran mitokondria bagian dalam. Kadang-kadang disebut sebagai Kompleks ke-5 (Gambar 5 dan Gambar 6). ATP sintase pemompa proton (atau disebut F₁-F_o ATPase) adalah protein transmembran multisubunit. Ia memiliki dua unit fungsional, bernama F₁ dan F_o. Bentuknya seperti permen lolipop karena membran yang tertanam komponen F_o dan F₁ dihubungkan oleh tangkai protein.

Unit F_o: “o” diucapkan sebagai “oh”; dan bukan sebagai “nol”. Huruf “o” adalah singkatan dari oligomisin, karena F_o dihambat oleh oligomisin. Unit F_o mencakup membran dalam mitokondria. Ini berfungsi sebagai saluran proton, melalui mana proton masuk ke mitokondria (Gambar 5 A). Unit F_o memiliki 4 rantai polipeptida dan terhubung ke F₁. F_o tidak larut dalam air sedangkan F₁ adalah protein membran perifer yang larut dalam air.

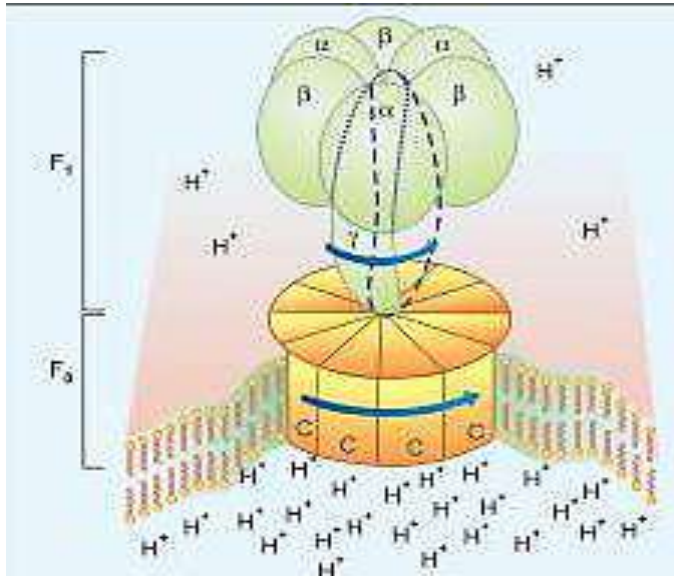
Unit F₁: Ini diproyeksikan ke dalam matriks. Ini mengkatalisis sintesis ATP (Gambar 5 A). Unit F₁ memiliki 9 rantai polipeptida, (3 alfa, 3 beta, 1 gamma, 1 sigma, 1 epsilon). Rantai alfa memiliki situs pengikatan ATP dan ADP, sedangkan rantai beta memiliki situs katalitik. Sintesis ATP memerlukan ion Mg⁺⁺.

Mekanisme sintesis ATP oleh ATP sintase

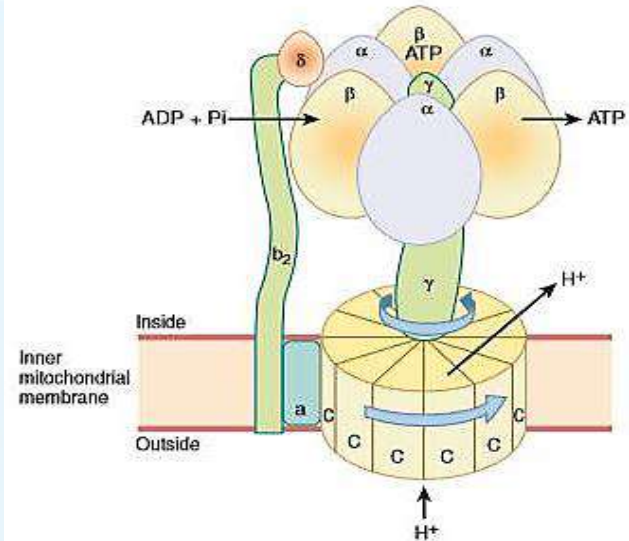
ATP sintase merupakan tempat katalitik untuk menghasilkan ATP, dan strukturnya bisa dilihat seperti yang tergambarkan dalam Gambar 5 (B). Struktur ATP sintase terdiri dari dua subkompleks utama, yaitu F₀ dan F₁. Subkompleks F₀ berperan sebagai saluran protein, sementara F₁ terdiri dari lima jenis polipeptida. ATP sintase memiliki sifat yang bersifat hidrofobik. Pada subkompleks F₀, terdapat subunit protein C yang berbentuk cakram dan memiliki kemampuan untuk berputar. Subunit γ terikat pada cakram C ini. Di sisi lain, pada subkompleks F₁, terdapat tiga subunit α dan tiga subunit β . Subkompleks F₁ tidak memiliki kemampuan untuk berputar karena terbenam dalam membran (Murray *et al.*, 2009; Gaw *et al.*, 2013; Berg *et al.*, 2015; Nelson and Cox, 2017).

Proton-proton memasuki ATP sintase melalui cakram C, yang menyebabkan rotasi pada cakram C dan subunit γ . Molekul ADP dan fosfat (P) kemudian diambil oleh subunit β untuk membentuk ATP. ATP yang terbentuk kemudian dilepaskan karena rotasi subunit γ . Selama satu putaran, ATP sintase menghasilkan 3 molekul ATP.

Singkatnya Mekanisme sintesis ATP: Translokasi proton yang dilakukan oleh F_o mengkatalisis pembentukan ikatan fosfo-anhidrida ATP oleh F₁. Kopling disipasi gradien proton dengan sintesis ATP (fosforilasi oksidatif) terjadi melalui interaksi F₁ dan F_o.

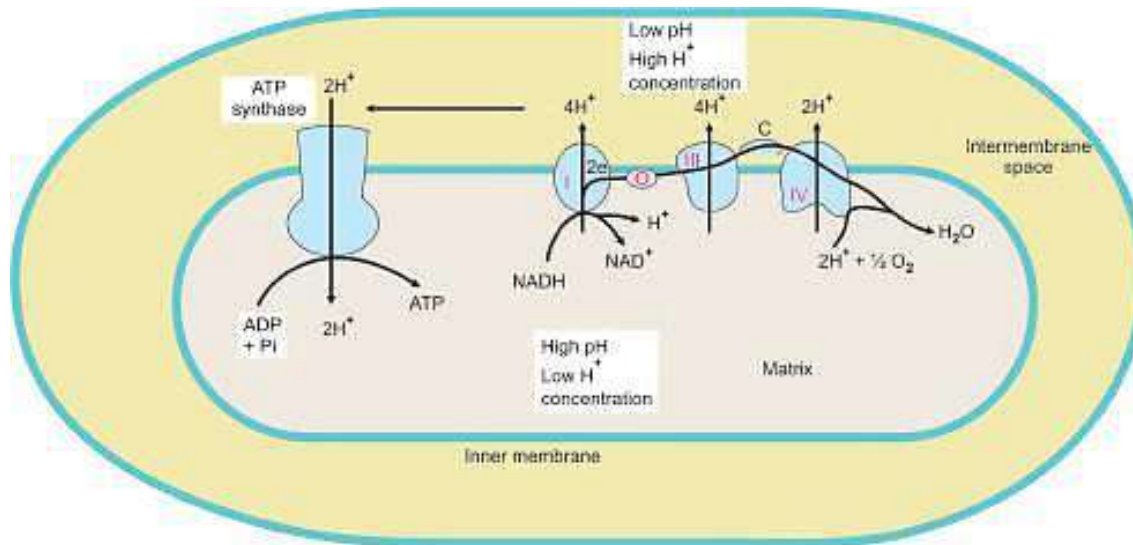


A



B

Gambar 11.5. ATP sintase. Proton dari luar melewati pori F_o ke dalam matriks, ketika ATP disintesis (Vasudevan, Sreekumari and Vaidyanathan, 2013).

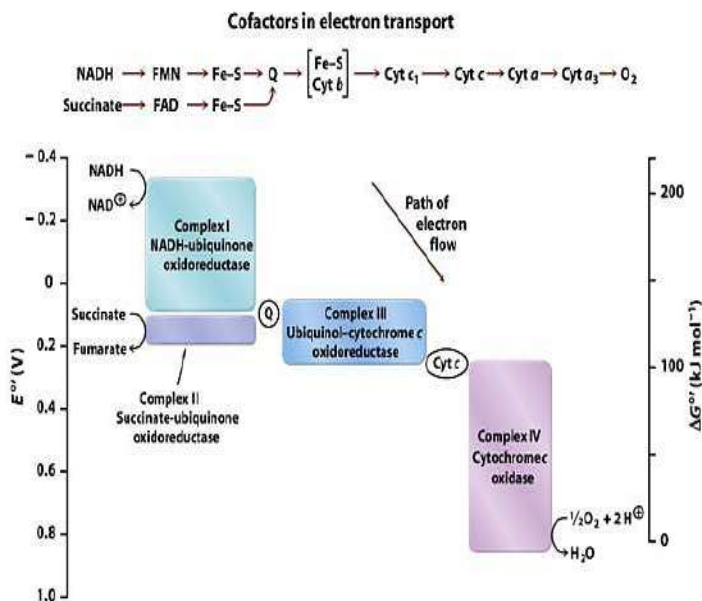


Gambar 11.6. Ringkasan sintesis ATP. Satu mitokondria digambarkan, dengan anggota dalam dan luar. Kompleks ETC akan mendorong ion hidrogen dari matriks ke ruang antar membran. Jadi, ruang perantara memiliki lebih banyak H⁺ (sangat asam) dibandingkan matriks. Jadi, ion hidrogen cenderung bocor ke dalam matriks melalui Fo. Kemudian ATP disintesis. I, II, III, IV = komponen ETC (Vasudevan, Sreekumari and Vaidyanathan, 2013).

