

BUKU AJAR BIOKIMIA

Teori dan Aplikasi



UU No 28 tahun 2014 tentang Hak Cipta

Fungsi dan sifat hak cipta Pasal 4

Hak Cipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 huruf a merupakan hak eksklusif yang terdiri atas hak moral dan hak ekonomi.

Pembatasan Pelindungan Pasal 26

Ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 23, Pasal 24, dan Pasal 25 tidak berlaku terhadap:

- i. Penggunaan kutipan singkat Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait untuk pelaporan peristiwa aktual yang ditujukan hanya untuk keperluan penyediaan informasi aktual;
- ii. Pengandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk kepentingan penelitian ilmu pengetahuan;
- iii. Pengandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk keperluan pengajaran, kecuali pertunjukan dan Fonogram yang telah dilakukan Pengumuman sebagai bahan ajar; dan
- iv. Penggunaan untuk kepentingan pendidikan dan pengembangan ilmu pengetahuan yang memungkinkan suatu Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait dapat digunakan tanpa izin Pelaku Pertunjukan, Produser Fonogram, atau Lembaga Penyiaran.

Sanksi Pelanggaran Pasal 113

1. Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
2. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

BUKU AJAR BIOKIMIA

Teori dan Aplikasi

Aulia Mutiara Hikmah, S.Si., M.Si.

Dodik Luthfianto, S.Pd., M.Si.

Dr. Melva Silitonga, M.S.

Stormy Vertigo, S.Si., M.Sc.

dr. Raulza Sukma Riza, Ph.D.

Endang Sulistyarni Gultom, Apt., M.Si.

Mariam Ulfah, M.Si.

Dr. Nyoman Tila



**BUKU AJAR BIOKIMIA
TEORI DAN APLIKASI**

Oleh: Aulia Mutiara Hikmah, Dodik Luthfianto, Melva Silitonga
Stormy Vertygo, Rauza Sukma Rita,
Endang Sulistyarini Gultom, Mariam Ulfah,
I Nyoman Tika

Copyright © 2022, Aulia Mutiara Hikmah, dkk

Diterbitkan pertama kali dalam Bahasa Indonesia
Oleh Penerbit CV. Feniks Muda Sejahtera,
Anggota IKAPI NO. 007/SUL-TENG/2022

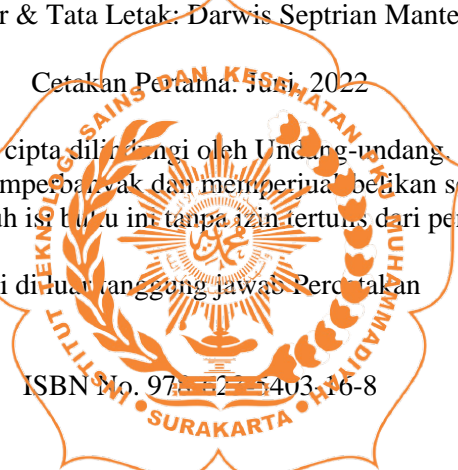
Desain Sampul: August Leonardo
Profreader & Tata Letak: Darwis Septrian Manteende

Cetakan Pertama: Juni, 2022

Hak cipta dilindungi oleh Undang-undang.
Dilarang diperjualbelikan dan memperjualbelikan sebagian
atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari penerbit

Isi di luar tanggung jawab Percetakan

ISBN No. 978-62-5403-16-8



DAFTAR ISI

Daftar Isi	v
Prakata	vi
BAB 1: KLASIFIKASI, STRUKTUR, DAN SIFAT KIMIA MAKROMOLEKUL DALAM TUBUH MANUSIA: KARBOHIDRAT, LIPID, PROTEIN, ASAM NUKLEAT	1
BAB 2: IDENTIFIKASI: KARBOHIDRAT, LIPID, PROTEIN, ASAM AMINO	19
BAB 3: METABOLISME: KARBOHIDRAT, LIPID, PROTEIN, ASAM NUKLEAT	54
BAB 4: FUNGSI MAKROMOLEKUL DALAM TUBUH MANUSIA: VITAMIN DAN MINERAL	132
BAB 5: ENZIM DAN KOFAKTOR DALAM METABOLISME	151
BAB 6: FAKTOR-FAKTOR YANG MEMENGARUHI KERJA ENZIM	164
BAB 7: PERAN ENZIM DAN HORMON DALAM METABOLISME ...	174
BAB 8: GANGGUAN METABOLISME UMUM (KESALAHAN METABOLISME BAWAAN)	189
BAB 9: HUBUNGAN DIABETES MELLITUS-ASTEROSKLETOSIS: PERAN METABOLISME LIPID DAN GLUKOSA	217
Tentang Para Penulis	240

Prakata

Assalamu'alaikum. Wr. Wb.

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Allah Swt, Tuhan penguasa alam semesta. Shalawat dan salam juga turut dipanjatkan kepada Junjungan Nabi Besar Muhammad saw, keluarga, serta para sahabat.

Maksud dari penerbitan buku ini adalah untuk membantu mahasiswa farmasi serta mahasiswa lain yang salah satu mata kuliahnya adalah Biokimia. Di samping itu, buku ini juga dapat digunakan untuk melengkapi kepastakaan di bidang Ilmu farmasi yang terkait dengan biokimia.

Buku ini disusun dengan pendekatan praktik yang dilengkapi dengan dasar analisisnya serta reaksi kimia yang terlibat. Pembaca diharapkan dapat memahami berbagai teori dan prinsip analisis karbohidrat, protein, lemak, enzim dan koenzim, vitamin dan mineral.

Semoga buku ini membawa manfaat bagi sebanyak mungkin masyarakat akademik di Indonesia.

Amin ya rabbal'alam. Wassalamu alaikum. Wr. Wb

Para Penulis

BAB I
KLASIFIKASI, STRUKTUR DAN SIFAT KIMIA
MAKROMOLEKUL DALAM TUBUH MANUSIA:
KARBOHIDRAT, LIPID, PROTEIN DAN ASAM NUKLEAT
Aulia Mutiara Hikmah, S.Si., M.Si.

A. TUJUAN PEMBELAJARAN

Mahasiswa diharapkan dapat mampu:

1. Memahami macam-macam makromolekul yang ada pada makhluk hidup
2. Menganalisis struktur, penggolongan, dan sifat molekul karbohidrat, protein, lipid, dan asam nukleat
3. Menjelaskan fungsi karbohidrat, protein, lipid, dan asam nukleat di dalam tubuh manusia

B. MATERI

1. Karbohidrat

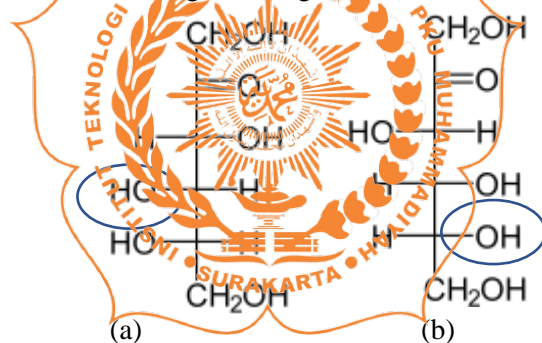
Struktur dan Penggolongan Karbohidrat

Karbohidrat adalah senyawa polihidroksi (mengandung banyak -OH) dengan gugus aldehid (-CHO) atau keton (-C=O). Rumus umum karbohidrat adalah $C_nH_{2n}O_n$. Karbohidrat sering disebut sebagai gula. Kumpulan gula dengan rantai panjang dan reaksi polimerisasi disebut sebagai karbohidrat. Gula yang memiliki gugus aldehid disebut sebagai aldosa, sedangkan gula yang memiliki gugus keton disebut ketosa. Karbohidrat diproduksi di alam oleh tumbuhan melalui bantuan cahaya matahari dan disimpan dalam bentuk amilum (melalui proses fotosintesis). Bahan yang digunakan adalah karbon dioksida dan air sehingga menghasilkan glukosa dan oksigen. Contoh karbohidrat paling sederhana adalah glukosa. Glukosa digunakan tubuh sebagai bahan bakar utama dalam proses metabolisme untuk memperoleh energi.

Karbohidrat dapat digolongkan berdasarkan jumlah karbohidratnya. Golongan pertama adalah monosakarida. Senyawa ini adalah karbohidrat paling sederhana karena hanya terdiri dari satu molekul sehingga tidak dapat dipecah lagi/dihidrolisis. Berdasarkan jumlah atom karbonnya, monosakarida dibedakan menjadi triosa, tetrosa, pentosa, dan heksosa (berturut-turut dari atom karbon 3 sampai dengan 6). Contoh paling umum

dari monosakarida adalah glukosa, fruktosa, ribosa, dan galaktosa. Golongan kedua adalah disakarida yang merupakan gabungan 2 molekul monosakarida. Contoh dari monosakarida adalah sukrosa, maltosa, dan laktosa. Oligosakarida adalah gabungan dari tiga sampai dengan delapan monosakarida jika dilakukan reaksi hidrolisis. Contoh umumnya adalah rafinosa dan stakiosa. Golongan terakhir adalah polisakarida yang memiliki molekul monosakarida lebih dari 10 molekul. Contoh paling umum yang banyak ditemui dalam kehidupan adalah pati dan selulosa.

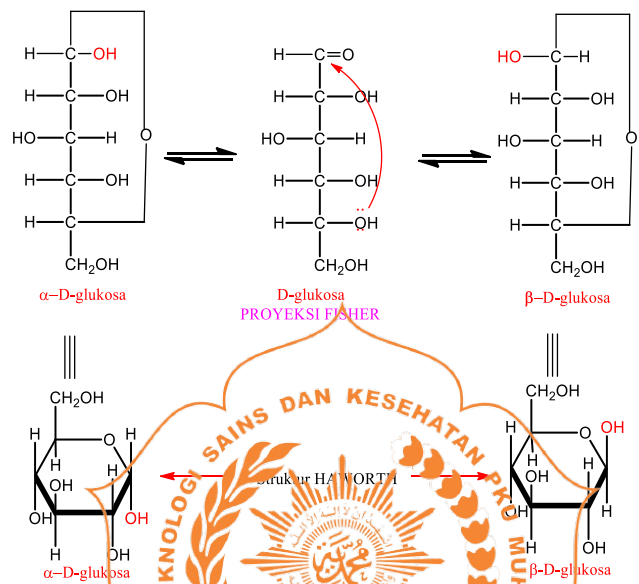
Karbohidrat juga digambarkan melalui sistem konfigurasi D dan L. Setiap senyawa “gula” memiliki 2 konfigurasi tersebut. Penamaan gula dengan rantai lurus seperti ini dinamakan dengan proyeksi Fisher. Perbedaan konfigurasi ini adalah letak gugus hidroksi (-OH) yang melekat pada atom karbon kiral paling jauh dari gugus fungsinya (aldehid/keton). Jika terletak di sebelah kanan, maka disebut dekstro (D), sedangkan jika letaknya sebelah kiri, maka disebut levo (L) (Gambar 1.1). Sebagian besar monosakarida yang bisa dilakukan metabolisme dengan enzim yang ada di dalam tubuh mamalia adalah dengan konfigurasi D.



Gambar 1.1 (a) Penamaan struktur L dan (b) D pada “gula”

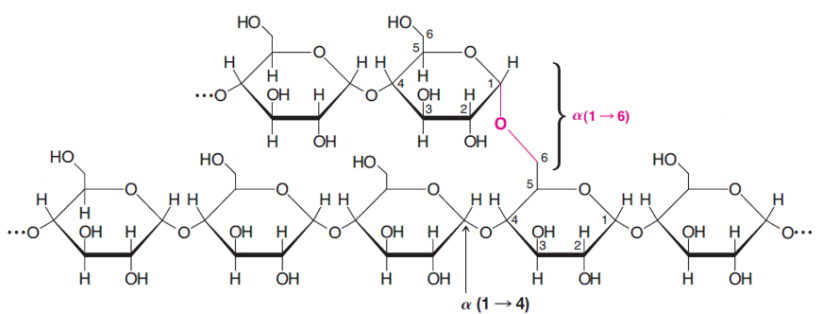
Selain berbentuk rantai panjang, “gula” memiliki struktur yang menyerupai cincin baik segi enam, maupun segi lima. Proyeksi cincin ini dinamakan sebagai konfigurasi Haworth. Monosakarida yang berbentuk cincin segilima disebut sebagai senyawa furanosa, dan yang berbentuk segienam disebut sebagai senyawa piranosa. Glukosa jika dibentuk menjadi cincin, akan berbentuk menjadi piranosa. Jika berbicara bentuk cincin, konfigurasi yang dilihat adalah alfa (α) dan beta (β) di setiap konfigurasi D atau L nya. Konfigurasi ini diperoleh dari reaksi antara gugus -OH dengan gugus aldehid (hemiasetal) atau keton (hemiketal) dari senyawa gula itu.

Gugus -OH di sebelah kanan pada proyeksi Fischer akan terletak di bawah pada proyeksi Haworth, sedangkan Gugus -OH di sebelah kiri pada proyeksi Fischer akan terletak di atas pada proyeksi Haworth (Gambar 1.2). Struktur paling stabil adalah proyeksi kursi.



Gambar 1.2 Konfigurasi Haworth

Pada saat senyawa “gula” berikatan membentuk rantai lurus hampir semua gula akan memiliki ikatan yang terbentuk adalah ikatan 1,4 glikosidik baik dalam konfigurasi alfa (α) ataupun beta (β). Sedangkan, jika sudah memiliki ikatan cabang, rantai akan terhubung dengan ikatan 1,6 pada bagian alfa (Gambar 1.3).



Gambar 1.3 Ikatan pada rantai lurus dan rantai cabang senyawa “gula”

Sifat fisik monosakarida adalah berbentuk padatan kristal tidak berwarna, mudah larut dalam air karena dapat berikatan hidrogen, sedikit larut dalam alkohol, tidak larut dalam eter, kloroform dan benzene, rasanya manis. Tingkat kemanisan monosakarida paling manis adalah fruktosa dengan nilai 174 dan disakarida yang paling manis adalah sukrosa dengan nilai 100. Pemanis buatan dapat memiliki nilai kemanisan yang lebih tinggi misalnya saja sakarin dengan nilai 500.

Fungsi Karbohidrat

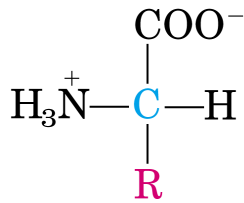
- Karbohidrat sebagai penghasil energi utama dalam tubuh. Makanan yang mengandung karbohidrat akan dipecah sebagai glukosa dan glukosa akan dimetabolisme di dalam tubuh sebagai sumber utama dan paling cepat untuk memperoleh ATP. ATP inilah yang digunakan oleh manusia sebagai energi dalam melakukan aktivitas sehari-hari.
- Karbohidrat sebagai komponen penyusun membran sel. Sekitar 5% berat membran sel adalah karbohidrat yang berikatan baik dalam bentuk glikoprotein maupun glikolipid.
- Karbohidrat sebagai penyusun komponen genetik DNA ataupun RNA memiliki kandungan gula "ribosa" yang berikatan dengan basa nitrogen dan fosfat.
- Karbohidrat sebagai penyusun massa otot. Glukosa yang tidak dipakai akan otomatis diubah menjadi bentuk lain dalam bentuk glikogen. Penyimpanan senyawa ini bisa di dalam otot maupun di dalam hati.
- Karbohidrat menjadi penyusun utama dalam beberapa makhluk hidup. Contoh: Dinding sel tumbuhan, selulosa, kulit udang dan kepiting, kitin, umbi-umbian, amilum.

2. Protein

Struktur dan Penggolongan Protein

Protein merupakan makromolekul yang tersusun dari rantai panjang asam α -amino. Di alam, telah ditemukan asam α -amino sebanyak lebih dari 300 macam, tetapi hanya 20 puluh macam asam amino yang dapat dikode oleh kodon-kodon yang ada di dalam tubuh manusia. Klasifikasi senyawa ini didasarkan pada polaritas gugus R-nya. Senyawa ini memiliki gugus fungsi karboksilat ($-\text{COO}^-$), gugus fungsi amina ($-\text{NH}_3^+$), dan gugus R. Yang membedakan asam amino satu dengan yang lain adalah gugus R-nya.

Disebut sebagai α karena gugus-gugus penyusunnya terikat pada atom karbon α (Gambar 1.4).



Gambar 1.4 Struktur umum asam α -amino

Tabel 1.1 20 jenis asam α -amino

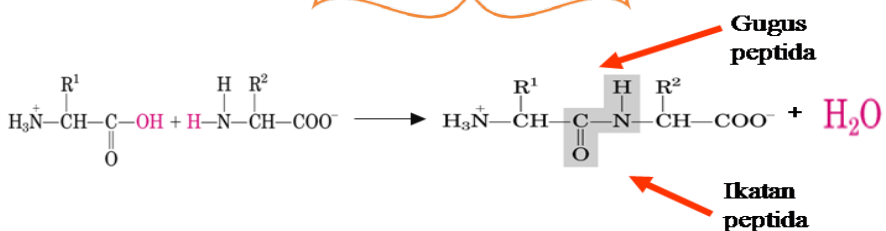
Simbol	Nama	Rumus kimia	Simbol	Nama	Rumus kimia
Dengan Rantai samping alifatik, non polar			Dengan rantai tidak bermuatan, polar		
Gly [G]	Glisin		Ser [S]	Serin	
Ala [A]	Alanin		Thr [T]	Treonin	
Val [V]	Valin		Cys [C]	Sistein	
Leu [L]	Leusin		Pro [P]	Prolin	
Ile [I]	Isoleusin		Asn [N]	Asparagin	

Met [M]	Metionin	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Gln [Q]	Glutamin	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{O} \end{array}$
Dengan rantai samping aromatik			Dengan gugus bermuatan positif		
Phe [F]	Fenilalanin	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	Lys [K]	Lisin	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$
Tyr [Y]	Tirosin	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	Arg [R]	Arginin	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{NH} \\ \\ \text{C}=\text{NH}_2 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$
Trp [W]	Triptofan	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}=\text{CH} \\ \quad \backslash \\ \quad \quad \text{NH} \\ \\ \text{C}_5\text{H}_4 \end{array}$	His [H]	Histidin	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{NH} \quad \text{CH} \\ \quad \quad \backslash \\ \text{C} \quad \quad \text{N} \\ \quad \quad \quad \backslash \\ \text{H} \quad \quad \quad \text{H} \end{array}$

Dengan gugus bermuatan negatif		
Asp [D]	Asparagin	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{COO}^- \end{array}$
Glu [E]	Glutamat	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{COO}^- \end{array}$

Sebagian asam α -amino memiliki konfigurasi dekstro dan sebagian levo. Asam L- α -amino bebas memiliki peran penting dalam proses metabolik; tirosin dalam pembentukan hormon tiroid, glutamat dalam biosintesis neurotransmitter. Selain itu, asam D- α -amino juga terdapat dalam jaringan otak seperti D-aspartat dan D-serin.

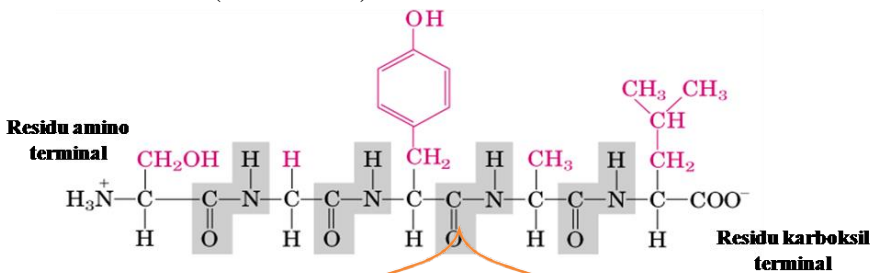
Senyawa asam α -amino dalam tubuh terionisasi dengan muatan berlawanan yang setara sehingga tidak memiliki muatan netto dan disebut sebagai zwitterion. Kondisi seperti ini juga membuat senyawa asam α -amino menjadi dapat larut dalam air. Senyawa protein dapat digolongkan menjadi senyawa amfoter.



Gambar 1.5 Reaksi ikatan 2 asam α -amino

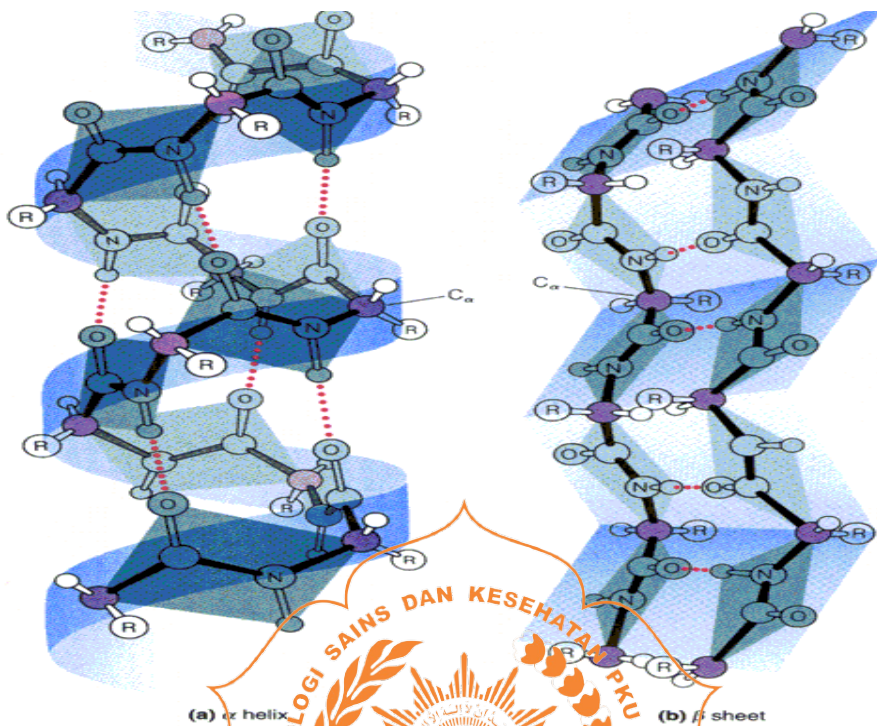
Asam α -amino yang saling berikatan akan membentuk gabungan asam α -amino yang diikat melalui ikatan peptida antara gugus karboksil dari asam α -amino yang satu dengan gugus amino dari asam α -amino yang lain.

Pada penggabungan 2 asam α -amino akan mengeluarkan satu molekul air (Gambar 5). Banyaknya asam α -amino yang berikatan akan membentuk rantai polipeptida yang tidak bercabang. Satu unit asam α -amino dalam rantai polipeptida disebut residu. Berdasarkan kesepakatan, ujung amino diletakkan pada awal rantai polipeptida yang dinamakan sebagai residu amino terminal dan ujung karboksil diletakkan paling akhir sebagai residu karboksil terminal (Gambar 1.6).



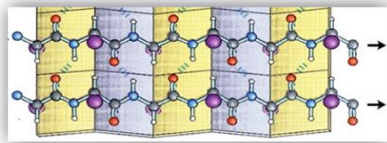
Gambar 1.6. Rantai lurus asam α -amino

Rantai lurus polipeptida akan membentuk struktur primer, tetapi semakin panjang rantai lurus itu, polipeptida akan membentuk struktur sekunder dikarenakan adanya gaya saling tarik menarik antara muatan yang ada di setiap gugusnya seperti membentuk ikatan hidrogen dari gugus $-\text{CO}$ dengan gugus $-\text{NH}$ pada rantai yang sama (1 rantai saja). Selain ikatan hidrogen, ikatan yang dapat terjadi adalah ikatan disulfida, ikatan ion, dan interaksi hidrofobik. Struktur ini disebut model α -heliks. Sedangkan, struktur sekunder lainnya adalah β -sheet, yang membentuk ikatan hidrogen dari rantai polipeptida yang berbeda (2 rantai polipeptida) (Gambar 1.7).

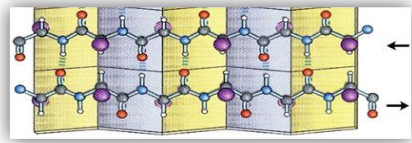


Gambar 1.7 Struktur sekunder protein

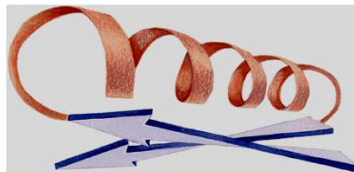
Struktur β -sheet dibedakan menjadi paralel dan anti-paralel. Perbedaan antara keduanya adalah terdapat pada arah rantai tersebut. Jika arah rantai satu dengan yang lainnya berlawanan arah maka akan membentuk β -sheet antiparalel, sedangkan jika arah rantai satu dengan yang lainnya searah maka akan membentuk β -sheet paralel. Gabungan struktur sekunder akan membentuk struktur tersier yang bisa terbentuk dari β -sheet, α -heliks dan β -sheet (unit $\beta\alpha\beta$) (Gambar 1.8).



b. Paralel



A. Anti-Paralel

c. Unit $\beta\beta$

Gambar 1.8 Struktur Sekunder dan Tersier

Protein dapat dibedakan berdasarkan kelarutannya di dalam air. Protein yang dapat diekstraksi menggunakan pelarut air dan memiliki molekul padat dan bentuk agar bulat disebut protein globular. Contoh: hemoglobin, myoglobin, putih telur, enzim dan hormon. Sedangkan, protein yang tidak larut dalam air dengan struktur yang rigid dan konformasi memanjang disebut protein fibrous. Contoh: Kolagen dan keratin.

Fungsi Protein

Protein memiliki peran penting dalam kehidupan makhluk hidup, diantaranya adalah:

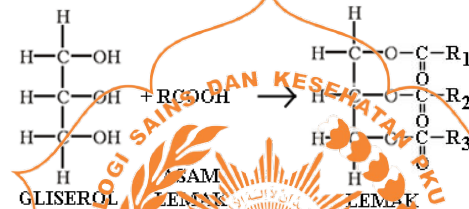
1. Protein sebagai komponen penyusun enzim dan hormon. Enzim digunakan sebagai katalis di reaksi kimia yang ada pada makhluk hidup. Enzim mampu meningkatkan kecepatan reaksi dan menurunkan energi aktivasi pada reaksi kimia. Hormon pengatur metabolisme di dalam tubuh, pertumbuhan dan diferensiasi.
2. Protein sebagai media transport dan penyimpanan. Molekul spesifik dibawa oleh protein spesifik, contohnya saja oksigen dibawa oleh hemoglobin di dalam darah, dan mioglobin di dalam otot.
3. Protein sebagai antibodi. Virus dan bakteri yang menyerang imun akan dilindungi oleh protein spesifik proteksi imun.
4. Protein penghasil gerakan. Otot yang digunakan makhluk hidup untuk bergerak merupakan gabungan filamen-filamen protein.

5. Protein sebagai penyusun kulit, pembuluh darah, tulang dan gigi. Penyusun utamanya ada protein fibrosa yakni kolagen.

3. Lipid

Struktur dan Penggolongan Lipid

Lipid merupakan senyawa yang memiliki sifat tidak larut dalam air, tetapi larut dalam pelarut non polar seperti eter dan kloroform. Lipid memiliki bagian kepala yang bersifat polar (hidrofilik) dan bagian ekor yang bersifat non polar (hidrofobik). Lipid bisa dalam bentuk lemak, minyak, steroid dan lilin. Lipid adalah senyawa penghasil energi paling besar pada metabolisme manusia. Ketika melakukan metabolisme asam lemak menjadi 9 kcal/g sedangkan karbohidrat dan protein hanya 4 kcal/g. Komponen utama lipid adalah alkohol dan asam lemak (Gambar 1.9).



Gambar 1.9. Reaksi Pembentukan Lemak

Lipid dapat dikelompokkan menjadi dua bagian. Lipid sederhana adalah campuran antara asam lemak dengan berbagai macam alkohol. Contoh: Lemak (asam lemak dengan gliserol), minyak (lemak berbentuk cair), dan lilin (asam lemak dengan alkohol monohidrat BM tinggi). Sedangkan lipid kompleks adalah lipid yang campurannya bukan hanya asam lemak dan alkohol saja. Contoh: Glikolipid (ada sfingosin dan karbohidratnya), fosfolipid (ada asam fosfornya), dan sulfolipid (ada sulfurnya).

Asam lemak penyusun lipid dibedakan berdasarkan ikatan rangkap dalam rantainya yakni asam lemak jenuh (tidak memiliki ikatan rangkap) dan asam lemak tidak jenuh (memiliki ikatan rangkap). Asam lemak jenuh biasanya lebih berbahaya jika dikonsumsi berlebihan oleh manusia, karena proses metabolisme yang dilakukan lebih lama dibandingkan dengan asam lemak tidak jenuh. Asam lemak jenuh biasa ditemukan di lemak-lemak hewan, sedangkan asam lemak tidak jenuh biasa ditemukan pada minyak tumbuhan. Asam lemak juga dibedakan berdasarkan jumlah atom

karbonnya (Tabel 1.2). Asam lemak dalam sistem biologis biasanya mengandung jumlah atom karbon genap dengan konfigurasi cis.

Tabel 1.2 Contoh Asam Lemak

Rumus Struktur	Rumus Molekul	Nama Asam Lemak
Asam lemak jenuh		
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$	$\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{COOH}$	Asam laurat
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	$\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COOH}$	Asam palmitat
Asam lemak tidak jenuh		
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	$\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{COOH}$	Asam oleat
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	$\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{COOH}$	Asam linoleat

Triasilgliserol atau yang biasa disebut trigliserida merupakan bentuk simpanan energi dari lemak yang tersimpan di dalam jaringan tubuh manusia. Simpanan ini biasanya berbentuk senyawa tereduksi dan anhidrat. Tempat akumulasi trigliserida adalah simpanan lemak di sel adiposa (sel lemak). Kumpulan trigliserida akan membentuk kumpulan besar yang menempati ruang dari sel lemak. Sel lemak ini digunakan sebagai “gudang penyimpanan” dan disiapkan untuk melakukan mobilisasi molekul bahan bakar yang akan siap didistribusikan ke dalam seluruh jaringan oleh darah.

Fungsi Lipid

1. Lipid sebagai komponen membran sel. Fosfolipid adalah komponen yang paling banyak terdapat dalam membrane sel dan membentuk kolin yang penting dalam transmisi saraf (asetilkolin). Glikolipid tersebar luas di setiap jaringan tubuh dan di jaringan saraf seperti pada otak.
2. Lipid sebagai pelarut vitamin A, D, E, dan K
3. Lipid sebagai prekursor senyawa penting di dalam tubuh. Kolesterol adalah contoh steroid yang biasanya dihubungkan dengan penyakit penyempitan pembuluh darah dan jantung, tetapi senyawa ini sangat

bermanfaat sebagai prekursor atau bahan baku dari pembuatan hormon seks, hormone adenokorteks, vitamin D, dan glikosida jantung.

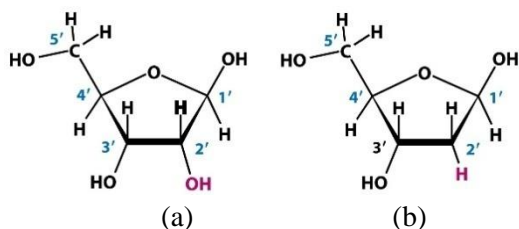
4. Asam Nukleat

Asam nukleat adalah salah satu komponen pembentuk sel di dalam tubuh makhluk hidup. Asam nukleat di dalam sel ada dua jenis yakni DNA (*deoxyribonucleic acid*) dan RNA (*ribonucleic acid*). Penyusun utama asam nukleat ini adalah basa nitrogen, gula pentosa, dan asam fosfat. Penggabungan 3 bahan ini disebut sebagai nukleotida. Dan gabungan antara nukleotida disebut sebagai polinukleotida.

Tabel 1.3 Basa nitrogen yang berikatan dengan ribosa/deoksiribosa

Basa nitrogen	Ribosa/Deoksiribosa	Ribosa/Deoksiribosa fosfat
Adenin (A)	Adenosin	Adenosin monofosfat (AMP)
Guanin(G)	Guanosin	Guanosin monofosfat (GMP)
Sitosin (C)	Sitosin	Sitosin monofosfat (CMP)
Timin (T)	Timosin	Timosin monofosfat (TMP)
Urasil (U)	Uridin	Uridin monofosfat (UMP)

Nukleosida adalah campuran antara gula pentosa dengan basa nitrogen. Jika nukleosida 1 dihubungkan dengan nukleosida lainnya dengan asam fosfat maka akan terbentuk nukleosida (Tabel 3). Gula pentosa yang dimaksud adalah ribosa. Ribosa pada DNA kehilangan atom oksigen pada atom karbon nomor dua, sehingga disebut sebagai -deoksi. Sedangkan pada RNA atom oksigen tetap ada (Gambar 1.10). Basa nitrogen yang termasuk komponen ini memiliki struktur purin dan pirimidin. Komponen basa nitrogen pada DNA adalah adenin, guanin, sitosin dan timin. Sedangkan pada RNA adalah adenin, guanin, sitosin, dan urasil (Gambar 1.11).



Gambar 1.10 (a) Gula Pentosa pada RNA dan (b) DNA

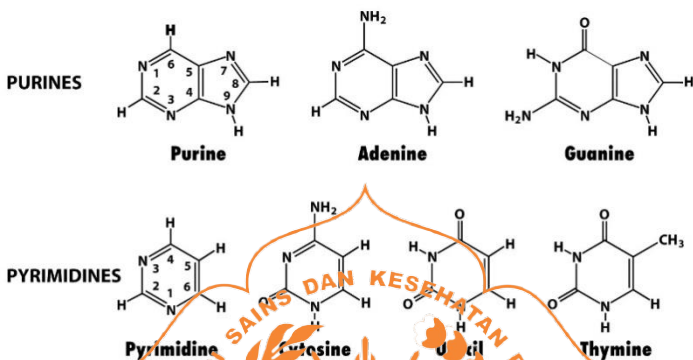


Figure 4-4
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Gambar 1.11 Komponen Basa Nitrogen DNA dan RNA

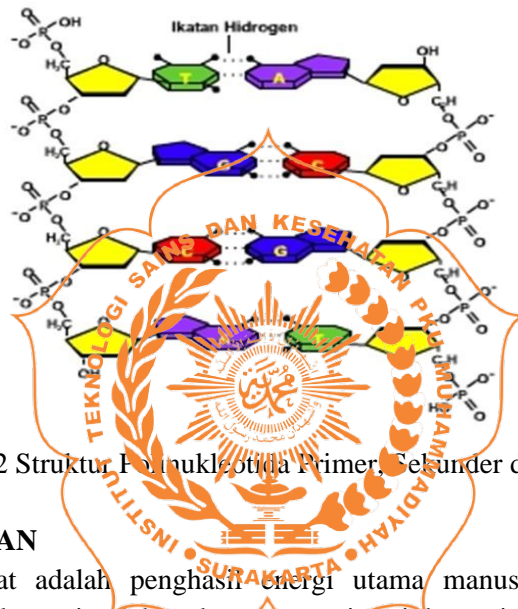
Nukleotida bukan hanya ditemukan sebagai DNA dan RNA saja, tetapi bisa sebagai ATP (penyatur biologis utama energi bebas), cAMP (penyampai pesan dalam sel), GTP (regulator alosterik dan sebagai sumber energi sintesis protein), cGMP (penyampai pesan dalam respons terhadap gas NO sewaktu relaksasi otot polos). Nukleotida merupakan asam polifungsional yang memiliki muatan negative pada pH fisiologis, tetapi dapat bertindak sebagai donor atau akseptor proton jika nilai pH 2 satuan di atas atau di bawah pH 7.

Pembentukan polinukleotida dibentuk dari gugus 5'-fosforil pada suatu mononukleotida yang mengesterifikasi gugus -OH kedua sehingga membentuk suatu fosfodiester. Umumnya, gugus -OH kedua ini adalah 3'-OH pentosa nukleotida kedua. 3'-OH pentosa nukleotida akan membentuk dinukleotida yang disambung oleh ikatan fosfodiester 3'-> 5' yang dapat membentuk rantai DNA atau RNA. Rantai nukleotida ini dirumuskan berdasarkan basa nitrogennya.

DNA: 5'A-G-T-C-A-G-T 3'

RNA: 5'U-C-A-G-U-C-A 3'

Struktur sekunder DNA berbentuk heliks ganda seperti yang ditemukan oleh James D. Watson dan F.H.C Crick (1953). Heliks yang dimaksud adalah heliks tangan kanan karena melekuk ke atas dengan arah ke kanan. Heliks ganda ini diikat oleh ikatan hidrogen yang berada di antara basa nitrogen (Gambar 1.12). Struktur sekunder RNA berbentuk kumparan acak tunggal dan disesuaikan dengan jenis RNA-nya. Ada yang berbentuk seperti heliks, daun semanggi ataupun acak.



Gambar 1.12 Struktur Polinukleotida Primer, Sekunder dan Tersier

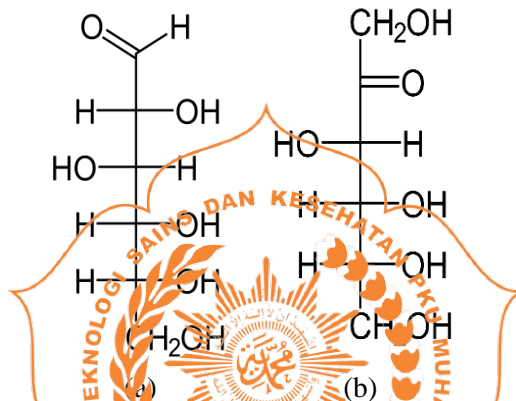
C. RANGKUMAN

1. Karbohidrat adalah penghasil energi utama manusia yang dapat ditemui dalam sejumlah makanan seperti nasi dan roti.
2. Penggolongan karbohidrat didasarkan pada jumlah molekul “gula”nya dibedakan menjadi monosakarida, disakarida, oligosakarida, dan polisakarida.
3. Protein merupakan rantai panjang polipeptida dari asam α -amino yang terikat dengan ikatan peptida. 20 macam asam α -amino dikenal sebagai penyusun protein pada makhluk hidup. Semua asam α -amino memiliki gugus fungsi karboksil dan amino, tetapi yang membedakan adalah gugus R-nya.
4. Hampir semua proses biologi pada makhluk hidup disusun oleh protein yang memiliki fungsi masing-masing bergantung pada prosesnya.

- Lipid adalah senyawa yang tidak larut dalam air. Lipid merupakan senyawa penghasil energi terbesar di dalam tubuh manusia.
- Lipid memiliki kandungan alkohol dan asam lemak. Asam lemak dibedakan menjadi asam lemak jenuh dan tidak jenuh.
- Asam nukleat bisa ditemukan sebagai DNA atau RNA yang berfungsi sebagai pembawa genetik di dalam tubuh manusia.

D. Tugas

- Dari struktur senyawa “gula” di bawah ini jelaskan konfigurasi fisher, Haworth, termasuk golongan “gula” apa?



- Dari penjelasan mengenai protein, bagaimana rangkaian yang terjadi jika rantai polipeptida dibentuk dari asam amino gly-tyr-met-val-asp? Manakah yang menjadi residu amino terminal dan residu karboksil terminal? Tunjukkan dengan gambar!
- Rambut memiliki bahan utama protein. Termasuk dalam golongan protein apakah rambut? Mengapa rambut lurus bisa dibuat menjadi keriting dan sebaliknya? Jelaskan!
- Manusia membutuhkan kolesterol, tetapi dalam kadar yang tinggi dapat membahayakan bagi tubuh manusia. Jelaskan
- Gambarkan struktur lipid yang terbentuk dari gliserol dan asam heksanoat!
- Gambarkan struktur DNA dan RNA yang terdiri dari gabungan 10 basa nitrogen!

E. REFERENSI

- Nelson, D. L., Lehninger, A. L., & Cox, M. M. (2008). *Lehninger principles of biochemistry*. Macmillan.
- Murray Robert, K., Granner Daryl, K., & Rodwell Victor, W. (2009). *Biokimia Harper*, Edisi 27. *Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran, EGC*.
- Stryer, L. (2000). *Biokimia Vol. 1 Edisi 4*. *Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran, EGC*.
- Stryer, L. (2000). *Biokimia Vol. 2 Edisi 4*. *Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran, EGC*.

F. GLOSARIUM

- Aldehid : Gugus pada senyawa organik dengan ciri khas -CHO
- Amfoter : Zat yang dapat bereaksi sebagai asam atau basa
- Keton : Gugus pada senyawa organik dengan ciri khas -C=O
- Kiral : Atom karbon yang berikatan dengan 4 gugus berbeda
- Konfigurasi cis : Konfigurasi terletakkan 2 gugus fungsi yang letaknya sejajar (sebaliknya dari trans)
- Makromolekul : Molekul raksasa dengan rantai sangat panjang yang tersusun dari molekul-molekul sederhana (monomer)
- Metabolisme : Proses pengolahan zat gizi dan makanan yang telah diserap oleh tubuh untuk diubah menjadi energi
- Mioglobin : Penyimpan dan transport oksigen di dalam otot.
- Proyeksi kursi : Kelanjutan dari konfigurasi Haworth, konformasi ini yang paling stabil.
- Sfingosin : Suatu amino alkohol yang mengandung rantai hidrokarbon yang panjang

G. INDEKS

- Aldehid 1, 2,
- Amfoter 7,
- Basa nitrogen 13
- DNA 4, 13, 14, 15, 16,
- Fotosintesis 1
- Glukosa 1, 2, 4
- Keton 1, 2
- Kiral 2

Makromolekul 1, 4,
Metabolisme 2, 4, 10, 11
Mioglobin 10
Polihidroksi 1
RNA 4, 13, 14, 15
Terminal 8



BAB II
IDENTIFIKASI: KARBOHIDRAT, LIPID, PROTEIN,
ASAM AMINO
Dodik Luthfianto, S.Pd., M.Si.

A. TUJUAN PEMBELAJARAN

1. Mampu Menjelaskan pengertian karbohidrat
2. Mampu menjelaskan sifat karbohidrat
3. Mampu menjelaskan fungsi karbohidrat
4. Mampu menjelaskan klasifikasi karbohidrat
5. Mampu menjelaskan pengertian lemak
6. Mampu menjelaskan sifat lemak
7. Mampu menjelaskan fungsi lemak
8. Mampu menjelaskan klasifikasi lemak
9. Mampu menjelaskan pengertian protein
10. Mampu menjelaskan sifat protein
11. Mampu menjelaskan fungsi protein
12. Mampu menjelaskan klasifikasi protein
13. Mampu menjelaskan pengertian asam amino
14. Mampu menjelaskan sifat asam amino
15. Mampu menjelaskan fungsi asam amino
16. Mampu menjelaskan klasifikasi asam amino.

B. MATERI

1. Identifikasi karbohidrat

Pengertian Karbohidrat

Karbohidrat adalah senyawa karbonil alami dengan beberapa gugus hidroksil. Senyawa-senyawa ini menyusun sebagian besar bahan organik didunia karena peran multipelnya pada semua bentuk kehidupan. Karbohidrat sebagai salah satu bahan makanan sumber energi untuk tubuh, karbohidrat tersebar luas dialam, baik dalam jaringan hewan maupun dalam jaringan makanan. Karbohidrat berupa makromolekul yang memberikan peran penting bagi makhluk hidup, senyawa dari karbohidrat sebagai sumber utama (70-80%) untuk aktifitas pada manusia. Pada tumbuh-tumbuhan sumber karbohidrat diperoleh melalui proses fotosintesis pada bagian-bagian yang mengandung klorofil. Sebagai contoh, glukosa di dalam

tumbuhan disintesis dari karbon dioksida serta air melalui fotosintesis; Dan disimpan sebagai pati atau diubah menjadi selulosa yang merupakan kerangka tumbuhan.

Kata karbohidrat berasal dari kata karbon dan air. Secara sederhana karbohidrat didefinisikan sebagai polimer gula. Karbohidrat adalah senyawa karbon yang mengandung sejumlah besar gugus hidroksil. Karbohidrat paling sederhana bisa berupa aldehid (disebut polihidroksialdehid atau aldosa) atau berupa keton (disebut polihidroksiketon atau ketosa). Rumus kimia umum dari karbohidrat adalah $C_n(H_2O)_n$. Berdasarkan rumus kimia tersebut maka karbohidrat didefinisikan suatu senyawa yang mengandung karbon (C), Hidrogen (H), dan oksigen (O). Definisi tersebut berlaku untuk semua sebagian besar persenyawaan karbohidrat namun untuk karbohidrat turunan mengandung jumlah oksigen yang rendah dan sebagian mengandung unsur nitrogen (N) atau sulfur (S).

Glukosa merupakan karbohidrat yang paling penting, karena karbohidrat diubah menjadi glukosa dan dari glukosa semua karbohidrat lainnya di dalam tubuh dapat dibentuk. Glukosa termasuk jenis prekursor untuk jenis-jenis karbohidrat lain yang mempunyai fungsi spesifik, misalnya glikogen untuk cadangan energi, ribosa untuk struktur asam nukleat, galaktosa di dalam laktosa susu, dan di dalam senyawa-senyawa lipid kompleks pada syaraf otak.

Karbohidrat yang berasal dari makanan, dalam tubuh mengalami perubahan atau metabolisme. Hasil metabolisme karbohidrat antara lain adalah glukosa yang terdapat dalam darah, sedangkan glikogen adalah karbohidrat yang disintesis dalam hati dan digunakan oleh sel-sel pada jaringan otot sebagai sumber energi. Contoh karbohidrat yang terdapat pada bahan makanan adalah amilum atau pati dan sukrosa.

Sifat Karbohidrat

Beberapa sifat kimia yang berhubungan erat dengan gugus fungsi yang terdapat pada molekulnya, yaitu gugus -OH, gugus aldehida dan gugus keton. Berikut ini adalah sifat-sifat dari karbohidrat:

a) Bersifat Mereduksi

Monosakarida dan beberapa disakarida mempunyai sifat dapat mereduksi, terutama dalam suasana basa. Sifat mereduksi ini disebabkan oleh adanya gugus aldehida atau keton bebas dalam molekul karbohidrat.

Sifat ini tampak pada reaksi reduksi ion-ion logam misalnya ion Cu^{2+} dan ion Ag^+ yang terdapat pada pereaksi-pereaksi tertentu.

b) Dapat Membentuk Furfural

Reaksi pembentukan furfural ini adalah reaksi dehidrasi atau pelepasan molekul air dari suatu senyawa. Dalam larutan asam yang encer, walaupun dipanaskan, monosakarida umumnya stabil. Tetapi apabila dipanaskan dengan asam kuat yang pekat, monosakarida menghasilkan furfural atau derivatnya.

c) Pembentukan Osazon

Semua karbohidrat yang mempunyai gugus aldehida atau keton bebas akan membentuk osazon bila dipanaskan bersama fenilhidrazin berlebih. Glukosa, fruktosa dan manosa dengan fenilhidrazin menghasilkan osazon yang sama. Dari ketiga struktur monosakarida tersebut tampak bahwa posisi gugus $-\text{OH}$ dan atom H pada atom karbon nomor 3, 4 dan 5 sama. Dengan demikian osazon yang terbentuk mempunyai struktur yang sama.

d) Pembentukan Ester

Monosakarida mempunyai beberapa gugus $-\text{OH}$ dan dengan asam fosfat dapat menghendaknya menghasilkan ester asam fosfat. Ester yang penting dalam tubuh kita adalah α -D-glukosa-6-fosfat dan α -D-fruktosa-1,6-difosfat. Kedua jenis ester ini terjadi dari reaksi monosakarida dengan adenosintrifosfat (ATP) dengan bantuan enzim tertentu dalam tubuh kita. Proses esterifikasi dengan asam fosfat yang berlangsung dalam tubuh kita disebut juga proses fosforilasi.

e) Pembentukan Glikosida

Apabila glukosa direaksikan dengan metilalkohol, menghasilkan dua senyawa. Kedua senyawa ini dapat dipisahkan satu dari yang lain dan keduanya tidak memiliki sifat aldehida. Keadaan ini membuktikan bahwa yang menjadi pusat reaksi adalah gugus $-\text{OH}$ yang terikat pada atom karbon nomor 1. Senyawa yang terbentuk adalah suatu asetal dan disebut secara umum glikosida. Ikatan yang terjadi antara gugus metil dengan monosakarida disebut ikatan glikosida dan gugus $-\text{OH}$ yang bereaksi disebut gugus $-\text{OH}$ glikosidik.

Fungsi Karbohidrat

Karbohidrat berfungsi sebagai sumber energi utama bagi sebagian besar makhluk hidup, merupakan cadangan energi tubuh, dan komponen membran sel yang berperan sebagai perantara berbagai komunikasi antar sel. Karbohidrat sebanyak 1 gram ketika masuk kedalam jalur metabolisme manusia akan menghasilkan energi sebanyak 4 kalori. Selain sebagai sumber energi, karbohidrat juga berfungsi sebagai penjaga keseimbangan asam dan basa dalam tubuh. Secara umum fungsi karbohidrat adalah sebagai berikut:

a) Sebagai penyedia energi

Karbohidrat berperan dalam penyedia energi utama didalam tubuh. Keberadaan karbohidrat didalam tubuh sebagian bersirkulasi dalam aliran darah sebagai glukosa untuk keperluan penyediaan energi sedangkan sebagian lain sebagai cadangan makanan disimpan didalam hati dan jaringan otot dalam bentuk glikogen dan sisanya lagi disimpan sebagai cadangan energi dalam jaringan lemak.

b) Sebagai penyusun senyawa penting dalam tubuh

Karbohidrat merupakan sumber untuk biosintesis senyawa lain. Dalam proses anabolisme asam organik sederhana dapat diubah menjadi monosakarida seperti glukosa dan kemudian untuk membentuk polisakarida (pati). Dalam proses metabolisme karbohidrat sederhana (glukosa) akan menghasilkan senyawa Adenosin Triphospat (ATP) sebagai penyedia energi utama didalam sel.

c) Sebagai penyuplai energi bagi otak

Secara normal otak akan menghasilkan energi melalui proses glikolisis dan siklus krebs serta membutuhkan $\pm 4 \times 10^{21}$ ATP per menit, maka jaringan otak sangat rentan terhadap gangguan suplai glukosa dan oksigen. Neuron-neuron otak mendapatkan suplai sediaan energi dari metabolisme oksidatif glukosa. Sumber energi glukosa dimanfaatkan mempertahankan integritas sel membran dan konsentrasi ion inter dan ekstraseluler, membuang produk toksik dari siklus biokimiawi molekuler

d) Sebagai penyimpan cadangan makanan

Glikogen merupakan salah satu bentuk simpanan energi di dalam tubuh yang dapat dihasilkan melalui konsumsi karbohidrat dalam sehari-hari dan merupakan salah satu sumber energi utama yang digunakan oleh tubuh pada saat beraktifitas. Di dalam tubuh glikogen akan tersimpan di

dalam hati dan otot. Penguraian glikogen pada sel-sel akan melepaskan senyawa glukosa ketika kebutuhan gula meningkat.

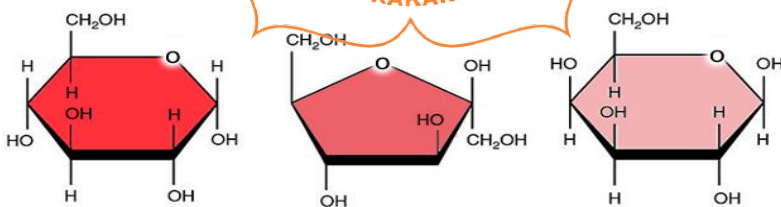
Klasifikasi Karbohidrat

Klasifikasi karbohidrat pada umumnya didasarkan pada kompleksitas struktur kimianya, berdasarkan kompleksitasnya. Secara kimiawai karbohidrat adalah polihidroksi aldehyd dan keton atau senyawa yang menghasilkan kedua komponen tersebut dalam reaksi hidrolisis. Sebagai suatu molekul polimer, karbohidrat digolongkan berdasarkan jumlah monomer penyusunnya.

Ada empat jenis karbohidrat berdasarkan penggolongan ini yaitu:

a) Monosakarida

Monosakarida, adalah senyawa karbohidrat yang paling sederhana yang tidak dapat dihidrolisis lagi. Umumnya senyawa ini adalah aldehyda atau keton yang mempunyai dua atau lebih gugus hidroksil. Rumus kimia empiris karbohidrat adalah $(\text{CH}_2\text{O})_n$ dimana $n=3$ atau lebih. Monosakarida merupakan jenis karbohidrat sederhana yang terdiri dari 1 gugus cincin. Contoh dari monosakarida yang banyak terdapat di dalam sel tubuh manusia adalah glukosa, fruktosa dan galaktosa. Jika gugus karbonil pada ujung rantai monosakarida adalah turunan aldehyda, maka monosakarida ini disebut aldosa. Dan bila gugusnya merupakan turunan keton maka monosakarida tersebut dinamakan ketosa. Monosakarida biasanya tidak berwarna, berwujud padatan kristal, larut dalam air dan sulit larut dalam larutan nonpolar.

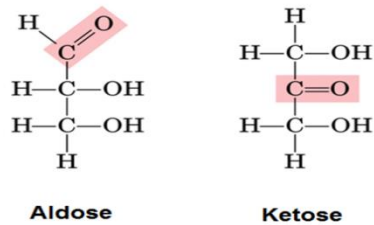


Glucose

Fructose

Galactose

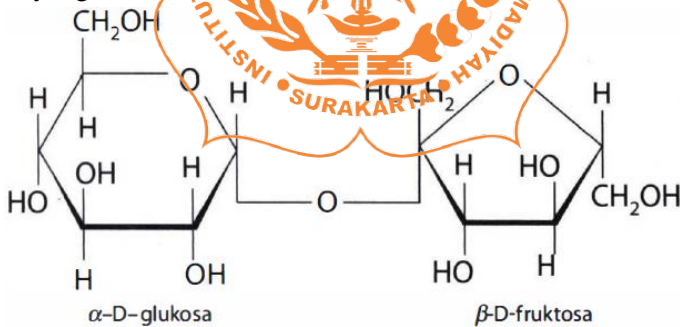
Gambar 2.1 Struktur Glukosa, Fruktosa dan Galaktosa



Gambar 2.2 Aldosa dan Ketosa

b) Disakarida

Disakarida merupakan jenis karbohidrat yang banyak dikonsumsi oleh manusia di dalam kehidupan sehari-hari. Disakarida terdiri atas 2 unit monosakarida yang terikat satu sama lain melalui reaksi kondensasi. Kedua monosakarida saling mengikat berupa ikatan glikosidik melalui satu atom oksigen (O). formula kimiawi dari disakarida adalah $C_{12}H_{22}O_{11}$ yang menunjukkan terjadi eliminasi molekul air akibat penggabungan dari dua monosakarida. Contoh dari disakarida adalah sukrosa yang terbentuk dari molekul glukosa dan satu molekul fruktosa. Setiap molekul disakarida akan terbentuk dari gabungan 2 molekul monosakarida. Tiga senyawa disakarida utama yang penting dan melimpah di alam adalah sukrosa, laktosa dan maltosa. Ketiga senyawa ini memiliki rumus molekul yang sama ($C_{12}H_{22}O_{11}$) tetapi struktur molekul yang berbeda.



Gambar 2.3 Rumus kimia sukrosa

c) Oligosakarida

Oligosakarida adalah karbohidrat yang tersusun antara 2-6 monosakarida (maksimal 10 monosakarida). Oligosakarida adalah hasil kondensasi dari dua sampai sepuluh monosakarida. Oligosakarida dapat berupa disakarida, trisakarida dan tetrasakarida. Disakarida merupakan hasil

kondensasi dua unit monosakarida. Contohnya adalah laktosa, maltosa dan sukrosa. Trisakarida merupakan hasil kondensasi tiga unit monosakarida dan tetrasakarida terdiri dari empat unit monosakarida.

Oligosakarida terbentuk karena adanya ikatan glikosidik antara molekul monosakarida pada atom C 1 molekul satu dengan gugus hidroksil (-OH) pada molekul. Umumnya ikatan glikosidik terbentuk antara C 1 pada satu molekul dengan C 3 pada molekul lainnya (1 dan 3). Ikatan glikosidik yang umum adalah pada atom C 1 dan 3, 1 dan 4 dan 1 dan 6. Akan tetapi, ikatan glikosidik antara atom C nomer 1 dan 1 2 juga mungkin terjadi. Ikatan dapat terjadi dalam bentuk molekul α dan β

Berdasarkan jumlah penyusun polimer monosakarida dibedakan menjadi:

1. Disakarida

Oligosakarida yang tersusun dari dua satuan monosakarida disebut dengan disakarida atau biosa. Umumnya disakarida tersusun atas dua satuan heksosa, hanya ada beberapa disakarida yang tersusun atas heksosa dan pentosa (trisnosa tersusun atas glukosa dan arabinosa).

2. Trisakarida

Trisakarida merupakan oligosakarida yang tersusun atas tiga unit monosakarida. Trisakarida dibedakan menjadi 2 kelompok yaitu trisakarida pereduksi dan trisakarida non pereduksi.

3. Tetrasakarida

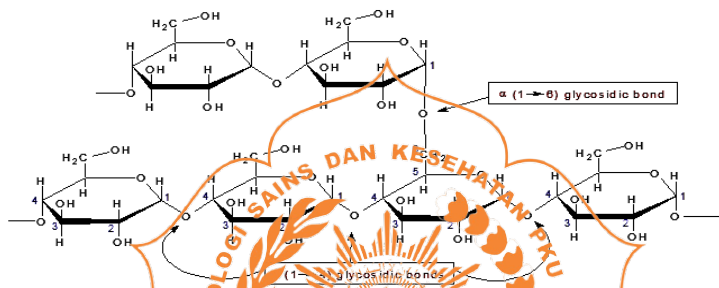
Tetrasakarida adalah oligosakarida yang tersusun dari empat unit monosakarida. Contoh dari tetrasakarida adalah stakiosa, dan skorodosa.

d) Polisakarida

Polisakarida merupakan karbohidrat bentuk polimer dari satuan monosakarida yang sangat panjang. Polisakarida terdapat dimana-mana di dalam alam. Polisakarida berfungsi sebagai : struktural (bahan bangunan), bahan makanan (polisakarida cadangan), dan sebagai zat spesifik. Contoh polisakarida adalah selulosa, pati (amilum), asam hialuronik, glikogen dan lain sebagainya. Secara nomenklatur, polisakarida dibagi menjadi dua, yaitu homopolisakarida dan heteropolisakarida. Polisakarida yang berfungsi sebagai bahan makanan cadangan yaitu pati dan glikogen, sedangkan pembentuk struktur

molekul yaitu kitin dan selulosa. Polisakarida yang mengandung unsur nitrogen disebut dengan polisakarida campuran / heteropolisakarida. Contoh polisakarida struktural adalah selulosa yang memberikan kekuatan pada kayu dan dahan bagi tumbuhan, dan kitin sebagai komponen struktur kerangka luar serangga.

Struktur polisakarida dapat berupa rantai lurus (amilosa) maupun bercabang (amilopektin). Rumus polisakarida adalah $(C_6H_{10}O_5)_n$. Molekul ini dapat digolongkan menjadi polisakarida struktural seperti selulosa, asam hialuronat, dan sebagainya. Dan polisakarida nutrisi seperti amilum (pada tumbuhan dan bakteri), glikogen (hewan), dan paramilum (jenis protozoa).



Gambar 2.4 Struktur Glikogen

2. Identifikasi Lipid

Pengertian Lipid

Lipid ialah sekelompok senyawa heterogen, meliputi lemak minyak, steroid, malam (*wax*), dan senyawa terikat, yang berkaitan lebih karena sifat fisiknya daripada sifat kimianya. Lemak adalah bahan makanan penting bagi kehidupan fungsinya untuk memperlancar sistem metabolisme pada tubuh. Tubuh kita memerlukan asupan lemak sebesar 25% dari total kalori setiap harinya. Lemak adalah kelompok ikatan organik yang terdiri atas unsur-unsur Karbon (C), Hidrogen (H), dan Oksigen (O) yang mempunyai sifat dapat larut dalam zat-zat terlarut tertentu seperti petroleum benzene, eter, tetapi dalam perbandingan dan susunan kimia yang berlainan.

Lemak dibagi dalam 2 kelas, yaitu lemak hewani dan lemak nabati. Lemak nabati mengandung asam-asam lemak esensial seperti asam linoleat, lenolenat, dan arkidonat yang dapat mencegah penyempitan pembuluh darah akibat penumpukan kolesterol. Fungsi lemak didalam makanan memberikan rasa gurih, kualitas renyah, terutama pada makanan

yang digoreng. Di dalam tubuh berfungsi sebagai cadangan energi dalam bentuk jaringan lemak yang ditimbun di tempat tertentu dan sebagai bantalan syaraf organ-organ tubuh tertentu.

Lemak atau lipid adalah suatu zat yang kaya akan energi, berfungsi sebagai sumber energi yang utama setelah karbohidrat. Lemak yang beredar dalam tubuh diperoleh dari dua sumber yaitu dari makanan dan dari organ hati, yang biasanya disimpan didalam sel-sel lemak sebagai cadangan energi. Lemak merupakan senyawa heterogen yang berkaitan dengan asam lemak, baik secara struktural maupun fungsional.

Sifat Lipid

Lipid memiliki sifat hidrofobik dalam artian lipid tidak menyukai air hal tersebut yang menjadi sebab lipid tidak dapat larut didalam air. Sifat umum lemak yaitu relatif tidak larut dalam air dan larut dalam pelarut non polar seperti eter, kloroform, alkohol, dan benzene. Secara umum sifat umum lipid adalah:

- Tidak dapat larut didalam air, namun dapat larut dalam pelarut polar (eter, alkohol,aseton)
- Lipid dapat diekstrak dari jaringan hewan dan tumbuhan dengan menggunakan pelarut polar
- Komponen terbesar dalam lipid adalah asam lemak (95%)

Selain umum, lipid juga memiliki khusus (sifat fisik dan sifat kimia). Sifat fisik lemak sebagai berikut:

- Berwujud padat pada suhu kamar (lemak bersumber dari hewan), sedangkan lemak sumber tumbuhan berwujud cair.
- Asam lemak jenuh memiliki titik lebur tinggi, asam lemak tidak jenuh memiliki titik lebur rendah.
- Asam lemak rantai panjang tidak larut didalam air
- Semua jenis lemak larut dalam kloroform dan benzene, termasuk alkohol panas merupakan pelarut lemak yang baik.

Fungsi Lipid

Lipid memiliki 2 fungsi utama yaitu sebagai sumber energi metabolik dan sebagai sumber dari berbagai komponen asam lemaknya. Lemak/lipid menyediakan energi yang dapat dimetabolisme. Selain sebagai sumber energi lipid juga berfungsi sebagai pengganti protein yang berperan dalam pertumbuhan. Secara umum fungsi lipid adalah sebagai berikut:

- a. Sebagai energi cadangan,
- b. Pembentukan membran sel,
- c. Bahan bakar tubuh,
- d. Bersama protein sebagai alat angkut,
- e. Penggerak hormon, agen pengemulsi,
- f. Isolator panas memelihara organ tubuh, melindungi organ tubuh dll.

Klasifikasi Lipid

Secara garis besar lipid diklasifikasikan sebagai berikut:

1. Lipid sederhana

Lipid sederhana adalah ester lemak yang membentuk struktur seperti alkohol. Contoh dari lipid sederhana adalah ester asam lemak, alkohol, lilin (*wax*). Bentuk ester asam lemak dengan gliserol. Minyak merupakan bentuk cair dari lemak. Bentuk ester asam lemak yang memiliki berat molekul besar dengan bentuk alkohol monohidrat.

2. Lipid Gabungan / Lipid Kompleks

Lipid gabungan adalah ester lemak yang bergabung membentuk molekul lebih besar dengan molekul lain dengan gugus tambahan. Contoh dari lipid gabungan adalah : fosfolipid dan glikolipid.

Fosfolipid merupakan lipid yang mengandung residu asam fosfat. Molekul ini mengandung basa nitrogen dan substituen lainnya, misalnya gliserofosfolipid memiliki gugus alkohol berupa gliserol dan spingofosfolipid memiliki gugus alkohol berupa spingosin. Glikolipid/glikospingolipid adalah lipid yang mengandung asam lemak, spingosin dan karbohidrat.

3. Derivat/ turunan Lipid

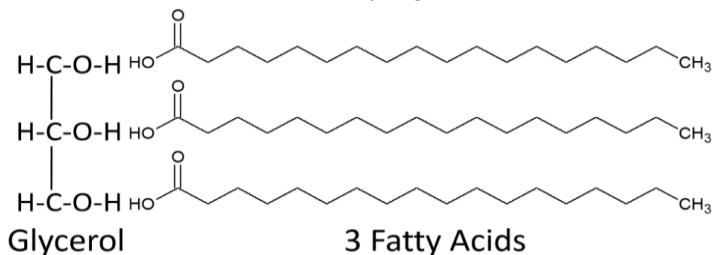
Derivat lipid adalah molekul lemak yang dihasilkan dari hasil proses hidrolisis lipid. Contoh lipid kategori ini adalah asam lemak, gliserol, steroid, aldehyd lemak, keton bodies, lipid yang terlarut pada vitamin (A, D, E, dan K) dan hormone.

Secara klinis lipid dibagi sebagai berikut:

a) Trigliserida

Sebagian besar lemak dan minyak di alam terdiri atas 98-99 % trigliserida. Trigliserida adalah suatu ester gliserol. Trigliserida terbentuk dari 3 asam lemak dan gliserol. Apabila terdapat satu asam lemak dalam ikatan dengan gliserol maka dinamakan monogliserida. Tempat penyimpanan trigliserida berada dalam jaringan adiposa. Fungsi utama Trigliserida adalah sebagai zat energi monogliserida dan digliserida. Lemak disimpan di dalam tubuh dalam bentuk trigliserida. Apabila sel membutuhkan energi, enzim lipase dalam sel lemak akan memecah trigliserida menjadi gliserol dan asam lemak serta melepaskannya ke dalam pembuluh darah. Oleh sel-sel yang membutuhkan komponen-komponen tersebut kemudian dibakar dan menghasilkan energi, karbondioksida (CO_2), dan air (H_2O).

Trigliserida merupakan cadangan makanan yang kaya akan energi dimana antara hewan dan tumbuhan memiliki tempat penyimpanan yang berbeda-beda. Pada tumbuh-tumbuhan menyimpan cadangan makanan dalam bentuk trigliserida didalam biji/benih, sedangkan pada hewan disimpan dalam bentuk lemak didalam sel. Proses pembentukan energi trigliserida relatif lebih mudah jika dibandingkan dengan glikogen dan pati, hal ini disebabkan karena atom karbon pada lemak lebih mudah direduksi daripada disakarida sehingga proses oksidasi trigliserida lebih banyak menghasilkan energi sampai dua kali lipat. Penyebab yang kedua karena sifat dari trigliserida yang hidrofobik dan anhidrat sehingga organisme yang menyimpan lemak ditubuh tidak memiliki berat ekstra yang disebabkan oleh hidrasi air.



Gambar 2.5 Struktur Trigliserida

b) Kolesterol

Kolesterol adalah jenis lemak yang paling dikenal oleh masyarakat. Kolesterol merupakan komponen utama pada struktur selaput sel dan merupakan komponen utama sel otak dan saraf. Kolesterol merupakan bahan perantara untuk pembentukan sejumlah komponen penting seperti vitamin D (untuk membentuk & mempertahankan tulang yang sehat), hormon seks (contohnya Estrogen & Testosteron) dan asam empedu (untuk fungsi pencernaan). Pemecahan lemak menjadi asam lemak, monogliserida, kolin dan sebagainya, terjadi hampir semuanya secara eksklusif dalam duodenum dan jejunum, melalui kerja sama antara garam-garam empedu dan lipase pankreas, dalam lingkungan pH yang lebih tinggi yang disebabkan oleh sekresi bikarbonat.

