

UDAYANA UNIVERSITY PRESS

# METABOLISME BIOKIMIA

Buku ini menunjukkan betapa luas, dinamik, dan esensialnya pengetahuan metabolisme biokimia, karena biokimia itu sendiri merupakan pengetahuan mengenai kehidupan. Di mana ada kehidupan di sanalah berlangsung proses-proses kimiawi, dan proses-proses kimiawi itu sendiri, baik proses kimiawi dalam mikroorganisme, tumbuhan, insekta, burung, mammalia rendah dan tinggi, sebenarnya dapat dipelajari. Sebelum memahami proses kimiawi itu, harus diketahui lebih dulu metabolisme molekulernya, dan enzim-enzimnya yang mempengaruhi proses kimiawi tersebut. Buku ini menyajikan semua itu, dengan bahasa yang mudah dipahami sehingga pengetahuan metabolisme biokimia bukan pengetahuan yang sulit, tetapi menarik dan perlu.

METABOLISME BIOKIMIA



# METABOLISME BIOKIMIA



Dr. Ir. Sri Wahjuni, M.Kes.



UDAYANA UNIVERSITY PRESS  
Kampus Universitas Udayana Denpasar  
Jl. P.B. Sudirman, Denpasar - Bali,  
Telp. 0361 9173067, 255128 Fax. 0361 255128  
unudpress@yahoo.com <http://penerbit.unud.ac.id>



# **METABOLISME BIOKIMIA**

**Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 19 Tahun 2002 Tentang Hak Cipta**

**Lingkup Hak Cipta**

**Pasal 2**

1. Hak Cipta merupakan hak eksklusif bagi Pencipta atau Pemegang Hak Cipta untuk mengumumkan atau memperbanyak Ciptaannya, yang timbul secara otomatis setelah suatu ciptaan dilahirkan tanpa mengurangi pembatasan menurut peraturan perundang-undangan yang berlaku.

**Ketentuan Pidana**

**Pasal 72**

1. Barang siapa dengan sengaja melanggar dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 Ayat (1) atau Pasal 49 Ayat (1) dan Ayat (2) dipidana dengan penjara masing-masing paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp 1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 5.000.000,00 (lima juta rupiah).
2. Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran hak cipta atau hak terbit sebagai dimaksud pada Ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp. 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

# **METABOLISME BIOKIMIA**

Dr. Ir. Sri Wahjuni, M.Kes.



UDAYANA UNIVERSITY PRESS  
2013

# **METABOLISME BIOKIMIA**

**Penulis:**

Dr. Ir. Sri Wahjuni, M.Kes.

**Penyunting:**

Jiwa Atmaja

**Cover & Ilustrasi:**

Repro

**Lay Out:**

Putu Mertadana

**Diterbitkan oleh:**

Udayana University Press

Kampus Universitas Udayana Denpasar

Jl. P.B. Sudirman, Denpasar - Bali, Telp. 0361 255128 Fax. 0361 255128

Email: unudpress@yahoo.com <http://penerbit.unud.ac.id>

**Cetakan Pertama:**

2013, x + 102 hlm, 15,5 x 23 cm

ISBN: 978-602-7776-60-9

**Hak Cipta pada Penulis.**

**Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang :**

Dilarang mengutip atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini  
tanpa izin tertulis dari penerbit.

## PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan kepada Ida Sang Hyang Widhi Wasa (Tuhan Yang Maha Esa), berkat rahmat-Nya buku kecil berjudul *Metabolisma Biokimia* ini dapat tersusun. Buku ini disusun sebagai bahan acuan perkuliahan Biokimia.

Dipandang secara luas biokimia merupakan ilmu yang berkembang secara cepat yang menerangkan berbagai molekul dan reaksi kimia yang terjadi di dalam sel dan organisme hidup. Biokimia dapat diartikan secara formal sebagai ilmu pengetahuan yang berkenaan dengan dasar kimiawi kehidupan (kata *bios* dalam bahasa Yunani berarti "kehidupan").

Sel adalah satuan struktural pada pelbagai sistem kehidupan. Dengan berpegang pada konsep ini, kita akan mendapatkan suatu definisi fungsional biokimia, yaitu sebagai ilmu pengetahuan yang berhubungan dengan unsur-unsur kimiawi pada sel hidup dengan berbagai reaksi proses yang dialami.

Ruang lingkup ilmu biokimia sama luasnya dengan ruang lingkup kehidupan. Di mana kehidupan itu ada, di situ berlangsung proses-proses kimiawi. Para pakar biokimia (biokimiai?) mempelajari proses-proses kimiawi yang terjadi dalam mikroorganisme, tumbuhan, insekta, burung, mammalia rendah dan tinggi, terlebih dahulu harus mengetahui metabolismenya, molekulernya, dan enzim-enzim yang mempengaruhi proses-proses tersebut. Sehingga metabolisme itu sendiri merupakan reaksi dalam sel yang dikatalisis oleh sejumlah enzim dan metabolisme bukanlah suatu proses acak melainkan sangat terintegrasi dan terkoordinasi.

DR. IR. SRI WAHJUNI, M.KES.

Ilmu-ilmu Biokimia banyak menekankan kerangka pokok dan logika molekuler biokimia yang selalu diikuti oleh keterangan lengkap dan penggambaran proses dasarnya. Sehingga ringkasan kimia organik yang berhubungan dengan biomolekul agar memudahkan bagi bagi mahasiswa yang telah mendapat pengetahuan biologi dan kimia organik yang minimum.

Struktur buku ini ini dibagi menjadi tiga bagian metabolisme yaitu: Bab I Metabolisme Karbohidrat, Bab II Metabolisme Protein dan Bab III Metabolisme Lemak. Dengan struktur pengetahuan yang demikian, maka buku ini pertama-tama digunakan dalam mata kuliah biokimia pada jurusan Kimia Fakultas MIPA Universitas Udayana.

Penulisan buku ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran yang sifatnya untuk menyempurnakan buku ini, sangat diharapkan dan untuk itu, penulis menyampaikan penghargaan dan ucapan terima kasih. Akhirnya, ucapan terima kasih juga disampaikan kepada direktur beserta staf Udayana University Press yang telah berkenan menerbitkan buku ini. Semoga kebaikan mereka memperoleh pahala yang sepadan.

Denpasar, Medio Agustus 2013

Penulis

## DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	v
ANALISIS INSTRUKSIONAL .....	vii
BAB I METABOLISME KARBOHIDRAT .....	ix
Pendahuluan .....	x
Katabolisme .....	1
Glikolisis dan Glukoneogenesis.....	7
BAB II METABOLISME PROTEIN .....	21
Pendahuluan.....	21
Katabolisme .....	24
Pengangkutan Amonia .....	30
Ekskresi Nitrogen dan Siklis Urea.....	31
BAB III METABOLISME LEMAK.....	34
Absorpsi Lemak .....	35
Sintesis De Novo.....	39
Pengendalian Lipolisis .....	44
Pemanjangan Rantai.....	45
Oksidasi $\beta$ -Asam Lemak.....	47
Sintesis Asam Lemak Tidak Jenuh.....	52
Sintesis Triasilgliserol.....	56
Metabolisme Jaringan Lemak .....	59
Metabolisme Lipid Dalam Hati.....	65
BAB IV SIMPULAN DAN SARAN .....	87
Simpulan .....	87
Saran.....	88
DAPTAH PUSTAKA.....	89
GLOSARY .....	95
BIODATA PENULIS .....	101



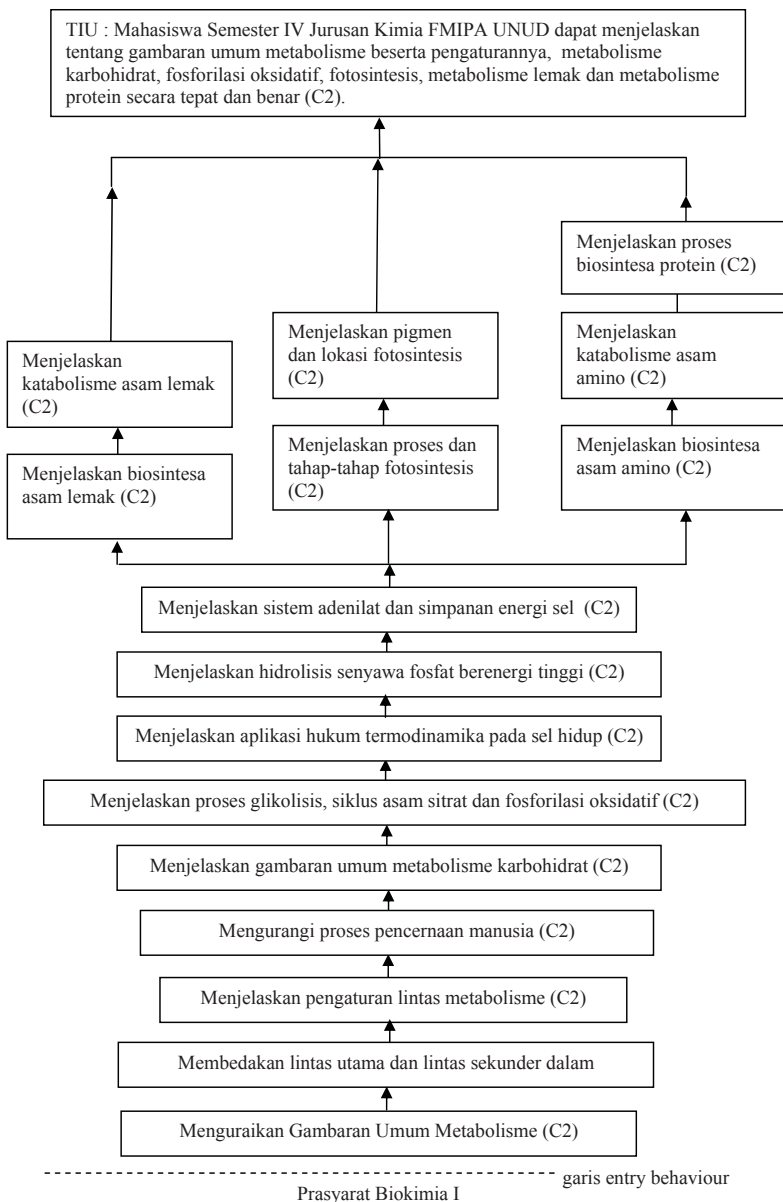
## DAFTAR GAMBAR

1.1	Lintasan Metabolik.....	4
1.2	Ketiga tahap katabolisme dari nutrien utama penghasil energi.....	5
1.3	Molekul Glikogen .....	8
1.4	Moleku; Glikolisis.....	11
1.5	Lintasan glikogenesis dan glikogenolisis di dalam hati .....	15
1.6	Lintasan Utama dan pengaturan glukoneogenesis .....	17
1.7	Metabolisme Propionat .....	18
1.8	Siklus asam karbositat.(SiklusTCA) .....	19
2.1	Metabolisme Protein .....	24
2.2	Katabolisme Asam Amino.....	25
2.3	Katabolisme gugusan Amino .....	27
2.4	Biosintesis Nitrogen Dalam Katabolisme Asam Amino.....	29
2.5	ReaksiGlutamat membentuk Ammonia .....	30
2.6	Reaksi Pembentukan Glutamin menjadi Glutamat ....	32
2.7	Peruraian Glutamin .....	32
2.8	Siklus Urea dan Reaksinya.....	33
3.1	Absorbansi Lipida pada Tractus digitivus.....	36
3.2	Biosintesis malonil-KoA .....	38
3.3	Biosintesis Asam Lemak rantai panjang .....	41
3.4	Pengadaan Asetil-KoA dan NADH.....	42
3.5	Urutan Proses dari sintesis denovo.....	43
3.6	Proses yang dialami Palmitat .....	44

## DAFTAR TABEL

1.	Produksi ATP oleh Siklus Asam Nitrat.....	20
----	---	----

**ANALISIS INSTRUKSIONAL  
MATA KULIAH : BIOKIMIA II**



# BAB I

## METABOLISME KARBOHIDRAT

**TIU: Mahasiswa mampu menjelaskan tentang metabolisme karbohidrat secara tepat dan benar (C2)**

### Pendahuluan

Topik bahasan dalam Bab ini adalah Metabolisme sel yang mencakup karbohidrat sebagai “tongkat kehidupan” bagi kebanyakan organisme. Karbohidrat dalam bentuk gula dan pati dilambangkan bagian utama kalori total yang dikonsumsi (diit) manusia dan bagi kebanyakan kehidupan hewan, seperti berbagai mikroorganisme. Karbohidrat juga merupakan pusat metabolisme tanaman hijau dan organisme fotosintesis lainnya yang menggunakan energi matahari untuk melakukan sintesis karbohidrat dan  $\text{CO}_2$  dan  $\text{H}_2\text{O}$ . Sejumlah besar pati dan karbohidrat lainnya yang dibuat dalam fotosintesis menjadi energi pokok dan sumber karbon bagi sel nonfotosintetis pada hewan, tanaman dan dunia mikrobial (Albert L. Lehninger, 2000).

Karbohidrat mempunyai fungsi biologi penting lainnya, Pati dan glikogen berperan sebagai penyedia sementara glukosa. Polimer karbohidrat yang tidak larut berperan sebagai unsur struktural dan penyangga di dalam dinding sel bakteri dan tanaman dan pada jaringan pengikat dan dinding sel organisme Karbohidrat lain berfungsi sebagai pelumas sendi kerangka, sebagai perekat di antara sel, dan senyawa pemberi spesifisitas biologi pada permukaan sel hewan (Murray, K., 2002).

Metabolisme merupakan reaksi dalam sel yang dikatalisis oleh enzim-enzim. Lebih jauh, metabolisme bukanlah suatu proses acak melainkan sangat terintegrasi dan terkoordinasi. Mempunyai tujuan dan mencakup berbagai kerjasama banyak sistem multi

enzim. Apa saja yang mengkoordinasi dan mengintegrasikan proses tersebut? Faktor ini dapat dilihat dari visi makro dan mikroekologi di mana reaksi tersebut berlangsung (Albert, Lehninger, 2000).

Pada faktor makroekologi, komponen yang terlihat ialah:

1. Kebutuhan energi makhluk hidup yang memberikan respon terhadap internal tubuh seperti kebutuhan glukosa darah untuk siap dipecah menjadi energi.
2. Rasa lapar yang umum muncul pada makhluk hidup, ini berkaitan dengan rangsangan sekresi HCl dan enzim pencernaan di lambung untuk segera diisi kembali oleh makanan.

Faktor mikroekologi yang berpengaruh terhadap laju reaksi kimia dalam makhluk hidup ialah :

1. Peran metabolit hasil reaksi kimia, di mana metabolit ini dapat berperan sebagai faktor penghambat aktivitas enzim yang mengkatalisis reaksi tersebut.
2. Keberadaan hormon yang sering menjadi pemicu/ penghambat suatu reaksi.

Metabolisme memiliki empat fungsi spesifik, yaitu:

1. Untuk memperoleh energi kimia dari degradasi sari makanan yang kaya energi dari lingkungan atau dari energi solar.
2. Untuk mengubah molekul nutrien menjadi prekursor unit pembangun bagi makromolekul nutrien menjadi prekursor unit pembangun makromolekul sel.
3. Untuk menggabungkan unit-unit pembangun ini menjadi protein, asam nukleat, lipid, polisakarida, dan komponen sel lainnya.
4. Untuk membentuk dan mendegradasi biomolekul yang diperlukan di dalam fungsi khusus sel.

Walaupun melibatkan ratusan reaksi enzimatik yang berbeda, lintas metabolisme yang utama yang menjadi perhatian kita, hanya sedikit, lintas-lintas ini sama pada hampir semua bentuk kehidupan. Lintas metabolik dijalankan oleh sistem enzim yang bertahap (ingat kuliah enzim pada Biokimia) (Albert L. Lehninger, 2000). Ada lintas katabolik (penguraian) dan lintasan anabolik (pembentukan) ditunjukkan pada Gambar. 1.1.

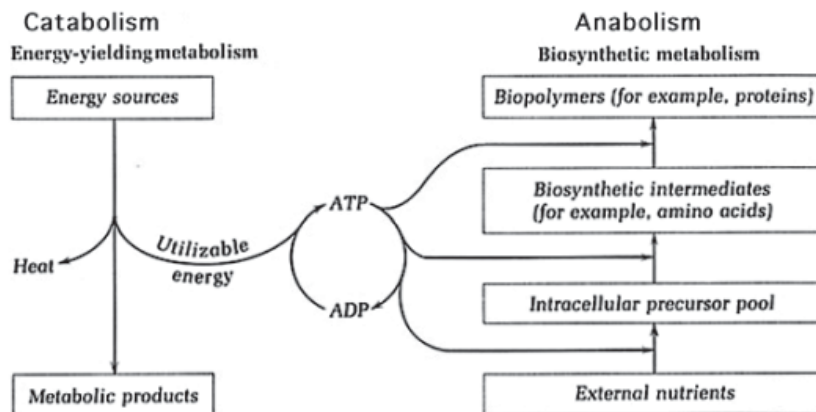
### **Katabolisme (penguraian)**

Katabolisme (penguraian) dari masing-masing nutrisi untuk menghasilkan energi utama (karbohidrat, lipid dan protein), berlangsung secara bertahap melalui sejumlah reaksi enzimatik yang berurutan. Terdapat tiga tahap utama katabolisme aerobik seperti Gambar 1.2 halaman berikut. Tahap 1. Makromolekul sel dipecahkan menjadi unit-unit pembangun utamanya. Jadi, polisakarida dipecah menjadi heksosa atau pentosa; Lipid dipecah menjadi asam lemak, gliserol, dan komponen lainnya, dan protein terhidrolisis menjadi 20 komponen asam aminonya. (Albert L. Lehninger, 2000).

Pada tahap katabolisme II: berbagai produk yang terbentuk di dalam tahap I dikumpulkan dan diubah menjadi sejumlah (lebih kecil) molekul-molekul yang lebih sederhana. Jadi heksosa, pentosa, dan gliserol dari tahap I diuraikan menjadi satu jenis senyawa antara 3-karbon : piruvat, yang kemudian diubah menjadi satu jenis 2-karbon yaitu gugus asetil dari asetil-koenzim A. Dengan cara yang sama, asam lemak dan kerangka karbon dari hampir semua asam amino juga dipecah membentuk gugus asetil-KoA. Asetil-KoA merupakan produk akhir yang bersifat umum dari tahap II katabolisme.

Pada tahap III, gugusan asetil dari asetil KoA diberikan pada siklus asam sitrat, yaitu, lintas aklur yang berminat umum yang dilalui oleh nutrisi penghasil energi. Di sini, terjadi oksidasi nutrisi, menghasilkan karbon dioksida, air dan amonia (I produk

nitrogen lain). Lintas akhir katabolisme karenanya menyucupai sungai yang luas, yang dialiri dari berbagai cabang anak sungai (Gambar 1.3) (Albert L.Lehninger, 2000).



Gambar 1.1 : Menyatu adalah lintas katabolik dan yang menyebar lintas anabolik(Albert L.Lehninger, 2000).