Potensial reduksi & energi bebas *electron transport chain*

Dalam proses rantai transport elektron, aliran elektron bergerak dari reaksi NAD^+/NADH menuju reaksi $\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$ melalui empat kompleks protein. Keempat kompleks protein ini (Kompleks I, II, III, dan IV) terletak di dalam membran mitokondria yang berdekatan. Secara berurutan, molekul-molekul dalam kompleks ini memiliki nilai potensial reduksi yang semakin tinggi, kecuali pada Kompleks II. Dari gambar 7, terlihat bahwa molekul pembawa elektron memiliki nilai potensial reduksi yang berbeda. Aliran elektron bergerak ke molekul dengan potensial reduksi yang semakin tinggi (E_o semakin positif), yang menunjukkan kemampuan yang lebih besar untuk menangkap elektron dan mengalami reaksi reduksi. Dalam hal energi yang dilepaskan (ΔG), transfer elektron cenderung bergerak ke arah reaksi yang diinginkan karena reaksi ini memiliki nilai ΔG yang semakin negatif, yang berarti jumlah energi yang dilepaskan cukup besar. Ada tiga tahapan reaksi yang menghasilkan jumlah energi yang signifikan, yaitu reaksi redoks yang melibatkan Kompleks I, III, dan IV. Sementara itu, reaksi yang melibatkan Kompleks II tidak menghasilkan energi bebas yang signifikan.

Pada ujung rantai transport elektron, terdapat molekul O_2 . Molekul O_2 memiliki sifat yang sangat elektronegatif dibandingkan dengan keempat kompleks protein lainnya, sehingga cenderung untuk menerima elektron dan mengalami reduksi. Kemampuan O_2 untuk mengalami reduksi juga terbukti dengan jumlah energi yang dilepaskan yang sangat besar ($\Delta G = -110 \text{ kJ/mol}$), yang merupakan nilai energi tertinggi yang dihasilkan dibandingkan dengan kompleks I, II, dan III. Informasi lebih rinci mengenai jumlah energi yang dilepaskan pada setiap tahap, dari kompleks I hingga IV, dapat ditemukan dalam **Tabel 11.2**.



Gambar 11.7. Nilai potensial reduksi dari berbagai kompleks yang terlibat dalam *electron transport chain*.

Tabel 11.2 Nilai potensial reduksi dan energi bebas dari setiap kompleks.

Kompleks	E° reduktan (V)	E° oksidan (V)	ΔE° reaksi (V)	ΔG° (kJ mol^{-1})
I (NADH/Q)	- 0.32	+0.04	+0.36	-70
II (Suksinat/Q)	+ 0.03	+0.04	+0.01	-2
III (QH_2 /Sitokrom c)	+0.04	+0.23	+0.19	-37
IV (Sitokrom c/ O_2)	+0.23	+0.82	+0.59	-110

Hipotesis Untuk Generasi ATP

Beberapa teori telah diajukan untuk menjelaskan bagaimana energi yang dilepaskan selama aliran elektron melalui rangkaian pernapasan digunakan untuk menghasilkan ATP.

1. Hipotesis Kopling Kimia

Hipotesis ini, yang dipresentasikan oleh Edward Stater pada tahun 1953, menyatakan bahwa energi yang dilepaskan oleh rantai transpor elektron (ETC) menyebabkan

pembentukan senyawa kovalen berenergi tinggi. Senyawa kovalen ini kemudian dapat diuraikan untuk melepaskan energi yang terkandung di dalamnya, yang digunakan dalam proses sintesis ATP.

2. Hipotesis Kopling Konformasional

Hipotesis kopling konformasi yang diajukan oleh Paul Boyer pada tahun 1964 mengindikasikan bahwa energi yang dipindahkan oleh aliran elektron digunakan untuk mengubah struktur protein khusus yang terdapat di dalam membran dalam mitokondria (IMM). Protein yang mengalami perubahan struktur ini memiliki tingkat energi yang tinggi, yang kemudian dimanfaatkan dalam proses pembentukan ATP.

3. Hipotesis kimiaosmotik

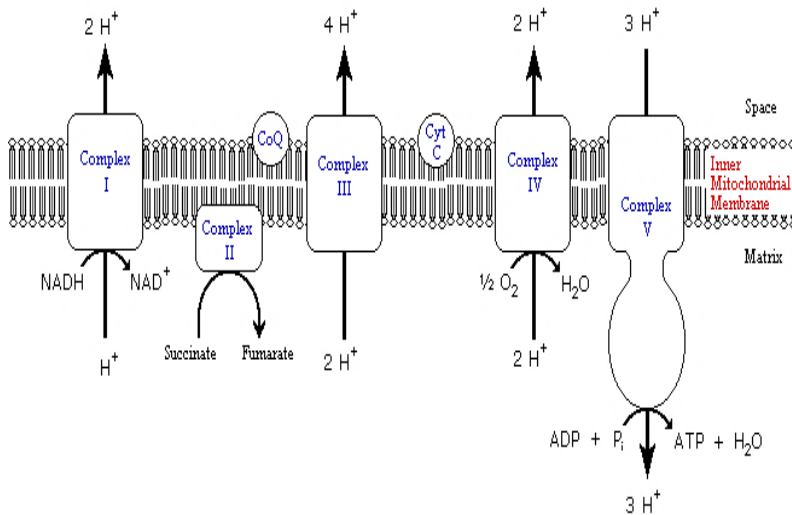
Dikemukakan oleh ilmuwan biokimia asal Inggris, Peter Mitchell, pada tahun 1961, hipotesis ini telah diterima secara umum. Menurut hipotesis ini, fosforilasi oksidatif terjadi dalam dua tahap:

- a. Generasi gradien elektrokimia melintasi IMM (Langkah I)
- b. Pemanfaatan gradien ini untuk mendorong sintesis ATP (Langkah II).

Proses pernafasan yang melibatkan transport elektron menghasilkan gradien proton yang digunakan untuk mendorong sintesis ATP.

Pergerakan elektron dalam rantai pernafasan memicu pembentukan ATP melalui proses fosforilasi oksidatif. Peter Mitchell mengusulkan mekanisme pembentukan ATP ini dengan teori kimiaosmotik.

Sebelumnya, telah diuraikan bahwa kompleks I, III, dan IV memiliki kemampuan untuk berperan sebagai pompa proton karena reaksi redoks yang terlibat dalam kompleks protein ini menghasilkan energi yang digunakan untuk memompa proton (H^+) ke ruang di antara dua lapisan membran. Membran di dalam mitokondria tidak dapat dilalui oleh ion-ion, terutama proton (H^+), yang mengakibatkan penumpukan proton di dalam ruang antarmembran (lihat Gambar 11.8).



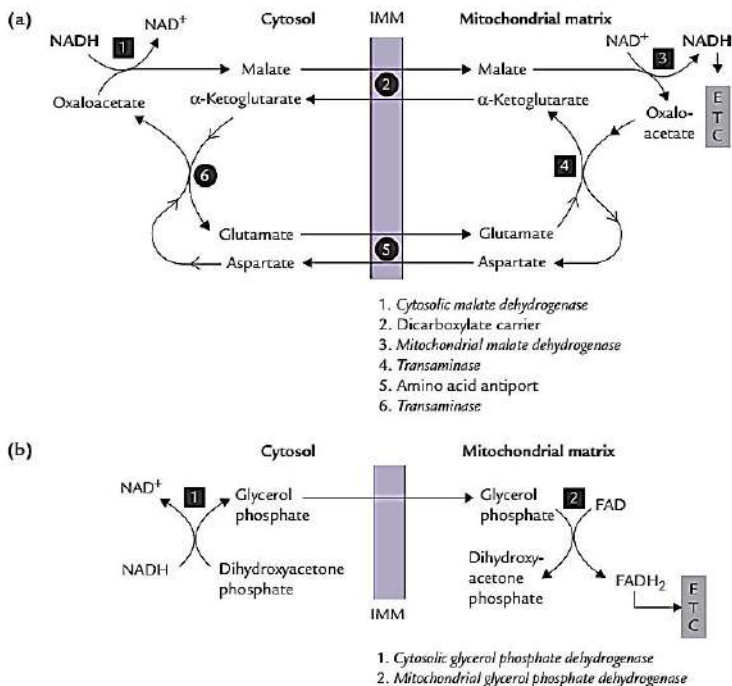
Gambar 11.8. mengilustrasikan reaksi yang berlangsung antara keempat kompleks protein serta pelepasan proton yang menyertainya.

Akumulasi proton di satu sisi membran menghasilkan gradien potensial elektrokimia yang menciptakan energi potensial yang dikenal sebagai gaya penggerak proton (proton motive force). Proton-proton ini kemudian mengalami perpindahan kembali melalui membran menuju matriks melalui molekul protein yang disebut ATP sintase. ATP sintase adalah molekul protein yang terdapat tertanam dalam membran mitokondria bagian dalam dan berperan sebagai mesin dalam proses pembentukan ATP dari ADP dan fosfat. Energi yang dilepaskan selama osmosis proton (proton motive force) digunakan untuk menggerakkan mesin ATP sintase dalam proses penyintesisan ATP. Dengan kata lain, melalui mekanisme kimiosmosis, sel menggabungkan proses yang menghasilkan energi bebas selama perpindahan elektron dengan proses yang memerlukan energi bebas selama pembentukan ATP. Sebagian besar kebutuhan ATP sel dipenuhi melalui mekanisme ini (Murray *et al.*, 2009; Gaw *et al.*, 2013; Berg *et al.*, 2015; Nelson and Cox, 2017).