Kolesterol tubuh berasal dari hasil pembentukan di dalam tubuh (sekitar 500 mg/hari) dan dari makanan yang dimakan. Pembentukan kolesterol di dalam tubuh terutama terjadi di hati (50% total sintesis) dan sisanya di usus, kulit, dan semua jaringan yang mempunyai sel-sel berinti. Jenis-jenis makanan yang banyak mengandung kolesterol antara lain daging (sapi maupun unggas), ikan dan produk susu. Makanan yang berasal dari daging hewan biasanya banyak mengandung kolesterol, tetapi makanan yang berasal dari tumbuh-tumbuhan tidak mengandung kolesterol.



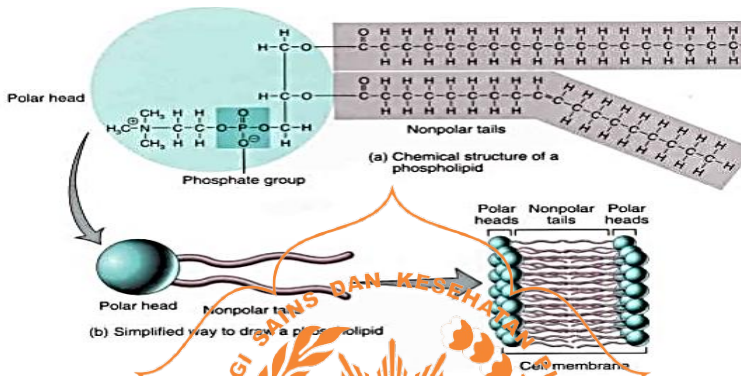
Gambar 2.6 Rumus kimia Gliserol

c) Fosfolipid

Fosfolipid merupakan golongan senyawa lipid dan merupakan bagian dari membran sel makhluk hidup; bersama dengan protein, glikolipid dan kolesterol. Molekul fosfolipid dapat dipandang terdiri dari dua bagian, yaitu kepala dan ekor. Bagian kepala memiliki muatan positif dan negatif serta bagian ekor tanpa muatan. Bagian kepala karena bermuatan bersifat hidrofilik atau larut dalam air, sedangkan bagian ekor bersifat hidrofobik atau tidak larut dalam air. Fosfolipid

digolongkan sebagai lipid amfipatik. Fungsi dari fosfolipid antara lain sebagai bahan penyusun membran sel.

Fosfolipid merupakan komponen utama pembentuk membran yang tersusun atas *double layer*. Membran lipid tersebut bersifat amfipatik karena memiliki ujung yang bersifat hidrofobik dan ujung lainnya bersifat hidrofilik. Pada gliserofosfolipid dan beberapa spingolipid, molekul bagian kepala yang polar berikatan dengan gugus hidrofobik melalui ikatan fosfodiester.



Gambar 2.7 Struktur Fosfolipid

d) Asam Lemak

Lipid / lemak berbeda dengan asam lemak. Hal ini disebabkan pada asam lemak tidak mengandung giserol di ujung rantai molekulnya. Penggolongan asam lemak dibagi menjadi 2 yaitu asam lemak jenuh dan asam lemak tidak jenuh. Asam lemak jenuh adalah asam lemak yang rantai hidrokarbon pembentuknya tidak memiliki ikatan rangkap sedangkan asam lemak tak jenuh memiliki ikatan rangkap. Perbedaan lain dari asam lemak jenuh dan asam lemak tidak jenuh adalah pada titik lebur asam dimana titik lebur asam lemak tidak jenuh lebih rendah jika dibandingkan dengan titik lebur asam lemak jenuh. Untuk konsumsi asam lemak tak jenuh lebih aman untuk dikonsumsi jika dibandingkan dengan asam lemak jenuh karena asam lemak jenuh dapat memicu munculnya penyakit jantung.

Asam lemak merupakan sekelompok senyawa hidrokarbon yang berantai panjang dan bergugus karboksilat pada ujungnya. Asam lemak memiliki empat peranan utama yaitu:

1. Asam lemak merupakan penyusun fosfolipid dan glikolipid

2. Banyak protein yang dimodifikasi oleh ikatan kovalen asam lemak, yang menempatkan protein-protein tersebut.
3. Asam lemak merupakan molekul bahan bakar, asam lemak disimpan dalam bentuk triasilgliserol yang merupakan ester gliserol yang tidak bermuatan
4. Derivate asam lemak berperan sebagai hormone dan cakra intrasel.

3. Identifikasi Protein

Pengertian Protein

Protein berasal dari bahasa Yunani *Protos* yang berarti “yang paling utama”. Adalah senyawa organik kompleks berbobot molekul tinggi yang merupakan polimer dari monomer-monomer asam amino yang dihubungkan satu sama lain dengan ikatan peptide. Molekul protein mengandung karbon, hidrogen, oksigen dan nitrogen dan kadang kala sulfur dan fosfor. Protein berperan penting dalam struktur dan fungsi semua sel makhluk hidup dan virus. Protein terdapat dalam hampir segala macam makanan. Tetapi ada beberapa jenis makanan yang mengandung protein lebih banyak. Misalnya susu, telur, daging, biji-bijian yang masih berkecambah, kacang tanah dan kedelai. Susu dan sejenisya merupakan sumber protein yang terbaik yang mudah dicerna dan diserap oleh tubuh. Daging juga merupakan sumber lain bagi protein, karena didalamnya banyak mengandung zat besi, fosfor dan beberapa vitamin B kompleks. Kedelai merupakan salah satu sumber protein yang patut diperhitungkan, kedelai mengandung protein yang lengkap ia mengandung protein dua kali lebih lengkap dari daging bahkan empat kali lebih lengkap dari telur.

Protein mengandung karbon (50-55%), oksigen (22-26%), nitrogen (12-19%). Protein sangat bervariasi bentuk kimiawinya, strukturnya, ukuran, sifat fisik dan sifat biologisnya. Namun, ketika protein terhidrolisis maka akan menjadi bentuk komponen organik yang disebut asam amino. Molekul protein lebih kompleks daripada karbohidrat dan lemak dalam hal berat molekul dan keanekaragaman unit-unit asam amino yang membentuknya. Protein dapat didefinisikan sebagai senyawa makromolekul polipeptida dengan bobot molekul tinggi yang tersusun dari asam-asam amino yang dihubungkan dengan ikatan peptide. Ikatan peptide adalah ikatan yang terbentuk antara gugus asam amino satu dengan gugus karboksil unit asam amino.

Struktur Protein

Struktur protein dapat dikelompokkan menjadi empat tingkatan struktur dasar yaitu:

a) Struktur Primer

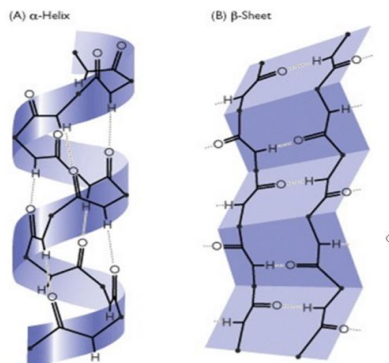
Pada struktur primer ini ikatan antar asam amino hanya ikatan peptida. Disini tidak terdapat ikatan atau kekuatan lain yang menghubungkan asam amino yang satu dengan lain. Dengan kata lain merujuk pada struktur linier dari residu-residu asam amino sepanjang rantai polipeptida.



Gambar 2.8 Struktur protein Primer

b) Struktur Skunder

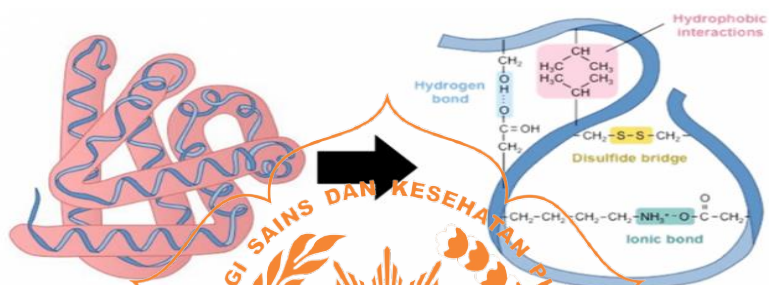
Istilah Struktur skunder dipakai untuk struktur protein dimana rantai asam amino bukan hanya dihubungkan oleh ikatan peptida tetapi juga diperkuat oleh ikatan hidrogen. Struktur sekunder merujuk kestruktur dua dimensi dari molekul protein dimana terjadi 'folding' (melipat) dari yang beraturan seperti α -heliks atau β -sheet (lipatan beta).



Gambar 2.9 Struktur protein Skunder

c) Struktur Tersier

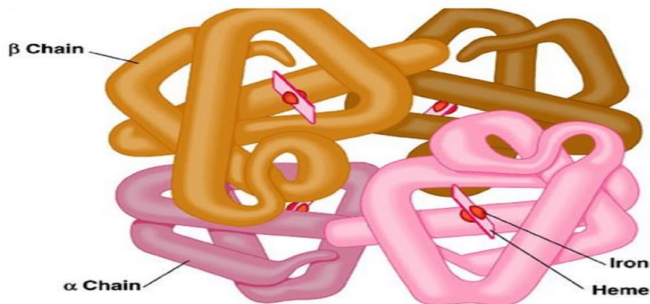
Struktur tersier menggambarkan pengaturan ruang residu asam amino yang berjauhan dalam urutan linier dan pola ikatan-ikatan disulfide. Struktur tersier menggambarkan rantai polipeptida yang mengalami *folded* sempurna yang kompak. Beberapa polipeptida *folded* terdiri dari beberapa protein *globular* yang berbeda dan dihubungkan oleh residu asam amino. Struktur tersier distabilkan oleh interaksi antara gugus R yang terletak tidak bersebelahan pada rantai polipeptida. Pembentukan struktur tersier membuat struktur primer dan sekunder menjadi saling berdekatan.



Gambar 2.10 Struktur Protein tersier, warna biru muda adalah ikatan hidrogen, warna kuning adalah jembatan disulfida.

d) Struktur Kuartener

Struktur kuartener melibatkan asosiasi dua atau lebih rantai polipeptida yang membentuk suatu subunit atau protein oligometrik. Molekul protein ini terbentuk dari beberapa bentuk tersier dan bisa terdiri dari protomer yang sama (homogenus) atau protomer yang berlainan (heterogenus). Protein yang dibentuk oleh protomer ini disebut oligoprotomer. Contohnya hemoglobin yakni oligoprotomer yang heterogen sedangkan enzim fosforilase termasuk oligoprotomer yang homogen.



Gambar 2.11 Struktur Protein Kuartener

Sifat protein

Protein merupakan molekul yang sangat besar, sehingga mudah sekali mengalami perubahan bentuk fisik maupun aktivitas biologis. Banyak faktor yang menyebabkan perubahan sifat alamiah protein misalnya: Panas, asam, basa, pelarut organik, pH, garam, logam berat, maupun sinar radiasi radioaktif. Ada protein yang larut dalam air, ada pula yang tidak larut dalam air, tetapi semua protein tidak larut dalam pelarut lemak seperti misalnya etil eter. Daya larut protein akan berkurang jika ditambahkan garam, akibatnya protein akan terpisah sebagai endapan. Apabila protein dipanaskan atau ditambahkan alkohol, maka protein akan menggumpal. Hal ini disebabkan alkohol menarik molekul air yang melingkupi molekul-molekul protein. Adanya gugus amino dan karboksil bebas pada ujung-ujung rantai molekul protein, menyebabkan protein mempunyai banyak muatan dan bersifat amfoter (dapat bereaksi dengan asam maupun basa). Dalam larutan asam (pH rendah), gugus amino bereaksi dengan H^+ , sehingga protein bermuatan positif. Bila pada kondisi ini dilakukan elektrolisis, molekul protein akan bergerak ke arah katoda. Dan sebaliknya, dalam larutan basa (pH tinggi) molekul protein akan bereaksi sebagai asam atau bermuatan negatif, sehingga molekul protein akan bergerak menuju anoda.

Fungsi protein

Protein memegang peranan penting dalam proses biologis, beberapa peran protein diantaranya adalah:

- a) Katalis enzimatis kimia dalam sistem tubuh dikatalis oleh protein dalam hal ini adalah enzim sebagai makromolekul spesifik. Dengan demikian dapat disadari bahwa protein memegang peranan yang unik dalam

menentukan pola transformasi kimia. Kemampuan katalitik protein disebabkan oleh kapasitasnya untuk mengikat molekul substrat dengan orientasi yang tepat serta memantapkan status transisi dalam pembentukan dan pemutusan ikatan kimia. Enzim meningkatkan laju reaksi dengan cara yang selektif dan efisien. Sebagai katalis, enzim adalah satu-satunya dibanding dengan katalis-katalis anorganik atau organik sederhana.

b) Transport dan penyimpanan

Berbagai molekul kecil dan ion ditransport oleh protein spesifik. Misalnya transport oksigen dalam eritrosit oleh hemoglobin dan mioglobin suatu protein sejenis mentransport oksigen dalam otot. Sebagai contoh transport oksigen dalam eritrosit oleh hemoglobin dan mioglobin yakni sejenis protein yang mentransport oksigen dalam otot. Selain itu terdapat beberapa jenis protein lainnya seperti: Filamen yang berfungsi dalam koordinasi gerak tulang fibrosa yang berfungsi untuk menjaga ketegangan kulit dan tulang protein.

c) Koordinasi gerak

Gerakan yang terkoordinasi sangat penting dalam kehidupan tiga sistem motilitas eukariotik yang digerakkan oleh ATP. Pada eukariot yang lebih tinggi, kontraksi otot terjadi melalui bergeseran filamen miosin dan aktin yang saling menyela.

d) Penunjang mekanis

Ketegangan kulit dan tulang disebabkan oleh adanya kolagen sejenis protein fibrosa. Kolagen yang merupakan komponen serat utama dalam kulit, tulang, tendon, tulang rawan dan gigi, antibodi merupakan protein yang sangat spesifik dan dapat mengenal serta berkombinasi dengan benda asing seperti virus, bakteri dan sel yang berasal dari organisme lain, membangkitkan dan menghantar impuls saraf. Kolagen juga merupakan komponen serat utama dalam tulang, gigi, tulang rawan, lapisan kulit dalam (dermis), tendon (urat daging) dan tulang rawan. Bahan di bagian dalam lensa mata dapat dikatakan tersusun dari kolagen murni. Kolagen ada dalam semua organ yang menampilkan kekuatan dan kekakuan.

e) Proteksi Imun

Antibodi merupakan protein yang dapat mengenal benda asing seperti virus, bakteri dan lain-lain. Sistem kekebalan vertebrata merupakan suatu jaringan yang melibatkan banyak molekul dan sel dengan satu

tujuan: Membedakan antara unsur dirinya sendiri dan unsur asing. Fungsi utamanya adalah melindungi vertebrata terhadap mikroorganisme seperti virus, bakteri dan parasit. Antibodi (imunoglobulin) adalah protein yang disintesis oleh hewan sebagai respon terhadap substansi asing. Antibodi ion disekresi oleh sel plasma yaitu sel yang diturunkan dari sel limfosit-B (sel B). Protein yang dapat larut ini merupakan elemen pengenalan pada respon kekebalan humoral (humor adalah kata Latin untuk cairan).

- f) Pengatur pertumbuhan dan diferensiasi
 pengaturan urutan ekspresi informasi genetik penting untuk pertumbuhan serta diferensiasi sel. Pada organisme tingkat tinggi, pertumbuhan dan diferensiasi diatur oleh protein faktor pertumbuhan. Misalnya faktor pertumbuhan saraf mengendalikan pertumbuhan jaringan saraf. Aktivitas sel-sel yang berbeda pada organisme multisel dikoordinasi oleh hormon.

Klasifikasi Protein

Klasifikasi protein didasarkan menjadi:

- a) Fungsi biologisnya
1. Protein Enzim Golongan protein ini berperan pada biokatalisator dan pada umumnya mempunyai bentuk globular. Protein enzim ini mempunyai sifat yang khas karena hanya bekerja pada substrat tertentu. Yang termasuk golongan ini antara lain: (1) Peroksidase yang mengkatalase peruraian hidrogen peroksida. (2) Pepsin yang mengkatalisa pemutusan ikatan peptida. (3) Polinukleotidase yang mengkatalisa hidrolisa polinukleotida.
 2. Protein pengangkut mempunyai kemampuan membawa ion atau molekul tertentu dari satu organ ke organ lain melalui aliran darah. Yang termasuk golongan ini antara lain: (1) Hemoglobin pengangkut oksigen. (2) Lipoprotein pengangkut lipid.
 3. Protein struktural peranan protein struktural adalah sebagai pembentuk struktural sel jaringan dan memberi kekuatan pada jaringan. Yang termasuk golongan ini adalah elastin, fibrin, dan keratin.
 4. Protein hormon adalah hormon yang dihasilkan oleh kelenjar endokrin membantu mengatur aktifitas metabolisme didalam tubuh.

5. Protein pelindung protein pada umumnya terdapat pada darah, melindungi organisme dengan cara melawan serangan zat asing yang masuk dalam tubuh.
 6. Protein kontraktile golongan ini berperan dalam proses gerak, memberi kemampuan pada sel untuk berkontraksi atau mengubah bentuk. Yang termasuk golongan ini adalah miosin dan aktin.
- b) Struktur susunan molekul
1. Protein Fibriler/Skleroprotein, protein ini berbentuk serabut, tidak larut dalam pelarut-pelarut encer, baik larutan garam, asam, basa, ataupun alkohol. Berat molekulnya yang besar belum dapat ditentukan dengan pasti dan sukar dimurnikan. Susunan molekulnya terdiri dari rantai molekul yang panjang sejajar dengan rantai utama, tidak membentuk kristal dan bila rantai ditarik memanjang, dapat kembali pada keadaan semula.
 2. Protein Globuler/Sferoprotein Protein ini berbentuk bola, banyak terdapat pada bahan pangan seperti susu, telur, dan daging. Protein ini larut dalam larutan garam dan asam encer, juga lebih mudah berubah dibawah pengaruh suhu, konsentrasi garam, pelarut asam, dan basa jika dibandingkan dengan protein fibriler. Protein ini mudah terdenaturasi, yaitu susunan molekulnya berubah yang diikuti dengan perubahan sifat fisik dan fisiologikanya seperti yang dialami oleh enzim dan hormone.
- c) Sifat protein
1. Sering larut dalam air karena ukuran molekulnya yang sangat besar.
 2. Bisa mengalami koagulasi oleh pemanasan dan penambahan asam atau basa.
 3. Bersifat amfoter karena membentuk ion zwitter Pada titik isoelektriknya, protein mengalami koagulasi sehingga bisa dipisahkan dari pelarutnya.
 4. Bisa mengalami kerusakan (terdenaturasi) akibat pemanasan. Pada denaturasi, protein mengalami kerusakan mulai dari struktur tersier hingga struktur primernya.
- d) Sumber protein
1. Protein Hewani yaitu protein dalam bahan makanan yang berasal dari hewan, seperti protein daging, ikan, ayam, telur, dan susu.

2. Protein Nabati yaitu protein yang berasal dari bahan makanan tumbuhan, seperti protein jagung, kacang panjang, gandum, kedelai, dan sayuran.
- e) Komponen penyusunnya
1. Protein Sederhana Protein sederhana tersusun oleh asam amino saja, oleh karena itu pada hidrolisisnya hanya diperoleh asam-asam amino penyusunnya saja. Contoh protein ini antara lain, albumin, globulin, histon, dan prolamin.
 2. Protein Majemuk Protein ini tersusun oleh protein sederhana dan zat lain yang bukan protein. Zat lain yang bukan protein disebut radikal prostetik. Yang termasuk dalam protein ini adalah: (1) Fosfoprotein dengan radikal prostetik asam phostat. (2) Nukleoprotein dengan radikal prostetik asam nukleat. (3) Mukoprotein dengan radikal prostetik karbohidrat.
- f) Asam amino penyusunnya
1. Protein yang tersusun oleh asam amino esensial Asam amino esensial adalah asam amino yang dibutuhkan oleh tubuh, tetapi tubuh tidak dapat mensintesisnya sendiri sehingga harus didapat atau diperoleh dari protein makanan. Ada 10 jenis asam esensial yaitu isoleusin (ile), leusin (leu), lisin (lys), metionin (met), sistein (cys), valin (val), triptifan (tryp), tirosina (tyr), fenilalanina (phe), dan treonina (tre).
 2. Protein yang tersusun oleh asam amino non esensial Asam amino non esensial adalah asam amino yang dibutuhkan oleh tubuh dan tubuh dapat mensintesa sendiri melalui reaksi aminasi reduktif asam keton atau melalui transaminasi. Yang termasuk dalam protein ini adalah alanin, aspartat, glutamat, glutamine.

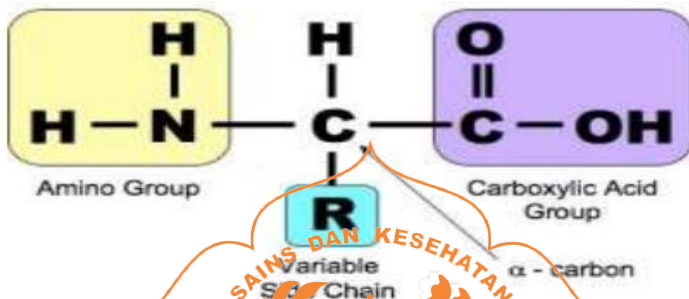
4. Identifikasi Asam Amino

Pengertian Asam Amino

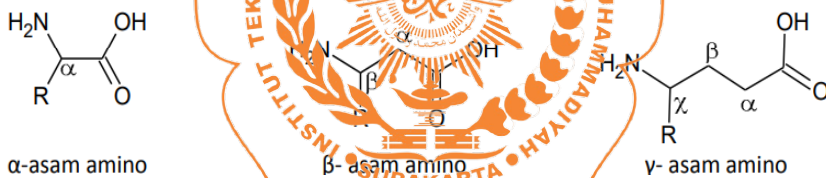
Asam amino merupakan unit dasar struktur protein, asam amino adalah unit monomerik yang membentuk protein, dan asam amino adalah produk primer penguraian protein. Bila protein dipanaskan dalam suasana asam atau basa kuat, maka ikatan kovalen yang menghubungkan asam amino satu dengan yang lainnya akan terputus sehingga didapatkan molekul-molekul yang relatif lebih sederhana yaitu asam amino. Asam amino yang pertama kali diisolasi adalah aspargin yang ditemukan pada

tahun 1806. Sedangkan asam amino yang paling akhir diisolasi adalah treonin, baru ditemukan pada tahun 1938.

Asam amino memiliki dua gugus fungsi yaitu $-NH_2$ dan $-COOH$. Pada keadaan zwitter ion, biasanya gugus tersebut dalam keadaan $-NH_4^+$ dan $-COO^-$. Kecuali prolin, 20 jenis asam amino pembentuk protein memiliki gugus karboksil bebas dan gugus amino bebas tidak tersubstitusi yang terikat pada atom karbon α sehingga dinamakan dengan α -asam amino. Berdasarkan strukturnya, 20 jenis asam amino pembentuk protein, 19 diantaranya merupakan amina primer dan 1 amina sekunder (prolin).



Gambar 2.12 Struktur Asam Amino



Gambar 2.13 Struktur Asam Amino Alpha, Beta dan Gamma

Perbedaan struktur asam amino banyak ditentukan oleh gugus rantai samping atau biasa dinamakan gugus R. gugus R ini bervariasi baik struktur, ukuran, muatan listrik maupun kelarutannya dalam air.

Sifat Asam Amino

Asam amino yang bersifat asam mengandung gugus $COOH$ yang dapat mengion menjadi COO^- dan H^+ . Asam amino memiliki titik cair yang tinggi dan kelarutan rendah pada pelarut organik dan lebih bersifat seperti garam anorganik dibandingkan senyawa organik lainnya.. secara umum ciri dari asam amino sebagai berikut:

a) Pada bentuk padat berwarna putih

- b) Kelarutan dalam air lebih besar jika dibandingkan pelarut organik
- c) Titik leleh sangat tinggi, jika dipanaskan terlalu tinggi akan terurai
- d) Bersifat amfoter, artinya beraksi dengan asam akan membentuk garam, bereaksi dengan basa membentuk ester yang bersifat menguap dibandingkan asam bebasnya
- e) pH isoelektrik (pH 5-6) , untuk asam amino yang bersifat basa memiliki pH berkisar 7,5.

Fungsi Asam Amino

Asam amino memiliki beberapa fungsi. Mereka semua berkontribusi pada struktur protein. Beberapa juga bertindak sebagai neurotransmitter (pengatur fungsi otak) seperti glutamin dan asam glutamat; asam amino lainnya adalah prekursor hormon (tirosin menjadi adrenalin; triptofan menjadi serotonin.) Beberapa asam amino dapat diubah menjadi glukosa dan digunakan untuk produksi energi. Asam amino yang paling melimpah dalam darah kita adalah glutamin. Asam amino jenis glutamin dapat melewati membran darah menuju otak dan dapat digunakan sebagai sumber energi bagi otak jika glukosa rendah. Asam amino adalah prekursor dari berbagai molekul kompleks yang mengandung nitrogen, terutama adalah komponen basa nitrogen dan nukleotida dan asam nukleat (DNA dan RNA). Selanjutnya, asam amino dapat berperan sebagai kofaktor turunan asam amino kompleks seperti heme dan klorofil. Heme adalah kelompok organik yang mengandung besi yang diperlukan untuk aktivitas biologis protein yang sangat penting seperti hemoglobin pembawa oksigen dan sitokrom pengangkut elektron. Klorofil adalah pigmen yang diperlukan untuk fotosintesis.

Klasifikasi Asam Amino

Asam amino diklasifikasikan menjadi dua yaitu asam amino esensial dan asam amino non esensial:

a) Asam amino esensial

Asam amino esensial tidak dapat dibuat oleh tubuh tetapi sangat penting untuk metabolisme protein. Asam amino jenis ini harus disuplai dari luar tubuh yaitu dari makanan. Asam amino esensial merupakan asam amino yang diperlukan oleh makhluk hidup sebagai penyusun protein atau sebagai kerangka molekul penting. Asam amino esensial tidak dapat

diproduksi oleh tubuh, ada 9 jenis asam amino esensial yang penting bagi organisme heterotroph yaitu : 1). Isoleusin, 2). Leusin, 3). Lysine, 4) Methionin, 5). Phenilalanin, 6). Threonin, 7). Tryptophan, 8). Valin, 9). Histidin. Asam-asam amino ini diperoleh dari makanan hewani diantaranya daging, susu, dan telur.

b) Asam amino non esensial

Asam amino non esensial yang diperlukan untuk fungsi sel normal dapat disintesis/ dibentuk dari asam amino lain didalam tubuh. Contohnya adalah: 1) Alanin. 2) Asparagin. 3) Asam Aspartat. 4) Asam glutamate.

5) Glutamin. 6) Prolin. 7) Glysin. 8) Serin. 9) Sistein. 10) Arginin. 11) Tyrosin.

Selain penggolongan asam amino berdasarkan sumber, asam amino juga dapat digolongkan berdasarkan gugus R atau polaritasnya yaitu:

a) Asam amino dengan gugus R non-polar

Merupakan senyawa hidrokarbon, sehingga merupakan gugus hidrofobik. Termasuk dalam kelompok ini ada 5 macam asam amino yaitu alanin, valin, isoleusin dan prolin ; serta asam amino dengan gugus R aromatik yaitu fenilalanin dan triptofan, dan satu asam amino mengandung sulfur.

b) Asam amino dengan gugus R polar tak bermuatan

Gugus R dari kelompok dua (polar tak bermuatan) relatif lebih mudah larut dalam air (lebih bersifat hidrofilik) dibanding dengan asam amino dengan gugus R non-polar.

c) Asam amino dengan gugus R polar dan bermuatan positif

Asam amino dengan gugus R bermuatan positif pada pH 7.0 adalah lisin, arginin, dan histidin. Lisin merupakan asam amino dengan 2 gugus amino, satu terdapat pada posisi E rantai alifatik. Sedangkan arginin bermuatan positif dari gugus guanidino.

d) Asam amino dengan gugus R polar bermuatan negatif

Asam amino dengan gugus R bermuatan negatif pada pH 7.0 yang termasuk dalam kelompok ini adalah asam aspartat dan asam glutamat, keduanya mempunyai dua gugus karboksilat.

Tabel 2.1 Asam Amino Non Polar

Nama Asam amino	Symbol	Struktur asam amino
Glycine	Gly	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{H} \end{array}$
Alanine	Ala	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
Valine	Val	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$
Leucine	Leu	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
Isoleucine	Ile	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$
Phenylalanine	Pha	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$
Tryptophan	Trp	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{Indole ring} \end{array}$

Methionine	Met	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3 \end{array}$
Cysteine	Cys	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{SH} \end{array}$
Proline	Pro	$\begin{array}{c} \text{HN}-\text{CH}-\text{COOH} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH}_2 \\ \backslash \quad / \\ \text{CH}_2 \end{array}$

Table 2.2 Asam Amino Polar

Nama Asam amino	Symbol	Struktur asam amino
Serine	Ser	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$
Threonine	Thr	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OH} \end{array}$
Tyrosine	Tyr	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH} \end{array}$
Asparagine	Asp	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{O} \end{array}$

Glutamine	Glm	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{O} \end{array}$
-----------	-----	--

Tabel 2.3 Asam Amino Asam

Nama Asam amino	Symbol	Struktur asam amino
Aspartate	Asp	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{COOH} \end{array}$
Glutamate	Glu	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH} \end{array}$

Tabel 2.4 Asam Amino Basa

Nama Asam amino	Symbol	Struktur asam amino
Lysine	Lys	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2 \end{array}$
Arginine	Arg	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{NH} \end{array}$
Histidine	His	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{Imidazole ring} \end{array}$

C. RANGKUMAN

Karbohidrat adalah senyawa karbonil alami dengan beberapa gugus hidroksil. Senyawa-senyawa ini menyusun sebagian besar bahan organik di dunia karena peran multipelnya pada semua bentuk kehidupan. Karbohidrat berupa makromolekul yang memberikan peran penting bagi makhluk hidup, senyawa dari karbohidrat sebagai sumber utama (70-80%) untuk aktifitas pada manusia. Rumus kimia umum dari karbohidrat adalah $C_n(H_2O)_n$. Beberapa sifat kimia yang berhubungan erat dengan gugus fungsi yang terdapat pada molekulnya, yaitu gugus -OH, gugus aldehida dan gugus keton. Karbohidrat berfungsi sebagai sumber energi utama bagi sebagian besar makhluk hidup, merupakan cadangan energi tubuh, dan komponen membran sel yang berperan sebagai perantara berbagai komunikasi antar sel, secara umum fungsi karbohidrat adalah: Sebagai penyedia energi, sebagai penyusun senyawa didalam tubuh, sebagai penuplai energi bagi otak dan sebagai penyimpan cadangan makanan. Klasifikasi karbohidrat pada umumnya didasarkan pada kompleksitas struktur kimianya, berdasarkan kompleksitasnya. Ada empat jenis karbohidrat berdasarkan penggolongan ini yaitu: Monosakarida, disakarida, oligosakarida dan polisakarida.

Lipid ialah sekelompok senyawa heterogen, meliputi lemak minyak, steroid, malam (Wax), dan senyawa terhalai, yang berkaitan lebih karena sifat fisiknya daripada sifat kimianya. Lemak adalah kelompok ikatan organik yang terdiri atas unsur-unsur Karbon (C), Hidrogen (H), dan Oksigen (O) yang mempunyai sifat dapat larut dalam zat-zat terlarut tertentu seperti petroleum benzene, eter, tetapi dalam perbandingan dan susunan kimia yang berlainan. Lemak atau lipid adalah suatu zat yang kaya akan energi, berfungsi sebagai sumber energi yang utama setelah karbohidrat. Lipid memiliki sifat hidrofobik dalam artian lipid tidak menyukai air hal tersebut yang menjadi sebab lipid tidak dapat larut didalam air. Sifat umum lemak yaitu relatif tidak larut dalam air dan larut dalam pelarut non polar seperti eter, kloroform, alcohol, dan benzene. Lipid memiliki 2 fungsi utama yaitu sebagai sumber energi metabolik dan sebagai sumber dari berbagai komponen asam lemaknya. Lemak/lipid menyediakan energi yang dapat dimetabolisme. Selain sebagai sumber energi lipid juga berfungsi sebagai pengganti protein yang berperan dalam pertumbuhan. Klasifikasi lipid secara klinis dilasifikasikan menjadi : Trigliserida, kolesterol, fosfolipid, asam lemak.

Protein adalah senyawa organik kompleks berbobot molekul tinggi yang merupakan polimer dari monomer-monomer asam amino yang dihubungkan satu sama lain dengan ikatan peptide. Protein mengandung karbon (50-55%), oksigen (22-26%), nitrogen (12-19%). Protein sangat bervariasi bentuk kimiawinya, strukturnya, ukuran, sifat fisik dan sifat biologisnya. Struktur protein dapat dikelompokkan menjadi 4 tingkatan struktur dasar yaitu: Struktur primer, sekunder, tersier dan kuaterner. Protein merupakan molekul yang sangat besar, sehingga mudah sekali mengalami perubahan bentuk fisik maupun aktivitas biologis. Banyak faktor yang menyebabkan perubahan sifat alamiah protein misalnya: Panas, asam, basa, pelarut organik, pH, garam, logam berat, maupun sinar radiasi radioaktif. Pengklasifikasian protein didasarkan dengan berbagai faktor, antara lain berdasarkan sifat biologis dibagi menjadi: Protein enzim, protein pengangkut, protein struktural, protein hormone, protein pelindung, protein kontraktile.

Asam amino merupakan unit dasar struktur protein, asam amino adalah unit monomer yang membentuk protein, dan asam amino adalah produk primer penguraian protein. Asam amino memiliki dua gugus fungsi yaitu $-NH_2$ dan $-COOH$. Asam amino yang bersifat asam mengandung gugus $COOH$ yang dapat mengion menjadi COO^- dan H^+ . Asam amino memiliki titik isoelektrik yang tinggi dan kelarutan rendah pada pelarut organik dan lebih bersifat seperti garam anorganik dibandingkan senyawa organik lainnya. Asam amino memiliki beberapa fungsi. Mereka semua berkontribusi pada struktur protein. Beberapa juga bertindak sebagai neurotransmitter (pengatur fungsi otak) seperti: Sebagai glutamin dan asam glutamat, lainnya adalah prekursor hormon (tirosin menjadi adrenalin, triptofan menjadi serotonin.) Beberapa asam amino dapat diubah menjadi glukosa dan digunakan untuk produksi energi. Asam amino diklasifikasikan menjadi dua yaitu asam amino esensial dan asam amino non esensial.

D. TUGAS

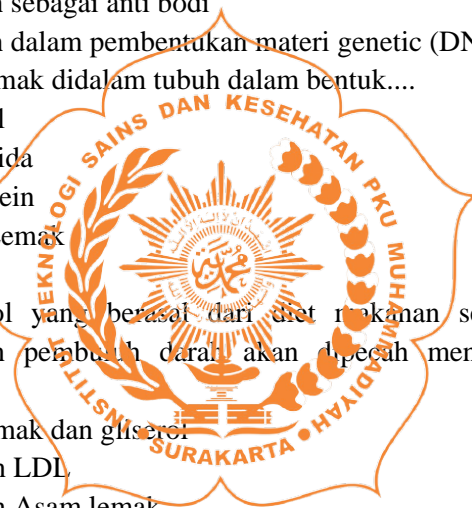
Evaluasi

Pilihlah jawaban yang paling benar soal berikut!

1. Karbohidrat merupakan bahan makanan utama yang diperlukan oleh manusia terutama untuk pembentukan energy. Molekul

- karbohidrat terdiri dari beberapa unsur pembentuk. Molekul-molekul penyusun karbohidrat adalah....
- Karbon, hidrogen, protein
 - Karbon, protein, natrium
 - Karbon, hidrogen, oksigen
 - Karbon, oksigen, protein
 - Karbon, hidrogen, natrium
2. Monosakarida merupakan bagian dari klasifikasi karbohidrat dimana memiliki rasa paling manis diantara klasifikasi lainnya. Dibawah ini manakah yang termasuk kedalam golongan monosakarida....
- Selulosa, amilum, glikogen
 - Laktosa, glikogen, glukosa
 - Maltosa, sukrosa, laktosa
 - Glukosa, sukrosa, glikogen
 - Fruktosa, glukosa, galaktosa
3. Segala sumber nutrisi yang diperoleh tubuh tidak semua dikonversi menjadi energy, akan tetapi sebagian akan disimpan dalam bentuk cadangan makanan. Penyimpanan cadangan makanan dalam bentuk glukosa yang akan disimpan dalam hati dan otot. Glukosa yang tersimpan didalam hati adalah glukosa dalam bentuk...
- Protein
 - Glikogen
 - Mineral
 - Lipid
 - Pati
4. Polisakarida merupakan kumpulan dari 10 atau lebih dari molekul glukosa, antara glukosa dihubungkan oleh ikatan....
- Ion
 - Kovalen
 - Glikosida
 - Lewis
 - Rangkap
5. Berikut termasuk derivat dari lemak, kecuali ..
- Fosfolipid
 - Glikolipid
 - Lilin

- D. Kolesterol
E. Amilum
6. Dibawah ini yang **tidak** termasuk dalam kelompok lemak adalah...
- A. Lemak
B. Minyak
C. Fosfolipid
D. Oligosakrida
E. Steroid
7. Sifat utama dari lemak adalah...
- A. Termasuk mikronutrien
B. Bersifat tidak larut dalam air, tapi larut dalam pelarut organik
C. Penyusun utama dari lemak adalah asam amino
D. Berperan sebagai anti bodi
E. Berperan dalam pembentukan materi genetik (DNA/RNA)
8. Simpanan lemak didalam tubuh dalam bentuk....
- A. Kolesterol
B. Trigliserida
C. Lipoprotein
D. Asam Lemak
E. LDL
9. Triasilgliserol yang berasal dari diet makanan sebelum masuk dalam aliran pembawa darah akan dipecah menjadi 2 bagian yaitu....
- A. Asam lemak dan gliserol
B. HDL dan LDL
C. HDL dan Asam lemak
D. Kilomikron dan Gliserol
E. Gliserol dan LDL
- ANS: A
10. Vitamin terbagi dalam dua tipe yaitu vitamin larut lemak dan vitamin larut air, didalam tubuh vitamin larut lemak disimpan dalam jaringan....
- A. Kulit dan saraf
B. Otot dan saraf
C. Adipose dan hati
D. Hati dan otot
E. Adipose dan kulit



11. Senyawa yang berguna sebagai komponen struktural membran sel, bahan bakar , sumber energi, lapisan pelindung dan hormon adalah...
 - A. Asam nukleat
 - B. Fosfolipid
 - C. Lipid
 - D. Karbohidrat
 - E. Vitamin
12. Protein merupakan biopolimer dari asam amino yang dirangkai oleh ikatan...
 - A. Hidrogen
 - B. Peptida
 - C. Glikosida
 - D. Logam
 - E. Ionik
13. Disamping sebagai penyusun enzim, protein juga berfungsi sebagai...
 - A. Sebagai sumber energi pokok
 - B. Menjaga keseimbangan energi
 - C. Cadangan lemak
 - D. Memelihara tekanan osmosis darah
 - E. Merusak zat yang bersifat racun
14. Protein pada saluran pencernaan, akan dipecah menjadi senyawa yang dinamakan...
 - A. Vitamin
 - B. Asam lemak
 - C. Asam amino
 - D. Kolesterol
 - E. Glukosa
15. Contoh protein yang berfungsi sebagai protein pengangkutan untuk transportasi zat-zat makanan adalah
 - A. Insulin dan fosfofruktokinasa
 - B. Kalogen elastin, dan keratin
 - C. Kasein, ovalbumin, dan feritin
 - D. Albumin serum dan hemoglobin
 - E. Sukrosa dan albumin

Kerjakan soal berikut:

1. Jelaskan klasifikasi dari karbohidrat!
2. Jelaskan perbedaan trigliserida, kolesterol, lipoprotein dan asam lemak!
3. Protein merupakan salah satu dari 3 komponen penting dalam tubuh selain karbohidrat dan lemak. Tetapi dalam faktanya dalam penyediaan energi protein bukan pilihan pertama bagi tubuh. Jelaskan alasannya mengapa demikian!
4. Apa yang dimaksud dengan asam amino esensial dan non esensial, berikan contohnya!

E. REFERENSI

- Almatsier Sunita. Prinsip Dasar Ilmu Gizi. 2004. PT. Gramedia Pustaka Utama, Jakarta
- Deviyanti. (2010). Catatan Kimia. Teknik Analisa Pewarna Makanan.
- Estiasih, T., dkk. 2016. Kimia dan Fisik Pangan. Bumi Aksara. Jakarta.
- Campbell, Reece-Mitchell., 2002, Biologi edisi kelima-Jilid I; Penerbit Erlangga
- Murray, Robert (et,al.), 2001, Harper's Review Of Biochemistry., Edisi 25, EGC., Jakarta
- Stryer Lubert., 2000, Biochemistry, volume 1,2,3 edisi 4., EGC Jakarta
- Beny A (2013). Perbedaan profil lipid pada pasien infark miokard akut dan penyakit jantung non infark miokard akut. Indonesia, Universitas Diponegoro. Skripsi.
- Guyton A.C. and J.E. Hall 2007. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 9. Jakarta: EGC. 74,76, 80-81, 244, 248, 606,636,1070,1340.
- Hardinsyah, Supariasa. 2014. Buku Ilmu Gizi Teori dan Aplikasi. Penerbit buku kedokteran. Jakarta.
- Jim,E.L., Metabolisme Lipoprotein. Bagian Kardiologi Dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado. Jurnal Biomedik (Jbm), Volume 5, Nomor 3, November 2013.
- Mardalena I. 2017. Dasar-dasar Ilmu Gizi Dalam Keperawatan: Konsep dan Penerapan pada Asuhan Keperawatan. Yogyakarta: Pustaka Baru Press.
- Supariasa IDN, Bakri B, dan Fajar I. 2016. Penilaian Status Gizi. Edisi 2. Jakarta: EGC

F. GLOSARIUM

- Adenosin Triphospat** : Senyawa yang berfungsi sebagai zat antara berenergi tinggi atau senyawa antara atau carrier energi bebas, yang terpenting pada sel hidup.
- Asam nukleat** : M biokimia yang kompleks, berbobot molekul tinggi, dan tersusun atas rantai nukleotida yang mengandung informasi genetik.
- Denaturasi** : Sebuah proses di mana protein atau asam nukleat kehilangan struktur tersier dan struktur sekunder dengan penerapan beberapa tekanan eksternal atau senyawa, seperti asam kuat atau basa, garam anorganik terkonsentrasi, sebuah misalnya pelarut organik (cth, alkohol atau kloroform), atau panas.
- Derivat** : Turunan adalah senyawa yang berasal dari senyawa serupa oleh reaksi kimia.
- Ester lemak** : Senyawa ester alkil yang berasal dari minyak nabati dengan alkohol yang dihasilkan melalui proses esterifikasi transesterifikasi dan mempunyai sifat fisika mendekati minyak.
- Hidrofobik** : Sifat fisik dari suatu molekul yang tampaknya ditolak dari massa air. Sebaliknya, hidrofilik merupakan senyawa yang tertarik pada air.
- Hidrofilik** : Suatu senyawa yang dapat berikatan dengan air. Senyawa ini dapat berikatan dengan air diakibatkan karena bentuknya yang polar.
- Ikatan glikosidik** : Jenis ikatan kovalen yang bergabung dengan molekul karbohidrat ke kelompok lain
- Isolator** : Benda-benda yang tidak bisa menghantarkan panas atau listrik dengan baik atau dengan cepat
- Katalis** : Suatu zat yang mempercepat laju reaksi kimia pada suhu tertentu, tetapi tidak mengalami perubahan dan pengurangan jumlah.
- Kofaktor** : Senyawa kimia non-protein yang diperlukan untuk aktivitas biologis protein.
- Kondensasi** : Perubahan wujud benda ke wujud yang lebih padat, seperti gas menjadi cairan.

- Motilitas : Kemampuan suatu organisme untuk bergerak secara independen, menggunakan energi metabolik.
- Neuron : Sel yang mengantarkan impuls “rangsangan” dari reseptor “panca indera” ke otak dan sebaliknya.
- Polimer : Rantai berulang dari atom yang panjang, terbentuk dari pengikat yang berupa molekul identik yang disebut monomer.
- Residu : Segala sesuatu yang tertinggal, tersisa atau berperan sebagai kontaminan dalam suatu proses kimia tertentu.



BAB III

METABOLISME KARBOHIDRAT, PROTEIN, LIPID DAN ASAM NUKLEAT

Dr. Melva Silitonga, M.S

A. TUJUAN PEMBELAJARAN

1. Mahasiswa mampu mendeskripsikan pengertian metabolisme
2. Mahasiswa mampu menganalisis metabolisme karbohidrat
3. Mahasiswa mampu menganalisis tapak jalan metabolisme karbohidrat
4. Mahasiswa mampu menganalisis metabolisme protein
5. Mahasiswa mampu menganalisis metabolisme lipid
6. Mahasiswa mampu menganalisis metabolisme asam nukleat
7. Mahasiswa mampu menganalisis kelainan-kelainan pada metabolisme

B. MATERI

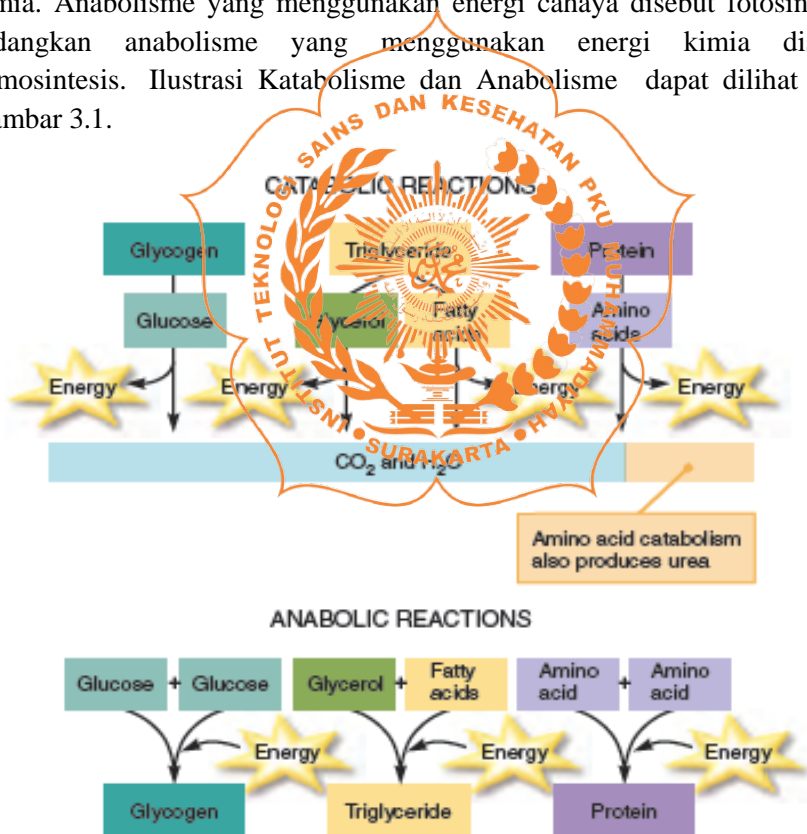
Metabolisme

Metabolisme adalah proses pengolahan zat gizi dari makanan yang telah diserap oleh tubuh untuk diubah menjadi energi. Energi selanjutnya digunakan dalam segala fungsi tubuh, dari bernapas, berpikir, bertumbuh, hingga tiap gerakan Anda saat melakukan aktivitas sehari-hari. Proses ini terdiri dari serangkaian reaksi kimia rumit yang terjadi pada sel-sel tubuh. Setiap reaksi kimia bekerja secara serentak untuk menjaga sel-sel tetap sehat dan berfungsi.

Metabolisme utama yang terjadi di dalam tubuh manusia adalah metabolisme karbohidrat, metabolisme protein, lipid dan metabolisme asam nukleat. Pada bab ini akan dijelaskan bagaimana ke empat metabolisme tersebut terjadi di dalam tubuh.

Metabolisme terdiri dari katabolisme dan anabolisme. Katabolisme atau disebut juga desimilasi merupakan rangkaian reaksi kimia yang berkaitan dengan proses pembongkaran, penguraian atau pemecahan molekul/senyawa kompleks menjadi molekul/ senyawa yang lebih sederhana dengan bantuan enzim. Penguraian senyawa ini menghasilkan atau melepaskan energi berupa ATP yang tersimpan pada molekul dan biasa digunakan organisme untuk beraktivitas. Katabolisme mempunyai dua fungsi, yaitu menyediakan bahan baku untuk sintesis molekul lain, dan menyediakan energi kimia yang dibutuhkan untuk melakukan aktivitas sel.

Reaksi yang umum terjadi adalah reaksi oksidasi. Reaksi kimianya membebaskan energi sehingga disebut sebagai reaksi eksergonik. Energi yang dilepaskan oleh reaksi katabolisme disimpan dalam bentuk fosfat, terutama dalam bentuk ATP (Adenosin trifosfat) dan berenergi elektron tinggi NADH₂ (nikotilamid adenine dinukleotida) serta FADH₂ (flavin adenin dinukleotida). Anabolisme disebut juga asimilasi atau sintesis merupakan rangkaian proses reaksi kimia yang berkaitan dengan proses penyusunan atau sintesis molekul/senyawa kompleks dari molekul/ senyawa sederhana atau penyusunan zat dari senyawa/molekul sederhana menjadi senyawa yang kompleks. Proses tersebut berlangsung di dalam tubuh makhluk hidup. Anabolisme merupakan kebalikan dari katabolisme. Proses anabolisme memerlukan energi, baik energi panas, cahaya, atau energi kimia. Anabolisme yang menggunakan energi cahaya disebut fotosintesis, sedangkan anabolisme yang menggunakan energi kimia disebut kemosintesis. Ilustrasi Katabolisme dan Anabolisme dapat dilihat pada Gambar 3.1.



Gambar 3.1 Katabolisme dan Anabolisme

1. Metabolisme Karbohidrat

Karbohidrat adalah sumber energi utama di dalam tubuh hewan dan manusia. Glukosa adalah bentuk utama dari bagian gula yang ada dalam darah dan cairan tubuh lainnya. Pencernaan makanan karbohidrat, seperti pati, sukrosa, dan laktosa menghasilkan monosakarida glukosa, fruktosa dan galaktosa, yang masuk ke dalam aliran darah. Studi tentang sintesis (Anabolisme) dan degradasi (Katabolisme) biomolekul secara biokimia disebut sebagai metabolisme.

Karena glukosa adalah karbohidrat terpenting yang ada dalam jumlah fisiologis dalam tubuh dan mudah diserap dari makanan, metabolisme karbohidrat menyelesaikannya sendiri untuk mempelajari metabolisme glukosa dan turunan utamanya. Monosakarida galaktosa dan fruktosa adalah diubah menjadi glukosa di hati. Semua monosakarida sepenuhnya diserap di usus kecil. Glukosa dalam darah yang bersirkulasi dan cairan jaringan diambil oleh semua sel tubuh dan digunakan untuk produksi energi. Biasanya metabolisme karbohidrat memasok lebih dari setengah energipersyaratan tubuh. Sebenarnya, otak sangat bergantung pada metabolisme karbohidrat sebagai sumber energi. Dan dengan cepat berhenti berfungsi dengan baik ketika kadar glukosa darah turun jauh di bawah normal.

Fungsi utama karbohidrat dalam metabolisme adalah sebagai bahan bakar dan dioksidasi untuk menghasilkan energi untuk proses metabolisme lainnya. Zat antara metabolisme digunakan untuk berbagai reaksi biosintetik. Untuk tujuan ini, karbohidrat digunakan oleh sel terutama dalam bentuk glukosa. Sebagian besar dari glukosa makanan diubah menjadi glikogen untuk disimpan di hati. Glukosa didegradasi di dalam sel dengan cara serangkaian zat antara terfosforilasi terutama melalui dua jalur metabolisme. Banyaknya energi (ATP) tiap oksidasi glukosa dapat dilihat pada Tabel 3.1 Dalam pembahasan metabolisme karbohidrat ini akan dijelaskan mengenai glikolisis, siklus asam sitrat, glikogenesis dan glikogenolisis serta pengaturan hormonal terhadap kadar gula darah.

Tabel 3.1 Energi yang dihasilkan per molekul glukosa

Tahap		Net produksi ATP
Glikolisis	2ATP (4 dihasilkan – 2 digunakan)	2
Konversi piruvat menjadi asetil CoA	$2[3(2 \text{ NADH} + 2\text{H}^+)] = 2 \times 6\text{ATP}$	12
Siklus asam sitrat	$2 \times 1 \text{ ATP}$ $2 \times 3[3(\text{ NADH} + \text{H}^+)] = 2 \times 9\text{ATP}$ $2 \times 2(\text{FADH}_2) = 2 \times 2\text{ATP}$	24
Total ATP	$2 + 12 + 24$	38

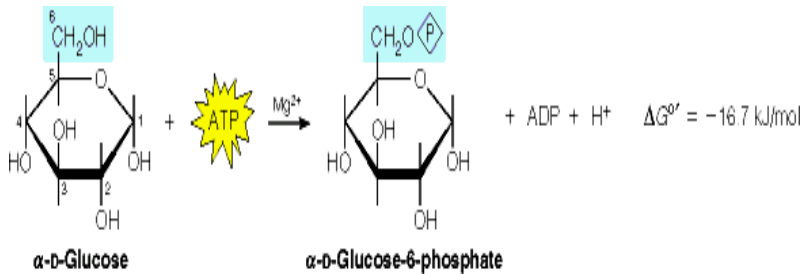
1) Glikolisis (Jalur Embden Meyerhof)

Dalam jalur glikolisis glukosa diubah menjadi piruvat (kondisi aerobik) atau laktat (kondisi anaerob), bersama dengan produksi sejumlah kecil energi. semua reaksi glikolisis berlangsung di dalam sitoplasma.

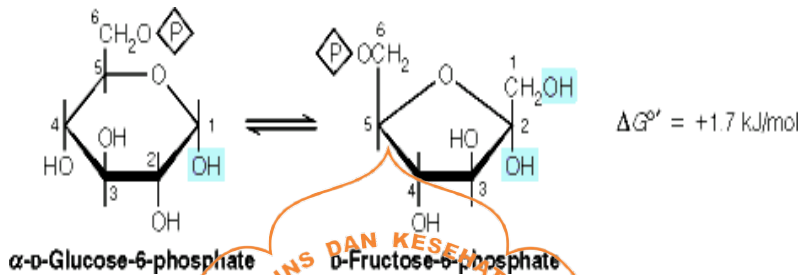
Glikolisis adalah satu-satunya jalur yang terjadi di semua sel tubuh. Glikolisis adalah satu-satunya sumber energi dalam eritrosit. Dalam olahraga berat, ketika jaringan otot kekurangan oksigen, glikolisis anaerobik menentukan sumber energi utama untuk otot. Jalur glikolitik dapat dianggap sebagai langkah awal sebelum oksidasi lengkap. Jalur glikolitik menyediakan kerangka karbon untuk sintesis asam amino non- esensial serta bagian gliserol dari lemak. Sebagian besar reaksi glikolisis bersifat reversibel.

Reaksi glikolisis terdiri dari sepuluh tahap sebagai berikut:

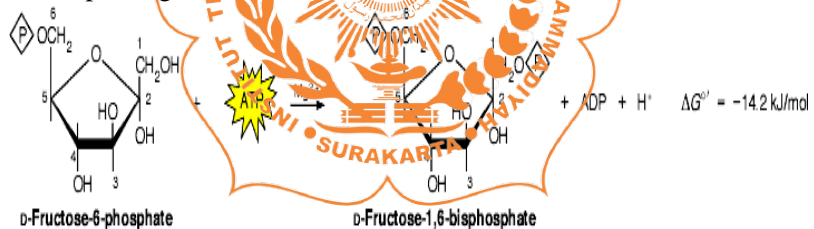
1. Glukosa difosforilasi menjadi glukosa -6-fosfat. Enzim heksokinase yang memecah ATP menjadi ADP dan Pi ditambahkan ke glukosa. Energi yang dilepaskan oleh hidrolisis ATP digunakan untuk reaksi maju. Heksokinase adalah enzim glikolitik kunci dan reaksinya bersifat irreversibel.



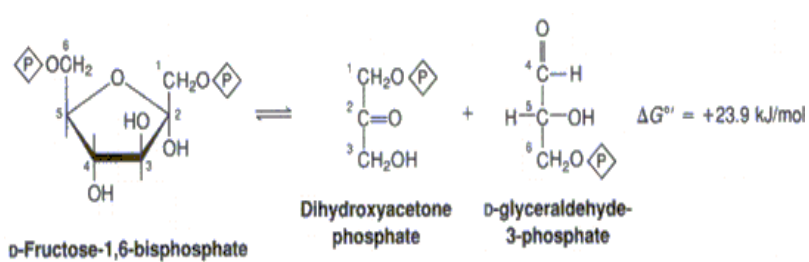
2. Glukosa-6-fosfat diisomerisasi menjadi fruktosa-6-fosfat oleh fosfoheksosa isomerase.



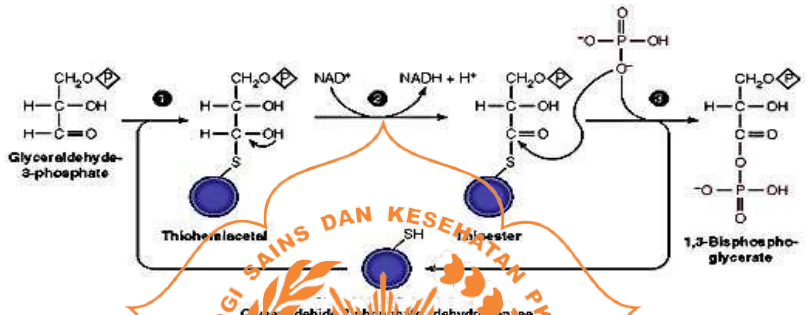
3. Fruktosa-6-fosfat selanjutnya difosforilasi menjadi fruktosa-1,6-bisfosfat. Enzimnya adalah fosfofruktokinase merupakan enzim kunci penting dan reaksi bersifat ireversibel.



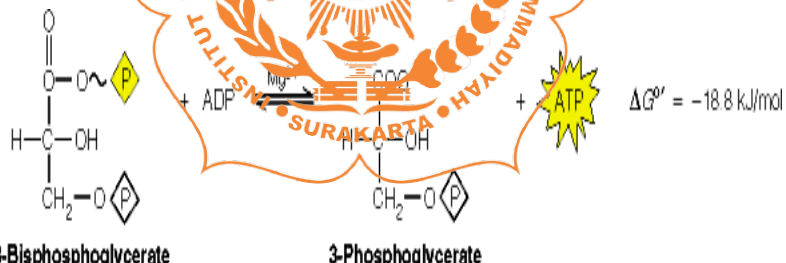
4. Fruktosa-1, 6-bisfosfat dibelah menjadi dua molekul dengan atom karbon tiga, satu gliseraldehida-3-fosfat dan molekul lain dihidroksiaseton fosfat. Enzim yang digunakan dalam reaksi ini adalah aldolase. Dihidroksiaseton fosfat diisomerisasi menjadi gliseraldehida-3-fosfat oleh enzim phosphotrioseisomerase.



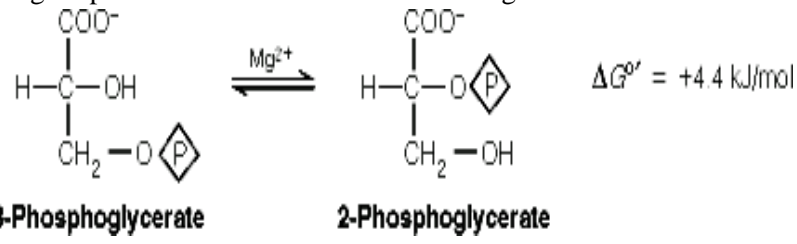
5. Gliseraldehida-3-fosfat dihidrogenasi dan secara bersamaan terfosforilasi menjadi 1,3-bis-fosfogliserat dengan bantuan NAD^+ . Enzimnya adalah gliseraldehida-3-fosfat dehidrogenase.



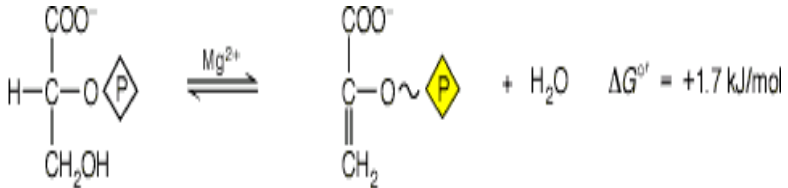
6. 1,3-bis-fosfogliserat berubah menjadi 3-fosfogliserat oleh enzim 1,3-bis-fosfogliserat kinase. Di sini, satu molekul ATP terbentuk dan reaksi ini adalah contoh untuk fosforilasi tingkat substrat.



7. 3-fosfogliserat diisomerisasi menjadi 2-fosfogliserat dengan memindahkan gugus fosfat dari ke-3 ke atom karbon ke-2. Enzim yang berperan dalam reaksi ini adalah fosfoglukomutase.



8. 2-fosfogliserat diubah menjadi fosfoenol piruvat oleh enzim enolase. Satu molekul air dihilangkan. Ikatan fosfat berenergi tinggi diproduksi. Enzim ini membutuhkan Mg^{++} dan dihambat oleh fluoride.



2-Phosphoglycerate

Phosphoenolpyruvate

9. Fosfoenol piruvat didefosforilasi menjadi piruvat, oleh piruvat kinase. Satu molekul ATP dihasilkan. Langkah ini bersifat irreversibel.



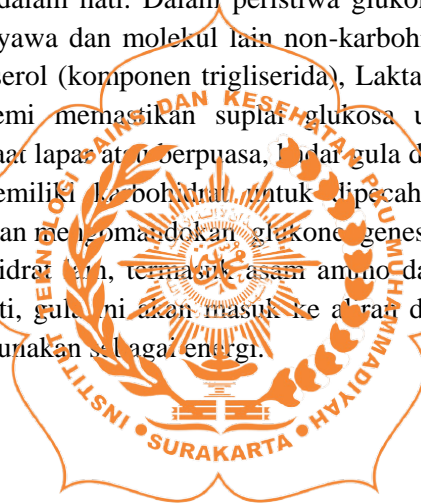
10. Dalam kondisi anaerob, piruvat direduksi menjadi laktat oleh laktat dehidrogenase. Dalam kondisi aerobik piruvat memasuki siklus asam sitrat untuk oksidasi lengkap. Laktat dari siklus anaerob memasuki siklus cori. Selama glikolisis ATP dibutuhkan dan dibentuk pada reaksi berikutnya (reaksi aerobik).

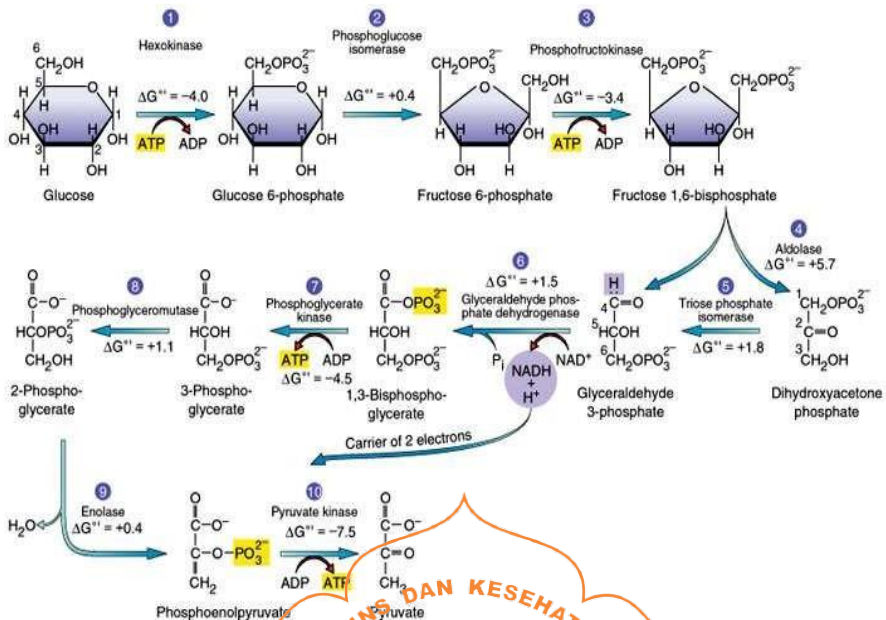
Penyakit yang menyertai proses glikolisis yaitu ketika proses glikolisis terganggu, bisa mendatangkan berbagai macam penyakit dalam tubuh. Biasanya, hal ini terjadi saat proses glikolisis terlalu aktif. Salah satu penyakit yang menyertai proses glikolisis adalah diabetes. Proses ini bisa meningkatkan risiko diabetes jika produksi glukosa berlebih. Nantinya, kondisi ini akan menyebabkan terjadinya komplikasi ketoasidosis diabetik bagi yang telah menderita diabetes. Selain diabetes, proses glikolisis juga bisa meningkatkan risiko penyakit yang berhubungan dengan pertambahan usia, salah satunya Alzheimer. Biasanya, kondisi terjadi akibat menurunnya

proses glikolisis yang terlalu ekstrem. Tahap reaksi glikolisis dapat dilihat pada Gambar 3.2.

2) Glukoneogenesis

Glukoneogenesis merupakan mekanisme dan reaksi-reaksi yang merubah senyawa non karbohidrat menjadi glukosa atau glikogen. Substrat utama glukoneogenesis adalah asam amino glukogenik, asam laktat, gliserol dan asam propionat. Organ yang berperan adalah hati dan ginjal. Tahapan reaksi glukoneogenesis sebenarnya adalah reaksi glikolisis yang bersifat irreversibel (Gambar 3). Empat reaksi khusus glukoneogenesis dikatalisis oleh: 1. Pyruvate carboxylase, 2. PEP carboxykinase, 3. fructose 1,6-bisphosphatase dan 4. glucose 6-phosphatase. Proses glukoneogenesis utamanya terjadi di dalam hati. Dalam peristiwa glukoneogenesis glukosa akan dibuat dari senyawa dan molekul lain non-karbohidrat, seperti Asam amino (protein), Gliserol (komponen trigliserida), Laktat. Glukoneogenesis dijalankan tubuh demi memastikan suplai glukosa untuk energi tetap tersedia. Misalnya, saat lapar atau berpuasa, kadar gula darah akan menurun dan tubuh tidak memiliki karbohidrat untuk dipecah menjadi glukosa. Tubuh kemudian akan mempromosikan glukoneogenesis dan mengambil senyawa non-karbohidrat lain, termasuk asam amino dan gliserol. Begitu glukosa dibuat di hati, gula ini akan masuk ke aliran darah dan bermula menuju sel untuk digunakan sel sebagai energi.