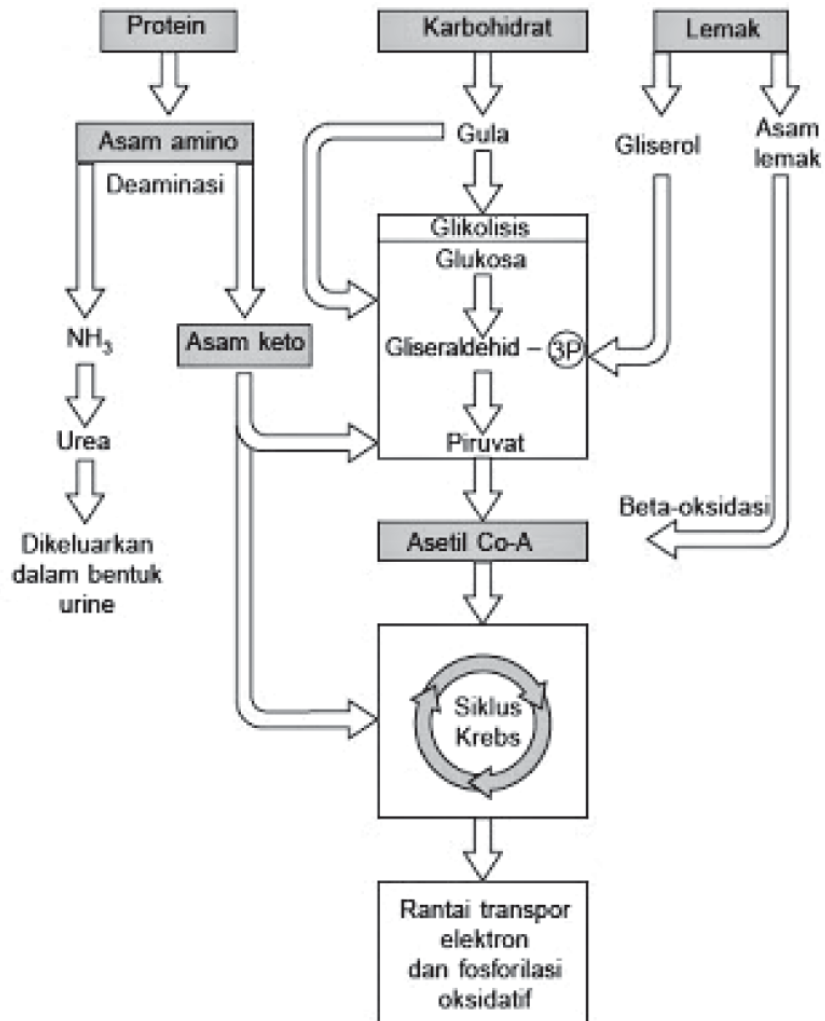
Anabolisme (biosintesis) merupakan kebalikan dari katabolisma, yang harus memenuhi tiga tahapan seperti keterangan di atas.

Metabolisme juga dibagi menjadi dua bagian, yaitu:

- Metabolisme Primer: melibatkan ratusan enzim, tetapi jika dicermati lebih lanjut, sebenarnya memiliki lintasan tertentu umumnya sama dengan pada semua makhluk hidup. Contoh : lintasan glikolisis yang memecah molekul glukosa menjadi asetil koenzim A.
- Metabolisme sekunder: lintasan/jalur yang terjadi bukan dalam kehidupan tertentu misal: mikroba dan tanaman. Contoh: pembentuk alkaloid pada tanaman dan pembentuk molekul karbohidrat khusus pada Inulin (polimer fruktosa linear), dengan pada semua makhluk

METABOLISME BIKIMIA

hidup. Contoh : lintasan glikolisis yang memecah molekul glukosa menjadi asetil koenzim A.



Sumber: *Biology*, Solomon

Gambar 1.2.:  
Ketiga tahap katabolisme dari nutrisi utama penghasil energi  
(Murry,K.,2002).



Karbohidrat adalah polihidroksi aldehid atau keton. Nama karbohidrat berasal dari kenyataan bahwa kebanyakan senyawa golongan ini mempunyai rumus empiris, yang menunjukkan bahwa senyawa tersebut adalah karbon “hidrat”, dan memiliki nisbah karbon terhadap oksigen sebagai 1: 2: 1. Sebagai contoh rumus empiris D-glukosa adalah  $C_6H_{12}O_6$ . (Murray, K., 2002).

Terdapat tiga golongan utama karbohidrat: monosakarida, oligosakarida, dan polisakarida (lihat diktat biokimia ). Monosakarida adalah gula sederhana memiliki satu unit aldehid atau keton. Golongan ini juga mempunyai sedikitnya satu atom karbon asimetrik, karenanya terdapat dalam bentuk stereoisomer. Gula yang paling banyak di alam adalah: ribosa, fruktosa, dan manosa adalah rangkaian gula-D. Gula sederhana dengan 5 atau lebih atom karbon dapat berada dalam bentuk cincin-tertutup hemiasetal, sebagai furanosa (cincin beranggota-lima) atau piranosa (cincin beranggota-enam) (Murray, K., 2002).

Furanosa dan piranosa terdapat dalam bentuk anomer  $\alpha$  dan  $\beta$  yang dapat saling bertukar dalam proses mutarotasi. Gula yang dapat saling bertukar dalam proses mutarotasi. Gula yang dapat mereduksi senyawa oksidator disebut gula pereduksi. Disakarida terdiri atas dua monosakarida yang digabungkan oleh suatu ikatan kovalen. Maltosa mengandung dua residu D-glukosa dalam ikatan  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4) glikosida. Laktosa mengandung D-galaktosa dan D-glukosa. Sukrosa, suatu gula nonpereduksi, mengandung unit D-galaktosa dan D-fruktosa yang digabungkan oleh atom karbon anomernya. (Murray, 2002).

Polisakarida (glikan) mengandung banyak unit monosakarida yang berikatan glikosida. Beberapa berfungsi sebagai bentuk penyimpanan karbohidrat. Polisakarida penyimpan paling banyak pati dan glikogen, polimer glukosa bercabang dengan berat molekul tinggi berikatan  $\alpha$ (1 $\rightarrow$ 1) pada rantai utamanya, dan ikatan  $\alpha$ (2 $\rightarrow$ 6) pada titik cabangnya. Ikatan  $\alpha$  (1 $\rightarrow$ 4) dapat dihidrolisis oleh  $\alpha$ -amilase dan ikatan  $\alpha$ (1 $\rightarrow$ 4) dapat dihidrolisis glukosidase (Gb 1.3 ), polisakarida lain memegang peranan struktural pada dinding

sel, selulosa. Polisakarida struktural pada tumbuh-tumbuhan mempunyai unit D-glukosa yang berikatan  $\beta(1\rightarrow4)$ . (Murray,K., 2002).

Sel hewan memiliki kulit luar atau glikokaliks fleksibel yang mengandung rantai oligosakarida yang berikatan dengan lipid dan protein. Kebanyakan permukaan sel atau protein ekstraselular adalah glikoprotein. Jaringan pengikat hewan mengandung beberapa mukopolisakarida asam, yang terdiri atas unit gula secara berganti-ganti, satu di antaranya memiliki gugus asam. Struktur tersebut dengan polisakarida sebagai komponen utama, disebut proteoglikan. (Albert L.Lehninger., 2000).

## **Glikolisis dan Glukoneogenesis**

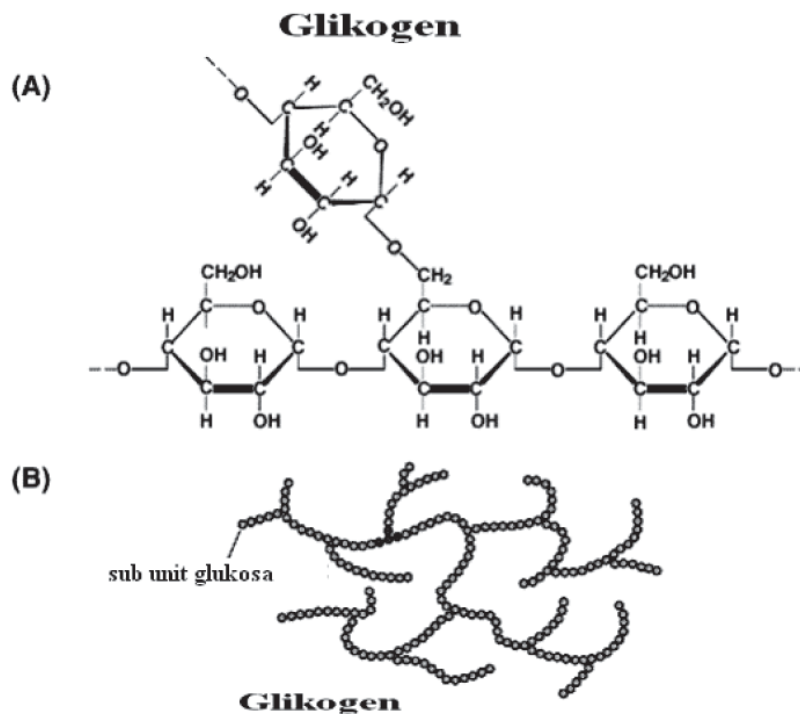
### **Glikolisis**

Kebutuhan akan glukosa di dalam semua jaringan tubuh adalah minimal, dan sebagian (misal otak serta eritrosit) memang memerlukan glukosa dalam jumlah besar. Glikolisis merupakan pemecahan glukosa. Pada periode awal, dalam proses penyelidikan terhadap glikolisis disadari bahwa peristiwa fermentasi di dalam ragi adalah serupa dengan peristiwa pemecahan glukogen di dalam otot. Kalau suatu otot mengadakan kontraksi dalam media anaerob, yaitu media yang kandungan oksigennya di kosongkan, maka glikogen akan menghilang dan muncul laktat sebagai produk akhir yang utama (Albert L.Lehninger., 2000).

Kalau oksigen diambil, maka proses aerob terjadi kembali, dan glikogen kembali muncul, sedangkan laktat menghilang. Namun, jika kontraksi otot tersebut berlangsung dalam keadaan aerob, laktat tidak akan menumpuk dan piruvat menjadi produk glikolisis (Gb.1.4 ). Sebagai hasil pengamatan metabolisme karbohidrat lazim dipisahkan menjadi fase anaerob dan aerob.(Murray,K., 2000).

Walaupun begitu, perbedaan ini hanya berupa kesepakatan saja, karena reaksi yang terjadi dalam glikolisis, dalam keadaan

dengan atau tanpa oksigen tetap sama, yang berbeda hanya taraf reaksi dan produk akhirnya. Kalau pasokan oksigen kurang maka oksidasi kembali NADH yang terbentuk dari NAD saat glikolisis terganggu. Dalam keadaan ini, NADH akan dioksidasi kembali melalui perangkaian dengan proses reduksi piruvat menjadi laktat, dan NAD yang terbentuk secara demikian memungkinkan berlangsungnya glikolisis (Murray,K.,2002).



Gambar 1.3:

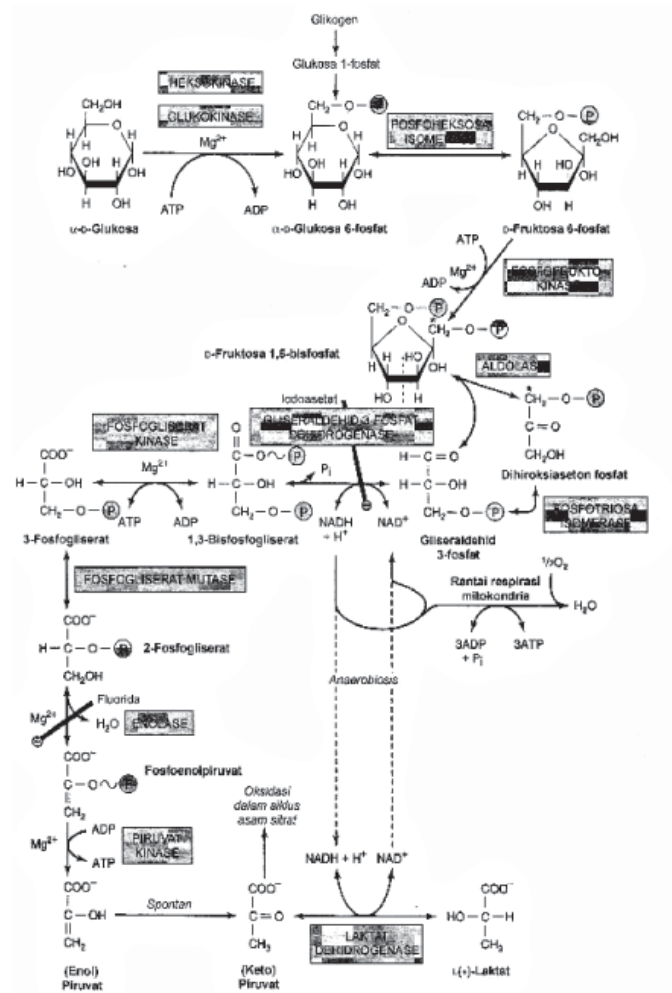
Molekul glikogen. A: struktur umum, B: pembesaran struktur pada sebuah titik cabang. Jumlah A menunjukkan tahap sama dalam pertumbuhan makromolekuler. R, residu primer glukosa yang hanya mengandung pereduksi bebas pada C<sub>1</sub>. Percabangan tersebut lebih beragam daripada yang terlihat, rasio ikatan 1→4 terhadap 1→6 adalah 10 hingga 18 (Murry,K., 2002).



\*Persamaan ini tidak mengikut sertakan stoikiometri pengambilan H selama pembentukkan ATP, yang sudah berimbang dengan pembebasan H pada penggunaan ATP. Pemakaian ATP mendahului pembentukannya.

Kadar ADP meningkat, mitokondria bekerja penuh tetapi belum dapat memenuhi kebutuhan ATP, kadar ADP akan meningkat terus dan meningkatkan jalur Embden Meyerhof sampai kecepatan pembentukkan dapat mengimbangi penggunaannya. Peningkatan tajam pembentukkan piruvat dan NADH adalah sebab dari peningkatan laktat. Bila berawal dari 12 sampai 13 gugusan glikosa harus diubah menjadi laktat untuk menghasilkan jumlah ATP yang sama dengan oksidasi satu gugusan glukosa menjadi  $\text{CO}_2$  dan  $\text{H}_2\text{O}$  (Stryer L., 1996).

METABOLISME BOKIMIA



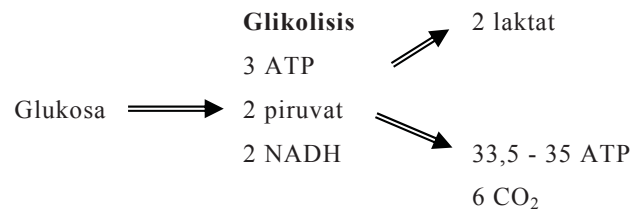
Lintasan detail glikolisis (sumber: Murray dkk. Biokimia Harper)

Gambar 1.4:

**Lintasan glikolisis, p,PO<sub>3</sub>, pi HOPO<sub>3</sub>, (-) inhibisi; Atom Karbon 1→3 pada fruktosa biphospat membentuk dihidrosibiasetonisphospat ke dalam atomkarbon 4→6 membentuk gliseraldehid 3-phospat.** Istilah bis- seperti bisphospat menunjukkan bahwa gugusan-gugusan phospat tersebut terpisahkan, sedangkan istilah diphospat seperti dalam adenosin phospat menunjukkan bahwa kedua gugusan itu bersatu (Murray, K., 2002).

### Asal batas ambang anaerobik

Piruvat terbentuk dalam jalur Embden Meyerhof baik pada pembentukan laktat maupun pada pembakaran lengkap:



Untuk menghasilkan sejumlah ATP yang sama, lebih banyak piruvat harus dibentuk, bila laktat merupakan hasil akhir dibandingkan bila piruvat dioksidasi menjadi CO<sub>2</sub> dan H<sub>2</sub>O. Hal ini merupakan sebab mengapa laktat meningkat dengan cepat setelah batas ambang anaerobik tercapai (Murry,K., 2002).

Keuntungan glikolisis aerobik adalah besarnya energi yang dapat dihasilkan. Karena pembentukan piruvat 25 kali lebih cepat dari oksidasinya berarti pembentukan ATP dapat dibuat 2 kali lebih cepat dengan mengubah glikogen menjadi laktat, daripada oksidasi glikogen secara lengkap:  $25 \times 3 = 75$  ATP dibandingkan dengan 16,5 sampai 38 ATP selama waktu yang sama. Kerugian glikolisis adalah penggunaan yang besar dari glikogen; untuk sejumlah energi yang sama, proses glikolisis hanya dapat bertahan selama seperduabelasnya daripada pembakaran sempurna sejumlah glikogen (Murray,K., 2002).

Glikogen merupakan penimbunan glukosa sebagai cadangan energi bila dibutuhkan oleh tubuh, jumlah glikogen berbeda dalam berbagai jaringan dan bahkan dalam satu jaringan pun jumlahnya dapat berbeda, tergantung pada penyediaan glukosa dan kebutuhan energinya. Sebagian besar glikogen terdapat di hati dan otot (Murray,K., 2002).

Jumlah glikogen orang normal berkisar 400mM gugusan glikosil (65 gram berat kering) per kilogram berat jaringan. Jumlah ini berkurang waktu puasa dan bertambah pada diet tinggi-karbohidrat. Otot mengandung 85 mM gugusan glikosil (14 gram)

per kilogram jaringan, yang tidak berubah banyak pada saat puasa dan diit tinggi-karbohidrat. Tetapi jumlah menurun sampai 1 mM per kilogram jaringan atau bahkan lebih rendah, pada kerja berat selama satu atau dua jam. Setelah penurunan ini, diit tinggi karbohidrat selama beberapa hari dapat meningkatkan kadar glikogen 300 mM per kilogram (Murray, K., 2002).

Walaupun kadar glikogen hati lebih besar dari otot, jumlah glikogen seluruhnya lebih banyak pada otot karena massa otot lebih banyak. Seseorang dengan bobot 70 kg mempunyai otot sebanyak 28 kg, sedang hatinya adalah 1,6 kg. Dengan demikian, jumlah total yang ada pada hati adalah 0,6 M dan pada otot 2,4 M. Jumlah total dalam tubuh, dalam semua jaringan, akan menjadi sedikit di atas 3 M dan pada keadaan puasa semalam mendekati 3M. Mekanisme terjadinya penimbunan glikogen (Gb 1.5), yaitu glikogen dibentuk dengan setiap kali penambahan satu gugus glukosa pada molekul ini, untuk membentuk rantai amilosa yang kemudian diatur kembali membentuk percabangan. Keseluruhan proses ini dapat dibagi menjadi 3 tahapan ialah:

1. Perubahan glukosa 6-phospat menjadi uridin diphospat glukosa (UDP-glukosa).
2. Pemindahan satuan glikosil dari UDP-glukosa ke rantai glikogen. sehingga terjadi perpanjangan rantai amilosadengan ikatan  $\alpha$ -1.4.
3. Terjadinya percabangan dengan memindahkan sebagian rantai ke gugus hidroksil  $G_6$  rantai didekatnya.

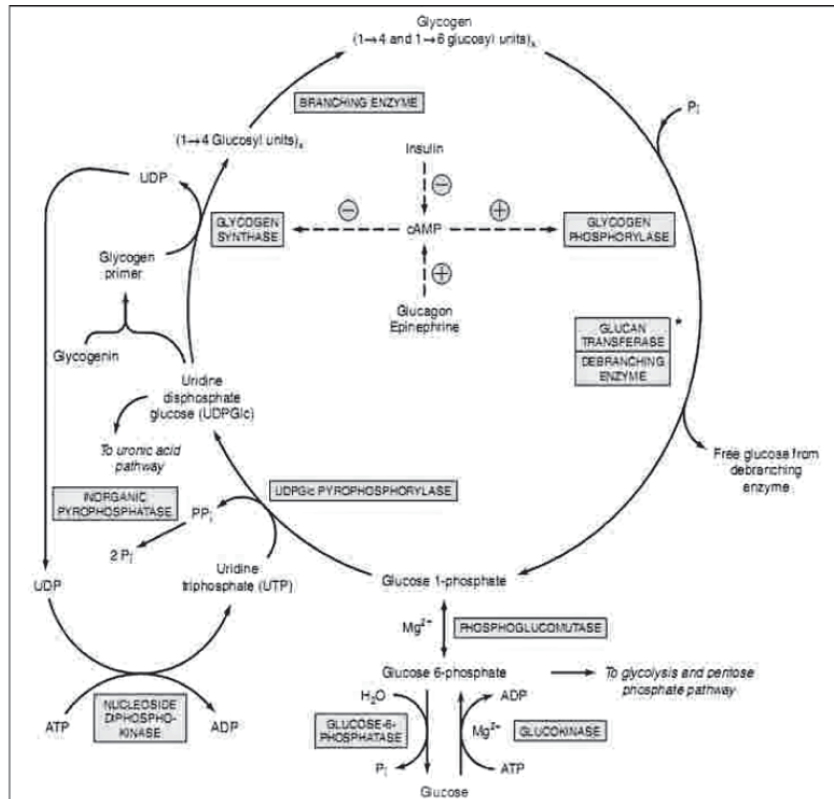
Pembentukan UDP-glukosa terjadi karena pemindahan dari glukosa 6-phospat menjadi glukosa 1-phospat (di sini glukosa terikat pada glikogen melalui atom  $C_1$ ), reaksinya reversibel dan dikatalisis oleh fosfoglukomutase, yang menggunakan glukosa 1,6-bi phospat, dalam kadar rendah sebagian senyawa-antara. Glukosa 1-phospat selanjutnya bereaksi dengan UTP membentuk UDP-glukosa dan pirophospat anorganik (di sini UTP yang digunakan hasil reaksi nukleotida disfosfokinase) (Murry, K., 2002).