Sistem Shuttle

NADH, yang berperan sebagai bentuk ekivalen reduksi dalam rangkaian perpindahan elektron, terbentuk di luar mitokondria. NADH terus-menerus diproduksi dalam sitosol melalui jalur glikolisis dengan bantuan enzim 3-fosfogliserasid. Namun, NADH tidak dapat menembus membran mitokondria. Untuk memungkinkan NADH mengirimkan ekivalen pereduksi (e^-) ke dalam mitokondria, diperlukan sistem pengangkut, yang terdiri dari dua jenis yaitu *shuttle* gliserol 3-fosfat (*glycerol phosphate shuttle*) dan *shuttle* malat (*malate aspartate shuttle*).

Sistem *shuttle* gliserol 3-fosfat digunakan untuk memindahkan NADH dari sitosol ke dalam matriks di sel-sel otot dan otak. Dengan bantuan sistem *shuttle* ini, setiap $\frac{1}{2}$ mol oksigen yang digunakan dalam rantai pernapasan akan menghasilkan 2 molekul ATP. Di sisi lain, sistem *shuttle* yang lebih umum digunakan adalah *shuttle* malat. *Shuttle* ini membawa NADH ke dalam matriks pada sel-sel hati, ginjal, dan jantung. Dengan menggunakan *shuttle* malat, setiap 1 mol NADH yang dipindahkan akan menghasilkan 3 ATP (Murray *et al.*, 2009; Gaw *et al.*, 2013; Berg *et al.*, 2015; Nelson and Cox, 2017)..



Gambar 11.9 Transfer ekuivalen pereduksi dari sitosol ke dalam matriks mitokondria. (a) *Malate aspartate shuttle*, (b) *Glycerol phosphate shuttle* (IMM=mitochondrial matrix).

Berbagai racun pada rantai pernafasan

Terdapat berbagai senyawa yang telah teridentifikasi sebagai penghambat dalam rantai pernafasan. Penghambat rantai pernafasan dapat diklasifikasikan menjadi tiga jenis:

1. Penghambat dalam rantai pernafasan itu sendiri.
2. Penghambat dalam proses fosforilasi oksidatif.
3. Penghambat "*uncoupler*" dalam proses fosforilasi oksidatif.

Contoh penghambat dalam rantai proses respirasi meliputi:

1. Senyawa golongan barbiturat, seperti amobarbital, memblokir proses transfer elektron di kompleks I. Barbiturat mengganggu perpindahan elektron dari Fe-S ke Q, yang dapat menyebabkan kematian.

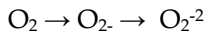
2. Antimisin A dan dimercaprol menghambat rantai transport elektron pada kompleks III.
3. Gas beracun seperti H₂S, CO, dan sianida menghambat kompleks IV, yang dapat menghentikan proses pernafasan.
4. Malonate bertindak sebagai inhibitor kompetitif pada kompleks II.
5. Atraktosida menghambat fosforilasi oksidatif dengan mengganggu pergerakan ADP ke dalam mitokondria dan keluarnya ATP dari mitokondria.
6. Antibiotik golongan oligomisin menghambat fosforilasi oksidatif dengan memblokir aliran proton yang melewati ATP sintase.

Protein *uncoupler* adalah jenis protein yang terletak dalam membran mitokondria yang mengatur pergerakan proton dari sitosol ke matriks. Aksi dari *uncoupler* ini mengakibatkan pembatalan pembentukan gradien proton, sehingga menghentikan proses pembentukan ATP. Ini mengakibatkan percepatan oksidasi NADH dan FADH₂, dengan energi yang hilang diubah menjadi panas. Termogenin adalah salah satu contoh protein *uncoupler* yang ditemukan dalam jaringan adiposa coklat. Termogenin bertanggung jawab untuk menghasilkan panas, terutama pada bayi yang baru lahir dan hewan yang berhibernasi. Selain protein, ada juga molekul seperti 2,4-dinitrofenol yang memiliki efek inhibisi serupa terhadap *uncoupler* (Murray *et al.*, 2009; Gaw *et al.*, 2013; Berg *et al.*, 2015; Nelson and Cox, 2017)..

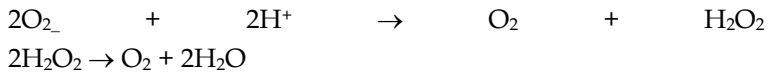
Pembentukan superoksida atau *Reactive Oxygen Species*

Dalam proses respirasi selular, terjadi produksi ROS (*reactive oxygen species*) atau spesies oksigen reaktif. ROS terbentuk ketika molekul oksigen (O₂) mengalami reduksi yang tidak lengkap. Keberadaan ROS dalam tubuh bisa berbahaya karena mereka mampu mengoksidasi membran sel. Salah satu jenis ROS yang sangat berbahaya adalah anion superoksida (Murray *et al.*, 2009; Gaw *et al.*, 2013; Berg *et al.*, 2015; Nelson and Cox, 2017).

Anion superoksida terbentuk saat oksigen mengoksidasi flavin yang telah tereduksi.



Anion superoksida dapat dinetralkan melalui aksi enzim superoksid dismutase dan katalase.



DAFTAR PUSTAKA

- Berg, J. M. *et al.* (2015) 'Biochemistry (eight edition)'. WH Freeman & Co Ltd.
- Bhagavan, N. V and Ha, C.-E. (2015) 'Chapter 13 - Electron Transport Chain, Oxidative Phosphorylation, and Other Oxygen-Consuming Systems', in Bhagavan, N. V and Ha, C.-E. B. T.-E. of M. B. (Second E. (eds). San Diego: Academic Press, pp. 187-204. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416687-5.00013-0>.
- Gaw, A. *et al.* (2013) *Clinical Biochemistry E-Book: An Illustrated Colour Text*. Elsevier Health Sciences.
- Murray, K. *et al.* (2009) 'Harper's illustrated biochemistry. 28', *Citeseer, New York, United States*.
- Nelson, D. and Cox, M. (2017) 'Lehninger principles of biochemistry.: Nueva York, EE', *UU: WH Freeman and Company*.
- Vasudevan, D. M., Sreekumari, S. and Vaidyanathan, K. (2013) *Textbook of biochemistry for medical students*. JP Medical Ltd.
- Zhou, Y., Duncan, T. M. and Cross, R. L. (1997) 'Subunit rotation in Escherichia coli FoF1-ATP synthase during oxidative phosphorylation', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(20), pp. 10583-10587. doi: [10.1073/pnas.94.20.10583](https://doi.org/10.1073/pnas.94.20.10583).

BAB 12

BIOSINTESIS PURIN DAN PIRIMIDIN, MEKANISME REPLIKASI

Yulia Ratna Dewi, S.Tr.AK., M.Biomed

A. Pendahuluan

Nukleotida adalah dasar penting dari biologi molekuler yang membentuk polimer dari unit monomer. Senyawa organik ini terdiri dari nukleosida, yang mengandung ribosa atau 2-deoksiribosa, terikat pada purin atau pirimidin, serta satu atau lebih gugus fosfat. Nukleotida mengandung gula 5 karbon, deoksiribosa, basa nitrogen, dan gugus fosfat ini membentuk struktur yang esensial dalam DNA dan RNA, asam nukleat yang memainkan peran utama dalam penyimpanan dan transmisi informasi genetik serta pengendalian sifat-sifat makhluk hidup (Minchin and Lodge, 2019).

Tahun 1959 menyaksikan puncak penghargaan Nobel dalam Fisiologi atau Kedokteran kepada Severo Ochoa dan Arthur Kornberg atas penemuan mereka tentang mekanisme sintesis biologis asam ribonukleat dan asam deoksiribonukleat. Proses sintesis ini melibatkan polimerase DNA dan RNA, yang menggunakan nukleotida sebagai bahan dasar untuk membangun molekul DNA dan RNA. Menariknya, dalam banyak sel, ribonukleotida—seperti RNA pembawa pesan, ribosom, dan RNA transfer—berlimpah lebih banyak daripada deoksiribonukleotida, yaitu nukleotida dalam DNA. Oleh karena itu, biosintesis nukleotida berperan penting dalam

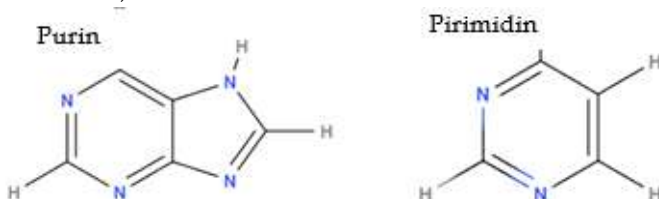
pembentukan ribonukleotida yang sangat beragam dan penting dalam kehidupan seluler (Chandel, 2021).

Pengenalan konsep ini menjadi langkah awal yang penting dalam pemahaman lebih mendalam tentang bagaimana molekul-molekul ini memainkan peran utama dalam pewarisan genetik, regulasi genetik, dan proses seluler lainnya. Dalam bab ini, kita akan menjelajahi lebih dalam tentang nukleotida, termasuk sintesis, fungsi, dan perannya yang penting dalam struktur DNA dan RNA, serta implikasinya dalam proses biologis yang kompleks.