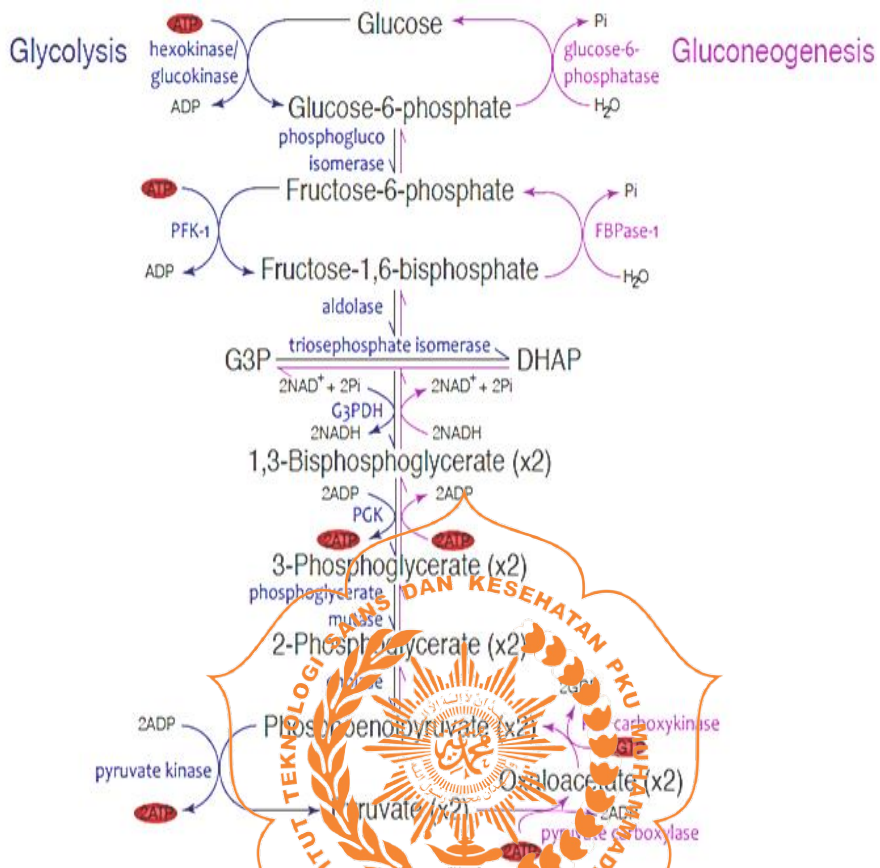




Gambar 3.2 Langkah-langkah reaksi reaksi glikolisis secara keseluruhan

Glukoneogenesis merupakan proses kimia yang kompleks. Secara sederhana, glukoneogenesis dilakukan melalui tahapan berikut ini (Gambar 3.3):

Tahap 1 : Glukoneogenesis dimulai di mitokondria atau sitoplasma hati atau ginjal. Pertama-tama, dua molekul piruvat mengalami karboksilasi untuk membentuk oksaloasetat. Oksaloasetat kemudian direduksi menjadi malat oleh NADH sehingga dapat diangkut keluar mitokondria. Satu molekul ATP (energi) diperlukan untuk ini. Pengubahan piruvat menjadi asam fosfoenolpiruvat atau PEP merupakan substrat kunci untuk jalur gluconeogenesis, berasal dari laktat dan asam amino terutama alanine. Pada kondisi yang menguntungkan gluconeogenesis, piruvat tidak diubah menjadi asetil KoA akan tetapi diubah menjadi oksaloasetat oleh piruvat karboksilase, dan fosfoenol piruvat membalikkan langkah pada glikolisis dan akhirnya membentuk glukosa. Reaksi ini, selain membentuk zat antara untuk glukoneogenesis, menyediakan asam oksaloasetat untuk siklus TCA (reaksi anaplerotik).



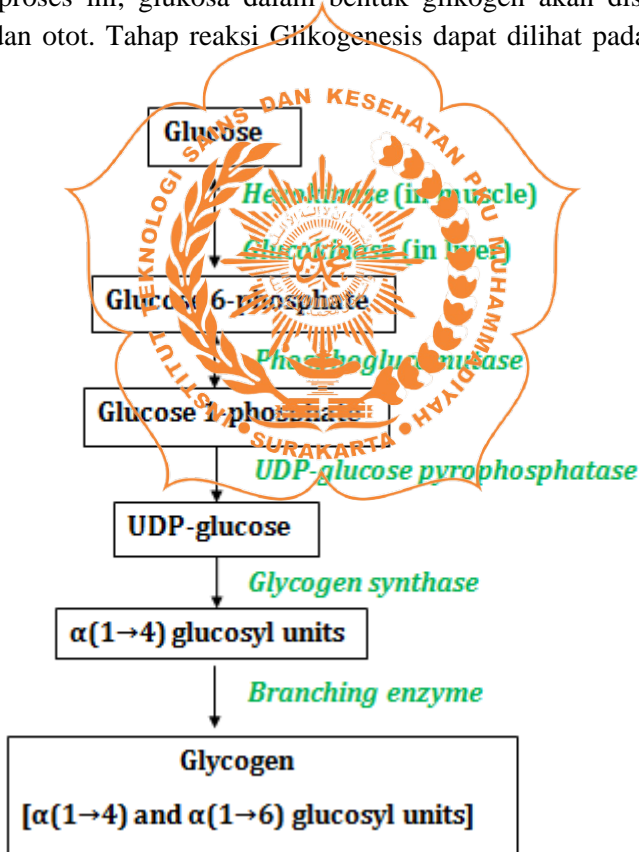
Gambar 3.3 Tahap-tahap reaksi gluconeogenesis

- Tahap 2 :Pengubahan PEP menjadi fruktosa-6-fosfat, senyawa yang menjadi turunan dari fruktosa. Fruktosa 1,6-bifosfat menjadi fruktosa 6-fosfat. Karbon pada fosfoenolpiruvat membalikkan langkah glikolisis membentuk fruktosa 1,6-bifosfat dan mengeluarkan fosfat inorganik dan menghasilkan fruktosa 6-fosfat
- Tahap 3 : Pengubahan fruktosa-6-fosfat menjadi glukosa. Fruktosa-6-fosfat lalu diubah menjadi glukosa-6-fosfat dengan menggunakan **enzim fosfolukoisomerase**. **Glukosa 6-fosfatase** mengkatalisis perubahan glukosa 6-fosfat menjadi glukosa dalam retikulum endoplasma sel dan kemudian akan dikeluarkan dari sel hati. Untuk membentuk glukosa, gugus fosfat dihilangkan dan glukosa-6-fosfat beserta ATP berubah menjadi glukosa dan

ADP. Enzim glikolitik glukokinase tidak aktif selama gluconeogenesis dan sangat tidak aktif selama puasa karena kadar glukosa dalam darah rendah (sekitar 5mM).

3) Glikogenesis

Glikogenesis adalah proses pembentukan glikogen dari glukosa atau gula darah. Glukosa digunakan tubuh untuk menghasilkan energi. Proses ini terjadi ketika adanya peningkatan kadar glukosa dalam darah, misalnya setelah kita makan. Peningkatan kadar glukosa dapat menyebabkan pankreas mensekresikan hormon insulin. Hormon ini kemudian menstimulasi enzim glikogen sintase untuk memulai proses glikogenesis. Pada akhir proses ini, glukosa dalam bentuk glikogen akan disimpan di dalam hati dan otot. Tahap reaksi Glikogenesis dapat dilihat pada Gambar 3.4.



Gambar 3.4 Glikogenesis

Proses glikogenesis berfungsi untuk membentuk glikogen dari glukosa supaya molekul-molekul ini dapat disimpan dan digunakan di lain waktu ketika tubuh tidak memiliki glukosa yang tersedia. Simpanan glikogen tidak sama dengan lemak karena molekul ini sering digunakan di antara waktu makan, tepatnya saat kadar glukosa darah turun. Dalam kasus ini, tubuh akan mengambil cadangan glikogen untuk memproduksi glukosa melalui proses glikogenolisis.

1. Proses Glikogenesis

Proses glikogenesis dimulai saat sel memiliki kelebihan glukosa. Berikut adalah penjelasan seputar proses ini secara rinci.

- a. Glukosa diubah menjadi glukosa-6-fosfat oleh reaksi ireversibel dikatalisis oleh **glukokinase** atau **heksokinase** tergantung pada jaringan yang bersangkutan. $\text{glukosa} + \text{ATP} \rightarrow \text{glukosa-6-P} + \text{ADP}$
- b. Glukosa-6-fosfat dikonversi menjadi glukosa-1-fosfat oleh aksi **Phosphoglucomutase**, melalui pembentukan paksa senyawa antara, glukosa-1,6-bisphosphatase. $\text{glukosa-6-P} \leftarrow \rightarrow \text{glukosa-1-P}$
- c. Glukosa-1-fosfat dikonversi menjadi UDP-glukosa oleh aksi UDP-glukosa pirophosphatase (juga disebut uridyl transferase). $\text{glukosa-1-P} + \text{UTP} \rightarrow \text{UDP-glukosa} + \text{P}_i$
- d. Molekul glukosa adalah rantai yang digabungkan oleh **glikogen sintase**, langkah ini harus dilakukan pada glikogen yang sudah ada sebelumnya, yaitu glikogen sintase bertindak dengan membentuk perpanjangan linear dari cabang yang sudah ada, hanya membentuk persimpangan α -1,4 yang memungkinkan pengikatan glukosa untuk glikogen yang sudah ada sebelumnya.
- e. Cabang diproduksi oleh enzim percabangan glikogen (amil (1,4 \rightarrow 1,6) - transglukosidase), yang mentransfer 6 hingga 8 unit fragmen dari ujung yang tidak mereduksi dan mengikatnya menjadi glukosa melalui ikatan α -1,6. Hal ini memungkinkan kedua rantai untuk melanjutkan pemanjangan dengan α -1,4 glukuan serikat sampai cabang baru dapat diproduksi.

2. Fungsi Glikogenesis

Fungsi pertama glikogenesis digunakan untuk membuat glikogen dari glukosa, menyimpan energi dalam ikatan untuk digunakan di masa depan. Glukosa itu sendiri tidak dapat disimpan karena sejumlah alasan. Pertama dan terutama, enzim dalam sel cenderung aktif menggunakan glukosa secepat mungkin. Untuk menghemat energi saat tidak ada asupan makanan, organisme harus memiliki sumber cadangan. Ketika sel-sel telah menghabiskan semua glukosa mereka dan tidak menerima lebih banyak dari tubuh, mereka dapat beralih ke simpanan glikogen mereka. Sel-sel otot, misalnya, umumnya menggunakan glikogenesis untuk menyediakan energi saat berolahraga, karena konsentrasi glukosa darah tidak mencukupi. Gagasan “pemuatan karbo” (makan karbohidrat dan gula sebelum dan acara atletik) didasarkan pada gagasan bahwa sel akan menjalani glikogenesis dan menyimpan sebanyak mungkin glikogen. Jadi, ketika mereka membutuhkan energi selama latihan, itu sudah tersedia dari glikogenolisis. Fungsi kedua glikogenesis adalah konservasi dan pengelolaan air. Molekul glukosa adalah molekul gula polar yang tidak padat. Proses glikogenesis menghasilkan molekul yang kurang polar dan jauh lebih kompak dari glukosa. Ini berarti bahwa sel dapat menyimpan banyak molekul glukosa dalam molekul glikogen tunggal, dan mengurangi keseimbangan air. Setiap garam dan gula dalam sitoplasma membutuhkan sejumlah air untuk mengelilingi dan menanggulangi. Jika sel hanya menyimpan glukosa untuk nanti, mereka akan segera membutuhkan lebih banyak air daripada volume sel bisa tahan, dan akan meledak. Glikogen mengurangi ini, tetapi juga membutuhkan air untuk disimpan.

3. Regulasi Glikogenesis

Regulasi glikogenesis dilakukan oleh hormon Epinefrin dan Insulin. **Epinefrin**, juga disebut adrenalin, adalah hormon yang dilepaskan dalam respons melawan-atau- lari. Dengan kata lain, itu adalah bahan kimia yang dilepaskan ketika tubuh Anda ketakutan atau stres. Epinefrin secara negatif mengatur glikogenesis, dengan mengganggu protein yang diperlukan untuk proses tersebut. Selama respons terbang- atau-bertarung, tubuh menginginkan semua energi yang tersedia siap untuk dibuang oleh sel. Dengan demikian, ia menghentikan glikogenesis, memulai glikogenolisis, dan mulai

mengubah glukosa menjadi energi. Sel-sel akan membutuhkan banyak ATP untuk mengatasi ancaman yang disajikan.

Insulin. Ketika tubuh menerima makanan besar dan kadar glukosa darah naik, pankreas melepaskan insulin, hormon yang memerintahkan sel untuk mengambil dan menyimpan glukosa. Ini merangsang proses glikogenesis, menyebabkan sel untuk menyimpan glikogen dan mengurangi kadar gula dalam darah. Banyak glikogen disimpan di hati, yang kemudian dapat melepaskannya sebagai glukosa kembali ke aliran darah di antara waktu makan untuk menjaga glukosa darah pada tingkat yang dapat ditoleransi.

4) Glikogenolisis

Glikogenolisis merupakan proses pemecahan molekul glikogen menjadi glukosa. Apabila tubuh dalam keadaan lapar, tidak ada asupan makanan, kadar glukosa dalam darah akan menurun, glukosa diperoleh dengan memecah glikogen menjadi glukosa yang kemudian digunakan untuk memproduksi energi.

1. Fungsi glikogenolisis

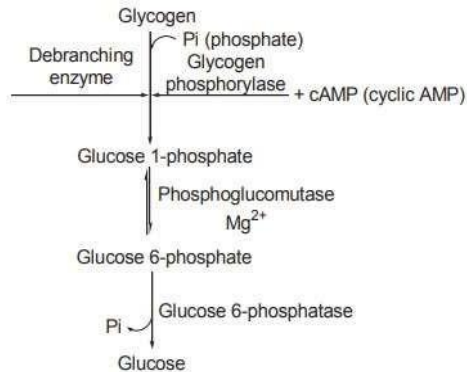
Fungsi glikogenolisis adalah memproduksi energi ketika tubuh dalam keadaan lapar dan tidak ada asupan makanan. Glikogenolisis akan memproduksi glukosa dari glikogen yang kemudian digunakan untuk memproduksi energi.

Proses ini juga dapat menjaga kadar glukosa dalam darah saat lapar dan tidak ada makanan yang masuk ke dalam tubuh.

2. Proses glikogenolisis

Proses glikogenolisis diatur oleh hormon-hormon di dalam tubuh. Sinyal saraf mungkin juga berperan dalam miositis (sel otot). Glikogenolisis dapat terjadi sebagai respons pada berbagai kondisi tubuh, seperti saat kadar gula darah mengalami penurunan (contohnya puasa), saat tubuh menghasilkan hormon adrenalin ketika menghadapi sebuah ancaman atau kondisi terdesak.

Beberapa enzim yang berbeda dapat terlibat dalam glikogenolisis. Salah satu enzim yang terlibat dalam proses glikogenolisis adalah **enzim fosforilase glikogen**. Enzim fosforilase glikogen akan memutuskan ikatan yang menghubungkan glukosa dengan glikogen dengan mengganti gugus fosforil. Pada tahap ini, glikogen telah memecah glukosa berupa glukosa-1-fosfat.



Gambar 3.5 Glikogenolisis

Enzim phosphoglucomutase kemudian mengubah glukosa-1-fosfat menjadi glukosa-6-fosfat. Ini merupakan bentuk molekul yang digunakan sel untuk membuat adenosin trifosfat (ATP), yakni pembawa energi di dalam sel tubuh. Enzim percabangan glikogen memindahkan semua molekul glukosa ke cabang lain kecuali untuk satu berada di percabangan glikogen menuju cabang lainnya. Terakhir, enzim alfa glukosidase menghilangkan molekul glukosa terakhir, yang akhirnya menghilangkan cabang molekul glukosa tersebut.

5) Gangguan pada Metabolisme Karbohidrat

1. Diabetes melitus (DM) atau penyakit kencing manis, yang sering disebut hanya diabetes, adalah sekelompok gangguan metabolisme yang ditandai dengan kadar gula darah yang tinggi selama periode waktu yang lama. Gejala umum yaitu sering buang air kecil, haus meningkat, dan nafsu makan meningkat. Jika tidak diobati, diabetes dapat menyebabkan banyak komplikasi. Komplikasi akut dapat mencakup ketoasidosis diabetik, keadaan hiperglikemik hiperosmolar, atau kematian. Komplikasi jangka panjang yang serius yaitu penyakit kardiovaskular, stroke, penyakit ginjal kronis, borok kaki, kerusakan saraf, kerusakan mata, dan gangguan kognitif.
2. Intoleransi laktosa (Inggris: Lactose intolerance) adalah kondisi di mana laktase, sebuah enzim yang diperlukan untuk mencerna laktosa, mengalami penurunan kemampuan. Terdapat berbagai variasi jumlah laktosa yang dapat ditoleransi oleh penderita intoleransi laktosa sebelum gejala berkembang lebih lanjut. Gejala mungkin terjadi di antaranya sakit perut, kembung, diare, dan mual yang biasanya timbul pada tiga

puluh menit hingga dua jam setelah makan atau minum makanan berbahan dasar susu. Intoleransi laktosa dapat terjadi pada bayi dan anak kecil dengan penyakit diare akut, meskipun signifikansi klinisnya terbatas kecuali pada anak yang terkena diare lebih parah. Gejala intoleransi laktosa relatif umum di antara anak-anak dan remaja yang lebih tua, tetapi, cedera usus terkait jarang ditemui.

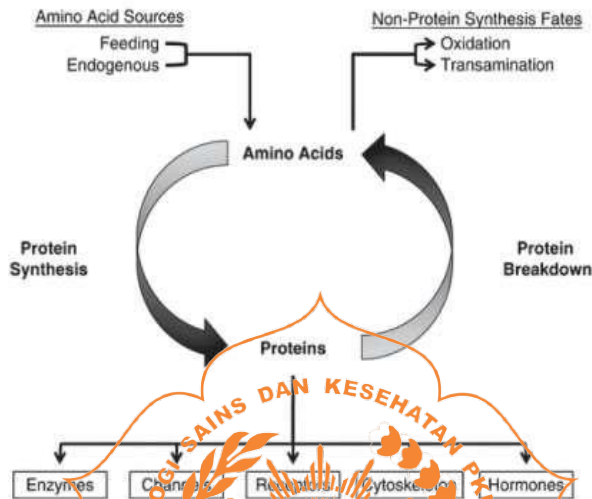
2. Metabolisme Protein

Di dalam tubuh manusia, protein terdapat kurang-lebih 15% dari berat badan. Protein dari luar atau dari makanan diperlukan oleh tubuh untuk berbagai fungsi. Protein terbentuk dari asam amino yang membentuk struktur tiga atau empat dimensi. Ada beberapa jenis protein di dalam tubuh. Enzim yang mempercepat bahkan memungkinkan adanya reaksi dalam tubuh adalah suatu protein. Untuk mengangkut oksigen dari paru, dan untuk membuang CO₂ dari jaringan diperlukan Hemoglobin yang juga merupakan protein. Albumin yang dibuat dalam hepar untuk mempertahankan keseimbangan cairan tubuh, dan dalam keadaan tertentu bisa juga sebagai cadangan energi merupakan protein dalam darah yang sangat penting. Protein lainnya yaitu aktin dan miosin merupakan protein kontraktile otot. Beberapa hormon juga adalah polimer protein. Asam amino yang berasal dari protein makanan maupun sintesis *de novo* di dalam tubuh akan digunakan untuk sintesis beberapa jenis protein tubuh seperti enzim, kanal, hormon, reseptor dan skeletor (Gambar 3.6). Beberapa jenis asam amino yang menyusun protein dapat dilihat pada Tabel 3.2.

Tabel 3.2 Asam-asam amino yang menyusun protein

Esensial	Non Esensial
Histidin	Alanin (Ala)
Isoleusine	Arginine (Arg)
Leucine (Leu)	Asparagine (Asn)
Lysine (Lys)	Aspartate (Asp)
Methionine (Met)	Cysteine (Cys)
Phenylalanine (Phe)	Glutamate (Glu)
Threonine (Thr)	Glutamin (Gln)
Tryptophan (Trp)	Glycine (Gly)
Valine (Val)	Prolin (Pro)
	Serine (Ser)
	Tyrosine (Tyr)

Sumber utama asam amino untuk tubuh manusia adalah protein dalam makanan kita, asam amino non-esensial yang disintesis oleh hati ditambah asam amino yang berasal dari protein tubuh sendiri, yang terus-menerus didegradasi dan disintesis ulang. Metabolisme protein secara umum dapat dilihat pada Gambar 3.6.



Gambar 3.6 Berbagai protein tubuh disintesis dari asam amino

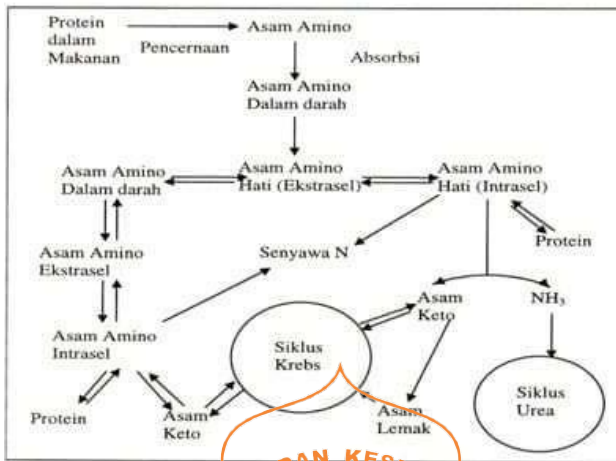
Pada topik metabolisme protein ini akan dibahas empat sub topik yaitu Degradasi protein (makanan dan protein intraseluler) menjadi asam amino, Oksidasi asam amino, Biosintesis asam amino dan Biosintesis protein.

Degradasi Protein (Makanan Dan Protein Intraseluler) Menjadi Asam Amino

Pencernaan protein dimulai di usus (Gambar 3.6), di mana aksi jus lambung menghidrolisis sekitar 10% peptida obligasi. Jus lambung adalah campuran air (lebih dari 99%), ion anorganik, asam klorida, dan berbagai enzim dan lainnya protein. Rasa sakit pada tukak lambung setidaknya sebagian disebabkan oleh iritasi jaringan yang mengalami ulterasi oleh asam lambung.

Pada umumnya organisme tidak mempunyai polimer senyawa nitrogen untuk disimpan. Beberapa tanaman mampu menyimpan senyawa N (Asparagine pada Asparagus). Beberapa insecta mempunyai protein simpanan di dalam darah mereka. Tidak mewakili bentuk simpanan N.

Hewan harus selalu menyediakan suplai N yang cukup melalui makanan mengganti N yang hilang karena katabolisme. Secara ringkas metabolisme protein makhluk hidup ditunjukkan pada Gambar 3.7 berikut:



Gambar 3.7 Metabolisme Asam Amino

Proses penguraian protein dalam tubuh meliputi reaksi deaminasi, dekarboksilasi dan transaminasi. Proses ini juga berkaitan dengan siklus urea, beberapa biosintesis asam-asam amino dan bagaimana keterkaitan antara metabolisme protein dengan metabolisme karbohidrat dan lipid (Murray *et al.*, 2003).

Hati merupakan organ tubuh di mana terjadi reaksi katabolisme maupun anabolisme protein. Asam-asam amino yang terbentuk dibawa oleh darah ke dalam jaringan untuk digunakan. Proses anabolik maupun katabolik juga terjadi dalam jaringan di luar hati. Asam amino yang terdapat dalam darah berasal dari tiga sumber yaitu absorpsi melalui dinding usus, hasil penguraian protein dalam sel, dan hasil sintesis asam amino dalam sel. Banyaknya asam amino dalam darah tergantung pada keseimbangan antara pembentukan asam amino dan penggunaannya. Bila kelebihan asam amino dari jumlah yang digunakan untuk biosintesis protein, maka kelebihan asam amino akan diubah menjadi asam keto yang dapat masuk ke dalam siklus asam sitrat atau diubah menjadi urea. Hati berfungsi sebagai pengatur konsentrasi asamamino dalam darah (Stryer, 2000).

Dalam tubuh kita, protein mengalami perubahan-perubahan tertentu dengan kecepatan yang berbeda untuk tiap protein. Protein dalam darah, hati

dan organ tubuh lain mempunyai waktu paruh (half-life) antara 2,5 sampai 10 hari. Protein yang terdapat pada jaringan otot mempunyai waktu paruh = 120 hari. Rata-rata tiap hari 1,2 gram protein per kilogram berat badan diubah menjadi senyawa lain. Protein yang terdapat di dalam sel dan makanan didegradasi menjadi monomer penyusunnya (asam amino) oleh enzim protein yang khas. Protein tersebut dapat berada di dalam lisosom maupun dalam lambung dan usus. Katabolisme protein makanan pertama kali berlangsung di dalam lambung. Di tempat ini protein khas (pepsin) mendegradasi protein dengan memutuskan ikatan peptida yang ada di sisi NH₂ bebas dari asam amino aromatik, hidrofobik, atau dikarboksilat. Kemudian di dalam usus protein juga didegradasi oleh protein khas seperti tripsin, kimotripsin, karboksipeptidase dan elastase. Hasil pemecahan ini adalah bagian-bagian kecil polipeptida. Selanjutnya senyawa ini dipecah kembali oleh aktivitas aminopeptidase menjadi asam-asam amino bebas. Produk ini kemudian melalui dinding usus halus masuk ke dalam aliran darah menuju ke berbagai organ termasuk ke dalam sel (Murray *et al.*, 2003).

Oksidasi Asam Amino

Jumlah Asam Amino dalam darah tergantung dari jumlah yang diterima dan jumlah yang digunakan. Pada proses pencernaan makanan, protein diubah menjadi asam amino oleh beberapa reaksi hidrolisis serta enzim-enzim yang bersangkutan. Enzim-enzim yang bekerja pada proses hidrolisis protein antara lain ialah pepsin, tripsin, kimotripsin, karboksipeptidase, amino peptidase, tripeptidase dan dipeptidase (Murray *et al.*, 2003). Setelah protein diubah menjadi asam-asam amino, maka dengan proses absorpsi melalui dinding usus, asam amino tersebut sampai ke dalam pembuluh darah. Proses absorpsi ini ialah proses transpor aktif yang memerlukan energi. Asam- asam amino dikarboksilat atau asam diamino diabsorpsi lebih lambat daripada asam amino netral.

Pada hewan, asam amino dapat terdegradasi secara oksidatif dalam 3 kondisi metabolisme yang berbeda:

- (a) Selama sintesis protein normal: Beberapa dari asam amino yang dilepaskan selama pemecahan protein akan mengalami degradasi oksidatif.
- (b) Selama diet kaya protein: Kelebihannya mungkin dikatabolisme dan asam aminotidak dapat disimpan.

- (c) Selama kelaparan atau diabetes mellitus: Protein tubuh digunakan sebagai bahan bakar.

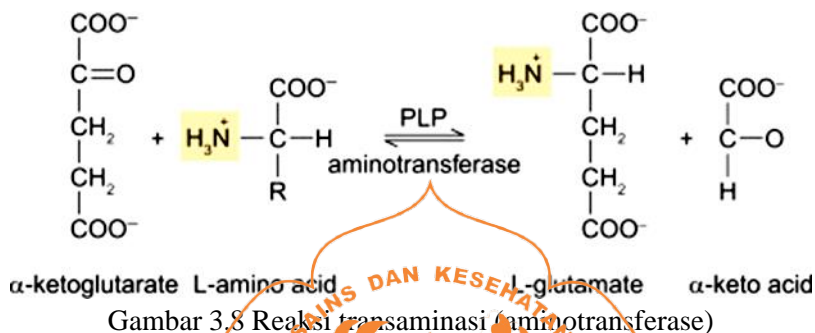
Asam amino mengalami reaksi umum tertentu seperti transaminasi diikuti oleh deaminasi untuk pembebasan amonia. Gugus amino dari asam amino digunakan untuk pembentukan urea yang merupakan produk akhir ekskretoris dari metabolisme protein. Karbon kerangka asam amino pertama diubah menjadi asam keto (melalui transaminasi) yang memenuhi satu atau lebih dari nasib berikut:

(a) Reaksi Transaminasi asam amino

Katabolisme asam amino terjadi melalui reaksi transaminasi yang melibatkan pemindahan gugus amino secara enzimatik dari satu asam amino ke asam amino lainnya. Enzim yang terlibat dalam reaksi ini adalah transaminase atau aminotransaminase. Enzim ini spesifik bagi ketoglutarat sebagai penerima gugus amino namun tidak spesifik bagi asam amino sebagai pemberi gugus amino. Transaminase mempunyai gugus prostetik, piridoksal fosfat, pada sisi aktifnya yang berfungsi sebagai senyawa antara pembawa gugus amino menuju ketoglutarat. Molekul ini mengalami perubahan dapat balik di antara bentuk aldehidnya (piridoksal fosfat), yang dapat menerima gugus amino, dan bentuk teraminasinya (piridoksanon fosfat).

Dalam reaksi ini tidak terjadi deaminasi total, karena ketoglutarat teraminasi pada saat asam amino mengalami deaminasi. Dan reaksinya bersifat dapat balik untuk menetapakan keseimbangannya mencapai 1.0. Tujuan keseluruhan reaksi transaminasi adalah mengumpulkan gugus amino dari berbagai asam amino ke bentuk asam amino glutamat. Ada sekitar 12 asam amino protein yang mengalami reaksi transaminasi dalam proses degradasinya. Beberapa asam amino lain mengalami proses deaminasi dan dekarboksilasi. Langkah pertama dalam katabolisme sebagian besar asam L-amino adalah penghilangan gugus α -amino (yaitu, transaminasi) oleh sekelompok enzim yang disebut aminotransferases (= transaminase). Dalam reaksi ini gugus α -amino ditransfer ke atom α -karbon dari α -ketoglutarat, meninggalkan analog asam α -keto yang sesuai dari asam amino (Gambar 8). Tidak ada deaminasi bersih di reaksi seperti itu karena α -ketoglutarat menjadi teraminasi saat asam α -amino dideaminasi. Efek dari reaksi transaminasi adalah untuk mengumpulkan gugus amino dari banyak

asam amino yang berbeda dalam bentuknya hanya satu, yaitu L-glutamat. Sel mengandung beberapa aminotransferase yang berbeda, banyak dari yang spesifik untuk ketoglutarat sebagai akseptor gugus amino. Amino-transferase berbeda dalam spesifisitasnya untuk substrat lain (yaitu, asam L-amino yang menyumbangkan gugus amino) dan dinamai donor gugus amino. Reaksi yang dikatalisis oleh aminotransferase bebas reversibel, memiliki konstanta kesetimbangan sekitar 1,0 ($\Delta G^{\circ} \approx 0$ kJ/mol).



Gambar 3.8 Reaksi transaminasi (aminotransferase)

Pada seluruh reaksi aminotransferasi, α -ketoglutarate adalah acceptor gugus amino.

Reaksi transaminasi ini dapat disimpulkan sebagai berikut:

- (1) Semua amino transferases menjadikan piridoxal phosphate (PLP atau PALP) sebagai ko-faktor.
- (2) Transaminase spesifik ada untuk setiap pasangan asam amino dan asam keto. Namun, hanya dua yaitu aspartat transaminase dan alanin transaminase memberikan kontribusi yang signifikan untuk transaminasi.
- (3) Tidak ada NH_3 bebas yang dibebaskan, hanya terjadi transfer gugus amino.
- (4) Transaminasi bersifat reversibel.
- (5) Transaminasi tersebut sangat penting untuk redistribusi gugus amino dan menghasilkan asam-asam amino non esensial sesuai kebutuhan sel. Dalam hal ini termasuk baik katabolisme (degradasi) dan anabolisme (sintesis) asam amino.
- (6) Transaminasi mengalihkan kelebihan asam amino menuju pembangkit energi.

- (7) Asam amino mengalami transaminasi untuk akhirnya memekatkan nitrogen dalam glutamat. Glutamat adalah satu-satunya asam amino yang mengalami deaminasi oksidatif secara signifikan untuk membebaskan NH_3 bebas untuk sintesis urea.
- (8) Semua asam amino kecuali lisin, treonin, prolin, dan hidrokisprolin berpartisipasi dalam transaminasi.
- (9) Transaminasi tidak terbatas pada gugus -amino saja. Misalnya, gugus-amino dari ornitin ditransaminasi.
- (10) Transaminase penting untuk tujuan diagnostik dan prognostik serum.

(b) Reaksi Deaminasi Asam amino

Proses deaminasi asam amino dapat terjadi secara oksidatif dan non oksidatif. Contoh asam amino yang mengalami proses deaminasi oksidatif adalah asam glutamat. Reaksi degradasi asam glutamat dikatalis oleh enzim L-glutamat dehidrogenase yang dibantu oleh NAD atau NADP. Deaminasi non oksidatif ditunjukkan pada gambar di bawah ini, yaitu penghapusan gugus amino dari asam amino serin yang dikatalis oleh enzim serin dehidratase. Asam amino treonin juga dapat mengalami deaminasi non oksidatif dengan katalis treonin dehidratase menjadi keto glutarat. Dekarboksilasi asam amino merupakan cara lain dalam degradasi asam amino penyusun protein. Reaksi ini menghasilkan senyawa amn.

Penghapusan gugus amino dari asam amino sebagai NH_3 adalah deaminasi. Transaminasi (dibahas di atas) hanya melibatkan pengocokan gugus amino di antara gugus asam amino. Di sisi lain, deaminasi menghasilkan pembebasan amonia untuk sintesis urea. Secara bersamaan, kerangka karbon asam amino diubah menjadi asam keto. Deaminasi mungkin menjadi oksidatif atau non-oksidatif. Meskipun transaminasi dan deaminasi terpisah dibahas, mereka terjadi secara bersamaan, sering melibatkan glutamat sebagai molekul pusat.

Deaminasi Oksidatif

Deaminasi oksidatif adalah pembebasan amonia bebas dari gugus amino asam amino yang digabungkan dengan oksidasi. Ini terjadi terutama di hati dan ginjal. Tujuan deaminasi oksidatif adalah

menyediakan NH_3 untuk sintesis urea dan asam -keto untuk berbagai reaksi, termasuk pembangkitan energi.

Peran **glutamat dehidrogenase** : Dalam proses transaminasi, gugus amino dari asam amino paling banyak ditransfer ke α -ketoglutarat untuk menghasilkan glutamat. Dengan demikian, glutamat berfungsi sebagai 'pusat pengumpulan' untuk gugus amino dalam sistem biologis. Glutamat segera mengalami deaminasi oksidatif, dikatalisis oleh **glutamat dehidrogenase** (GDH) untuk membebaskan amonia. Enzim ini unik karena dapat memanfaatkan NAD^+ atau NADP^+ sebagai koenzim. Konversi dari glutamat menjadi α -ketoglutarat terjadi melalui pembentukan zat antara, α -iminoglutarat (Gambar 3.9). Reaksi yang dikatalisis glutamat dehidrogenase penting karena menghubungkan secara reversibel glutamatenmetabolisme dengan siklus TCA melalui α -ketoglutarat. GDH terlibat dalam keduanya reaksi katabolik dan anabolik.

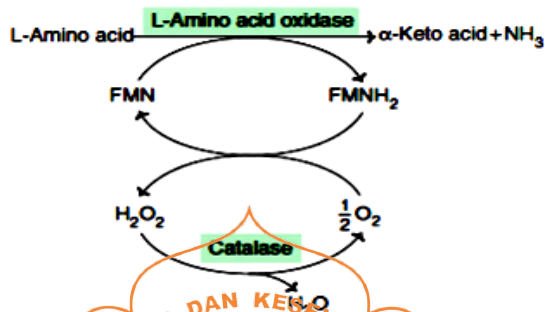


Gambar 3.9 Oksidasi glutamate oleh glutamate dehydrogenase (GDH)

GDH dikendalikan oleh regulasi alosterik. GTP dan ATP menghambat sedangkan GDP dan ADP aktivasi glutamat dehidrogenase. Hormon steroid dan tiroid menghambat GDH. Setelah konsumsi makanan kaya protein, tingkat glutamat hati meningkat. Ini diubah menjadi α -ketoglutarat dengan pembebasan NH_3 . Selanjutnya, ketika tingkat energi seluler rendah, degradasi glutamat ditingkatkan untuk menyediakan α -ketoglutarat yang masuk ke siklus TCA untuk membebaskan energi.

Deaminasi oksidatif oleh asam amino oksidase

Asam L-Amino oksidase dan D-asam amino oksidase adalah flavoprotein, masing-masing memiliki FMN dan FAD. Mereka bekerja pada asam amino yang sesuai (L atau D) untuk menghasilkan asam α -keto dan NH_3 . Dalam reaksi ini, oksigen direduksi menjadi H_2O_2 , yang kemudian diuraikan oleh katalase (Gambar 3.10).

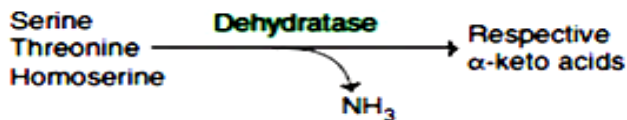


Gambar 3.10 Deaminasi Oxidative asam amino

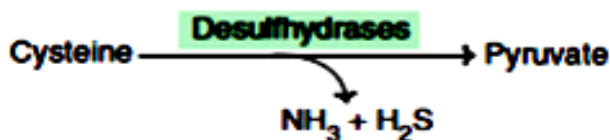
Deaminasi Non-oxidative

Beberapa asam amino dapat dideaminasi untuk membebaskan NH_3 tanpa mengalami oksidasi:

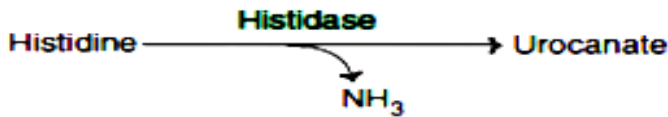
- (a) **Asam amino Dehidrase:** Serin, treonin dan homoserin adalah asam amino hidroksi. Mereka mengalami deaminasi non-oksidatif yang dikatalisis oleh dehidrase yang bergantung pada PLP (dehidratases).



- (b) **Asam amino desulfhidrase:** Asam amino belerang, yaitu sistein dan homosistein, mengalami deaminasi ditambah dengan desulfhidrasi untuk menghasilkan asam keto.

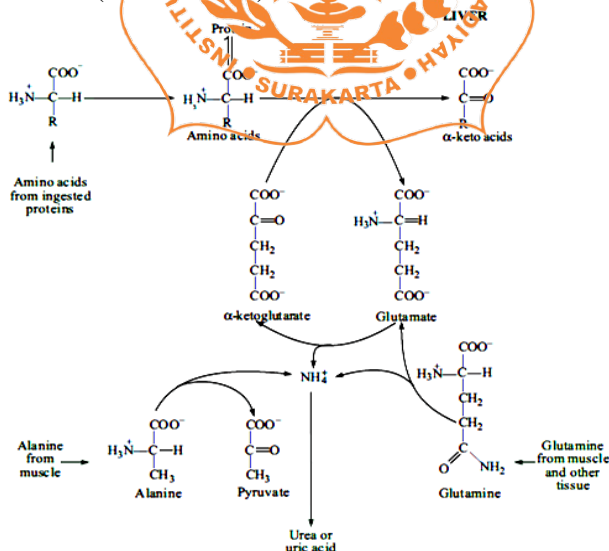


- (c) **Deaminasi histidin:** Enzim histidase bekerja pada histidin untuk membebaskan NH_3 melalui proses deaminasi nonoksidatif.



Degradasi asam amino protein menghasilkan limbah nitrogen berupa amonia. Senyawa ini bersifat racun bagi organisme tertentu. Agar tidak beracun biasanya gugus amino diekskresi dari tubuh dalam bentuk urea, yaitu suatu senyawa yang larut dalam air bersifat nontoksik sebagai bentuk ekskresi nitrogen (Gambar 3.13).

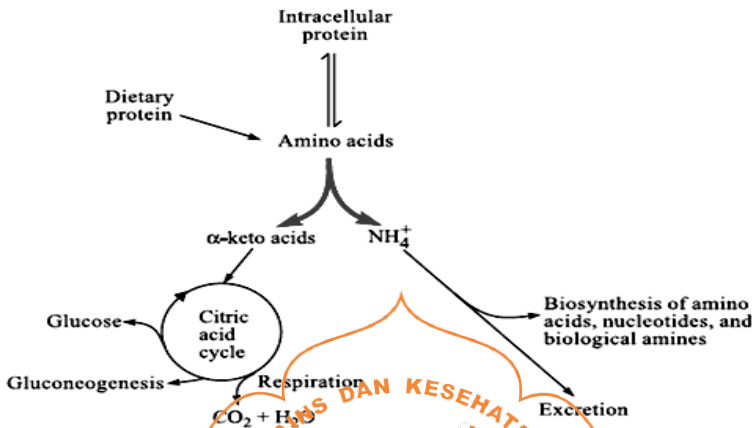
Pada umumnya, degradasi asam amino dimulai dengan pelepasan gugus amino, menghasilkan kerangka C, diubah menjadi senyawa antara metabolisme utama tubuh. Metabolisme asam amino pada umumnya terjadi di hati. Kelebihan di luar liver dibawa ke hati, dan diekskresikan. Amonia digurukan kembali untuk proses biosintesis diekskresi secara langsung atau diubah terlebih dahulu menjadi asam urat/leaa. Vertebrata terestrial menghasilkan urea disebut *ureotelic*. Burung & reptil menghasilkan asam urat disebut *uricotelic* dan hewan di air yang menghasilkan ammonia disebut ammonotelic (Gambar 3.11).



Gambar 3.11 Tinjauan katabolisme gugus amino di hati vertebrata

Proses Metabolisme Protein dan Asam amino

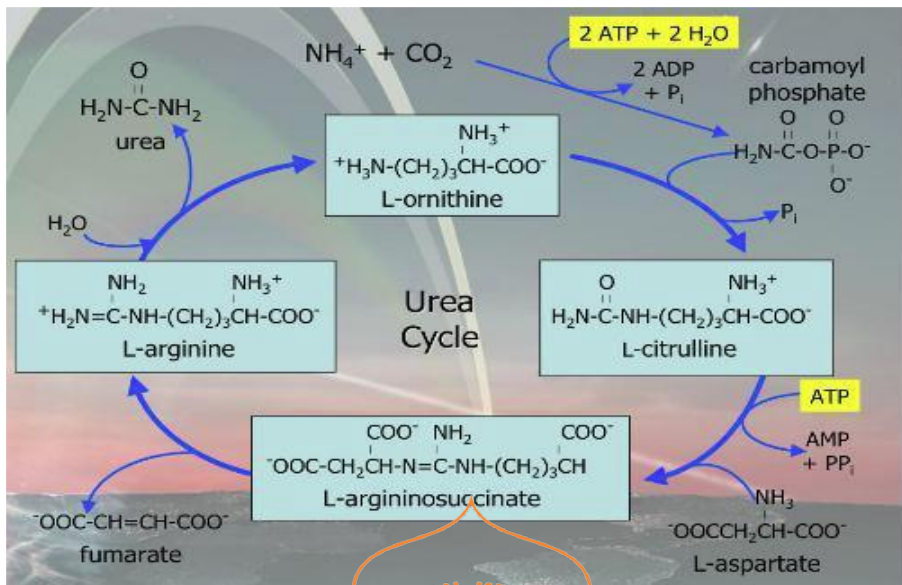
Hati merupakan jaringan utama untuk menyimpan dan mengolah protein. Perubahan kimia dalam proses pencernaan dilakukan dengan bantuan enzim-enzim saluran pencernaan yang mengkatalisis hidrolisis protein menjadi asam amino.



Gambar 3.12. Gambar umum katabolisme asam amino

Setiap asam amino mengandung ~~gugus~~ tidak mengandung gugus amino. Sehingga membutuhkan mekanisme khusus untuk memecah gugus amino dengan kerangka C-nya. Kerangka C dari asam amino dioksidasi menjadi CO_2 dan H_2O . Menyumbangkan senyawa 3-4 C yang dapat diubah menjadi glukosa. Pada Gambar 3.12 dapat dilihat gambaran umum katabolisme asam amino.

Pada Gambar 3.13 dapat dilihat gugus-gugus amin dilepaskan menjadi ion amonium (NH_4^+) yang selanjutnya masuk ke dalam siklus urea di hati. Dalam siklus ini dihasilkan urea yang selanjutnya dibuang melalui ginjal berupa urin.



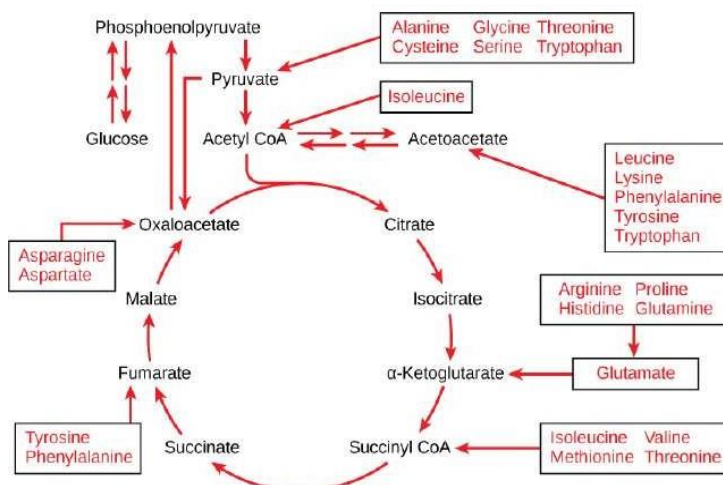
Gambar 3.13. Garis besar siklus urea.

Proses yang terjadi di dalam siklus urea digambarkan terdiri atas beberapa tahap yaitu:

- (1) Dengan peran enzim karbamoil fosfat sintase, ion amonium bereaksi dengan CO_2 menghasilkan karbamoil fosfat. Dalam reaksi ini diperlukan energi dari ATP.
- (2) Dengan peran enzim ornitin transkarbamoilase, karbamoil fosfat bereaksi dengan Lornitin menghasilkan L-sitruhin dan gugus fosfat dilepaskan.
- (3) Dengan peran enzim argininosuksinat sintase, L-sitruhin bereaksi dengan L-aspartat menghasilkan L-argininosuksinat. Reaksi ini membutuhkan energi dari ATP.
- (4) Dengan peran enzim argininosuksinat liase, L-argininosuksinat dipecah menjadifumarat dan L-arginin.
- (5) Dengan peran enzim arginase, penambahan H_2O terhadap L-arginin akan menghasilkan L-ornitin dan urea.

Masuknya asam amino ke dalam siklus asam sitrat

Setelah pelepasan gugus amin rangka karbon asam amino masuk ke dalam siklus asam sitrat melalui beberapa jalan.



Gambar 3.14 Tempat-tempat masuknya rangka karbon asam amino ke dalam siklus Asam Sitrat

Transaminasi nitrogen AA menyediakan rangka karbon (sebagai asam α -keto) dan masuk ke jalur metabolisme intermediet sesuai dengan konversi AA (menjadi pyruvate, acetyl CoA, acetoacetyl-CoA, atau intermediet siklus asam sitrat), substra glikoneogenesis atau produksi badan keton. AA ketogenic dikonversi menjadi acetyl-CoA atau acetoacetyl-CoA. AA glukogenic dikonversi menjadi pyruvate atau intermediates siklus asam sitrat.

Rangka karbon beberapa AA dapat memproduksi glukosa melalui glukoneogenesis (AA Glukogenic) digunakan sebagai bahan bakar metabolisme untuk jaringan yang membutuhkan glukosa. Rangka karbon beberapa AA juga memproduksi acetyl Co-A atau acetoacetate (AA ketogenic) dapat dimetabolisme untuk memberikan prekursor langsung dari lipid atau badan keton. Konsumsi protein dalam jumlah yang adekuat sejumlah AA juga mungkin dikonversi menjadi karbohidrat (glikogen) atau lemak (triasilgliserida) sedangkan AA tidak memiliki penyimpanan, tidak seperti karbohidrat & lemak sejumlah AA juga dapat dikonversi menjadi karbohidrat (glycogen) atau lemak (triacylglycerides).

Protein dihidrolisis oleh berbagai enzim dalam sel. Dalam waktu tertentu sebagian besar asam amino didaur ulang menjadi sintesis asam amino protein baru. Namun, jika ada kelebihan asam amino, atau jika tubuh dalam keadaan kelaparan, beberapa asam amino akan dishunt ke jalur

katabolisme glukosa (Gambar 3.14). Setiap asam amino harus dihilangkan gugus aminonya sebelum masuk ke dalam jalur. Gugus amino diubah menjadi amonia. Pada mamalia, hati mensintesis urea dari dua molekul amonia dan satu molekul karbon dioksida. Dengan demikian, urea adalah produk limbah utama pada mamalia yang dihasilkan dari nitrogen yang berasal dari asam amino, dan meninggalkan tubuh bersama urin.

Biosintesis Asam Amino

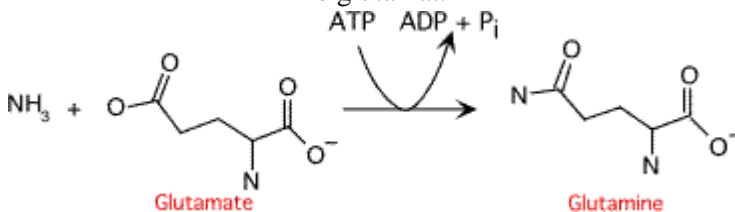
Pada manusia, hanya setengah dari asam amino standar (Glu, Gln, Pro, Arg, Asp, Asn, Ala, Gly, Ser, Tyr, Cys) yang dapat disintesis, dan dengan demikian diklasifikasikan sebagai asam amino nonesensial. Sebagian besar asam amino disintesis dari asam α -keto atau asam α -hidroksi (3-fosfoglisarat), dan kemudian ditransaminasi dari asam amino lain (biasanya glutamat). Enzim yang terlibat dalam reaksi ini adalah aminotransferase. Glutamat biasanya adalah kelompok donor gugus amino untuk reaksi ini: α -ketoacid + glutamat asam amino + α -ketoglutarat (Gambar 3.15)

Glutamat sendiri diregenerasi oleh aminasi α -ketoglutarat dikatalisis oleh Glutamat dehidrogenase (Gambar 3.16)



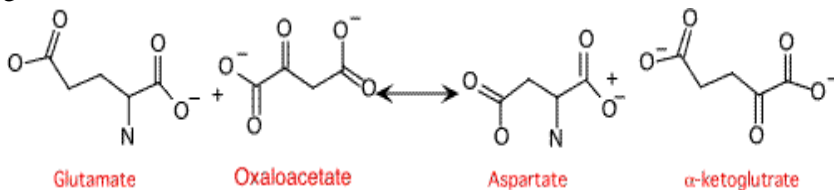
Gambar 3.15. Sintesis Glutamat

Glutamine disintesis dengan menambahkan molekul ammonia lainnya ke glutamat.

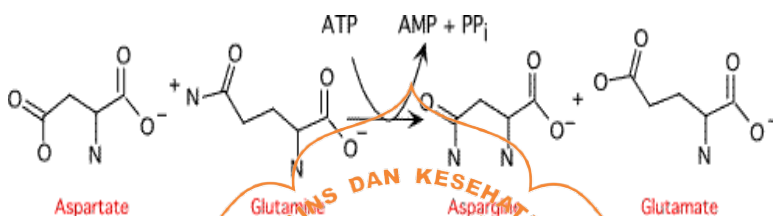


Gambar 3.16. Sintesis Glutamin

Sisa dari reaksi sederhana melibatkan transfer gugus amino (transaminasi) dari glutamat atau glutamin ke pusat metabolit untuk membuat asam amino yang dibutuhkan. Aspartat disintesis melalui transfer gugus amonia dari glutamat ke oksaloasetat.



Gambar 3.17 Sintesis Aspartat

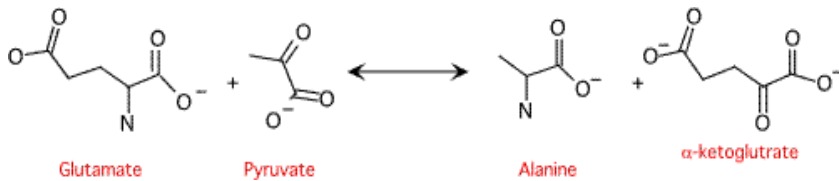


Asparagin dibuat baik dengan transaminasi dari glutamin atau dengan menambahkan amonia langsung ke aspartat (Gambar 3.18). Perhatikan penggunaan AMP sebagai ganti ADP dalam reaksi ini. Ini melepaskan lebih banyak energi yang dibutuhkan untuk mendorong sintesis.



Gambar 3.18 Sintesis Asparagin

Sintesis alanin adalah sedikit misteri. Beberapa reaksi telah diidentifikasi, tetapi tidak mungkin untuk menghasilkan auksotrof alanin dan oleh karena itu secara positif mengidentifikasi jalur yang diperlukan. Ada beberapa jalur dan yang paling mungkin adalah pembentukan alanin melalui transaminasi dari glutamat ke piruvat. Transaminasi menggunakan valin sebagai pengganti glutamat juga dimungkinkan.



Gambar 3.19 Sintesis Alanin

Sintesis treonin dan lisin dimulai dengan konversi oksaloasetat menjadisemialdehid aspartat. Jalur bersama ini membutuhkan satu ATP dan dua NADPH + H⁺ Biosintesis treonin diselesaikan dalam tiga langkah. Pertama, reduksi kedua dengan NADPH + H⁺, menghasilkan homoserin. Ini difosforilasi menjadi homoserin fosfat oleh ATP dan akhirnya diubah menjadi treonin.

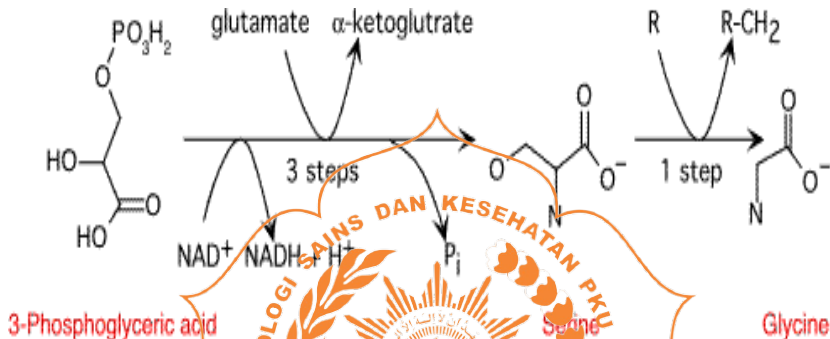


Gambar 3.20 Sintesis Asam amino Treonin dan Lisin

Sintesis lisin telah ditemukan ternyata terdiri dari reaksi yang berbeda pada spesies bakteri yang berbeda. Sebuah jalur yang agak menggeneralisasi disajikan. Sintesis lisin melibatkan penambahan piruvat ke semialdehida aspartat, penggunaan zat antara CoA (baik asetil KoA atau suksinil-KoA) dan penambahan gugus amino dari glutamat. Gugus yang ditambahkan dari CoA (baik suksinil atau asetil) berfungsi sebagai gugus penghambat, melindungi gugus amino dari serangan selama transaminasi oleh glutamat. NADPH + H⁺ diperlukan untuk reduksi pada langkah kedua dari jalur tersebut.

Biosintesis serin dan glisin merupakan jalur metabolisme utama yang memainkan peran sentral dalam pembentukan asam amino lain, asam nukleat dan fosfolipid. Bila *E. Coli* ditumbuhkan pada glukosa, 15% karbon yang berasimilasi sepenuhnya melewati jalur serin. Sintesis serin dan glisin dimulai dengan oksidasi 3- fosfoglisarat membentuk 3-fosfohidroksi piruvat dan NADH. Reaksi transaminasi dengan glutamat membentuk 3-fosfoserin dan penghilangan fosfat menghasilkan serin.

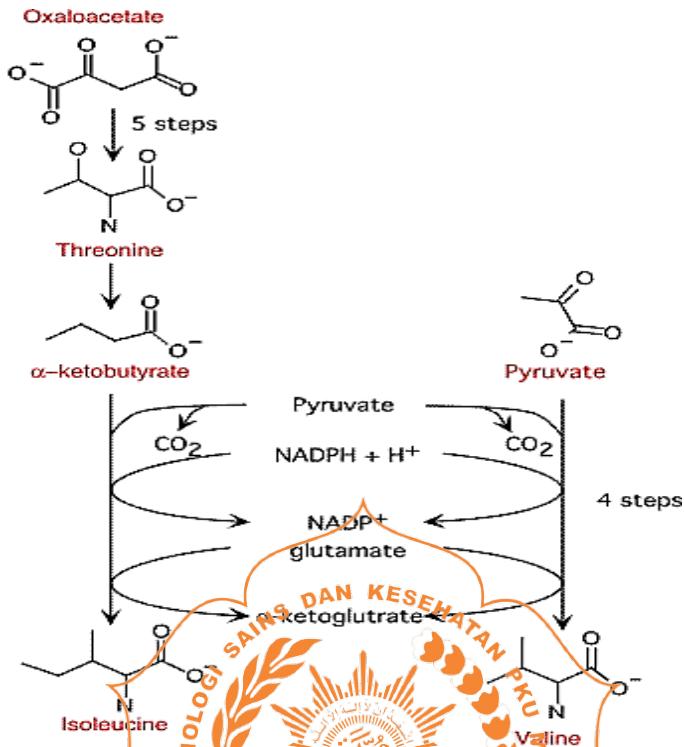
Glisin dihasilkan dengan menghilangkan gugus metil dari **serin**. Energi tidak diperlukan untuk jalur ini, bahkan menghasilkan energi dalam bentuk NADH tereduksi.



Gambar 3.21 Sintesis Asam amino Serin dan Glisi. Perhatikan bahwa jalur ini benar-benar menghasilkan energi dan karbon untuk penggunaan lain. R (tetrahidrofolat)

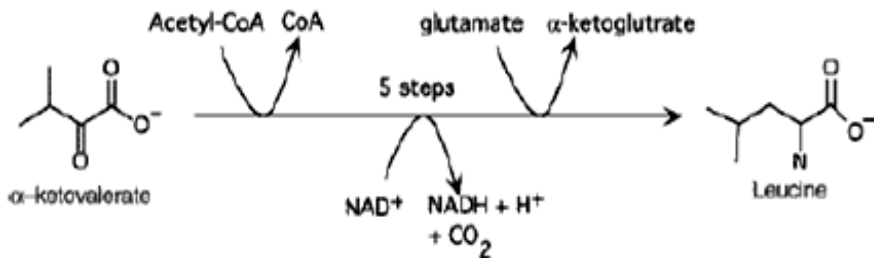
Sintesis Asam amino rantai cabang: Leusin, Isoleusin Dan Valin

Pengamatan pada jalur isoleusin versus jalur valin menunjukkan bahwa satu- satunya perbedaan adalah substitusi gugus etil selain gugus metil ke a-karbon dari zat antara.



Gambar 3.17. Sintesis valine dan isoleucine

Zat antara sangat mirip sehingga umum enzim mengkatalisis empat langkah dari setiap jalur. Sintesis isoleusin dimulai dengan treonin, yang dideaminasi menjadi α -ketobutirat. Dari sini sintesis 4 langkah menggantikan satu $\text{NADPH} + \text{H}^+$ per asam amino yang disintesis. Biosintesis leusin dimulai dengan zat antara terakhir dalam sintesis valin, aketoisovalerat. Pada langkah pertama Asetil-KoA digunakan untuk menambahkan gugus asetil ke molekul. Elektron ditransfer ke NAD^+ (perhatikan ini dapat digunakan untuk proses Sintesis Asam Amino seluler lain) dan satu karbon hilang dalam bentuk CO pada langkah keempat dari jalur. Pada langkah terakhir, amina dari glutamat ditambahkan ke sebuah α -ketoisokaproat menjadi leusin.



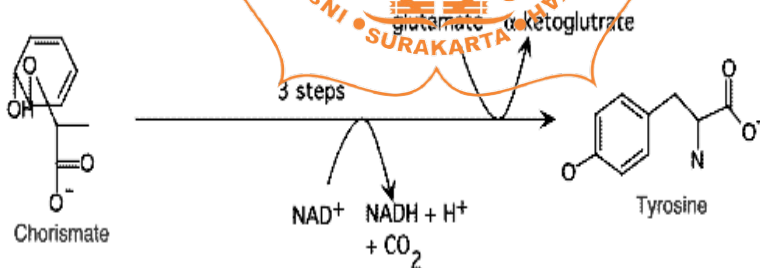
Gambar 3.23 Sintesis leusin

Asam amino aromatik

Sintesis asam amino aromatik dimulai dengan sintesis korismat - zat antara penting untuk banyak jalur biosintesis. Fosfoenol piruvat anderitrosa 4-fosfat berfungsi sebagai substrat awal untuk jalur tersebut. Harga satu $\text{NADPH} + \text{H}^+$ dan satu ATP dibutuhkan untuk setiap chorismate yang terbentuk. Pada langkah keenam sintesis, molekul fosfoenol piruvat lain ditambahkan ke molekul yang sedang tumbuh.

Tryptophan, Phenylalanine and Tyrosine

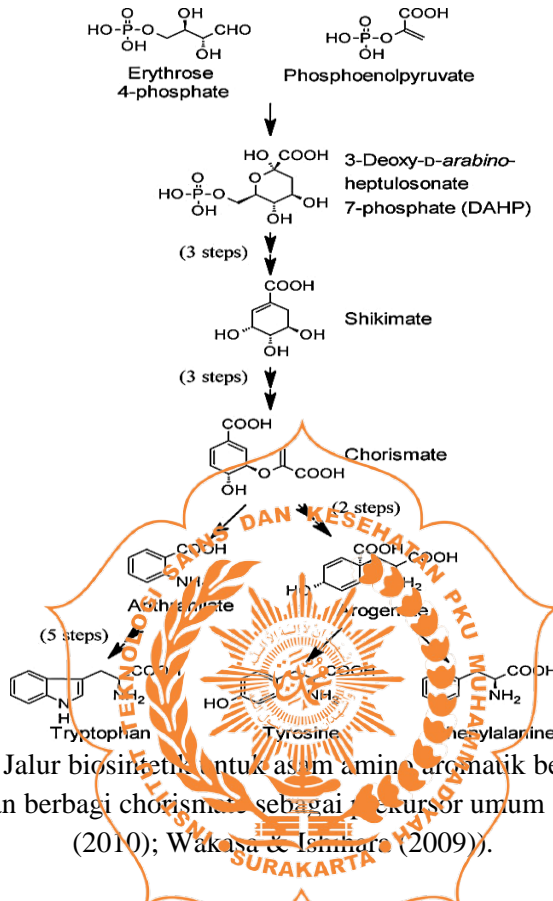
Jalur biosintetik untuk asam amino aromatik berasal dari jalur shikimate dan berbagai chorismate sebagai prekursor umum. Chorismate diubah menjadi fenilpiruvat dalam dua langkah dan fenilalanin disintesis oleh reaksi transaminasi dengan glutamat. Tidak ada energi yang diperlukan untuk menjarangkan reaksi ini.



Gambar 3.24. Sintesis Asam Amino Tirosin

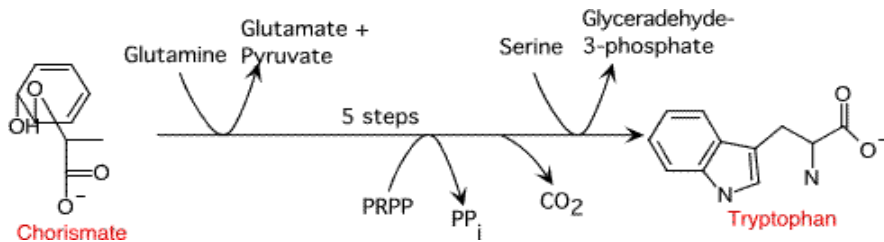
Sintesis tirosin sangat mirip dengan sintesis fenilalanin, tetapi reaksi dilakukan oleh enzim yang berbeda di bawah kontrol regulasi yang berbeda. NADH dibuat dalam pembentukan 4-hidroksifenilpiruvat.

Tirosin dibuat dengan reaksi transaminasi yang sama seperti yang terlihat pada sintesis fenilalanin.



Gambar 3.25. Jalur biosintetik untuk asam amino aromatik berasal dari jalur shikimate dan berbagi chorismate sebagai prekursor umum (Tzin & Galili (2010); Wakasa & Ishimaru (2009)).

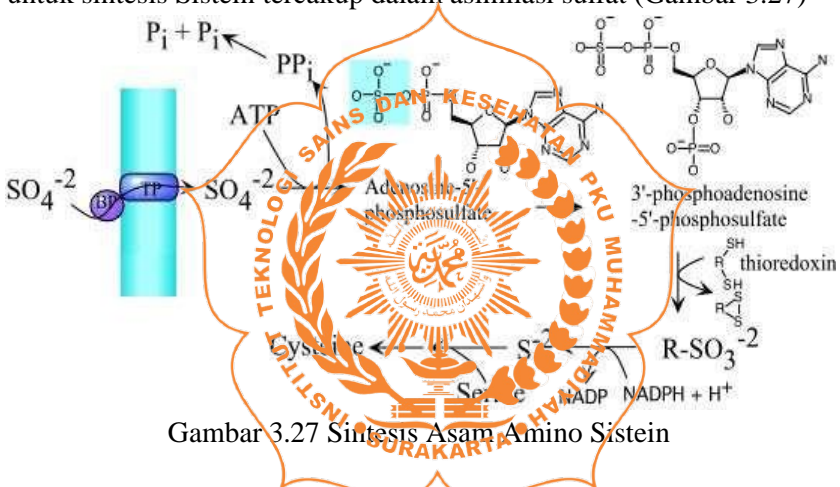
Sintesis tryptophan adalah kompleks dan melibatkan 5 langkah dari chorismate. Glutamat menyumbangkan gugus amina pada langkah pertama jalur dan piruvat hilang dari korismat. Dalam tiga langkah berikutnya gula ribosa ditambahkan, ini akhirnya berkontribusi pada cincin triptofan beranggota 5. Energi disumbangkan untuk proses dalam bentuk hidrolisis pirofosfat. Hidrolisis ini membantu mendorong penambahan gula ribosa pada langkah kedua reaksi. Pada langkah terakhir dari jalur serin berfungsi sebagai donor gugus amino karbon triptofan.



Gambar 3.26 Sintesis Asam Amino Tryptophan

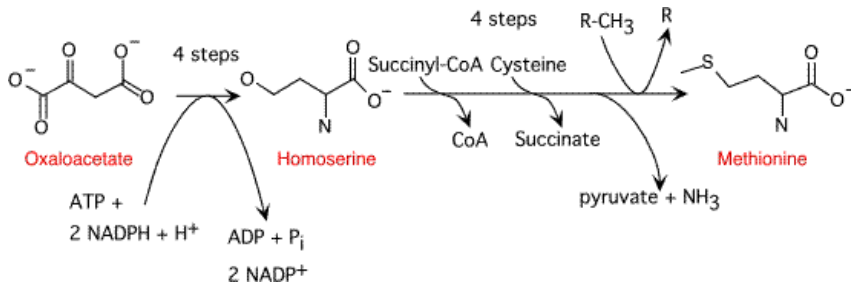
Cysteine, Methionine, Proline, Histidine and Arginine

Sintesis sistein adalah reaksi dua langkah. Serin dan asetil-KoA bergabung membentuk O-asetilserin. Sulfida dari asimilasi sulfur kemudian ditambahkan ke O-asetilserin untuk membentuk sistein. Jalur untuk sintesis Sistein tercakup dalam asimilasi sulfat (Gambar 3.27)



Gambar 3.27 Sintesis Asam Amino Sistein

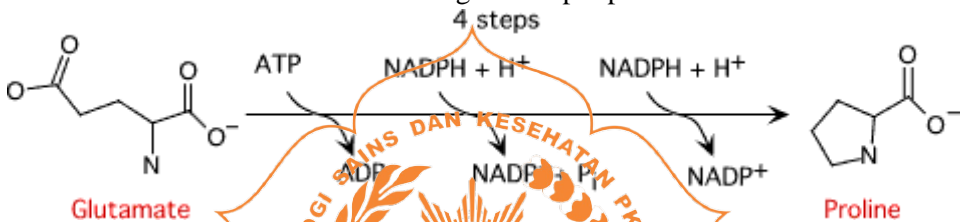
Metionin disintesis dari oksaloasetat. Succinyl-CoA berpartisipasi dan sistein menyumbangkan gugus belerang ke molekul. Oksaloasetat pertama kali diubah menjadi homoserin seperti dijelaskan di atas dalam jalur biosintesis treonin. Homoserin kemudian memiliki belerang yang melekat pada ujungnya dalam dua langkah dan akhirnya metionin dibentuk dengan penambahan gugus metil



Gambar 3.28. Sintesis Asam Amino Sistein

Sintesis prolin melibatkan proses empat langkah yang dimulai dengan glutamat.