UDP-glukosa mengalihkan gugusan glikosilnya pada ujung percabangan glikogen, yang dikatalisis oleh glukogen sintetase. Karena reaksi ini khusus untuk gugus hidroksil atom 1→4 ujung yang terdapat glikogen, maka terjadi pemanjangan rantai 1→4, lihat kembali (Gb.1.3). Karena sifat rantai tidak berubah pada pemanjangan ini, reaksi yang dikatalisis enzim ini terjadi terus menerus, bila dibiarkan akibatnya membentuk rantai amilosa 1→<sup>4</sup> yang sangat panjang. Tetapi, dalam sel penimbun glikogen terdapat pula enzim glikosil-4 : 6-transferase (enzim percabangan), yang memindahkan sebagian rantai amilosa ke gugus hidroksil C<sub>6</sub> pada rantai yang berdekatan (Murray,K., 2002).

Enzim ini memindahkan tujuh satuan glukosa yang terdapat pada ujung rantai yang mengandung sekurang-kurangnya 11 satuan glukosa, ke cabang di dekatnya pada glukosa yang terletak sekurang-kurangnya empat satuan glukosa dari percabangan yang terdekat (umunnya yang dipindahkan 7, tetapi tidak mutlak). Rantai cabang yang baru terbentuk dengan demikian terdiri atas 7 satuan glukosa, sedangkan sisa cabang lama terdiri 4, namun lebih lazim, sisa cabang tersebut terdiri antara enam sampai sembilan satuan. Energi bebas standar pada ikatan 1-6 glikosidik 4.800 joules/mol lebih rendah daripada ikatan 1-4 ulikosidik, sehingga keseimbangan reaksi lebih menguntungkan percabangan (Murray,K., 2002).

METABOLISME BIKIMIA



Gambar 1.5:

Lintasan glikogenesis dan glikogenolisis di dalam hati.

Dua fosfat energi tinggi digunakan dalam menyisipkan 1mol glukosa ke dalam glikogen, + stimulasi, inhibisi, Insulin menurunkan kadar cAMP hanya setelah kadar cAMP dinaikan oleh glukagon (epinerin) Glukagon bekerja aktif di dalam otot jantung tidak aktif di dalam otot (Murray, K.,2002)

**Glukoneogenesis**

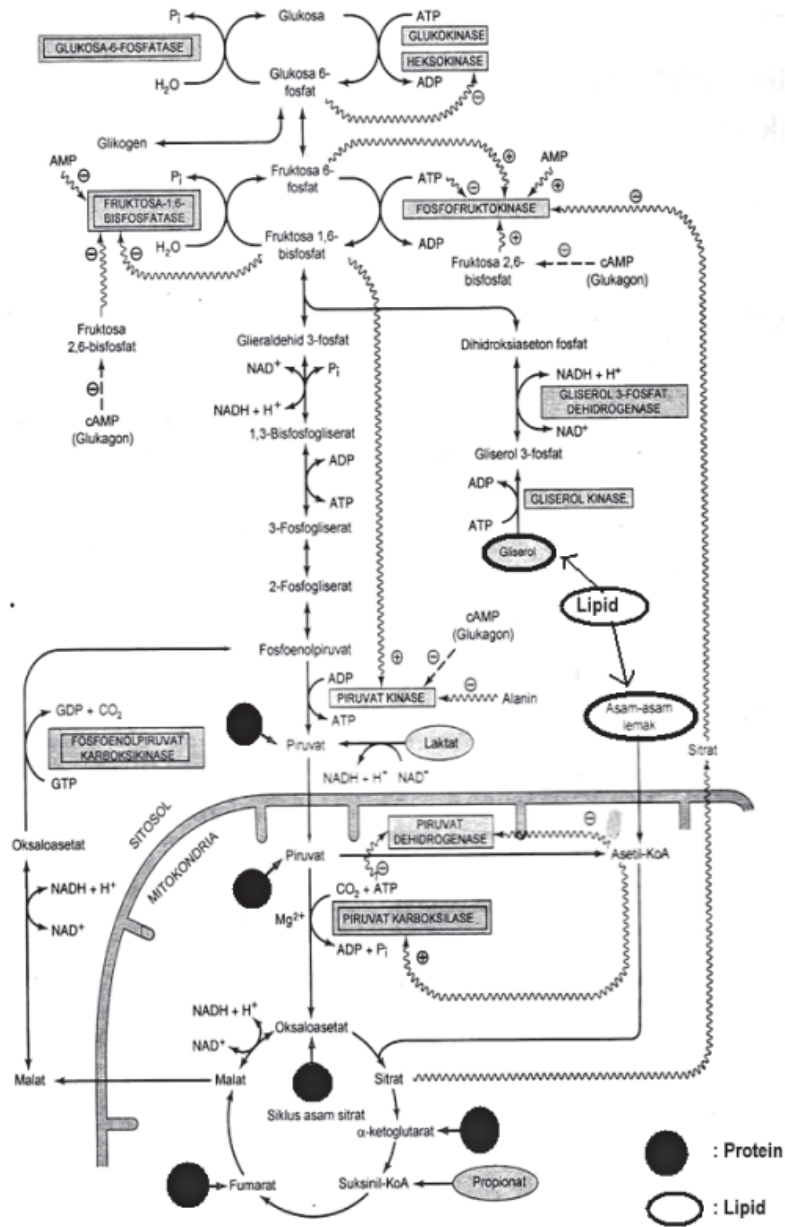
Glukoneogenesis merupakan senyawa-senyawa bukan karbon menjadi glukosa atau glikogen (Gambar 1.6) di bawah ini Glukosa dibentuk dari glukosa-6 phospat dengan bantuan enzim glukosa 6-phospatase, enzim ini terdapat pada hati dan ginjal. Tetapi tidak ditemukan pada jaringan adiposa serta otot

atau dengan enzim heksokinase dan glukokinase membentuk glukosa 6-phospat dari glukosa. Jadi, enzim-enzim ini merupakan proses kebalikan glikolisis. Subtrat utamanya adalah asam-asam amino glukogenik, membentuk piruvat atau anggota siklus asam trikarboksilat (TCA) masuki mitokondria sebelum konversi menjadi oksaloasetat serta konversi terakhir menjadi glukosa. Tropionat merupakan glukosa pada hewan pemamah biak, dan memasuki lintasan glukoneogenesis utama lewat siklus asam trikarboksilat setelah proses konversi menjadi suksinil-KoA. (Gb. 1.7) (Murray,K., 2002).

Glukoneogenesis memenuhi kebutuhan tubuh akan glukosa pada saat karbohidrat tidak tersedia dengan jumlah mencukupi di dalam makanan. Pasokan glukosa yang terus menerus sangat diperlukan sebagai sumber energi, khususnya bagi jaringan sistem syaraf dan eritrosit. Glukosa juga dibutuhkan untuk jaringan adiposa sebagai sumber gliserol-gliserol, dan mungkin mempunyai peranan dalam mempertahankan kadar senyawa-senyawa antara pada siklus asam sitrat di dalam jaringan tubuh.(Murray,K., 2002).

Mekanisme glukoneogenesis dipakai untuk membersihkan berbagai produk metabolisme jaringan lainnya dari dalam darah, misal laktat yang dihasilkan oleh otot serta eritrosit dan gliserol dihasilkan oleh adiposa serta propionat yang merupakan asam glukogenik dari hewan pemamah-biak. Hanya sebagian dari laktat yang terbentuk pada kerja yang berat akan dioksidasi dalam jaringan yang lain. Sebagian sisanya akan diubah kembali menjadi glukosa atau kadang-kadang kalau persediaan glukosa masih cukup, akan diubah menjadi lemak.

METABOLISME BIKIMIA



Gambar 1.6 :  
Lintasan Utama dan pengaturan glukoneogenesis (Murray,K., 2002).

Bagi tubuh lemak merupakan bahan bakar yang ditimbun dalam jangka waktu lama, tetapi seperti glikogen dan zat pati hanya merupakan cadangan bahan bakar sementara/singkat bila keadaan kekurangan oksigen. Sumber energi pada glukoneogenesis pada siklus asam trikarboksilat (TCA) dari piruvat Gb. 1.8).

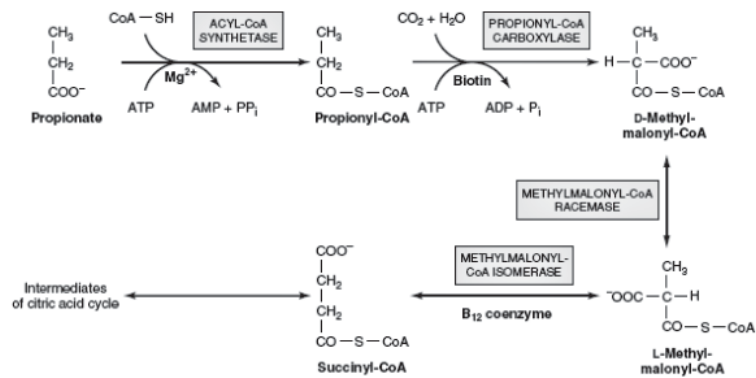


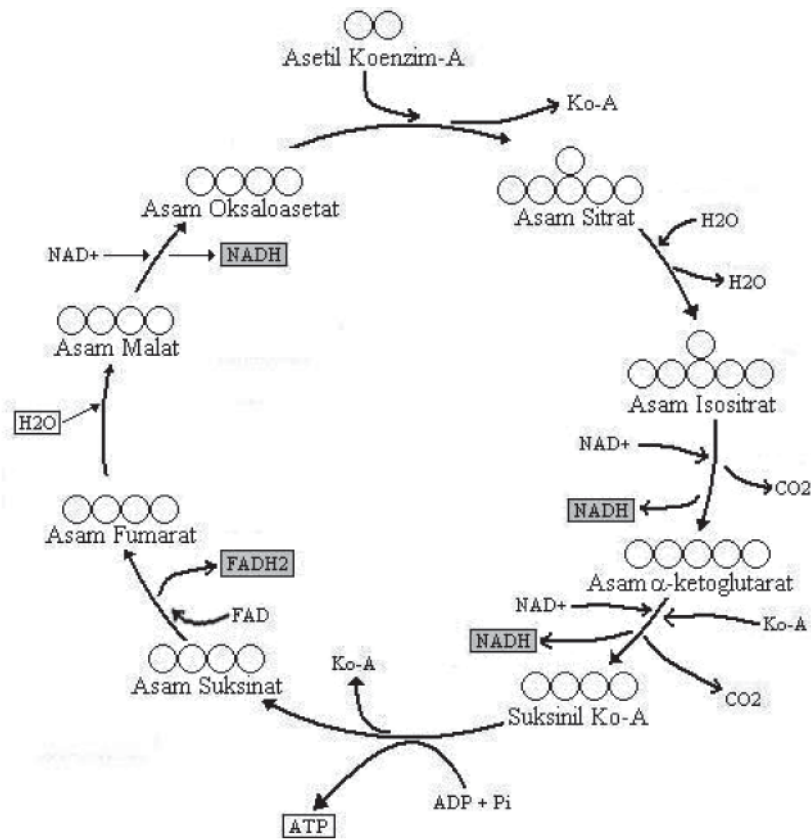
Figure 19-2. Metabolism of propionate.

Gambar 1.7 :  
Metabolisme propionat (Murray,K., 2002)

Siklus asam sitrat (siklus Krebs/TCA) merupakan rangkaian reaksi di dalam mitokondria yang menghasilkan katabolisme residu asetil dengan membebaskan sejumlah ekuivalen hidrogen, yang pada oksidasi menyebabkan pelepasan sebagian energi bebas bahan bakar jaringan. Residu asetil berbentuk **asetil Ko-A** (CH<sub>3</sub> CO - S.KoA, asetil aktif), yaitu senyawa ester dari koenzim A, Ko-A mengandung vitamin asam pantotenat (Murray,K., 2002).

Fungsi utama siklus asam sitrat adalah bekerja sebagai lintasan-akhir bersama untuk oksidasi karbohidrat, lipid dan protein (lihat gambar 1.2 tentang katabolisme). Pada hakikatnya siklus tersebut terdiri atas kombinasi molekul asetil-KoA dengan oksaloasetat. Siklus ini pun merupakan bagian integral dari proses yang menyediakan sejumlah besar energi bebas yang terlepas selama oksidasi karbohidrat, lipid dan protein (Murray,K., 2002).

METABOLISME BIKIMIA



Gambar 1.8 :  
Siklus asam karboksilat (Murray, K.,2002).

Sebagai hasil oksidasi 12 molekul ATP yang terbentuk pada setiap kali putaran siklus asam sitrat (asam trikarboksilat TCA) lihat Tabel 1.1.

Tabel 1.1 : Produksi ATP oleh siklus asam nitrat

Reaksi/Dikatalisis	Cara memproduksi-P	Molekul ATP yang terbentuk
Isositrat dehidrogenase	oksidasi NADH	3
$\alpha$ Ketoglutarat dehidrogenase	oksidasi NADH	3
Suksinat tiokinase Dehidrogenase	oksidasi tingkat substrat	1
Suksinat dehidrogenase	oksidasi $FADH_2$	2
Malat dehidrogenase	oksidasi NADH	3

## **BAB II**

### **METABOLISME PROTEIN**

#### **Pendahuluan**

Secara operasional protein merupakan struktur untuk menempatkan gugusan-gugusan kimia reaktif dalam pola tiga dimensi tertentu serta untuk mengatur cara pencapaiannya. Bertolak dari pengertian ini ada 3 hal yang perlu dipelajari: 1) pemahaman terbentuknya protein, 2) memahani susunan pola protein dan 3) menjelaskan bagaimana protein dengan pola-pola tertentu dapat melaksanakan fungsi biologis (Bourke, S.L.K., *et.al* 2003).

Pada Bab ini dibahas mengenai penjelasan bagaimana protein dengan pola-polanya berfungsi dalam biologis. Secara garis besar fungsi protein dalam sistem biologis dibedakan menjadi 8 fungsi, yaitu:

1. Sebagai biokatalis: enzim ialah katalis biologi utama dalam semua sistem kehidupan bahkan hingga yang terkecil seperti virus. Tidak ada satu langkah pun reaksi-reaksi biokimia yang dikatalisis oleh enzim, hal ini disebabkan semua reaksi-reaksi tersebut terjadi pada suhu yang relatif rendah (30 °C), enzim berperan juga menurunkan energi aktivasi suatu reaksi.
2. Sebagai pengangkut: hemoglobin merupakan contoh protein yang berfungsi sebagai pengangkut. Oksigen dan CO<sub>2</sub> dalam darah diangkut dalam bentuk oksihemoglobin (berwarna merah cerah) dan karboksihemoglobin (warna merah gelap), begitu pula lipoprotein plasma yang bertanggung jawab mengangkut lipida dalam darah.



3. Sebagai reseptor: berbagai pesan biologis seperti protein yang terdapat di permukaan sel mampu menerima pesan dari protein lain seperti hormon. Rhodopsin adalah protein khusus sebagai fotoreseptor pada sel retina mata.
4. Sebagai pembawa pesan: hormon merupakan salah satu contoh. Banyak hormon berfungsi sebagai pembawa pesan biokimiawi yang strukturnya berupa protein seperti insulin dan hormon pertumbuhan. Protein kinase merupakan pembawa pesan (pesan skunder).
5. Sebagai pembangun/struktural: ini merupakan protein dengan peran khusus sebagai pembangun jaringan. Kolagen dan elastin merupakan contoh yang membentuk jaringan ikat bahkan tulangpun dibangun oleh protein yang berinteraksi dengan mineral.
6. Sebagai pelindung: contoh protein yang terdapat di saliva, dan lendir-lendir tubuh yang terdapat dalam saluran cerna, saluran pernafasan, saluran urin dan *endometrium* rahim.
7. Pertahanan tubuh: contoh molekul *imunoglobulin* (antibodi) yang bertugas melindungi tubuh dari serangan mikroba. Fibrinogen, trombin sebagai pertahanan agar darah tidak banyak terbuang dari tubuh saat mengalami luka.
8. Beraneka ragam fungsi yang sebenarnya merupakan integrasi dari fungsi-fungsi di atas.

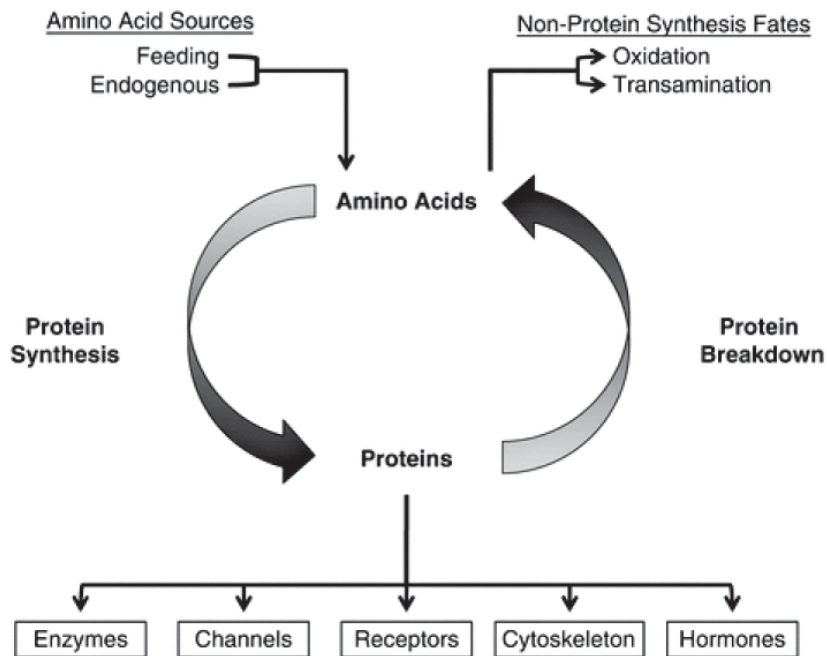
### **Metabolisme Protein**

Protein dalam sel hidup terus menerus diperbaharui melalui proses pertukaran protein, yaitu suatu proses berkesinambungan yang terdiri atas penguraian protein yang sudah ada menjadi asam amino bebas dan resintesis selanjutnya dari asam-asam amino bebas menjadi protein. Dalam tubuh sekitar 1-2 % protein mengalami peruraian setiap hari. Sekitar 75- 80 % dari asam amino yang dibebaskan akan digunakan kembali untuk sintesis protein yang baru. Nitrogen sisanya akan dikatabolisasi menjadi

urea (pada mamalia) dan kerangka karbon bagi senyawa-senyawa amfibolik (Murray,K., 2002).

Untuk mempertahankan kesehatan, manusia memerlukan 30- 60 g protein setiap hari atau ekivalen dalam bentuk asam amino bebas. Secara umum metabolisme protein dapat dilihat pada Gambar 2.1. Asam-asam amino yang berlebih tidak akan disimpan, tetapi diuraikan dengan cepat. Di dalam sel, protein akan diuraikan menjadi asam-asam amino oleh protease dan peptidase. Protease intrasel akan memutus ikatan peptida internal protein sehingga terbentuk senyawa peptida (Murray,K., 2002).