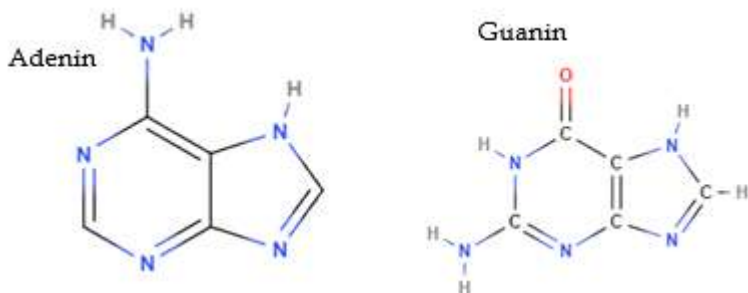
B. Basa Nitrogen: Purin dan Pirimidin

Basa nitrogen merupakan komponen utama dari cincin heterosiklik dalam molekul-molekul seperti purin (seperti adenin) dan pirimidin (seperti timin). Dalam tubuh, terdapat tiga jenis cincin heterosiklik ini, yaitu purin, pirimidin, dan piridin (seperti asam nikotinat dan piridoksin), yang mengandung nitrogen. Akhiran "-ine" dalam nomenklatur mengindikasikan keberadaan nitrogen dalam cincin (Guanabara *et al.*, 2022).

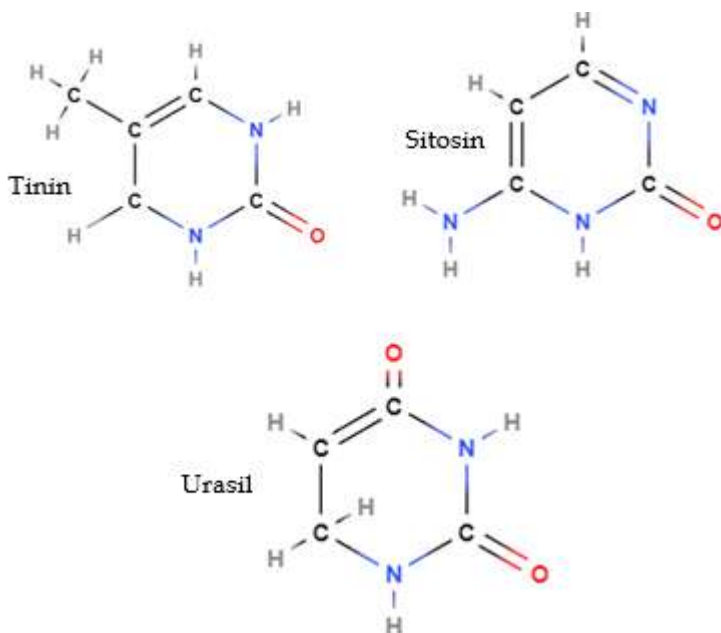
Ada empat jenis basa nitrogen yang berbeda yang ditemukan dalam DNA: adenin (A), timin (T), sitosin (C), dan guanin (G). Dalam RNA, timin digantikan oleh urasil (U). Asam nukleat memiliki satu dari lima jenis dasar nukleotida yang berbeda. Tiga di antaranya adalah pirimidin, dan dua adalah purin. Basa pirimidin meliputi timin (5-metil-2,4-dihidroksipirimidin), sitosin (2-oxo-4-aminopirimidin), dan urasil (2,4-dihidroksipirimidin). Basa purin meliputi adenin (6-aminopurin) dan guanin (2-amino-6-oksipurin) (Blanco and Gustavo, 2022).



Gambar 12.1 Struktur Kimia Purin dan Pirimidin



Gambar 12.2 Struktur Kimia Purin (Adenin dan Guanin)



Gambar 12.3 Struktur Kimia Pirimidin (Tinin, Sitosin dan Urasil)

C. Nukleosida

Nukleosida adalah molekul kompleks yang menjadi bagian penting dalam kajian biokimia dan genetika molekuler. Mereka terdiri dari dua komponen utama, yaitu basa nitrogen (baik purin atau pirimidin) dan gula lima karbon (ribose atau deoksiribosa), yang terikat bersama oleh ikatan β -glikosidik

yang khas. Dalam struktur nukleosida, basa nitrogen terhubung pada posisi anomer gula, yang dapat berupa ribosa atau deoksiribosa, dengan ikatan N-glikosidik yang kuat. Nukleosida dapat dianggap sebagai nukleotida tanpa tambahan kelompok fosfat. Namun, dengan penambahan satu atau lebih fosfat ke nukleosida, kita dapat menghasilkan nukleotida, yang merupakan unit dasar yang membentuk asam nukleat seperti DNA dan RNA. Nukleotida memiliki peran sentral dalam penyimpanan dan transmisi informasi genetik, serta dalam berbagai proses biokimia seluler. Pentingnya nukleosida tidak hanya terbatas pada genetika, tetapi juga mencakup peran mereka dalam pengiriman sinyal seluler dan berbagai aspek kedokteran. Pemahaman mendalam tentang struktur dan fungsi nukleosida sangat penting dalam menjelajahi dunia biokimia dan ilmu kedokteran modern (Guanabara *et al.*, 2022),(Chandel, 2021).

D. Nukleotida

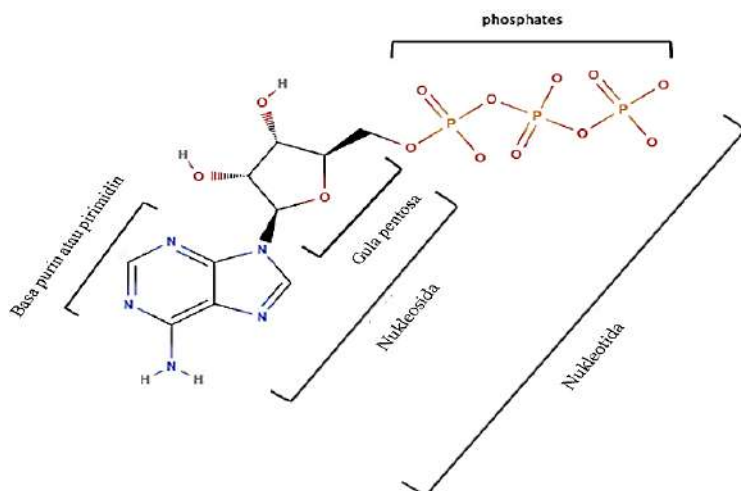
Nukleotida adalah komponen esensial dalam biologi, yang terdiri dari tiga elemen utama: basa nitrogen, ribosa, dan gugus fosfat. Contohnya adalah adenosin 5'-monofosfat (AMP), adenosin 5'-difosfat (ADP), dan adenosin 5'-trifosfat (ATP). Semua ini memegang peran krusial dalam metabolisme fisiologis. Nukleotida, bersama dengan nukleosida dan nukleobase, adalah komponen dasar yang membentuk dasar dari semua sel, serta membentuk struktur DNA dan RNA yang bertanggung jawab atas penyimpanan dan transmisi informasi genetik dalam sel (Minchin and Lodge, 2019).

Konversi ATP menjadi ADP dan AMP dalam sel menghasilkan energi yang mendukung berbagai fungsi fisiologis, menjadikan ATP sebagai "mata uang" energi intraseluler yang berharga. Molekul nukleotida memiliki tiga komponen utama, yakni basa nitrogen (terdiri dari purin dan pirimidin), gula pentosa, dan gugus fosfat. Penambahan satu atau lebih fosfat ke gula ini mengubah nukleosida menjadi nukleotida. Umumnya, fosfat diikat melalui ikatan ester pada

karbon ke-5 dari gula. Nukleotida adalah unit dasar dari asam nukleat seperti DNA dan RNA. Nukleotida menggabungkan struktur molekul purin atau basa pirimidin, gula ribosa atau 2-deoksiribosa, dan satu atau lebih gugus fosfat, menjadikannya komponen yang sangat penting dalam pemahaman dasar biokimia dan genetika molekuler. (Timotius, Kurniadi and Rahayu, 2019), (Sakinah, Djauhari and Sunarti, 2019).

Nukleotida memegang peran sentral dalam fisiologi organisme yang luas, berperan dalam berbagai aspek kehidupan seluler dan memiliki fungsi yang beragam (George L. Mendz., 2001), (Timotius, Kurniadi and Rahayu, 2019):

1. **Bahan Penyusun Asam Nukleat:** Nukleotida adalah komponen dasar yang membentuk asam nukleat seperti DNA dan RNA, yang mengandung informasi genetik vital bagi sel dan organisme.
2. **Penyimpanan Energi Kimia:** Nukleotida seperti adenosin trifosfat (ATP) menjadi sumber utama energi kimia dalam sel. Proses konversi ATP menjadi adenosin difosfat (ADP) atau adenosin monofosfat (AMP) menghasilkan energi yang digunakan dalam berbagai reaksi biokimia.
3. **Pembawa Metabolit Teraktivasi:** Nukleotida juga berfungsi sebagai pembawa metabolit teraktivasi, seperti koenzim A (CoA), yang memiliki peran penting dalam biosintesis dan degradasi molekul-molekul kunci dalam metabolisme.
4. **Bagian Struktural Koenzim:** Beberapa nukleotida berperan sebagai komponen struktural dalam koenzim, yang diperlukan dalam berbagai reaksi enzimatik di dalam sel.
5. **Pengatur Metabolisme:** Nukleotida juga berpartisipasi dalam pengaturan metabolisme seluler, berfungsi sebagai molekul sinyal dan regulator yang memengaruhi jalur-jalur metabolisme tertentu.