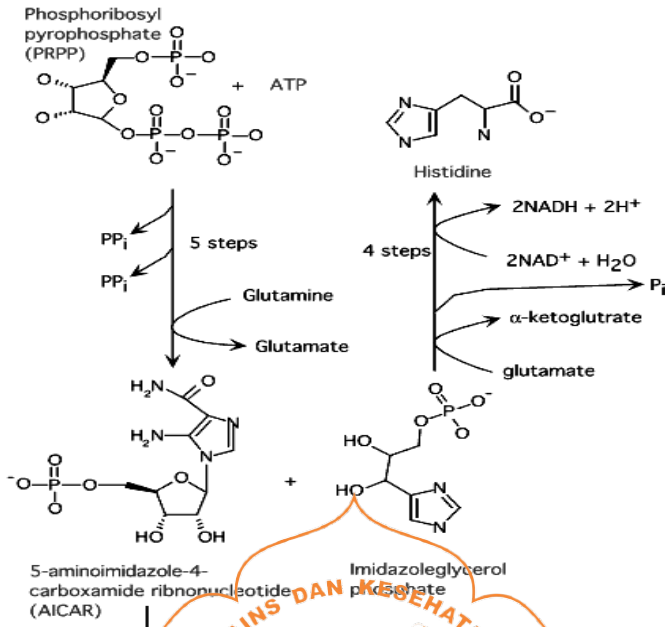
Satu ATP dan dua NADPH + H⁺ digunakan per prolin.



Gambar 3.29. Sintesis Asam amino Prolin

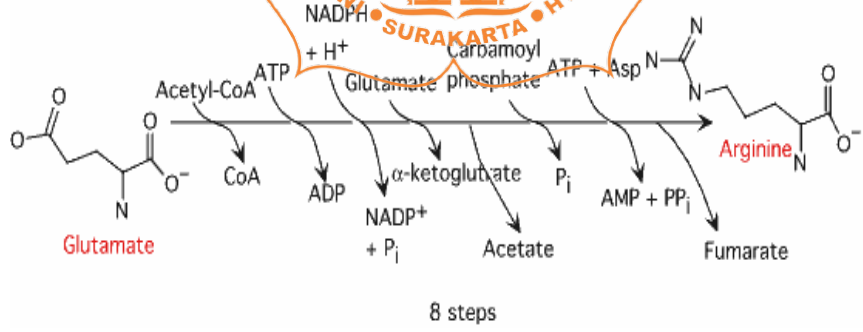
Sintesis histidin panjang dan kompleks dan jalurnya terkait dengan biosintesis asam nukleat (khususnya purin). Jalur ini tampaknya universal pada semua organisme yang mampu mensintesis histidin. Lima langkah pertama dari jalur mengambil ribosa dari fosforibosil pirofosfat (PRPP) dan mengubahnya menjadi Imadiazolegliserol fosfat. Setelah cincin imadiazole terbentuk, glutamat menyumbangkan gugus α-amino dan amina yang baru terbentuk dioksidasi menjadi histidin pada langkah terakhir dari jalur tersebut. Energi dibutuhkan dalam bentuk ATP (dalam hal ini unsur-unsur molekul ATP sebenarnya menjadi bagian dari asam amino) dan pirofosfat yang hilang dari fosforibosil pirofosfat dan ATP membantu mendorong reaksi.

Penyelidikan biosintesis histidin telah menghasilkan banyak wawasan metabolisme mikroba yang telah memberikan kontribusi besar untuk pemahaman kita tentang bagaimana sel berfungsi pada tingkat genetik dan biokimia. Pekerjaan di bidang ini masih membuahkan hasil yang penting.



Gambar 3.30 Sintesis Asam amino Histidin

Sintesis arginin adalah proses delapan langkah yang dimulai dengan asam amino glutamat. Dua ATP dan satu NADPH + H⁺ digunakan untuk mensintesis setiap arginin.



Gambar 3.31 Sintesis Arginin

Biosintesis Protein

Pemecahan dan sintesis karbohidrat, protein, dan lipid terhubung dengan jalur katabolisme glukosa. Gula sederhana dikatabolisme selama

glikolisis. Asam lemak dari lemak terhubung dengan katabolisme glukosa melalui asetil KoA. Asam amino dari protein terhubung dengan katabolisme glukosa melalui piruvat, asetil KoA, dan komponen siklus asam sitrat.

Karya seni yang menakjubkan yaitu proses yang terjadi di sel semua makhluk hidup adalah sintesis protein. Proses sintesis protein ini, terdiri dari dua proses yakni **transkripsi** dan **translasi**. Pada sel eukariotik, transkripsi terjadi di dalam nukleus. Selama transkripsi, DNA digunakan sebagai cetakan untuk membuat molekul messenger RNA (mRNA). Molekul mRNA kemudian meninggalkan nukleus dan pergi ke ribosom di sitoplasma, di mana translasi terjadi. Selama translasi, kode genetik dalam mRNA dibaca dan digunakan untuk membuat polipeptida. Kedua proses ini diringkas oleh dogma sentral biologi molekuler: **DNA → RNA → Protein**.

Transkripsi

Transkripsi adalah bagian pertama dari dogma sentral biologi molekuler: DNA

→ RNA. Ini adalah transfer informasi genetik dalam DNA ke mRNA. Selama transkripsi, untai mRNA dibuat untuk melengkapi untai DNA. Bagaimana hal ini terjadi dapat dilihat pada Gambar 3.32



Gambar 3.32 Transkripsi menggunakan urutan basa dalam untai DNA untuk membuat untai komplementer mRNA. Kembar tiga adalah kelompok tiga basa nukleotida berturut-turut dalam DNA. Kodon adalah kelompok basa yang saling melengkapi dalam mRNA

Transkripsi dimulai ketika enzim RNA polimerase mengikat ke wilayah urutan gen yang disebut promotor. Promotor ini memberi sinyal pada DNA untuk mengendur sehingga enzim dapat “membaca” basa DNA. Kedua untai DNA diberi nama berdasarkan apakah mereka akan

digunakan sebagai template untuk RNA atau tidak. Untai yang digunakan sebagai templat disebut untaian template, atau bisa juga disebut untaian antisense. Urutan basa pada untaian berlawanan dari DNA disebut untaian non-coding atau sense. Setelah DNA terbuka, dan RNA polimerase telah melekat, RNA polimerase bergerak di sepanjang DNA, menambahkan nukleotida RNA ke untaian mRNA yang sedang tumbuh. Untaian template DNA digunakan untuk membuat mRNA melalui pasangan basa komplementer. Setelah untaian mRNA selesai, dan terlepas dari DNA, hasilnya adalah untaian mRNA yang hampir identik dengan untaian pengkode DNA – satu-satunya perbedaan adalah bahwa DNA menggunakan basa timin, dan mRNA menggunakan Urasil menggantikan Timin.

Processing mRNA

Pada eukariota, mRNA baru belum siap untuk diterjemahkan. Pada tahap ini, disebut pra-mRNA dan harus melalui lebih banyak pemrosesan sebelum meninggalkan nukleus sebagai mRNA matang. Pemrosesan dapat mencakup splicing (penyambungan), 5' Capping (pengeditan), dan Polyadenylation (poliadenilasi). Proses ini memodifikasi mRNA dengan berbagai cara. Modifikasi semacam itu memungkinkan satu gen digunakan untuk membuat lebih dari satu protein.

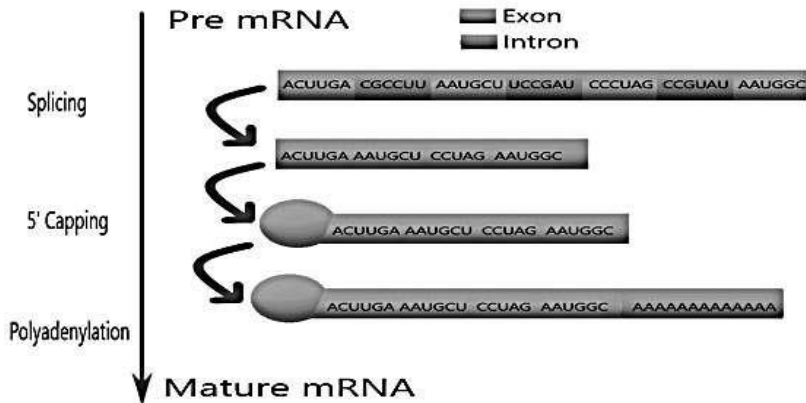
Splicing yaitu menghilangkan intron dari mRNA, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 3.2. Intron adalah daerah yang tidak mengkode protein. mRNA yang tersisa hanya terdiri dari daerah yang disebut *ekson* yang melakukan kode untuk protein. Ribonukleoprotein dalam diagram adalah protein kecil dalam nukleus yang mengandung RNA dan diperlukan untuk proses penyambungan.

Pengeditan yaitu mengubah beberapa nukleotida dalam mRNA. Misalnya, protein manusia yang disebut APOB, yang membantu mengangkut lipid dalam darah, memiliki dua bentuk berbeda karena penyuntingan. Satu bentuk lebih kecil dari yang lain karena pengeditan menambahkan sinyal stop sebelumnya di mRNA.

5' Capping yaitu menambahkan tutup termetilasi ke "kepala" mRNA. Tutup ini melindungi mRNA agar tidak rusak, dan membantu ribosom mengetahui di mana harus mengikat mRNA.

Poliadenilasi yaitu menambahkan "ekor" ke mRNA. Ekor terdiri dari string As (basa adenin). Ini menandakan akhir dari mRNA. Ini juga

terlibat dalam mengeksport mRNA dari nukleus, dan melindungi mRNA dari enzim yang mungkin memecahnya.



Gambar 3.33 Pemrosesan pra mRNA. mRNA membutuhkan pemrosesan sebelum meninggalkan nukleus

Translasi

Translasi adalah bagian kedua dari dogma sentral biologi molekuler: RNA \rightarrow Protein. Ini adalah proses di mana kode genetik dalam mRNA dibaca untuk membuat protein. Terjemahan diilustrasikan pada Gambar 5.7.4. Setelah mRNA meninggalkan nukleus, ia pindah ke ribosom, yang terdiri dari rRNA dan protein. Ribosom membaca urutan kodon dalam mRNA, dan molekul tRNA membawa asam amino ke ribosom dalam urutan yang benar. Translasi terjadi dalam tiga tahap: Inisiasi, Elongasi dan Terminasi (Gambar 3.34).

Inisiasi

Setelah transkripsi di dalam nukleus, mRNA keluar melalui pori nukleus dan memasuki sitoplasma. Pada daerah pada mRNA yang mengandung tutup termetilasi dan kodon awal, ribosom subunit kecil dan besar berikatan dengan mRNA. Ini kemudian bergabung dengan tRNA yang berisi **antikodon** yang cocok dengan kodon awal pada mRNA. Kelompok molekul ini (mRNA, ribosom, tRNA) disebut **kompleks inisiasi**.

Elongasi (Pemanjangan)

tRNA terus membawa asam amino ke polipeptida yang sedang tumbuh sesuai dengan pasangan basa komplementer antara kodon pada mRNA dan antikodon pada

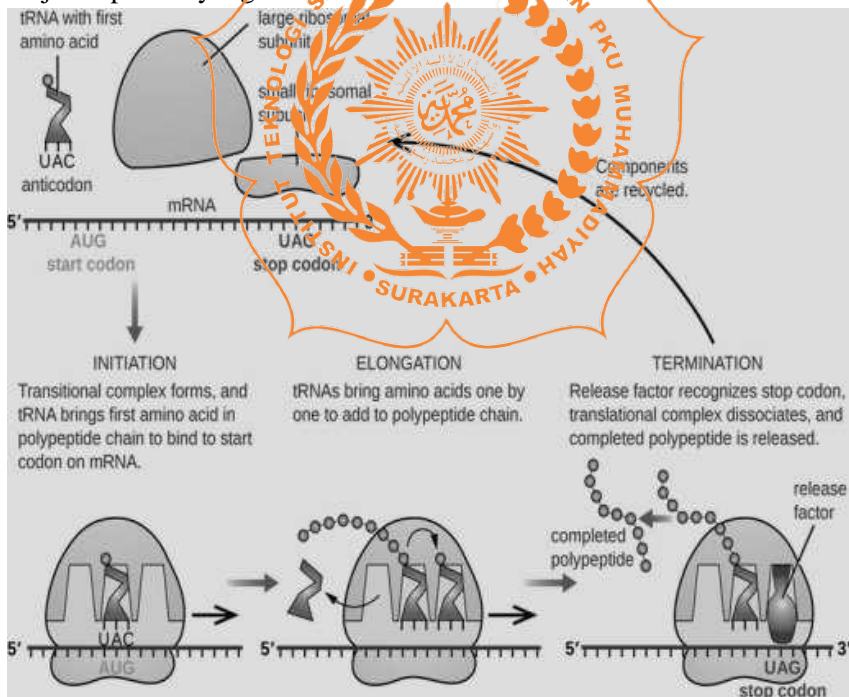
tRNA. Saat tRNA bergerak ke dalam ribosom, asam aminonya ditransfer ke

polipeptida yang sedang tumbuh. Setelah transfer ini selesai, tRNA meninggalkan ribosom, ribosom bergerak panjang satu kodon ke bawah mRNA, dan tRNA baru masuk dengan asam amino yang sesuai. Proses ini berulang dan polipeptida tumbuh..

Terminasi (Penghentian)

Pada akhir pengkodean mRNA terdapat kodon stop yang akan mengakhiri tahap elongasi. Kodon stop tidak meminta tRNA, melainkan untuk jenis protein yang disebut faktor pelepasan, yang akan menyebabkan seluruh kompleks (mRNA, ribosom, tRNA, dan polipeptida) pecah, melepaskan semua komponen.

Setelah rantai polipeptida disintesis, mungkin mengalami proses tambahan. Misalnya, ia mungkin berbentuk terlipat karena interaksi antara asam aminonya. Ini juga dapat mengikat dengan polipeptida lain atau dengan berbagai jenis molekul, seperti lipid atau karbohidrat. Banyak protein berjalan ke aparatus Golgi di dalam sitoplasma untuk dimodifikasi untuk pekerjaan spesifik yang akan mereka lakukan



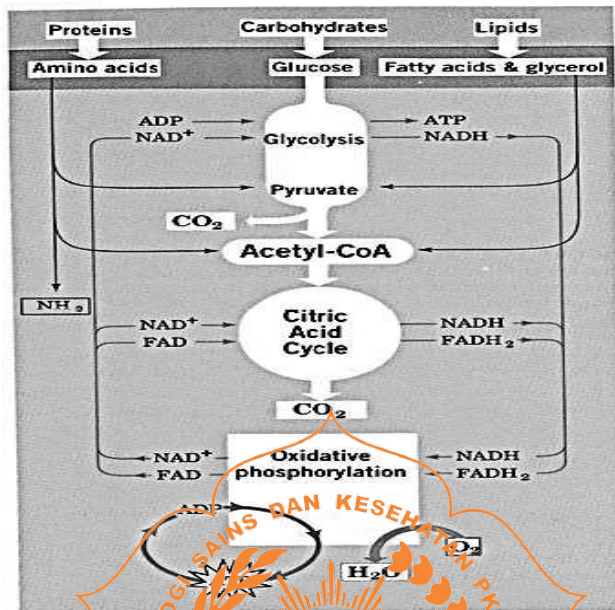
Gambar 3.34 Translasi berlangsung dalam tiga tahap: Inisiasi, Pemanjangan, dan Pemutusan

Siklus Asam Sitrat

Seperti konversi piruvat menjadi asetil KoA, siklus asam sitrat terjadi dalam matriks mitokondria. Hampir semua enzim dalam siklus asam sitrat dapat larut, dengan pengecualian tunggal enzim suksinat dehidrogenase, yang tertanam di membran dalam mitokondria. Tidak seperti glikolisis, siklus asam sitrat adalah loop tertutup: bagian terakhir dari jalur meregenerasi senyawa yang digunakan pada langkah pertama. Delapan langkah siklus adalah serangkaian reaksi redoks, dehidrasi, hidrasi, dan dekarboksilasi yang menghasilkan dua molekul karbon dioksida, satu GTP/ATP, dan bentuk tereduksi NADH dan FADH₂. Ini dianggap sebagai jalur aerobik karena NADH dan FADH₂ yang dihasilkan harus mentransfer elektronnya ke jalur berikutnya dalam sistem, yang akan menggunakan oksigen. Jika transfer ini tidak terjadi, langkah oksidasi dari siklus asam sitrat juga tidak terjadi. Perhatikan bahwa siklus asam sitrat menghasilkan sangat sedikit ATP secara langsung dan tidak secara langsung mengkonsumsi oksigen. Dalam kondisi aerob, produk akhir glikolisis adalah asam piruvat. Selanjutnya langkahnya adalah pembentukan asetil koenzim A (asetil KoA) - langkah ini secara teknis bukan bagian dari siklus asam sitrat, tetapi merupakan hasil dari oksidasi piruvat dari glikolisis, oksidasi asam lemak dan oksidasi asam amino (protein), sehingga dapat dikatakan bahwa asetil-CoA adalah pool dari hasil oksidasi tiga substrat yaitu karbohidrat, lipid dan protein (Gambar 3.35). Gambar 3.35 juga sekaligus menunjukkan peran sentral Asetil KoA dalam metabolisme yaitu siklus asam sitrat, metabolisme perantara (metabolisme asam lemak, Metabolisme karbohidrat, Metabolisme asam amino, Prekursor kolesterol dan hormon steroid), Donor gugus asetil, Kolin: Asetilkolin (neurotransmitter).

Asetil KoA, baik dari glikolisis atau spiral asam lemak, adalah inisiator siklus asam sitrat. Dalam metabolisme karbohidrat, asetil KoA adalah penghubung antara glikolisis dan siklus asam sitrat. Langkah awal dari siklus asam sitrat terjadi ketika senyawa empat karbon (asam oksaloasetat) mengembun dengan asetil CoA (2 karbon) untuk membentuk asam sitrat (6 karbon). Seluruh tujuan dari "putaran" siklus asam sitrat adalah untuk menghasilkan dua karbon molekul dioksida. Reaksi oksidasi umum ini disertai dengan kehilangan hidrogen dan elektron di empat tempat tertentu. Oksidasi ini terhubung ke rantai transpor elektron di mana banyak

ATP diproduksi. Langkah siklus asam sitrat dijelaskan sebagai berikut (Gambar 3.35).



Gambar 3.35 Sumber Asetil-KoA untuk siklus asam sitrat

Langkah 1

Subunit asam asetat dari asetil KoA digabungkan dengan oksaloasetat membentuk molekul sitrat. Asam koenzim A hanya bertindak sebagai pengangkut asetat asam dari satu enzim ke enzim lainnya. Setelah Langkah 1, koenzim dilepaskan oleh hidrolisis sehingga dapat bergabung dengan molekul asam asetat lain untuk memulai siklus Krebs lagi.

Langkah 2

Molekul asam sitrat mengalami isomerisasi. Gugus hidroksil dan sebuah molekul hidrogen dikeluarkan dari struktur sitrat dalam bentuk air. Kedua karbon membentuk ikatan rangkap sampai molekul air ditambahkan kembali. Hanya sekarang, gugus hidroksil dan molekul hidrogen kembali dengan struktur asli molekul sitrat. Dengan demikian, isositrat terbentuk.

Langkah 3

Pada langkah ini, molekul isositrat dioksidasi oleh molekul NAD. NAD molekul direduksi oleh atom hidrogen dan gugus hidroksil. NAD

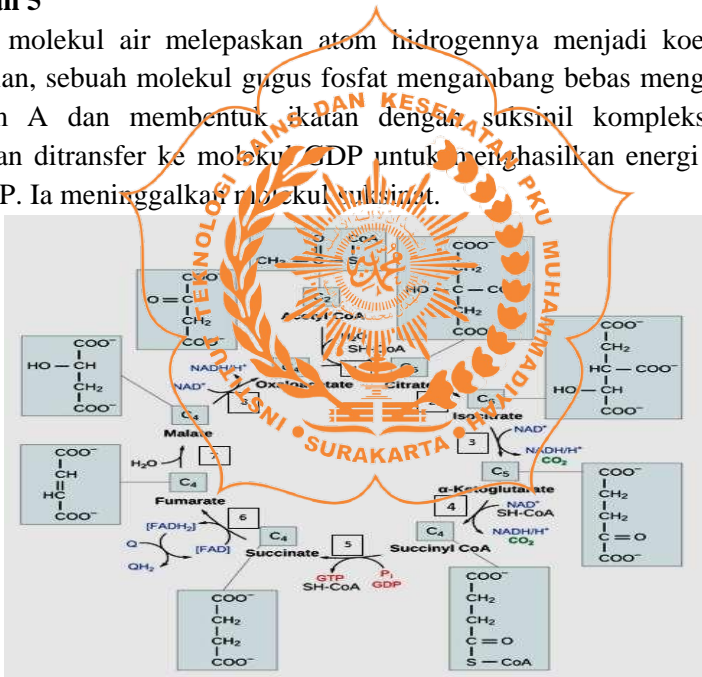
mengikat dengan atom hidrogen dan membawa keluar atom hidrogen lainnya meninggalkan satu gugus karbonil. Struktur ini sangat tidak stabil, sehingga molekul CO₂ dilepaskan menghasilkan alfa-ketoglutarat.

Langkah 4

Pada langkah ini, koenzim A, kembali mengoksidasi molekul alfa-ketoglutarat. Sebuah molekul NAD direduksi lagi untuk membentuk NADH dan pergi dengan hidrogen yang lain. Ketidakstabilan ini menyebabkan gugus karbonil dilepaskan sebagai karbon dioksida dan dan ikatan tioester terbentuk di tempat antara alfa-ketoglutarat dan koenzim A sebelumnya untuk membuat sebuah kompleks molekul suksinil-koenzim.

Langkah 5

Sebuah molekul air melepaskan atom hidrogennya menjadi koenzim A. Kemudian, sebuah molekul gugus fosfat mengambang bebas menggantikan koenzim A dan membentuk ikatan dengan suksinil kompleks. Fosfat kemudian ditransfer ke molekul GDP untuk menghasilkan energi molekul dari GTP. Ia meninggalkan molekul suksinat.



Gambar 3.36 Siklus Asam Sitrat

Langkah 6

Pada langkah ini, suksinat dioksidasi oleh molekul FAD (Flavin adenine dinukleotida). FAD memindahkan dua atom hidrogen dari suksinat dan mentriger ikatan rangkap terbentuk diantara dua atom karbon, sehingga terbentuk fumarat.

Langkah 7

Enzim menambahkan air ke molekul fumarat untuk membentuk malat. Malat dibuat dengan menambahkan satu atom hidrogen ke atom karbon dan kemudian menambahkan satu gugus hidroksil ke karbon di sebelah gugus karbonil terminal.

Langkah 8

Pada langkah terakhir ini, molekul malat dioksidasi oleh molekul NAD. Karbon yang membawa gugus hidroksil tersebut sekarang diubah menjadi gugus karbonil.

Produk akhirnya adalah oksaloasetat yang kemudian dapat bergabung dengan asetil- koenzim A dan mulai siklus Krebs dari awal lagi.

3. Metabolisme Lipid

Metabolisme lipid atau lemak dalam tubuh terjadi dalam hati /hepar dilakukan oleh lipase yang terdapat pada getah usus dan getah pankreas, dengan pH optimum 7,5– 8 lipid yang kita peroleh sebagai sumber energi utamanya adalah dari lipid netral, yaitu trigliserida (ester antara gliserol dengan 3 asam lemak). Sebagai rangkasan, hasil dari pencernaan lipid adalah asam lemak dan gliserol, selain itu, ada juga yang masih berupa monogliserid. Karena larut dalam air, gliserol. Pada topik metabolisme lipid ini akan dibahas sintesis dan metabolisme lipid.

Sintesis lipid

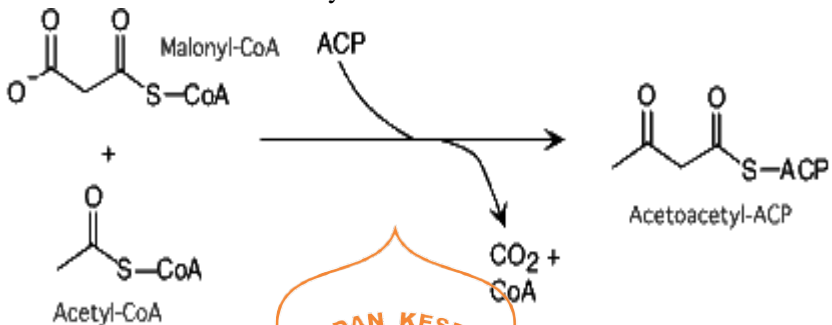
Sintesis lipid terdiri dari dua fase, yaitu:

- 1) Sintesis asam lemak di mana rantai alkil panjang dirakit menggunakan asetil-KoA sebagai substrat.
- 2) Perakitan lipid dengan menggabungkan, sn-gliserol-3-fosfat, asam lemak jadi dan gugus kepala polar.

Sintesis asam lemak

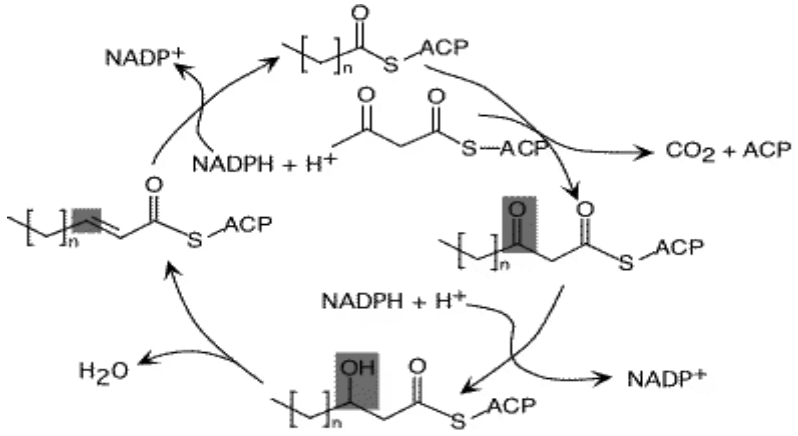
Sintesis asam lemak terjadi di sitoplasma dan melibatkan inisiasi sintesis dengan pembentukan asetoasetil-ACP dan kemudian siklus perpanjangan di mana 2 unit karbon berturut-turut ditambahkan ke rantai yang sedang tumbuh. Protein pembawa asil (ACP) berfungsi sebagai pendamping untuk sintesis asam lemak. Rantai asam lemak yang tumbuh

secara kovalen terikat pada ACP selama seluruh sintesis asam lemak dan hanya meninggalkan protein ketika terikat pada tulang punggung gliserol dari lipid pembentuk. ACP adalah salah satu protein paling melimpah di sel bakteri (60.000 molekul per sel E.Coli) yang masuk akal mengingat jumlah lipid yang harus disintesis untuk membuat seluruh membran sel. Pembentukan asetoasetil-ACP dapat dikatalisis oleh sejumlah enzim, tetapi dalam semua kasus substrat awalnya adalah asetil-KoA.



Gambar 3.37 Sintesis asetoasetil-ACP dari CoA.

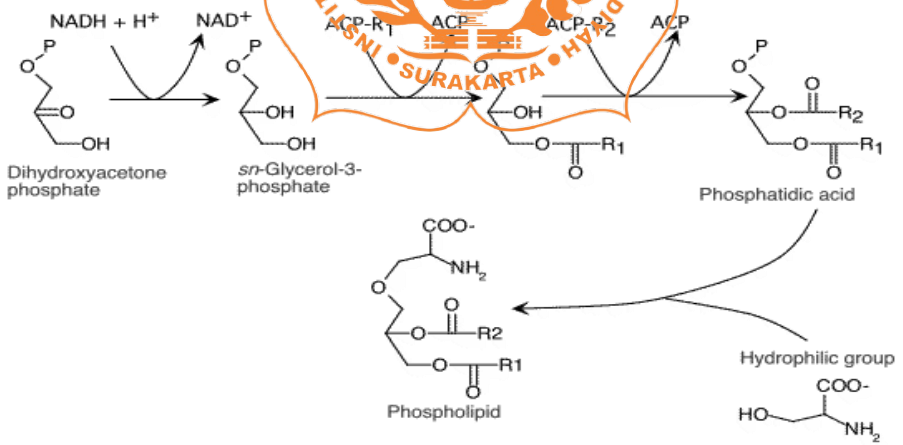
Setelah terbentuk, asetoasetil-ACP memasuki siklus pemanjangan untuk sintesis asam lemak. Siklus ini adalah kebalikan dari b-oksidasi asam lemak yang dibahas sebelumnya. Langkah pertama dalam siklus pemanjangan adalah kondensasi malonil-KoA dengan rantai asetoasetil-ACP yang sedang tumbuh. Ini menambahkan dua karbon ke rantai. Tiga reaksi berikutnya menggunakan 2 NADPH untuk mereduksi b-keton (merah pada gambar) dan menghasilkan molekul asil-ACP dua karbon lebih panjang dari substrat aslinya. Molekul asil-ACP berlanjut melalui siklus sampai panjang rantai yang sesuai tercapai. Pada E. coli rantai asam lemak dalam lipid memiliki panjang 12-20 karbon. Panjang rantai asam lemak dan jumlah ikatan rangkap (tidak jenuh) tergantung pada suhu tempat bakteri tumbuh. Membran harus tetap cair. Menggunakan asam lemak rantai pendek dengan tingkat ketidakjenuhan yang lebih tinggi meningkatkan fluiditas membran. Dengan meningkatnya suhu, rantai asam lemak yang lebih panjang dengan ikatan rangkap yang lebih sedikit akan lebih banyak terdapat di membran.



Gambar 3.38 Siklus pemanjangan biosintesis asam lemak

Perakitan Lipid

Enzim-enzim sintesis fosfolipid terikat pada bagian dalam membran sitoplasma. Tulang punggung gliserol dari lipid bakteri berasal dari dihidroksiaseton fosfat (suatu metabolit sentral dalam glikolisis). Ini direduksi menjadi sn-gliserol 3-fosfat menggunakan NADH. Pada langkah berikutnya asam lemak ditransfer dari asil-ACP ke sn-gliserol 3-fosfat untuk membentuk asam fosfatidat. Akhirnya, bagian hidrofilik dari lipid ditambahkan. Salah satu lipid yang paling umum terbentuk (fosfatidil serin) ditunjukkan pada gambar di bawah ini:



Gambar 3.39 Perakitan Lipid.

Pencernaan Lipid

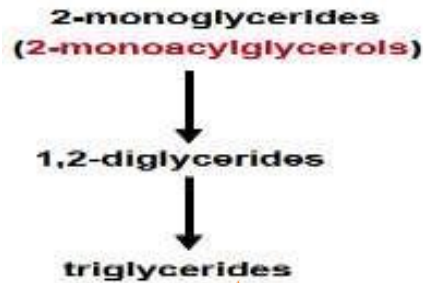
Emulsifikasi Lipid

Asam lemak dapat dibebaskan dengan hidrolisis sederhana dari ikatan ester dalam trigliserida, tetapi ketidaklarutan trigliserida menimbulkan masalah; pencernaan terjadi setelah dispersi lemak makanan menjadi partikel kecil dengan paparan yang cukup luas permukaan untuk serangan cepat oleh enzim pencernaan. Ini dicapai dengan tindakan deterjen dan pencampuran mekanis, dengan efek deterjen dipasok oleh beberapa komponen, baik dalam makanan dan cairan pencernaan, tetapi terutama oleh lemak yang dicerna sebagian (lemak). sabun asam dan monasilgliserol) dan oleh garam empedu.

Garam empedu seperti asam kolat mengandung sisi hidrofobik dan sisi hidrofilik, sehingga memungkinkan garam empedu larut pada antarmuka minyak-air, dengan permukaan hidrofobik dalam kontak dengan fase nonpolar dan permukaan hidrofilik di media air. Tindakan deterjen ini mengemulsi lemak dan menghasilkan misel campuran, yang memungkinkan serangan oleh enzim pencernaan yang larut dalam air dan memfasilitasi penyerapan lipid melalui mukosa usus. Mixed Micelles juga berfungsi sebagai kendaraan transportasi untuk lipid yang kurang larut dalam air dibandingkan asam lemak, seperti kolesterol atau vitamin A, D, E, dan K yang larut dalam lemak. Dengan demikian, penyerapan lipid yang efisien tergantung pada: adanya asam empedu yang cukup untuk melarutkan lipid yang tertelan.

Emulsifikasi lemak membuat menjadikan lemak rentan terhadap hidrolisis oleh enzim yang disekresikan oleh pankreas. Enzim yang paling penting yang terlibat adalah pankreas lipase. Lipase pankreas hampir spesifik untuk hidrolisis ikatan ester primer, ikatan ester 1 atau 3, tetapi bukan ikatan pada posisi 2 pusat (Gambar 38). Sebagai hasil dari konversi ini, 2- monogliserida (2-monoasilgliserol) adalah produk akhir utama dari pencernaan trigliserida. Kurang dari 10% trigliserida tetap tidak terhidrolisis di usus.

trigliserida, fosfolipid, ester kolesterol, dan kolesterol, muncul dalam bentuk kilomikron yang disintesis. (2-monoasilgliserol)1,2-digliseridatrigliserida yang mengalir ke pembuluh limfatik di daerah perut dan kemudian ke darah sistemik (Gambar 3.40)



Gambar 3.41 Sintesis ulang Trigliserida di mukosa usus

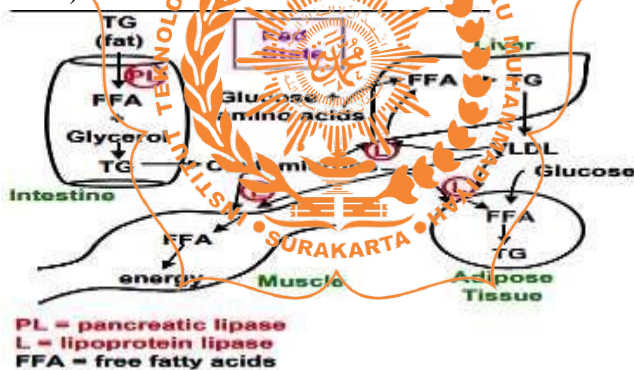
Pencernaan dan Penyerapan Lipid terdiri dari lima poin berikut

- 1) Garam empedu membantu dalam pencernaan lemak, kolesterol dan vitamin yang larut dalam lemak dengan membentuk misel campuran yang melarutkan lemak dan membuatnya dapat diakses oleh enzim pencernaan.
- 2) Adanya asam lemak bebas di duodenum menyebabkan pelepasan hormon peptida pankenzimin-cholelistokinin yang menyebabkan kandung empedu mengeluarkan asam empedu dan pankreas melepaskan lipase pankreas.
- 3) Lipase pankreas menghidrolisis trigliserida (triasilgliserol) menjadi asam lemak bebas dan 2- monogliserida yang diserap oleh sel mukosa usus.
- 4) Asam lemak rantai pendek (<C12) masuk ke vena porta dan diangkut langsung ke hati.
- 5) Semua asam lemak lainnya diesterifikasi ulang dengan 2-monogliserida untuk membentuk trigliserida yang digabungkan ke dalam partikel lipoprotein yang disebut kilomikron yang masuk ke pembuluh limfatik.

Metabolisme Asam Lemak

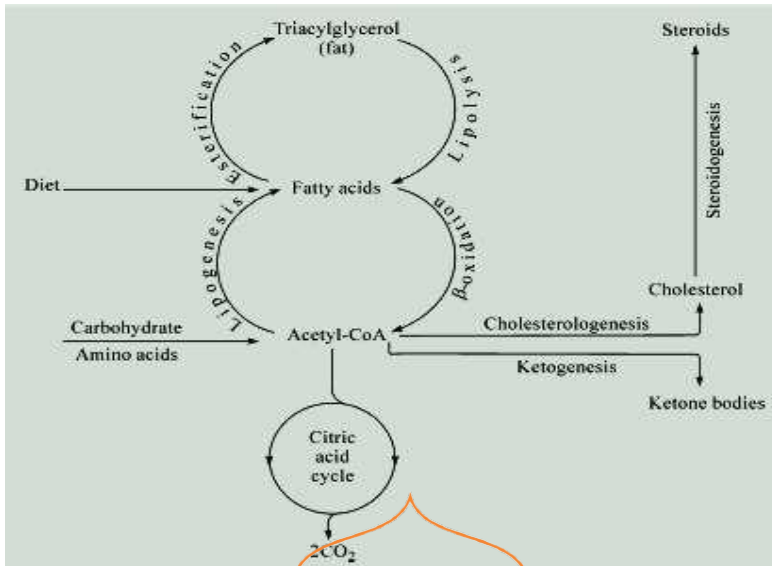
Secara umum metabolisme lemak terdiri dari beberapa tahap yaitu (Gambar 3.41)

- 1) Lemak makanan (trigliserida) dihidrolisis menjadi asam lemak bebas dan gliserol (sebenarnya monoasilgliserol) di usus oleh lipase pankreas (PL).
- 2) Asam lemak rantai pendek dapat langsung masuk ke sirkulasi, tetapi sebagian besar asam lemak diresterifikasi dengan gliserol di sel epitel usus. Trigliserida yang dihasilkan memasuki sirkulasi sebagai partikel lipoprotein yang disebut kilomikron melalui sistem limfatik.
- 3) Trigliserida dalam kilomikron dapat dibersihkan oleh lipoprotein lipase (L) pada permukaan endotel kapiler. Asam lemak yang dihasilkan dapat:
 - a) Disimpan sebagai lemak di jaringan adiposa (Catatan: Trigliserida (lemak) juga dapat dibuat dari kelebihan glukosa dalam keadaan makan).
 - b) Digunakan untuk energi di setiap jaringan dengan mitokondria dan suplai O₂ yang cukup (Catatan: Sebagian besar jaringan akan mengandalkan glukosa sebagai sumber energi utama mereka dalam keadaan makan. Pengecualian akan melatih otot) dan
 - c) Diresterifikasi menjadi trigliserida di hati dan diekspor sebagai lipoprotein yang disebut VLDL. (Catatan: Trigliserida dan VLDL juga dapat disintesis dari kelebihan glukosa dan asam amino di hati selama keadaan makan (Gambar 3.41))



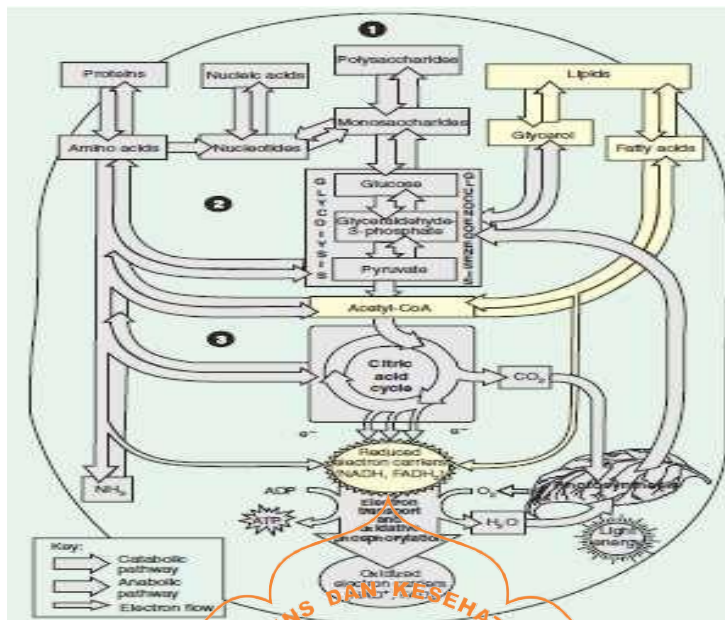
Gambar 3.42 Gambaran Umum Metabolisme Asam Lemak

Lipid yang memiliki signifikansi metabolik dalam organisme mamalia termasuk triasilgliserol (= trigliserida, lemak netral), fosfolipid dan steroid, bersama dengan produk metabolismenya seperti asam lemak rantai panjang, gliserol dan badan keton. Sebuah gambaran hubungan metabolisme mereka dan hubungan dengan metabolisme karbohidrat digambarkan dalam Gambar 3.42.



Gambar 3.43 Tinjauan tentang jalur utama metabolisme lipid

Di lain kata, lemak adalah senyawa yang kurang teroksidasi sepenuhnya untuk memulai dan karena itu dapat teroksidasi lebih lanjut dan menghasilkan lebih banyak energi. Selanjutnya, triasilgliserol sangat nonpolar dan karenanya disimpan dalam bentuk hampir anhidrat, sedangkan karbohidrat dan protein jauh lebih banyak polar dan lebih terhidrasi. Tinjauan metabolisme perantara dengan mekanisme khusus pada asam lemak dan trigliserida diberikan pada Gambar 3.43.



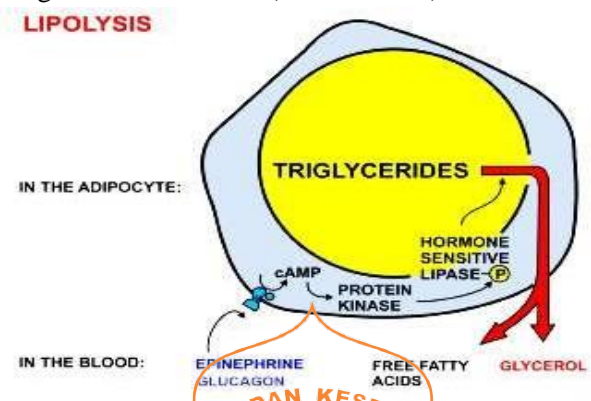
Gambar 3.44 Gambaran metabolisme perantara dengan asam lemak dan Trigliserida

Faktanya, satu gram glikogen kering (karbohidrat) mengikat sekitar 2 gram air. Akibatnya, satu gram lemak hampir anhidrat menyimpan lebih dari 6 kali lipat energi sebagai asam lemak terhidrasi, yang merupakan alasan bahwa triasilgliserol, bukan glikogen, dipilih dalam evolusi sebagai reservoir energi utama. Seorang pria normal dengan berat 70 kg, memiliki cadangan bahan bakar 10.000 kkal dalam triasilgliserol, 25.000 kkal dalam protein (kebanyakan dalam otot), 600 kkal dalam glikogen dan 40 kkal dalam glukosa. Seperti disebutkan, triasilgliserol merupakan sekitar 11 kg dari total berat badan. Jika jumlah energi ini disimpan dalam glikogen, totalnya berat badan akan menjadi lebih besar dari 55 kg.

Mobilisasi Triasilgliserol

Sumber energi yang disukai tubuh adalah karbohidrat. Namun, penyimpanan karbohidrat di dalam tubuh (glikogen) adalah habis dalam beberapa jam. Setelah itu, lipid menjadi sumber energi berikutnya. Ketika penyimpanan glikogen tubuh habis, produksi hormon tertentu merangsang hidrolisis lipid. Lipolisis adalah jalur metabolisme yang dikatalisis oleh

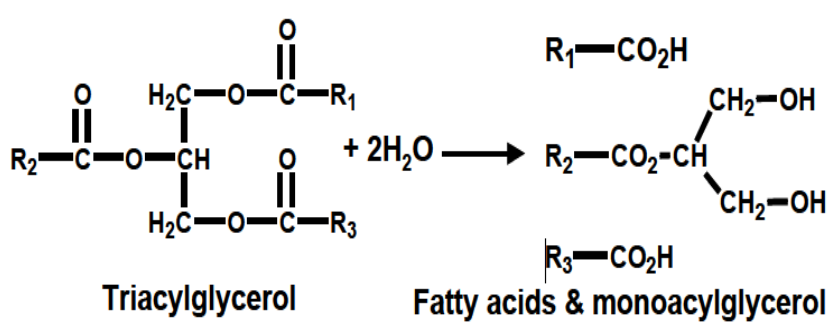
lipase melalui mana trigliserida lipid dihidrolisis menjadi gliserol dan tiga asam lemak. Biasanya terjadi pada adiposit lemak, sebagai respons epinefrin yang tinggi dan kadar insulin yang rendah dalam darah. Asam lemak bebas dan gliserol kemudian dilepaskan ke dalam darah. Ini proses ini disebut mobilisasi triasilgliserol atau lemak (Gambar 3.44).



Gambar 3.45 Mobilisasi gliserol

Metabolisme Gliserol

Gliserol juga memasuki aliran darah dan diserap oleh hati atau ginjal di mana ia diubah menjadi gliserol 3-fosfat oleh enzim gliserol kinase, dan gliserol 3-fosfat yang dihasilkan dioksidasi menjadi dihidroksiaseton fosfat oleh enzim gliserol-3-fosfat dehidrogenase. Enzim glikolitik triosa fosfat isomerase mengubah dihidroksiaseton fosfat menjadi gliseraldehid 3-fosfat, yang dioksidasi melalui glikolisis atau diubah menjadi glukosa melalui glukoneogenesis (Gambar 3.45).



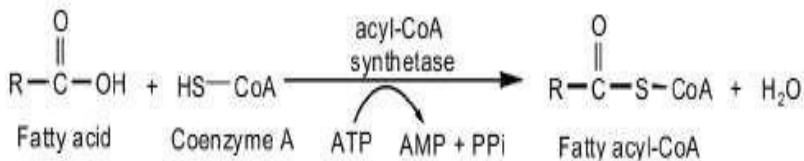
Gambar 3.46 Metabolisme Gliserol

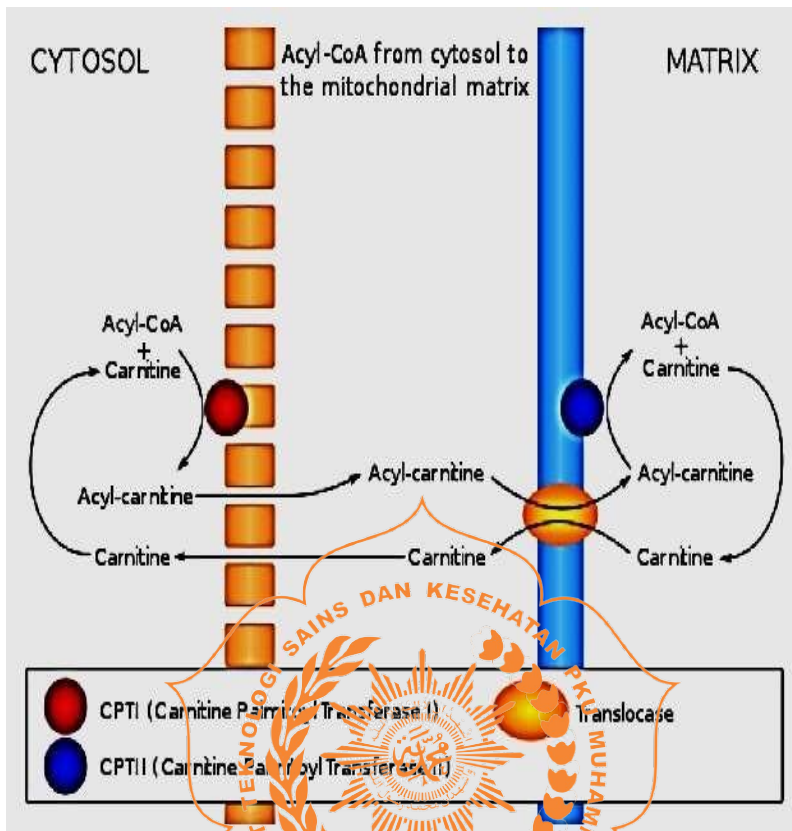
Oksidasi asam lemak

Seperti glukosa, asam lemak yang dilepaskan dalam pencernaan trigliserida dan lipid lainnya dipecah secara berurutan reaksi disertai dengan pelepasan bertahap energi yang dapat digunakan. Beberapa dari reaksi ini bersifat oksidatif dan membutuhkan nikotinamida adenin dinukleotida (NAD) dan flavin adenin dinukleotida (FAD). Enzim yang berperan dalam katabolisme asam lemak adalah terletak di mitokondria, bersama dengan enzim siklus asam sitrat, rantai transpor elektron, dan oksidatif fosforilasi. Lokalisasi enzim dalam mitokondria ini sangat penting karena memfasilitasi efisiensi pemanfaatan energi yang tersimpan dalam asam lemak dan molekul lain.

Oksidasi asam lemak dimulai pada membran luar mitokondria. Ada asam lemak, yang seperti karbohidrat relatif inert, pertama-tama harus diaktifkan dengan konversi menjadi asam lemak ber energi tinggi dari koenzim A yang disebut fatty acyl-coenzyme A (CoA). Aktivasi dikatalisis oleh asil-CoA sintetase. Untuk setiap molekul asam lemak yang diaktifkan, satu molekul koenzim A dan satu molekul adenosin trifosfat (ATP) digunakan, sama dengan pemanfaatan bersih dari dua ikatan berenergi tinggi dalam satu molekul ATP yang karenanya diubah menjadi adenosin monofosfat [AMP] daripada adenosin difosfat [ADP]:adenosin difosfat [ADP]):

Fatty acyl-coenzyme A (CoA) berdifusi ke membran mitokondria bagian dalam, di mana ia bergabung dengan molekul pembawa yang dikenal sebagai **karnitin**. dalam reaksi yang dikatalisis oleh karnitin asiltransferase. Turunan asil-karnitin diangkut ke dalam matriks mitokondria dan diubah kembali menjadi asil-CoA lemak. Karnitin adalah derivatif asam amino yang disintesis dari metionin dan lisin.





Gambar 3.47 Peran karnitin dalam pengangkutan Asil-KoA dari sitosol ke matriks mitokondria

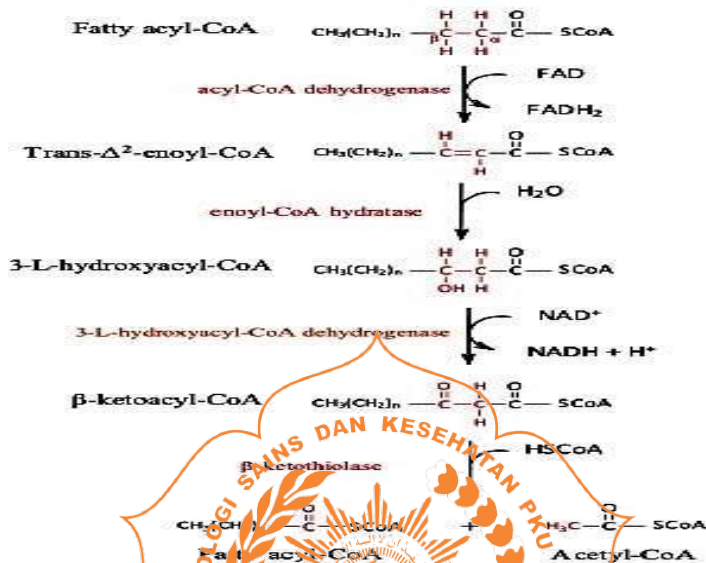
Langkah-langkah dalam β -Oksidasi Asam Lemak

Oksidasi lebih lanjut dari fatty acyl-CoA terjadi dalam matriks mitokondria melalui urutan empat reaksi yang dikenal secara kolektif sebagai β -oksidasi karena β - karbon mengalami oksidasi berturut-turut dalam penghilangan progresif dua atom karbon dari -ujung karboksil dari fatty acyl-CoA (Gambar 3.47).

Langkah pertama dalam katabolisme asam lemak adalah pembentukan alkena dalam reaksi oksidasi yang dikatalisis oleh asil-KoA dehidrogenase. Dalam reaksi ini, koenzim FAD menerima dua atom hidrogen dari asil-KoA, satu dari α -karbon dan satu dari β -karbon, membentuk flavin adenine dinucleotide (FADH) tereduksi.

FADH dioksidasi kembali menjadi FAD melalui rantai transpor

elektron yang memasok energi untuk membentuk 1,5-2 molekul ATP. Selanjutnya, trans-alkena dihidrasi untuk membentuk alkohol sekunder dalam reaksi yang dikatalisis oleh enoil- KoA hidratase. Bentuk enzim hanya L-isomer.



Gambar 3.48 Oksidasi Asam Lemak. Asil-KoA lemak yang terbentuk pada langkahterakhir menjadi substrat untuk langkah pertama pada langkah berikutnya

Alkohol sekunder kemudian dioksidasi menjadi keton oleh -hidroksiasil-KoA dehidrogenase, dengan NAD bertindak sebagai agen pengoksidasi. Reoksidasi setiap molekul NADH menjadi NAD oleh rantai transpor elektron menghasilkan 2,5-3 molekul ATP. Reaksi terakhir adalah pembelahan -ketoasil-KoA oleh molekul koenzim.

A. Produknya adalah asetil-KoA dan fatty acyl CoA yang telah diperpendek oleh dua atom karbon. Reaksi dikatalisis oleh tiolase.

Langkah oksidasi beta asam lemak secara ringkas adalah sebagai berikut

- 1) Asil lemak yang telah masuk mitokondria kemudian akan menjalani Beta Oksidasi, dengan langkah-langkah sebagai berikut.
- 2) Asil lemak-KoA akan diubah menjadi enoil-KoA oleh enzim asil-KoA dehidrogenase

- 3) Enoil-KoA kemudian diubah menjadi hidroksiasil-KoA oleh enzim enoil-KoA hidratase
- 4) Hidroksiasil-KoA diubah menjadi ketoasil-KoA oleh enzim hidroksiasil-KoA dehidrogenase
- 5) Ketoasil-KoA kemudian akan dipotong menjadi asetil-KoA dan sisa asam lemak. Asetil-KoA akan lepas dan masuk siklus krebs untuk menghasilkan energi, sedangkan sisa asam lemak akan mengulangi reaksi dari awal agar dapat menghasilkan asetil-KoA lainnya.



Jumlah ATP yang diperoleh dari oksidasi asam lemak tergantung pada ukuran asam lemak yang dioksidasi. Untuk tujuan kita di sini kita akan mempelajari asam palmitat, asam lemak jenuh dengan 16 atom karbon, sebagai asam lemak khas dalam makanan manusia. Menghitung hasil energi menyediakan model untuk menentukan hasil ATP dari semua asam lemak lainnya. Pemecatan oleh organisme 1 mol asam palmitat membutuhkan 1 mol ATP (untuk aktivasi) dan membentuk 8 mol asetil-KoA. Ingat dari metabolisme karbohidrat bahwa setiap mol asetil-KoA yang dimetabolisme oleh siklus asam sitrat menghasilkan 12 mol ATP. Degradasi lengkap 1 mol asam palmitat membutuhkan reaksi β -oksidasi yang harus diulang tujuh kali. Jadi, 7 mol NADH dan 7 mol FADH₂ dihasilkan. Reoksidasi senyawa ini melalui respirasi menghasilkan 3 dan 2 mol ATP, masing-masing. Perhitungan energi dapat diringkas sebagaimana pada Tabel 3.3.

Tabel 3.3 Perhitungan energi hasil oksidasi beta asam lemak

Sumber	ATP dihasilkan
1 mol ATP dipecah menjadi AMP dan 2P	- 2 ATP
8 mol asetil-KoA yang terbentuk (8×12 ATP)	96 ATP
7 mol FADH yang terbentuk (7×2)	14 ATP
7 mol NADH yang terbentuk (7×3)	21 ATP
Jumlah	129 ATP

β -oksidasi diulang berapa kali untuk asam lemak yang mengandung n atom karbon adalah $n/2 - 1$ karena putaran terakhir menghasilkan dua molekul asetil-KoA. Pembakaran 1 mol asam palmitat melepaskan sejumlah besar energi:



Persentase energi ini yang disimpan oleh sel dalam bentuk ATP adalah sebagai berikut: Persentase energi ini yang disimpan oleh sel dalam bentuk ATP adalah sebagai berikut:

Hemat energi

$$\frac{(129 \text{ ATP} \times 7,4 \text{ kkal/ATP})}{2.340 \text{ kcal}} \times 100 = 41\%$$

Total energi yang tersedia 2.340 kcal

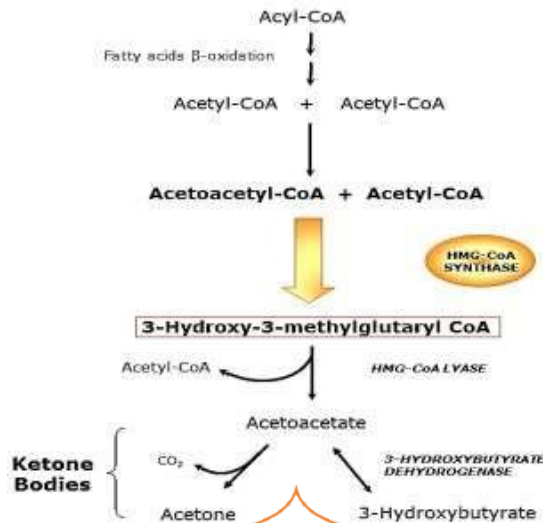
Dalam hal mol reaktan, efisiensi metabolisme asam lemak sebanding dengan metabolisme karbohidrat, yang kita hitung menjadi 42%. Namun, dalam hal gram, ada perbedaan besar antara energi yang dapat dihasilkan per gram glukosa dan per gram asam lemak. Dalam modul metabolisme karbohidrat, di tentukan bahwa oksidasi 1 mol glukosa menghasilkan 38 mol ATP, yaitu $38 \times 7,4 \text{ kkal/mol ATP} = 281,2 \text{ kkal}$. Itu adalah jumlah energi yang dihasilkan oleh 1 mol, atau 180 g glukosa. Dengan kata lain, 1 gram glukosa menghasilkan energi 1,56 kkal (1,56/g glukosa). Untuk asam lemak, seperti asam palmitat, mampu menghasilkan 129 ATP mol per mol asam palmitat, yaitu $129 \times 7,4 \text{ kkal/mol ATP} = 954,6 \text{ kkal}$. Satu mol asam palmitat sama dengan 256 gram. Oleh karena itu,

oksidasi lengkap asam palmitat menghasilkan 3,72 kkal/g asam palmitat, yang lebih dari dua kali jumlah energi yang diperoleh per mol glukosa.

Fakta bahwa atom karbon dalam asam lemak lebih tereduksi daripada atom karbon dalam glukosa menjelaskan perbedaan jumlah energi yang dihasilkan oleh oksidasi mereka. Fakta menarik oksidasi asam lemak juga menghasilkan air dalam jumlah besar. Air inilah yang menopang burung dan hewan yang bermigrasi (seperti unta) untuk waktu yang lama.

Badan Keton

Di hati, sebagian besar asetil-KoA yang diperoleh dari oksidasi asam lemak dioksidasi oleh siklus asam sitrat. Namun, di bawah tertentu kondisi metabolik seperti kelaparan atau diabetes mellitus, laju oksidasi asam lemak meningkat untuk menyediakan energi. Ini mengarah menyebabkan peningkatan konsentrasi asetil-KoA. Peningkatan asetil-KoA tidak dapat dioksidasi oleh siklus asam sitrat karena penurunan konsentrasi oksaloasetat, yang dialihkan ke sintesis glukosa. Oleh karena itu, beberapa asetil-KoA digunakan untuk mensintesis sekelompok senyawa yang dikenal sebagai badan keton: asetoasetat, β -hidroksibutirat, dan aseton. Dua molekul asetil-KoA bergabung, dalam kebalikan dari langkah terakhir β -oksidasi, untuk menghasilkan asetoasetil-KoA. Asetoasetil-KoA bereaksi dengan molekul lain dari asetil-KoA dan air untuk membentuk β -hydroxy- β -methylglutaryl-CoA, yang kemudian dipecah menjadi asetoasetat dan asetil-KoA. Sebagian besar asetoasetat direduksi menjadi β -hidroksibutirat, sementara sejumlah kecil didekarboksilasi menjadi karbon dioksida dan aseton. Pembentukan badan keton dapat dilihat pada (Gambar 3.49).



Gambar 3.49 Jalur sintesis badan keton

Asetoasetat dan β -hidroksibutirat yang disintesis oleh hati dilepaskan ke dalam darah untuk digunakan sebagai bahan bakar diubah kembali menjadi asetil (CoA) oleh jaringan lain, terutama ginjal dan jantung. Jadi, selama kelaparan berkepanjangan, keton tubuh menyediakan sekitar 70% dari kebutuhan energi otak. Dalam kondisi normal, ginjal mengekskresikan sekitar 20 mg badan keton setiap hari, dan kadar dalam darah dipertahankan sekitar 1 mg badan keton per 100 mL darah.

Gangguan metabolisme lipid

Gangguan metabolisme lipid adalah penyakit di mana masalah terjadi dalam menghancurkan atau mensintesis lemak (atau zat seperti lemak). Gangguan metabolisme lipid dikaitkan dengan peningkatan konsentrasi lipid plasma dalam darah seperti kolesterol LDL, VLDL, dan trigliserida yang paling sering menyebabkan penyakit kardiovaskular. Sebagian besar waktu gangguan ini turun temurun, yang berarti itu adalah kondisi yang diturunkan dari orang tua ke anak melalui gen mereka. Penyakit Gaucher (tipe I, II, dan III), penyakit Niemann-Pick, penyakit Tay-Sachs, dan penyakit Fabry adalah semua penyakit di mana mereka yang menderita dapat memiliki gangguan metabolisme lipid tubuh mereka. Penyakit yang lebih jarang mengenai gangguan metabolisme lipid adalah sitosterolemia, Penyakit Wolman, penyakit Refsum, dan xanthomatosis

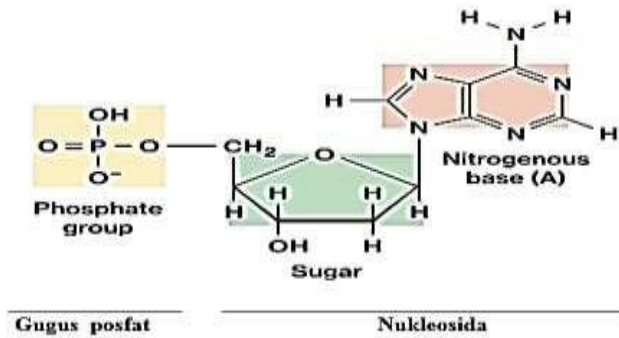
serebrotendinous.

Dalam kelaparan, diabetes mellitus, dan kondisi fisiologis tertentu lainnya di mana sel-sel tidak menerima jumlah yang cukup dari karbohidrat, laju pembentukan badan keton di hati meningkat lebih lanjut, ke tingkat yang jauh lebih tinggi daripada yang dapat digunakan oleh jaringan lain. Badan keton berlebih menumpuk di darah dan urin, suatu kondisi yang disebut sebagai ketosis. Ketika aseton di darah mencapai paru-paru, volatilitasnya menyebabkannya dikeluarkan dalam napas. Bau manis aseton, karakteristik ketosis, adalah sering terlihat pada napas pasien diabetes parah.

Karena dua dari tiga jenis badan keton adalah asam lemah, kehadirannya dalam darah dalam jumlah yang berlebihan menguasainya buffer darah dan menyebabkan penurunan pH darah (menjadi 6,9 dari nilai normal 7,4). Penurunan pH ini menyebabkan kondisi yang disebut asidosis. Salah satu akibat asidosis adalah penurunan kemampuan hemoglobin untuk mengangkut oksigen di dalam darah. Pada asidosis sedang hingga berat, pernapasan menjadi sesak dan sangat nyeri. Tubuh juga kehilangan cairan dan menjadidehidrasi karena ginjal berusaha untuk membuang asam dengan menghilangkan sejumlah besar air. Pasokan oksigen berkurang dan dehidrasi menyebabkan depresi, bahkan asidosis ringan menyebabkan kelesuan, kehilangan nafsu makan, dan perasaan lelah. Tidak diobati pasien dapat mengalami koma. Pada saat itu, pengobatan segera diperlukan jika nyawa orang tersebut ingin diselamatkan.

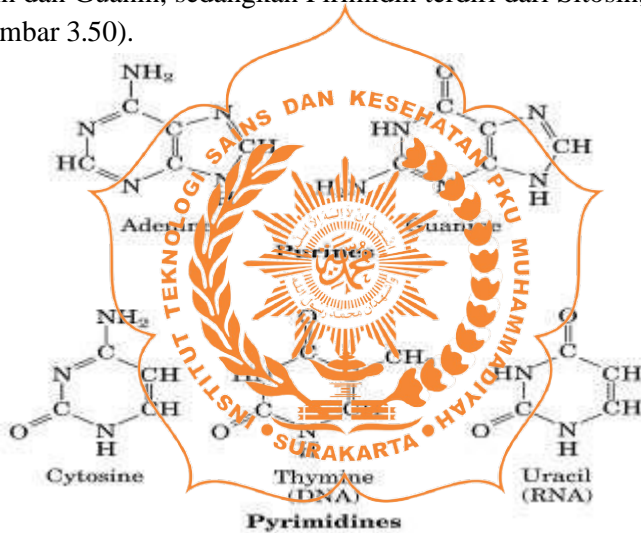
4. Metabolisme Asam Nukleat

Nukleotida adalah molekul organik yang berfungsi sebagai unit monomer untuk membentuk polimer asam nukleat asam deoksiribonukleat (DNA) dan asam ribonukleat (RNA), keduanya merupakan biomolekul penting dalam semua bentuk kehidupan di Bumi. Nukleotida adalah bahan penyusun asam nukleat; nukleotida terdiri dari tiga molekul subunit: Basa nitrogen (juga dikenal sebagai nukleobasa), gula lima karbon (ribosa atau deoksiribosa), dan setidaknya satu gugus fosfat (Gambar 3.49). Nukleosida adalah basa nitrogen dan gula 5-karbon. Jadi nukleosida ditambah gugus fosfat menghasilkan nukleotida.



Gambar 3.50 Molekul Nukleotida terdiri dari Nukleosida dan gugus posfat

Basa nitrogen penyusun nukleotida yaitu Purin dan Pirimidin. Purin terdiri dari Adenin dan Guanin, sedangkan Pirimidin terdiri dari Sitosin, Timin dan Urasil (Gambar 3.50).

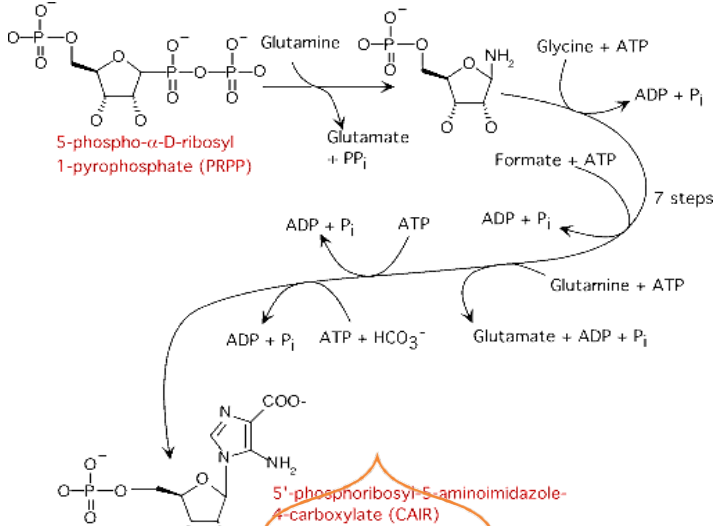


Gambar 3.51 Basa Purin dan Pirimidin

Sintesis Asam Nukleotida

Biosintesis nukleotida berada di bawah kontrol regulasi yang ketat di dalam sel. Organisme perlu membuat jumlah yang tepat dari setiap basa; jika terlalu banyak yang dibuat, energi yang terbuang, jika terlalu sedikit, replikasi DNA dan metabolisme sel terhenti. Juga, sel peka terhadap keberadaan nukleotida sebelum dibuat di lingkungannya dan akan mengatur jalur sintesis *de novo* mereka untuk menggunakan apa yang sudah ada di sekitarnya. Bakteri mampu mengonversi purin (adenin dan guanin) dan

Sintesis 5'-phosphoribosyl-5-aminoimidazole-4-carboxate (CAIR)

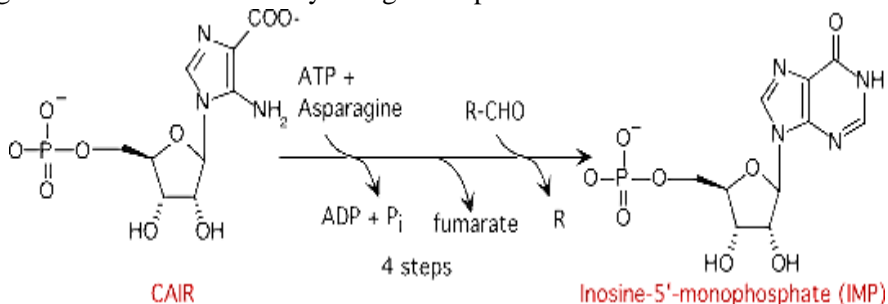


Gambar 3.53 Sintesis (5'-phosphoribosyl-5-aminoimidazole-4-carboxate)

Cair dari PRPP

Ada langkah alternatif untuk penambahan format pada nukleotida yang sedang tumbuh yang menggunakan tetrahidrofolat dan tidak memerlukan ATP.