Selanjutnya, oleh peptidase, peptida tersebut akan diuraikan menjadi asam-asam amino bebas. Endopeptidase akan memutus ikatan peptida internal sehingga terbentuk peptida-peptida yang lebih pendek, selanjutnya amlopeptidase dan karboksipeptidase akan membebaskan asam-asam amino masing-masing dalam gugus terminal-N dan -C pada peptida-peptida tersebut. Penguraian protein seperti yang disebutkan di atas adalah untuk protein ekstrasel dan intrasel yang mana penguraiannya tidak memerlukan ATP (Gb. 2.2). Untuk protein yang berusia pendek dan yang abnormal penguraiannya terjadi pada sitosol dan memerlukan ATP atau ubikuitin. Asam amino yang terbentuk dari katabolisme protein ini akan dimetabolisasi menjadi ammonia dan kerangka karbon. Selanjutnya kerangka karbon akan ikut dalam siklus asam sitrat (TCA) dan glukoneogenesis. Sedangkan ammonia akan mengalami sintesis membentuk urea atau membentuk asam amino baru ((Bourke,S.L.,*et.al.* 2003).



Gambar 2 1:  
Metabolisme Protein Secara Umum(Yeum,K.J.,*et.al.*2002)

### Katabolisme Nitrogen Asam Animo

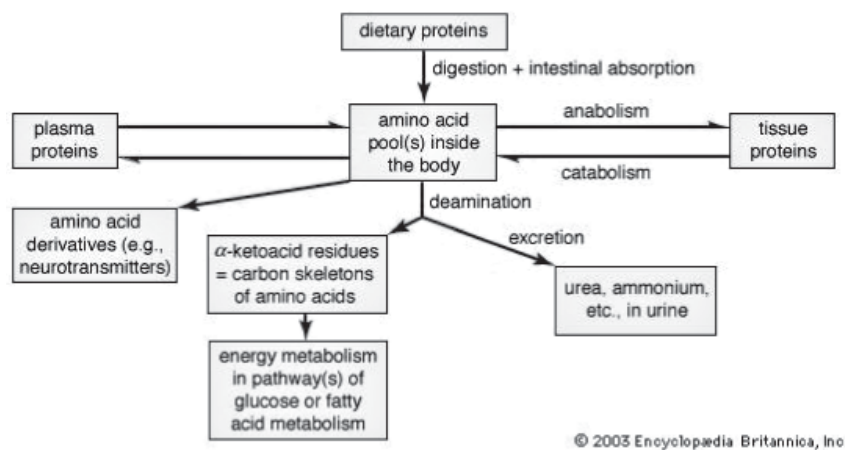
Hanya sedikit organisme yang dapat mengubah nitrogen bebas ( $N_2$ ) menjadi senyawa biologis yang berguna seperti  $NH_3$ , oleh karenanya organisme umumnya menggunakan nitrogen dari asam amino. Pada umumnya, asam amino dimetabolisasi di hepar (Gambar 2.2). Ammonia yang dihasilkan didaur ulang dan digunakan untuk bermacam-macam proses biosintesis, kelebihanannya akan dibuang sebagai urea.

Kelebihan ammonia yang dihasilkan oleh jaringan ekstrahepatik akan diangkut ke hepar (dalam bentuk gugus amino) untuk diubah menjadi senyawa yang bisa diekskresi.

## METABOLISME BIKIMIA

Di dalam katabolisme ini, asam amino glutamat dan glutamin berperan penting, Gugus amino dari asam amino akan dialihkan ke  $\alpha$ -keto glutamat membentuk glutamat (terjadi disitosol). Selanjutnya, glutamat akan diangkut ke mitokondria dan gugus amino dilepaskan berupa  $\text{NH}_4$ . Kelebihan ammonia jaringan lain akan diubah menjadi glutamin lalu diangkut ke mitokondria hepar. Kelebihan gugus amino di jaringan otot dialihkan ke piruvat, karenanya piruvat berubah menjadi alanin yang selanjutnya akan dibawa ke mitokondria hepatosit untuk dilepas gugus  $\text{NH}_4$  nya.

Manusia merupakan makhluk ureotelik artinya dapat mengubah nitrogen asam amino menjadi urea yang tidak toksik dan mudah larut dalam air. Biosintesis urea (Gb.2.4) dibagi menjadi 4 tahap: (1), Transminasi, (2), Deaminasi oksidatif, (3) Pengangkutan amonia dan (4) Reaksi siklus urea. Asam-asam amino yang telah kehilangan gugus amino, kerangka karbonnya akan mengikuti siklus glukoneogenesis. Asam-asam amino yang demikian ini disebut sebagai asam amino glukogenik (ala, ser, cys, gly, thre, glu, arg, pro, his, val, meth, dan asp



Gambar 2.2  
Katabolisme asam amino. Jalur yang diambil asam amonium  
(Yeum,K.J.,*et.al.*2002)

## Transaminasi

Transaminasi adalah pemindahan gugus asam  $\alpha$ -amino pada glutamat, proses ini merupakan reaksi pertama dari proses katabolisme. Reaksi ini diawali oleh enzim transaminase. Enzim ini mempunyai gugus prostetik piridoksal fosfat (bentuk aktif  $B_6$ ). Umumnya, piridoksal fosfat berikatan kovalen dengan situs aktif enzim melalui ikatan imin (basa schiff), yaitu pada gugus amina E dari residu lisin transaminase. Reaksi-reaksi yang dikatalisis transaminase mempunyai konstanta kesetimbangan 1,0 karenanya reaksinya adalah bolak-balik. Gugus prostetik piridoksal fosfat berfungsi sebagai pengangkut sementara (*intermediate carrier*) bagi gugus amino pada situs aktif transaminase (Yeum, K.J., *et. al.* 2002).

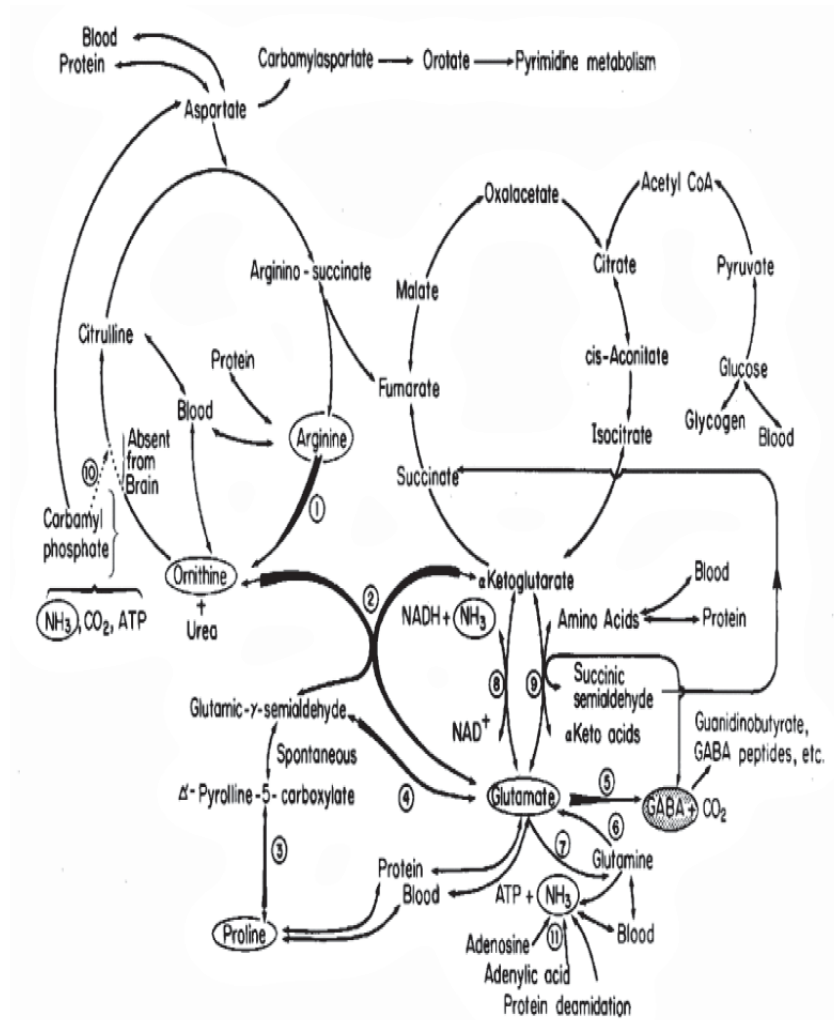
Senyawa ini mengalami transformasi antara bentuk aldehid (piridoksal fosfat) yang dapat menerima gugus amino dengan bentuk transaminasinya, yaitu piridoksamin fosfat yang dapat memberikan gugusaminonya kepada suatu asam keto- $\alpha$ . Piridoksal fosfat terikat pada

transaminase pada situs aktifnya melalui ikatan kovalen dalam bentuk imina (basa schiff) dengan gugus amino E dari residu lisin (Yeum, K., *et. al.* 2002).

Pada reaksi transaminasi ini gugus amino- $\alpha$  dari asam amino akan dialihkan ke asam keto- $\alpha$  glutarat. Hasilnya adalah asam keto- $\alpha$  glutarat akan mendapat gugus amino menjadi L-glutamat, sedang asam amino yang kehilangan gugus aminonya menjadi suatu asam keto- $\alpha$  yang bersesuaian. Keadaan yang sama juga terjadi pada transaminasi gugus amino dari alanin ke  $\alpha$ -keto glutarat, reaksi ini menghasilkan L-glutamat dan pruvat.

Jadi, setiap enzim transaminase bersifat spesifik untuk satu pasangan asam  $\alpha$ -amino dan asam  $\alpha$ -keto. Reaksi transaminasi itu terbukti terjadi hampir pada semua asam amino kecuali lisin, treonin, prolin dan hidroksi prolin (Bourke, S.L., *et. al.* 2003).

METABOLISME BIKIMIA



Gambar 23 :  
 Biosintesis nitrogen dalam katabolisme asam amino (Yeum, K.J., et al. 2002).

Tujuan utama dari reaksi transaminase itu adalah untuk mengumpulkan semua nitrogen dari asam amino dalam bentuk satu-satunya senyawa, yaitu glutamat. Hal ini sangat penting karena L-glutamat merupakan satu-satunya asam amino dalam jaringan mamalia yang mengalami deaminasi oksidatif dengan

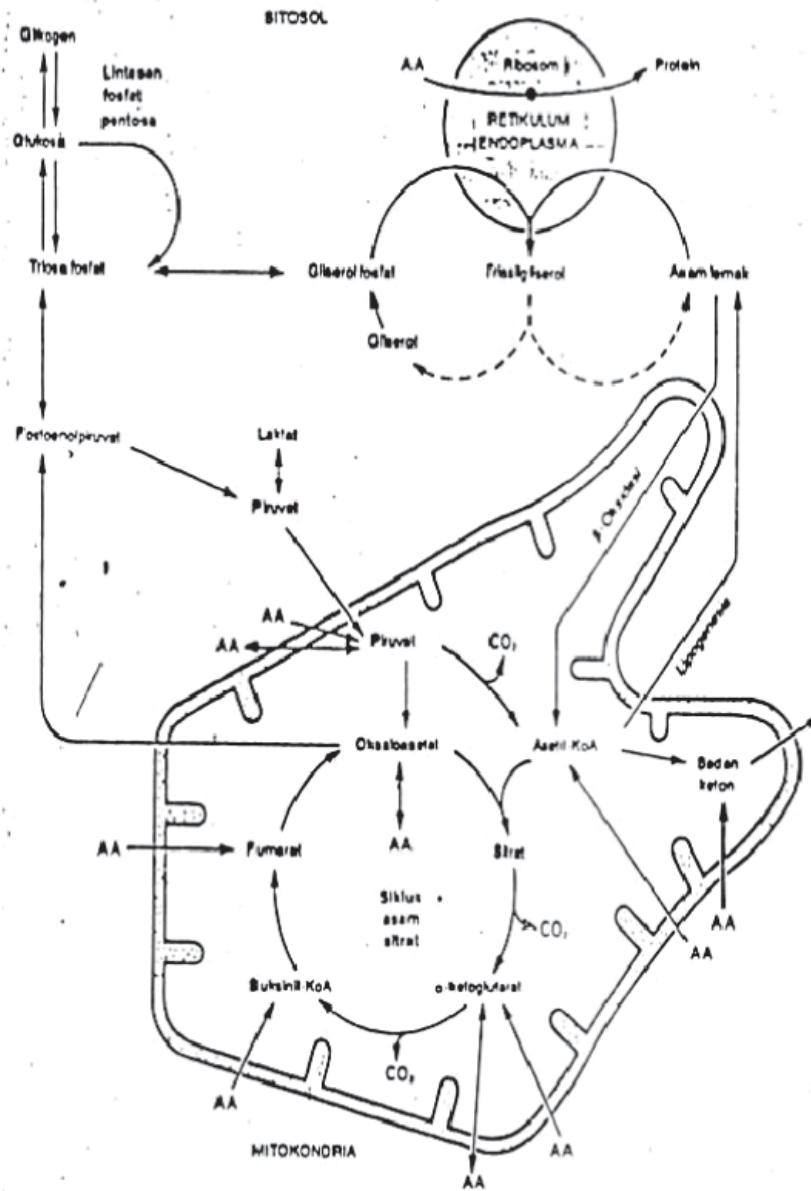
kecepatan cukup tinggi. Jadi, pembentukan ammonia dari gugus  $\alpha$ -amino terutama terjadi lewat konversi menjadi nitrogen  $\alpha$ -amino pada  $\alpha$ -glutamat ( Bourke,S.L.,*et.al.*2003).

### **Dari glutamat dapat dihasilkan ammonia**

Seperti diketahui reaksi transaminasi asam  $\alpha$ -amino menghasilkan glutamat, reaksi ini terjadi di sitosol. Selanjutnya, L-glutamat tersebut akan diangkut menuju mitokondria dan di sini akan mengalami deaminasi oksidatif menghasilkan asam  $\alpha$ -keto dan ammonia. Reaksinya dikatalisis oleh enzim L-glutamat dehidrogenase (Gb.2.5). Enzim ini hanya terdapat di matrik mitokondria dan tidak pernah di tempat lain. Untuk bekerjanya enzim ini memerlukan NAD atau NADP sebagai penerima ekuivalen reduksi. Kerja kombinasi antara amino transferase dan glutamat dehidrogenase disebut sebagai transdeaminase (Stryer L., 1996).

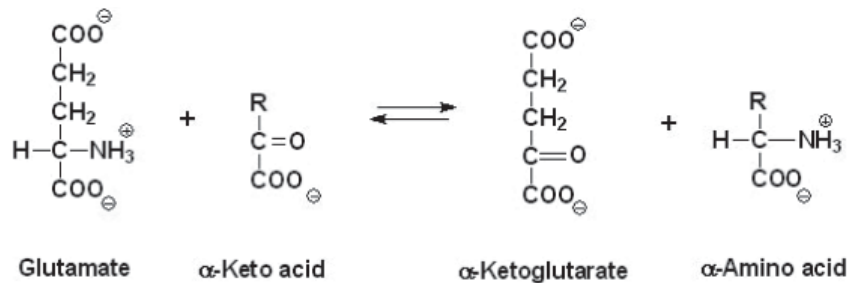
Glutamat dehidrogenase adalah eizim alosterik yang kompleks. Enzim ini terdiri atas 6 subunit yang identik. Kerjanya dipengaruhi oleh modulator positif ADP dan modulator negatif GTP, yaitu ADP dan GTP yang dihasilkan oleh reaksi yang dikatalisis oleh suksinil-KoA sintetase di dalam siklus asam sitrat. Bila sel hepatosit membutuhkan bahan baku bagi siklus asam sitrat aktivitas glutamat dehidrogenase meningkat, sehingga terbentuk  $\alpha$ -keto glutarat yang diperlukan oleh siklus asam sitrat dan melepaskan  $\text{NH}_4$  untuk diekskresi. Sebaliknya, jika GTP jumlahnya berlebihan di dalam mitokondria sebagai akibat meningkatnya aktivitas siklus asam sitrat maka proses deaminasi oksidatif glutamat dihambat (Murray,K.,2002).

METABOLISME BIKIMIA



Gambar 2.4 : Katabolisme gugusan amino pada hati vertebrata ( Stryer L.,1996).





Gambar 2.5

Rakso Glutamat Membentuk Ammonia(Valeur,*et.al.*,2009)

### Ammonia diangkut ke Hepar oleh Glutamin

Ammonia jumlah senyawa yang toksik bagi jaringan tubuh. Kelebihan ammonia akan diubah menjadi senyawa yang tidak toksik oleh hepar sebelum akhirnya dibuang melalui ginjal. Sumber ammonianya misalnya usus. Jaringan lain juga memproduksi ammonia tetapi dalam jumlah sangat sedikit dan ini dengan cepat diangkut ke hepar. Ammonia dari jaringan melalui venaporta akan diangkut ke hepar dan diubah menjadi senyawa nontoksik urea. Sehingga darah yang meninggalkan hepar pada hakikatnya bersih dari ammonia (Valeur, *et.al.*2009).

Ginjal juga memproduksi ammonia, ini tampak dari kadar ammonia vena renalis yang lebih tinggi dari arteria renalis. Ekskresi ammonia ke dalam urin oleh sel tubulus ginjal lebih merupakan suatu yang berhubungan dengan pengaturan keseimbangan asam-basa dan penghematan kation. Eksresi ini akan meningkat nyata pada keadaan asidosis metabolik dan menurun pada keadaan alkalosis. Ammonia ini berasal dari asam amino intrasel, khususnya glutamin (Brosnan,J.T., 2000).

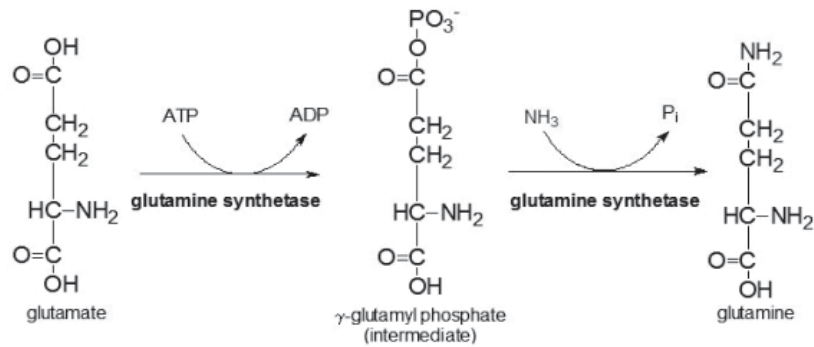
Pelepasan ammonia dikatalisis oleh glutaminase renal. Ammonia dari jaringan ekstrahepatik akan diangkut ke hepar dalam bentuk glutamin. Ammonia akan bereaksi dengan glutamat membentuk glutamin. Reaksi ini dikatalisis oleh enzim glutamin sintetase dan memerlukan ATP (Gb.2.6). Reaksinya

berlangsung dalam 2 tahap. Tahap (1) glutamat bereaksi dengan ATP menghasilkan ADP dan senyawa antara  $\gamma$ -glutamilfosfat. Dilanjutkan dengan tahap (2), senyawa antara bereaksi dengan ammonia membentuk glutamin dan fosfat anorganik. Glutamin senyawa nontoksik bersifat netral yang dapat melewati membran sel. Bandingkan dengan glutamat yang bersifat negatif tidak dapat melalui membran sel.

### **Ekskresi Nitrogen dan Siklus Urea**

Manusia setiap harinya harus mensekresikan nitrogen. Sekitar 95% ekskresi nitrogen itu dilakukan oleh ginjal dan 5% sisanya melalui feses. Lintasan utama ekskresi nitrogen pada manusia adalah urea. Urea disintesis dalam hati, dilepas dalam darah dan dihilangkan oleh ginjal.