Gambar 12.4 Struktur nukleotida (gula pentosa, basa nitrogen dan gugus fosfat)

Tabel 12.1 Purin dan Pirimidin (Chandel, 2021)

Ribonukleosida	Deoxyribonucleosida	NMP dNMP	NDP dNDP	NTP dNTP
PURIN				
Adenin				
Adenosin	Deoksiadenosin	AMP dAMP	ADP dADP	ATP dATP
Guanin				
Guanosin	Deoksiguanosin	GMP dGMP	GDP dGDP	GTP dGTP
PIRIMIDIN				
Sitosin				
Sitidin	Deoksisitidin	CMP dCMP	CDP dCDP	CTP dCTP
Tinin				
Timidin	Deoksitimidin	TMP dTMP	TDP dTDP	TTP dTTP
Urasil				
Uridin	Deoksiruridin	UMP dUMP	UDP dUDP	UTP dUTP

E. Biosintesis Purin

Purin adalah senyawa heterosiklik aromatik yang terdiri dari atom karbon dan nitrogen. Dua purin utama, yaitu adenin dan guanin, memegang peran kunci dalam pembentukan DNA, RNA, dan berperan sebagai komponen penting dalam molekul seperti ATP, GTP, siklik AMP, NADH, serta koenzim A. Struktur dasar purin mencakup gugus NH₂ dan okso, yang dapat berubah antara bentuk keto-enol dan amin-imin. Dalam kondisi fisiologis, bentuk amina dan okso mendominasi. Purin memiliki sembilan atom dalam strukturnya, membentuk dua cincin, yaitu cincin pirimidin beranggota enam dan cincin imidazol beranggota lima, yang bersatu. Terdapat empat atom nitrogen pada posisi 1, 3, 7, dan 9 dalam struktur purin. Penomoran dimulai dari nitrogen pertama pada cincin pirimidin, berlawanan arah jarum jam, sementara cincin imidazol diberi nomor searah jarum jam. Beberapa purin penting lainnya meliputi hipoksantin, xantin, teobromin, kafein, asam urat, dan isoguanin. Bentuk basa purin terhubung dengan karbon-1' dari pentosa melalui atom nitrogen kesembilan untuk membentuk nukleosida (Kumari, 2018).

Sintesis purin adalah proses kunci dalam produksi molekul-molekul purin seperti adenin dan guanin, yang berperan penting dalam pembentukan DNA dan RNA. Terdapat dua jalur utama yang terlibat dalam biosintesis purin, yaitu Sintesis *de novo* purin dan Sintesis purin melalui jalur *salvase*. Regulasi jalur biosintesis nukleotida *de novo* adalah hal yang sangat penting untuk menjaga homeostasis dan memenuhi kebutuhan sel-sel yang sedang membelah diri. Mekanisme regulasi ini dapat dibagi menjadi tiga aspek (Lane and Fan, 2015) (Mullen and Singh, 2023):

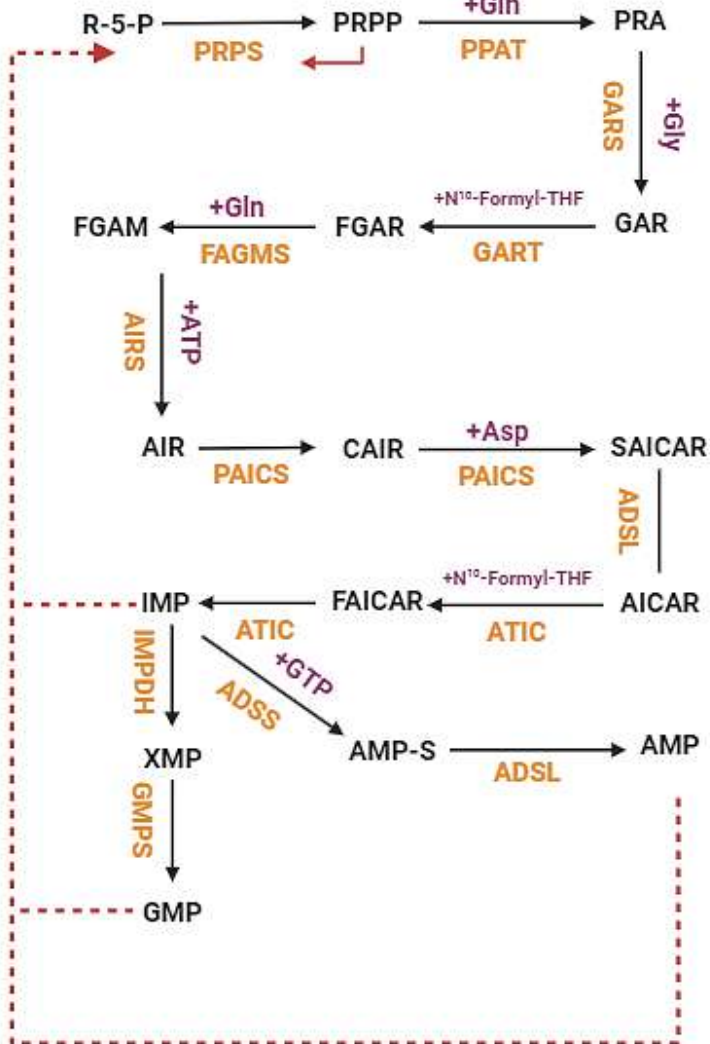
1. **Regulasi Prekursor:** Aspek yang sangat penting dalam mengendalikan jalur biosintesis nukleotida *de novo*. Jalur ini membutuhkan prekursor-prekursor kecil yang ketersediaannya dapat memengaruhi tingkat sintesis nukleotida purin. Sebagai contoh, sintesis purin dapat

dihambat oleh AMP, GMP, dan Pi, yang bertindak pada PRPP synthetase, serta oleh adenosin dan Guo.

2. **Regulasi pada Tingkat Transkripsi:** Regulasi pada tingkat transkripsi melibatkan pengendalian ekspresi gen-gen yang mengkode enzim-enzim yang terlibat dalam jalur biosintesis nukleotida de novo. Sel mengatur ekspresi gen-gen ini sesuai dengan kebutuhan mereka dalam produksi nukleotida. Pengaruh berbagai faktor, seperti tingkat nukleotida yang ada dalam sel dan sinyal-sinyal lingkungan, dapat mempengaruhi ekspresi gen-gen ini.
3. **Regulasi pada Tingkat Aktivitas Enzim:** Beberapa enzim metabolik yang terlibat dalam metabolisme nukleotida mengatur jalur ini, terutama pada tingkat enzim. Enzim-enzim kunci dalam jalur de novo, seperti RNR dan komponen kompleks CAD, diatur secara alosterik oleh produk akhir (d)NTP dalam umpan balik negatif. Regulasi biosintesis nukleotida juga dikendalikan oleh umpan balik negatif dari tingkat substrat seperti Pi, analog purin, dan pirimidin.

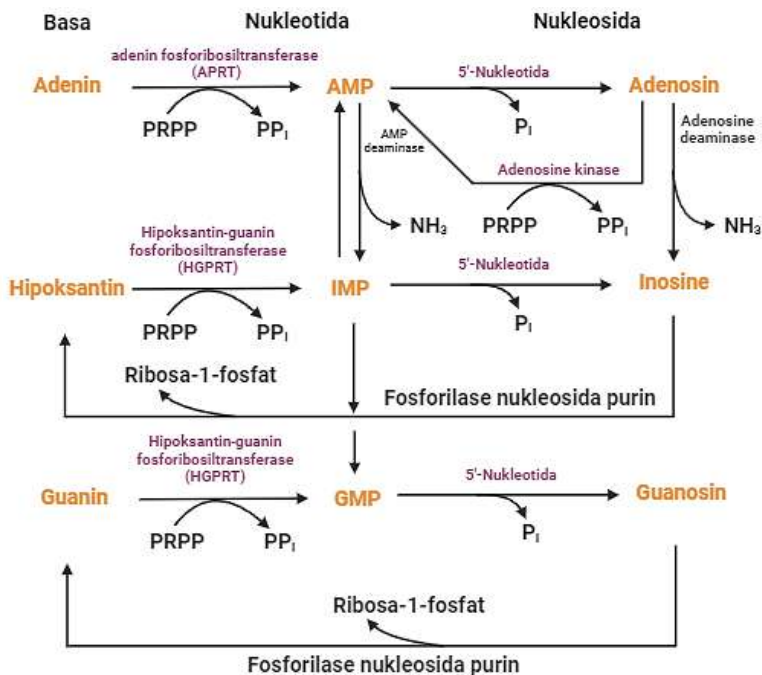
Jalur biosintesis purin de novo merupakan proses yang sangat terkoordinasi dan kompleks. Setiap langkah dalam jalur ini diatur dengan cermat untuk memastikan produksi nukleotida purin yang tepat sesuai kebutuhan sel. Selain itu, jalur remediasi purin nukleotida juga memainkan peran penting dalam mengoptimalkan penggunaan sumber daya sel. Jalur biosintesis purin de novo menggunakan enam enzim untuk mengubah fosforibosilpirofosfat (PRPP) menjadi inosin monofosfat (IMP) melalui sepuluh reaksi langkah yang sangat terpelihara. Reaksi-reaksi ini mencakup penggantian pirofosfat oleh gugus amino glutamin, pembentukan cincin imidazol pada fosforibosil, serta serangkaian reaksi lainnya yang melibatkan glikin, metilkuanil, dan kelompok amino. Akhirnya, IMP terbentuk setelah reaksi hidrasi, karboksilasi, dan dehidrasi. IMP dapat diubah menjadi AMP dengan menambahkan gugus amino, yang diperoleh dari asam aspartat. Selain itu, jalur remediasi purin nukleotida melibatkan tiga enzim: adenosin

kinase (ADK), adenin fosforibosiltransferase (APRT), dan hipoksantin guanin fosforibosiltransferase (HGPRT). Ketiga enzim ini mengkatalisis produksi nukleotida monofosfat (NMP), tetapi substrat ADK adalah adenosin yang mengonsumsi ATP, sementara substrat dua enzim lainnya adalah purin yang sesuai dan mengonsumsi PRPP (Chen *et al.*, 2023).