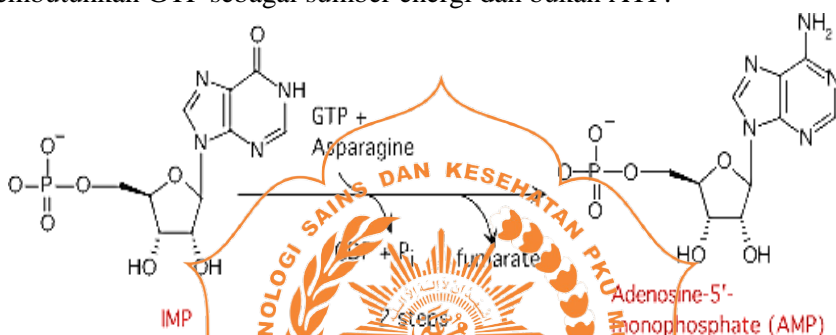
Dalam rangkaian reaksi berikutnya, cincin purin beranggota 6 ditambahkan ke CAIR menciptakan Inosin 5'-monofosfat (IMP). Ini membutuhkan ATP tambahan dengan anggota cincin yang berasal dari aspartat dan tetrahidrofolat. IMP adalah purin - bandingan adenosin atau guanin dan terlihat keduanya sangat mirip.



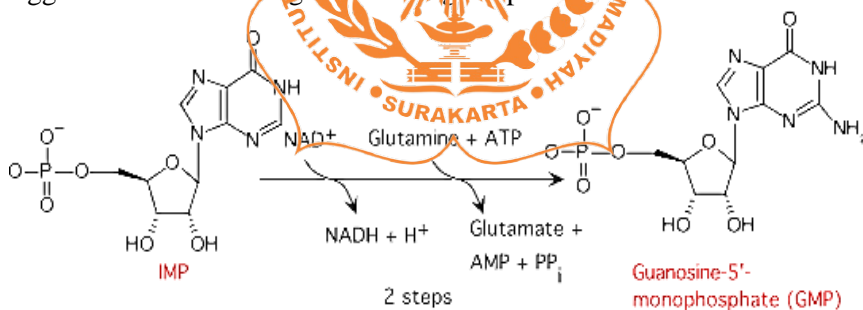
Gambar 3.54 Sintesis IMP

Sintesis Guanin

Sintesis guanin atau adenin melibatkan penambahan gugus amino pada tempat yang sesuai. Untuk membentuk guanine monophosphate (GMP), IMP pertama-tama dioksidasi menjadi xanthosine monophosphate. Ini menambahkan gugus keton (lihat gambar) yang diserang oleh amonia pada glutamin dalam reaksi berikutnya yang menghasilkan GMP. Cost untuk sel adalah satu ATP. Dalam sintesis adenosin monofosfat (AMP), IMP pertama bergabung dengan aspartat dan pada reaksi kedua kombinasi tersebut dipecah menjadi fumarat dan AMP. Cost untuk sel adalah satu GTP. Sangat menarik untuk dicatat bahwa sintesis ATP dari IMP membutuhkan GTP sebagai sumber energi dan bukan ATP.



Gambar 3.55 Sintesis AMP dari IMP. Perhatikan penggunaan GTP sebagai pengganti ATP untuk mengkatalisis langkah pertama dalam reaksi.

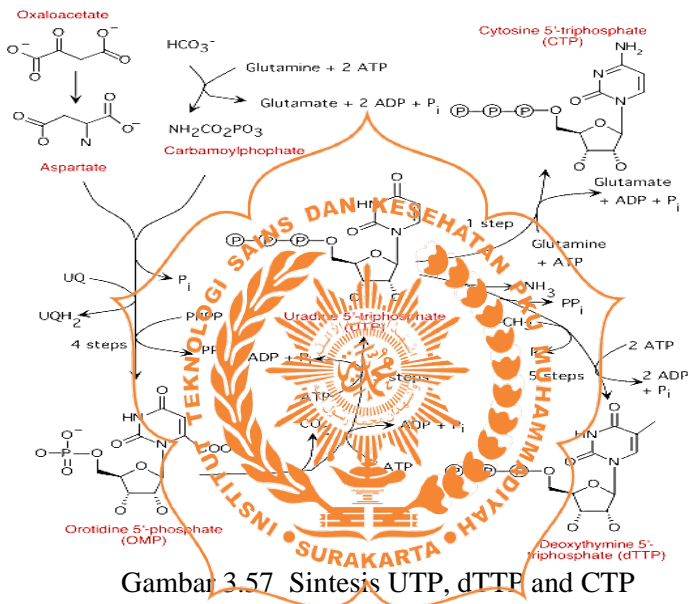


Gambar 3.56 Sintesis GMP dari IMP. Perhatikan energi ekstra yang diperlukan dalam bentuk pirofosfat untuk mendorong reaksi.

Sintesis Pirimidin

Sintesis pirimidin lebih sederhana karena cincin tunggal nukleotida ini. Sintesis pirimidin dimulai dengan menggabungkan glutamin, 2 ATP dan bikarbonat untuk membentuk glutamat, 2 ADP dan karbamoilfosfat.

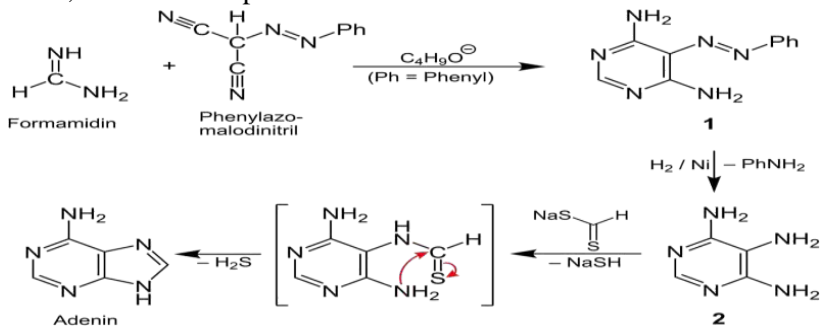
Aspartat selanjutnya bereaksi dengan karbamoilfosfat membentuk karbamoilaspartat. Pada langkah ketiga yang kritis, karbamoilaspartat disiklisasi untuk membentuk cincin pirimidin beranggota 6 yang dapat dikenali. Kemudian dalam jalur tersebut, PRPP digabungkan dengan cincin beranggota enam untuk membentuk orotidin 5'-fosfat. Penghapusan CO₂ menghasilkan pembentukan Uridina monofosfat (UMP). Dua reaksi kinase (penambahan fosfat) akhirnya membentuk UTP. Penambahan gugus amino ke UTP menghasilkan pembentukan CTP. Sintesis UTP menggunakan 4 ATP (tidak termasuk pembentukan PRPP) dan membuat CTP dengan menambahkan ATP.



Gambar 3.57 Sintesis UTP, dTTP and CTP

Adenin (A) adalah salah satu dari empat basa kimia yang ditemukan dalam DNA, bersama dengan sitosin (C), guanin (G), dan timin (T). Basa adenin pada satu untai membentuk ikatan kimia dengan basa timin pada untai yang berlawanan dalam molekul DNA. Instruksi genetik sel dikodekan dalam urutan DNA empat basa. Adenosin trifosfat (ATP) adalah jenis adenin yang berfungsi sebagai molekul penyimpan energi dan digunakan untuk menggerakkan beberapa reaksi kimia di dalam sel. Baik adenin dan guanin berasal dari nukleotida inosin monofosfat (IMP), yang pada gilirannya disintesis dari ribosa fosfat yang sudah ada sebelumnya melalui jalur kompleks menggunakan atom dari asam amino glisin,

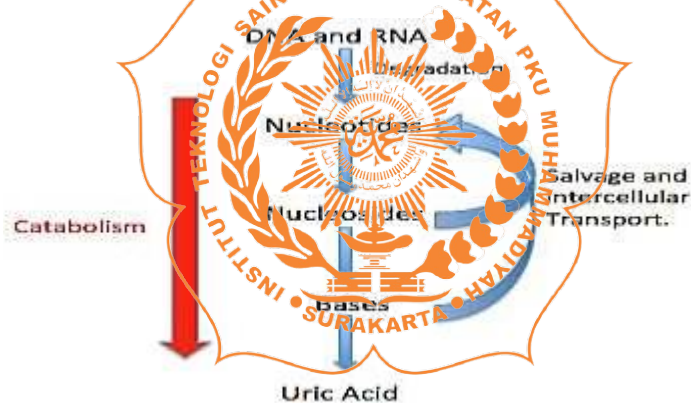
glutamin, dan asam aspartat serta koenzim tetrahidrofolat.



Gambar 3.58 Sintesis Adenin

Katabolisme Asam Nukleat

Pemecahan DNA dan RNA terjadi terus menerus di dalam sel. Nukleosida purin dan pirimidin dapat didegradasi menjadi produk limbah dan diekskresikan atau dapat disimpan sebagai komponen nukleotida (Gambar 3.59)



Gambar 3.59 Pemecahan Asam Nukleat

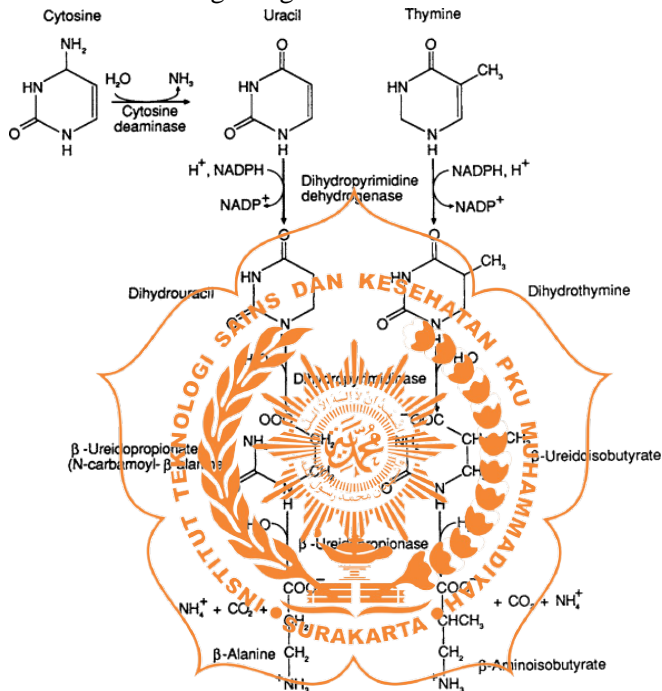
Katabolisme Pirimidin

Sitosin dan urasil diubah menjadi beta-alanin dan kemudian ke malonil-KoA yang dibutuhkan untuk sintesis asam lemak antara lain. Timin, di sisi lain, diubah menjadi asam α -aminoisobutirat yang kemudian digunakan untuk membentuk metilmalonil-KoA. Kerangka karbon yang tersisa seperti asetil-KoA dan Suksinil-KoA kemudian dapat dioksidasi oleh siklus asam sitrat. Degradasi pirimidin pada akhirnya berakhir dengan pembentukan ammonium, air, dan karbon dioksida. Amonium kemudian

dapat masuk ke siklus urea yang terjadi di sitosol dan mitokondria sel.

Basa pirimidin juga dapat diselamatkan. Misalnya, urasil dasar dapat dikombinasikan dengan ribosa-1-fosfat untuk membuat uridin monofosfat atau UMP. Reaksi serupa juga dapat dilakukan dengan timin dan deoksiribosa-1-fosfat.

Kekurangan enzim yang terlibat dalam katabolisme pirimidin dapat menyebabkan penyakit seperti: Defisiensi dihidropirimidin dehidrogenase yang memiliki efek neurologis negatif.



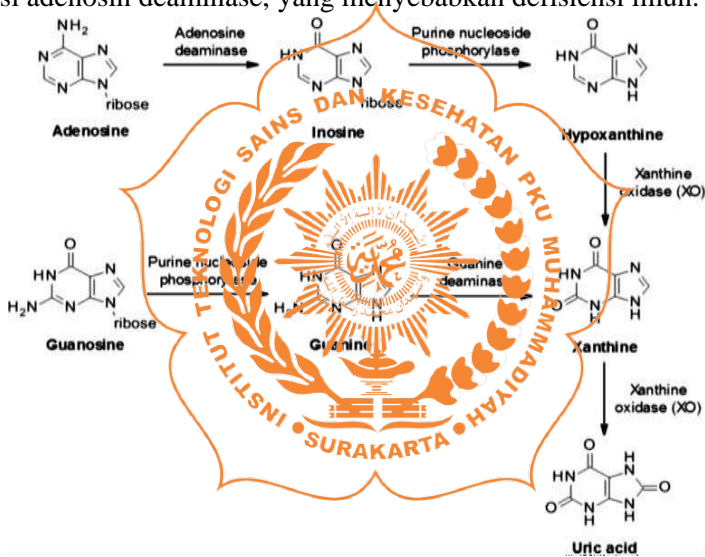
Gambar 3.60 Katabolisme Pirimidin

Katabolisme Purin

Degradasi purin terjadi terutama di hati manusia dan membutuhkan berbagai macam enzim untuk mendegradasi purin menjadi asam urat (Gambar 3.59). Pertama, nukleotida akan kehilangan fosfatnya melalui 5'-nukleotidase. Nukleosida, adenosin, kemudian dideaminasi dan dihidrolisis untuk membentuk hipoksantin melalui adenosin deaminase dan nukleosidase masing-masing. Hipoxantin kemudian dioksidasi menjadi xantin dan kemudian asam urat melalui aksi xantin oksidase. Nukleosida purin lainnya, guanosisin, dibelah untuk membentuk guanin. Guanin

kemudian dideaminasi melalui guanin deaminase menjadi bentuk xanthine yang kemudian diubah menjadi asam urat. Oksigen adalah akseptor elektron terakhir dalam degradasi kedua purin. Asam urat kemudian dikeluarkan dari tubuh dalam bentuk yang berbeda tergantung pada hewan.

Basa purin dan pirimidin bebas yang dilepaskan ke dalam sel biasanya diangkut antar sel melintasi membran dan diselamatkan untuk membuat lebih banyak nukleotida melalui penyelamatan nukleotida. Misalnya, adenin + PRPP \rightarrow AMP + PPi. Reaksi ini membutuhkan enzim adeninephosphoribosyltransferase. Guanin gratis diselamatkan dengan cara yang sama kecuali diperlukan hipoksantin-guanin fosforibosiltransferase. Cacat katabolisme purin dapat menyebabkan berbagai penyakit termasuk: Encok, yang berasal dari akumulasi kristal asam urat di berbagai sendi, dan defisiensi adenosin deaminase, yang menyebabkan defisiensi imun.



Gambar 3.61 Degradasi Purin menghasilkan asam urat

Mononukleotida purin dikatabolisme untuk menghasilkan asam urat meskipun jalur yang mendasarinya dapat bervariasi di berbagai tempat jaringan dan sel.

Interkonversi Nukleotida

Setelah nukleotida disintesis, mereka dapat bertukar fosfat antara satu sama lain untuk menciptakan molekul mono-, di-, dan tri-fosfat. Konversi nukleosida-difosfat (NDP) menjadi nukleosida-trifosfat (NTP)

dikatalisis oleh nukleosida difosfat kinase, yang menggunakan ATP sebagai donor fosfat. Demikian pula, nukleosida-monofosfat kinase melakukan fosforilasi nukleosida-monofosfat. Adenylate kinase adalah nukleosida-monofosfat kinase spesifik yang hanya berfungsi pada adenosin-monofosfat.

Kelainan-kelainan metabolisme asam nukleat

1. Berbagai defek genetik pada PRPP sintase hadir secara klinis sebagai asam urat. Setiap cacat misalnya, V_{max} yang meningkat, meningkat afinitas terhadap ribosa 5fosfat, atau resistensi terhadap inhibisi umpan balik menghasilkan produksi berlebih dan ekskresi katabolit purin yang berlebihan. Ketika serum kadar urat melebihi batas kelarutan, natrium urat mengkristal di jaringan lunak dan sendi dan menyebabkan reaksi inflamasi, artritis gout. Namun, sebagian besar kasus gout merefleksikan abnormalitas pada ginjal akibat asam urat.
2. **Kelainan genetik katabolisme purin.** Hiperurisemia mungkin dibedakan berdasarkan apakah pasien mengekskresikan urat total dalam jumlah normal atau berlebihan. Beberapa hiperurisemia mencerminkan defek enzim tertentu. Lainnya adalah penyakit sekunder seperti kanker atau psoriasis yang meningkatkan pergantian jaringan.
3. **Sindrom Lesch Nyhan.** Sindrom Lesch-Nyhan, hiperurisemia produksi berlebih yang ditandai dengan episode seram keliasis asam urat dan sindrom mutilasi jari yang aneh, mencerminkan defek pada hipoksantineguanin fosforibosil transferase, suatu enzim penyelamat purin. Peningkatan PRPP intraseluler yang menyertainya menghasilkan produksi purin yang berlebihan. Mutasi yang menurunkan atau menghilangkan aktivitas hipoxantin-guanin phosphoribosyltransferase termasuk penghapusan, mutasi frame-shift, substitusi basa, dan splicing mRNA menyimpang.

C. RANGKUMAN

1. Metabolisme adalah proses pengolahan zat gizi dari makanan yang telah diserap oleh tubuh untuk diubah menjadi energi. Energi selanjutnya digunakan dalam segala fungsi tubuh, dari bernapas, berpikir, bertumbuh, hingga tiap gerakan Anda saat melakukan aktivitas sehari-hari. Proses ini terdiri dari serangkaian reaksi kimia rumit yang terjadi pada sel-sel tubuh. Setiap reaksi kimia bekerja secara serentak untuk menjaga sel-sel tetap sehat dan berfungsi

2. Metabolisme karbohidrat adalah proses kimia yang berlangsung dalam tubuh makhluk hidup untuk mengolah karbohidrat, baik itu reaksi pemecahan (katabolisme) maupun reaksi pembentukan (anabolisme).
3. Metabolisme protein menunjukkan berbagai proses biokimia yang bertanggung jawab untuk sintesis protein dan asam amino, dan pemecahan protein oleh katabolisme. Langkah-langkah sintesis protein meliputi transkripsi, translasi, dan modifikasi pasca translasi
4. Metabolisme asam nukleat adalah proses di mana asam nukleat (DNA dan RNA) disintesis dan didegradasi. Asam nukleat adalah polimer nukleotida.

Sintesis nukleotida adalah mekanisme anabolik yang umumnya melibatkan reaksi kimia fosfat, gula pentosa, dan basa nitrogen

5. Katabolisme asam nukleat merupakan jalur metabolisme pemecahan yang menguraikan asam nukleat menjadi unsur – unsur penyusunnya. Asam nukleat merupakan penyusun materi genetik pada setiap sel makhluk hidup. Pencernaan asam nukleat terjadi setelah makanan telah dicerna oleh enzim – enzim lain sehingga membentuk ukuran yang lebih kecil. Setelah makanan dicerna di dalam lambung, makanan akan berubah teksturnya menjadi bubur yang disebut kim. Kemudian kim akan memasuki usus dua belas jari dan akan mengalami pencernaan secara kimiawi
6. Asam nukleat adalah makromolekul yang terdapat sebagai polimer yang disebut polinukleotida. Seperti yang diindikasikan oleh namanya, setiap polinukleotida terdiri atas monomer – monomer yang disebut nukleotida (nucleotide). Setiap nukleotida tersusun dari tiga bagian: basa nitrogen (nitrogenous base), gula berkarbon lima (pentosa), dan gugus fosfat. Nukleotida yang tanpa gugus fosfat disebut nukleosida.

D. TUGAS

- 1) Apa perbedaan glikolisis dengan glukoneogenesis
- 2) Beta oksidasi asam lemak menghasilkan energi lebih banyak dibandingkan dengan oksidasi glukosa. Mengapa? Jelaskan
- 3) Mengapa metabolisme karbohidrat lebih banyak terjadi di dalam tubuh
- 4) Bagaimana keterkaitan antara metabolisme karbohidrat, protein dan lipid
- 5) Kaitkan sintesis protein dan dua fase utamanya dengan dogma sentral biologimolekuler

- 6) Jelaskan bagaimana mRNA diproses sebelum meninggalkan nukleus
- 7) Proses tambahan apa yang mungkin dialami rantai polipeptida setelah disintesis?
- 8) Manusia tergolong ureotelik, artinya mengeluarkan limbah bernitrogen dalam bentuk urea. Jelaskan mengapa terjadi peningkatan asam urat pada manusia.
- 9) Gambarkan skema bagaimana tapak jalan protein untuk masuk ke siklus asam sitrat

E. REFERENSI

- Aroor, A. (2011). Chapter-09 Carbohydrate Metabolism. *Medical Biochemistry*, 234–285. doi:10.5005/jp/books/11450_9
- Berg, J.M, Tymoczko, J.L and Stryer L. *Biochemistry*. Fifth edition. W.H. Freeman and Company
- Brenna, J. T., & Taha, A. Y. (2021). FACS 2019: Fatty acid metabolism and oxidation. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 170, 102266. doi:10.1016/j.plefa.2021.102266
- Chandel, N. S. (2021). Carbohydrate Metabolism. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 13(1), a040568. doi:10.1101/eshp.perspect.a040568
- Chibbar, R. N., Jaiswal, S., Gangol, M. & Båga, M. (2016). Carbohydrate Metabolism. Reference Module in Food Science. doi:10.1016/b978-0-08-100596-5.00089-5
- Harper's. (2012). *Encyclopedia of the Essay*, 823–862. doi:10.4324/9780203303689-47 *Biotechnology*, 26(5), 523–533. doi:10.5511/plantbiotechnology.26.523
- Knight, T, Louise, B. McCormick. (tanpa tahun). An overview of metabolism. Update in Anaesthesia | www.wfsahq.org/resources/update-in-anaesthesia
- Lane, A. N., & Fan, T. W.-M. (2015). Regulation of mammalian nucleotide metabolism and biosynthesis. *Nucleic Acids Research*, 43(4), 2466–2485. doi:10.1093/nar/gkv047
- Meisenberg, G., & Simmons, W. H. (2012). Amino Acid Metabolism. *Principles of Medical Biochemistry*, 441–462. doi:10.1016/b978-0-323-07155-0.00026-5

- Meisenberg, G., & Simmons, W. H. (2012). The Metabolism of Fatty Acids and Triglycerides. *Principles of Medical Biochemistry*, 395–411. doi:10.1016/b978-0-323-07155-0.00023-x
- Murray, R. K, Granne D K. Mayes P. A. Victor W. Rodwell. (2003). *Harper's Illustrated Biochemistry*. 26th edition. Mc Graw Hill Company; New York. ISBN 0-07-138901-6
- Moffatta, B. A. and H. Ashiharab. (2002). Purine and Pyrimidine Nucleotide Synthesis and Metabolism. URL: <https://doi.org/10.1199/tab.0018> Downloaded From: <https://bioone.org/journals/The-Arabidopsis-Book> on 03 Jun 2022
- Naik, P. (2016). Purine and Pyrimidine Nucleotide Metabolism. *Biochemistry*, 323–323. doi:10.5005/jp/books/12717_15
- Naik, P. (2017). Purine and Pyrimidine Nucleotide Metabolism. *Essentials of Biochemistry*, 321–321. doi:10.5005/jp/books/12934_20
- Rodwell V.W. (2016). Metabolism of purine & pyrimidine nucleotides. Rodwell V.W., & Bender D.A., & Botham K.M., & Kennelly P.J., & Weil Peds., *Harper's Illustrated Biochemistry*, 30e. McGraw Hill. <https://accessmedicine.mhmedical.com/Content.aspx?bookid=1366§ionid=73244841>
- Smith, P. M. C., & Atkins, C. A. (2002). Amino Biosynthesis. Big in Cell Division, Even Bigger in Nitrogen Assimilation. *Plant Physiology*, 128(3), 793–802. doi:10.1104/pp.010912
- Timothy P. (2000), *Synthesis of Nucleotides*. University of Wisconsin-Madison Tzin, V., & Galili, G. (2010). The Biosynthetic Pathways for Shikimate and Aromatic Amino Acids in *Arabidopsis thaliana*. *The Arabidopsis Book*, 8, e0132. doi:10.1199/tab.0132
- Wakasa, K., & Ishihara, A. (2009). Metabolic engineering of the tryptophan and phenylalanine biosynthetic pathways in rice. *Plant Nyhan, W. L.* (1973). Disorders of Nucleic Acid Metabolism. *Biology of Brain Dysfunction*, 265–300. doi:10.1007/978-1-4684-2667-0_7

F. GLOSARIUM

- CAIR** : Singkatan dari 5'-Phosphoribosyl-4 carboxy-5 aminoimidazole merupakan perantara dalam pembentukan purin. Ini dibentuk oleh phosphoribosylaminoimidazole carboxylase.
- DHAP** : Dihidroksiaseton fosfat (DHAP) adalah anion dengan rumus $\text{HOCH}_2\text{CCH}_2\text{OPO}_3^{2-}$. Anion ini terlibat dalam banyak jalur metabolisme, termasuk siklus Calvin pada tumbuhan dan glikolisis. Ini adalah ester fosfat dari dihidroksiaseton
- Enzim** : Biomolekul berupa protein yang berfungsi sebagai katalis dalam suatu reaksi kimia organik. Katalis adalah senyawa yang berfungsi mempercepat proses reaksi tanpa habis bereaksi.
- FAD (Flavin)** : Merupakan ko-faktor redoks yang berperan dalam beberapa adenine lintasan metabolisme yang vital. Molekul FAD terdiri dari dinucleotide riboflavin yang berikat dengan gugus fosfat molekul ADP
- Glikolisis** : Adalah proses pemecahan glukosa atau gula di dalam darah yang melibatkan beberapa enzim, di antaranya enzim heksokinase dan enzim fosfofruktokinase.
- Glikogenesis** : Adalah pembentukan glikogen dari glukosa. Apabila terjadi peningkatan kadar glukosa dalam darah maka pankreas akan mensekresikan hormon insulin yang akan menstimulasi penyimpanan glukosa dalam bentuk glikogen di dalam hati dan otot.
- Glikogenolisis** : Merupakan proses pemecahan molekul glikogen menjadi glukosa. Apabila tubuh dalam keadaan lapar, tidak ada asupan makanan, kadar glukosa dalam darah akan menurun, glukosa diperoleh dengan memecah glikogen menjadi glukosa yang kemudian digunakan untuk memproduksi energi
- Glukoneogenesis** : Adalah proses pembentukan glukosa dari zat yang bukan

karbohidrat. Proses ini dapat terjadi pada hewan, tumbuhan, jamur, hingga bakteri. Pada manusia, pembentukan glukosa dari sumber non-karbohidrat terjadi pada hati dan ginjal.

IMP : Inosine monophosphate (IMP) merupakan nukleotida purin pertama yang dibentuk dari gugus glisin dan mengandung basahipoxanthine. Inosine monophosphat berfungsi sebagai titik cabang dari nukleotida adenin dan guanin.

Koenzim : Zat yang bekerja dengan enzim untuk memulai atau membantu fungsi enzim. Koenzim tidak bisa berfungsi sendiri dan membutuhkan kehadiran enzim.

Koenzim A : Sebuah kofaktor yang dikenal karena berperan dalam sintesis dan oksidasi asam lemak, serta oksidasi asam piruvat dalam siklus asam sitrat. Semua lintasan biologis yang melibatkan enzim, ternyata juga memerlukan Koenzim A sebagai substrat, contoh: asetil Ko-A.

Metabolisme : Semua reaksi kimia yang terjadi di dalam organisme, termasuk yang terjadi di tingkat seluler.

NAD : Koenzim yang ditemukan di semua sel hidup. Senyawa ini (nikotinamida berupa dinukleotida, yakni mengandung dua nukleotida yang Adenine dihubungkan melalui gugus fosfat, dengan satu nukleotida dinukleotida) mengandung basa adenina dan yang lainnya mengandung nikotinamida.

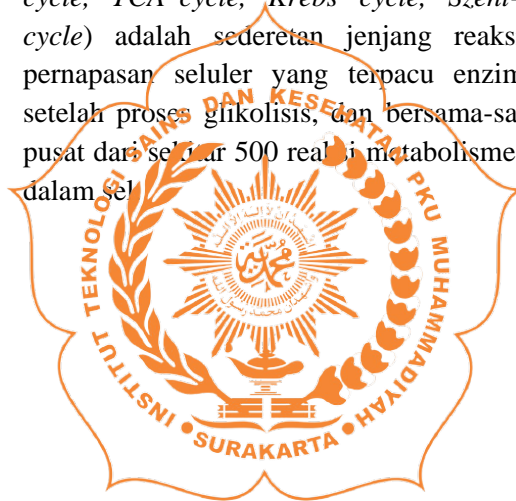
NADH : Adalah singkatan dari Nikotinamida Adenosin Dinukleotida Hidrogen. NADH adalah sebutan bagi molekul NAD⁺ yang tereduksi dengan penambahan 1 atom hidrogen. NADH ditemukan di alam dan di semua sel hidup baik tanaman, hewan ataupun manusia.

Nukeotida : Senyawa organik yang terdiri dari sebuah nukleosida dan sebuah gugus fosfat. Ia berperan sebagai monomer yang

menyusun polimer berupa asam nukleat, yaitu asam deoksiribonukleat (DNA) dan asam ribonukleat (RNA), keduanya adalah biomolekul penting yang menyusun makhluk hidup di Bumi. Nukleotida diperoleh dari makanan dan juga disintesis di hati dari nutrien

Nukleosida : Merupakan kerangka dasar bagi terbentuknya AMP, ADP, dan ATP. Proses pembentukan ketiga senyawa pembawa energi kimia ini biasanya terjadi di mitokondria sebagai bagian dari reaksi katabolisme/ respirasi.

Siklus asam sitrat: (Bahasa Inggris: *Citric acid cycle, tricarboxylic acid cycle, TCA cycle, Krebs cycle, Szent-Györgyi-Krebs cycle*) adalah sederetan jenjang reaksi metabolisme pernapasan seluler yang terpacu enzim yang terjadi setelah proses glikolisis, dan bersama-sama merupakan pusat dari sekitar 500 reaksi metabolisme yang terjadi di dalam sel.



BAB IV

FUNGSI MIKROMOLEKUL DALAM TUBUH MANUSIA: VITAMIN DAN MINERAL

Stormy Vertygo, S.Si., M.Sc.

A. TUJUAN PEMBELAJARAN

1. Mahasiswa mampu membedakan istilah Makromolekul dan Mikromolekul beserta contohnya.
2. Mahasiswa mampu menjelaskan dengan tepat jenis-jenis vitamin serta perannya bagi tumbuh.
3. Mahasiswa mampu menjelaskan dengan tepat jenis-jenis mineral serta perannya bagi tumbuh.

B. MATERI

1. Definisi Mikromolekul

Mikromolekul dapat didefinisikan sebagai segala bentuk molekul yang berukuran relatif kecil yang dapat digabungkan bersama untuk membentuk makromolekul. Mikromolekul memiliki berat molekul yang rendah dan mengandung sejumlah kecil atom. Mikromolekul berfungsi mengatur berbagai proses metabolik tubuh untuk menunjang fungsi kehidupan. Selain itu, mikromolekul juga dapat diartikan sebagai segala bentuk molekul (nutrien) yang diperlukan oleh tubuh dalam jumlah yang sedikit. Berbeda dengan mikromolekul, makromolekul memiliki ukuran yang relatif lebih besar dan dibutuhkan oleh tubuh dalam jumlah yang tinggi pula. Mikromolekul dapat juga merupakan senyawa paling sederhana (monomer) dari makromolekul (polimer), misalnya: protein merupakan makromolekul, sedangkan mikromolekulnya adalah asam amino. Dalam bab ini, pembahasan terkait mikromolekul akan difokuskan pada 2 jenis: Vitamin dan Mineral.

2. Vitamin

Vitamin merupakan senyawa organik yang dibutuhkan manusia dalam jumlah kecil. Sebagian besar vitamin yang diperlukan tubuh harus disuplai dari makanan karena tubuh tidak mampu memproduksinya sendiri ataupun karena tubuh menghasilkannya dalam kadar yang sangat sedikit.

Setiap organisme memiliki kebutuhan vitamin yang berbeda-beda. Misalnya, manusia perlu mendapatkan pasokan vitamin C dari makanan, akan tetapi, untuk anjing, tubuhnya mampu menghasilkan sendiri vitamin C yang dibutuhkannya. Bagi manusia, vitamin D tidak tersedia dalam jumlah yang cukup besar dalam makanan. Namun, bila terpapar dengan sinar matahari, tubuh manusia mampu mensintesis sebagian besar jumlah vitamin D yang dibutuhkannya. Masing-masing vitamin memiliki perannya tersendiri dalam tubuh, dan seseorang membutuhkan vitamin dengan kadar yang berbeda agar tetap sehat. Terdapat 13 jenis Vitamin yang sangat esensial bagi tubuh, yaitu: vitamin A, D, E, K yang larut dalam lemak, dan vitamin B (thiamine, riboflavin, niacin, asam pantotenat, biotin, pyridoxine, kobalamin, and folat) dan C yang larut dalam air. Secara umum, vitamin bertindak sebagai koenzim dari enzim-enzim yang berperan dalam jalur metabolisme tubuh.

2.1 Vitamin A (Retinol)

Vitamin A memainkan peran yang sangat beragam dalam fisiologi tubuh, mulai dari penyubarannya ke dalam pigmen mata hingga mengendalikan ekspresi sejumlah gen penting. Tubuh mempertahankan kadar vitamin A dalam kisaran normal karena terlalu sedikit ataupun terlalu banyak vitamin ini akan menimbulkan penyakit atau gangguan serius.

Terdapat dua jenis vitamin A yang berbeda: 1) Vitamin A *preformed* (dalam bentuk retinil ester) ditemukan dalam daging, unggas, ikan, dan produk susu dan 2) Provitamin A, ditemukan dalam buah-buahan, sayuran, dan produk nabati lainnya. Jenis provitamin A yang paling umum dalam makanan dan suplemen adalah beta-karoten. Berdasarkan keadaan oksidasinya (*oxidative state*) vitamin A juga dapat berada dalam 3 bentuk: retinal, retinol, dan asam retinoat (retin A). Retinol merupakan prekursor langsung untuk dua metabolit aktif yang penting: retinal, yang memainkan peran penting dalam penglihatan, dan asam retinoat, yang berfungsi sebagai pembawa pesan intraseluler yang mempengaruhi transkripsi sejumlah gen. Vitamin A tidak terdapat pada tumbuhan, tetapi banyak tumbuhan mengandung karotenoid seperti beta-karoten yang dapat diubah menjadi vitamin A di dalam usus dan jaringan lainnya.

Tabel 4.1 Vitamin A

Sumber makanan	Sayuran hijau, wortel, tomat, hati, minyak ikan, susu, telur.
Gejala defisiensi	Xerofthalmia, Nyctalopia, bercak pada mata, kulit dan rambut yang kering, infertilitas, penurunan sekresi hormone tiroksin.
Gejala kelebihan	Penglihatan kabur, nyeri tulang, pusing, mual, hipersensitivitas terhadap cahaya.

Beberapa karakteristik fungsi dari vitamin A yang telah diketahui, di antaranya:

Penglihatan: Retinal merupakan salah satu komponen struktural dari pigmen rhodopsin di dalam sel batang dan kerucut retina yang peka terhadap cahaya. Jika jumlah vitamin A tidak mencukupi, penglihatan akan terganggu.

Resistensi terhadap penyakit menular: Pada hampir setiap penyakit menular yang dikaji, kekurangan vitamin A terbukti meningkatkan frekuensi dan tingkat keparahan penyakit. Studi yang dilakukan terhadap anak-anak kurang gizi menunjukkan penurunan angka kematian yang signifikan akibat penyakit seperti campak melalui penambahan suplemen vitamin A dalam makanan. Efek "anti infeksi" ini memiliki jalur metabolik yang sangat kompleks, tetapi sebagian besarnya disebabkan oleh kebutuhan vitamin A dalam respons imun normal. Selain itu, banyak penyakit infeksi yang berhubungan dengan reaksi inflamasi yang menyebabkan berkurangnya sintesis protein pengikat retinol sehingga mengurangi kadar retinol dalam sirkulasi darah.

Integritas sel epitel: Banyak sel epitel membutuhkan vitamin A untuk diferensiasi dan pemeliharaan yang tepat. Kekurangan vitamin A menyebabkan gangguan fungsional epitel, di antaranya: kulit menjadi keras dan bersisik serta sekresi lendir yang menurun. Hal ini diduga disebabkan oleh gangguan pada regulasi transkripsi yang berhubungan dengan pensinyalan asam retinoat.

Pembentukan tulang: Agar dapat melakukan fungsinya, sel-sel tulang (osteoblas dan osteoklas) bergantung pada ketersediaan vitamin A.

Reproduksi: Kadar vitamin A yang normal sangat diperlukan untuk produksi sperma yang terlihat dari kebutuhan sel epitel spermatogenik

(Sertoli) akan vitamin tersebut. Demikian pula, siklus reproduksi normal pada wanita juga sangat membutuhkan ketersediaan vitamin A yang cukup.

Sumber makanan yang mengandung vitamin C beserta penyakit/gangguan yang dapat terjadi dalam kondisi ketidakseimbangan dapat dilihat pada tabel 4.1.

2.2 Vitamin D (Kalsitriol)

Vitamin D merupakan hormon steroid yang telah lama dikenal perannya yang penting dalam mengatur kadar kalsium dan fosfor tubuh serta mineralisasi tulang. Reseptor vitamin D terdapat dalam berbagai sel yang semakin membuktikan peran metaboliknya bagi tubuh.

Istilah vitamin D sebenarnya dapat mengacu pada lebih dari satu anggota kelompok molekul steroid. Vitamin D₃ (kolkalsiferol) dihasilkan di kulit ketika energi cahaya diserap oleh molekul prekursor 7-*dehydrocholesterol*. Dengan demikian, vitamin D bukanlah vitamin yang sebenarnya, karena individu dengan paparan sinar matahari yang cukup tidak memerlukan suplementasi dalam bentuk makanan. Sumber lain vitamin D adalah termasuk kuning telur, minyak ikan dan sejumlah tanaman seperti sayur bayam. Dalam tumbuhan, vitamin D terdapat dalam bentuk vitamin D₂ atau ergosterol namun dengan jumlah yang sangat sedikit.

Tabel 2 Vitamin D

Sumber makanan	Minyak ikan, daging mentah, hati, putih telur, makan terfortifikasi.
Gejala defisiensi	Riketsia, Osteomalasia
Gejala kelebihan	Hiperkalsemia.

Agar dapat berfungsi optimal, Vitamin D, baik sebagai D₃ atau D₂, harus dimetabolisme di dalam tubuh menjadi bentuk hormonal aktif yang dikenal sebagai 1,25-dihidroksikolekalsiferol. Transformasi ini terjadi dalam dua langkah: 1) Di dalam hati, kolekalsiferol dihidroksilasi menjadi 25-hidroksikolekalsiferol oleh enzim 25-hidroksilase, yang selanjutnya 2) Di dalam ginjal, 25-hidroksikolekalsiferol dikonversi menjadi 1,25-dihidroksikolekalsiferol dengan bantuan enzim 1-alfa-hidroksilase. Vitamin D bersifat hidrofobik, dan diangkut dalam darah dalam bentuk terikat dengan protein pembawanya (*vitamin D-binding protein*). Waktu paruh 25-

hidroksikolekalsiferol adalah beberapa minggu, sedangkan waktu paruh 1,25-dihidroksikolekalsiferol hanyalah beberapa jam.

Fungsi utama vitamin D adalah dalam memfasilitasi penyerapan kalsium di usus, juga menginsiasi penyerapan ion fosfat dan magnesium. Tanpa adanya vitamin D, kalsium dalam makanan tidak akan diserap sama sekali. Vitamin D juga merangsang ekspresi sejumlah protein yang terlibat dalam pengangkutan kalsium dari lumen usus, melintasi sel epitel dan ke dalam darah. Salah satu contoh protein pengangkutnya adalah calbindin, yang mengangkut kalsium melintasi sel epitel usus.

Vitamin D juga berperan sebagai pengatur transkripsi protein matriks tulang, yang menginduksi ekspresi osteokalsin dan menekan sintesis kolagen tipe I. Dalam kultur sel, vitamin D merangsang diferensiasi sel-sel osteoklas. Diduga juga bahwa vitamin D memiliki peran esensial dalam pertumbuhan dan diferensiasi banyak jenis sel. Temuan ini menunjukkan bahwa vitamin D memiliki efek fisiologis yang jauh lebih luas yang berperan dalam homeostasis mineral dan fungsi tulang.

Sumber makanan yang mengandung vitamin D beserta penyakit/gangguan yang dapat terjadi dalam kondisi ketidakseimbangan dapat dilihat pada tabel 4.2

2.3 Vitamin E (Tokoferol)

Vitamin E merupakan molekul antioksidan terkait membran yang paling utama pada mamalia. Vitamin ini memainkan peran penting dalam mencegah kerusakan oksidatif pada membran berlipid dengan mengikat radikal bebas. Vitamin E bersifat hidrofobik dengan jalur penyerapan yang mirip dengan molekul lipid lainnya. Setelah dilarutkan dalam asam empedu, vitamin ini kemudian diserap ke dalam sel epitel usus kecil dalam bentuk partikel lipoprotein yang disebut *Chylomicron*, dan diangkut ke dalam darah melalui pembuluh limfatik. Sesampainya dalam sirkulasi, vitamin E dibebaskan dari *chylomicron*-nya dan banyak yang diambil oleh hati, yang kemudian akan dikemas ulang menjadi lipoprotein densitas sangat rendah dan disekresikan kembali ke dalam darah. Pada akhirnya, vitamin E diangkut dalam darah dalam bentuk terikat ke berbagai lipoprotein, yang diambil oleh jaringan di seluruh tubuh. Dalam tubuh, vitamin E disimpan dalam bentuk tetesan lemak pada sel jaringan adiposa.

Tabel 4.3 Vitamin E

Sumber makanan	Minyak sayur, mentega, daging mentah, ikan.
Gejala defisiensi	Infertilitas, gangguan kontraksi otot, degenerasi sistem saraf pusat dan tepi, kerusakan eritrosit.
Gejala kelebihan	Perdarahan, lemah otot, fatigue, mual, diare.

Peran paling utama dan terkenal dari vitamin E adalah sebagai antioksidan. Dengan kata lain, vitamin ini dapat menangkal radikal bebas seperti superoksida, hidrogen peroksida. Radikal bebas dihasilkan oleh berbagai proses oksidasi di dalam sel dan memiliki kemampuan untuk merusak membran sel, protein dan asam nukleat. Dengan demikian, vitamin ini mencegah kerusakan oksidatif, dan karena kelarutannya dalam lemak, juga sangat penting dalam melindungi membran sel. Ketika menyerap radikal bebas, vitamin ini juga akan diubah menjadi radikal bebas itu sendiri. Radikal tokoferoksil yang dihasilkan kemudian direduksi kembali menjadi tokoferol oleh beberapa molekul termasuk glutathione dan vitamin C.

Sumber makanan yang mengandung vitamin E beserta penyakit/gangguan yang dapat terjadi dalam kondisi ketidakseimbangan dapat dilihat pada tabel 4.3.

2.4 Vitamin K (Fitonadien)

Vitamin K merupakan salah satu ko-faktor utama dalam sintesis beberapa protein yang memediasi proses koagulasi dan antikoagulasi. Kekurangan vitamin K akan terlihat dari kecenderungan tubuh penderita yang mengalami perdarahan berlebihan bila terjadi luka. Setidaknya terdapat dua bentuk vitamin K yang telah teridentifikasi di alam: vitamin K1 dan K2 yang merupakan senyawa turunan kuinon.

Tabel 4.4 Vitamin K

Sumber makanan	Sayuran hijau, kacang-kacangan, daging ayam, alpukat, keju.
Gejala defisiensi	Perdarahan, kerusakan otak permanen (defisiensi pada bayi), penurunan massa tulang.
Gejala kelebihan	Jarang terjadi. Defisiensi pada bayi dapat menyebabkan gejala <i>jaundice</i> , anemia hemolitik dan hiperbilirubinemia.

Vitamin K berfungsi sebagai koenzim utama enzim karboksilase yang mengkatalisis karboksilasi residu asam glutamat pada protein-bergantung vitamin K (*vitamin K-dependent proteins*). Beberapa protein-bergantung vitamin K yang penting adalah: 1) Protein koagulasi: faktor II (protrombin), VII, IX dan X, 2) Protein antikoagulasi: protein C, S dan Z dan 3) protein lainnya: protein tulang osteocalcin, protein matriks-Gla, dan beberapa protein ribosom. Protein-protein tersebut hanya dapat aktif setelah mengalami modifikasi pasca-translasi melalui karboksilasi residu asam glutamat membentuk asam gamma-karboksilglutamat. Protrombin, misalnya, memiliki 10 asam glutamat di daerah terminal amino dari protein yang dikarboksilasi. Tanpa vitamin K, karboksilasi tidak terjadi dan protein yang disintesis ini tidak akan aktif.

Sumber makanan yang mengandung vitamin K beserta penyakit/gangguan yang dapat terjadi dalam kondisi ketidakseimbangan dapat dilihat pada tabel 4.

2.5 Vitamin C (Asam Askorbat)

Vitamin C adalah vitamin yang larut dalam air dan diperlukan untuk pertumbuhan dan perkembangan yang normal. Bila kadar vitamin ini terlalu tinggi, maka kelebihannya akan dibuang dari tubuh melalui urin. Meskipun tubuh dapat menyimpannya dalam kadar rendah, namun konsumsi vitamin ini harus tetap dilakukan secara rutin untuk mencegah kekurangannya dalam tubuh.

Di dalam tubuh, vitamin C diperlukan untuk biosintesis kolagen, L-karnitin, dan neurotransmitter tertentu. Vitamin C juga terlibat dalam metabolisme protein. Vitamin C juga merupakan antioksidan fisiologis yang penting dan telah terbukti dapat meregenerasi antioksidan lain di dalam tubuh, termasuk vitamin E (tokoferol). Studi menunjukkan bahwa sebagai antioksidan, vitamin ini dapat membantu mencegah atau menunda perkembangan kanker tertentu, penyakit kardiovaskular, dan penyakit lain di mana stres oksidatif merupakan penyebab utamanya. Selain fungsi biosintetik dan antioksidannya, vitamin C juga memainkan peran penting dalam sistem imun tubuh dan meningkatkan penyerapan zat besi nonheme yang terdapat dalam tumbuhan.

Tabel 4.5 Vitamin C

Sumber makanan	Buah citrus, sayuran hijau, kentang, stroberi, tomat, paprika hijau.
Gejala defisiensi	Skorbut, gigi dan gusi berdarah, lemah otot, cepat lelah, mudah tersinggung, gangguan pertumbuhan tulang, anemia.
Gejala kelebihan	Diare, mual, nyeri punggung

Penyerapan vitamin C di usus diatur oleh setidaknya satu protein transporter aktif. Sel mengakumulasi vitamin C melalui protein transpor spesifik berikutnya. Studi *in vitro* telah menemukan bahwa bentuk vitamin C teroksidasi atau asam dehydroascorbic, memasuki sel melalui beberapa transporter glukosa terfasilitasi dan kemudian direduksi secara internal menjadi asam askorbat.

Sumber makanan yang mengandung vitamin C beserta penyakit/gangguan yang dapat terjadi dalam kondisi ketidakseimbangan dapat dilihat pada tabel 4.5.

2.6 Vitamin B

Vitamin B terdiri dari delapan kelompok vitamin yang larut dalam air yang melakukan peran penting yang sangat terkait erat dalam fungsi seluler, bertindak sebagai koenzim dalam beragam reaksi enzimatik katabolik dan anabolik. Peran kolektif dari vitamin B terlibat dalam berbagai aspek fungsi otak, termasuk produksi energi, sintesis atau perbaikan DNA dan RNA, metilasi genomik dan non-genomik, dan sintesis berbagai neurokimia dan molekul pensinyalan.

Vitamin B umumnya disintesis oleh tumbuhan, khususnya di dalam kloroplas, mitokondria dan sitosol. Di dalam tumbuhan, vitamin-vitamin ini akan memiliki peran atau fungsi yang sama sebagaimana halnya bila telah dikonsumsi oleh manusia, pengecualian terdapat pada vitamin B12 yang disintesis oleh bakteri.

Kekurangan vitamin

Tabel 4.6 Vitamin B

Jenis	Sumber	Peran/Fungsi	Defisiensi
B1 (Tiamin)	Beras cokelat, sayuran hijau, kentang, pasta, hati, telur	Berfungsi sebagai koenzim tiamin pirofosfat yang terlibat dalam reaksi dekarboksilasi, misalnya, dalam oksidasi glukosa karena perannya dalam dekarboksilasi piruvat.	Beri-beri, hilang ingatan jangka pendek, penurunan bobot badan.
B2 (Riboflavin)	Produk bersusu, sayuran hijau, kacang-kacangan, hati, jamur, yeast	Prekursor koenzim flavin adenine dinucleotide (FAD) dan flavin mononucleotide (FMN), yang berfungsi sebagai pembawa hidrogen dalam sejumlah reaksi oksidasi reduksi (respirasi) penting dalam mitokondria.	Fatigue, penglihatan kabur, depresi, dermatitis di area mulut.
B3 (Niasin)	Daging, ikan, sereal, kacang-kacangan, jamur.	Prekursor koenzim nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) dan nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH), yang berfungsi sebagai pembawa hidrogen	Pellagra, dermatitis, dementia, diare.

		dalam proses penting seperti glikolisis, siklus Krebs, dan fosforilasi oksidatif.	
B5 (Asam Pantotenat)	Daging, sereal, brokoli.	Prekursor koenzim A, yang merupakan enzim penting untuk oksidasi dan/atau sintesis karbohidrat dan asam lemak.	Fatigue, insomnia, depresi, mudah tersinggung, muntah-muntah, nyeri lambung.
B6 (Piridoksin)	Daging, ikan, kacang-kacangan, pisang, kentang.	Prekursor piridoksal fosfat, yang merupakan koenzim untuk beberapa reaksi enzimatis yang melibatkan metabolisme protein termasuk reaksi transaminasi yang diperlukan untuk sintesis asam amino.	Neuropati perifer, sindrom mirip pellagra, dermatitis seboroik, glositis, dan cheilosis. Pada orang dewasa, dapat menyebabkan depresi, kebingungan, kelainan elektroensefalogram, dan kejang.
B7 (Biotin)	Telur, hati, sayuran hijau	Berfungsi sebagai koenzim untuk beberapa enzim yang mengkatalisis reaksi karboksilasi, dekarboksilasi dan deaminasi. Salah satu contohnya adalah piruvat karboksilase, enzim penting dalam siklus Krebs.	Alopecia, dermatitis periorifisial, kulit bersisik, ruam merah di sekitar mata, hidung, dan mulut.

B9 (Folat)	kacang-kacangan, sayuran hijau dan buah citrus.	Berfungsi sebagai koenzim dalam sintesis beberapa asam amino, serta purin dan timin pada DNA. Kekurangannya biasanya biasa berdampak pada kegagalan pertumbuhan dan anemia.	Anemia, radang pada lidah, hilangnya sensitivitas indera pengecap, penurunan berat badan. Bila defisiensi terjadi selama kehamilan maka dapat menyebabkan kerusakan pada sistem saraf pusat (<i>neural tube defect</i>) pada bayi.
B12 (Kobalamin)	Ikan, daging dan olahannya.	Koenzim yang mengandung kobalt yang terlibat dalam berbagai jalur metabolisme. Defisiensi biasanya berdampak pada cacatnya sel darah merah (anemia perniosa).	Anemia perniosa, penglihatan kabur, hilangnya nafsu makan, kulit pucat, depresi, lelah otot.

Meskipun sebagian besar vitamin ini berasal dari tumbuhan, namun umumnya suplai ke manusia berasal dari tingkatan trofik yang lebih tinggi di dalam rantai makanan yaitu dari hewan dalam bentuk daging, susu dan telur. Peran dari kedelapan vitamin B dapat dilihat pada tabel 6. di atas.

3. Mineral

Mineral merupakan golongan nutrisi yang sangat vital untuk menjaga kesehatan tubuh. Secara struktural, mineral termasuk senyawa anorganik karena tidak memiliki rangka karbon. Dalam tubuh, mineral bertindak sebagai kofaktor yang memainkan banyak peran fungsional dalam sel manusia. Mineral digunakan oleh tubuh untuk pertumbuhan, perkembangan, pergerakan, produksi energi, serta dalam pemanfaatan dan pemeliharaan homeostasis internal.

Tabel 4.7 Mineral bagi Tubuh

Jenis Mineral	Sumber	Peran/Fungsi
Makromineral		
Kalsium (Ca)	Beras cokelat, sayuran hijau, kentang, pasta, hati, telur	Pertumbuhan tulang, pembentukan gigi, transmisi impuls saraf, kontraksi otot, aktivitas enzim, pengontrolan denyut jantung, pembekuan darah dan sekresi hormone.
Fosfor (P)	Produk bersusu, sayuran hijau, kacang-kacangan, hati, jamur, <i>yeast</i> .	Kofaktor dalam reaksi metabolisme, pembentukan dan pemeliharaan tulang dan gigi, produksi enzim, metabolisme karbohidrat, asam amino dan lipid, keseimbangan asam-basa,
Magnesium (Mg)	Daging, ikan, sereal, kacang-kacangan, jamur.	Pertumbuhan dan perbaikan jaringan, menjaga integritas tulang dan gigi, metabolisme lemak, karbohidrat dan protein, aktivasi enzim, aktivitas neuromuscular, respirasi sel,
Sodium (Na)	Daging, sereal, brokoli.	Keseimbangan osmotik dan asam-basa, pembentukan sel-sel otot, transmisi impuls saraf, kontraksi otot jantung, transportasi nutrien dan senyawa limbah, penyerapan dan metabolisme karbohidrat dan asam amino, nafsu makan, pengontrolan cairan tubuh.
Potassium (K)	Daging, ikan, kacang-kacangan, pisang, kentang.	Fungsi otot dan saraf, keseimbangan osmotik, air dan pH, sekresi hormon, perkembangan embrio,

		aktivasi enzim, transportasi O ₂ dan CO ₂ , sintesis protein, metabolisme karbohidrat,
Klorin (Cl)	Telur, hati, sayuran hijau	Pemeliharaan tekanan osmotik dan cairan tubuh, respirasi, keseimbangan pH darah, sekresi asam lambung, aktivasi enzim.
Sulfur (S)	kacang-kacangan, sayuran hijau dan buah citrus.	Sintesis asam amino (methionine dan sistein), detoksifikasi racun, metabolisme karbohidrat dan energi, komponen penyusun hemoglobin,
Jenis Mineral	Sumber	Peran/Fungsi
Mikromineral		
Kromium (Cr)	Buah-buahan (jeruk, anggur, buncis, tonjat, jagung, roti, kacang-kacangan,	Sama dengan insulin mengatur keseimbangan gula darah, juga metabolisme protein dan lemak.
Tembaga (Cu)	Hati, kerang, lobster, sayuran hijau, cokelat, jamur, kacang-kacangan, ubi-ubian.	Kofaktor bagi beberapa enzim diantaranya: amina oksidase, peroksidase, sitokrom c oksidase, dopamine β-hidroksilase, superoksida dismutase, tyrosinase. Sirkulasinya dalam tubuh terjadi dalam bentuk pengikatan dengan protein ceruloplasmin.
Fluor (F)	<i>Seafood</i> , kentang, buah-buahan, kopi, teh hitam (<i>black tea</i>).	Komponen penyusun tulang
Iodin (I)	Ganggang laut, ikan, kerang, telur, hati sapi, produk bersusu,	Komponen penyusun hormone tiroksin

	garam beriodium.	
Besi (Fe)	Bayam, hati, daging mentah, kacang-kacangan, biji zaitun.	Terlibat dalam rekais redoks beberapa metalloprotein di antaranya: hemoglobin, myoglobin, enzim sitokorm.
Mangan (Mn)	Sayuran hijau, paprika, teh, kopi, kerang-kerangan, beras, kacang-kacangan.	Kofaktor bagi beberapa metalloenzim seperti superoksida dismutase. Umumnya terdeposit di mitokondria.
Molibdenum (Mo)	Daging sapi dan ayam, tleur, produk bersusu, kentang pisang, sayuran hijau.	Kofaktor enzim-enzim, misalnya: xanthine oksidase, sulfite oksidase.
Selenium (Se)	Daging, susu, telur, ikan, kerang, brokoli, bayam	Kofaktor enzim seperti glutathione preksidase, superoksida dismutase. Bersama dengan vitamin E menangkal radikal bebas. Juga terlibat dalam reaksi konversi tiroksin menjadi bentuknya yang lebih aktif yaitu triiodothyronine
Zink (Zn)	Daging, kerang, kepiting, lobster, jamur, bawang putih,	Kofaktor enzim -enzim seperti DNA polimerase, RNA polymerase, RNA transfer sintetase.
Jenis Mineral	Sumber	Peran/Fungsi
Mineral Ultratrace		
Arsenik (Ar)	Beras, sereal, jamur, daging ayam, kentang, wortel.	Terlibat dalam metabolisme asam amino methionin dan juga peredaman gen (<i>gene silencing</i>).
Boron (B)	Buncis, kentang, kopi, susu, buah	Terlibat dalam metabolisme hormon dan enzim,

	apel.	pembentukan dan pemeliharaan struktur tulang, meningkatkan laju penyerapan Mg. Juga terlibat dalam proses penggunaan estrogen, testosterone dan vitamin D.
Nikel (Ni)	Teh hitam, kacang-kacangan, makanan kaleng, cokelat.	Meningkatkan aktivitas hormon dan turut terlibat dalam metabolisme lipid.
Silikon (Si)	Minuman anggur, buncis, beras cokelat, pisang, bayam, daging, air mineral.	Terlibat dalam sintesis serabut kolagen dan elastin.
Vanadium (V)	Jamur, kerang, jagung, wortel, tomat, bawang merah, bawang putih, ramuan dengan pemanis buatan.	Meningkatkan metabolisme glukosa dan sensitivitas tubuh terhadap insulin.

Berdasarkan penggunaannya bagi tubuh, mineral dapat dibagi menjadi 3: makromineral yang dibutuhkan dalam jumlah relatif lebih banyak, mikromineral (*trace elements*) yang dibutuhkan dalam jumlah sedikit, dan mineral *ultratrace* yang dibutuhkan dalam jumlah yang paling sedikit. Diet yang seimbang akan menyediakan semua mineral penting yang dibutuhkan tubuh. Dalam kasus ketidakcukupan diet untuk memenuhi kebutuhan mineral, suplemen juga dapat menjadi salah satu solusi alternatif yang dapat dilakukan. Fungsi mineral bagi tubuh secara lebih lengkap dapat dilihat pada tabel 7. di atas.

C. RANGKUMAN

- 1) Makromolekul merupakan segala bentuk senyawa kimia yang berukuran relatif besar dengan struktur biokimiawi yang lebih kompleks, sedangkan

mikromolekul merupakan senyawa kimia dengan ukuran relatif lebih kecil dengan struktur yang lebih sederhana.

- 2) Vitamin termasuk salah satu mikromolekul yang merupakan senyawa organik dan dibutuhkan dalam jumlah yang relatif lebih sedikit. Dalam tubuh, vitamin kebanyakan dimanfaatkan sebagai kofaktor yang menyusun enzim-enzim yang terlibat dalam berbagai reaksi kimia di dalam tubuh.
- 3) Vitamin dapat digolongkan ke dalam 2 jenis berdasarkan sifat kelarutannya, yaitu: vitamin yang larut dalam lemak: vitamin A, D, E, K dan vitamin yang larut dalam air: vitamin B dan C.
- 4) Setiap vitamin akan memiliki perannya masing-masing dalam tubuh manusia dengan kebutuhan kadar yang juga berbeda-beda. Ketidakseimbangan jumlah atau asupan vitamin di dalam tubuh akan memberikan berbagai masalah atau gangguan pada metabolisme tubuh.
- 5) Mineral merupakan mikromolekul yang sifatnya anorganik. Terdapat 3 bentuk mineral berdasarkan jumlah kebutuhannya dalam tubuh: makromineral, micromineral dan mineral *trace*.
- 6) Di dalam tubuh, mineral memainkan peran penting dalam metabolisme di antaranya: sebagai ko-aktor enzim, sintesis beberapa asam amino, aktivasi dan konversi hormon serta metabolisme nutrisi.

D. TUGAS

- 1) Apa perbedaan antara Makromolekul dan Mikromolekul?
- 2) Sebutkan penggolongan vitamin berdasarkan sifat kelarutannya (serta idengan contoh vitaminnya)
- 3) Lengkapilah tabel berikut!

Jenis Vitamin	Sumber Makanan	Peran/Fungsi	Defisiensi
Vitamin A			
Vitamin B			
Vitamin C			
Vitamin D			
Vitamin E			
Vitamin K			

- 4) Apa perbedaan antara Makromineral, Mikromineral dan Mineral *ultratrace*?
- 5) Buatlah tabel rangkuman jenis-jenis mineral, sumber makanan dan juga peran/fungsinya dalam tubuh! Accs

E. REFERENSI

- 8.2 *Minerals | Nutrition Flexbook*. (n.d.). Retrieved April 5, 2022, from <https://courses.lumenlearning.com/suny-nutrition/chapter/8-2-minerals/>
- Kennedy, D. O. (2016). B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy—A Review. *Nutrients*, 8(2), 68. <https://doi.org/10.3390/nu8020068>
- Kroner, Z. (2011). *Vitamins and Minerals*. ABC-CLIO, LLC.
- Office of Dietary Supplements—Vitamin C*. (n.d.). Retrieved April 4, 2022, from <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminC-Healthprofessional/>
- Reece, J. B., Urry, L. A., Cain, M. L., Wasserman, S. A., Minorsky, P. V., & Jackson, R. B. (2011). *Campbell Biology* (9th ed.). Pearson Education, Inc.
- Shaffer, C. (2017, January 19). *Macrominerals and Trace Minerals in the Diet*. News-Medical Net. <https://www.news-medical.net/health/Macrominerals-and-Trace-Minerals-in-the-Diet.aspx>
- Vitamin C: MedlinePlus Medical Encyclopedia*. (n.d.). Retrieved April 4, 2022, from <https://medlineplus.gov/ency/article/002404.htm>
- Vitamins*. (n.d.). Retrieved April 4, 2022, from <http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/topics/vitamins.htm>
- 1
- WHO. (2004). *Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition*. World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nation.

F. GLOSARIUM

- Alopecia : Penyakit autoimun di mana penderita mengalami kebotakan secara menyeluruh ataupun sebagian karena rontoknya rambut.
- Anemia Hemolitik : Kondisi di mana eritrosit dihancurkan sebelum waktunya.

Ceruloplasmin	: Protein pengikat tembaga di dalam tubuh. Juga berperan dalam metabolisme zat besi.
Cheilosis	: Radang pada salah satu atau kedua sudut mulut yang menyebabkan akit ketika berbicara
Dermatitis Seboroik	: Gangguan pada kulit yang ditandai dengan kulit yang bersisik, berketombe, dan berwarna kemerahan.
Koenzim	: Bagian non-protein dari enzim yang bersifat organik, contoh: Vitamin.
Kofaktor	: Bagian non-protein dari enzim yang bersifat anorganik, contoh: Mineral.
Glositis	: Radang pada lidah
Hiperkalsemia	: Kadar kalsium yang berlebihan dalam darah.
Jaundice	: Gangguan di mana tubuh, mata dan membran mukus berwarna kuning karena tingginya kadar bilirubin dalam darah.
Metilasi genomik	: Penambahan gugus metil (-CH ₃) pada DNA sebagai mekanisme pengontrolan ekspresi gen.
Metilasi non-genomik	: Penambahan gugus metil (-CH ₃) pada suatu senyawa kimia yang tidak berhubungan dengan ekspresi gen.
Nyctalopia	: Kondisi di mana seseorang sulit melihat pada malam hari atau pada kondisi yang kurang cahaya.
Osteomalasia	: Gangguan pada tulang yang menyebabkan tulang mudah rapuh.
Pellagra	: Penyakit sistemik karena defisiensi vitamin B3 yang ditandai dengan demensia, diare, dan dermatitis.
Ricketsia	: Gangguan pada tulang yang menyebabkan tulang kaki berbentuk X atau O.
Sel Sertoli	: Sel di dalam tubulus seminiferous testes yang berperan menutrisi sel sperma selama proses spermatogenesis.
Xeroftalmia	: Ketidamampuan mata menghasilkan air mata yang menyebabkan mata menjadi sangat kering dan dapat menyebabkan kebutaan.

G. INDEKS

Makromineral, 142, 147

Makromolekul, 131, 145 146

Mikromolekul, 131, 146

Mineral, 131, 141, 142, 143, 144, 146, 147, 148

Mineral *ultratrace*, 145, 146

Vitamin, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 141, 144, 146, 148

Vitamin A, 132, 133, 146

Vitamin B, 138, 19, 146

B1, 139

B12, 138, 141

B2, 139

B3, 139, 148

B5, 140

B6, 140

B7, 140

B9, 141

Vitamin C, 137, 138, 146

Vitamin D, 134, 135, 146

Vitamin E, 135, 136, 146

Vitamin K, 136, 137, 146



BAB V

ENZIM DAN KOFAKTOR DALAM METABOLISME

dr. Rauza Sukma Rita, Ph.D.

A. TUJUAN PEMBELAJARAN

1. Mampu memahami enzim dan segala aktivitasnya
2. Mampu memahami faktor-faktor yang mempengaruhi kerja enzim
3. Mampu memahami peranan kofaktor dalam membantu kerja enzim

B. MATERI

1. Enzim

Definisi Enzim

Enzim adalah senyawa protein yang mengatalisis reaksi kimia yang memungkinkan kehidupan seperti yang kita ketahui. [1] Enzim memiliki kekuatan katalitik yang luar biasa dan tingkat kemampuan spesifisitas yang tinggi untuk substrat sehingga enzim cocok untuk reaksi biologis dan penting untuk metabolisme sel. [2], [3]

Sejarah Penemuan Enzim

Pada tahun 1837, Berzelius mendokumentasikan peran katalis dari fermentasi. [4] Pada tahun 1850-an Louis Pasteur melaporkan bahwa fermentasi adalah proses yang diprakarsai oleh organisme hidup. Selama penelitian ini dilaporkan bahwa fermentasi gula menjadi alkohol oleh ragi dikatalisis oleh fermentasi. Louis Pasteur juga berhipotesis bahwa fermentasi ini dekat terhadap struktur ragi. Fermentasi ini kemudian disebut enzim (dalam ragi). [5] Kunci terobosan dalam sejarah enzim datang pada tahun 1897 ketika Edward Buchner melakukan isolasi dari sel ragi, bentuk aktif yang larut dari enzim yang mengatalisis fermentasi gula menjadi alkohol. Selanjutnya, Emil Fischer melaporkan sistematis pertama studi tentang spesifisitas enzim di awal abad kedua puluh. Kemudian, pada tahun 1926, James Sumner mengekstraksi urease dalam bentuk kristal murni dari jack bean. Pada tahun 1930, John Northrop dan rekan kerjanya mengkristalkan pepsin dan tripsin dan membentuknya sebagai protein. [3]

Tahun-tahun berikutnya enzimologi berkembang pesat. Perkembangan penting selama periode ini adalah: penjelasan jalur metabolisme utama, seperti glikolisis dan siklus asam trikarboksilat; deteksi

berbagai peristiwa biokimia pencernaan, koagulasi, kontraksi otot dan fungsi endokrin, serta peran dalam pemeliharaan, kontrol dan integrasi proses metabolisme yang kompleks, latar belakang kinetik untuk menjelaskan pengamatan aksi dan penghambatan enzim, dan pengembangan protokol untuk memeriksa struktur fungsional protein sensitif. Banyak penelitian yang mendalam tentang reaksi yang dikatalisis oleh enzim dan enzim yang terlibat dalam metabolisme sel. Saat ini, 2000 enzim yang berbeda telah dikenali, yang masing-masing mengatalisis reaksi kimia yang berbeda. Saat ini, lebih fokus sedang diarahkan pada pemanfaatan enzim. Efisiensi tinggi enzim menyebabkan enzim diproduksi secara komersial dan spesifitas enzim memberikan keuntungan dalam kedokteran klinis. [3]

Klasifikasi Enzim

Sistem nomenklatur mengidentifikasi enzim menurut kode empat digit yang unik, *Enzyme Commission* atau nomor EC. Nomor pertama (nomor kelas) sesuai dengan jenis reaksi yang dikatalisis. Pada tahun 2018 Translocases ditambahkan sebagai kelas baru (FC7).