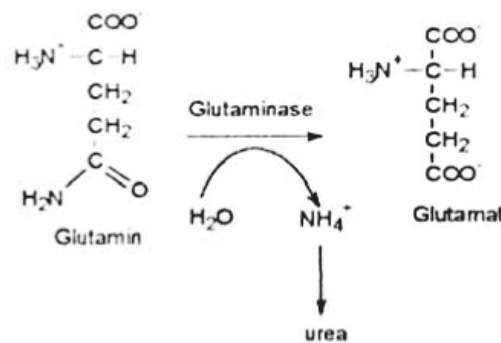
Siklus urea dimulai di mitokondria sel hepatosit. Pembentukan urea dari ammonia terdiri atas 5 tahap, 3 di antaranya berlangsung di sitosol. Gugus amino yang pertama kali memasuki siklus urea berasal dari ammonia yang terdapat dalam mitokondria, yaitu yang berasal dari bermacam alur yang telah diuraikan sebelumnya. Sebagian berasal dari usus (melalui vena porta) yang merupakan hasil oksidasi bakteri. Tidak memperhatikan dari mana asalnya ion  $\text{NH}_4^+$  yang berada di dalam mitokondria akan bereaksi dengan  $\text{HCO}_3^-$  (hasil respirasi mitokondria) membentuk karbamoilfosfat. Reaksi ini memerlukan ATP dan dikatalisis oleh enzim karbamoil fosfasintetase 1. Selanjutnya, karbamoilfosfat akan masuk ke siklus urea dan akan mengalami 4 reaksi enzimatik. Senyawa ini memberikan gugus karbamoilnya ke ornitin sehingga terbentuk sitrulin dan melepaskan fosfor anorganik Pi. Reaksi ini dikatalisis ornitin transkarbamilase. Kemudian sitrulin akan dilepas ke sitosol.



Gambar 2.6

Reaksi Pembentukan Glutamin dan Glutamat (Bourke, S.L., 2003).

Selanjutnya, setelah sampai di mitokondria hepar, glutamin akan diurai menjadi glutamat dan ammonia oleh enzim glutaminase (Gb. 2.7). Glutamin selain berfungsi sebagai alat transport ammonia juga berfungsi sebagai sumber gugus amino bagi bermacam-macam reaksi biosintesis.

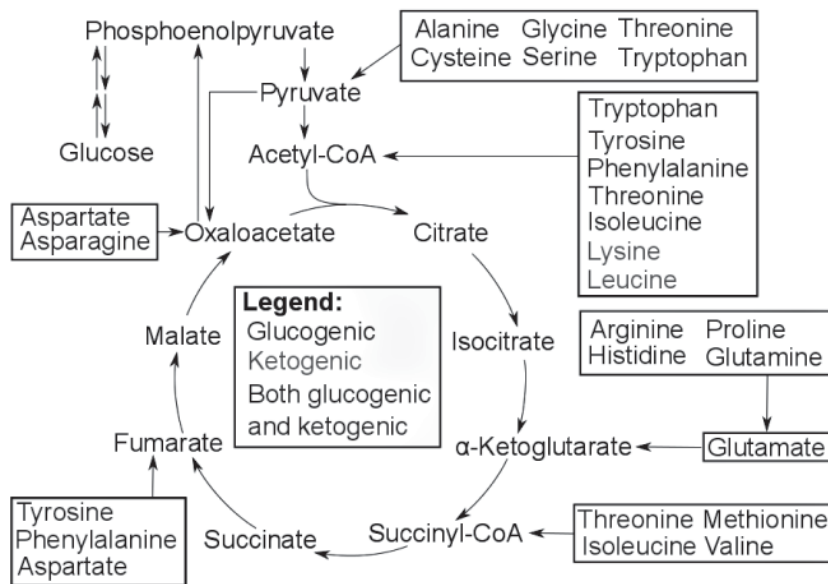


Gambar 2.7

Peruraian Glutamin Menjadi Glutamat melepaskan Ammonia (Stryer., 1996).

Gugus amino kedua berasal dari aspartat (dihasilkan di mitokondria) oleh proses transaminase dan diangkut ke sitosol). Gugus amino dari aspartat akan berkondensasi dengan gugus ureido (karbonil) dari sitrulin membentuk arginosuksinat. Reaksi

ini dikatalisis oleh arginosuksinat liase (bolak-balik) membentuk arginin bebas dan fumarat yang nantinya akan menjadi bahan antara dari siklus asam sitrat. Reaksi yang terakhir dan siklus urea adalah terurainya arginin menjadi urea dan ornitin. Reaksinya dikatalis oleh enzim arginase suatu enzim sitosol. Jadi, ornitin akan terbentuk kembali dan akan diangkut ke mitokondria untuk kemudian dipakai lagi dalam siklus urea (Gb.2.8)( Baenrends,R. J.S.*et.al.* 2000).



Gambar 2.8

Siklus Urea dan Reaksinya

Perhatikan bahwa enzim-enzim yang mengkatalisis reaksinya terdapat di Sitosol dan matrik mitokondria (Baenrends,R.J.S.*et.al.* 2000).

## **BAB III METABOLISME LEMAK**

### **Pendahuluan**

Lipida adalah golongan senyawa yang berasal dari makhluk hidup relatif tidak larut dalam air, akan tetapi larut dalam zat-zat pelarut nonpolar. Berbeda dengan karbohidrat atau protein, yang masing-masing memiliki struktur dasar yang sama, lipida terdiri atas bermacam-macam senyawa heterogen dengan struktur yang berbeda satu dengan yang lain. Tiap-tiap jenis lipida dapat mempunyai fungsi sendiri dalam tubuh (Albert, L. Lehninger., 2000).

- Lipida penting bagi tubuh karena peranannya dalam berbagai fungsi metabolisme. Sebagai sumber energi sejumlah besar energi dapat dihasilkan dan oksidasi asam lemak dalam tubuh. Penggunaan lipid yang berlebih harus diimbangi dengan pemberian karbohidrat, kalau tidak akan terjadi perlemakan hati, ketosis (secara patologis/ terjadi keadaan tubuh yang di dalam dan di luar dengan cara pemeriksaan darah).
- Sebagai bahan cadangan penghasil energi, untuk disimpan dalam tubuh, sewaktu-waktu dapat diubah-ubah menjadi energi pada saat tubuh kekurangan sumber energi, untuk keperluan ini lipida disimpan terutama sebagai TG dan juga fosfolipid. Untuk menghasilkan energi TG terlebih dahulu harus dihidrolisis (peristiwa lipolisis) untuk membebaskan asam lemak selanjutnya akan dioksidasi. Sebagai bahan simpanan energitrigliserida adalah sangat sesuai

- karena nilai kalorinya yang tinggi.
- Sebagai isolator panas: jaringan lemak di bawah kulit mengurangi panas tubuh.
  - Sebagai pelindung organ-organ penting dari trauma mekanik: beberapa organ penting diliputi semacam kapsul yang terdiri dari jaringan lemak, yang mampu meredam sebagian energi yang terjadi benturan.
  - Sebagai penentu ciri kelamin sekunder.
  - Sebagai bahan penyusun membran sel.

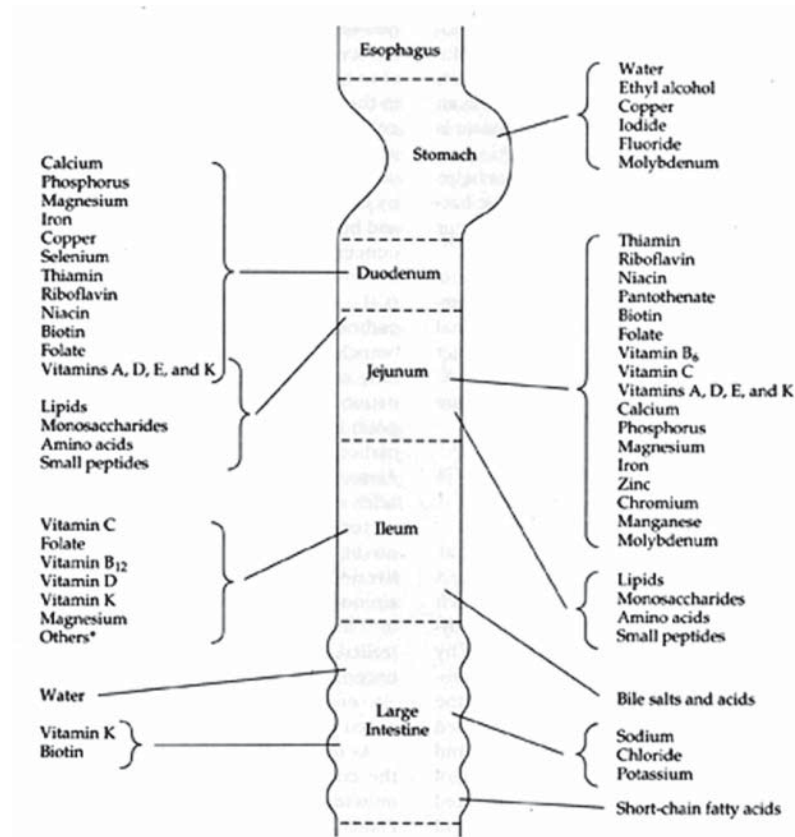
### **Absorpsi Lemak pada Tractus Digestivus**

Lipida yang terdapat dalam makanan terutama berupa triasilgliserol /trigliscrida (TG), di samping kolesterol dan lipida-lipida lainnya. Di sini hanya disinggung mengenai absorpsi TG; Absorpsi kolesterol akan dibicarakan pada metabolisme kolesterol (Stryer., 1996).

Untuk pencernaan dan absorpsi lipida mutlak diperlukan asam-asam (garam-uaram) empedu yang mengemulsifikasikan lipida dalam traktus digestivus dan melarutkannya dalam misel yang dibentuk oleh asam-asam (garam-garam empedu tersebut). Mula-mula enzim lipase pankreas menghidrolisis ikatan ester asam-asam lemak ( $\alpha$ -TG) menghasilkan 2-monoasil gliserol yang sebagian diabsorpsi ke dalam sel epitel mukosa intestinum. Sisa dan 2-monoasil gliserol yang tidak diabsorpsi diisomersasikan menjadi 1-monoasil-gliserol. Sebagian kecil 1-monoasil gliserol diabsorpsi dan sisanya dihidrolisis lebih lanjut oleh lipase pankreas menghasilkan gliserol (Stryer,1966).

Asam-asam lemak yang dibebaskan sebagai hasil hidrolisis lipase pankreas ini diabsorpsi ke dalam epitel mukosa intestinum yang dikatalisis oleh asil-KoA dan diesterifikasikan kembali trigliserol (Gb.3.1). Sebagaimana banyak proses pemecahan dan sintesis seperti di atas beda sekali dengan proses glikolisis, glukoneogenesis, lipolisis dahulunya dianggap semata-mata sebagai

kebalikan oksidasi. Pada diet tinggi lemak sebagian besar asam lemaknya dalam tubuh berasal dari makanan. Sedangkan pada diet tinggi karbohidrat, sebagian dari kelebihan glukosa yang tidak diubah menjadi energi, disintesis menjadi asam lemak, di samping sebagian lagi yang diubah menjadi glikogen. Kelebihan glukosa ini mengakibatkan berjalan serangkaian mekanisme pengendalian yang disebabkan hasil dari asetil-KoA yang tidak dioksidasi dalam siklus TCA (lihat kembali kuliah siklus asam karboksilat), melainkan dipergunakan untuk sintesis asam lemak. (Murray, K., 2002).



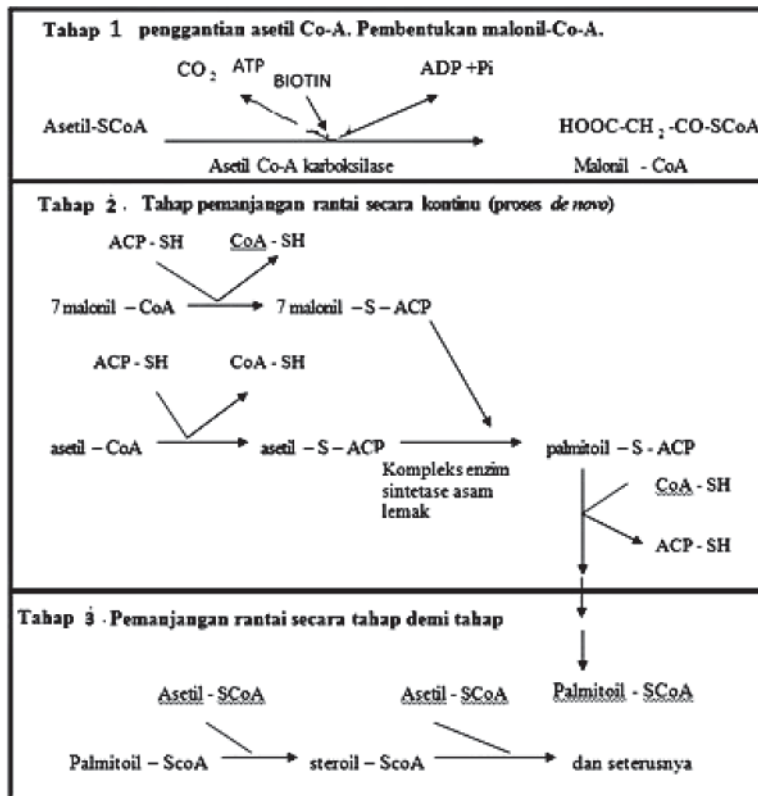
Gambar 3.1 :  
Absorpsi lipida pada tractus digestivus (Murray, K., 2000).

Selain itu, asam-asam lemak berasal dari diit terbentuk dari Asetil-KoA tersebut (Gambar 3.2). Ini juga dapat diubah menjadi asam-asam lemak yang lain dalam tubuh, dengan jalan pemanjangan rantai dan atau desaturasi (Gambar 3.3). Reaksi proses biosintesis asam lemak rantai panjang (desaturasi) meliputi:

1. Tahap terjadi ikatan gugus asetil-KoA dengan SH dari ACP yang terjadi pada salah satu anomernya. Berikutnya terjadi pengikatan gugus malonil KoA dengan gugus SH dari ACP pada anomer yang lain, sehingga terbentuk asetil-malonil-enzim.
2. Gugus asetil kemudian dipindahkan dari tempatnya semula dan berikatan dengan gugus metilen dari malonil yang terikat pada ACP, membentuk  $\beta$ -ketoasil enzim (dalam hal ini asetoasetil enzim). Dalam reaksi ini, malonil kehilangan 1 molekul  $\text{CO}_2$  sehingga kenyataannya di sini terjadi penambahan 2 atom C (3 atom C malonil minus 1 atom C dari  $\text{CO}_2$ ) pada asetil-KoA pemula. Reaksi dekarboksilasi ini bersifat eks-ergik.
3.  $\beta$ -ketoasil enzim mengalami reduksi oleh NADH menjadi D (-) hidrokasil enzim.
4.  $\beta$ -hidroksil enzim mengalami dehidratasi menjadi  $\alpha,\beta$ , unsaturated asil enzim.
5. Terjadi reduksi oleh NADPH membentuk asil enzim.

Setelah tahap ke-5 di atas gugus -SH yang kosong. Pada salah satu monomer (kehilangan gugus asetil pada tahap II), sekarang mengikat gugus malonil baru. Akan terlihat jelas bahwa sistem mitokondria untuk sintesis asam lemak yang meliputi beberapa modifikasi rangkaian  $\beta$ -oksidasi, hanya bertanggung jawab atas pemanjangan asam-asam lemak rantai sedang yang sudah ada, sedangkan sistem ekstrasitokondria yang aktif dan amat berbeda bertanggung-jawab atas sintesis lengkap palmitat dari sintesis lengkap palmitat dari asetil-KoA. Asetil-KoA untuk sintesis perpanjangan lemak menggunakan asetil-KoA karboksilase (biotin) (Murray, K., 2002).





Gambar 3.2:  
 Biosintesis malonil-KoA, Enz, asetil-KoA karboksilase.  
 ( Arthmis,P.Simopolos., 2002).

Reaksinya (pada gambar 3. 2 di atas) berlangsung dalam 2 tahap: (1) karboksilase biotin melibatkan ATP, (2) pengalihan karboksil kepada asetil-KoA membentuk malonil-KoA. Sistem yang aktif untuk pemanjangan rantai juga terdapat di dalam retikulum endoplasma hepar. (3) Palmitat So-A menjadi sterol K-So-A dengan masing-masing enzim untuk proses lanjut.

### 1. Sintesis De novo asam lemak (Lipogenesis yang terjadi di dalam tubuh)

Sintesis de novo adalah pembentukan asam lemak (palmitat) dari asetil KoA. Asetil-KoA ini berasal dari glikolisis (Embden-Meyerhof) dan dari katabolisme asam-asam amino. Sintesis de novo (Gb.3.4) terjadi terutama di dalam hati untuk kemudian sebagian besar diangkut dan disimpan dalam jaringan lemak dalam bentuk trigliserida (Murray, K., 2002).

Proses ini terjadi di sitosol, sedangkan asetil-KoA yang merupakan bahan dasarnya, terbentuk dari piruvat di dalam mitokondria. Asetil-KoA keluar dari mitokondria dengan jalan membentuk sitrat setelah bereaksi dengan oksaloasetat. Reaksi ini adalah sebagian dari siklus TCA. Sebagian dari sitrat tidak mengalami oksidasi lebih lanjut pada siklus TCA, tetapi dipindahkan keluar dari mitokondria oleh transporer-trikarboksilat yang terdapat pada membran dalam mitokondria. Reaksi ini adalah sebagian dari siklus TCA. Sebagian dari sitrat tidak mengalami oksidasi lebih lanjut pada siklus TCA, tetapi dipindahkan keluar dari mitokondria oleh transporer-trikarboksilat yang terdapat pada membran dalam mitokondria (Gunstone, F.D *et.al.*, 2002).

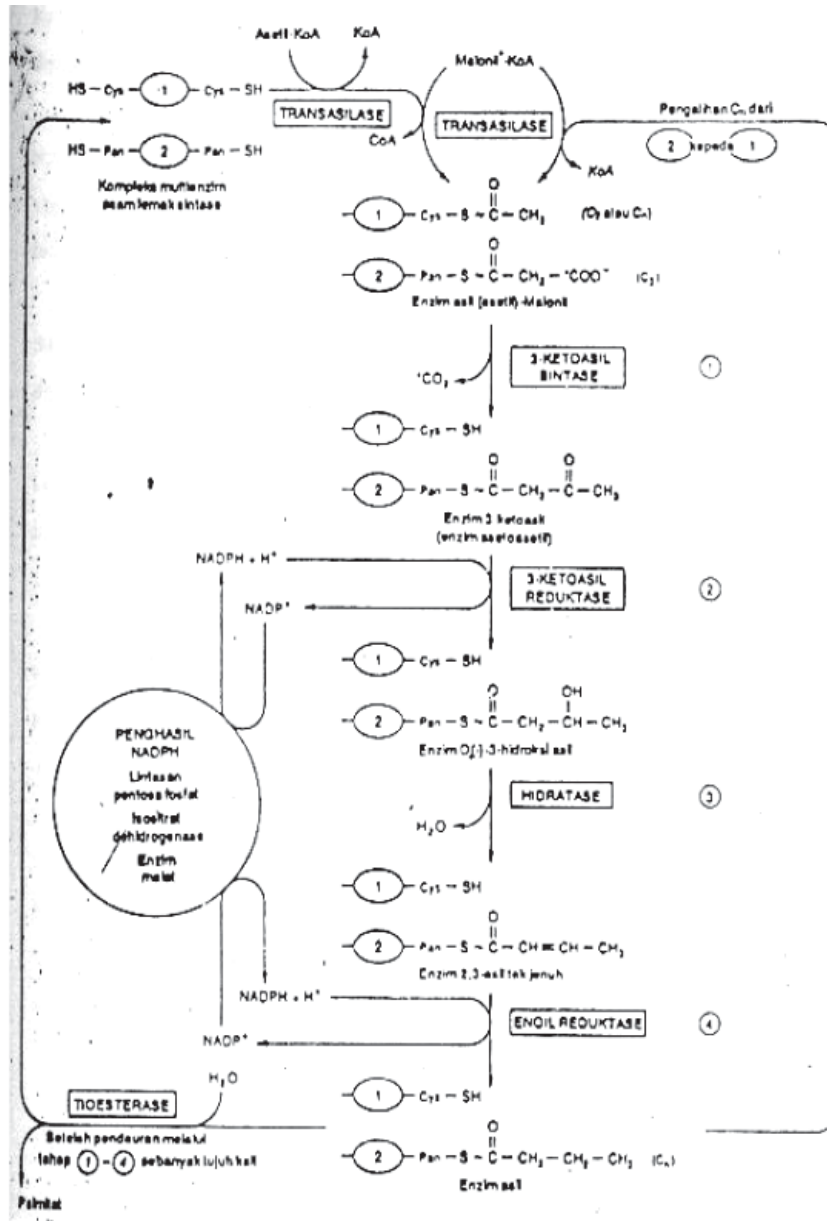
Pada sitosol, dengan adanya ATP dan koenzim A, sitrat dipecah oleh enzim ATP-sitrat liase, membebaskan kembali asetil-KoA dan oksaloasetat. Dengan demikian, asetil-KoA yang semula terbentuk dari piruvat dalam mitokondria dipindahkan ke sitosol untuk disintesis menjadi palmitat. Gambar.3.4. Oksaloasetat yang dibebaskan pada sitosol, dengan adanya NADH, membentuk malat. Malat kemudian oleh enzim malat menjadi piruvat dengan melepaskan hidrogen, yang ditangkap oleh NADP. NADPH yang terbentuk digunakan sebagai donor hidrogen pada sintesis de novo (Murray, K., 2002).