Gambar 12.5 Jalur biosintesis purin de novo

Jalur Salvase Purin adalah mekanisme penting dalam sintesis dan penggunaan efisien nukleotida purin dalam sel. Dalam proses ini, purin yang sudah ada, seperti hipoksantin dan guanin, dapat digunakan kembali untuk membentuk nukleotida purin seperti inosin monofosfat (IMP) dan guanosin monofosfat (GMP) dengan bantuan enzim hipoksantin-guanin fosforibosiltransferase (HGPRT). Adenin juga dapat diubah menjadi adenosin monofosfat (AMP) melalui aksi adenin fosforibosiltransferase (APRT). Selain itu, nukleotida yang sudah terbentuk dapat dikonversi menjadi nukleosida oleh enzim 5'-nukleotidase. Proses ini juga melibatkan konversi nukleosida menjadi basa bebas melalui enzim purin nukleosida fosforilase, meskipun adenosin tidak termasuk dalam proses ini. Adenin dapat mengalami deaminasi dengan bantuan enzim AMP dan adenosin deaminase. Salvage purin adalah cara efisien bagi sel untuk menghemat energi dan sumber daya dengan menggunakan kembali komponen purin yang sudah ada daripada mensintesis semuanya dari awal melalui jalur *de novo* yang lebih kompleks. Hal ini memungkinkan sel untuk mempertahankan ketersediaan nukleotida purin yang penting untuk berbagai proses seluler, termasuk sintesis DNA dan RNA serta berbagai proses biokimia lainnya yang terkait dengan penyimpanan dan penggunaan informasi genetik dalam sel. Dengan mengoptimalkan penggunaan ulang purin, sel dapat memastikan kelangsungan fungsi genetik yang penting dalam proses kehidupan (Guanabara *et al.*, 2022).



Gambar 12.6 Jalur biosintesis salvage purin

F. Biosintesis Pirimidin

Pirimidin adalah senyawa organik heterosiklik aromatik yang mirip dengan piridin. Pirimidin termasuk dalam golongan diazin (senyawa heterosiklik beranggota enam dengan dua atom nitrogen dalam cincin), dengan atom nitrogen berada pada posisi 1 dan 3 dalam cincinnya. Pirimidin biasanya disintesis melalui "Sintesis Utama" yang melibatkan siklisasi senyawa beta-dikarbonyl dengan senyawa N-C-N. Reaksi senyawa tersebut dengan amidin menghasilkan pirimidin yang tergantung pada posisi 2, dengan urea menghasilkan 2-pirimidiona, dan dengan guanidina menghasilkan 2-aminopirimidina, adalah contoh-contoh reaksi yang umum. Pirimidin juga dapat disiapkan melalui reaksi Biginelli. Banyak metode lainnya bergantung pada kondensasi karbonil dengan diamina, misalnya sintesis 2-Thio-6-metilurasil dari tiouria dan etil asetoasetat, atau sintesis 4-metilpirimidina dengan 4,4-

dimetoksi-2-butanon dan formamida. Turunan pirimidin telah terbukti memiliki aktivitas antimikroba, aktivitas antikanker, aktivitas antiinflamasi, aktivitas antidiabetes, dan aktivitas analgesik (Vasanthi and Balamurugan, 2022).

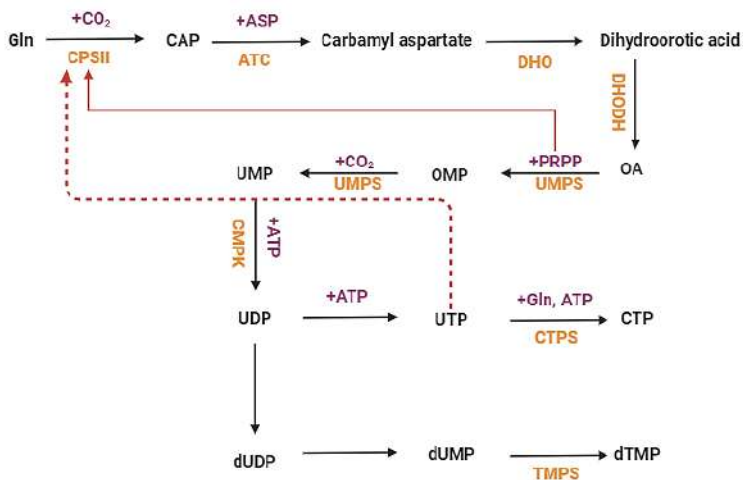
Jalur biosintesis pirimidin *de novo* terdiri dari 6 reaksi enzimatis yang dilakukan oleh 3 enzim kunci: 1) Karbamoyl-Phosphate Synthetase 2, 2) Aspartate Transcarbamylase, dan 3) Dihydroorotase (CAD); Dihydroorotate dehydrogenase (quinone) (DHODH); dan 1) Orotate Phosphoribosyl Transferase dan 2) Orotidine-5'-Decarboxylase/Uridine Monophosphate Synthetase (UMPS). Jalur biosintesis pirimidin *de novo* merupakan proses pembentukan pirimidin dalam sel. Proses ini melibatkan sejumlah langkah yang penting dalam sintesis nukleotida pirimidin. Berikut adalah penjelasan lebih lanjut mengenai jalur ini (Chen *et al.*, 2023), (Lane and Fan, 2015):

1. Pembentukan Karbamoyl Phosphate: Langkah pertama dalam sintesis pirimidin adalah pembentukan karbamoyl fosfat. Ini dicapai melalui reaksi katalisis oleh enzim Karbamoyl Phosphate Synthase II (CPS II), yang menggabungkan karbon dioksida (CO₂) dan glutamin. Proses ini penting dalam menyediakan prekursor untuk sintesis pirimidin.
2. Pembentukan Karbamoyl Aspartate: Kemudian, aspartat karbamoylase (ATCase) mengkatalisis reaksi antara asam aspartat dan karbamoyl fosfat untuk membentuk karbamoyl aspartat. Langkah ini dianggap sebagai langkah pembatas kecepatan dalam sintesis pirimidin. ATCase adalah enzim yang mengatur kecepatan reaksi ini dan dapat dihambat oleh produk akhir reaksi, sehingga mengontrol laju sintesis.
3. Pembentukan Dihydroorotate: Karbamoyl aspartat kemudian mengalami dehidrasi dan perombakan intramolekuler yang dikatalisis oleh enzim dihydro whey acid. Hal ini menghasilkan dihydroorotat.
4. Pembentukan Orotate: Dihydroorotat selanjutnya dioksidasi menjadi orotat oleh enzim dihydroorotate reductase. Enzim ini memerlukan koenzim FMN dan besi non heme Fe²⁺ dan

terletak di luar membran dalam mitokondria. Proses oksidasi ini didukung oleh kuinon.

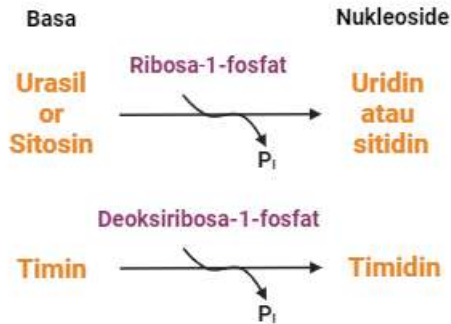
5. Pembentukan Orotidine-5'-Monophosphate (OMP): Orotate bereaksi dengan PRPP (5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate) dalam reaksi yang dikatalisis oleh enzim orotate phosphoribosyltransferase untuk menghasilkan orotidine-5'-monofosfat (OMP). Proses ini didukung oleh hidrolisis PRPP.
6. Pembentukan UMP: OMP selanjutnya mengalami dekarboksilasi yang dikatalisis oleh enzim OMP decarboxylase untuk menghasilkan uridin monofosfat (UMP).
7. Sintesis Nukleosida Triphosphate: UMP dapat diphosphorylate lebih lanjut menjadi nukleosida trifosfat, seperti uridin trifosfat (UTP) dan sitidin trifosfat (CTP). Proses ini melibatkan beberapa reaksi, termasuk penambahan gugus amino yang dikatalisis oleh enzim CTP synthase. Pada hewan, gugus amino disediakan oleh glutamin, sedangkan pada bakteri, gugus amino disediakan langsung oleh NH_3 dan memerlukan konsumsi ATP.

Jalur ini sangat penting dalam produksi nukleotida pirimidin yang diperlukan untuk pembentukan asam nukleat dan berbagai proses biokimia seluler lainnya. Regulasi ketat pada berbagai tingkat jalur ini memastikan bahwa sintesis pirimidin berjalan sesuai kebutuhan sel.