Tabel 5.1 Klasifikasi Enzim sesuai dengan jenis reaksi yang dikatalisis [6]

Name	Reaction catalysed
1 Oxidoreductases	$AH_2 + B \rightarrow A + BH_2$
2 Transferases	$X + B \rightarrow B' + A$
3 Hydrolases	$A - B + H_2O \rightarrow AH + BOH$
4 Lyases	$A = B + X - Y \rightarrow A - B$ $\quad \quad \quad \quad $ $\quad \quad \quad X \quad Y$
5 Isomerases	$A = B$
6 Ligases	$A + B + {}^b\text{NTP} \rightarrow A - B + \text{NDP} + \text{P}$ (or $\text{NMP} + \text{PP}$)
7 Translocases	$AX + B_{[\text{side 1}]} \rightleftharpoons A + X + B_{[\text{side 2}]}$

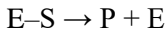
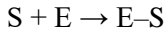
Fungsi Enzim

Pada tingkat molekuler, enzim mengatalisis reaksi biokimia dengan mempercepat konversi substrat menjadi produk di dalam situs aktif enzim. Tanpa katalisis enzim, sebagian besar reaksi akan berlangsung lambat, meski tidak semua reaksi di alam membutuhkan katalisis. [7] Berdasarkan studi yang dilakukan Krebs pada siklus asam sitrat dengan penjabaran dalam skema biokimia yang komprehensif, enzim tidak hanya bertindak secara independen tetapi memodulasi cara dan jalur metabolisme secara kolektif. Enzim melakukan aksi molekulernya dalam kompartemen sel tertentu. Misalnya, heksokinase mengubah D-glukosa menjadi D-glukosa-6-fosfat dalam jalur glikolisis, yang terjadi di sitosol. Akhirnya, ada keragaman besar di fraksi enzim dalam organisme yang berbeda dan variasi pada organel, jenis sel, dan tingkat jaringan juga telah diamati. [8]

Mekanisme kerja enzim

Mekanisme kerja enzim didasarkan pada reaksi kimia, di mana enzim mengikat ke substrat dan akhirnya membentuk kompleks enzim-substrat. Reaksi ini mengikat tempat di daerah yang relatif kecil dari enzim yang disebut situs aktif atau katalitik. Mekanisme kerja enzim didasarkan pada sifat interaksi enzim dengan substrat, yang menjelaskan kekhususan reaksi katalisis. Situs aktif atau katalitik suatu enzim dibentuk oleh beberapa asam amino, terletak pada jarak tertentu satu sama lain dalam rantai peptida. Asam amino ini dibarengi berdekatan oleh ikatan yang dihasilkan dari struktur sekunder dan tersier enzim. Rantai samping residu asam amino pada situs katalitik menyediakan kelompok untuk mengikat dengan kelompok tertentu dari substrat. Kofaktor membantu proses katalisis. Substrat membentuk ikatan dengan residu asam amino pada substrat mengikat domain dari situs aktif. Pengikatan menginduksi reaksi konformasi dalam *active site*. Selama reaksi, enzim membentuk kompleks keadaan transisi.

Reaksi yang dikatalisis oleh enzim terjadi dalam dua langkah. Pada langkah pertama, molekul enzim (E) dan molekul substrat atau molekul (S) bertabrakan dan bereaksi membentuk senyawa antara yang disebut kompleks enzim-substrat (E-S). Langkah ini adalah reversibel karena kompleks dapat pecah menjadi substrat asli atau substrat dan enzim bebas. Setelah kompleks E-S terbentuk, enzim dapat mengatalisis pembentukan produk (P), yang kemudian dilepaskan dari enzim permukaan:



Ikatan hidrogen dan interaksi elektrostatik lainnya menahan enzim dan substrat bersama-sama dalam kompleks. Ciri-ciri struktural atau gugus fungsi pada enzim yang berpartisipasi dalam interaksi ini terletak di celah atau saku di permukaan enzim. Kantong ini, tempat enzim bergabung dengan substrat dan mengubah substrat menjadi produk disebut situs aktif enzim. [9]

Berikut ini adalah mekanisme kerja enzim:

a) *Lock and key model*

Model *Lock and Key* kaku dari situs katalitik, yang diusulkan oleh Emil Fischer pada tahun 1894. Model ini menjelaskan interaksi antara substrat dan enzim dalam bentuk kunci dan gembok. Dalam model ini, situs katalitik dianggap telah dibentuk sebelumnya. Substrat cocok sebagai kunci cocok dengan gembok. Kelemahan dari model ini adalah kekakuan dari situs katalitik. Model ini tidak dapat menjelaskan perubahan struktur enzim pada modulator alosterik. [3]

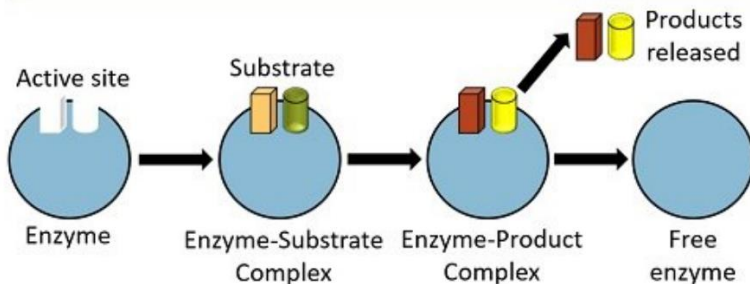


Gambar 5.1 Lock and Key Model

b) *Induced fit model*

Induced fit model menunjukkan model lebih fleksibel untuk katalitik lokasi. Untuk mengatasi masalah kekakuan model situs katalitik *model lock and key*, Koshland menyarankan *induced fit model* pada tahun 1963. Fitur penting dari model ini adalah fleksibilitas dari *active site*. Pada *induced fit model*, substrat menginduksi perubahan konformasi di *active site* enzim sehingga substrat masuk ke *active site* dengan cara yang paling nyaman sehingga menyebabkan terjadinya

reaksi kimia. Metode ini menyarankan penghambatan kompetitif, modulasi alosterik dan inaktivasi enzim pada denaturasi.



Gambar 5.2 *Induced Fit Model Enzyme*

c) *Covalent catalysis*

Covalent catalysis dibuktikan pada enzim yang mampu membentuk ikatan kovalen antara substrat dan kelompok katalitik dari *active site*. Sejumlah enzim bereaksi dengan substratnya melalui ikatan kovalen bergabung dengan kompleks substrat-enzim yang tidak stabil, yang mengalami reaksi lebih lanjut untuk menghasilkan produk lebih banyak daripada dalam reaksi tanpa katalis. Beberapa enzim yang menunjukkan kovalen perilaku katalitik tercantum dalam tabel 1.4. Tabel 5.2 Berbagai enzim menunjukkan perilaku kovalen katalitik

Enzyme	Reaction group	Typical covalent enzyme-substrate intermediate
Chymotrypsin, trypsin, thrombin, esterase	Serine	Acylserine
Phosphoglucomutase, alkaline phosphatase	Serine	Phosphorylserine
Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase papain	Cysteine	Acylcysteine
	HS-CH ₂ -CH-	

2. Faktor-faktor yang mempengaruhi kerja enzim

Temperatur

Ketika temperatur atau suhu meningkat, laju reaksi kimia akan meningkat, tetapi hanya naik sampai titik tertentu, kemudian akan turun tajam. Suhu optimal itu terjadi ketika laju reaksi berada pada titik tertinggi, setiap enzim memiliki suhu tertentu enzim lebih aktif, berkisar antara 37

sampai dengan 40°C. Sifat protein dari enzim membuat mereka sangat peka; jadi setelah suhu optimal mulai turun yaitu karena protein mulai terdenaturasi sehingga kehilangan bentuknya dan tidak berfungsi dengan baik.

Aktivitas enzim secara bertahap menurun ketika suhu naik lebih dari suhu optimal sampai mencapai suhu tertentu di mana aktivitas enzim berhenti sama sekali karena perubahan komposisi alaminya. Sebaliknya, jika suhu turun di bawah suhu optimal, aktivitas enzim menurun sampai enzim mencapai suhu minimum di mana aktivitas enzim paling sedikit. Aktivitas enzim berhenti sepenuhnya pada 0°C, tetapi jika suhu naik lagi, dan kemudian enzim diaktifkan kembali sekali lagi. [10]

pH

Enzim adalah senyawa protein yang mengandung gugus karboksilat asam (COOH^-) dan gugus amino dasar (NH_2). Jadi, enzim dipengaruhi oleh perubahan nilai pH. Setiap enzim memiliki nilai pH yang bekerja dengan efisiensi maksimum yang disebut pH optimal. Jika pH lebih rendah atau lebih tinggi dari pH optimal, aktivitas enzim berkurang sampai berhenti bekerja. Misalnya, pepsin bekerja pada pH rendah, yaitu sangat asam, sedangkan amilase bekerja pada pH tinggi, yaitu basa. Kebanyakan enzim bekerja pada pH netral yaitu 7.4.

Konsentrasi substrat dan enzim

Konsentrasi Substrat

Peningkatan konsentrasi substrat juga meningkatkan laju reaksi terhadap titik tertentu. Setelah semua enzim terikat, setiap peningkatan substrat tidak akan berpengaruh pada laju reaksi, karena enzim yang tersedia akan jenuh dan bekerja pada tingkat maksimum mereka.

Konsentrasi Enzim

Peningkatan konsentrasi enzim akan meningkatkan laju reaksi kimia, selama ada substrat tersedia untuk mengikat. Setelah semua substrat terikat, reaksi tidak akan dipercepat lagi, karena tidak akan ada tambahan enzim untuk mengikat.

Air atau Hidrasi

Sampai batas tertentu, enzim perlu mengalami hidrasi untuk mengembangkan aktivitas, misalnya hidrasi lisozim ditentukan dengan

spektroskopi *Infra-Red* (IR) dan *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR). Awalnya kelompok kutub bermuatan dari rantai samping terhidrasi, diikuti oleh yang tidak bermuatan. Dalam pengawetan makanan, aktivitas enzim harus dihambat sepenuhnya jika suhu penyimpanan di bawah suhu fase transisi.

Aktivator

Aktivator meningkatkan aktivitas enzim. Beberapa enzim memerlukan kation logam anorganik tertentu, seperti Mg^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Ca^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Na^+ , dan K^+ , untuk aktivitas optimumnya. Senyawa yang aktif sebagai gugus prostetik atau yang memberikan stabilisasi konformasi enzim atau kompleks enzim-substrat jarang, anion juga dibutuhkan untuk aktivitas enzim, misalnya ion klorida (Cl⁻) untuk amilase.

Inhibitor

Aktivitas enzim dihambat dengan berbagai cara. Dua di antaranya adalah:

(1) *Competitive inhibition*

Terjadi ketika molekul yang sangat mirip dengan molekul substrat berikatan dengan *active site* dan mencegah pengikatan substrat yang sebenarnya. Contohnya, penisilin, merupakan kompetitif inhibitor yang memblokir *active site* yang digunakan banyak bakteri untuk membangun dinding sel mereka.

(2) *Noncompetitive inhibition*

1. Terjadi ketika inhibitor berikatan dengan enzim di lokasi selain *active site*.
2. Dalam beberapa kasus inhibisi nonkompetitif, inhibitor diperkirakan mengikat enzim dengan cara memblokir *active site* normal.
3. Dalam kasus lain, pengikatan inhibitor mengubah bentuk molekul enzim, sehingga mengubah bentuk *active site* dan mencegahnya bereaksi dengan substrat. Jenis penghambatan nonkompetitif ini disebut penghambatan alosterik (tempat di mana penghambat mengikat enzim disebut situs alosterik). Sering, produk akhir dari jalur metabolisme berfungsi sebagai penghambat alosterik pada enzim jalur sebelumnya. Penghambatan suatu enzim oleh produk dari jalurnya adalah bentuk umpan balik negatif.

Kontrol alosterik dapat melibatkan stimulasi aksi enzim yaitu aktivator maupun inhibisi. Sebuah molekul aktivator dapat terikat pada suatu situs alosterik dan menginduksi reaksi pada *active site* dengan mengubah bentuknya agar sesuai substrat yang tidak dapat menginduksi berubah dengan sendirinya. Aktivator contohnya: hormon dan produk enzimatis sebelum reaksi.

3. Kofaktor dan peranannya dalam metabolisme

Kofaktor adalah senyawa kimia non-protein yang membantu reaksi kimia biologis. Kofaktor dapat berupa ion logam, senyawa organik, atau bahan kimia lain yang memiliki sifat membantu dan biasanya tidak ditemukan dalam asam amino. Beberapa kofaktor dapat dibuat di dalam tubuh, seperti ATP, sementara yang lain harus dikonsumsi dalam makanan. Mineral, misalnya, berasal dari lingkungan, dan tidak dapat dibuat dari awal oleh sel hidup mana pun. Senyawa organik yang kita sebut sebagai vitamin merupakan kofaktor yang tidak dapat dibuat oleh tubuh kita sendiri, jadi kita harus mengonsumsinya dari makanan agar sel-sel kita dapat melakukan fungsi kehidupan yang esensial. Kofaktor penting dalam memahami bagaimana reaksi biologis berlangsung. Ada atau tidak adanya kofaktor dapat menentukan seberapa cepat reaksi berlangsung dari reaktan ke produk. Salah satu contoh kofaktor, yaitu ATP, merupakan kofaktor dengan kemampuan unik untuk mentransfer energi guna mendorong proses kimia seperti aktivitas enzim dan transfer protein.

Jenis-jenis kofaktor yaitu:

Vitamin

Vitamin adalah senyawa organik yang merupakan kofaktor untuk reaksi biokimia yang diperlukan. Vitamin biasanya perlu dikonsumsi dalam makanan, karena tidak dapat dibuat di dalam tubuh. Vitamin sebagai kofaktor membantu enzim untuk mengatalisis reaksi, seperti produksi protein penting. Vitamin C adalah kofaktor untuk produksi kolagen jaringan ikat. Defisiensi vitamin adalah kondisi yang mencerminkan tentang efek defisiensi kofaktor. Sama seperti ada banyak kemungkinan kekurangan vitamin dengan banyak gejala yang berbeda, ada banyak faktor pendukung yang berbeda yang dibutuhkan tubuh kita untuk melakukan beragam reaksi biokimia yang diperlukan. Kebutuhan tubuh akan beragam vitamin kofaktor juga merupakan alasan mengapa kita disarankan untuk

mengonsumsi makanan dengan aneka warna tanaman sehingga dengan makan buah dan sayuran dalam berbagai warna membantu memastikan bahwa kita mengonsumsi berbagai kofaktor yang sehat.

Mineral

Seperti vitamin, mineral merupakan bahan kimia dari luar tubuh yang harus dicerna agar sel-sel kita dapat berfungsi dengan baik. Perbedaannya adalah vitamin adalah molekul organik yang mengandung karbon, yang sering dibuat oleh makhluk hidup lain, sedangkan mineral adalah zat anorganik yang terjadi secara alami, dan sering ditemukan di bebatuan dan tanah. Mineral sering memasuki makanan kita dari tumbuhan, yang menariknya keluar dari tanah melalui akarnya bersama dengan air. Dalam beberapa kasus yang jarang terjadi, orang yang kekurangan vitamin mungkin merasakan dorongan untuk memakan jenis tanah tertentu untuk mendapatkan mineral dari tanah secara langsung. Mineral yang penting bagi kesehatan manusia termasuk tembaga, yang diperlukan untuk fungsi beberapa enzim hati penting yang memecah racun; besi, yang diperlukan untuk fungsi beberapa enzim metabolisme penting; magnesium, yang diperlukan untuk fungsi DNA polimerase dan enzim lainnya; dan seng, yang juga diperlukan untuk DNA polimerase serta beberapa enzim hati. Mineral diperlukan dalam jumlah kecil agar metabolisme kita berfungsi, mengambil dosis besar dari mineral dapat menyebabkan toksisitas dan kematian.

Senyawa non-organik selain vitamin

Beberapa kofaktor adalah zat organik yang tidak diklasifikasikan sebagai enzim. Beberapa di antaranya mungkin dibuat di dalam tubuh kita sendiri, sehingga tidak memenuhi syarat sebagai vitamin. Kofaktor non-vitamin organik termasuk ATP, penting untuk banyak proses biokimia, yang mentransfer energi ke berbagai enzim, dan protein transportasi; koenzim Q, yang memainkan peran penting dalam rantai transpor mitokondria; dan heme, yang merupakan senyawa kompleks yang mengandung zat besi yang diperlukan sel darah kita untuk membawa oksigen ke seluruh tubuh kita. [11]

C. RANGKUMAN

Enzim merupakan biomolekul yang berperan sebagai katalisator. Berdasarkan klasifikasi terbaru sesuai jenis reaksi yang dikatalisis, terdapat 7 jenis enzim yaitu Oksidoreduktase, Transferase, Hidrolase, Liase, Isomerase, Ligase, dan Translokase. Mekanisme kerja enzim dapat dibedakan menjadi *lock and key*, *induced fit model*, dan *covalent catalysis*. Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi kerja enzim, diantaranya: temperatur, pH, konsentrasi substrat dan enzim, hidrasi, aktivator dan inhibitor. Kofaktor merupakan senyawa kimia non-protein yang membantu reaksi kimia biologis dan metabolisme dalam bentuk ion logam, senyawa organik, atau bahan kimia lainnya.

D. TUGAS

Tugas Essay

1. Jelaskan definisi enzim dengan ringkas!
2. Jelaskan klasifikasi enzim!
3. Jelaskan bagaimana mekanisme kerja enzim!
4. Jelaskan faktor-faktor yang mempengaruhi kerja enzim!
5. Jelaskan fungsi kofaktor dalam metabolisme!

Tugas Objektif

Pilihlah satu jawaban yang paling tepat!

1. Bagaimanakah mekanisme umum kerja enzim?
 - a. Mengurangi energi aktivasi
 - b. Meningkatkan energi aktivasi
 - c. Meningkatkan nilai pH
 - d. Menurunkan nilai pH
2. Manakah pernyataan berikut ini yang SALAH untuk model *enzim lock and key*?
 - a. Ini digunakan untuk menggambarkan proses pengikatan
 - b. Sisi aktif enzim saling melengkapi dengan substrat
 - c. Menunjukkan kompleks enzim-substrat
 - d. Pengikatan substrat menghasilkan perubahan konformasi enzim
3. Manakah dari berikut ini yang bukan merupakan strategi katalitik suatu enzim untuk melakukan reaksi spesifik?
 - a. Covalent catalysis
 - b. Metal ion catalysis

- c. Michaelis constant
 - d. Acid-base
4. Berapakah banyak kodon berbeda yang mungkin terbentuk? Manakah dari berikut ini yang bukan merupakan contoh inhibitor enzim ireversibel?
- a. Sianida
 - b. Sarin
 - c. Diisopropil fosfoflouridat (DIPF)
 - d. Obat statin
5. Enzim merupakan senyawa kimia:
- a. Lipid
 - b. Vitamin
 - c. Carbohydrate
 - d. Protein

E. REFERENSI

- [1] C. K. Prier and F. H. Arnold, "Chemomimetic Biocatalysis: Exploiting the Synthetic Potential of Cofactor-Dependent Enzymes to Create New Catalysts," *J Am Chem Soc*, vol. 137, no. 47, pp. 13992–14006, Nov. 2015, doi: 10.1021/jacs.5b09348.
- [2] P. K. Robinson, "Enzymes: principles and biotechnological applications," *Essays in Biochemistry*, vol. 59, pp. 1–41, Nov. 2015, doi: 10.1042/BSE0590001.
- [3] S. Bhatia, "Introduction to enzymes and their applications," in *Introduction to Pharmaceutical Biotechnology, Volume 2*, IOP Publishing, 2018. doi: 10.1088/978-0-7503-1302-5ch1.
- [4] J. Wisniak, "The History of Catalysis. From the Beginning to Nobel Prizes," *Educación Química*, vol. 21, no. 1, pp. 60–69, 2010.
- [5] J.-M. Cavaillon and S. Legout, "Louis Pasteur: Between Myth and Reality," *Biomolecules*, vol. 12, no. 4, p. 596, Apr. 2022, doi: 10.3390/biom12040596.
- [6] A. G. McDonald and K. F. Tipton, "Enzyme nomenclature and classification: the state of the art," *FEBS Journal*. John Wiley and Sons Inc, 2021. doi: 10.1111/febs.16274.
- [7] M. A. Keller, G. Piedrafita, and M. Ralser, "The widespread role of non-enzymatic reactions in cellular metabolism," *Current Opinion in*

- Biotechnology*, vol. 34. Elsevier Ltd, pp. 153–161, Aug. 01, 2015. doi: 10.1016/j.cobio.2014.12.020.
- [8] S. Martínez Cuesta, S. A. Rahman, N. Furnham, and J. M. Thornton, “The Classification and Evolution of Enzyme Function,” *Biophysical Journal*, vol. 109, no. 6. Biophysical Society, pp. 1082–1086, Sep. 19, 2015. doi: 10.1016/j.bpj.2015.04.020.
- [9] D. W. Ball, J. W. Hill, and R. J. Scott, *Introduction to Chemistry General, Organic, and Biological v. 1.0*. 2012. [Online]. Available: <http://lardbucket.org>
- [10] V. L. Arcus *et al.*, “On the Temperature Dependence of Enzyme-Catalyzed Rates,” *Biochemistry*, vol. 55, no. 12. American Chemical Society, pp. 1681–1688, Mar. 29, 2016. doi: 10.1021/acs.biochem.5b01094.
- [11] J. B. Broderick, “Coenzymes and Cofactors,” in *eLS*, Wiley, 2001. doi: 10.1038/npg.els.0000631.

F. GLOSARIUM

Aktivator	Molekul yang mempermudah terjadinya ikatan antara enzim dengan substratnya
<i>Active site</i>	Daerah pada enzim yang mengikat protein atau zat lain selama reaksi.
Enzim	Protein yang bertindak sebagai katalis, bahan yang mempercepat reaksi kimia dalam tubuh tanpa ikut serta atau dikonsumsi oleh reaksi tersebut
Inhibitor	Molekul yang dapat menghambat bahkan menghentikan reaksi enzimatik dengan mengotori permukaan katalis.
Katalis	Suatu zat yang mempercepat laju reaksi kimia pada suhu tertentu, tetapi tidak mengalami perubahan dan pengurangan jumlah
Katalitik	Agen kimiawi yang mengubah laju reaksi tanpa harus dipergunakan dalam reaksi itu.
Metabolisme	Proses kimia dimana nutrisi dipecah dan diubah menjadi energi atau digunakan

Substrat

dalam pembangunan jaringan baru atau bahan lain di dalam tubuh.
Suatu molekul yang menjadi sasaran aksi enzim

G. INDEKS

Aktivator, 156, 157, 161

Enzim, 150, 151, 152, 155, 158

Inhibitor, 156, 161, 169, 171

Substrat, 152, 153, 155,



BAB VI

FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI KERJA ENZIM

Endang Sulistyarini Gultom, Apt. Msi

A. TUJUAN PEMBELAJARAN

1. Mampu memahami faktor yang mempengaruhi kerja enzim
2. Mampu memahami faktor pendorong aktivitas enzim
3. Mampu memahami faktor penghambat aktivitas enzim

B. MATERI

Aktivitas sel hidup dapat dibandingkan dengan kegiatan pabrik kimia yang sangat efisien. Sel makhluk hidup dengan ukuran sangat kecil, baik sel eukariot maupun prokariot, dianggap sebagai suatu pabrik kimia yang sangat rumit. Meskipun rumit, reaksi berjalan selangkah demi selangkah secara teratur dan terarah serta bersifat khas/spesifik. Berbeda dengan mesin reaktor kimia buatan yang biasanya hanya menjalankan satu reaksi saja, suatu sel mampu menjalankan ratusan bahkan ribuan macam reaksi sekaligus. Enzim adalah pekerja dalam pabrik/reaktor sel ini. Di dalam sel, enzim bekerja untuk memudahkan aliran reaksi kimia yang memungkinkan sel untuk hidup, berkembang, dan membuang produk limbahnya, serta berkembang biak. Ketika enzim bekerja dengan semestinya, maka proses biokimia dalam sel akan berlangsung secara tepat. Jika terjadi malfungsi pada enzim, maka akan menyebabkan keabnormalan sel. Seperti pada kasus penderita fenilketonuria, yaitu gangguan metabolisme fenilalanin sehingga menyebabkan akumulasi secara berlebihan asam amino fenilalanin dalam darah. Akumulasi fenilalanin ini disebabkan adanya gangguan pada enzim PheOH (*Phenylalanine-Hydroxylase*, EC 1.14.16.1) yang mengkatalisis hidroksilasi rantai aromatik pada fenilalanin untuk membentuk tirosin. Enzim-enzim di dalam sel tidak tersebar secara merata, namun mengelompok di berbagai organel sel. Bergantung kepada jenis dan fungsi hayatinya, enzim dapat berada pada dinding atau membran sel, sitoplasma, membran mitokondria, matrik mitokondria atau pada organel lain seperti inti sel, retikulum endoplasma dan lisosom. Dengan teknik imunohistokimia atau sitokimia diketahui bahwa enzim-enzim yang

berhubungan dengan reaksi oksidasi reduksi bahan makanan sebagian besar terdapat di mitokondria. Enzim-enzim yang mengkatalisis reaksi hidrolisis, sebagian besar terdapat di lisosom. Enzim-enzim yang berperan dalam biosintesis asam nukleat, proses replikasi, transkripsi dan translasi protein terutama terdapat di inti sel.

Enzim adalah benda tak hidup yang diproduksi oleh sel hidup. Enzim menyusun sebagian besar total protein dalam sel. Suatu sel dapat memuat 2000 jenis molekulenzim. Enzim berfungsi sebagai biokatalisator, yaitu mempercepat laju suatu reaksi kimia tanpa ikut terlibat dalam reaksi tersebut. Maksudnya, enzim tidak ikut berubah menjadi produk tetapi akan kembali ke bentuk asalnya setelah reaksi kimia selesai. Enzim mengubah molekul substrat menjadi hasil reaksi (produk) yang molekulnya berbeda dari substrat. Enzim merupakan katalisator (protein katalitik) untuk reaksi-reaksi kimia di dalam sistem biologi. Sebagai katalis, enzim memiliki ciri khas, yaitu (1) bersifat tidak diubah oleh reaksi yang dikatalisnya, (2) enzim tidak mengubah kedudukan normal dari kesetimbangan kimia, meskipun enzim mempercepat reaksi.

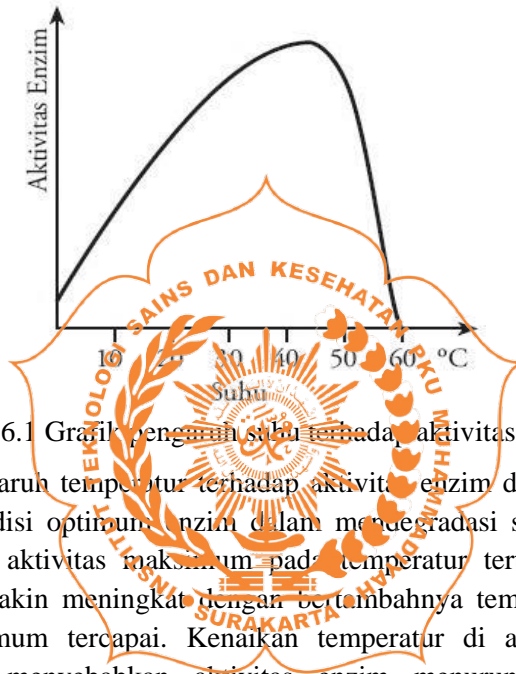
Kinetika dan aktivitas enzim dipengaruhi oleh beberapa faktor, di antaranya konsentrasi substrat, pH, suhu, dan inhibitor (penghambat). Pengaruh tersebut dapat mengganggu stabilitas enzim dan stabilitas merupakan sifat penting enzim dalam aplikasinya sebagai biokatalis. Stabilitas enzim dapat didefinisikan sebagai kestabilan aktivitas enzim selama penyimpanan, penggunaan, dan kestabilan terhadap senyawa tertentu (asam, basa) serta pengaruh temperatur dan pH ekstrim. Sebagai molekul bebas terlarut air, enzim sulit dipisahkan dari substrat dan produknya (Susanti & Fibrina, 2007).

1. Pengaruh suhu terhadap aktivitas enzim

Dalam Soewoto, dkk. (2001) dijelaskan bahwa enzim memiliki suhu optimum yang sama dengan suhu normal sel organisme. Tiap enzim memerlukan suhu optimum yang berbeda-beda karena enzim adalah protein yang dapat mengalami perubahan bentuk jika suhu berubah. Kenaikan suhu di atas suhu optimum dapat mengakibatkan peningkatan atau penurunan aktivitas enzim. Secara umum, tiap kenaikan suhu 10°C, kecepatan reaksi menjadi 2 kali lipat dalam batas suhu yang wajar. Hal tersebut juga berlaku pada enzim. Panas yang ditimbulkan akibat kenaikan suhu dapat

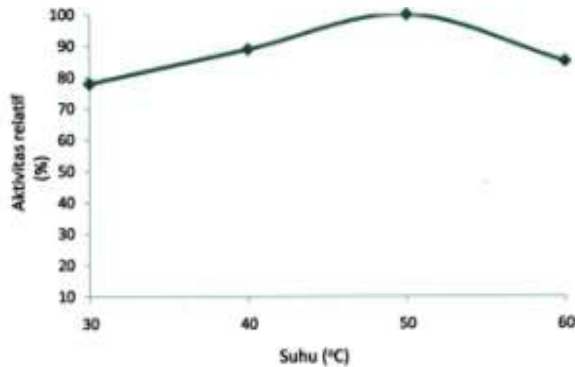
mempercepat reaksi sehingga kecepatan molekuler meningkat. Hasilnya adalah frekuensi dan daya tumbukan molekuler juga meningkat.

Sebagian besar enzim pada manusia mempunyai suhu optimal yang mendekati suhu tubuh (35°C – 40°C). Pada suhu tinggi ($> 50^{\circ}\text{C}$), enzim dapat rusak dan pada suhu rendah (0°C), enzim menjadi tidak aktif. Suhu yang tidak sesuai tersebut akan menyebabkan terjadinya perubahan bentuk sisi aktif enzim. Sifat enzim yang tidak tahan panas atau dapat berubah karena pengaruh suhu ini disebut termolabil.



Gambar 6.1 Grafik pengaruh suhu terhadap aktivitas enzim

Uji pengaruh temperatur terhadap aktivitas enzim dilakukan untuk mengetahui kondisi optimum enzim dalam mendegradasi substrat. Setiap enzim memiliki aktivitas maksimum pada temperatur tertentu, aktivitas enzim akan semakin meningkat dengan bertambahnya temperatur hingga temperatur optimum tercapai. Kenaikan temperatur di atas temperatur optimum akan menyebabkan aktivitas enzim menurun. Berdasarkan penelitian Noviyanti, dkk (2012) diperoleh data pengaruh suhu terhadap aktivitas protease ekstrak kasar daun saksang yang dapat dilihat pada gambar dan tabel di bawah ini



Gambar 6.2 Aktivitas relatif enzim protease pada variasi suhu

Tabel 6.1 Pengaruh variasi suhu terhadap aktivitas enzim

Suhu (°C)	Aktivitas Enzim (U/mL)
30	0,8660±0,556
40	0,9986±0,0059
50*	1,1170±0,0105
60	0,9439±0,0028

Nilai adalah rata-rata±standar deviasi

Aktivitas enzim tertinggi

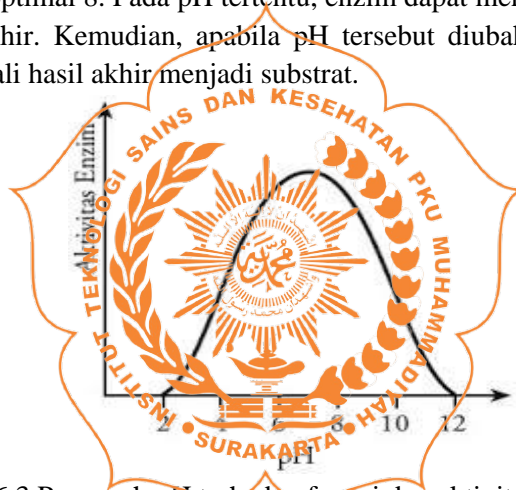
Aktivitas enzim optimum pada temperatur 50°C dan menurun 15,5% pada temperatur 60°C, namun dikarenakan sebagian protein telah mengalami kerusakan atau terdenaturasi. Temperatur lingkungan yang meningkat disekitar enzim akan menyebabkan putusanya ikatan hidrogen, ikatan ion atau interaksi hidrofobik sehingga struktur tersier enzim berubah, yang menyebabkan struktur lipatan enzim membuka pada bagian permukaan sehingga sisi aktif enzim berubah mengakibatkan terjadi penurunan aktivitas enzim (Whitaker, 1994). Aktivitas enzim di bawah temperatur optimum yaitu pada temperatur 30 dan 40°C aktivitas enzim secara berurutan sebesar 0,8660 dan 0,9986 U/mL.

Rendahnya aktivitas enzim pada kedua temperatur tersebut dibandingkantemperatur optimum, disebabkan rendahnya energi aktivasi yang tersedia. Energi aktivasi dibutuhkan untuk menciptakan kondisi tingkat kompleks aktif, baikmolekul enzim maupun molekul substrat. Peningkatan energi molekul substrat akan meningkatkan laju reaksi enzim. Kenaikan temperatur menyebabkan aktivitas enzim meningkat, karena temperatur yang semakintinggi akan meningkatkan energi kinetik

yang mempercepat gerak vibrasi, translasi dan rotasi enzim dan substrat, sehingga menambah intensitas tumbukan antara substrat dan enzim. Tumbukan yang sering terjadi akan mempermudah pembentukan kompleks enzim.

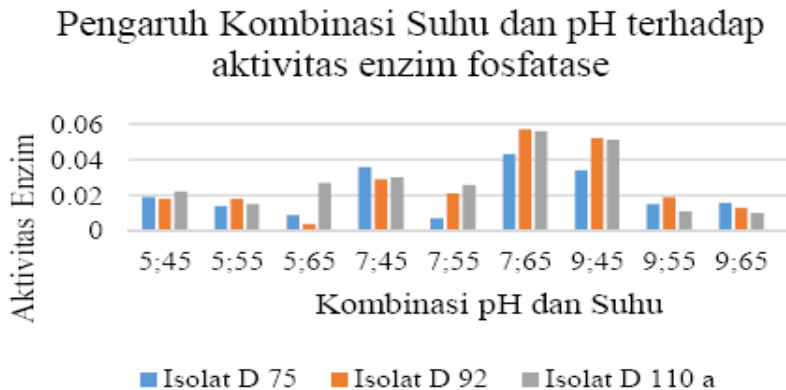
2. Pengaruh pH terhadap aktivitas enzim

Selain suhu, faktor lingkungan yang mempengaruhi kerja enzim adalah derajat keasaman (pH). Sebagaimana faktor suhu, enzim juga mempunyai pH tertentu agar dapat bekerja secara efektif. Enzim dapat bekerja optimal pada pH netral ($\text{pH} = 7$), pH basa, atau pH asam tergantung pada jenis enzim masing-masing. Enzim pencernaan protein misalnya, mempunyai pH paling optimal 1-2, sedangkan enzim pencernaan yang lain mempunyai pH optimal 8. Pada pH tertentu, enzim dapat mengubah substrat menjadi hasil akhir. Kemudian, apabila pH tersebut diubah, enzim dapat mengubah kembali hasil akhir menjadi substrat.



Gambar 6.3 Pengaruh pH terhadap fungsi dan aktivitas enzim

Dalam penelitian Nurkhotimah, dkk (2017) dilakukan pengujian kombinasi suhu dan pH terhadap aktivitas enzim fosfatase pada isolat bakteri termofilik. Hasilnya ditunjukkan dalam grafik di bawah ini.



Kombinasi PH dan suhu

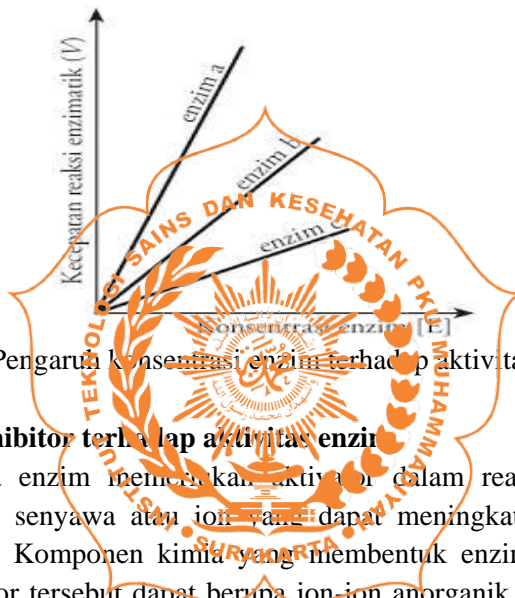
Gambar 6.4 Grafik pengaruh suhu dan pH terhadap aktivitas enzim fosfatase pada media Pikovskaya Fosfat

Grafik tersebut menunjukkan bahwa aktivitas enzim fosfatase optimal pada suhu 65 °C dan pada pH 7, aktivitas enzim menurun ketika suhu diturunkan sampai suhu 45 °C begitu juga ketika pH diturunkan menjadi 5 dan dinaikkan menjadi 9, maka aktivitas enzim juga menurun. Banyak enzim yang sensitif terhadap perubahan pH dan setiap enzim memiliki pH optimum untuk aktivitasnya, pH optimal pada penelitian ini adalah 7. Perubahan pH (asam atau basa) dapat menyebabkan terhentinya aktivitas enzim akibat proses denaturasi pada struktur tiga dimensi enzim. Sebagian besar enzim dapat bekerja paling efisien pada kisaran pH lingkungan yang agak sempit.

Di luar pH optimum tersebut kenaikan pH (basa) atau penurunan pH (asam) menyebabkan penurunan aktivitas enzim dengan cepat dan bahkan bisa kehilangan aktivitas katalitiknya. Hal ini terjadi karena struktur tiga dimensi enzim mulai berubah, sehingga substrat tidak dapat berikatan dengan sisi aktif enzim akibatnya proses katalis tidak dapat berlangsung secara sempurna. Profil aktivitas pH enzim menggambarkan pH pada saat gugus pemberi atau penerima proton yang penting pada sisi katalitik enzim berada dalam tingkat ionisasi yang diinginkan, pH optimum enzim tidak perlu sama dengan pH lingkungan normalnya, dengan pH yang mungkin sedikit berada di atas atau di bawah pH optimum. Aktivitas katalitik enzim di dalam sel bakteri sebagian diatur oleh perubahan pada pH lingkungan.

3. Pengaruh konsentrasi enzim, substrat dan kofaktor terhadap aktivitas enzim

Kadar enzim yang tinggi akan mempengaruhi kecepatan reaksi secara linier (kecepatan bertambah konstan). Dapat dikatakan bahwa hubungan antara konsentrasi enzim dengan kecepatan reaksi enzimatik berbanding lurus. Kecepatan reaksi suatu enzim satu dengan yang lain berbeda-beda meskipun mempunyai konsentrasi enzim yang sama. Konsentrasi enzim yang sangat tinggi dalam suatu sistem yang kompleks akan berpengaruh terhadap kecepatan reaksi (Dwidjoseputro, 1992).



Gambar 6.5 Pengaruh konsentrasi enzim terhadap aktivitas enzim

4. Pengaruh inhibitor terhadap aktivitas enzim

Beberapa enzim memerlukan aktivator dalam reaksi katalisnya. Aktivator adalah senyawa atau ion yang dapat meningkatkan kecepatan reaksi enzimatik. Komponen kimia yang membentuk enzim disebut juga kofaktor. Kofaktor tersebut dapat berupa ion-ion anorganik seperti Zn, Fe, Ca, Mn, Cu, atau Mg atau dapat pula sebagai molekul organik kompleks yang disebut koenzim. Pada umumnya ikatan antara senyawa organik dengan protein enzim itu lemah dan apabila ikatannya kuat disebut gugus prostetik. Selain dipengaruhi oleh adanya aktivator, aktivitas enzim juga dipengaruhi oleh adanya inhibitor. Inhibitor adalah senyawa atau ion yang dapat menghambat aktivitas enzim (Lehninger, 1997). Contoh inhibitor: CO, Arsen, Hg, Sianida. Sifat penghambatan pada enzim dibagi menjadi lima yaitu:

- 1) Penghambatan non-spesifik
- 2) Penghambatan kompetitif
- 3) Penghambatan non-kompetitif

- 4) Penghambatan tak kompetitif
- 5) Penghambatan Campuran

C. RANGKUMAN

Enzim merupakan katalisator (protein katalitik) untuk reaksi-reaksi kimia di dalam sistem biologi. Sebagai katalis, enzim memiliki ciri khas, yaitu (1) bersifat tidak diubah oleh reaksi yang dikatalisnya, (2) enzim tidak mengubah kedudukan normal dari kesetimbangan kimia, meskipun enzim mempercepat reaksi.

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kinerja dan aktivitas enzim diantaranya adalah suhu, pH, konsentrasi enzim, konsentrasi substrat, kofaktor dan inhibitor.

D. TUGAS

1. Jelaskan fungsi dan peranan enzim dalam sistem biologis.
2. Jelaskan prinsip kerja enzim sebagai katalisator.
3. Bagaimana enzim dapat dilakukannya dapat mempengaruhi energi bebas reaksi?
4. Apa yang dimaksud dengan kofaktor enzim? Jelaskan.
5. Berdasarkan sifatnya inhibitor pada enzim dibagi menjadi 5 jenis. Jelaskan perbedaan karakter dari ketiga jenis inhibitor ini.
6. Faktor apa saja yang dapat mempengaruhi kecepatan pada reaksi enzimatik? Jelaskan masing-masing.
7. Bagaimana pengaruh variasi suhu dan pH terhadap kinerja enzim? Jelaskan

E. REFERENSI

- Dwidjoseputro, D., (1992). *Pengantar Fisiologi Tumbuhan*. Jakarta: Gramedia.
- Lehninger, A.L. (1997). *Dasar-dasar Biokimia: Jilid I. Alih Bahasa: Maggy Thenawidjaja*. Jakarta: Erlangga.
- Noviyanti, T., Ardiningsih, P. & Rahmalia, W. (2012). Pengaruh Temperatur Terhadap Aktivitas Enzim Protease Dari Daun Sansakng (*Pycnarrhena cauliflora* Diels). *JKK*. 1(1): 45-48.

- Nurkhotimah, Yulianti E. & Rakhmawati E. (2017). Pengaruh Suhu dan pH terhadap Aktivitas Enzim Fosfatase Bakteri Termofilik. *Jurnal Prodi Biologi*.6 (8): 465-471.
- Soewoto H., Sadikin M., Kurniati V., Wanandi SI., Retno D., Abadi P., Prijanti AR., Harahap IP., Jusman SW. (2001). *Biokimia: Eksperimen Laboratorium*. Jakarta: Widya Medika.
- Susanti, R., & Fibriana, F. (2017). *Teknologi Enzim*. Yogyakarta: Penerbit Andi.
- Whitaker, J.,R. (1994). *Principle of Enzymology for The Food Science, Second Edition*. New York: Marcel Decker.

F. GLOSARIUM

- Akumulasi : Pengumpulan, penimbunan, zat-zat tertentu dalam suatu medium
- Denaturasi : Terjadinya kerusakan enzim akibat peningkatan suhu
- Enzim : Senyawa kimia yang berperan sebagai biokatalisator
- Fenilalanin : Kelompok asam amino yang strukturnya memiliki cincin benzena
- Fenilketonuria : Cacat bawaan akibat adanya akumulasi fenilalanin dalam tubuh
- Fosfatase : Enzim yang melepaskan gugus fosfat dari substratnya
- Grafik : Sebuah data atau informasi yang disajikan dalam gambar
- Hidrolisis : Penguraian zat dalam reaksi kimia oleh air
- Inhibitor : Zat penghambat yang dapat menurunkan laju reaksi
- Ion : Suatu atom atau molekul yang memiliki muatan positif/negatif
- Katalis : Suatu zat yang mempercepat laju reaksi
- Kinetika : Cabang ilmu kimia yang mengkaji laju reaksi enzim
- Koenzim : Zat yang membantu kerja enzim
- Konsentrasi : Ukuran yang menggambarkan banyaknya zat dalam campuran
- Molekul : Gugus yang terdiri dari dua atau lebih atom yang berikatan
- Optimum : Kondisi yang paling baik
- Protease : Enzim yang memecah protein menjadi molekul sederhana
- Reaksi : Suatu proses yang menghasilkan perubahan senyawa
- Relatif : Nilai yang dapat berubah-ubah
- Replikasi : Proses penggandaan atau perbanyakkan suatu zat

Senyawa	: Zat tunggal yang dapat diurai melalui proses kimia
Substrat	: Material atau bahan kimia yang menjadi subjek untuk diamati
Termofilik	: Keadaan yang menunjukkan kondisi dengan variasi suhu/ekstrim
Termolabil	: Suatu zat yang dapat mengalami kerusakan/penguraian dalam respon terhadap panas
Transkripsi	: Langkah awal sintesis protein (proses penyalinan DNA)
Translasi	: Proses penerjemahan DNA dalam sintesis protein

G. INDEKS

Akumulasi	163
Denaturasi	168
Enzim	163, 164, 166, 169
Fenilalanin	163
Fenilketonuria	163
Fosfatase	167
Grafik	165, 167
Hidrolisis	163
Inhibitor	169
Ion	169
Katalis	164
Kinetika	164
Koenzim	169
Konsentrasi	168
Molekul	164, 166, 169
Optimum	164, 165, 168
Protease	165
Reaksi	164, 166, 168
Relatif	165
Replikasi	164
Senyawa	164
Substrat	164, 165, 166, 167, 168
Termofilik	167
Termolabil	165
Transkripsi	164
Translasi	164, 166



BAB VII

PERAN ENZIM DAN HORMON DALAM METABOLISME

Mariam Ulfah, M.Si

A. TUJUAN PEMBELAJARAN

1. Menjelaskan tentang enzim: stuktur, jenis dan mekanisme kerja
2. Menjelaskan tentang peran enzim dalam metabolisme
3. Menjelaskan tentang hormon : struktur, jenis, mekanisme kerja
4. Menjelaskan tentang peran hormon dalam metbolisme

B. MATERI

1. Enzim

Pendahuluan

Enzim adalah pusat dari setiap proses biokimia di dalam makhluk hidup, dimana enzim mampu mengkatalis ribuan reaksi kimia yang mendegradasi molekul nutrisi, mengkonversi dan mentransformasi energi kimia dan membuat makromolekul biologis dari prekursor yang kecil. Dengan bantuan enzim, jalur-jalur metabolik dikoordinasikan untuk menghasilkan suatu pengaturan yang harmonis di dalam tubuh makhluk hidup.

Mempelajari enzim merupakan hal yang sangat penting, karena banyak penyakit yang berhubungan dengan enzim. Pengukuran aktivitas enzim di dalam plasma darah, eritrosit atau jaringan merupakan hal yang penting untuk mendiagnosis penyakit tertentu. Beberapa obat dapat berinteraksi dengan enzim tertentu. Enzim juga merupakan hal yang penting dalam industri pengolahan makanan, industri kimia dan agrikultur.

Kata enzim pertama kali disebutkan oleh Frederick W. Kuhne pada tahun 1897, dimana dia menemukan bahwa ekstrak ragi dapat memfermentasikan gula menjadi alkohol, dirinya menyimpulkan bahwa fermentasi dibantu oleh molekul yang mampu untuk menjalankan fungsinya semula setelah meninggalkan sel. Di abad ke dua puluh, terjadi peningkatan penelitian mengenai enzim yaitu cara pemurnian, elucidasi struktur dan mekanisme kerja enzim dan bagaimana cara mereka bekerja.

Sebagian besar enzim adalah protein, kecuali enzim yang mengkatalisis molekul RNA. Aktivitas katalitiknya dipengaruhi oleh

integrasi struktur enzim sebagai protein. Jika enzim terdenaturasi, maka aktivitas katalitiknya akan hilang. Enzim memiliki berat molekul 12000 hingga satu milyar. Beberapa enzim membutuhkan molekul tertentu untuk aktivitas katalitiknya, molekul ini disebut dengan kofaktor (misalnya Fe^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} atau Zn^{2+}), beberapa enzim juga membutuhkan koenzim yaitu molekul organik kompleks atau molekul metalorganik.

Klasifikasi Enzim

Enzim diklasifikasikan berdasarkan reaksi yang dikatalisisnya. Beberapa enzim dinamai dengan menambahkan akhiran *ase* di nama substratnya atau di suatu kata yang menjelaskan aktivitasnya. Misalnya urease mengkatalisis hidrolisis urea dan DNA polimerase mengkatalisis polimerisasi nukleotida untuk menghasilkan DNA. Beberapa enzim dinamai oleh penemunya sebelum reaksi spesifik diketahui. Contohnya, enzim pepsin yang berfungsi dalam digesti makanan. Pepsin berasal dari bahasa Yunani *pepsis* yang berarti digesti dan *lysozim* dinamai berdasarkan kemampuannya untuk melisis dinding sel bakteri.

Peran Enzim dalam Metabolisme

Mempelajari mekanisme kerja enzim murni membutuhkan identifikasi dari semua substrat, kofaktor, produk dan regulatornya. Lebih dari itu informasi-informasi berikut ini harus diketahui, diantaranya :

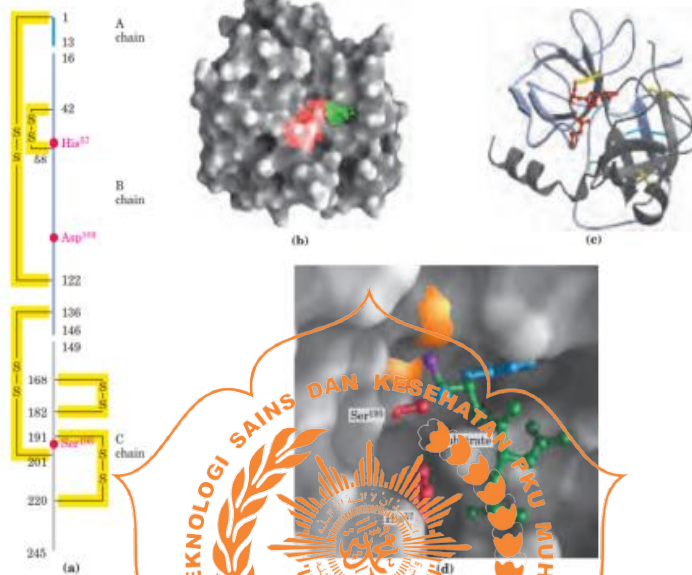
1. Struktur masing-masing intermediet dan masing-masing keadaan transisi
2. Kecepatan interkonversi diantara intermediet
3. Hubungan struktur dari enzim dengan masing-masing intermediet
4. Energi yang berkontribusi dalam semua reaksi kimia yang terjadi

Beberapa contoh reaksi enzimatik yang terdapat di dalam tubuh adalah:

1) Enzim Kimotripsin

Mekanisme kerja dari enzim kimpotripsin yaitu melibatkan asilasi dan deasilasi residu serin. Enzim ini merupakan enzim proteasi yang memiliki berat molekul 25,191 dan memiliki fungsi mengkatalisis pemecahan hidrolitik ikatan peptida. Enzim protease ini secara spesifik memecah ikatan peptida di residu asam amino aromatik (Trp, Phe, Tyr). Gambar tiga dimensi dari enzim ini diperlihatkan di dalam Gambar 1. Enzim ini mempercepat pemecahan ikatan peptida dengan laju 10^9 . enzim ini tidak langsung memecah ikatan peptida lewat serangan dari air

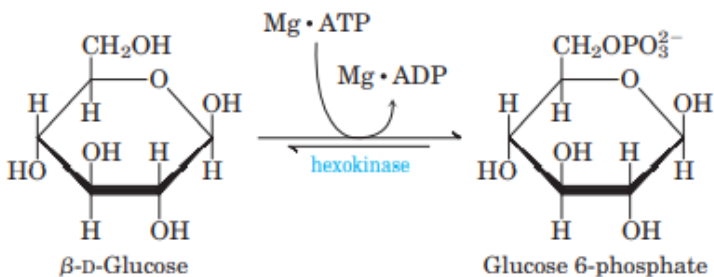
pada ikatan peptida melainkan melewati intermediet asil-enzim. Reaksi ini terdiri dari dua tahap. Dalam fase asilasi, ikatan peptida dipecah dan ikatan ester dibentuk antara karbon peptida karbonil dan enzim. Dalam fase deasilasi, ikatan ester dihidrolisis dan terbentuk enzim tidak terasilasi.



Gambar 7.1 Struktur Kimotripsin, struktur primer dari enzim kimotripsin (a), sisi aktif residu asam amino (Ser, His, Asp: Warna merah, sisi s ikat substrat berwarna hijau). (b) Peran residu aktif enzim (Ser, His, Asp) ketika melakukan katalisis. (c) Perbesaran sisi aktif dan substrat (d)

2) Enzim heksokinase

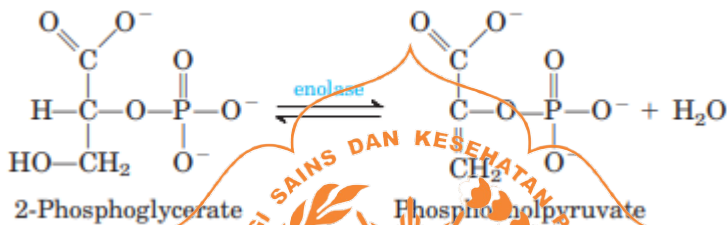
Enzim ini merupakan enzim bisubstrat yang dapat mengkatalisis reaksi reversible.



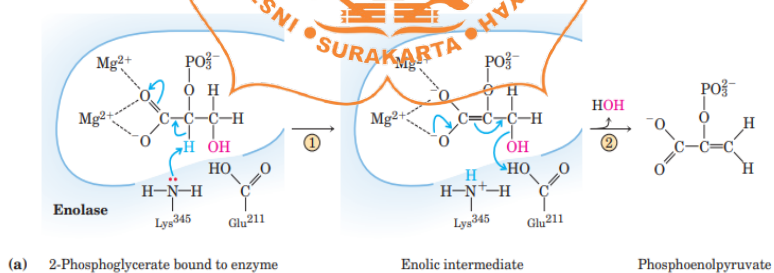
ATP dan ADP selalu mengikat kepada enzim dengan ion logam Mg^{2+} . Laju reaksi yang dikatalisis oleh enzim ini sebesar 10^6 . Enzim dapat membedakan antara glukosa dan air karena terjadi perubahan konformasi di dalam enzim ketika substrat yang seharusnya terikat. Ketika glukosa tidak tersedia, enzim berada dalam bentuk tidak aktifnya dengan residu asam amino pada sisi aktif berada di luar posisi yang seharusnya. Ketika terdapat glukosa, maka ikatan antara glukosa dan Mg .ATP menginduksi perubahan konformasi heksokinase menjadi bentuk aktifnya.

3) Enzim enolase

Enzim enolase merupakan enzim glikolitik yang mengkatalisis dehidrasi reversibel dari 2-fosfoglisarat menjadi fosfoenolpiruvat.



Enolase merupakan enzim dimer dengan 456 residu asam amino dalam setiap molekulnya. Reaksi enolase merupakan reaksi yang dibantu oleh ion logam, prinsip reaksinya adalah terjadi reaksi asam basa, dimana residu asam amino di sisi aktif enzim yaitu Lys bertindak sebagai basa Lewis. Mekanisme reaksinya dijelaskan dalam Gambar 2.



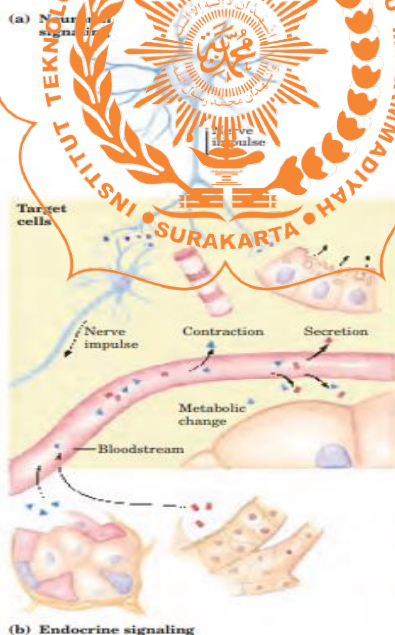
Gambar 7.2 Reaksi enzim enolase

2. Hormon

Pendahuluan

Setiap proses dalam organisme yang kompleks diatur oleh satu atau lebih hormon: Pengaturan tekanan darah, volume darah, dan keseimbangan elektrolisis, embriogenesis, perbedaan gender, reproduksi, kebiasaan makan,

digesti dan lain sebagainya. Koordinasi metabolisme dalam mamalia diatur di dalam **sistem neuroendokrin**. Ketika terjadi perubahan dalam lingkungan sel, dalam satu jaringan, maka sel akan merespon dengan mensekresikan pembawa pesan kimia yang diteruskan ke sel dalam jaringan lain atau jaringan itu sendiri. Pembawa pesan kimia ini akan mengikat molekul reseptor dan memicu perubahan di dalam sel target. Dalam **pensinalan saraf** (Gambar 3), pembawa pesan kimia (contohnya neurotransmitter dan asetilkolin) dapat berpindah hanya dalam sepersekian mikrometer melintasi celah sinaptik ke neuron berikutnya dalam jaringan. Sinyal listrik berasal dari sel neuron dan berjalan dengan sangat cepat ke ujung akson, tempat neurotransmitter dilepaskan dan berdifusi ke sel target (neuron lain, miosit). **Dalam pensinalan hormonal**, pembawa pesan (hormon) dibawa dalam aliran darah ke sel sebelahnya atau ke organ dan jaringan yang jauh, hormon ini dapat melintasi jarak satu meter atau lebih sebelum bertemu sel target mereka. Kedua mekanisme pensinalan ini sangat mirip, contohnya epinefrin dan norepinefrin berfungsi sebagai neurotransmiter dalam sinapsis tak dan otot polos serta bertindak juga sebagai hormon pengatur metabolisme hati dan otot.



Gambar 7.3 (a) pensinalan saraf, (b) pensinalan hormonal

Cara Kerja Hormon: Hormon beraksi dengan spesifitas yang tinggi dengan reseptor selular

Semua hormon bekerja melalui reseptor yang sangat spesifik pada target yang sensitif terhadap hormon sel, dimana hormon mengikat dengan afinitas yang tinggi. Setiap jenis sel memiliki kombinasi sendiri dengan hormon tertentu. Selain itu, dua jenis sel dengan jenis reseptor yang sama mungkin memiliki target intraselular yang berbeda dan demikian dapat merespon secara berbeda terhadap hormon yang sama. Spesifitas kerja hormon dihasilkan dari kecocokan secara struktur dari hormon dan reseptor, interaksi ini sangat selektif. Hormon yang secara struktur mirip, namun dapat memiliki aktivitas yang berbeda. Afinitas yang sangat tinggi ini memungkinkan sel untuk merespon konsentrasi hormon yang sangat rendah. Dalam desain obat, kita perlu mengetahui spesifitas dan afinitas relatif obat dan hormon alami. Interaksi hormon dan reseptor dapat diukur dengan analisis Scatchard.

Jenis-jenis hormon berdasarkan struktur

Mamalia memiliki beberapa kelas hormon yang dapat dibedakan berdasarkan struktur kimia dan cara kerjanya (Tabel 1). Hormon peptida, amina dan eicosanoid berikatan dan masuk ke sel target melalui reseptor permukaan. Hormon steroid, vitamin D, retinoid dan tiroid memasuki sel dan bekerja melalui reseptor inti. Nitrit oksida juga memasuki sel tetapi mengaktifkan enzim sitosolik yaitu guanylate cyclase. Hormon juga dapat diklasifikasikan berdasarkan cara mereka mencapai target dari titik pelepasannya. Endokrin (berasal dari bahasa Yunani **Endon** yang berarti di dalam dan **krinein** yang berarti melepaskan), hormon dilepaskan ke dalam darah dan dibawa ke sel target di seluruh tubuh (contohnya insulin). Hormon parakrin dilepaskan ke ruang ekstraseluler dan berdifusi ke sel target disebelahnya (contohnya hormon eicosanoid). Mamalia memiliki sistem hormonal yang sangat unik. Serangga dan cacing nematoda memiliki sistem yang sangat berkembang untuk regulasi hormonal dengan mekanisme dasar yang mirip dengan mamalia. Tumbuhan juga menggunakan sinyal hormonal untuk mengkoordinasikan berbagai aktivitas berbagai jaringannya.

Tabel 7.1 Klasifikasi hormon

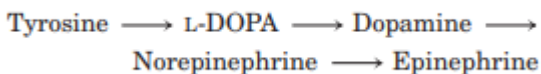
Jenis	Contoh	Jalur sintesis	Mode aksi
Peptida	Insulin, glukagon	Proteolitik dari prohormon	Reseptor membran plasma, pembawa pesan kedua
catecholamin	epineprin	Dari tirosin	
eicosanoid	PGE1	Dari arakhidonat	
steroid	testosteron	Dari kolesterol	Reseptor inti, regulasi transkripsi
Vitamin D	1,25-Dihidrokalceferol	Dari kolesterol	
retinoid	Asam retinoat	Dari vitamin A	
Nitrit oksida	Nitrit oksida	Dari arginin +	Reseptor sitosolik dan pembawa pesan kedua cGMP

1) Hormon Peptida

Hormon peptida mengandung 3 atau lebih asam amino. Hormon yang termasuk didalamnya adalah insulin, glukagon, dan somatostatin, hormon paratiroid, dan semua hormon hipotalamus dan hipofisis. Hormon-hormon ini disintesis di ribosom dalam bentuk protein prekursor yang lebih panjang (prohormon).

2) Hormon Katekolamin

Senyawa yang larut dalam air epinefrin (adrenalin) dan norepinefrin (noradrenalin) adalah katekolamin, dinamai berdasarkan senyawa katekol yang terkait secara struktural. Mereka disintesis dari tirosin.



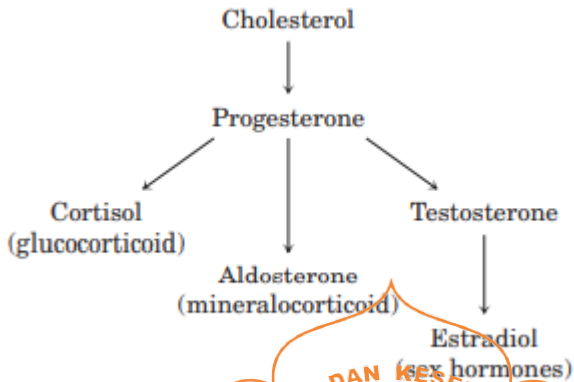
3) Hormon eikosanoid

Hormon ini berasal dari asam lemak tak jenuh berkarbon 20 yaitu asam arakidonat. Contoh dari hormon ini adalah (prostaglandin, thromboxan dan leukotrien). tidak seperti hormon lainnya, hormon ini tidak disimpan

melainkan hanya diproduksi jika dibutuhkan dari pelepasan enzimatis asam arakidonat dari membran fosfolipid oleh enzim fosfolipase A2.

4) Hormon Steroid

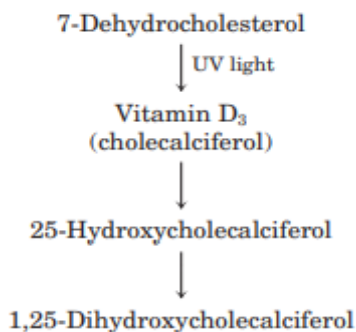
Hormon steroid (hormon adrenokortikal dan hormon seks) disintesis dari kolesterol di beberapa jaringan endokrin.



Hormon ini melakukan perjalanan menuju sel target melalui aliran darah mengikat pada protein pembawa. Lebih dari 50 hormon *corticosteroid* diproduksi di korteks adrenal oleh reaksi yang menghilangkan rantai samping cincin D kolesterol dan memfasilitasi oksidasi untuk membentuk keto dan kelompok hidroksil, reaksi ini melibatkan enzim cytochrome P-450.

5) Hormon Vitamin D

Kalsitriol (1,25-dihidroksikolekalsiferol) diproduksi dari vitamin D oleh hidroksilasi yang dikatalisis oleh enzim di hati dan ginjal (lihat Gambar 10-20a).



Vitamin D diperoleh dalam makanan atau dengan fotolisis 7-dehidrokolesterol pada kulit yang terpapar sinar matahari.

6) Hormon Retinoid

Retinoid adalah hormon kuat yang mengatur pertumbuhan, kelangsungan hidup, dan diferensiasi sel melalui reseptor retinoid inti. Prohormon retinol disintesis dari vitamin A, terutama di hati dan banyak jaringan mengubah retinol menjadi hormone asam retinoat (RA).

7) Hormon Tiroid

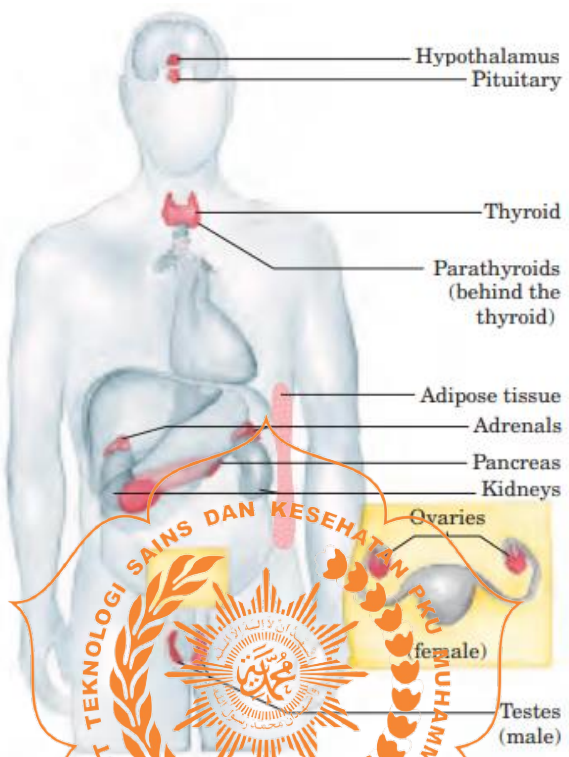
Hormon tiroid T4 (tiroksin) dan T3 (triiodothyronine) disintesis dari protein prekursor tiroglobulin (Mr 660.000). Hingga 20 Tyr Residu dalam tiroglobulin mengalami iodinasi secara enzimatis. Di kelenjar tiroid, dua residu iodotirosin berkondensasi membentuk prekursor tiroksin. Saat dibutuhkan, tiroksin dilepaskan oleh proteolisis. Kondensasi dari monoiodotirosin dengan diiodotirosin menghasilkan T3, yang juga merupakan hormon aktif yang dikeluarkan oleh proteolisis.