Piruvat yang terbentuk masuk kembali ke dalam mitokondria dan dengan dikatalisis enzim piruvat karboksilase, membentuk kembali oksaloasetat yang semula dipakai untuk membentuk sitrat. Perjalanan dari sitrat-oksaloasetat-malat-piruvat-oksaloasetat dan

membentuk kembali sitrat ini sebagai siklus sitrat-piruvat. Malat yang terbentuk, selain membentuk piruvat, juga dapat memasuki mitokondria dengan bantuan transporter dikarboksilat, yang kemudian masuk kesiklus TCA membentuk kembali oksaloasetat (Murray,K., 2002).

Selain asetil-KoA denovo juga memerlukan : NADH, yang diperoleh dari reaksi yang dikatalisis oleh enzim malat, dari HMP Shunt dan dari yang dikatalisis oleh enzim isositrat dehidrogenase; ATP dan CO<sub>2</sub> untuk sintesis malonil-KoA (Gb 3.2). CO<sub>2</sub> diperoleh dari bikarbonat HMP-shunt (lintasan heksosa monophospat) merupakan siklus pentosa phospat tidak menghasilkan ATP (jalur alternatif untuk oksidasi glukosa), tetapi mempunyai dua fungsi utama yaitu: (1) sebagai produksi NADPH atau digunakan sintesis reduktif seperti biosintesis asam lemak dan steroid (2) sebagai penghasil ribosa pada biosintesis nukleotida serta asam lemak. Lintasan ini bekerja aktif di dalam hati, jaringan adiposa, korteks adrenal, tiroid, eritrosit, testis, kelenjar mammae dari wanita yang menyusui, dan memiliki aktivitas yang rendah di dalam otot skelet (otot skelet mampu mensintesisribosa 5-phospat untuk sintesis nukleotida) (Qiu,X.,*et.al.* 2003).

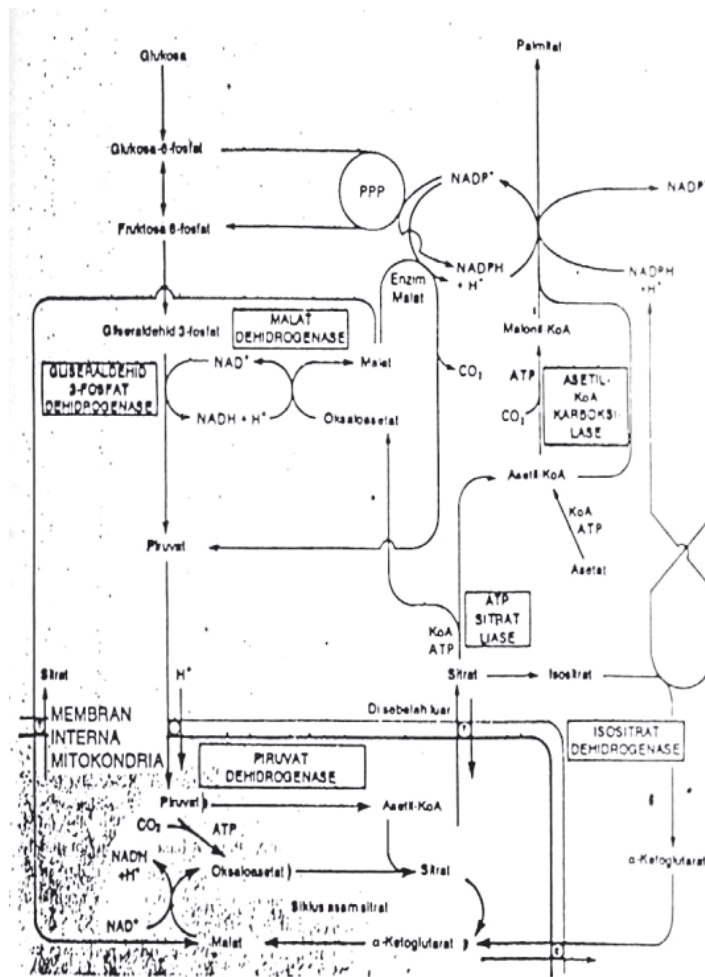
METABOLISME BIKIMIA



Gambar 3.3:  
Biosintesis asam lemak rantai panjang (Murray, K. 2002).

Proses sintesis denovo meliputi pembentukan malonil-KoA (Gb.3.2) dan sintesis palmitat dari asetil-KoA, di mana asetil-KoA berfungsi sebagai molekul pemula (“primer”) (Gb 3.5):

1. Pembentukan malonil-KoA.
2. Sintesis palmitat dari asetil-KoA.

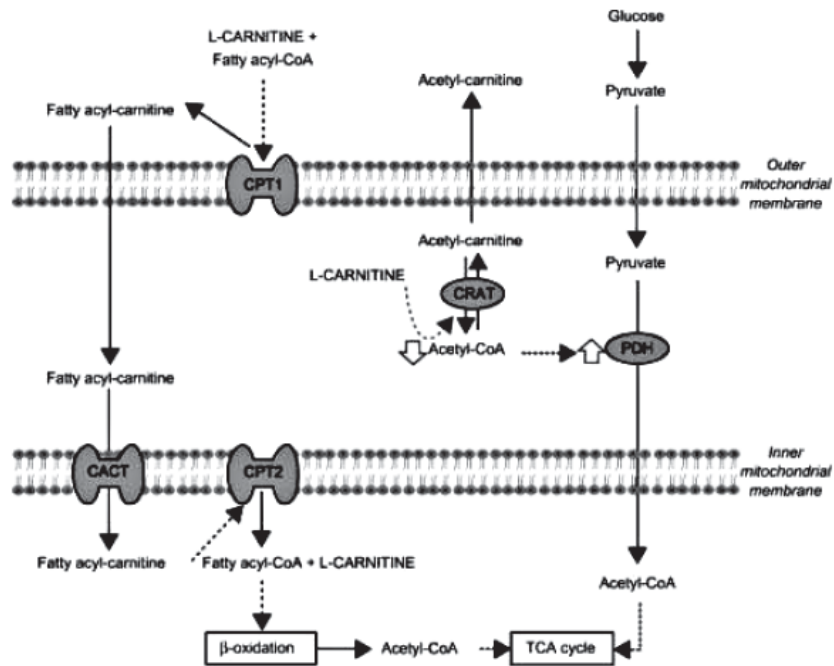


Gambar 3.4 :

Pengadaan asetil-KoA dan NADH untuk lipolisis.

Ppp, lintasan pentosa fosfat, T, pengangkut trikarboksilase pengangkutan  $\alpha$ -kettoglut (Murray. K., 2002).

METABOLISME BIKIMIA



Gambar 3.5:

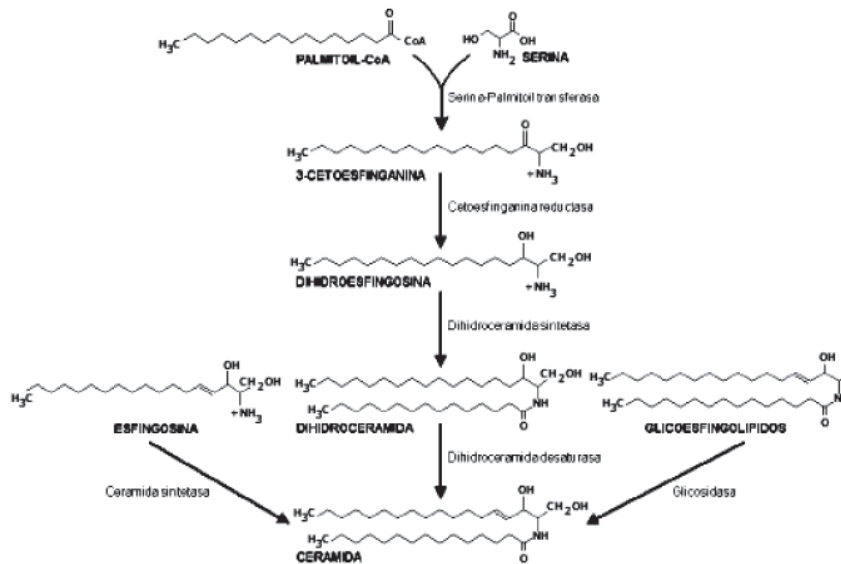
Sintesis Fatty Asil-karnitin untuk proses  $\beta$ -Oksidasi (Qiu,X., *et.al.*, 2003).

Urutan proses dari sintesis de novo ialah:

1. Pembentukan malonil-KoA.  
Malonil-KoA adalah senyawa yang diperlukan sebagai penambah 2-atom C pada sintesis de novo. Malonil-KoA disintesis dari asetil- KoA, yang mengalami karboksilasi dengan katalisis asetil-KoA karboksilase. Reaksi ini memerlukan energi yang diperoleh dari ATP.
2. Sintesis palmitat dari asetil-KoA.  
Di sini, asetil-KoA berfungsi sebagai "primer" untuk sintesis lemak. Keseluruhan reaksinya dikatalisis oleh sejumlah enzim yang bergabung dalam kompleks sintetase asam lemak. Komplek ini berupa dimer yang terdiri 2 monomer identik. Tiap monomernya tersusun atas rangkaian peptida

yang terdiri atas 7 aktivitas enzim yang di bagian ujungnya terdapat suatu protein pengikat gugus asil (Acyl Carrier Protein = ACP). (Murray,K., 2002).

Palmitat itu kemudian dapat diesterifikasi membentuk trigliserida atau fosfolipida atau kolesterol ester. Sebagian lagi membentuk asam lemak baru dengan pemanjangan rantai, desaturasi atau gabungan keduanya (kedua proses-proses ini palmitat harus diaktifkan terlebih dahulu, oleh enzim tiokinase, menjadi palmitil-KoA) (Gb.3.6).



Gambar 3.6 :

Proses yang dialami palmitat setelah biosintesis ( Glenn,G., 2004).

### Pengendaliannya lipogenesis

Asetil-KoA karboksilase, *rate limiting enzym* pada rangkaian reaksi lipogenesis, diaktifkan oleh sitrat. Bila banyak sitrat (merupakan bentuk transport asetil-KoA keluar dari mitokondria) terkumpul pada sitosol, maka proses lipogenesis berjalan aktif.

Asil-KoA rantai panjang (misalnya, palmitit-KoA) menghambat aktivitas asetil-KoA karboksilase sehingga bila banyak asil-KoA rantai panjang berada dalam sitosol (misalnya, bila mobilisasi asam lemak meningkat, lihat: lipolisis), lipogenesis terhambat. Selain dikendalikan melalui perubahan aktivitas asetil-KoA karboksilase, laju lipogenesis juga dipengaruhi oleh jumlah dari enzim-enzim yang berperan di dalamnya. Misalnya, diit tinggi karbohidrat dan pemberian insulin meningkatkan sintesis dari enzim-enzim: kompleks sintetase, enzim malat, dan ATP-sitrat liase.

( Glenn,G., 2004).

## II. Sistem Penpanjangan rantai

Tubuh memerlukan bermacam-macam asam lemak, dengan jumlah atom-C dan derajat kejenuhan yang berbeda-beda. Berbagai asam lemak ini selain diperoleh dari makanan yang disintesis di dalam tubuh sendiri dari asam palmitat yang dihasilkan sintesis de novo, atau dari asam-asam lemak yang lain (Murray,K., 2002).

### **Tubuh manusia memiliki 2 sistem untuk pemanjangan rantai asam lemak:**

#### (1) Sistem pemanjangan rantai pada mikrosom

Reaksinya mirip dengan sintesis de novo. Hanya saja di sini enzim-enzim tidak membentuk kompleks multi enzim. Karena itu, senyawa-senyawa antara yang terbentuk selama reaksi tidak terikat pada ATP, melainkan bersenyawa dengan koenzim-A. Seperti sintesis de novo, penambahan unit-unit dengan 2 atom berasal dari malonat dan donor hidrogen untuk reaksi reduksi adalah NADPH (Gambar 3.7).

Dengan sistem ini berbagai asam lemak dapat diubah menjadi asam-asam lemak yang lebih panjang. Semakin tidak jenuh suatu asam lemak, semakin mudah pula rantai asam lemak tersebut diperpanjang. Untuk asam lemak jenuh, umumnya yang dapat diperpanjang adalah asam-asam lemak dengan 16 atau

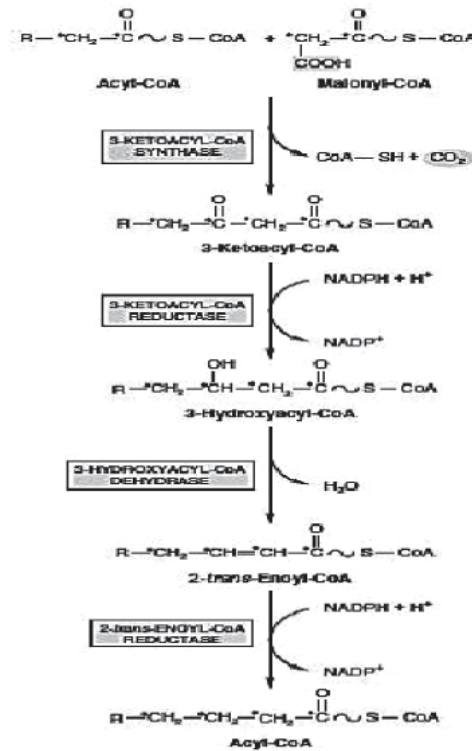


kurang atom C, sehingga hasil-hasil utamanya terutama adalah stearat (18: 0). Sedangkan asam lemak tak jenuh dengan 18 atau lebih atom C dapat diperpanjang, membentuk berbagai asam lemak dengan jumlah atom C maksimum sampai mencapai 26.

## 2. Sistem pemanjangan rantai mitokondria

Di samping lokasinya yang sama, reaksinya mirip dengan kebalikkan oksidasi- $\beta$ . Sebagian dari enzim-enzim yang berperan di dalamnya merupakan enzim-enzim dari proses oksidasi beta. Hanya saja di sini sebagai donor hidrogen dipakai NADPH (Gb.3.7). Untuk mereduksi senyawa  $\alpha,\beta$ -unsaturat asil-KoA dan NADH untuk mereduksi  $\beta$ -ketoasil-KoA (Gambar 3.8). Berbeda dengan sintesis *denovo* dan pemanjangan rantai pada mitokondria memakai asetil-KoA sebagai penambah 2 atom C. Karena lokasi enzim-enzim maupun reaksinya serupa dengan oksidasi beta, maka prosesnya harus diatur sedemikian rupa agar tidak terjadi bersamaan dengan oksidasi beta. Maka bila ratio NADH : NAD tinggi, seperti yang terjadi pada keadaan anaerobik, enzim-enzim dipakai untuk pemanjangan rantai. Sebaliknya, oksidasi beta terjadi bila ratio NAD: NADH rendah. Asam lemak diesterifikasi membentuk lipida penyusun mitokondria.

METABOLISME BIKIMIA



Gambar 3.7:  
Sistem mikrosom untuk pemanjangan rantai  
(Elongase)( Murray. K., 2002).

**Oksidasi-β Asam lemak**

Asam lemak yang berada dalam sitoplasma terlebih dahulu harus diaktifkan (sebagai asil-KoA) dengan jalan mereaksikannya Koenzim A, dengan bantuan katalisis enzim tiokinase (Gambar 3.9). Pirophospat yang terbentuk pada reaksi ini, selanjutnya dihidrolisis menjadi phospat anorganik. Hal ini menyebabkan keseimbangan reaksi mengarah pada terbentuknya asil-KoA (Murray,K., 2002).

Aktivitas asam lemak tersebut bukanlah suatu proses yang khas untuk oksidasi-saja. Pembentukan asil-KoA dengan dikatalisis

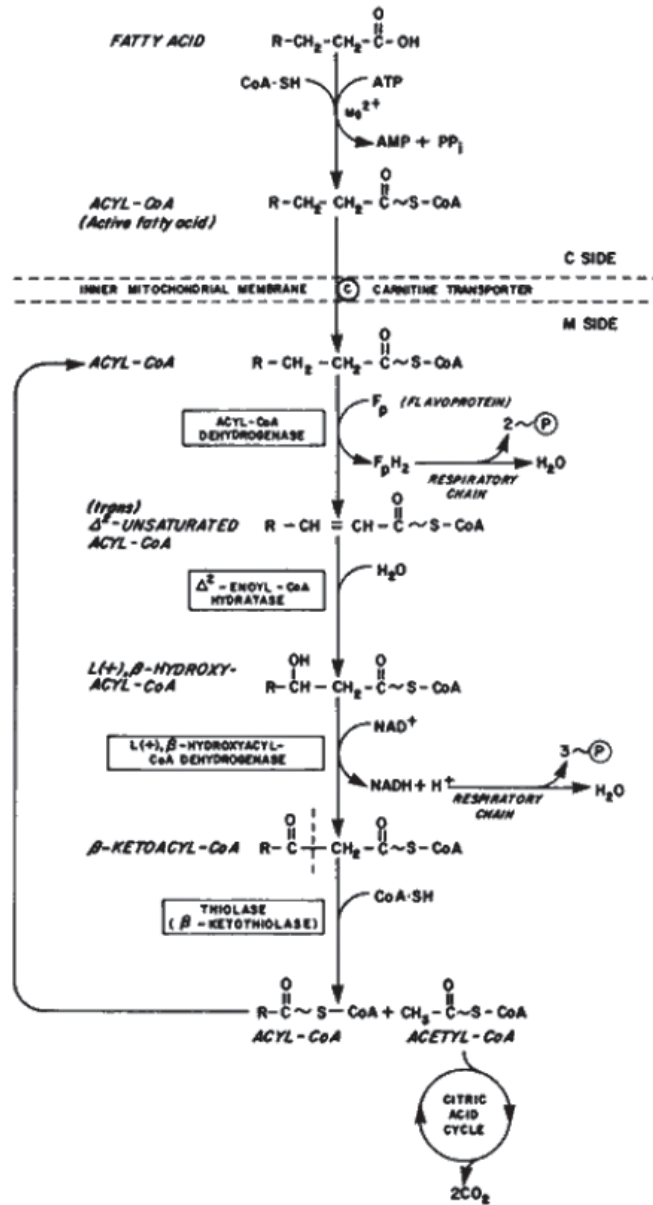
enzim tiokinase ini diperlukan pada semua reaksi biokimiawi yang menggunakan asam lemak, seperti pada sintesis TG dan pemanjangan rantai. Di dalam sel terdapat bermacam-macam tiokinase yang bekerja spesifik pada asam-asam lemak dengan panjang rantai yang berbeda (Murry, K., 2002).

Proses aktivasi asam lemak terjadi pada mikrosom dan permukaan luar mitokondria. Asil-KoA rantai panjang yang terbentuk tidak dapat menembus membran dalam mitokondria, sehingga harus ada mekanisme untuk memindahkan asil-KoA dari luar, masuk ke matriks mitokondria, tempat terjadinya tahap selanjutnya dari oksidasi- $\beta$  (Murry, K., 2002).