Gambar 12.7 Jalur biosintesis pirimidin de novo

Jalur salvage pirimidin adalah cara di mana sel mengambil kembali dan memanfaatkan basa-basa pirimidin yang sudah ada. Proses ini melibatkan dua langkah utama: pertama, basa pirimidin dikonversi menjadi nukleosida pirimidin oleh enzim pirimidin nukleosida fosforilase. Selanjutnya, nukleosida tersebut diubah menjadi nukleotida oleh enzim kinases nukleosida. Namun, jalur ini tidak sangat efisien karena konsentrasi basa pirimidin dalam tubuh sangat rendah. Enzim pirimidin nukleosida fosforilase dapat mengubah berbagai jenis basa pirimidin menjadi nukleosida pirimidin, dengan preferensi untuk urasil. Terdapat juga enzim khusus untuk timina yang mengubahnya menjadi deoksiribonukleosida timina. Salah satu enzim yang perlu disoroti adalah timidin kinase (TK), yang aktivitasnya berkaitan dengan tingkat proliferasi sel. Aktivitas TK meningkat selama fase pertumbuhan sel dalam siklus sel. Radiotimidan yang diberi label radioaktif digunakan dalam penelitian untuk melabeli DNA dan memperkirakan tingkat sintesis DNA dalam sel (Guanabara *et al.*, 2022).



Gambar 12.8 Jalur biosintesis salvage pirimidin

G. Perbandingan Antara Biosintesis Purin dan Pirimidin

Nukleotida purin dan pirimidin adalah pembawa energi utama, subunit dari asam nukleat, dan prekursor untuk sintesis koenzim nukleotida seperti NAD (Moffatt and Ashihara, 2002). Purin dan pirimidin disintesis melalui dua jalur utama: jalur remediasi (salvage) dan jalur de novo (Chen *et al.*, 2023). Berikut adalah perbedaan antara biosintesis purin dan pirimidin (Moffatt and Ashihara, 2002),(Witz *et al.*, 2012),(Asha Kumari, 2018),(Chen *et al.*, 2023),:

Biosintesis Purin:

1. Sintesis purin utamanya terjadi melalui jalur remediasi (salvage), sedangkan sintesis pirimidin utamanya terjadi melalui jalur de novo.
2. Sintesis purin memerlukan 2 THF (Tetrahydrofolate), yang tidak diperlukan dalam sintesis pirimidin.
3. Sintesis nukleotida purin lebih kompleks dibandingkan dengan nukleotida pirimidin.
4. Sintesis de novo nukleotida purin terjadi di sitoplasma sel.
5. GTP terlibat dalam sintesis IMP menjadi AMP, sementara ATP terlibat dalam sintesis IMP menjadi GMP.

Biosintesis Pirimidin:

1. Sintesis pirimidin terutama terjadi melalui jalur *de novo*, sedangkan sintesis purin terutama terjadi melalui jalur remediasi.
2. Sintesis pirimidin jauh lebih sederhana dibandingkan dengan sintesis purin.
3. Struktur cincin dasar dalam sintesis *de novo* nukleotida pirimidin disintesis terlebih dahulu dan kemudian diikat ke ribosa fosfat yang diaktivasi (PRPP), berbeda dengan sintesis purin.
4. Sintesis *de novo* nukleotida pirimidin terjadi di sitoplasma sel.
5. Nukleotida pirimidin disintesis sebagai basa terlebih dahulu dan kemudian ditambahkan ke gula ribosa, yaitu cincinnya diselesaikan sebelum terhubung ke ribosa-5-fosfat.

Secara ringkas, biosintesis purin dan pirimidin terjadi melalui jalur yang berbeda, dengan sintesis purin terutama melalui jalur remediasi dan sintesis pirimidin terutama melalui jalur *de novo*. Sintesis purin lebih kompleks daripada sintesis pirimidin dan memerlukan 2 THF, yang tidak diperlukan dalam sintesis pirimidin. Sintesis *de novo* nukleotida purin dan pirimidin terjadi di sitoplasma sel.

H. Mekanisme Replikasi DNA

Replikasi DNA adalah proses penting dalam sel yang memungkinkan pewarisan informasi genetik dari satu generasi sel ke generasi sel berikutnya. Mekanisme umum replikasi DNA melibatkan langkah-langkah berikut (B, A and J, 2002)(Chaudhry and Khaddour, 2023):

1. Inisiasi:

Langkah pertama dalam replikasi DNA adalah pemisahan dua untai DNA oleh enzim yang disebut helikase. Sebuah segmen RNA pendek yang disebut primer (dihasilkan oleh enzim yang disebut primase) kemudian mengikuti dan berikatan dengan ujung untai utama. Primer berfungsi sebagai titik awal untuk sintesis DNA.

2. Elongasi:

DNA polimerase mengikat pada untai utama dan bergerak sepanjang untai tersebut, secara berurutan menambahkan basa nukleotida baru yang komplementer (A, C, G, dan T) ke untai DNA dalam arah 5' ke 3'. DNA polimerase hanya dapat menambahkan nukleotida ke ujung 3' dari untai yang tumbuh, sehingga untai lagging disintesis dalam fragmen-fragmen pendek yang disebut fragmen Okazaki. Sebuah enzim polimerisasi nukleotida khusus menciptakan molekul primer RNA pendek di untai lagging.

3. Terminasi:

Hasil dari replikasi DNA adalah dua molekul DNA yang terdiri dari satu untai baru dan satu untai lama. Inilah sebabnya mengapa replikasi DNA disebut sebagai replikasi semi-konservatif, di mana setengah dari rantai adalah bagian dari molekul DNA asli dan setengahnya lagi adalah baru. Setelah replikasi, DNA baru secara otomatis melilit menjadi struktur ganda heliks. Enzim yang terlibat dalam replikasi DNA meliputi helikase, primase, DNA polimerase, ligase, dan topoisomerase.

I. DNA Peran Enzim dan Kofaktor

Enzim yang membuka struktur ganda heliks molekul Enzim adalah molekul protein yang memainkan peran sentral dalam sebagian besar proses biologis, termasuk replikasi DNA. Enzim memerlukan kofaktor, yaitu substansi non-protein yang dibutuhkan agar enzim menjadi aktif secara katalitik. Kofaktor terdiri dari dua jenis: molekul organik yang disebut koenzim dan ion-ion anorganik seperti ion seng atau tembaga (Barra, Awakawa and Abe, 2022).

Banyak koenzim berasal dari vitamin atau bahkan merupakan vitamin itu sendiri. Sejumlah enzim atau kompleks enzim memerlukan beberapa kofaktor. Sebagai contoh, kompleks enzim multiguna seperti piruvat dehidrogenase pada titik konvergensi glikolisis dan siklus asam sitrat melibatkan

satu ion logam dan lima koenzim organik (Guanabara *et al.*, 2022).

Peran enzim dan kofaktor dalam replikasi DNA sangat penting. DNA polimerase adalah enzim yang bertanggung jawab untuk menambahkan nukleotida baru pada untai DNA yang sedang tumbuh selama replikasi. DNA polimerase memerlukan kofaktor berupa ion magnesium (Mg^{2+}) agar dapat berfungsi dengan baik. Primase adalah enzim lain yang terlibat dalam replikasi DNA dan memerlukan kofaktor berupa ion seng (Zn^{2+}). Helikase adalah DNA selama replikasi dan tidak memerlukan kofaktor. Ligase adalah enzim yang menggabungkan fragmen-fragmen Okazaki dan memerlukan ATP sebagai kofaktor (Barra, Awakawa and Abe, 2022).

DAFTAR PUSTAKA

- Asha Kumari (2018) 'Pyrimidine de novo Synthesis', in Asha Kumari (ed.) *Sweet Biochemistry*, pp. 101-103. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814453-4.00020-0>.
- B, A., A, J. and J, L. (2002) 'DNA Replication Mechanisms', in *Molecular Biology of the Cell. 4th edition*. New York. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26850>.
- Barra, L., Awakawa, T. and Abe, I. (2022) 'Noncanonical Functions of Enzyme Cofactors as Building Blocks in Natural Product Biosynthesis', *JACS Au*, 2(9), pp. 1950-1963. doi: 10.1021/jacsau.2c00391.
- Blanco, A. and Gustavo, B. (2022) 'Nucleic acids', in Blanco, A. and Gustavo, B. (eds) *Medical Biochemistry (Second Edition)*, pp. 131-152. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91599-1.00022-5>.
- Chandel, N. S. (2021) 'Nucleotide metabolism', *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 13(7), pp. 1-17. doi: 10.1101/CSHPERSPECT.A040592.
- Chaudhry, R. and Khaddour, K. (2023) *Biochemistry, DNA Replication*. StatPearls. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482125/>.
- Chen, J. et al. (2023) 'De novo nucleotide biosynthetic pathway and cancer', *Genes and Diseases*, 10(6), pp. 2331-2338. doi: 10.1016/j.gendis.2022.04.018.
- George L. Mendz. (2001) 'Nucleotide Metabolism', in *Helicobacter pylori: Physiology and Genetics*. ASM Press. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2414/>.
- Guanabara, E. et al. (2022) *Marks Basic Medical Biochemistry A Clinical Approach, 6th Ed, Lieberman-Peet*.
- Kumari, A. (2018) 'Purine Structures', *Sweet Biochemistry*, pp. 89-91. doi: 10.1016/b978-0-12-814453-4.00017-0.