Pengaturan Kerja Hormon: Pelepasan hormon diatur oleh sinyal Neuronal dan Hormonal

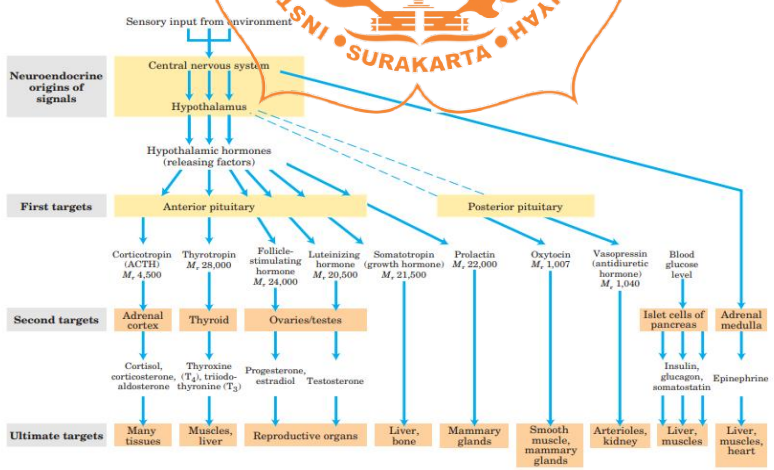
Perubahan kadar hormon spesifik mengatur proses dalam sel tertentu. Tetapi, apa yang mengatur kadar hormon tersebut? Jawabannya adalah sistem saraf pusat menerima masukan dari banyak sensor internal dan eksternal seperti sinyal balok, kelaparan, asupan makanan, komposisi dan tekanan darah dan mengatur hormon yang sesuai oleh endokrin. Untuk lebih jelasnya, kita harus mengetahui sistem penghasil hormon tubuh manusia dan beberapa fungsinya. Gambar 4 menunjukkan lokasi anatomi kelenjar endokrin utama pada manusia dan Gambar 5 menunjukkan “rantai komando” dalam hieraki sinyal hormonal. Hipotalamus (Gambar 6) yang merupakan bagian kecil dari otak adalah pusat koordinasi dari sistem endokrin, dia menerima dan mengintegrasikan pesan dari sistem saraf pusat. Dalam menanggapi pesan, hipotalamus menghasilkan hormon pengatur (faktor pelepas) yang lewat langsung ke kelenjar hipofisis terdekat, melalui pembuluh darah khusus dan neuron yang menghubungkan kedua kelenjar (Gambar 6 (a) dan (b)).

Kelenjar pituitari memiliki dua bagian yang berbeda secara fungsional. Hipofisis posterior mengadung ujung aksonal dari banyak neuron yang berasal dari hipotalamus. Neuron ini menghasilkan hormon peptida pendek oksitosin dan vasopresin (Gambar 5) yang kemudian bergerak menuruni

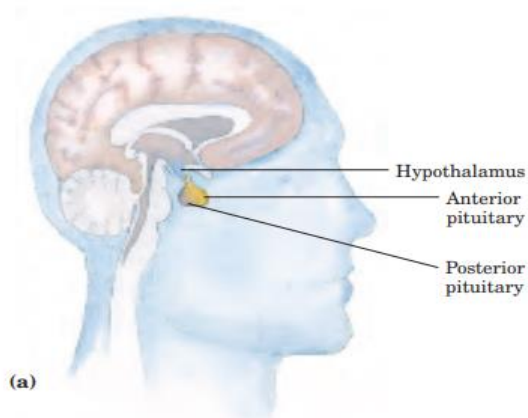
akson ke ujung saraf di hipofisis, dimana mereka disimpan dalam butiran sekretori untuk menunggu signal pelepasannya.



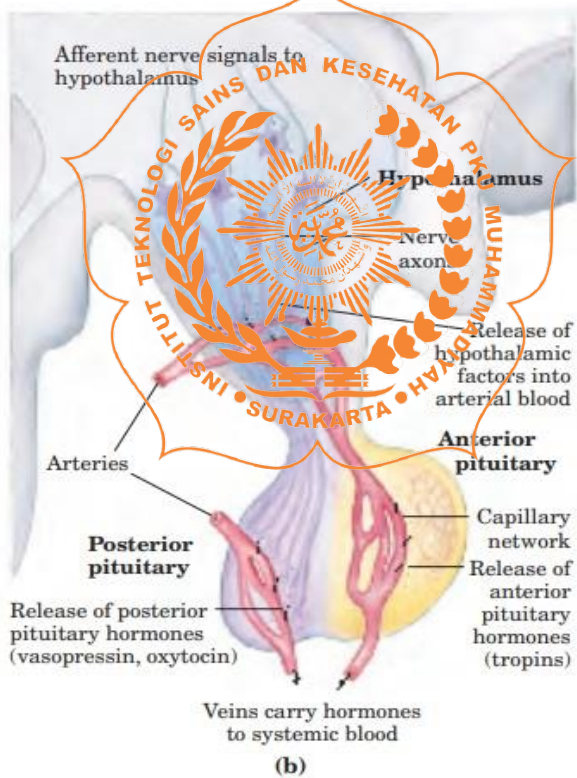
Gambar 7.4 Kelenj endokrin utama



Gambar 7.5 Sistem kelenjar endokrin mayor dan target jaringannya



Gambar 7.6 Neuroendokrin : sumber hormon signal, lokasi hipotalamus dan kelenjar pituitari (a)



Gambar 7.6 (b). Detail sistem hipotalamus pituitary

Hipofisis anterior merespon terhadap hormon hipotalamus yang di bawa di dalam darah, menghasilkan **hormon tropik** atau **tropin**. Polipeptida panjang ini mengaktifkan kelenjar endokrin berikutnya yang meliputi korteks adrenal, kelenjar tiroid, ovarium dan testis. Kelenjar ini pada waktunya akan mengeluarkan yang akan di bawa di dalam aliran darah ke dalam sel reseptor di dalam sel target. Contohnya, kortikotropin melepaskan hormon dari hipotalamus merangsang anterior hipofisis untuk melepaskan ACTH yang berjalan ke zona fasciculata korteks adrenal dan memicu pelepasan kortisol. Kortisol, hormin utama dalam kaskadae ini bertindak melalui reseptornya di banyak sel target untuk mengubah metabolisme mereka. Di dalam hepatosit, salah satu efek dari kortisol adalah untuk meningkatkan laju glukoneogenesis.



Gambar 7.7. Dua hormon dalam kelenjar posterior pituitary

Hormon yang ada di setiap Jaringan

- 1) PPAR gamma, diekspresikan terutama di hati dan jaringan adiposa, terlibat dalam mengaktifkan gen yang diperlukan untuk diferensiasi fibroblas menjadi adiposit dan gen yang mengkode protein yang diperlukan untuk sintesis lipid dan penyimpanan di adiposit.
- 2) PPAR alfa dihepatosit mengaktifkan gen yang diperlukan untuk oksidasi asam lemak dan pembentukan badan keton selama puasa.
- 3) PPAR delta adalah pengatur utama oksidasi lemak, yang bertindak dengan merasakan perubahan lemak makanan. Ini bekerja dihati dan

otot, merangsang transkripsi setidaknya sembilan gen yang mengkode protein.

- 4) Ghrelin, hormon yang diproduksi di perut, bekerja pada neuron orexigenic di arkuata nukleus untuk menghasilkan rasa lapar sebelum makan.
- 5) Leptin bekerja pada reseptor di nukleus arkuata hipotalamus, menyebabkan pelepasan peptida anoreksigenik, termasuk alfa-MSH, yang bekerja di otak untuk menghambat makan.

C. RANGKUMAN

Enzim merupakan senyawa yang dapat mengkatalisis jutaan reaksi kimia di dalam tubuh. Enzim bekerja dengan spesifitas yang tinggi. Beberapa contoh enzim yang bekerja dengan spesifitas yang tinggi adalah enzim kimotripsin, enzim enolase dan enzim heksokinase. Kerja enzim sangat dipengaruhi oleh strukturnya sebagai protein. Ketika enzim terdenaturasi maka kerja enzim menjadi terganggu.

Koordinasi metabolisme dalam mamalia diatur di dalam sistem neuroendokrin. Cara kerja hormon yaitu hormon beraksi dengan spesifitas yang tinggi dengan reseptor selular. Mamalia memiliki beberapa kelas hormon yang dapat dibedakan berdasarkan struktur kimia dan cara kerjanya diantaranya vitamin D, hormon eicosanoid, hormon retinoid dan hormon tiroid. Hipotalamus yang merupakan bagian kecil dari otak adalah pusat koordinasi dari sistem endokrin, ia menerima dan mengintegrasikan pesan dari sistem saraf pusat. Kelenjar pituitari memiliki dua bagian yang berbeda secara fungsional, hipofisis posterior dan hipofisis anterior.

D. TUGAS

1. Jelaskan mengapa enzim dapat bekerja dengan spesifitas yang tinggi?
2. Jelaskan klasifikasi enzim!
3. Jelaskan cara kerja enzim heksokinase!
4. Jelaskan klasifikasi hormon!
5. Mengapa hipotalamus memegang peranan penting dalam koordinasi sistem saraf pusat

E. Referensi

- Attie, A.D. & Raines, R.T. (1995) Analysis of receptor-ligand interactions. *J. Chem. Ed.* 72, 119-123.
- Babbitt, P.C. & Gerlt, J.A. (1997) Understanding enzyme superfamilies: chemistry as the fundamental determinant in the evolution of new catalytic activities. *J. Biol. Chem.* 27, 30,591-30,594.
- Crapo, L. (1985) *Hormones: The Messengers of Life*, W. H. Freeman and Company, New York. Short, entertaining account of the history and results of hormone research.
- Crapo, L. (1985) *Hormones: The Messengers of Life*, W. H. Freeman and Company, New York. Short, entertaining account of the history and results of hormone research.
- Kirby, A.J. (2001) The lysozyme mechanism sorted after 50 years. *Nat. Struct. Biol.* 8, 737-739. A nice discussion of the catalytic power of enzymes and the principles underlying it.
- Lehninger, A.L., Nelson, D.L. & Cox, M.M. 1982. *Principles of Biochemistry*. Erlangga, Jakarta.
- Litwack, G. & Schmidt, R.J. (2001) Biochemistry of hormones I: polypeptide hormones. In *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*, 5th edn (Devita, T.M., ed.) pp. 905-958. John Wiley & Sons, Inc., New York.
- Litwack, G. & Norman, A.W. (1997) *Hormones*, 2nd edn, Academic Press, Orlando, F.
- Poedjiadi, S. 2005. *Dasar-Dasar Biokimia*. Jakarta: UI Press

F. GLOSARIUM

- Enzim : Senyawa yang bertindak mengkatalisis reaksi tertentu
- Hormon : Senyawa yang diproduksi oleh sistem endokrin dalam tubuh dan berfungsi untuk mengendalikan hampir semua fungsi tubuh
- Hipotalamus : Bagian kecil di otak yang berfungsi sebagai pusat koordinasi dari sistem endokrin
- Asilasi : Reaksi masuknya gugus asil ke dalam substrat
- Spesifisitas : Kespesifisitas kerja enzim

G. INDEKS

Enzim, 173, 174, 175, 176
Enolase, 176
Endon, 178
Heksokinase, 175, 176
Hipotalamus, 179, 181, 183, 184
Hipofisis anterior, 184
Kofaktor, 174
Koenzim, 174
Kimotripsin, 174, 175
Krinein, 178
Neuroendokrin, 177, 183
Pepsin, 174
Pituitari, 183
Tropik, 184



BAB VIII

GANGGUAN METABOLISME UMUM (KESALAHAN METABOLISME BAWAAN)

Dr. I Nyoman Tika, S.Pd., M.Si.

A. TUJUAN PEMBELAJARAN

Mampu memahami:

1. Menjelaskan gangguan metabolisme bawaan
2. Jenis-jenis kesalahan metabolisme bawaan
3. Kelainan metabolisme
4. Klasifikasi kelainan metabolisme

B. MATERI

Pendahuluan

Istilah metabolisme mencakup hasil bersih dari banyak proses biokimia kompleks yang terjadi pada organisme hidup untuk mempertahankan aktivitas seluler yang vital untuk menopang kehidupan. Oleh karena itu secara lengkap dapat dikatakan bahwa metabolisme adalah proses kimia yang digunakan tubuh untuk mengubah makanan yang dimakan menjadi bahan bakar yang membuat tubuh seseorang tetap hidup. Selain itu kebutuhan akan nutrisi (makanan) terdiri dari protein, karbohidrat, dan lemak sangat penting. Zat-zat ini dipecah oleh enzim dalam sistem pencernaan manusia, dan kemudian dibawa ke sel-sel di mana mereka dapat digunakan sebagai bahan bakar. Tubuh manusia menggunakan zat ini segera, atau menyimpannya di hati, lemak tubuh, dan jaringan otot untuk digunakan nanti.

Metabolisme dibagi menjadi dua bagian yaitu, katabolisme dan anabolisme. Proses-proses ini diatur ke dalam jalur metabolisme spesifik dengan fungsi utama mempertahankan aktivitas kehidupan sehari-hari. Setiap jalur bergantung pada substrat tertentu dan enzim spesifik untuk memastikan kelancaran fungsi. Inborn Error of Metabolisme (KMBs/kesalahan metabolisme bawaan=KMB)) adalah sekelompok kelainan yang diakibatkan oleh aktivitas defisiensi enzim tunggal dalam suatu jalur metabolisme. Mayoritas KMB diwariskan secara resesif autosomal. Sementara secara individual mereka jarang, secara kolektif mereka umum dengan insiden keseluruhan lebih besar dari 1:1.000. Dengan dimulainya

skrining bayi baru lahir universal yang diperluas (NBS), sebagaimana dicatat dalam artikel lain dalam edisi NBS ini, data terkini tentang KMB yang terdeteksi oleh NBS adalah 1 dari 3.234. Gangguan metabolisme terjadi ketika proses metabolisme gagal dan menyebabkan tubuh memiliki terlalu banyak atau terlalu sedikit zat penting yang dibutuhkan untuk tetap sehat.

Tubuh manusia sangat sensitif terhadap kesalahan dalam metabolisme. Tubuh harus memiliki asam amino dan banyak jenis protein untuk menjalankan semua fungsinya. Misalnya, otak membutuhkan kalsium, kalium, dan natrium untuk menghasilkan impuls listrik, dan lipid (lemak dan minyak) untuk menjaga sistem saraf yang sehat. Gangguan metabolisme dapat terjadi dalam berbagai bentuk. Ini termasuk: enzim atau vitamin yang hilang yang diperlukan untuk reaksi kimia penting reaksi kimia abnormal yang menghambat proses metabolisme penyakit di hati, pankreas, kelenjar endokrin, atau organ lain yang terlibat dalam metabolisme kekurangan gizi.

Apa Penyebab Gangguan Metabolisme?

Siapa pun dapat mengalami gangguan metabolisme jika organ tertentu misalnya, pankreas atau hati berhenti berfungsi dengan baik. Gangguan semacam ini dapat disebabkan oleh genetika, kekurangan hormon atau enzim tertentu, terlalu banyak mengonsumsi makanan tertentu, atau sejumlah faktor lainnya.

Ada ratusan kelainan metabolisme genetik yang disebabkan oleh mutasi gen tunggal. Mutasi adalah perubahan yang terjadi pada bahan genetik baik pada taraf tingkatan gen maupun pada tingkat kromosom. Tujuan mutasi adalah untuk menghadapi perubahan alam yang akan timbul sewaktu-waktu, sehingga ketika perubahan muncul, ada dua kemungkinan yang dapat timbul yaitu sifat yang bermutasi lebih mudah beradaptasi dibandingkan dengan sifat yang asli, sehingga karakter asli kemungkinan hilang dari peredaran.

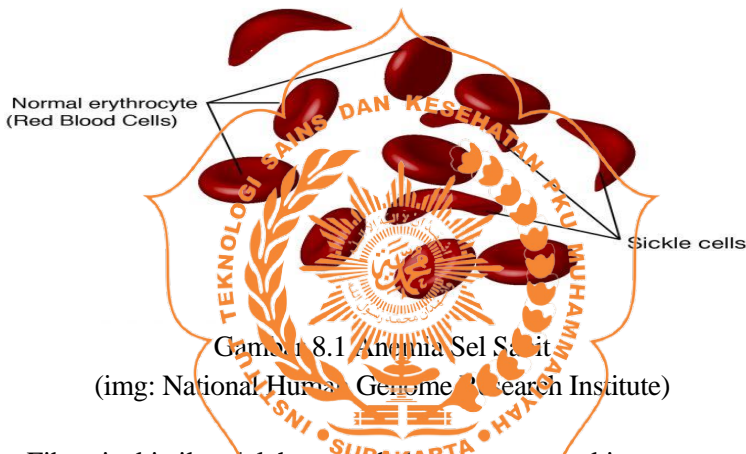
Mutasi gen tunggal dapat diturunkan dari generasi ke generasi keluarga. Menurut National Institutes of Health (NIH), kelompok ras atau etnis tertentu lebih mungkin untuk mewariskan gen yang bermutasi untuk kelainan bawaan tertentu. Yang paling umum adalah:

1. Anemia sel sabit di Afrika Amerika
2. Cystic fibrosis pada orang-orang keturunan Eropa
3. Penyakit urin sirup maple di komunitas Mennonite

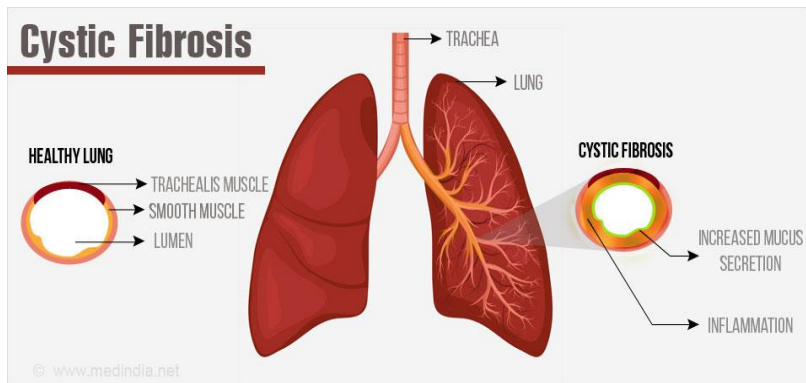
4. Penyakit Gaucher pada orang Yahudi dari Eropa Timur

5. Hemochromatosis pada Kaukasia di Amerika Serikat

Selain itu, kesalahan metabolisme bawaan adalah kelainan gen tunggal yang dihasilkan dari cacat pada jalur biokimia tubuh. Meskipun gangguan ini jarang terjadi secara individual, secara kolektif mereka menyebabkan sebagian besar kecacatan dan kematian masa kanak-kanak. Sebagian besar kelainan diturunkan sebagai resesif autosomal sedangkan kelainan autosomal dominan dan terkait-X juga ada. Tanda dan gejala klinis timbul dari akumulasi substrat toksik, defisiensi produk, atau keduanya. Tergantung pada aktivitas sisa dari enzim yang kekurangan, inisiasi gambaran klinis dapat bervariasi mulai dari periode bayi baru lahir hingga dewasa.



Fibrosis kistik adalah penyebab utama penyakit paru-paru parah pada anak-anak, terjadi pada lebih dari seribu kasus baru setiap tahun. Fibrosis Kistik adalah penyakit kronis yang diturunkan. Ini resesif autosomal, yang berarti bahwa kedua orang tua harus menjadi pembawa gen yang rusak untuk mewariskannya kepada anak-anak mereka. Meski begitu, tidak semua anak mungkin memiliki penyakit yang sebenarnya. Secara teoritis, jika pasangan pembawa memiliki empat anak, satu akan mengembangkan penyakit, dua calon pembawa saja, dan satu sama sekali tidak terpengaruh. Gen yang rusak mendorong tubuh untuk membuat lendir yang sangat kental dan lengket. Lendir ini menghalangi paru-paru dan pankreas, menyebabkan kesulitan bernapas dan kesulitan mencerna makanan.



Gambar 8.2 Cystic Fibrosis (Sumber gambar : <https://www.medindia.net/>)

Cystic fibrosis (CF) adalah penyakit bawaan atau genetik yang melibatkan kelenjar sekretori, seperti kelenjar lendir dan keringat. Orang dengan penyakit mewarisi gen CFTR mutan dari orang tua yang mungkin tidak memiliki penyakit itu sendiri. Statistik Organisasi Kesehatan Dunia menunjukkan bahwa "Di Uni Eropa, 1 dari 2000-3000 bayi baru lahir ditemukan terkena CF" Di Amerika Serikat, 1 dari 3.500 anak lahir dengan CF.

Pada tahun 1997, sekitar 1 dari 3.300 anak Kaukasia di Amerika Serikat lahir dengan cystic fibrosis. Sebaliknya, hanya 1 dari 15.000 anak-anak Afrika-Amerika yang menderita cystic fibrosis, dan di Asia-Amerika, angkanya bahkan lebih rendah yaitu 1 dari 37.000.

Prevalensi CF di anak benua India tidak diketahui dengan jelas tetapi dapat bervariasi dari 1 dalam 10.000 hingga 1 dalam 40.000. Masalah ini diperumit oleh fakta bahwa fasilitas untuk diagnosis dan pengujian tidak tersedia secara luas. Setidaknya beberapa bayi yang meninggal karena pneumonia dan/atau malnutrisi mungkin menderita CF yang tidak dikenali.

Lendir adalah zat licin dan berair, yang disekresikan oleh jaringan yang melapisi organ tertentu, menjaganya tetap lembab dan mencegah infeksi.

Pada pasien CF, lendir yang kental dan lengket menumpuk di paru-paru dan bertindak seperti sumbat untuk menghalangi saluran udara. Lendir ini juga menciptakan suasana yang ideal untuk pertumbuhan bakteri yang berlebihan, yang menyebabkan seringnya infeksi yang akhirnya merusak paru-paru. CF sebagian besar mempengaruhi sinus, pankreas, paru-paru, hati, usus dan organ seks. Itu tidak mempengaruhi otak.

Pada orang dengan CF, penurunan fungsi paru-paru terjadi selama masa kanak-kanak. Seiring waktu, paru-paru rusak secara permanen dan pernapasan menjadi sangat melelahkan. Fitur lain adalah keringat asin dari pasien CF. Ada kehilangan garam yang berlebihan yang mengakibatkan ketidakseimbangan mineral yang pada gilirannya menyebabkan sejumlah masalah kesehatan termasuk dehidrasi.

Apa Penyebab Fibrosis Kistik?

Seperti disebutkan sebelumnya CF terjadi karena mutasi gen pada kromosom 7 yang disebut Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR). Gen ini mengatur pengangkutan ion klorida masuk dan keluar sel. Pengangkutan normal ion klorida memastikan pembentukan lendir tipis yang mengalir bebas. Sebagai akibat dari gen yang rusak, transportasi klorida terganggu dan lendir menjadi sangat kental dan lengket. Ini mengarah pada tanda dan gejala khas penyakit.

Genetika Fibrosis Kistik

Mutasi pada gen CFTR (cystic fibrosis trans-membran regulator) menghasilkan protein yang mengontrol pengangkutan ion klorida dan air melintasi membran sel. Makanya namanya gen protein CFTR. Protein CFTR ditemukan hadir dalam sel-sel yang melapisi organ-organ seperti paru-paru, pankreas, usus besar dan saluran urogenital. Pada individu yang terkena CF, gen yang menyandi pada gilirannya membuat protein yang salah yang fungsinya terganggu. Para ilmuwan menegaskan bahwa protein CFTR mempengaruhi fungsi tubuh lainnya juga yang menjelaskan gejala dan komplikasi lain yang terkait dengan CF. Gen CFTR diketahui terganggu dalam beberapa cara berbeda pada orang yang terkena dan jenis cacat diketahui mempengaruhi tingkat keparahan penyakit pada seseorang. Kesalahan yang paling umum adalah hilangnya 3 pasangan basa dari gen CFTR yang mengakibatkan hilangnya asam amino, fenilalanin, dalam protein yang terbentuk. Namun, jenis mutasi ini hanya terjadi pada 70-80% kasus CF.

Gen lain juga telah ditemukan yang berperan dalam perkembangan penyakit. Menjadi kondisi resesif autosomal, kedua salinan gen (satu dari setiap orang tua) harus salah agar penyakit menjadi nyata secara klinis. Tak perlu dikatakan bahwa kedua orang tua masing-masing memiliki satu salinan gen yang rusak. Mereka disebut 'pembawa, tetapi secara klinis normal. Namun mereka dapat mewariskan gen yang salah kepada

keturunannya. Jika satu orang tua memiliki gen CFTR normal dan yang lain adalah 'pembawa' maka setiap anak yang lahir memiliki 50% kemungkinan menjadi normal, dan 50% kemungkinan menjadi carrier. Jika kedua orang tua adalah 'pembawa', berikut adalah pola turun-temurun. Setiap anak memiliki 25% kemungkinan mewarisi dua gen CFTR normal (normal), 50% kemungkinan mewarisi satu gen CFTR normal dan satu gen CFTR yang salah (pembawa) 25% kemungkinan mewarisi dua gen CFTR yang salah (cystic fibrosis)

Ratasan gangguan telah dijelaskan sampai sekarang dan telah terjadi tumpang tindih klinis yang cukup besar antara kesalahan bawaan tertentu. Hasil dari fakta ini, diagnosis pasti dari kesalahan bawaan tergantung pada tes enzim atau tes genetik. Terutama selama beberapa tahun terakhir, pencapaian signifikan telah diperoleh untuk diagnosis biokimia dan genetik dari kesalahan bawaan.

Teknik seperti spektrometri massa tandem dan kromatografi gas untuk diagnosis biokimia dan microarrays dan urutan generasi berikutnya untuk diagnosis genetik telah memungkinkan diagnosis yang cepat dan akurat. Pencapaian untuk diagnosis juga memungkinkan skrining bayi baru lahir dan diagnosis prenatal. Sejalan dengan perkembangan metode diagnostik; kemajuan yang signifikan juga telah diperoleh untuk pengobatan.

Pendekatan pengobatan seperti diet khusus, terapi penggantian enzim, penghambatan substrat, dan transplantasi organ telah banyak digunakan. Jelas bahwa dengan bantuan penelitian praklinis dan klinis yang dilakukan untuk kesalahan bawaan, metode diagnostik yang lebih baik dan pendekatan pengobatan yang lebih baik kemungkinan besar akan tersedia.

Penyakit Urin Sirup Maple

maple syrup urine (MSUD) adalah orang dengan penyakit urin sirup maple (MSUD) tidak dapat memecah tiga asam amino spesifik yang ditemukan dalam makanan yang mengandung protein. Asam amino ini menumpuk di dalam tubuh, menjadi racun dan menyebabkan masalah kesehatan yang parah. Tanpa manajemen medis, MSUD dapat menyebabkan berbagai cacat intelektual dan fisik dan kematian.

Penyakit Urin Sirup Maple (MSUD)

Penyakit urin sirup maple (MSUD) adalah gangguan metabolisme yang mengancam jiwa. Gangguan metabolisme adalah kondisi di mana tubuh Anda tidak dapat berfungsi secara normal karena tidak dapat mengubah makanan menjadi energi dengan baik untuk menjaga tubuh Anda tetap sehat.

Protein dibutuhkan oleh tubuh untuk berfungsi secara normal. Protein terdiri dari 20 jenis asam amino yang berbeda. Protein harus dipecah (dimetabolisme) agar dapat diserap dan digunakan oleh tubuh. Orang dengan MSUD tidak memiliki enzim yang dibutuhkan (tidak memiliki enzim spesifik sama sekali, memiliki enzim spesifik tetapi tidak bekerja, atau tidak memiliki cukup enzim spesifik) untuk memecah tiga amino tertentu, asam – leusin, isoleusin dan valin.

Karena penderita MSUD tidak dapat memecah ketiga asam amino ini, asam amino ini menumpuk di dalam tubuh, menjadi racun bagi tubuh dan menyebabkan masalah kesehatan yang parah. Tanpa manajemen medis, penyakit urin sirup maple dapat menyebabkan berbagai cacat intelektual dan fisik dan kematian.

Jenis penyakit urin sirup maple (MSUD)

Tiga jenis utama MSUD adalah:

- (1) Klasik: Penyakit urin sirup maple klasik adalah jenis MSUD yang paling parah. Ini juga yang paling umum. Gejala biasanya berkembang dalam tiga hari pertama kelahiran. Menengah: Jenis MSUD ini lebih ringan daripada MSUD klasik. Gejala biasanya muncul pada anak-anak antara usia 5 bulan dan 7 tahun.
- (2) Intermiten: Anak-anak dengan MSUD intermiten berkembang seperti yang diharapkan sampai infeksi atau periode stres menyebabkan gejala muncul. Orang dengan MSUD intermiten biasanya dapat mentolerir tingkat tiga asam amino yang lebih tinggi daripada orang dengan MSUD klasik.
- (3) Responsif terhadap tiamin: Jenis MSUD ini merespons pengobatan menggunakan vitamin B1 (tiamin) dosis tinggi bersama dengan diet terbatas. Dengan pengobatan, orang dengan MSUD yang responsif terhadap tiamin memiliki toleransi yang lebih tinggi terhadap tiga asam amino.

MSUD sangat jarang. Ini terjadi pada sekitar 1 dari setiap 185.000 kelahiran di seluruh dunia. Ini muncul lebih sering pada populasi dengan kumpulan gen kecil atau ketika sepupu dan kerabat dekat lainnya memiliki anak bersama. Sekitar 2.000 orang di Amerika Serikat hidup dengan MSUD. Ini mempengaruhi pria dan wanita secara setara.

MSUD dapat menyerang siapa saja, tetapi orang-orang yang orang tuanya memiliki hubungan dekat lebih mungkin untuk memiliki penyakit metabolik. Untuk alasan ini, MSUD sering terjadi di kalangan Mennonite di Amerika Serikat, di mana anggota komunitas sering menikah satu sama lain. MSUD terjadi pada 1 dari setiap 380 kelahiran pada populasi Mennonite.

Penyakit Gaucher

Penyakit Gaucher atau penyakit Gaucher (GD) adalah kelainan genetik di mana glukoserebrosida (sphingolipid, juga dikenal sebagai glukosilceramida) terakumulasi dalam sel dan organ tertentu. Gangguan ini ditandai dengan memar, kelelahan, anemia, jumlah trombosit darah yang rendah dan pembesaran hati dan limpa, dan disebabkan oleh defisiensi hereditas enzim glukoserebrosidase (juga dikenal sebagai glukosilceramidase), yang bekerja pada glukoserebrosida. Ketika enzim rusak, glukoserebrosida terakumulasi terutama di sel darah putih dan terutama di makrofag (leukosit mononuklear). Glucocerebroside dapat terkumpul di limpa, hati, ginjal, paru-paru, otak, dan sumsum tulang.

Manifestasi mungkin termasuk pembesaran limpa dan hati, kerusakan hati, gangguan tulang atau lesi tulang yang mungkin menyakitkan, komplikasi neurologis yang parah, pembengkakan kelenjar getah bening dan (kadang-kadang) sendi yang berdekatan, perut buncit, warna kecoklatan pada kulit, anemia, darah rendah, jumlah trombosit, dan timbunan lemak kuning pada bagian putih mata (sklera). Orang yang terkena dampak serius mungkin juga lebih rentan terhadap infeksi. Beberapa bentuk penyakit Gaucher dapat diobati dengan terapi penggantian enzim.

Penyakit ini disebabkan oleh mutasi resesif pada gen GBA yang terletak pada kromosom 1 dan mempengaruhi pria dan wanita. Sekitar satu dari 100 orang di Amerika Serikat adalah pembawa jenis penyakit Gaucher yang paling umum. Tingkat pembawa di antara orang Yahudi Ashkenazi adalah 8,9% sedangkan insiden kelahiran adalah satu dari 450.

Penyakit Gaucher adalah yang paling umum dari penyakit penyimpanan lisosom. Ini adalah bentuk sphingolipidosis (subkelompok

penyakit penyimpanan lisosom), karena melibatkan metabolisme disfungsi sphingolipids. Penyakit ini dinamai dokter Prancis Philippe Gaucher, yang awalnya menggambarannya pada tahun 1882.

Hemochromatosis

Hemochromatosis adalah gangguan metabolisme di mana organ Anda menumpuk kelebihan zat besi, yang menyebabkan kerusakan organ. Hemochromatosis herediter mempengaruhi satu dari 300 orang di Amerika Serikat. Namun, seringkali tidak terdiagnosis, sebagian karena gejalanya yang tidak spesifik. Bentuk klasik hemochromatosis paling sering terjadi pada bule keturunan Eropa Utara. Ini adalah penyakit genetik yang dapat ditemukan dalam keluarga.

Gejala Hemochromatosis

Gejala hemochromatosis biasanya muncul setelah usia 50 tahun, setelah zat besi yang signifikan terakumulasi dalam tubuh. Gejala mungkin muncul kemudian pada wanita, biasanya sekitar 10 tahun setelah menopause.

Banyak pasien dengan hemochromatosis tidak menunjukkan gejala apapun. Penyakit ini biasanya didiagnosis sebagai hasil skrining keluarga atau setelah tes darah menunjukkan tingkat zat besi yang tinggi atau enzim hati yang abnormal. Tanda-tanda awal tidak spesifik dan mungkin termasuk:

- (1) Kelemahan dan kelelahan
- (2) Pigmentasi kulit meningkat
- (3) Rambut rontok
- (4) Impotensi dan kehilangan gairah seks
- (5) Nyeri sendi
- (6) Hilang ingatan

Gejala yang lebih spesifik terjadi ketika zat besi menumpuk di organ tertentu: Deposit besi di otot jantung dapat menyebabkan aritmia, atau gagal jantung. Deposit besi di hati dapat mempengaruhi pasien untuk fibrosis, sirosis dan kanker hati. Timbunan zat besi di pankreas dapat menyebabkan diabetes mellitus. Deposit zat besi di otak dan gonad (ovarium dan testis) dapat menyebabkan impotensi. Pasien dengan hemochromatosis berada pada peningkatan risiko kanker pankreas. Arthritis juga dapat berkembang sebagai akibat dari kelebihan zat besi.

Klasifikasi Kesalahan Metabolism Bawaan

KMB atau KMB (Inborn Errors of Metabolism) dapat dikategorikan berdasarkan onsetnya, tanda dan gejala yang dominan, organ atau sistem utama yang terkena, atau ketajaman atau kronisitas presentasi. Gangguan dalam kategori 1 biasanya melibatkan satu organ atau gejala yang seragam, diidentifikasi dengan tes laboratorium tertentu dan dikelola oleh praktik subspecialisasi sistem organ tertentu seperti endokrinologi, hematologi, alergi/imunologi dan tidak akan dibahas dalam tinjauan ini.

Kesalahan metabolisme bawaan adalah kelainan gen tunggal yang diwariskan yang dihasilkan dari defisiensi atau abnormalitas suatu enzim, kofaktornya atau transporter-nya yang mengakibatkan akumulasi substrat atau defisiensi produk. Deskripsi pertama dari gangguan ini dibuat oleh Sir . Archibald Garrod pada tahun 1908.

Meskipun secara individual jarang, KMB secara kolektif merupakan bagian yang signifikan dari kelainan genetik pada masa kanak-kanak dan juga merupakan penyebab signifikan morbiditas dan mortalitas pada anak. Ada kemajuan yang signifikan untuk diagnosis dan pengobatan KMB terutama selama dekade terakhir dan diagnosis dini sangat penting untuk mencegah mortalitas dan morbiditas dalam kasus yang tidak diobati.

Gangguan dalam kategori 2 yang mempengaruhi jalur biokimia atau metabolisme spesifik dalam sitosol atau organel atau transpor intraseluler atau kofaktor dapat umum terjadi pada sejumlah besar sel atau organ dengan gejala yang lebih bervariasi dan kondisi komorbid yang mencakup banyak sistem organ. Gangguan ini dapat diklasifikasikan menjadi tiga subkelompok termasuk: (I) keracunan karena cacat pada jalur metabolisme perantara yang mengakibatkan akumulasi senyawa toksik proksimal blok metabolisme [contoh: urea cycle defect (UCD), gangguan asam amino]; (II) defisiensi dalam produksi atau pemanfaatan energi [contoh: gangguan mitokondria, gangguan metabolisme glikogen, gangguan oksidasi asam lemak (FAO)]; dan (III) molekul kompleks yang melibatkan organel (Contoh: Lisosom, peroksisom, Golgi dan retikulum endoplasma) dan kofaktor.

Patofisiologi Umum KMB

KMB umumnya diturunkan sebagai resesif autosomal meskipun dominan dan Jenis pewarisan terkait X juga dimungkinkan. Sekelompok KMB yang melibatkan jalur biokimia di mitokondria juga hasil dari mutasi pada DNA

mitokondria. Cacat genetik termasuk mutasi titik, penghapusan, penyisipan, atau penataan ulang kromosom yang mengakibatkan hilangnya atau keuntungan dari fungsi enzim mutan atau transporter. Penyumbatan jalur biokimia yang relevan yang dihasilkan dari penyebab cacat genetik akumulasi substrat yang dapat secara langsung menunjukkan efek toksik atau tidak langsung dengan pengalihan fluks metabolisme ke jalur lain, serta kekurangan produk (Gambar 1)

Penyebab Gangguan Metabolik

Metabolisme adalah proses yang kompleks pada tubuh. Maka dari itu, tinggi kemungkinannya untuk mengalami masalah, termasuk juga gangguan metabolik. Ada beberapa hal yang dapat menjadi penyebab dari penyakit ini, seperti:

- (1) Genetik: Gen diketahui dapat memengaruhi proses metabolisme dengan banyak cara.
- (2) Disfungsi organ: Gangguan pada organ yang terlibat dalam proses metabolisme.
- (3) Disfungsi mitokondria: Diketahui jika mitokondria adalah bagian kecil dari sel yang berguna menghasilkan energi. Jika terjadi mutasi, fungsinya dapat terganggu dan begitu juga besaran energi yang dihasilkan.

Meski begitu, tidak selalu jelas sesuatu yang menjadi penyebab dari gangguan ini. Contohnya, diabetes tipe 1 dapat menyebabkan penyakit autoimun, sehingga sel-sel tubuh menyerang pankreas. Namun, penyebab dari gangguan autoimun ini masih belum dapat dipastikan.

Selain itu, kelainan genetik dapat menimbulkan masalah pada fungsi enzim yang penting pada metabolisme. Dengan begitu, racun yang ada di dalam aliran darah terus menumpuk karena sulit dibuang. Hal ini juga dapat menyebabkan terjadinya gangguan metabolisme.

Epidemiologi KMB

Insiden dan prevalensi KMB bervariasi di berbagai negara. Itu frekuensi KMB meningkat di negara atau wilayah di mana tingkat perkawinan sedarah cukup tinggi. Di Arab Saudi, insiden kumulatif KMB dilaporkan 1:667. Dengan skrining bayi baru lahir (NBS) di Qatar, frekuensi keseluruhan KMB yang terdeteksi adalah dilaporkan 1:966. Di Jerman,

program penyaringan percontohan dilakukan oleh Teknik MS/MS mengungkapkan frekuensi 1:2920 program NBS.

Presentasi KMB Secara Umum

Anak-anak dan remaja dengan KMBs memiliki spektrum presentasi klinis yang luas dari tampak normal secara fisik hingga memiliki ciri fisik dismorfik yang khas. Sementara sebagian besar dari mereka tampak normal secara fisik saat lahir, banyak yang dapat hadir dengan tanda dan gejala non-spesifik yang signifikan yang umum terjadi pada kondisi medis serius lainnya (7). Sangat penting untuk menjaga indeks kecurigaan yang tinggi dalam diagnosis banding untuk identifikasi KMB yang cepat sebagai institusi terapi yang tepat, tindakan pencegahan dan kepatuhan membantu menghindari morbiditas parah atau bahkan kematian dalam beberapa kasus.

Pada periode antenatal, malformasi mayor ireversibel sejati akibat KMB dapat ditemukan pada gangguan O-glikosilasi; pada kelainan sintesis kolesterol, pada kelainan sintesis asam amino (glutamin dan asparagin) dan pada kelainan mitokondria (8,9)

Masa bayi baru lahir/bayi (<12 bulan)

Pemeriksaan bayi baru lahir untuk tanda-tanda KMB yang tidak kentara dimulai dari pemeriksaan seperti bayi dari ujung kepala sampai ujung kaki. Mungkin praktis terlebih dahulu untuk memeriksa area yang memerlukan auskultasi saat bayi diam karena ia mungkin agak mudah tersinggung pada transisi awal dan membuka pakaian bayi atau memindahkannya ke sekitar dapat mengganggu. Pada bayi baru lahir yang tampak sehat, sebagian besar informasi bersifat struktural yang melibatkan rambut, kulit, kerangka atau ketiganya yang dapat mengantisipasi masalah di masa depan. Temuan pemeriksaan biasanya berhubungan dengan disfungsi atau kegagalan organ utama, paling sering hati, neurologis atau imunologi dan lebih jarang jantung atau paru. Meskipun jelas bahwa beberapa KMB hadir dengan ciri dismorfik yang khas, sebagian besar bayi baru lahir dengan KMB tampak normal tetapi secara klinis sakit dengan sepsis yang berlebihan atau gagal tumbuh.

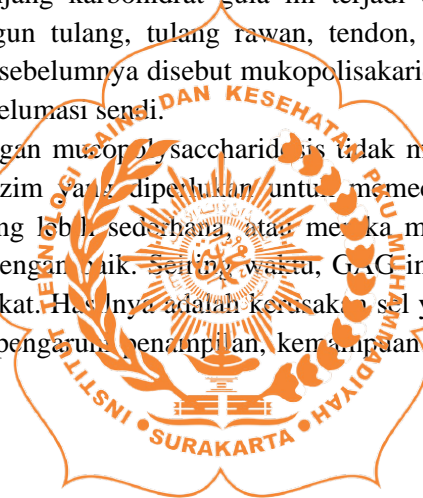
Dermatologis tidak adanya rambut atau alopecia dapat menandakan defek pada metabolisme mineral dan vitamin seperti acrodermatitis enteropathica (gangguan pada metabolisme seng), biotin (vitamin B) yang responsif terhadap multiple carboxylase deficiency (MCD), defek

metabolisme kalsiferol (vitamin D), defisit nutrisi terkait defisiensi asam lemak serta asiduria/asidemia organik "klasik".

Rambut rapuh dapat dilihat pada gangguan metabolisme tembaga, aciduria argininosuccinic atau citrullinemia serta mucopolysaccharidosis. Ichthyosis atau kering, kulit bersisik menebal dapat dilihat pada gangguan penyimpanan lisosom (LSD), fosfolipid kompleks dan cacat sintesis/remodeling asam lemak, cacat sintesis kolesterol, gangguan peroksisomal, sintesis dolichol dan cacat daur ulang dan gangguan metabolisme lipid lainnya.

Mucopolysaccharidosis adalah sekelompok gangguan metabolisme yang disebabkan oleh tidak adanya atau tidak berfungsinya enzim lisosom yang diperlukan untuk memecah molekul yang disebut glikosaminoglikan (GAGs). Rantai panjang karbohidrat gula ini terjadi di dalam sel yang membantu membangun tulang, tulang rawan, tendon, kornea, kulit, dan jaringan ikat. GAG (sebelumnya disebut mukopolisakarida) juga ditemukan dalam cairan yang melumasi sendi.

Individu dengan mucopolysaccharidosis tidak menghasilkan cukup satu dari sebelas enzim yang diperlukan untuk memecah rantai gula ini menjadi molekul yang lebih sederhana, atau mereka menghasilkan enzim yang tidak bekerja dengan baik. Seiring waktu, GAG ini terkumpul di sel, darah, dan jaringan ikat. Hasilnya adalah kerusakan sel yang permanen dan progresif yang mempengaruhi penampilan, kemampuan fisik, fungsi organ dan sistem.





Gambar 8.3 Pasien berusia 16 tahun dengan sindrom Maroteaux-Lamy, (Mucopolysaccharidosis) AKA MPS Tipe VI. Foto ini menunjukkan fitur wajah yang khas dan kelainan tulang belakang yang terkait dengan bentuk parah dari kelainan ini.

(sumber: <https://en.wikipedia.org/wiki/Mucopolysaccharidosis>)

Adanya lesi vesikular atau bulosa dapat menunjukkan acrodermatitis enteropathica, defisiensi biotinidase, defisiensi homocarbonylase synthetase, defisiensi lipin 2, defisiensi zinc, aciduria/asidemia organik klasik.

Sindrom cutis laxa terdiri dari penyakit yang ditandai dengan kulit berkerut, berlebihan, tidak elastis dan kendur akibat gangguan sintesis serat elastis dan protein lain dari matriks ekstraseluler dan beberapa gangguan metabolisme telah ditemukan terkait dengan ini termasuk cacat metabolisme tembaga, gangguan gabungan defek CDG glikosilasi terkait-N dan O dan defek sintesis prolin.

Kehadiran xanthomas (deposit kaya kolesterol kekuningan) menunjukkan gangguan metabolisme kolesterol sementara lipomatosis merupakan indikasi cacat sintesis trigliserida dan fosfolipid.

Oftalmologi Penggunaan rutin oftalmoskop dan pemeriksaan oftalmologi dapat memberikan temuan penting yang menunjukkan KMB. Katarak dapat menunjukkan galaktosemia, defisiensi galaktokinase, defek biogenesis peroksisomal, defisiensi sorbitol dehidrogenase.

Kekeruhan kornea terlihat pada sindrom tirosinemia tipe II, cystinosis, mucopolysaccharidosis (MPS) tipe I seperti sindrom Hurler dan

MPS VI atau Maroteaux-Lamy. Dislokasi lensa harus meningkatkan kecurigaan untuk homocystinuria klasik, defisiensi sulfit oksidase, sindrom Marfan dan Marchesani.

Adanya keratitis dengan kekeruhan kornea dapat dilihat pada tirosinemia tipe II dan penyakit Fabry sedangkan mikrokornea dapat dimanifestasikan pada Ehlers Danlos tipe IV. Colobomata makula dapat terlihat pada hipomagnesemia familial. Konjungtivitis dan blefaritis dapat terlihat pada cystinosis, tyrosinemia tipe II, propionic acidemia (PA), dan MCD.

Gagal jantung Gagal jantung sekunder akibat kardiomiopati dilatasi jarang terjadi tetapi dapat dilihat pada neonatus dengan gangguan FAO rantai cabang panjang, gangguan mitokondria, dan penyakit Pompe. Ketika neonatus datang dengan aritmia jantung, pertimbangkan KMB.

Hepatik Pada pemeriksaan abdomen, adanya organomegali (hati, limpa dan ginjal) berhubungan dengan ikterus dan temuan kerusakan hati dapat dilihat dalam bentuk: penyimpanan glikogen, lipid netral, lipid kompleks), kolestasis, fibrosis/rosis, dan perubahan inflamasi dan imun. Konsistensi hati yang keras atau kemas, menunjukkan tirosinemia tipe I, galaktosemia, GSD tipe IV, defisiensi antitripsin Alfa 1, penyakit Wilson, fibrosis kistik, penyakit Niemann Pick atau Gaucher. Konsistensi hati normal atau lunak yang berhubungan dengan splenomegali sangat menyarankan LSD.

Muskuloskeletal Dalam pemeriksaan sistem muskuloskeletal, banyak KMB dapat hadir dengan hipotonia berat, kelemahan otot dan massa otot yang buruk dapat dilihat pada gangguan siklus urea (UCD) dan acidemias organik. Hipotonia umum neonatus yang parah dan miopati progresif dapat dilihat pada gangguan mitokondria primer dan sekunder, defek oksidasi asam lemak (FAO), gangguan biogenesis peroksisom (PBD), penyakit penyimpanan glikogen (GSD), dan beberapa penyakit penyimpanan lisosom lainnya.

Neurologis Manifestasi KMB yang paling umum pada periode neonatus adalah penurunan tingkat kesadaran; kejang; hipo atau hipertonia. Koma pada neonatus kemungkinan disebabkan oleh gangguan metabolisme intoksikasi seperti UCD dan OA dan seringkali dapat diobati. Hipotonia sebagai satu-satunya presentasi pada neonatus yang disebabkan oleh KMB jarang dapat diobati.

Perubahan status mental pada bayi baru lahir dapat dilihat pada beberapa gangguan biokimia umum yang mendasari, seperti asidosis metabolik, hiperamonemia, atau hipoglikemia. Perubahan mentalitas dapat berkembang dari iritabilitas menjadi letargi dan akhirnya menjadi keadaan koma. Secara umum, koma karena gangguan metabolisme dikaitkan dengan gerakan anggota badan yang tidak normal atau peningkatan tonus otot, atau gejala neuro-vegetatif seperti cegukan. Keadaan koma yang berhubungan dengan hipotonia lebih sering disebabkan oleh proses non-metabolik tetapi juga dapat dilihat pada KMB seperti UCDs.

Onset yang tepat dan perjalanan temporal dari perubahan status mental pada neonatus dapat membantu membedakan antara dua kelompok utama mekanisme penyakit yang mendasari pada KMB, jika neonatus yang awalnya sehat mulai memburuk dengan cepat setelah interval awalnya tanpa gejala (berjam-jam hingga berminggu-minggu), ini mungkin mengindikasikan bahwa keracunan karena KMB adalah penyebab yang mendasarinya. Di sisi lain, KMB yang menyebabkan defisiensi energi dapat menunjukkan perjalanan klinis yang semakin memburuk tanpa interval bebas gejala awal dan dengan tingkat keparahan yang lebih bervariasi dari presentasi awal. KMB ini juga lebih mungkin dikaitkan dengan kelainan jantung atau hati.

Kejang pada periode neonatus adalah temuan awal lain yang umum dari KMB, dan kejang yang tidak dapat dijelaskan atau tidak dapat diatasi pada neonatus harus selalu meningkatkan kecurigaan terhadap KMB. Kejang dapat hadir dengan semiologi campuran termasuk parsial, umum, mioklonik, dan kejang tonik. Pola EEG klasik, seperti pola burst-suppression, mungkin ada. Namun, banyak KMB yang dapat diobati hadir dengan kejang umum yang terisolasi, seperti piridoksin dan kejang responsif asam folinate.

Hipotonia neonatus sebagai gejala utama KMB jarang terjadi, tetapi dapat terjadi pada defek mitokondria atau neurotransmitter yang jarang dapat diobati. Namun, ada beberapa gangguan metabolisme yang dapat diobati dengan gejala hipotonia umum berat yang dapat menyerupai gangguan neuromuskular, seperti FAO. Hipotonia pada KMB biasanya berhubungan dengan gejala lain.

KMB Pada Anak-Anak Dan Remaja

Beberapa KMB mungkin tidak bermanifestasi pada periode neonatus atau sampai kemudian pada masa bayi atau awal masa kanak-kanak atau bahkan remaja dengan durasi tanpa gejala tetapi sering kali menunjukkan perburukan klinis yang akut dan cepat. Namun, beberapa pasien dapat mengalami kelainan wajah yang khas atau memiliki bau tertentu sehingga meningkatkan kecurigaan terhadap KMB.

Manifestasi jantung beberapa KMB dapat muncul dengan manifestasi gagal jantung yang dominan pada jantung karena kardiomiopati hipertrofik dilatasi. Anak-anak ini juga menderita gagal tumbuh dan dapat ditemukan memiliki FAO, gangguan rantai pernapasan atau penyakit Pompe.

Manifestasi hati dan gastrointestinal. Ada enam kelompok klinis utama yang dapat dikategorikan sebagai: (I) Hepatomegali dengan hipoglikemia tanpa gagal hati yang mengarah ke glikogenesis tipe 1 atau III atau defek glukoneogenesis. (II) Gagal hati dan hipoglikemia terlihat pada fruktosemia, galaktosemia, tirosinemia tipe I serta gangguan rantai pernapasan. (III) Ikterus kolestatik dengan gagal tumbuh dapat ditemukan pada defisiensi alfa-1-antitripsin, gangguan metabolisme asam empedu, gangguan peroksisomal, penyakit NKM Bann-Pick tipe C, kelainan bawaan glikosilasi (CDG), defisiensi citrulin dan DNA mitokondria penipisan. (IV) Steatosis hati menunjukkan FAO dan juga UCD. (V) Hepatosplenomegali dapat menjadi sugestif atau gangguan pernapasan yang bermanifestasi pada penyakit lisosom. (VI) Gangguan diare sekunder akibat malabsorpsi dapat disebabkan oleh defisiensi disakaridase dan gangguan sintetik trigliserida

Manifestasi kelainan bawaan sejak bayi hingga remaja, KMB dapat muncul dengan episode berulang dari disfungsi neurologis akut, atau sebagai disabilitas neurologis progresif kronis. Onset gejala dapat terjadi pada usia berapa pun antara awal masa bayi dan hingga akhir masa dewasa

Beberapa KMB hadir dengan disfungsi neurologis episodik akut. Pada KMB tersebut, pemicu spesifik dapat diidentifikasi, seperti puasa berkepanjangan atau perubahan tingkat aktivitas fisik. Contoh untuk KMB yang hadir dengan serangan berulang adalah cacat pada glukoneogenesis dan penyakit urin sirup maple, di antara banyak lainnya. Stroke berulang atau episode seperti stroke pada usia muda dapat dilihat pada homocystinuria, gangguan mitokondria seperti MELAS dan UCD.

Episode berulang ataksia dapat dilihat pada penyakit urin sirup maple onset lambat atau defisiensi piruvat dehidrogenase.

Gejala psikiatri akut mungkin terlihat pada beberapa KMB. Ini agak sulit untuk diidentifikasi, terutama jika gejala ekstra-neurologis yang menyertai atau kelainan laboratorium ringan tetapi gejalanya berkisar dari psikosis hingga kecemasan atau agresi. Contoh KMB bermanifestasi dengan gejala psikiatri akut adalah porfiria (mungkin juga hadir dengan neuropati perifer akut), penyakit Wilson, dan UCDs onset lambat

Di sisi lain, KMB dapat bermanifestasi sebagai penurunan progresif dalam fungsi neurokognitif, terhentinya atau regresi dalam perkembangan atau cacat intelektual. Ini biasanya terjadi bersamaan dengan kelainan neurologis lainnya. Keterlambatan atau regresi perkembangan yang terisolasi serta cacat intelektual yang terisolasi tanpa tanda-tanda neurologis lainnya lebih jarang disebabkan oleh gangguan metabolisme.

KMB yang sering menyebabkan disabilitas intelektual adalah fenilketonuria, homocystinuria, atau sindrom Smith Lemli Opitz. Regresi perkembangan dapat dikaitkan dengan berbagai temuan neurologis. Gejala ekstrapiramidal misalnya dapat terjadi pada sindrom Lesch-Nyhan atau sindrom Pelizaeus Merzbacher. Epistotonus dapat terlihat pada penyakit Krabbe atau Gaucher. Temuan bersamaan lainnya yang menunjukkan diagnosis spesifik adalah paraplegia atau spastisitas progresif, yang secara klasik terlihat pada leukodistrofi metakromatik. Beberapa pasien dengan KMB yang mendasari mungkin telah salah didiagnosis dengan cerebral palsy. Neurodegenerasi progresif dengan ataksia dapat dilihat pada ataksia-teleangiectasia. Selama periode neonatal, kejang merupakan manifestasi umum dari KMB pada semua usia, seperti yang terlihat pada penyakit NKMBann-Pick atau Gaucher.

Kejang adalah temuan umum di KMB tidak hanya pada periode neonatal tetapi pada usia berapa pun. Faktor yang meningkatkan kekhawatiran untuk KMB yang mendasari adalah riwayat keluarga yang positif, adanya kelainan neurologis lainnya, latar belakang yang tidak dapat dijelaskan memperlambat EEG, atau memburuk dengan obat anti-epilepsi tertentu atau perubahan pola makan.

Bayi dan anak-anak yang datang dengan kejang termasuk dalam kategori cacat pada glisin, metabolisme serin dan gangguan kofaktor. Kejang berat juga bisa menjadi manifestasi dari gangguan metabolisme vitamin alias piridoksin (vitamin B6) dan biotin (vitamin B7).

Hipotonia berat diamati pada hiperlaktatemia kongenital, gangguan mitokondria, UCD, hiperglisinemia nonketotik, defisiensi sulfat oksidase, dan gangguan peroksisomal. Miopati metabolik yang disebut ini mencakup sebagian besar gangguan FAO dan cacat antar-jemput karnitin.

Pendekatan Manajemen

Bayi, anak-anak dan remaja dengan KMB yang tampak normal dapat mengalami kondisi yang mengancam jiwa. Protokol penyakit akut yang tepat dan terapi suportif spesifik diperlukan untuk menjamin kelangsungan hidup pasien. Banyak pasien akan membutuhkan bantuan pernapasan dan peredaran darah. Sebagian besar akan membutuhkan rehidrasi, koreksi ketidakseimbangan elektrolit dan bahkan pengobatan infeksi yang berlebihan dari organisme oportunistik yang tidak dikoreksi dapat menyebabkan keadaan katabolik persisten dan kegagalan intervensi terapeutik definitif

Nutrisi

Apapun kondisi penyakit KMB, memenuhi kebutuhan nutrisi pasien sangat penting. Sebagian besar pasien yang hemodinamik tidak stabil atau sepsis mungkin tidak memiliki apa-apa melalui mulut (NPO) pada awalnya untuk hari pertama atau kedua untuk sementara menghilangkan paparan atau mengurangi kejadian metabolik toksik dalam sistem. Nutrisi parenteral total (TPN) adalah pilihan yang lebih disukai dalam kasus-kasus di mana nutrisi enteral yang efektif tidak dapat diterima karena intoleransi usus, energi tinggi atau kebutuhan glukosa yang tinggi atau pengenalan teknik invasif diperlukan untuk detoksifikasi segera. Jika pasien stabil, nutrisi enteral atau oral dianjurkan menggunakan salah satu dari empat jenis diet ini: normal, rendah protein, pembatasan karbohidrat, tinggi glukosa dengan atau tanpa pembatasan lipid.

Hidrasi

Stabilitas hemodinamik neonatus, bayi atau anak yang sakit memerlukan tindakan resusitasi umum dengan memberikan cairan intravena larutan dekstrosa 10% (D10W) yang mengandung 75 mmol/L natrium (0,5 NS) +/- 20 mmol/L kalium dapat dimulai untuk mengurangi keadaan katabolik dan mengurangi paparan nutrisi penyebab. Penggantian cairan harus dilakukan secara bertahap selama 48 jam pertama dengan pemantauan

yang cermat untuk menghindari kelebihan beban jantung. Koreksi asidosis metabolik dan ketidakseimbangan elektrolit serta peningkatan status anabolik harus dilakukan secara bertahap selama beberapa hari berikutnya berdasarkan persyaratan terapeutik spesifik dari kondisi penyakit KMB.

Penghapusan Racun

Pasien-pasien dengan toksisitas metabolik akut seperti UCD atau acidurias organik rantai cabang (BCOA) mungkin memerlukan tindakan ekstrakorporeal untuk menghilangkan racun yang beredar dalam aliran darah terutama jika pasien yang terkena koma atau semi-koma. Prosedur ini dapat berupa continuous veno-venous hemodiafiltration (CVVHDF) atau hemodialisis (HD) dan dialisis peritoneal (PD).

Kelainan Pada bayi

Bayi dan anak-anak dengan KMB dapat menderita ensefalopati metabolik dan ini termasuk: MSUD, BCOA, dan UCD. Pasien-pasien ini dapat mengalami overhidrasi, edema serebral dan malnutrisi protein akut jika tidak ditangani dengan benar. Pemantauan yang cermat terhadap kadar glukosa darah, laktat, kalsium, amonia sangat penting untuk mengetahui kapan harus menerapkan koreksi ketidakseimbangan elektrolit dan asam-basa. Terapi spesifik seperti pemberian insulin dapat digunakan untuk menekan katabolisme berat atau infus vitamin spesifik dosis besar mungkin penting untuk gangguan yang bergantung pada vitamin.

Pada kejang yang sulit diatasi, PABA yang responsif terhadap vitamin harus dipertimbangkan. Pemberian vitamin tertentu seperti piridoksin, biotin, tiamin, asam folinat, dan vitamin K mungkin dapat menyelamatkan jiwa dan diperlukan untuk meringankan beberapa gejala.

Gagal hati

Banyak kondisi KMB hadir dengan penyakit kuning, koagulopati, nekrosis hepatoseluler dengan peningkatan kadar transaminase serum, hipoglikemia, asites dan edema umum yang mengakibatkan gagal hati. Gangguan tersebut antara lain: fruktosemia, galaktosemia, tirosinemia tipe 1, hemokromatosis neonatus, gangguan rantai pernapasan, dan defisiensi transaldolase. Kelainan ini sering dikaitkan dengan mellituria, hiperamonemia, hiperlaktatemia, hipoglikemia, hipertirosinemia, dan hipermetioninemia sekunder untuk penyakit hepatoseluler lanjut.

Gagal jantung

Gagal jantung dan kardiomiopati hipertrofik dilatasi mungkin merupakan gejala gangguan metabolisme yang terkait dengan gangguan FAO, gangguan mitokondria, atau penyakit Pompe. Pasien-pasien ini menunjukkan hipotonia, kelemahan otot dan gagal tumbuh. KMB yang melibatkan FAO rantai panjang juga dapat menunjukkan aritmia dan defek konduksi yang dapat menyebabkan henti jantung dan kematian.

Manajemen Serangan Berulang Dan Masalah Kronis

Hampir setengah dari pasien dengan KMB dapat datang dengan onset gejala yang tertunda. Periode bebas gejala dapat berlangsung selama berbulan-bulan atau bahkan bertahun-tahun hingga remaja atau dewasa. Periode normal ini dapat diselingi dengan episode serangan akut yang sering dicetuskan oleh peristiwa penyerta yang berhubungan dengan asupan protein, puasa berkepanjangan, olahraga berkepanjangan atau kondisi apa pun yang memperburuk katabolisme protein. Oleh karena itu, sangat penting untuk mengoordinasikan perawatan dengan spesialis metabolisme untuk mengantisipasi situasi krisis ini ketika terjadi.

C. RANGKUMAN

KMB adalah kelainan genetik atau bawaan yang langka yang dihasilkan dari efek enzim pada jalur biokimia dan metabolisme yang mempengaruhi metabolisme protein, lemak, karbohidrat atau gangguan fungsi organel yang muncul sebagai kondisi medis yang rumit yang melibatkan beberapa sistem organ manusia. Mereka melibatkan kompleksitas besar dari patofisiologi yang mendasari, pemeriksaan biokimia, dan analisis molekuler, dan memiliki pilihan terapi yang rumit untuk manajemen. Usia presentasi dapat bervariasi dari bayi hingga remaja dengan bentuk yang lebih parah muncul pada anak usia dini disertai dengan morbiditas dan mortalitas yang signifikan. Pemahaman tentang gangguan kompleks ini memerlukan pelatihan khusus yang mendalam, sertifikasi dan pengalaman American Board of Medical Genetics and Genomics (ABMG). Sebagian besar dokter perawatan primer (PCP) enggan untuk menangani KMB karena ketidaktahuan dan kelangkaan kondisi seperti itu ditambah dengan perkembangan yang cepat ke situasi krisis bersama dengan kurangnya waktu yang terlibat dalam menangani gangguan kompleks tersebut.

Meskipun ada ahli genetika biokimia alias ahli metabolisme yang tersedia, sebagian besar di pusat medis akademik yang lebih besar, dengan keahlian untuk menangani masalah kompleks yang langka ini, presentasi klinis awal mereka pada sebagian besar bayi baru lahir, anak-anak, remaja atau orang dewasa termasuk layar bayi baru lahir positif tanpa gejala (NBS) , terjadi dalam pengaturan PCP rawat jalan. Oleh karena itu, penting bahwa kenyamanan PCP untuk mengenali tanda dan gejala awal penting untuk memulai intervensi diagnostik dan terapeutik yang tepat, dan dapat membuat rujukan yang tepat. Artikel berikut meninjau presentasi klinis KMB umum untuk diferensial diagnostik yang kuat dan membahas pendekatan evaluasi dan manajemen pasien dengan KMB yang diketahui atau dicurigai.

Hasil klinis anak-anak dengan KMB tergantung pada banyak faktor. Ini termasuk jenis gangguan, tingkat keparahan cacat metabolik yang mendasari, kemampuan untuk membuat diagnosis dini, ketersediaan pilihan pengobatan yang memadai dan institusi yang tepat dari intervensi terapeutik definitif. Tergantung pada semua variabel ini, beberapa KMB memiliki prognosis yang relatif lebih baik daripada yang lain. Banyak dari anak-anak ini mampu mempertahankan hidup lebih lama tetapi banyak yang mungkin berisiko mengalami defisiensi neurologis progresif, ketidakmampuan belajar, dan keterbelakangan mental. Oleh karena itu, penting bagi penyedia layanan primer untuk mengetahui bagaimana mengenai kondisi tersebut, mengelolanya untuk sementara sambil menunggu diagnosis definitif dan merujuknya ke spesialis metabolik yang sesuai untuk manajemen kolaboratif pasien ini.

D. TUGAS

1. Apa yang dimaksud dengan kesalahan metabolisme bawaan?
2. Jelaskan factor -faktor penyebab kesalahan metabolisme bawaan?
3. Apapun kondisi penyakit KMB, memenuhi kebutuhan nutrisi pasien sangat penting, jelaskan mengapa demikian?
4. Hasil klinis anak-anak dengan KMB tergantung pada banyak factor, sebutkan factor-faktor tersebut?
5. Bayi dan anak-anak dengan KMB dapat menderita ensefalopati metabolic. Jealskan apa yang dimaksud dengan ensefalopati metabolik?

6. Banyak dari anak-anak ini mampu mempertahankan hidup lebih lama tetapi banyak yang mungkin berisiko mengalami defisit neurologis progresif, ketidakmampuan belajar, dan keterbelakangan mental. Apa yang dimaksud dengan neurologis progresif?
7. Apa yang dimaksud dengan hepatomegaly?
8. Apa penyebab dari kelainan Mucopolysaccharidosis?
9. Kesalahan metabolisme bawaan adalah kelainan gen tunggal, jelaskan apa yang dimaksud dengan kelainan gen tunggal?
10. Banyak kondisi KMB hadir dengan penyakit kuning, koagulopati, nekrosis hepatoseluler dengan peningkatan kadar transaminase serum, hipoglikemia, asites dan edema umum yang mengakibatkan gagal hati. Jelaskan apa yang dimaksud dengan transaminase serum?