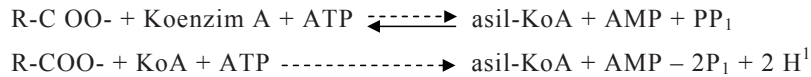
Pemindahan asil-KoA ini dilakukan oleh sistem transporter karnitin, yang terdiri atas enzim-enzim karnitin asil transferase I, Karnitin asil transferase II dan karnitin asil karnitin translokase (Gambar 3.10). Mula-mula asil-KoA rantai panjang bereaksi dengan karnitin, membentuk asil karnitin. Reaksi dikatalisis oleh karnitin asil transferase I yang terdapat pada permukaan luar membran dalam mitokondria. Koenzim A yang terlepas dapat digunakan untuk aktivasi asam lemak yang lain. Asil-karnitin yang terbentuk, berlainan dengan KoA semula, dapat menembus membran dalam mitokondria dengan bantuan enzim translokase yang terdapat pada membran mitokondria (Artemis, P. Simopoulos, *et.al.*, 2002).

Sesampainya pada permukaan dalam membran mitokondria, asil karnitin dengan katalisis asil transferase II, bereaksi dengan KoA. Dengan demikian, asil-KoA berpindah ke dalam matriks mitokondria. Karnitin yang dibebaskan berpindah kembali ke permukaan luar membran dalam, juga dengan bantuan enzim translokase Karnitin asil transferase I adalah "rate limiting enzyme" pada proses oksidasi beta, yang mengendalikan keseluruhan rangkaian reaksinya (Artemis, P. Simopoulos, *et.al.*, 2002).

METABOLISME BIKIMIA



Gambar 3.8:  
Oksidasi  $\beta$  asam lemak (Murray. K., 2002).



Gambar 3.9 :

Proses penguraian lengkap asam lemak yang memerlukan energi dari ATP dan koenzim A (dalam sitoplasma) (Murry, K., 2002).

Selanjutnya, pada matrik mitokondria ini terjadi dehidrogenasi pada atom C- $\alpha$  dan C- $\alpha$  asil-KoA (masing-masing kehilangan 1 atom H) membentuk  $\Delta^2$  unsaturated asil-KoA. Enzim yang mengkatalisis reaksi ini mengandung FAD sebagai gugus prostetik, yang menangkap 2 atom H yang dibebaskan dan melanjutkannya ke rantai respirasi, menghasilkan energi.  $\Delta^2$  unsaturated asil-KoA yang terjadi selanjutnya mengalami hidratisasi, membentuk L(+) $\beta$ -hidroksi asil KoA. Berikutnya terjadinya 2 dehidrogenasi lagi pada atom C-P membentuk keto asil-KoA. Reaksi ini dikatalisis oleh enzim yang mengumumkan NAD sebagai koenzim, yang bertindak sebagai akseptor hidrogen yang dilepaskan, yang melanjutkannya ke rantai respirasi (Artemis, P. Simopoulus., *et.al.*, 2002).

Akhirnya, terjadi reaksi 3 pembelahan tiolitik (pembelahan molekul yang disertai masuknya gugus sulfhidril-gugus sulfhidril, di sini adalah bagian dari KoA) pada molekul keto asil-KoA. Reaksi ini memerlukan KoA. Pembelahan terjadi pada ikatan antara atom C-a dan C-P, menghasilkan 1 molekul asetil-KoA dan 1 molekul asil-KoA yang terbentuk ini dapat masuk kembali kerangkaan reaksi pada tahap dehidrogenasi yang pertama dst. Siklus ini berlanjut sampai akhirnya asil-KoA semula habis dipecah menjadi molekul-molekul asetil-KoA. Asam lemak dengan jumlah atom C ganjil akan mengalami reaksi yang sama sampai akhirnya terbentuk propionil-KoA.

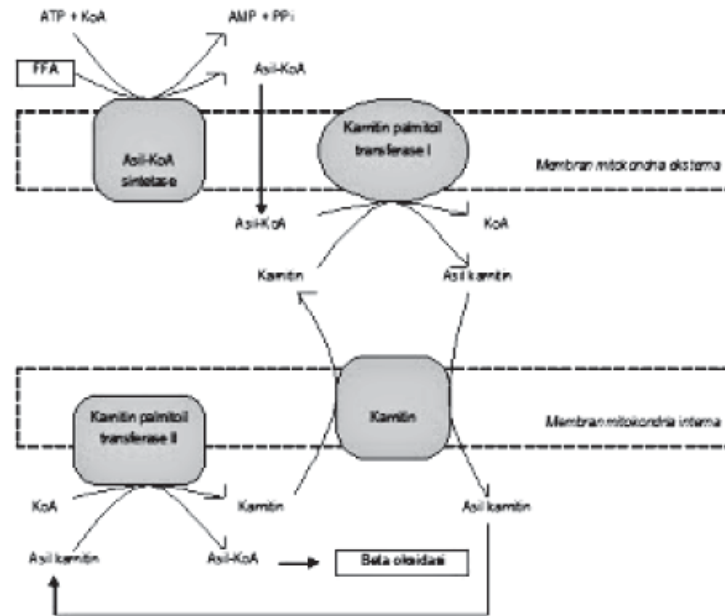
Asetil-KoA yang terbentuk akan mengalami oksidasi lebih lanjut dalam siklus TCA, menjadi CO<sub>2</sub> dan H<sub>2</sub>O. Pada keadaan-keadaan tersebut tidak semua asetil-KoA yang terbentuk pada

oksidasi- $\beta$  ini diteruskan ke siklus TCA. Sebagian dapat disintesis menjadi senyawa keton (Ketogenesis) (Murray, K., 2002).

Reaksi oksidasi- $\beta$  di bawah menghasilkan energi sebesar:

Kita misalkan asam palmitat ( $C_{15}H_{31}COOH$ ). Senyawa ini adalah asam lemak tak jenuh dengan rantai 16 atom C (16: 0). Oksidasi lengkap asam lemak ini pada rangkaian reaksi oksidasi beta memerlukan 7 siklus reaksi dan menghasilkan 8 molekul asetil-KoA; Untuk tiap siklus dihasilkan 5 molekul ATP (2 mol dari oksidasi  $FADH_2$  dan 3 mol dari oksidasi  $NADH + H'$  oleh rantai respirasi), sehingga 7 siklus di bawah akan menghasilkan 12 mol ATP. Dengan demikian, bila seluruh molekul asetil-KoA terbentuk dioksidasi dalam siklus TCA, akan terbentuk 96 mol ATP. Keseluruhannya pada oksidasi asam palmitat menjadi  $CO_2$  dan  $H_2O$  (oksidasi- $\beta$  + oksidasi dalam siklus TCA) menghasilkan  $35 + 96 = 131$  mol ATP. (=131 energi ikatan tinggi) Akan tetapi, aktivasi mula-mula membutuhkan 2 ikatan berenergi tinggi (1 mol ATP yang diubah menjadi 1 mol AMP). Jadi, netto dihasilkan  $131 - 2 = 129$  ikatan berenergi tinggi (setara dengan 129 mol ATP yang terbentuk ADP). Tiap ikatan berenergi tinggi setara dengan 7,6 kilo kalori sehingga netto dihasilkan  $129 \times 7,6 = 980$  kilo kalori. Percobaan oksidasi 1 molekul asam palmitat dalam kalorimeter menghasilkan 2340 kilokalori (Murray, K., 2002).

Pengendalian pada reaksi oksidasi- $\beta$  yang dikatalisis Karnitin asil-transferase (*rate limiting enzyme*), aktivitasnya dihambat oleh malonil-KoA. Dengan demikian, pada keadaan-keadaan di mana terjadi lipogenesis yang aktif, maka kadar malonil-KoA akan tinggi, oksidasi asam lemak terhambat. Sebaliknya, bila lipogenesis terhambat (oleh asil-KoA, lihat: reaksi lipogenesis), oksidasi- $\beta$  berjalan baik.



Gambar 3.10 :  
 Transporter asil-KoA melalui membran mitokondria(Glenn,G.,2004)

### III. Sintesis asam lemak tak jenuh (Desaturasi)

Dalam tubuh, asam lemak jenuh, selain diperoleh dari makanan, juga dapat disintesis dari asam lemak jenuh. Proses dikatalisis oleh serangkaian enzim yang dikenal sebagai sistem desaturasi asam lemak, yang terdapat pada mikrosom. Ikatan rangkap yang pertama selalu terbentuk di antara atom C-9 dan atom C-10. Pada mammalia sistem enzim desaturasi hanya bekerja pada asam-asam lemak dengan 16 atau atom C. Asam lemak monoenoat (= monounsaturated: asam lemak dengan 1 ikatan rangkap) tersebut selanjutnya dapat pula disintesis, dengan sistem enzim yang sama, menjadi asam lemak polienoat, dengan penambahan satu atau beberapa ikatan rangkap lagi. Ikatan rangkap kedua dan seterusnya tersebut, pada hewan selain terbentuk kearah

gugus karboksil, dengan jarak 3 atom C dari ikatan rangkap yang sebelumnya (pada tumbuh-tumbuhan, penambahan ikatan rangkap dapat terjadi ke arah gugus karboksil maupun ke arah atom C- $\omega$ ). Akibatnya, selalu terbentuk asam polienoat dengan pola sbb: CH<sub>3</sub> .....- C = C - C - C = C - ..... COOH. Ikatan rangkap yang terbentuk juga selalu dalam konfigurasi *cis* (Glenn, G., 2004).

Dengan kombinasi antara proses desaturasi dan pemanjangan rantai dapat terbentuk berbagai asam polienoat dengan panjang rantai yang berbeda-beda. Contoh: sistem nomenklatur (pemberian nama) asam-asam lemak. Asam-asam lemak dari suatu seri pada desaturasi dan pemanjangan rantai selalu menghasilkan asam-asam lemak dari seri yang sama. Sebaliknya, asam-asam lemak dari seri yang satu tidak dapat berubah menjadi asam-asam lemak dari seri yang lain (Murry, K., 2002).

Karena mamalia hanya dapat mensintesis asam lemak jenuh dengan jumlah atom C > 16, dan karena ikatan-ikatan rangkap berikutnya selalu terbentuk ke arah gugus karboksil, maka mamalia tidak dapat mensintesis asam-asam lemak dari seri  $\omega < 7$  (Murry, K., 2002).

### **Asam-asam Lemak Esensial**

Beberapa asam lemak polienoat yang tak dapat disintesis dalam tubuh ternyata diperlukan oleh tubuh dan kekurangan asam-asam lemak tersebut dalam makanan dapat menimbulkan gejala-gejala defisiensi. Oleh karena itu, asam-asam lemak tersebut disebut sebagai asam-asam lemak esensial. Asam-asam lemak tersebut adalah asam lemak linoleat (18:2  $\omega$ -6), yang diperlukan tubuh untuk bahan bakar sintesis prostaglandin, untuk memelihara fungsi reproduksi yang normal, dan untuk menyusun membran sel dan lipoprotein (asam-asam lemak esensial ini diesterifikasi pada lipida-lipida penyusun membran sel dan lipoprotein).

Defisiensi dari asam-asam lemak esensial ditandai dengan dermatitis dan gangguan transport lipida dalam darah. Pada binatang juga dengan ditandai adanya gangguan pertumbuhan,



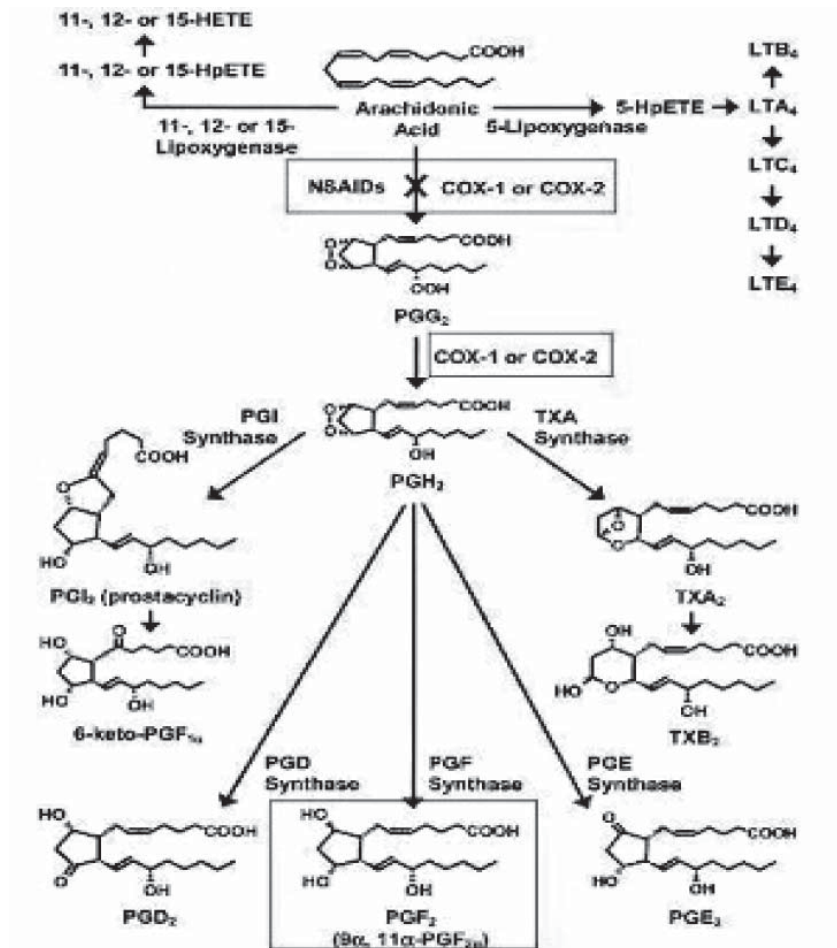
gangguan reproduksi dan rendahnya daya tahan terhadap stres. Kekurangan asam lemak esensial dapat pula menyebabkan terjadinya perlemakan hati (Albert, Lehninger, 2000).

Asam-asam lemak esensial adalah merupakan asam-asam lemak polienoat. Pada defisiensi asam lemak esensial, tubuh berusaha mengkompensasi kebutuhannya akan asam lemak tersebut, dengan jalan mensintesis sendiri asam-asam lemak polienoat. Misalnya, pada defisiensi linoleat, asam palmitat, melalui beberapa kali pemanjangan rantai dan desaturasi, akan membentuk  $\omega$ -9 eicosatrienoat (20:3  $\omega$ -9). Peningkatan kadar  $\omega$ -9 eicosatrienoat ini dalam darah adalah tanda yang dini dari defisiensi asam lemak esensial (Albert, Lehninger., 2000).

### **Prostaglandin**

Prostaglandin adalah golongan senyawa derivat asam polienoat yang mengalami siklisasi, yang memiliki sifat-sifat mirip hormon. Golongan senyawa ini sangatlah poten, dengan kadar yang sangat kecil saja telah dapat menunjukkan efeknya. Sampai saat ini ditemukan 14 prostaglandin, yang masing-masing dapat menunjukkan efeknya sendiri-sendiri pada berbagai fungsi faali tubuh, yang kadang-kadang saling bertentangan satu dengan yang lain. Akan tetapi, pada umumnya prostaglandin mempengaruhi kontraktilitas otot polos (Glenn, Groston, 2004).

Penggunaan medisnya, antara lain adalah untuk abortus (terapeutik), induksi persalinan, kontrasepsi, pengobatan tekanan darah tinggi, pengobatan serangan asthma bronchiole dll. Dalam garis besarnya ada 3 seri prostaglandin, yakni Seri PG1 (mis. PGE1 dan PGF1) yang disintesis linoleat, PG2 (mis. PGE2 dan PGF2) yang disintesis oleh arakhidonat dan PG3 (mis PGE3 dan PGF3) derivatnya linolenat (Gb. 3.11).



Gambar 3.11:

Tiga jalur prostaglandin (eikosapentaenoat) dari jalur siklooksigenase (Glenn, Groston, 2004).

Tromboksan (thromboxane) adalah senyawa mirip prostaglandin, yang juga disintesis dari asam lemak polienoat. Senyawa ini banyak didapatkan pada platelet dan berperan penting dalam proses pembekuan darah karena membantu agregasi platelet

### **Sintesis Triasilgliserol (TG) dan Phosfolipid**

Di dalam tubuh Triasilgliserol (TG) disintesis untuk disimpan (pada jaringan lemak), atau untuk ditransport dalam lipoprotein (dalam epitel mukosa usus dan dalam parenchym hati), atau untuk dikeluarkan dalam air susu (pada glanula mamma bila keadaan laktasi). Selain itu, dalam jumlah kecil, TG juga disintesis pada otot dan ginjal).

Sintesis phosfolipid terjadi pula pada hati dan usus untuk menyusun lipoprotein plasma, dan pada jaringan-jaringan tubuh yang lain, untuk dipergunakan sebagai penyusun membran sel pada jaringan-jaringan yang bersangkutan.

Struktur phosfolipid mirip dengan TG, yang merupakan ester asam lemak dari gliserol. Sintesis dari kedua golongan ini pun serupa satu dengan lain, di mana jalur metabolisme yang dipergunakan sebagian sama dengan gambar 3.12 pada halaman berikut. Dalam proses sintesisnya, gliserol maupun asam-asam lemak harus diaktifkan terlebih dahulu, masing-masing menjadi gliserol-3-phospat dan asil-KoA. Dengan demikian, bahan dasar langsung yang diperlukan untuk sintesis TG dan phosfolipid adalah gliserol-3-phospat dan asil-KoA. Di samping itu, sintesis phosfolipid juga membutuhkan suatu amino alkohol (cholin, etanolamin, serin) atau inositol (Murry, K., 2002).

### **Sintesis triasilgliserol/Trigliserida (TG)**

Gliserol-3-phospat terutama berasal dari glikolisis. Sebagian dari dihidroksinaseton-phospat (DHAP) yang terjadi pada glikolisis yang dikatalisis oleh gliserol-3-phospat-dehidrogenase, dengan adanya NADH, kemudian diubah menjadi gliserol-3-phospat. Selain itu, pada jaringan-jaringan yang memiliki banyak enzim gliserolkinase, seperti hati, dan usus serta ginjal. Gliserol-3-phospat dapat dibentuk dengan jalan fosforilasi gliserol secara langsung (Lihat Gambar 3.12: Absorpsi TG pada tractus digestivus) oleh ATP (Murry, K., 2002).

METABOLISME BOKIMIA

Asil-KoA diperoleh dari asam lemak yang diabsorpsi dari lumen usus (dalam sel epitel usus), dari hidrolisis TG yang terdapat di dalam lipoprotein, oleh LPL (enzim yang terdapat pada jaringan lemak) dan dari hasil sintesis dalam tubuh (hati, gl. mamma, ginjal dsb). Aktivitas asam lemak oleh tiokinase ini juga memerlukan ATP.



Gambar 3.12 :  
Biosintesis triasilgliserol dan phospolipid ( Murray, K., 2002).

Gliserol-3-phospat selanjutnya mengalami dua kali asilasi membentuk 1,2 diasilgliseol-phospat (Gb.3.12). Kemudian senyawa ini dihidrolisis, membebaskan gugus phospat, membentuk 1,2-diasigliserol, Diasigliserol mengalami sekali lagi asilasi menjadi trigliserida (TG).

Selain menggunakan gliserol-3-phospat, tubuh dapat pula mensintesis TG langsung dari dihidroksiasetonphospal (DHAP). DHAP ini mengalami asilasi menjadi 1-asilgliserol-3-phospat. Jalur sintesis langsung dari DHAP ini masih belum jelas peranannya bagi keseluruhan sintesis TG dalam tubuh (Murray,K., 2002).

Pada sel epitel usus, selain sintesis dari gliserol-3-phospat (yang berasal dari gliserol dan glikolisis). TG juga disintesis langsung dari 70 % 2-monoasil gliserol. Bahkan, jalur ini memegang peran utama dalam absorpsi pada tractus digestivus (lihat kembali absorpsi TG pada tretus digestivus). Dengan adanya enzim monoasil gliserol asiltransfease, 2-monoasil gliserol yang diabsorpsi dari lumen usus diasilasi menjadi 1,2 diasilgliserol. Satu kali asilasi lagi pada senyawa ini akhirnya menghasilkan trigliserida (TG/triasilgliserol) (Murray, K., 2002).