- Lane, A. N. and Fan, T. W. M. (2015) 'Regulation of mammalian nucleotide metabolism and biosynthesis', *Nucleic Acids Research*, 43(4), pp. 2466–2485. doi: 10.1093/nar/gkv047.
- Minchin, S. and Lodge, J. (2019) 'Understanding biochemistry: Structure and function of nucleic acids', *Essays in Biochemistry*, 63(4), pp. 433–456. doi: 10.1042/EBC20180038.
- Moffatt, B. A. and Ashihara, H. (2002) 'Purine and Pyrimidine Nucleotide Synthesis and Metabolism', *The Arabidopsis Book*, 1(Figure 1), p. e0018. doi: 10.1199/tab.0018.
- Mullen, N. J. and Singh, P. K. (2023) 'Nucleotide metabolism: a pan-cancer metabolic dependency', *Nature Reviews Cancer*, 23(5), pp. 275–294. doi: 10.1038/s41568-023-00557-7.
- Sakinah, S., Djauhari, L. M. and Sunarti, D. (2019) 'Penambahan Nukleotida pada Ransum Ayam Broiler dengan Kondisi Lingkungan yang Berbeda Terhadap Bobot dan Panjang Saluran Pencernaan', *Jurnal Untidar*, (1), pp. 1–5. Available at: <https://jurnal.untidar.ac.id/index.php/lppmpmp/article/download/1836/1220>.
- Timotius, K. H., Kurniadi, I. and Rahayu, I. (2019) *Metabolisme purin dan pirimidin*. Yogyakarta: ANDI.
- Vasanthi, R. and Balamurugan, V. (2022) 'A Review on Pharmacological Aspects of Pyrimidine Derivatives', *Science Progress and Research*, 2(2), pp. 567–579. doi: 10.52152/spr/2022.172.
- Witz, S. *et al.* (2012) 'De novo pyrimidine nucleotide synthesis mainly occurs outside of plastids, but a previously undiscovered nucleobase importer provides substrates for the essential salvage pathway in arabidopsis', *Plant Cell*, 24(4), pp. 1549–1559. doi: 10.1105/tpc.112.096743.

TENTANG PENULIS



apt, Besse Hardianti, M.Pharm.Sc., Ph.D. lahir di desa Tosewo, Kabupaten Wajo Sulawesi Selatan, pada 21 Februari 1978. Ia lulus sebagai sarjana Farmasi dan apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin. selanjutnya melanjutkan S2 dan S3 di negeri sakura Jepang, Universitas Toyama, Institute Natural Medicine.

Besse Hardianti adalah anak bungsu dari 6 bersaudara sehari-hari berprofesi sebagai dosen STIFA Makassar. Besse berhasil meraih beberapa beasiswa bergengsi tanah air dan luar negeri. Serta tetap berkiprah sebagai peneliti.



Irvan Anwar, S.Farm., M.Si., Apt lahir di Kendari pada tanggal 11 Februari 1993. Penulis menyelesaikan pendidikan sarjana pada Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Halu Oleo (UHO) tahun 2015. Penulis menyelesaikan pendidikan magister pada Program Studi Bioteknologi, Sekolah

Pascasarjana Institut Pertanian Bogor tahun 2018. Penulis menyelesaikan pendidikan profesi Apoteker pada Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi Universitas Halu Oleo tahun 2020. Penulis bekerja sebagai tenaga pengajar non PNS di Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Halu Oleo pada bulan September tahun 2021, kemudian diterima menjadi PNS di Universitas Halu Oleo pada Maret 2022 - sekarang. Penulis aktif mengikuti seminar, aktif mempublikasi artikel pada jurnal Nasional.



Nurramadhani A. Sida, S.Farm., M.Pharm.Sci., Apt, lahir di Kendari, pada 8 Maret 1994. Pendidikan S1 ditempuh Fakultas Farmasi di Universitas Halu Oleo, lalu melanjutkan Pendidikan Magister Sains dan Teknologi di Universitas Gadjah Mada, dan pendidikan Profesi Apoteker di Universitas Muhammadiyah

Purwokerto. Wanita yang kerap disapa Iin ini adalah anak dari pasangan Armada Sida (ayah) dan Zalifah (ibu). Saat ini, bekerja sebagai dosen di Fakultas Farmasi Universitas Halu Oleo.



Eti Sumiati, M.Sc lahir di Dompu, NTB, 06 September 1985. Menyelesaikan Program Magister di Fakultas Biologi UGM tahun 2012. Mengabdikan pada Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Mataram tahun 2012 sampai sekarang. Mengajar mata kuliah Biologi Reproduksi dan

Mikrobiologi Kesehatan, Epidemiologi serta Anatomi dan Fisiologi, Ilmu Dasar Keperawatan pada Prodi DIV Kebidanan dan SI Keperawatan Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Mataram serta Mata Kuliah Mikrobiologi pada Prodi DIII Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Mataram. Aktif melakukan Penelitian dan Publikasi Karya Ilmiah di Bidang Kesehatan dan Mikrobiologi. Menjadi Dosen Pembimbing Lapangan (DPL) pada Kampus Mengajar 4. Buku yang sudah diterbitkan: Penulisan Kolaborasi Buku "Teori dan Aplikasi Biologi Umum" (2021), "Genetika dan Biologi Reproduksi" (2023) merupakan buku kedua bagi penulis. Buku ini yaitu "Biokimia Advance" (2023) merupakan buku ketiga bagi penulis.



dr.Rauza Sukma Rita, Ph.D. merupakan dosen tetap di Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Sumatera Barat, sejak tahun 2009. Penulis merupakan anak dari pasangan Asrizal Jarat (Ayah) dan Yurnita, Amd.Keb (Ibu). Penulis menamatkan Dokter Umum di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas (2009), dan melanjutkan S3 bidang *Medicine* di Jichi Medical University, Jepang (lulus 2015). Penulis aktif menulis artikel di jurnal internasional dan nasional, dan telah menulis lebih dari 10 buku.



Astuti Amin, S.Si., M.Sc. lahir di Sidrap, pada tanggal 7 Agustus 1986. Ia tercatat sebagai lulusan S1 jurusan Ilmu Kimia Universitas Hasanuddin dan S2 Ilmu Kimia di Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Saat ini Sedang mengajar di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar dari 2013– sekarang.



Suherman, M.Si. lahir di Buhung Lantang, pada 30 Desember 1991. Pria yang kerap disapa Herman ini adalah anak pertama dari dua bersaudara dan lahir dari pasangan Sudirman (ayah) dan Mardiana (ibu). Tahun 2018, Ia tercatat sebagai lulusan Universitas Hasanuddin dan sejak 2019 mengabdikan diri menjadi pendidik di salah satu perguruan tinggi swasta. Semasa Mahasiswa aktif dalam organisasi organisasi daerah Kab. Bulukumba dan Organisasi Pergerakan mahasiswa Islam Indonesia.



Marius Agung Sasmita Jati, S.Si., M.Sc. lahir di Magelang, pada 22 Februari 1985. Pendidikan S1 diperoleh di Program Studi Kimia, Fakultas MIPA, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Pendidikan S2 berkonsentrasi pada Prodi Ilmu Kimia, Fakultas MIPA, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta. Mempunyai keahlian dalam bidang Kimia Analitik dan Spektrometri. Menjadi Dosen tetap pada STIKES Wira Husada Yogyakarta dari tahun 2015 hingga 2023.



dr. Nina Indriyani Nasruddin, M.Kes., M.Gizi, lahir pada tanggal 20 Desember 1986 di Kota Kendari, provinsi Sulawesi Tenggara. Anak kedua dari lima bersaudara dari pasangan H.Nasruddin Habib, SE., MM dan Hj. Sinarsi, S.Pd., M.Pd. Menyelesaikan kuliah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (FK UNHAS) pada tahun 2009. Setelah berhasil meraih gelar sarjana, ia berusaha untuk mengembangkan pengetahuannya di bidang kesehatan dengan melanjutkan studi pascasarjana dengan meraih gelar Magister Kesehatan Masyarakat di Universitas Halu Oleo (UHO), di mana ia mendalami berbagai aspek kesehatan masyarakat, termasuk epidemiologi, kebijakan kesehatan, dan promosi kesehatan. Selain itu, Nina juga meraih gelar Magister Gizi Klinik di Universitas Indonesia (UI), yang memperdalam pemahamannya tentang gizi dan aplikasi dalam dunia kesehatan.



Manggiasih Dwiayu Larasati, S.ST., M.Biomed lahir di Jakarta, pada 11 Januari 1985. Penulis tercatat sebagai lulusan D-III di Akademi Kebidanan RSPAD Gatot Soebroto, kemudian melanjutkan D-IV Kebidanan di Poltekkes Kemenkes Jakarta III dan Magister Ilmu Biomedik Universitas Indonesia. Saat ini Penulis bekerja sebagai dosen di Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan RSPAD Gatot Soebroto. Pada tahun 2021, Penulis

memperoleh beasiswa LPDP untuk melanjutkan studi Program Doktor Ilmu Biomedik di Universitas Indonesia.



Salman, S.Si., M.Farm. dilahirkan di Kota Lhokseumawe Provinsi Aceh, 9 April 1985. Pendidikan sarjana S-1 diperoleh pada Jurusan Kimia Fakultas MIPA, Universitas Syiah Kuala. Kemudian melanjutkan pendidikan S-2 di Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, dengan bidang peminatan Sains dan Teknologi Farmasi.

Saat ini penulis mengabdikan diri sebagai dosen di Universitas Tjut Nyak Dhien Medan, dan mendapat amanah jabatan sebagai Wakil Rektor II, disela-sela kesibukan sebagai dosen, penulis juga disibukkan dengan kegiatan sebagai peneliti independen dan juga konsultan formulasi untuk produk obat herbal, kosmetik dan makanan. Penulis menfokuskan riset di bidang *polymeric drug delivery system* terutama untuk *hydrocolloid polymer* dan *Naturapolyceutics*. Beberapa artikel penelitian telah diterbitkan pada jurnal internasional terindek Scopus dan jurnal nasional.



Yulia Ratna Dewi, S.Tr.AK., M.Biomed, lahir di Ambarawa pada tanggal 16 Juli 1997. Lulusan Program Studi Teknologi Laboratorium Medik Universitas Muhammadiyah Semarang tahun 2019 dan telah meraih gelar Magister Ilmu Biomedik dari Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia pada tahun 2023.