E. REFERENSI

1. Kambhoj M. Inborn Errors of Metabolism. In: Neurodevelopmental Disabilities: Clinical Care for Children and Young Adults - Google Books. Springer, 2011:53-66. [Google Scholar]
2. El-Hattab AW. Inborn Errors of Metabolism. *Clin Perinatol* 2015;42:433-50. 10.1016/j.clp.2015.02.010 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Campeau PM, Scriver CA, Mitchell J. A 25-year longitudinal analysis of treatment efficacy in inborn errors of metabolism. *Mol Genet Metab* 2008;95:11-6. 10.1016/j.ymgme.2008.07.001 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. CDC Grand Rounds: Newborn Screening and Improved Outcomes. Cited 2018 Dec 12. Available online: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6121a2.htm>
5. Saudubray JM, Garcia-Cazorla À. Inborn Errors of Metabolism Overview: Pathophysiology, Manifestations, Evaluation, and Management. *Pediatr Clin North Am* 2018;65:179-208. 10.1016/j.pcl.2017.11.002 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Saudubray JM. Clinical Approach to Inborn Errors of Metabolism in Paediatrics. In: Inborn Metabolic Diseases. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2012:3-54. [Google Scholar]

7. Kölker S, Cazorla AG, Valayannopoulos V, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis* 2015;38:1041-57. 10.1007/s10545-015-9839-3 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. Bellettato CM, Hubert L, Scarpa M, et al. Inborn Errors of Metabolism Involving Complex Molecules. *Pediatr Clin North Am* 2018;65:353-73. 10.1016/j.pcl.2017.11.011 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Kanungo S, Soares N, He M, et al. Sterol metabolism disorders and neurodevelopment-an update. *Dev Disabil Res Rev* 2013;17:197-210. 10.1002/ddrr.1114 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. El-Gharbawy A, Vockley J. Inborn Errors of Metabolism with Myopathy. *Pediatr Clin North Am* 2018;65:317-35. 10.1016/j.pcl.2017.11.006 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Sharma S, Prasad A. Inborn Errors of Metabolism and Epilepsy: Current Understanding, Diagnosis, and Treatment Approaches. *Int J Mol Sci* 2017;18:1384. 10.3390/ijms18071384 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Nia S. Psychiatric signs and symptoms in treatable inborn errors of metabolism. *J Neuro* 2014;261:S559-68. 10.1007/s00415-014-7396-6 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Sedel F. Inborn Errors of Metabolism in Adults: A Diagnostic Approach to Neurological and Psychiatric Presentations. In: *Inborn Metabolic Diseases*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2012:55-74. [Google Scholar]
14. van Karnebeek CDM, Bowden K, Berry-Kravis E. Treatment of Neurogenetic Developmental Conditions: From 2016 into the Future. *Pediatr Neurol* 2016;65:1-13. 10.1016/j.pediatrneurol.2016.07.010 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. Mochel F, Sedel F. Inborn Errors of Metabolism in Adults: A Diagnostic Approach to Neurological and Psychiatric Presentations. In: *Inborn Metabolic Diseases*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2016:71-89. [Google Scholar]
16. Sklirou E, Lichter-Konecki U. Inborn Errors of Metabolism with Cognitive Impairment. *Pediatr Clin North Am* 2018;65:267-77. 10.1016/j.pcl.2017.11.009 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

17. Saudubray JM, Garcia-Cazorla A. Clinical Approach to Inborn Errors of Metabolism in Pediatrics. In: Inborn Metabolic Diseases. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2016:3-70. [Google Scholar]
18. Dionisi-Vici C, Ogier de Baulny H. Emergency Treatments. In: Inborn Metabolic Diseases. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2012:103-11. [Google Scholar]
19. Schiff M, Mochel F, Dionisi-Vici C. Emergency Treatments. In: Inborn Metabolic Diseases. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2016:109-17. [Google Scholar]

F. Glosarium

- Kelainan genetika : Kelainan genetik adalah suatu kondisi di mana terjadi perubahan sifat dan komponen di dalam gen sehingga menimbulkan penyakit. Kondisi ini dapat disebabkan oleh mutasi baru pada DNA atau kelainan pada gen yang diwarisi orang tua.
- Metabolisme : Seluruh reaksi biokimia yang bertujuan untuk mempertahankan kehidupan yang terjadi di dalam suatu organisme. Reaksi kimia terjadi akibat interaksi spesifik secara teratur antara molekul - molekul di dalam lingkungan sel beserta dengan perubahannya.
- Lipid : Sekumpulan molekul organik (kebanyakan biomolekul) yang sebagian besar terdiri dari karbon dan hidrogen dan, pada tingkat yang lebih rendah, oksigen; meski bisa juga mengandung fosfor, sulfur dan nitrogen.
- Glukosa : Penyusun utama dari karbohidrat

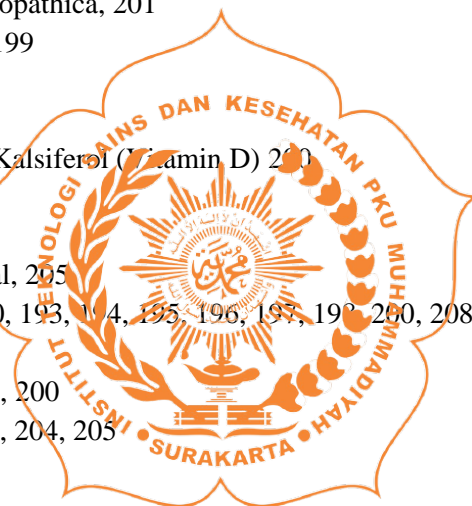
dan merupakan salah satu jenis gula yang paling sederhana dan penting bagi metabolisme tubuh manusia. Glukosa disebut sebagai senyawa gula yang paling sederhana

- Protein, : Protein adalah biomolekul besar dan makromolekul yang terdiri dari satu atau lebih rantai panjang residu asam amino.
- karbohidrat : Salah satu senyawa organik yang ketersediannya itu cukup melimpah di alam yang diperoleh dari suatu hasil sintesis karbon dioksida (CO_2) serta air (H_2O) dengan bantuan sinar matahari serta juga zat hijau daun.
- neurologis progresif : Gangguan perkembangan neurologis adalah kegagalan untuk memiliki kemampuan fungsi neurologis yang seharusnya dimiliki, yang disebabkan oleh adanya lesi (defek) dari otak yang terjadi pada periode awal pertumbuhan otak.
- Keterbelakangan mental : Sebuah kelompok besar gangguan dari masa bayi, masa kanak-kanak, atau remaja ditandai dengan fungsi intelektual yang secara signifikan di bawah rata-rata (IQ 70 atau di bawah), yang terwujud sebelum usia 18 dengan gangguan fungsi adaptif (di bawah kinerja yang diharapkan untuk usia di berbagai bidang seperti sebagai keterampilan hidup sosial atau harian, komunikasi, dan kemandirian).

Alopecia	:	Ketiadaan rambut
Acrodermatitis Enteropathica	:	Gangguan pada metabolisme seng,
Ensefalopati	:	Merupakan istilah umum yang menggambarkan kerusakan atau disfungsi otak. Ensefalopati dapat disebabkan oleh infeksi, trauma, gangguan metabolik, dan penyakit sistem organ lainnya

G. INDEKS

Aciduria Argininosuccinic, 200
 Acrodermatitis Enteropathica, 201
 Biotin (Vitamin B), 199
 Citrullinemia, 200
 Darah, 200, 207
 Defek Metabolisme Kalsiferol (Vitamin D) 200
 Defisit Nutrisi, 200
 Dermatologis, 199
 Disabilitas Intelektual, 205
 Enzim, 188, 189, 190, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 200, 208
 Fenilketonuria, 205
 Fosfolipid Kompleks, 200
 Homocystinuria, 201, 204, 205
 Ichthyosis, 200
 Jaringan Ikat, 200
 Kornea, 200, 201
 Kulit, 195, 199, 200
 Metabolism, 188, 197, 210, 211
 Mineral 192, 199
 Mucopolysaccharidosis 200
 Multiple Carboxylase Deficiency (Mcd), 199
 Organ, 189, 191, 192, 193, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 208
 Progresif, 200, 202, 204, 205, 209, 213
 Sel 200
 Sendi 200
 Sindrom Smith Lemli Opitz 205



Sistem, 200, 206

Tendon, 200

Tulang, 200

Vitamin, 189, 194, 199, 205, 207



BAB IX

HUBUNGAN DIABETES MELLITUS-ATEROSKLEROSIS: PERAN METABOLISME LIPID DAN GLUKOSA

Dr. I Nyoman Tika, M.Si

A. TUJUAN PEMBELAJARAN

Mampu memahami:

1. Pengertian Diabetes millitus
2. Pengertian Ateroklerosis
3. Peran Lipid dan Glukosa dan hubungannya dengan diabetes millitus dan ateroklerosis.
4. Mekanisme Dislipidemia pada Pasien Diabetes

B. MATERI

Pendahuluan

Metabolisme merupakan serangkaian reaksi kimia yang menopang kehidupan dalam organisme. Tiga tujuan utama metabolisme adalah: konversi energi dalam makanan menjadi energi yang tersedia untuk menjalankan proses seluler, konversi makanan menjadi bahan penyusun protein, lipid, asam nukleat, dan beberapa karbohidrat, dan pembuangan sisa metabolisme. Metabolisme memang memiliki berbagai keterkaitan antara satu gejala dengan gejala yang lain. Contoh: aterosklerosis dengan diabetes millitus.

Aterosklerosis adalah gangguan inflamasi yang meluas pada dinding arteri yang seringkali menyebabkan dan bahkan kematian. Pada tahap akhir, aterosklerosis memanifestasikan dirinya sebagai lesi pada lapisan intima dinding arteri dan akumulasi plak. Erosi atau ruptur plak aterosklerotik selanjutnya memicu kejadian trombotik yang berpotensi fatal. Beberapa dekade penelitian intensif memperjelas bahwa aterosklerosis memiliki patogenesis yang kompleks, komponen utamanya adalah akumulasi lipid dan peradangan kronis pada dinding arteri. Aterosklerosis secara klasik terkait dengan perubahan metabolisme lipid dan hiperkolesterolemia. peningkatan kadar lipoprotein densitas rendah (LDL) yang mengendalikan dalam sirkulasi merupakan faktor risiko yang diketahui dari penyakit kardiovaskular. Namun, patogenesis penyakit ini lebih

kompleks daripada perubahan metabolisme lipid dan melibatkan banyak faktor, yang paling menonjol adalah peradangan.

Rantai kejadian patologis yang mengarah pada perkembangan aterosklerosis yang diyakini diprakarsai oleh disfungsi endotel lokal, yang mungkin disebabkan oleh turbulensi aliran darah di dekat tempat belokan arteri atau bifurkasi. Endotelium pembuluh darah merespons stres mekanis dengan aktivasi yang selanjutnya mengarah pada hal-hal sel imun yang bersirkulasi. Monosit yang bersirkulasi menempel pada area luka pada dinding arteri dan berpenetrasi ke dalam, berdiferensiasi menjadi makrofag secara aktif berpartisipasi dalam pengambilan lipid melalui fagositosis dan menimbulkan sel busa yang terdapat pada plak aterosklerotik.

Studi rinci tentang perkembangan lesi aterosklerotik diperumit oleh fakta bahwa prosesnya mungkin sangat berbeda pada manusia dan hewan model yang tersedia. Namun, garis besar proses dapat ditetapkan., yaitu tahap awal perkembangan lesi aterosklerotik dikenal sebagai “garis lemak”, suatu area di dinding pembuluh darah yang ditandai dengan akumulasi lipid intraseluler oleh sel busa, yang juga mengarah ke sel otot pembuluh darah (vascular muscle cells=VSMC) dan limfosit T. Garis-garis lemak dapat berkembang menjadi lesi aterosklerotik jika cedera kronis pada endotel berlanjut. Pada lesi yang tua, akumulasi lipid intraseluler melibatkan beberapa jenis sel.

Makrofag yang direkrut men internalisasi partikel LDL melalui fagositosis dan berkontribusi pada produksi mediator inflamasi lokal. Sel-sel intimal residen juga secara aktif berpartisipasi dalam proses ini. Perisit makrovaskular berbentuk bintang jaringan seluler tiga dimensi membentuk lapisan subendotel intima, membentuk kontak satu sama lain dan sel endotel dan memastikan homeostasis jaringan. Jaringan ini terganggu pada plak aterosklerotik karena perubahan fenotip perisit, yang menyebabkan terjadinya kontak antar sel dan peningkatan produksi komponen matriks ekstraseluler. VSMC yang terlibat dalam proses patologis juga dapat mengalami perubahan fenotipik, kemungkinan memperoleh sifat proliferasi dan sekretori.

Pada tahap akhir penyakit perkembangan, plak dapat memperoleh tutup fibrosa stabil yang memisahkannya dari lingkungan pembuluh darah. Destabilisasi plak terjadi melalui penipisan dan ruptur fibrous cap yang difasilitasi oleh matrix metalloproteinases (MMPs) yang memicu degradasi matriks ekstraseluler. Makrofag dan sel inflamasi lainnya bekerja sebagai

sumber penting dari enzim ini dalam plak [10]. mekanisme yang bertanggung jawab untuk plak erosi yang perlu dilakukan lebih lanjut. Proses ini sangat sulit untuk dimodelkan pada hewan aterosklerotik. Peristiwa seperti aktivasi neutrofil yang dimediasi trombosit lokal, pembukaan mieloperoksidase, sinyal reseptor seperti tol (TLR-2), dan cedera yang dimediasi neutrofil, memainkan peran mereka dalam proses ini.

Plak aterosklerotik dapat mengurangi lumen pembuluh darah, yang menyebabkan iskemia dan perubahan metabolisme pada jaringan makanan. Yang lebih adalah trombogenesis yang disebabkan oleh plak yang tidak stabil dan, dalam beberapa kasus, pada permukaan plak yang tidak rusak, yang sering dapat menyebabkan konsekuensi yang fatal, yakni kematian

Diabetes Militus

Diabetes melitus (atau biasa disebut diabetes saja) adalah penyakit kronis yang ditandai dengan tingginya kadar gula (glukosa) di dalam darah. Kondisi ini juga sering disebut sebagai penyakit gula atau kencing manis. Gula yang berada di dalam darah seharusnya diserap oleh sel-sel tubuh untuk kemudian diubah menjadi energi. Insulin adalah hormon yang bertugas untuk membantu penyesapan glukosa dalam sel-sel tubuh untuk diolah menjadi energi, sehingga menyimpan sebagian glukosa sebagai cadangan energi

Selain itu, diabetes melitus adalah sekelompok gangguan metabolisme karbohidrat, yang ciri utamanya adalah hiperglikemia kronis yang diakibatkan oleh kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kombinasinya. Kelainan metabolik yang diamati pada diabetes dapat disebabkan oleh rendahnya tingkat produksi insulin dan/atau resistensi insulin dari jaringan target. Penyakit ini terutama mempengaruhi otot rangka dan jaringan adiposa, tetapi juga hati, pada tingkat reseptor insulin, sistem transduksi sinyal, dan/atau enzim atau gen efektor.

Gejala hiperglikemia termasuk poliuria, polidipsia, penurunan berat badan, kadang disertai polifagia, dan penglihatan kabur. Ini juga dapat disertai dengan gangguan pertumbuhan dan kerentanan terhadap infeksi tertentu. Konsekuensi langsung yang mengancam jiwa dari diabetes yang tidak terkontrol adalah hiperglikemia dengan ketoasidosis atau sindrom hiperosmolar nonketotik. Namun, beberapa pasien, kebanyakan dengan diabetes tipe 2, dapat tetap asimtomatik selama tahun-tahun awal penyakit.

1. Diabetes Tipe 1

Diabetes tipe 1 (T1D) disebabkan oleh penghancuran autoimun sel pankreas yang memproduksi insulin. Trio klasik gejala T1D adalah polidipsia, polifagia, dan poliuria. Paling sering penyakit ini didiagnosis pada anak-anak dan remaja, yang biasanya menunjukkan kombinasi gejala yang disebutkan di atas dan hiperglikemia yang nyata yang memerlukan penggantian insulin eksogen seumur hidup. Studi patogenesis T1D sebagian besar didasarkan pada dua model hewan penyakit: tikus diabetes nonobese dan tikus BioBreeding-rawan diabetes, keduanya ditandai dengan penghancuran progresif sel-T yang dimediasi sel. Namun, perbedaan antara model hewan pengerat dan situasi manusia membatasi kemampuan transfer hasil yang diperoleh. Pada manusia, autoantibodi hadir pada 70-80% pasien pada saat diagnosis. Pendekatan immunosupresif dan imunointervensi untuk mencegah T1D tidak menghasilkan pelestarian fungsi sel atau hanya bertindak sementara.

Pasien dengan T1D mengembangkanlesi pankreas yang dapat menyebabkan pankreatitis akut dengan akumulasi leukosit. Penyakit ini mempengaruhi komponen eksokrin dan endokrin pankreas.

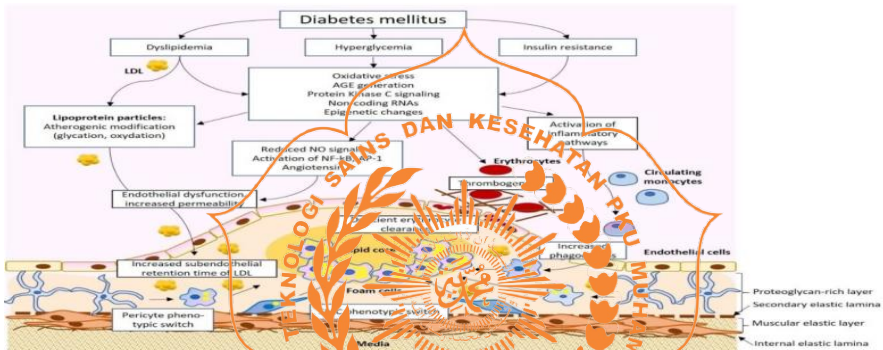
2. Diabetes Tipe 2

Peningkatan prevalensi diabetes mellitus tipe 2 (T2D), yang sekarang mempengaruhi lebih dari 370 juta orang, adalah akibat dari peningkatan insiden obesitas di seluruh dunia. Diabetes didiagnosis dari kadar glukosa puasa dan dua jam setelah beban glukosa oral standar. Pradiabetes sering ditentukan sebagai perbedaan antara gangguan glukosa puasa dan/atau gangguan toleransi glukosa. Namun, T2D mungkin harus dianggap sebagai rangkaian tahapan penyakit dengan peningkatan keparahan, di mana tingkat peningkatan glukosa plasma bergantung pada besarnya defisiensi sel. Resistensi insulin sudah mapan ketika toleransi glukosa terganggu hadir dan peningkatan glukosa, bahkan di seluruh kisaran normal, disebabkan oleh penurunan terus menerus dalam fungsi sel. Penyakit ini terbukti diturunkan dalam beberapa kasus, dan individu dengan kerabat tingkat pertama yang terkena diabetes berada pada peningkatan risiko perkembangannya. Hal ini menunjukkan bahwa fungsi sel diturunkan dan bahwa fungsi sel sangat menentukan intoleransi glukosa dan T2D pada kelompok ras dan etnis yang berbeda. Saat ini diketahui bahwa patogenesis

T2D adalah heterogen, dan proses selain resistensi insulin dan disfungsi sel terlibat dalam perkembangannya.

Diabetes Mellitus Dan Aterosklerosis: Konjungsi Patofisiologis

Diabetes mellitus dan aterosklerosis tampaknya terhubung melalui beberapa jalur patologis. Peningkatan risiko dan percepatan perkembangan aterosklerosis telah ditunjukkan dalam penelitian pada pasien diabetes. Misalnya, beberapa penelitian telah melaporkan perkembangan awal aterosklerosis pada remaja dan anak-anak dengan T1D. Di antara faktor-faktor yang menjelaskan percepatan tersebut, dislipidemia dengan peningkatan kadar LDL aterogenik, hiperglikemia, stres oksidatif, dan peningkatan peradangan telah diusulkan (Gambar 1).



Gambar 9.1: Skema sederhana dari hubungan patofisiologis diabetes mellitus dan aterosklerosis. Dislipidemia, hiperglikemia, dan resistensi insulin menghasilkan spektrum perubahan fisiologis, termasuk pembentukan aterogenik low-density lipoprotein (LDL), produk akhir glikasi lanjut (AGE), dan aktivasi sinyal pro-inflamasi yang memengaruhi berbagai jenis sel dinding arteri, mengakibatkan perkembangan lesi aterosklerotik. SMC, sel otot polos.

Macam Komplikasi Diabetes Mellitus

Setidaknya ada komplikasi diabetes mellitus yang dialami pada penderita, diantaranya:

1. **Aterosklerosis**, yaitu penumpukan lemak di dinding arteri. Hal ini dapat mengganggu aliran darah ke seluruh organ; jantung, otak dan kaki yang paling sering menjadi sasarannya.

2. **Retinopati**; yaitu pembuluh darah kecil di belakang mata menjadi rusak karena gula darah tinggi.
3. **Neuropati**; yaitu kerusakan saraf. Jenis yang paling umum adalah neuropati perifer. Saraf ke kaki yang rusak terlebih dahulu, menyebabkan rasa sakit dan mati rasa pada kaki. Hal ini bisa terus menyebabkan gejala di kaki dan tangan. Kerusakan saraf yang mengontrol pencernaan, fungsi seksual dan buang air kecil pun bisa terjadi. Luka dan lecet pada kaki terjadi karena dua alasan pertama, jika neuropati perifer menyebabkan mati rasa, orang tersebut tidak akan merasakan iritasi di kaki dan yang kedua rusaknya sirkulasi darah yang dapat memperlambat penyembuhan. Jika tidak diobati, luka yang sederhana dapat menjadi terinfeksi dan semakin parah.
4. **Nefropati**: kerusakan pada ginjal. Ini lebih mungkin terjadi jika gula darah tetap tinggi dan tekanan darah tinggi yang tidak diobati secara rutin dan serius.

Dislipidemia pada Pasien Diabetes

Dislipidemia Dislipidemia adalah istilah medis yang menunjukkan adanya gangguan lemak pada darah, termasuk kolesterol dan trigliserida. Istilah dislipidemia berasal dari kata *dis-* yang berarti gangguan, lipid yang berarti lemak atau kolesterol, dan *-emia* yang berarti di dalam darah.

Salah satu hubungan yang paling banyak dipelajari antara diabetes dan aterosklerosis adalah tingkat LDL padat kecil (scLDL), yang merupakan faktor risiko aterosklerosis yang diketahui. Meskipun LDL saat ini diakui sebagai sumber utama akumulasi lipid intraseluler dalam plak, partikel LDL asli tidak menyebabkan akumulasi lipid yang menonjol dalam sel yang dikultur; karenanya, mereka tidak memiliki aterogenisitas. Ini adalah modifikasi aterogenik LDL, yang mengubah karakteristik fisik-kimia partikel LDL, yang memicu akumulasi lipid yang masif [3]. Sebuah kaskade beberapa modifikasi LDL telah diusulkan sebagai model yang masuk akal untuk modifikasi aterogenik LDL dalam darah. Menurut model ini, partikel LDL pertama-tama mengalami desialylated, yang diikuti dengan peningkatan densitas partikel, penurunan ukurannya, dan perolehan muatan negatif. Partikel tersebut dapat diisolasi berdasarkan sifat fisiknya. LDL densitas sangat rendah (VLDL) adalah subfraksi lain dari LDL yang diubah yang dijelaskan pada manusia. Partikel lipoprotein padat kecil lebih rentan terhadap oksidasi karena kandungan antioksidan yang berkurang dan

komposisi lipid yang berubah. Kemungkinan oksidasi terjadi pada tahap terakhir modifikasi LDL aterogenik.

Setelah penetrasi ke dalam ruang subendotel di lokasi lesi aterosklerotik, partikel LDL yang dimodifikasi berada di sana untuk waktu yang lebih lama karena interaksi dengan proteoglikan dan oleh karena itu meningkatkan kemungkinan diinternalisasi oleh sel-sel lesi. Selain itu, LDL yang dimodifikasi memiliki afinitas yang lebih rendah terhadap reseptor LDL (LDLR) dan oleh karena itu diinternalisasi terutama melalui fagositosis tidak spesifik, yang mengarah pada akumulasi kolesterol intraseluler daripada degradasi normal partikel lipoprotein. Proses-proses ini menghasilkan pembentukan sel busa dengan sitoplasma terisi dengan akumulasi tetesan lipid.

Studi yang dilakukan pada model murine diabetes jelas menunjukkan pentingnya modifikasi LDL untuk peningkatan waktu retensi subendotel partikel lipoprotein. Para penulis mengekstrak fraksi LDL dari darah pasien T1D dan kontrol yang sehat, menyuntikkannya ke tikus diabetes, dan mengukur retensinya di daerah rawan aterosklerosis pada dinding arteri. Ternyata retensi LDL yang diperoleh dari pasien T1D lebih dari empat kali lipat lebih tinggi daripada LDL yang diperoleh dari subyek kontrol.

Sebuah studi cross-sectional mengungkapkan tingkat lipoprotein berubah pada remaja muda dengan T1D dan T2D. Peningkatan konsentrasi apolipoprotein B, sdLDL, dan LDL-kolesterol tidak terlalu umum pada subjek muda dengan T1D tetapi telah meningkatkan prevalensi pada subjek dengan T2D. Yang penting, penelitian yang tidak menilai subfraksi LDL aterogenik dan hanya melihat tingkat total LDL yang bersirkulasi mungkin telah melewatkan faktor risiko ini pada pasien diabetes, karena yang terakhir mungkin tetap dalam kisaran normal bahkan ketika sdLDL meningkat secara tidak normal.

Studi epidemiologi secara tidak langsung menunjukkan efek perubahan metabolik terkait T1D dan T2D pada perkembangan aterosklerosis. Misalnya, Uji Coba Kontrol dan Komplikasi Diabetes pada pasien dengan T1D dan Studi Diabetes Prospektif Inggris pada pasien dengan T2D menunjukkan bahwa pasien yang menjalani pengobatan konvensional yang tidak mencapai kontrol glukosa darah yang memadai memiliki risiko komplikasi vaskular yang lebih tinggi daripada mereka yang

menerima perawatan intensif. pengobatan untuk memastikan kontrol glukosa yang ketat.

Dislipidemia terkait diabetes menerima banyak perhatian selama beberapa tahun terakhir dan menjadi subyek dari berbagai makalah ulasan. Perubahan profil lipid darah pada diabetes terkait dengan peningkatan produksi lipoprotein kaya trigliserida di hati, yang mengarah pada peningkatan pembentukan VLDL aterogenik. Perubahan ini sebagian dapat dikoreksi dengan pengobatan insulin.

Peran Hiperglikemia dan Produk Akhir Glikasi Lanjutan dalam Aterosklerosis

Risiko komplikasi kardiovaskular diabetes setelah terpapar kadar glukosa tinggi untuk jangka waktu tertentu disebut "memori metabolik" atau "efek warisan". Salah satu mekanisme yang mungkin dari efek ini adalah pembentukan produk akhir glikasi lanjut (AGE), yang terjadi ketika kadar glukosa darah tinggi. Senyawa ini tidak mudah dimetabolisme, terakumulasi pada pasien dengan riwayat kontrol glukosa darah yang tidak memadai. Akumulasi tersebut dapat mempercepat perkembangan penyakit pembuluh darah pada pasien diabetes. Sejumlah penelitian telah menetapkan hubungan antara kadar glukosa darah yang tidak terkontrol dengan baik dan komplikasi mikrovaskular diabetes, seperti gejala ginjal dan retina. Namun, hubungan antara peningkatan glukosa darah dan aterosklerosis arteri besar tampaknya kurang jelas. Efek pro-aterogen langsung dari kadar glukosa pada tipe sel yang biasanya ada pada lesi aterosklerotik tidak dapat ditunjukkan. Masih ada kemungkinan bahwa peningkatan glukosa bekerja terutama pada jaringan, termasuk hati atau jaringan adiposa, dan efek pada sel-sel lesi aterosklerotik dimediasi oleh perubahan sinyal dari jaringan ini. Peningkatan kadar glukosa intraseluler meningkatkan fluks melalui jalur metabolisme seluler, seperti sistem transpor elektron mitokondria, yang dapat menyebabkan produksi berlebih spesies oksigen reaktif (ROS). Selain itu, metabolit glukosa dapat menginduksi respon pro-inflamasi melalui aktivasi protein kinase C-beta dan aldose reductase.

Kemungkinan lain adalah bahwa peningkatan glukosa bertindak terutama melalui mekanisme ekstraseluler, misalnya, dengan menginduksi glikasi dan glikooksidasi protein, menghasilkan pembentukan AGE. AGE terakumulasi pada pasien diabetes ketika kadar glukosa darah meningkat dan tampaknya memainkan peran penting dalam perkembangan

aterosklerosis. Molekul-molekul ini mempengaruhi aktivasi endotelium dan ekspresi permukaan molekul adhesi, sehingga mendorong adhesi dan masuknya monosit/makrofag ke dalam ruang subendotel selama tahap awal pembentukan plak. Selain itu, molekul-molekul ini meningkatkan pelepasan sitokin oleh makrofag, sehingga mempertahankan konteks pro-inflamasi dalam plak yang sedang berkembang. Mekanisme lain adalah glikasi partikel LDL, yang dapat dianggap sebagai salah satu modifikasi aterogenik LDL. Juga ditunjukkan bahwa AGE dapat menghambat transpor kolesterol terbalik dengan mengurangi ekspresi transporter kaset membran pengikat ATP A1 dan G1 (ABCA1 dan ABCG1) pada monosit, untuk meningkatkan vasokonstriksi dengan meningkatkan kadar endotelin-1, dan untuk mengurangi vasodilatasi dengan menurunkan nitrat. tingkat oksida. Akhirnya, AGE berpartisipasi dalam modifikasi molekul matriks ekstraseluler, yang juga mendorong perkembangan lesi aterosklerotik. Modifikasi protein matriks ekstraseluler oleh glikasi berlebihan mendorong interaksi dengan reseptor AGE, RAGE pada makrofag, sel endotel, VSMC, dan tipe sel lainnya. Interaksi tersebut menghasilkan efek pro-inflamasi dan peningkatan generasi ROS intraseluler.

Pada model tikus aterosklerosis, seperti tikus yang kekurangan apolipoprotein E (apoE^{-/-}) dengan diabetes yang diinduksi secara kimia, defisiensi RAGE terbukti mengurangi perkembangan lesi aterosklerotik. Temuan ini membuka kemungkinan pengurangan penghambatan RAGE untuk mengurangi perkembangan aterosklerosis pada pasien diabetes. Peran langsung AGE dalam merangsang ekspresi reseptor pemulung dan mempromosikan fagositosis telah terungkap dalam penelitian terbaru. Dalam penelitian ini, albumin serum sapi yang dimodifikasi AGE menginduksi perubahan morfologis pada makrofag murine yang dikultur, meningkatkan aktivitas fagositiknya. Efek ini dilemahkan oleh polisakarida sulfat yang mengandung fucose, fucoidan, yang dikenal memiliki sifat anti-inflamasi. Diabetes diketahui terkait dengan keadaan pro-inflamasi, yang dibahas di bawah ini secara lebih rinci. Ada kemungkinan bahwa peningkatan pengambilan glukosa oleh sel-sel lesi didorong oleh pensinyalan pro-inflamasi dan peningkatan aktivitas fagositosis oleh makrofag lesi daripada efek langsung hiperglikemia.

Wawasan lebih lanjut tentang kemungkinan hubungan antara hiperglikemia dan aterosklerosis berasal dari penelitian pada hewan. Studi efek hiperglikemia pada lesi vaskular pada model tikus apoE^{-/-}

mengungkapkan bahwa lesi lanjut muncul pada tikus hiperglikemik lebih awal daripada pada kontrol normoglikemik. Selain itu, aterosclerosis yang dipercepat diamati lebih awal daripada perbedaan yang terdeteksi dalam parameter lipid plasma pada tikus normoglikemik. Model baru aterosclerosis yang dipercepat hiperglikemia dibuat dengan menyilangkan galur tikus yang kekurangan apoE^{-/-} atau LDLR dengan tikus yang membawa mutasi titik pada gen yang mengkode insulin (tikus Ins2^{+/+}/Akita:apoE^{-/-}). Hewan-hewan ini dicirikan oleh perkembangan spontan diabetes dan aterosclerosis, menunjukkan defisiensi insulin, hiperkolesterolemia (terutama melalui peningkatan LDL-kolesterol), dan percepatan pembentukan plak aterosklerotik sambil tetap menjalani diet makanan biasa. Para penulis melaporkan kekurangan pembersihan lipoprotein melalui reseptor lipoprotein yang distimulasi lipolisis dan komposisi lipoprotein yang berubah. Model hewan ini diharapkan berguna untuk mempelajari aterosclerosis dalam konteks T1D dan menguji kemungkinan pendekatan terapeutik. Misalnya, tikus Ins2^{+/+}/Akita:apoE^{-/-} digunakan untuk menunjukkan efek menguntungkan dari leptin pada perkembangan plak aterosklerotik.

Glikasi yang berlebihan juga dapat berperan pada tahap selanjutnya dari perkembangan aterosclerosis. Seperti yang ditunjukkan dalam penelitian baru-baru ini, glikasi eritrosit pada pasien T2D dapat meningkatkan internalisasinya oleh sel endotel melalui fagositosis, yang merusak fungsi endotel. Proses ini kemungkinan berkontribusi pada perkembangan plak yang tidak stabil dengan trombosis berikutnya pada pasien dengan T2D dan aterosclerosis.

Tingkat AGE juga dapat digunakan untuk tujuan diagnostik untuk menilai risiko perkembangan aterosclerosis dan komplikasi vaskular pada pasien diabetes. Dalam sebuah penelitian baru-baru ini, pengukuran tingkat AGE kulit melalui autofluorescence (AF) pada pasien T1D Jepang dan kontrol sehat yang sesuai dengan jenis kelamin dan usia mereka menunjukkan peningkatan AF pada diabetes yang tampaknya menjadi faktor risiko independen untuk aterosclerosis karotis.

Peran Stres Oksidatif

Diabetes diketahui terkait dengan peningkatan produksi ROS dan penurunan aktivitas sistem antioksidan. Studi *in vitro* telah menunjukkan bahwa peningkatan produksi ROS terkait dengan hiperglikemia [50]. Studi

lebih lanjut pada hewan telah mengungkapkan keterlibatan protein keluarga NADPH oksidase Nox1, yang diatur ke atas pada tikus diabetes. Knockdown protein ini meringankan perkembangan aterosklerosis pada hewan tersebut. Peran stres oksidatif pada aterosklerosis terkait diabetes dikonfirmasi dalam percobaan pada tikus apoE^{-/-} yang kekurangan salah satu pengatur utama enzim antioksidan, glutathione peroksidase 1 (Gpx1). Setelah induksi diabetes dengan streptozotocin, hewan yang juga kekurangan Gpx1 telah mempercepat aterogenesis, dengan peningkatan ukuran plak, infiltrasi makrofag, dan peningkatan ekspresi penanda inflamasi, sementara restorasi Gpx1 mengurangi aterogenesis. Secara keseluruhan, peningkatan ROS vaskular tampaknya terkait erat dengan aterosklerosis dalam konteks diabetes, dan terapi antioksidan mungkin masih dipertimbangkan untuk pengelolaan penyakit, meskipun pendekatan yang lebih selektif diperlukan untuk mencapai hasil yang relevan dengan obat antioksidan.

Peran Aktivasi Protein Kinase C (PKC)

Protein kinase C (PKC) adalah salah satu protein kinase kunci yang memediasi jalur pensinyalan seluler yang merespons sitokin, faktor pertumbuhan, dan melalui pembawa pesan lainnya. Peningkatan pengambilan glukosa oleh sel-sel vaskular menghasilkan peningkatan sintesis diasilgliserol, yang merupakan aktivator PKC. Aktivasi PKC yang ditingkatkan juga dapat menghasilkan respons terhadap stres oksidatif. Peningkatan aktivasi PKC vaskular dikonfirmasi pada model hewan diabetes. Peningkatan pensinyalan PKC memiliki banyak efek pro-aterogenik, termasuk penurunan produksi NO dan gangguan vasodilatasi, disfungsi endotel dan peningkatan permeabilitas, dan peningkatan produksi sitokin dan matriks ekstraseluler. Kompleksitas kaskade pensinyalan intraseluler yang diaktifkan oleh PKC membuat sulit untuk menentukan mekanisme yang tepat dari efek pro-aterogeniknya. Namun, penelitian pada tikus apoE^{-/-} telah menunjukkan bahwa penghambatan kimiawi atau genetik dari PKC β menyebabkan berkurangnya pembentukan lesi aterosklerotik. Studi lain yang dilakukan pada tikus apoE^{-/-} dan apoE^{-/-} dan PKC β ^{-/-} double knock-out dengan diabetes yang diinduksi secara kimia menunjukkan bahwa peningkatan aktivasi PKC β dikaitkan dengan percepatan perkembangan aterosklerosis melalui induksi CD11c dan aktivasi pro-inflamasi dari makrofag. Sejalan dengan itu, penghambatan

PKC β mengurangi ukuran lesi aterosklerotik. Temuan ini menunjukkan bahwa PKC dapat dianggap sebagai target terapi potensial.

Peradangan Kronis Terkait Diabetes dan Aterosklerosis

Peradangan kronis adalah gambaran umum yang umum terjadi pada aterosklerosis dan diabetes mellitus. Aterosklerosis saat ini dianggap sebagai kondisi peradangan kronis. Pada pasien dengan T2D, peningkatan aktivitas inflammasome dan peningkatan level nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor 3 (NLRP3) ditunjukkan, bersama dengan peningkatan level pro-inflamasi sitokin interleukin (IL)-1 β dan IL-18. Salah satu hubungan langsung antara aterosklerosis dan diabetes yang diidentifikasi dalam jalur inflamasi adalah aktivasi perangkap ekstraseluler neutrofil, atau NETosis, jenis khusus kematian sel makrofag, di mana sel melepaskan kromatin ke ruang ekstraseluler untuk menjebak dan membunuh bakteri. Proses ini diketahui meningkat pada inflamasi steril kronis dan kondisi autoimun yang berkontribusi terhadap perkembangan patologi. Peningkatan kadar peranda netosis ditemukan pada pasien dengan T2D. Selain itu, ditunjukkan bahwa NETosis dapat ditingkatkan dalam kondisi hiperglikemik. Kemungkinan peran peningkatan NETosis dalam perkembangan aterosklerosis dikonfirmasi pada model hewan. Tikus apoE $^{-/-}$ aterosklerotik yang juga kekurangan neutrofil elastase dan proteinase-3 yang diperlukan untuk NETosis telah mengurangi pembentukan lesi aterosklerotik dibandingkan dengan hewan knock-out tunggal.

Secara alami, pencarian akan untuk obat anti-inflamasi yang dapat mengurangi risiko penyakit kardiovaskular aterosklerotik pada pasien diabetes telah dilakukan selama beberapa tahun terakhir. Di antara obat anti-inflamasi yang digunakan untuk mengobati pasien diabetes adalah salisilat, yang terbukti mengurangi kadar glukosa sekaligus efektif untuk pencegahan penyakit kardiovaskular dan mengurangi risiko trombotik. Penggunaan inhibitor sitokin inflamasi tampaknya menjadi pendekatan yang menjanjikan untuk mengurangi risiko kardiovaskular pada pasien diabetes. Itu menunjukkan bahwa canakinumab, antibodi monoklonal yang mengikat dan menetralkan IL-1 β , secara signifikan mengurangi penanda peradangan pada pasien dengan diabetes mellitus terkontrol dan risiko kardiovaskular tinggi, tetapi tidak berpengaruh besar pada kolesterol LDL. Studi lain menunjukkan bahwa canakinumab memiliki efek menguntungkan yang serupa untuk mengurangi risiko kardiovaskular pada pasien dengan dan

tanpa diabetes, tetapi tidak berpengaruh pada kejadian diabetes de novo. Pencarian terapi anti-inflamasi yang efektif mengurangi aterosklerosis pada pasien diabetes terus berlanjut.

Peran Rna Non-Coding

RNA non-coding terbukti terlibat dalam banyak gangguan manusia dan saat ini dianggap sebagai kemungkinan biomarker dan pengubah penyakit. Kemajuan dalam metode genetik memungkinkan RNA non-coding untuk dipelajari secara lebih rinci dan mengungkapkan hubungannya dengan proses patogen. MicroRNA (miRNA) adalah fragmen RNA pendek yang dapat menghambat ekspresi gen tertentu pada tingkat mRNA. Fragmen RNA ini dapat diproduksi oleh beberapa jenis sel dan jaringan dan dapat ditemukan beredar dalam darah baik bebas atau terbatas dalam mikrovesikel membran. Mengumpulkan bukti menyoroti miRNA sebagai biomarker penting yang mungkin. Namun, kompleksitas lanskap miRNA yang terkait dengan penyakit manusia, termasuk diabetes, sangat tinggi sehingga mungkin lebih menjanjikan untuk mempelajari tanda tangan miRNA (kombinasi beberapa miRNA) daripada jenis miRNA tunggal.

Pada manusia, lebih dari 2500 miRNA telah diidentifikasi, dan beberapa di antaranya terbukti berperan dalam patogenesis diabetes mellitus. Secara khusus, beberapa miRNA ditemukan terlibat dalam perkembangan komplikasi mikrovaskuler diabetes. Di antara miRNA yang relevan untuk aterosklerosis serta diabetes, miR-146 dan miR-126 telah mendapat banyak perhatian. miR-146a dan miR-146b memainkan peran penting dalam sel endotel, di mana ekspresi mereka diinduksi oleh sinyal sitokin inflamasi dan berfungsi sebagai loop umpan balik negatif untuk mengontrol aktivasi endotel inflamasi. Oleh karena itu, regulasi miRNA ini kemungkinan akan terlibat pada tahap awal perkembangan lesi aterosklerotik pada pasien diabetes. ekspresi miR-126 terbukti menjadi faktor risiko perkembangan T2D, dan miRNA ini memainkan peran protektif dalam model tikus aterosklerosis.

MiRNA penting lainnya, miR-378a, terbukti memainkan peran penting dalam regulasi metabolisme, termasuk energi dan homeostasis glukosa [70]. Sebuah studi yang sangat baru melibatkan miRNA ini dalam perkembangan aterosklerosis. Para penulis menunjukkan bahwa miRNA-378a menargetkan sinyal protein pengatur sinyal (SIRPa), sehingga mengatur fagositosis dan polarisasi makrofag. Selain itu, tingkat miRNA ini

berkurang di aorta tikus apoE^{-/-} dibandingkan dengan kontrol, menyoroti peran pentingnya dalam regulasi proses terkait aterosklerosis.

RNA non-coding lain yang kemungkinan berperan dalam aterosklerosis terkait diabetes adalah RNA non-coding panjang Dnm3os (dynamin 3 untai berlawanan). RNA ini terbukti meningkat dalam makrofag dari tikus diabetes, termasuk tikus diabetes apoE^{-/-}, serta dalam monosit dari pasien T2D. Ekspresi berlebih dari RNA ini mendorong ekspresi gen inflamasi dan fagositosis oleh makrofag dan menyebabkan perubahan epigenetik kromatin, yang selanjutnya meningkatkan respons inflamasi. Studi lebih lanjut diperlukan untuk mengidentifikasi dan mengkarakterisasi RNA non-coding yang relevan yang mungkin memiliki efek merugikan atau menguntungkan pada risiko kardiovaskular pada pasien diabetes.

Peran Modifikasi Epigenetik

Paparan hiperglikemik persisten dan temporal terbukti mempengaruhi beberapa jalur pensinyalan seluler yang signifikan, termasuk aktivasi PKC dan stres oksidatif yang dijelaskan di atas, dan pensinyalan faktor pertumbuhan transformasi (TGF)- β -SMAD-MAPK. Selain itu, hiperglikemia terbukti meningkatkan fluks ke jalur poliol dan heksosamin dan meningkatkan pembentukan AGE yang juga terkait dengan perubahan jalur pensinyalan. Semua efek yang beragam ini menjadikan hiperglikemia sebagai faktor risiko utama untuk komplikasi diabetes dan kejadian vaskular. Perubahan kromatin merupakan peran regulatif penting dalam membangun hubungan antara glikemia dan komplikasi vaskular.

Hiperglikemia dikaitkan dengan berbagai modifikasi kromatin yang mempengaruhi tanda genetik sel endotel vaskular. Misalnya, studi sekuensing genom sel endotel aorta yang terpapar glukosa tingkat tinggi mengungkapkan pola hiperasetilasi histone H3K9/K14 yang berbanding terbalik dengan metilasi DNA dalam kluster CpG. Temuan ini berkorelasi dengan aktivasi transkripsi jalur yang terkait dengan efek aterogenik dan penyakit vaskular. Studi tersebut menunjukkan bahwa hiperglikemia dapat menginduksi perubahan epigenetik pada endotel vaskular yang relevan untuk perkembangan aterosklerosis, sehingga memberikan hubungan lain antara diabetes dan patogenesis aterosklerosis.

Hiperglikemia transien juga memicu mono-metilasi histon H3 pada lisin 4 (H3K4m1) dan modifikasi histon lisin lainnya. H3K4m1 terbukti ditulis oleh Set7 lisin metiltransferase. Perubahan yang diamati pada

promotor gen RELA yang mengkode subunit NF- κ B-p65 bertahan selama 5-6 hari setelah sel dikembalikan ke keadaan normoglikemik [78,79]. Dengan demikian, sitokin, kemokin, dan molekul adhesi dipengaruhi oleh hiperglikemia melalui regulasi salah satu faktor transkripsi pro-inflamasi penting yang terkait dengan komplikasi vaskular dan metabolik, di antaranya adalah aterosklerosis [80]. Di antara molekul-molekul ini, molekul adhesi sel vaskular 1 (VCAM-1), yang mempromosikan adhesi monosit ke sel endotel arteri, dan monosit chemoattractant protein 1 (MCP-1), yang bertanggung jawab untuk infiltrasi makrofag, harus disorot. Ekspresi yang ditingkatkan dari MCP-1 dan VCAM-1 yang bergantung pada NF- κ B dan gen yang mengkode NF κ B-p65 itu sendiri diamati pada aorta tikus knockdown apolipoprotein A yang sebelumnya terpapar hiperglikemia.

Hasil akhir dari perubahan yang diinduksi hiperglikemia ini adalah aktivasi transkripsi gen yang berhubungan dengan disfungsi endotel. Asetilasi, serta hiperasetilasi, juga dimungkinkan dan dapat mengarah pada peningkatan ekspresi gen berlipat yang relevan untuk perkembangan lesi aterosklerotik pada berbagai target melalui respons inflamasi dan degradasi matriks ekstraseluler: MCP-1, MMP10, ICAM1, HMOX1, dan SLC7A11.

Penelitian lebih lanjut mengidentifikasi peran Set7/9, yang mungkin mengkoaktivasi aktivitas transkripsi NF- κ B di monosit dalam menanggapi peradangan melalui aktivasi promotor H3K4me₃ dan efek analog diamati pada sel endotel dalam menanggapi hiperglikemia. Selain itu, induksi peningkatan regulasi HMOX1 yang dimediasi Set7 terbukti berada di luar metilasi histon tetapi terkait dengan hiperglikemia. Itu juga menunjukkan bahwa pemantauan intrusif awal profil glikemik pada pasien diabetes dapat memainkan peran penting dalam mencegah komplikasi vaskular. Ini menunjukkan peran penting hiperglikemia dalam pandangan jangka panjang, yang mengarah ke fenomena yang disebut "memori metabolik". Semua temuan di atas menunjukkan banyak hubungan antara hiperglikemia, perubahan epigenetik, dan risiko kardiovaskular yang tidak dapat diabaikan. Namun, masih banyak titik buta dalam pemahaman tentang mekanisme molekuler yang mendasari dan hubungannya.

C. RANGKUMAN

Diabetes mellitus terdiri dari sekelompok gangguan metabolisme karbohidrat yang memiliki ciri utama umum hiperglikemia kronis yang

dihasilkan dari defek sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Insulin adalah hormon anabolik yang penting, dan kekurangannya menyebabkan berbagai kelainan metabolisme pada protein, lipid, dan karbohidrat. Aterosklerosis berkembang sebagai hasil dari proses bertahap yang akhirnya mengarah ke penyakit kardiovaskular yang terkait dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Perubahan metabolisme lipid merupakan faktor risiko dan ciri khas aterosklerosis. Kemungkinan hubungan antara dua gangguan kronis tergantung pada jalur metabolisme yang berubah telah diselidiki dalam banyak penelitian. Ditunjukkan bahwa kedua jenis diabetes mellitus sebenarnya dapat memicu perkembangan aterosklerosis atau lebih mempercepat perkembangannya. Peningkatan kadar glukosa, dislipidemia, dan perubahan metabolik lain yang menyertai perkembangan penyakit sangat terlibat dalam patogenesis aterosklerosis di hampir setiap langkah proses aterogenik.

Peradangan kronis saat ini dianggap sebagai salah satu faktor kunci dalam perkembangan aterosklerosis dan hadir mulai dari tahap awal inisiasi patologi. Ini juga dapat dianggap sebagai salah satu kemungkinan hubungan antara aterosklerosis dan diabetes mellitus. Namun, data yang tersedia sejauh ini tidak memungkinkan untuk mengembangkan strategi terapi anti-inflamasi yang efektif yang akan menghentikan perkembangan lesi aterosklerotik atau menginduksi pengurangan lesi. Dalam ulasan ini, kami merangkum aspek utama diabetes mellitus yang mungkin mempengaruhi proses aterogenik dan hubungannya dengan peradangan kronis. Kami juga membahas fitur patofisiologi yang menghubungkan aterosklerosis dan diabetes mellitus, seperti stres oksidatif, perubahan pensinyalan protein kinase, dan peran miRNA tertentu dan modifikasi epigenetik.

Berdasarkan penjelasan diatas penting untuk dipahami, bahwasanya salah satu tipe diabetes dengan prevalensi yang sangat besar yaitu diabetes tipe II. Diabetes tipe II adalah salah satu jenis diabetes dimana terjadi penurunan sekresi insulin dan adanya resistensi insulin sebagai faktor mayor. Pasien diabetes tipe II adalah kelompok yang sangat rentan untuk mengalami hyperglikemia dan juga menderita gangguan metabolik. Dalam jangka panjang, penderita DM dapat mengalami kerusakan organ dan berkaitan dengan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular. Pasien dengan DM juga dapat mengalami resiko penyakit kardiovaskular. Diabetes tipe II sangat mempengaruhi semua bagian tubuh kita, hal ini juga dapat

menyebabkan suatu hal serius yang berpotensi komplikasi yang mengancam jiwa, komplikasi diabetes melitus yang macam-macam.

Kedua jenis diabetes mellitus telah terbukti menjadi faktor risiko independen untuk perkembangan aterosklerosis yang dipercepat. Sekarang jelas bahwa patogenesis diabetes mellitus dan aterosklerosis terkait erat, tetapi mekanisme dan interaksi molekuler dari hubungan ini masih dalam pembahasan. Di antara mekanisme patologis yang diketahui menghubungkan diabetes dan aterosklerosis adalah dislipidemia, hiperglikemia dengan produksi AGE, peningkatan stres oksidatif, dan peradangan. Meskipun pencarian terus menerus untuk pendekatan terapeutik baru, beberapa obat telah menunjukkan efek menguntungkan yang kuat berkaitan dengan pengurangan risiko perkembangan aterosklerosis pada populasi spesifik pasien diabetes. Kontrol glikemik yang memadai dan pengurangan faktor risiko yang diketahui tetap menjadi strategi yang paling sering digunakan untuk melindungi pasien tersebut. Studi lebih lanjut diperlukan untuk mengungkap mekanisme pensinyalan yang tepat dari kerusakan makrovaskular terkait diabetes dan untuk mengidentifikasi target terapi spesifik.

D. TUGAS

1. Jelaskan dan berikan contoh mengapa penyakit Diabetes mellitus dapat menyerang manusia?
2. Apa yang dimaksud dengan Aterosklerosis?
3. Jelaskan hubungan metabolisme lipid dan glukosa terhadap penyakit diabetes mellitus dan arteriosklerosis!
4. Mengapa perubahan metabolisme lipid merupakan faktor risiko dan ciri khas aterosklerosis?
5. Mengapa pasien diabetes tipe II adalah kelompok yang sangat rentan untuk mengalami hiperglikemia dan juga menderita gangguan metabolik?
6. Mengapa kedua jenis diabetes mellitus telah terbukti menjadi faktor risiko independen untuk perkembangan aterosklerosis?
7. Jelaskan mengapa hiperglikemia dikaitkan dengan berbagai modifikasi kromatin yang mempengaruhi tanda genetik sel endotel vaskular!
8. Mengapa fragmen RNA ini dapat diproduksi oleh beberapa jenis sel dan jaringan dan dapat ditemukan beredar dalam darah baik bebas atau terbatas dalam mikrovesikel membran?
9. Jelaskan apa perbedaan antara dislipidemia dengan hiperglikemia?

10. Jelaskan, mengapa Peningkatan kadar penanda netosis ditemukan pada pasien dengan T2D?

E. REFERENSI

1. Aliev G., Castellani R.J., Petersen R.B., Burnstock G., Perry G., Smith M.A. Pathobiology of familial hypercholesterolemic atherosclerosis. *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.* 2004;36:225–240. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. American Diabetes Association Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010;33(Suppl. 1):S62–S69. doi: 10.2337/dc10-S062. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
3. Berneis K.K., Krauss R.M. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J. Lipid Res.* 2002;43:1363–1379. doi: 10.1194/jlr.R200004-JLR200. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Bluestone J.A., Herold K., Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature.* 2010;464:1293–1300. doi: 10.1038/nature08933. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Cheng F., Torzewski M., Degreif A., Rossmann H., Canisius A., Lackner K.J. Impact of glutathione peroxidase-1 deficiency on macrophage foam cell formation and proliferation: Implications for atherogenesis. *PLoS ONE.* 2013;8:e72063. doi: 10.1371/journal.pone.0072063. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Cnop M., Vidal J., Hull R.L., Uitzschneider K.M., Carr D.B., Schraw T., Scherer P.E., Boyko E.J., Fujimoto W.Y., Kahn S.E. Progressive loss of beta-cell function leads to worsening glucose tolerance in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:677–682.
7. Dahl-Jorgensen K., Larsen J.R., Hanssen K.F. Atherosclerosis in childhood and adolescent type 1 diabetes: Early disease, early treatment? *Diabetologia.* 2005;48:1445–1453. doi: 10.1007/s00125-005-1832-1. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]doi: 10.2337/dc06-1834. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Elbein S.C., Hasstedt S.J., Wegner K., Kahn S.E. Heritability of pancreatic beta-cell function among nondiabetic members of Caucasian familial type 2 diabetic kindreds. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999;84:1398–1403. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47(Suppl. 8):C7.

- doi: 10.1016/j.jacc.2005.09.068. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
10. Folco E.J., Mawson T.L., Vromman A., Bernardes-Souza B., Franck G., Persson O., Nakamura M., Newton G., Lusinskas F.W., Libby P. Neutrophil Extracellular Traps Induce Endothelial Cell Activation and Tissue Factor Production through Interleukin-1 α and Cathepsin G. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018;38:1901–1912. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311150. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 11. Genuth S., Alberti K.G., Bennett P., Buse J., Defronzo R., Kahn R., Kitzmiller J., Knowler W.C., Lebovitz H., Lernmark A., et al. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26:3160–3167. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 12. Hermann, A., & Sitdikova, G. (2021). Homocysteine: Biochemistry, Molecular Biology and Role in Disease. *Biomolecules*, 11(5), 737.
 13. Ivanova E.A., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. LDL electronegativity index: A potential novel index for predicting cardiovascular disease. *Vasc. Health Risk Manag.* 2015;11:525–532. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 14. Ivanova E.A., Myasodceva V.A., Meinichevko A.A., Grechko A.V., Orekhov A.N. Small dense low-density lipoprotein as biomarker for atherosclerotic disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:1273042. doi: 10.1155/2017/1273042. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 15. Jensen C.C., Cnop M., Huh K.L., Jung T.W., Kahn S.E. American Diabetes Association GENNID Study Group. Beta-cell function is a major contributor to oral glucose tolerance in high-risk relatives of four ethnic groups in the U.S. *Diabetes.* 2002;51:2170–2178. doi: 10.2337/diabetes.51.7.2170. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 16. Kharroubi A.T., Darwish H.M. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J. Diabetes.* 2015;6:850–867. doi: 10.4239/wjd.v6.i6.850. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 17. Keymeulen B., Walter M., Mathieu C., Kaufman L., Gorus F., Hilbrands R., Vandemeulebroucke E., Van de Velde U., Crenier L., De Block C., et al. Four-year metabolic outcome of a randomized controlled CD3-antibody trial in recent-onset type 1 diabetic patients depends on their age and baseline residual beta cell mass. *Diabetologia.* 2010;53:614–623. doi: 10.1007/s00125-009-1644-9. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

18. Miname M.H., Santos R.D. Reducing cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia: Risk prediction and lipid management. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2019;62:414–422.
19. Notkins A.L., Lernmark A. Autoimmune type 1 diabetes: Resolved and unresolved issues. *J. Clin. Investig.* 2001;108:1247–1252. doi: 10.1172/JCI14257. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)] doi: 10.1016/j.pcad.2019.10.003. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Orchard T.J., Costacou T., Kretowski A., Nesto R.W. Type 1 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care.* 2006;29:2528–2538. doi: 10.2337/dc06-1161. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Rekhter M.D., Andreeva E.R., Mironov A.A., Orekhov A.N. Three-dimensional cytoarchitecture of normal and atherosclerotic intima of human aorta. *Am. J. Pathol.* 1991;138:569–580. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].
22. Roep B.O., Atkinson M., von Herrath M. Satisfaction (not) guaranteed: Re-evaluating the use of animal models of type 1 diabetes. *Nat. Rev. Immunol.* 2004;4:989–997. doi: 10.1038/nri1502. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Taleb S. Inflammation in atherosclerosis. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2016;109:708–715. doi: 10.1016/j.acvd.2016.04.002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Summerhill V.I., Grechko A.V., Yel S.F., Solomon I.A., Orekhov A.N. The atherogenic cross of circulating modified lipids in atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:3561. doi: 10.3390/ijms20143561. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
25. Stancáková A., Javorský M., Kuulasmaa T., Haffner S.M., Kuusisto J., Laakso M. Changes in insulin sensitivity and insulin release in relation to glycemia and glucose tolerance in 6414 Finnish men. *Diabetes.* 2009;58:1212–1221. doi: 10.2337/db08-1607. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Schwartz S.M., Galis Z.S., Rosenfeld M.E., Falk E. Plaque rupture in humans and mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007;27:705–713. doi: 10.1161/01.ATV.0000261709.34878.20. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Shah P.K. Molecular mechanisms of plaque instability. *Curr. Opin. Lipidol.* 2007;18:492–499. doi: 10.1097/MOL.0b013e3282efa326. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

28. Shah P.K. Inflammation, infection and atherosclerosis. *Trends Cardiovasc. Med.* 2019;28:468–472. doi: 10.1016/j.tcm.2019.01.004. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Wherrett D.K., Bundy B., Becker D.J., DiMeglio L.A., Gitelman S.E., Goland R., Gottlieb P.A., Greenbaum C.J., Herold K.C., Marks J.B., et al. Type 1 Diabetes TrialNet GAD Study Group. Antigen-based therapy with glutamic acid decarboxylase (GAD) vaccine in patients with recent-onset type 1 diabetes: A randomised double-blind trial. *Lancet.* 2011;378:319–327. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60895-7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Xepapadaki E., Zvintzou E., Kalogeropoulou C., Filou S., Kypreos K.E. The Antioxidant Function of HDL in Atherosclerosis. *Angiology.* 2020;71:112–121. doi: 10.1177/0003319719854609. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

F. GLOSARIUM

- Diabetes Mellitus : Diabetes atau penyakit gula adalah penyakit kronis atau yang berlangsung jangka panjang. Penyakit ini ditandai dengan meningkatnya kadar gula darah (glukosa) hingga di atas nilai normal.
- Aterosklerosis : Aterosklerosis adalah penyakit akibat respon peradangan pada pembuluh darah (arteri besar dan sedang), bersifat progresif, yang ditandai dengan deposit massa kolagen, lemak, kolesterol, produk buangan sel dan kalsium, disertai proliferasi miosit yang menimbulkan penebalan dan pengerasan dinding arteri, sehingga mengakibatkan kekakuan dan kerapuhan arteri
- Metabolisme : Seluruh reaksi biokimia yang bertujuan untuk mempertahankan kehidupan yang terjadi di dalam suatu organisme. Reaksi kimia terjadi akibat interaksi spesifik secara teratur antara molekul - molekul di dalam lingkungan sel beserta dengan perubahannya

- Lipid : Sekumpulan molekul organik (kebanyakan biomolekul) yang sebagian besar terdiri dari karbon dan hidrogen dan, pada tingkat yang lebih rendah, oksigen; meski bisa juga mengandung fosfor, sulfur dan nitrogen.
- Glukosa : Penyusun utama dari karbohidrat dan merupakan salah satu jenis gula yang paling sederhana dan penting bagi metabolisme tubuh manusia. Glukosa disebut sebagai senyawa gula yang paling sederhana
- epigenetik. : Studi tentang perubahan fenotipe yang diwariskan tanpa melibatkan perubahan dalam urutan DNA
- Hiperglikemia : Kadar gula darah tinggi adalah kondisi ketika kadar gula di dalam darah melebihi batas normal.
- inflamasi : Reaksi pertahanan atau "benteng" juga dengan istilah inflamasi (inflammation) adalah respons alami dari sistem kekebalan tubuh terhadap suatu cedera atau penyakit.
- Glikasi : Proses non-enzimatik yang secara kovalen menambahkan gula bebas ke protein. Karena non-enzimatik, glikasi terjadi secara spontan dalam aliran darah. Karenanya, proses ini tidak berada di bawah kendali enzim. Glikasi menambahkan gula atau produk pengurai gula ke protein secara permanen.
- Stres oksidatif (oxidative stress) : Adalah kondisi ketika terjadi ketidakseimbangan antara zat radikal bebas dengan antioksidan tubuh. Radikal bebas sendiri merupakan molekul-molekul kimia yang tercipta sebagai dampak dari interaksi antara tubuh dengan oksigen (proses oksidasi).

G. INDEKS

Anabolik, 231
 Aterogenik, 222, 223, 231
 Aterosklerosis, 216, 217, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232
 Aterosklerosis, 216, 220, 223, 227, 231, 236
 Diabetes Mellitus, 218, 220, 230, 234
 Diabetes Tipe 231
 Diabetes Tipe 231
 Dislipidemia, 231, 232
 Epigenetik 231, 237
 Faktor Risiko, 216, 221, 222, 225, 228, 229, 231, 232
 Glikemik, 230, 232
 Glukosa, 219, 231
 Hiperglikemia, 223, 229, 237
 Hormon, 218, 231
 Insulin, 218, 231
 Kardiovaskular 216, 223, 227, 229, 230, 231
 Kronis, 216, 217, 218, 227, 230, 231, 236
 Kronis, 227
 Lesi, 216, 217, 219, 220, 222, 223, 224, 225, 227, 228, 230, 231
 Makrovaskular, 217, 231, 232
 Metabolisme, 216, 236
 Mirna, 228, 231
 Morbiditas, 231
 Mortalitas, 231
 Organisme, 216, 236
 Pathogenesis, 233
 Patofisiologi, 231
 Patogenesis, 216, 219, 228, 229, 231, 232
 Peradangan, 227, 231, 237
 Prevalensi, 219, 222, 231
 Protein, 216, 223, 226, 228, 230, 231
 Protein Kinase, 223, 226, 231
 Stres Oksidatif, 220, 226, 229, 231
 Terapi Spesifik, 232



TENTANG PENULIS

Aulia Mutiara Hikmah, S.Si., M.Si. Lahir di Bontang tanggal 2 Juli 1995. Telah menyelesaikan studi S-1 Kimia di Universitas Airlangga tahun 2016



dan Magister Kimia di Institut Teknologi Sepuluh Nopember Surabaya tahun 2019. Pernah menjadi pembicara di Seminar Internasional Kimia (ISoC) tahun 2018 di Indonesia dan tulisannya dimuat di prosiding internasional. Dari tahun 2021 hingga saat ini aktif mengajar di salah satu Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan di daerah Jakarta Barat. Mata kuliah yang diampu adalah biokimia, kimia analitik dan toksikologi bagi mahasiswa D-III Teknologi Laboratorium Medis. Mengemban amanah untuk mengelola jurnal ilmiah Kesehatan yang diterbitkan kampus.



Dodik Lushianto, S.Pd., M.Si. Lahir di Tuban – Jawa Timur 18 Agustus 1984 adalah dosen tetap Prodi S1 Gizi di Institut Teknologi Sains dan Kesehatan (ITS) – PKU Muhammadiyah Surakarta. Lulus S1 Sarjana Pendidikan Biologi Fakultas Ilmu dan Pendidikan Universitas Ronggolawe Tuban tahun 2008, lulus S2 Program Magister Sains di Program Pasca Sarjana Universitas Sebelas Maret tahun 2012. Mengampu mata kuliah Biologi manusia, Biokimia dan Mikrobiologi pangan. Selain mengajar penulis juga aktif dalam menulis jurnal nasional dan oral presntasi dalam pertemuan ilmiah.



Stormy Vertygo, S.Si, M.Sc Beliau lahir di Kupang, Nusa Tenggara Timur pada tanggal 21 Juni 1988. Pendidikan sarjananya ditempuh di Jurusan Biologi, Fakultas Sains dan Teknik, Universitas Nusa Cendana Kupang. Pada tahun 2013, ia memulai studi magisternya di *Illinois Institute of Technology*, Chicago, Amerika Serikat dengan konsentrasi di bidang Mikrobiologi.

Pengalaman bekerja beliau termasuk pernah menjadi guru Biologi di Nusa Cendana International Plus School (NCIPS) Kupang, dan menjadi staf pengajar di beberapa institusi di kota Kupang di antaranya di

Universitas Nusa Cendana, Universitas Kristen Artha Wacana dan Universitas San Pedro.

Saat ini beliau telah menjadi staf pengajar tetap di Program Studi Teknologi Pakan Ternak, Jurusan Peternakan, Politeknik Pertanian Negeri Kupang dengan fokus mata kuliah yang dibawakan adalah Biologi Dasar. Selain itu, beliau juga sedang diperbantukan sebagai salah satu staf analis di Laboratorium Biomolekuler Kesehatan Masyarakat Provinsi NTT yang menangani analisis diagnostik sampel COVID-19 secara *pooled-test* menggunakan mesin qPCR.



dr. Rauza Sukma Rita, Ph.D. Berasal dari Sumatera Barat. Lahir di Bukittinggi, 2 Agustus 1984. Lulus Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, tahun 2009. Kuliah S3 di Jichi Medical University Jepang dalam bidang ilmu kedokteran dan lulus tahun 2015. Penulis merupakan dosen tetap Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas (2009 sd sekarang) Saat ini penulis juga mendapat tugas sebagai Koordinator Program Studi Ilmu Biomedis Program Magister Fakultas Kedokteran Universitas Andalas (2021-2025). Penulis aktif menulis buku dan artikel pada jurnal nasional dan internasional. Semoga buku ini bermanfaat dan membantu proses pembelajaran. Email: rauzasukmarita@med.unand.ac.id



I Nyoman Tika lahir di Desa Paksebali, Klungkung pada tanggal 31 Juli 1963 dan menempuh pendidikan (S2 dan S3) di Jurusan Kimia FMIPA ITB selesai tahun 2005. Sebelumnya S1 di selesaikan tahun 1988 di Jurusan Pendidikan Kimia FKIP-UNUD. Menjadi dosen di jurusan Kimia . Undiksha sejak tahun 1989, hingga sekarang. Selama menjadi dosen mengajar matakuliah Biokimia, dan Sains masa depan di Pascasarjana Undiksha. Jabatan yang pernah diemban adalah menjadi ketua jurusan Pendidikan Kimia (2006-2011), Sekretaris Program Studi S2 IPA (2012- sekarang), Ketua TIM SP4 Undiksha (2016-2019), Ketua Pusat Unggulan IPTEK dan Inovasi Undiksha (2020-sekarang), selain itu, menjadi kolumnis tetap

Majalah Raditya, serta penulis blog: Kompasiana.Com. Selain mengajar, penulis aktif melakukan penelitian dan pengabdian. Beberapa hibah yang pernah dimenangkan dari Dikti, Hibah Fundamental, Hibah bersaing, Hibah Kompetensi, Insinas dan CPPBT (Calon Pemula Pengusaha berbasis teknologi) IbM, serta HiLink untuk pengabdian Masyarakat. Fokus penelitian yang digeluti adalah (1) Enzim termostabil dari bakteri termofilik sumber air panas (2) Biosensor (Aplikasi enzim termostabil isolate local), (3) Kopi Luwak fermentasi dengan konsosium bakteri dari kopi kotoran luwak (4) fermentasi : wine salak dan wine dari ragi *Sacharomyces cereviciae* hibrida lokal.(5) Minyak tsiri dengan perlakuan awal fermentasi dengan ragi local

Penulis telah memiliki paten antara lain: Enzim Lipase Termostabil Dari Bakteri Termofilik Isolat Banyuwedang. Sertifikat paten No IDP000053165, tertanggal 03 September 2018; Metode Produksi Minyak Atsiri Dengan Bantuan Fermentasi Ragi *Sachomyces Cereviciae* Hibrida Lokal, No Pendaftaran S0202000022. Sistem Deteksi Dini Kanker Payudara Dengan Elektroda Enzim Peroksidase Termostabil Dengan Membran Kulit Ari Telur Ayam (Shell Egg Membrane) Sebagai Pengamobil Enzim. No.P00202000011, 2020; Paten Metode Produksi Wine Nol% Alkohol. No. S00202000017, tertanggal 7 Januari 2020. Penghargaan yang pernah diperoleh adalah The Second Best Oral Presentation (2003) pada Pertemuan Ilmiah Perhimpunan Mikrobiologi Indonesia. Penulis, Penyaji terbaik bidang IPA dari DIKTI tahun 2008