### **Sintesis phosfolipid**

Tahap-tahap awal sintesis phosfolipid adalah sama dengan tahap awal sintesis trigliserida (TG). Sedangkan tahap-tahap akhirnya berbeda karena untuk membentuk phosfolipid gugus aminoalkohol-phospat harus diikatkan pada kerangka gliserol. Beberapa macam phosfolipid disintesis dengan cara yang agak berbeda:

(1) Sintesis phospotidil cholin dan phospotidil etanolamin

Untuk dapat berikatan dengan gliserol, cholin atau etanolamin harus dia- Aktifkan terlebih dahulu. Aktivasi pertama kali dilakukan oleh ATP membentuk phospochohin atau phospoetanolamin. Aktivasi kedua menggunakan CTP, menghasilkan CDP cholin atau CDP etanolamin. Kedua senyawa ini dapat bereaksi dengan 1,2 diasilgliserol membentuk phospotidil cholin (lesitin) atau phospotidil etanolamin.

Selain melalui jalur di atas, phospotidil etanolamin dapat pula dibentuk dengan jalan karboksilasi phospotidil serin.

Sedangkan fosfatidilcholin juga dapat dibentuk melalui fosfatidiletanolamin.

(2) Sintesis fosfatidil inositol dan fosfatidil serin

Berlainan dengan sintesis fosfatidil cholin, pada fosfatidil inositol dan fosfatidil serin yang diaktifkan bukan inositol ataupun serin, melainkan kerangka gliserolnya, yakni fosfatidat (1,2 diasilgliserol fosfat). Aktivasi dilakukan dengan CDP-diasilgliserol. Kemudian inositol (serin) yang diaktifkan bukan inositol ataupun serin, melainkan kerangka gliserolnya, yakni fosfatidat (1,2 diasilgliserol fosfat). Aktivasi dilakukan dengan CTP membentuk CDP-diasilgliserol. Kemudian inositol atau serin langsung berikatan dengan senyawa ini membentuk senyawa-senyawa yang bersangkutan. Fosfatidilserin juga dapat dibentuk dengan pemindahan serin menggantikan etanolamin yang terdapat pada fosfatidiletanolamin.

Pada sintesis TG dan fosfolipida, atom  $C_1$  dari kerangka gliserolnya mengikat asam lemak jenuh, atom  $C_2$  membentuk ikatan ester dengan asam lemak tak jenuh, sedangkan atom  $C_3$  (pada TG) dapat terisi oleh asam lemak jenuh maupun tak jenuh (Murray, K., 2002).

### Metabolisme Jaringan Lemak

Jaringan lemak yang terdiri atas sel-sel adiposit, mempunyai peranan khusus dalam metabolisme lipida, yakni menyimpan TG sebagai bahan bakar cadangan yang sewaktu-waktu dapat diubah menjadi energi pada saat-saat dibutuhkan. Di samping itu, jaringan lemak juga berperan penting dalam mengatur metabolisme hati dan jaringan ekstrahepatik.

Trigliserida (TG) disimpan dalam jaringan lemak disintesis dari asil-KoA yang diaktivasi dari asam-asam lemak. Asam-asam lemak ini berasal dari asam lemak dalam TG yang disintesis di hati dan diangkut dalam VLDL, dan dari hasil lipogenesis dalam jaringan lemak.

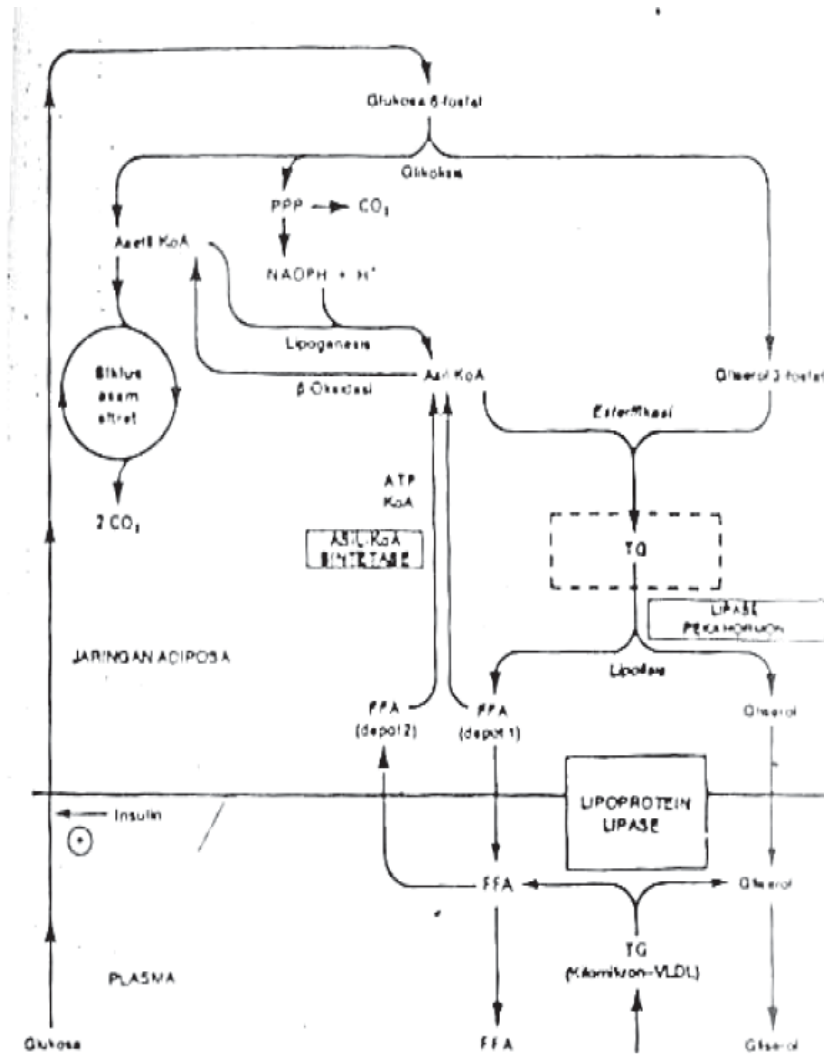
Gliserol-3-phospat yang akan diesterifikasi dengan asam lemak tersebut, dalam jaringan lemak hanya berasal dari glikolisis, karena jumlah/aktivitas gliserokinas disini sangat rendah (bandingkan dengan sintesis TG dihati, usus dan ginjal) (Murray, K., 2002).

Dalam jaringan lemak TG tersimpan secara statik, akan tetapi senantiasa mengalami lipolisis disamping esterifikasi. Jadi, selalu ada reaksi dua arah (Gb 3.13).

Lipolisis menghasilkan asam lemak dan gliserol Asam lemak ini diaktifkan dan diesterifikasi kembali niembentuk TO. Jadi, semacam siklus esterifikasi-lipolisis bagi asam-asam lemak ini. Gliserol yang terbentuk sebagai hasil lipolisis tidak dapat digunakan secara berarti di jaringan lemak, karena rendahnya kadar gliserokinase. Senyawa ini kemudian berdifusi kesirkulasi untuk diambil oleh jaringan-jaringan yang mempunyai gliserokinase, terutama di hati, untuk dipergunakan lebih lanjut (Murray, K., 2002).

Bila proses esterifikasi melebihi lipolisis, maka TG menumpuk pada jaringan lemak dan orang menjadi gemuk. Sebaliknya, pada keadaan-keadaan tertentu lipolisis dapat lebih besar daripada esterifikasi. Dalam keadaan ini, asam lemak yang terbentuk sebagai hasil lipolisis sebagian tidak dapat diesterifikasi kembali, karena esterifikasi di sini tidak dapat mengimbangi laju lipolisis. Akibatnya, asam lemak bebas menumpuk dalam jaringan lemak dan segera berdifusi ke sirkulasi, menyebabkan meningkatnya kadar asam lemak dalam darah. Peristiwa keluarnya asam lemak dari jaringan lemak ini disebut mobilisasi asam lemak (Murray, K., 2002).

METABOLISME BIKIMIA



Gambar 3.13 :  
Metabolisme pada jaringan adiposa (Murray, K., 2002).

Contoh keadaan mobilisasi asam lemak adalah bila dalam keadaan puasa (kelaparan), kadar glukosa darah menurun, hal ini menyebabkan berkurangnya sekresi insulin oleh pankreas. Sebaliknya, sekresi glukagon meningkat. Berkurangnya kadar



glukosa dan insulin dalam darah mengakibatkan turunnya jumlah glukosa yang masuk ke dalam adiposit, hingga menurunkan pembentukan gliserol-3-phospat (Murray, K., 2002).

Rendahnya jumlah gliserol-3-phospat dan insulin dalam adiposit menyebabkan berkurangnya esterifikasi. Kadar insulin yang rendah tersebut juga menyebabkan berkurangnya hambatan terhadap aktivitas hormon-sensitivelipase, mengakibatkan meningkatnya lipolisis. Kadar glukagon yang tinggi pada keadaan ini juga meningkatkan lipolisis, karena memacu aktivasi hormon-sensitive-lipase. Semua hal di atas akhirnya mengakibatkan meningkatnya asam lemak bebas dalam adiposit, yang kemudian dimobilisasi kesirkulasi (Murry, K., 2002).

Asam-asam lemak yang bertambah dalam darah tersebut diangkut sebagai kompleks asam lemak-albumin dan diambil oleh hati maupun jaringan-jaringan ekstrahepatik (misalnya otot). Asam lemak yang masuk ke hati dan jaringan-jaringan ekstrahepatik tersebut sangat mempengaruhi metabolisme jaringan-jaringan yang bersangkutan (lihat: ketosis, hubungan antara metabolisme lipida, metabolisme karbohidrat dan metabolisme protein). Dengan demikian, metabolisme jaringan lemak secara langsung mempengaruhi metabolisme jaringan-jaringan tubuh yang lain. Semua faktor yang mempengaruhi keseimbangan antara proses esterifikasi dengan proses lipolisis, akan mempengaruhi pula kadar asam lemak dalam darah yang pada akhirnya akan mempengaruhi metabolisme jaringan-jaringan lemak (Gunstone, F.D Harwood, 2002).

### **Faktor-faktor yang mempengaruhi keseimbangan antara proses esterifikasi dan proses lipolisis (keterangan Gb.3.13)**

Esterifikasi dipengaruhi oleh glukosa dan insulin: dengan jalan pemberian glukosa akan merangsang sekresi insulin oleh pankreas. Insulin disekresi ini selanjutnya memacu masuknya glukosa ke dalam jaringan lemak. Di dalam jaringan lemak glukosa yang masuk, setelah diubah menjadi glukosa-6-phospat,

dapat mengalami glikolisis dan diikuti oleh oksidasi dalam siklus TCA, Atau mengalami oksidasi dalam HMP shunt; Atau disintesis menjadi gliserol-3-phospsl, yang selanjutnya dipakai untuk esterifikasi (Murray, K., 2002).

Akibat pemberian glukosa dan peningkatan insulin, terjadi peningkatan jumlah glukosa dalam jaringan lemak, yang selanjutnya menyebabkan bertambahnya pembentukan ghserol-3-phospat. Meningkatnya jumlah bahan dasar untuk esterifikasi ini menyebabkan peningkatan proses esterifikasi enzim gliserol-3-phospat asil transferase (Lihat gambar 3.12: biosintesis triasilgliserol dan lipid), sehingga dengan cara ini juga memacu proses esterifikasi (Murray, K., 2002).

Faktor-faktor yang mempengaruhi lipolisis adalah Trigliserida yang berubah menjadi gliserol dan asam-asam lemak yang dikatalisis oleh tiga enzim lipase. Yang terpenting adalah hormon-sensitive-lipase, yang merupakan rate limiting enzyme. Enzim ini mengkatalisis hidrolisis TG menjadi diasilgliserol. Terdapat 2 bentuk hormon-sensitif menjadi aktif dilakukan dengan cara phoporilasi dengan ATP, yang dikatalisis enzim adenilat siklase. Setelah disintesis, AMP siklik didegradasi kembali oleh enzim phospodiesterase menjadi 5 AMP (Gb. 3.14) (Murray, K., 2002).

Semua faktor yang menyebabkan meningkatnya kadar AMP siklik dalam jaringan lemak, akan mengaktifkan protein kinase sehingga mengakibatkan diaktifkannya hormone-sensitive lipase, dan dengan demikian meningkatkan proses lipolisis. Kadar AMP siklik meningkat bila aktivitas adenilat siklase meningkat dan/atau bila aktivitas phospodieterase menurun (Murray, K., 2002).

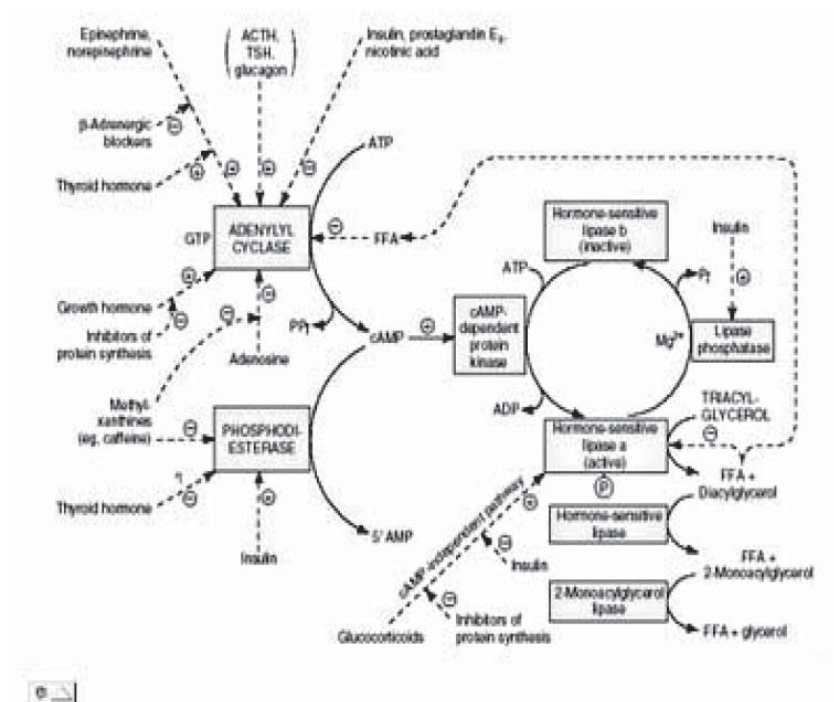
Insulin menghambat aktivitas adenilat siklase dan mengaktifkan phospodieterase. Akibatnya, insulin menghambat lipolisis.

Hormon-hormon ACTH (Adrenokortitropik hormon), TSH (hormon perangsang tiroid), glukagon, epinefrin, norepinefrin dan

growth hormone mengaktifkan adenilat siklase, memacu lipolisis (Murray, K., 2002).

Hormon tiroid dan hormon glukokortikoid mengaktifkan adenilat siklase secara tak langsung, dengan jalan memodulasi aktivasi oleh hormon-hormon lain, seperti epinefrin dan norepinefrin. Di samping itu, hormon tiroid merangsang lipolisis dengan jalan menghambat aktivitas phosphodiesterase (Murray, K., 2002).

Ada beberapa senyawa bukan hormon yang dapat mempengaruhi lipolisis, misalnya asam nikotinat dan prostaglandin E<sub>2</sub>, yang menghambat aktivitas adenilat siklase, sedangkan caffein merangsang lipolisis dengan menghambat phosphodiesterase.



Gambar 3.14: Pengendalian lipolisis jaringan adiposa (Murray, K., 2002).

Perhatikan aliran rangkaian reaksi pada gambar 3.14 menghasilkan amplikasi pada setiap tahap. Stimulasi lipolitik “dimatikan” oleh:

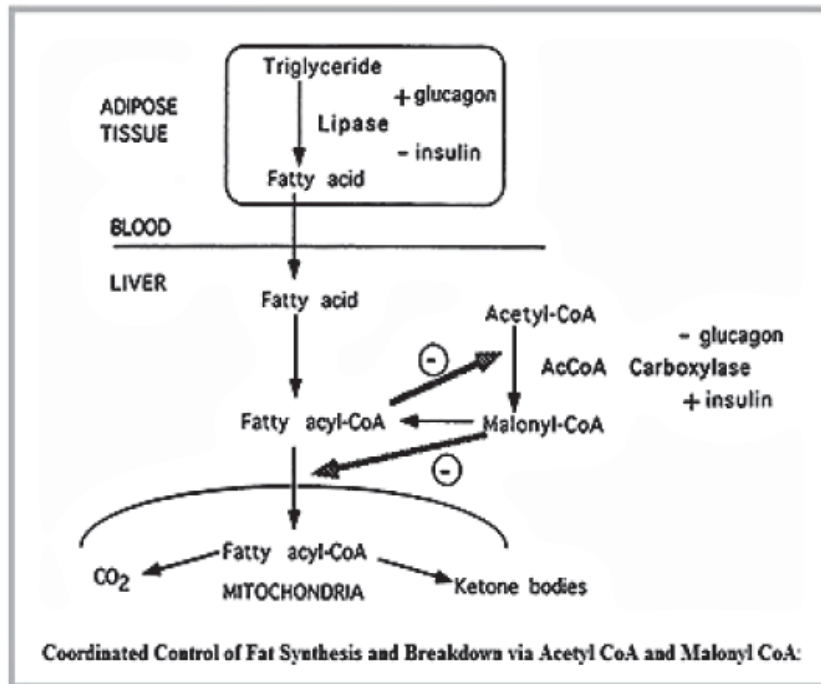
- (1) pengeluaran hormon perangsang;
- (2) kerja enzim fosfatase;
- (3) penghambatan lipase dan adenilat siklase oleh konsentrasi asam lemak bebas yang tinggi;
- (4) penghambatan adenilat siklase oleh adenosin; dan (5) Pengeluaran cAMP oleh kerja enzim fosfodiesterase.

### **Metabolisme Lipida dalam Hati**

Metabolisme lipida dalam tubuh, hati memegang peranan yang penting sebab di dalam organ ini terjadi proses sintesis TG, fosfolipid, kolesterol, dan lipoprotein. Juga, di sini terjadi oksidasi  $\beta$  yang aktif, menghasilkan energi bagi keperluan berbagai proses metabolisme. Di samping itu, hati masih memiliki peranan yang unik dalam metabolisme lipida, yakni kemampuannya membentuk senyawa-senyawa keton (ketone bodies), yang merupakan sumber energi bagi berbagai organ tubuh. Pada keadaan-keadaan tertentu (Murray, K., 2002).

Asam lemak yang banyak disintesis di hati kemudian diesterifikasi menjadi TG, fosfolipid dan kolesterol ester. Ketiga senyawa ini bersama-sama dengan apoprotein selanjutnya membentuk VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) untuk ditransport ke jaringan ekstrahepatik, di mana asam lemak dalam TG dibebaskan dan dioksidasi, lalu ke jaringan lemak, di sini asam lemak yang dibebaskan dari TG tsb, diesterifikasi kembali. Dengan demikian, hati menghasilkan asam-asam lemak untuk dipakai sebagai sumber energi bagi jaringan-jaringan tubuh/disimpan di jaringan lemak.

Selain VLDL, Lipoprotein lain yang dibentuk oleh hati adalah HDL (*High Density Lipoprotein*) yang berfungsi membantu metabolisme kilomikron dan VLDL (Murray, K., 2002).



Gambar 3.15 :  
Pengaturan oksidasi asam lemak rantai panjang dalam hati  
(Murray, K., 2002).

### Ketogenesis

Selain disintesis sendiri, asam-asam lemak dalam hati juga diperoleh dan proses mobilisasi dari jaringan lemak. Asam-asam lemak yang masuk ke hati ini, di dalam hati dapat mengalami beberapa kemungkinan (gb.3.15 di atas). Sebagian akan diesterifikasi sebagian lagi mengalami oksidasi - $\beta$  menghasilkan asetil-KoA (energi). Asetil KoA yang terbentuk dioksidasi lebih lanjut dalam siklus TCA. Akan tetapi, pada hati, sebagian asetil-KoA juga dapat membentuk senyawa-senyawa keton. Besarnya bagian asam lemak yang diesterifikasi dan alternatifnya, yang juga mengalami oksidasi- $\beta$ , ternyata ditentukan oleh laju proses oksidasi- $\beta$  (Murray, K., 2002).

Bila karbohidrat (dan insulin) cukup sama-sama lemak dalam hati terutama diesterifikasi dan hanya sedikit saja yang mengalami oksidasi- $\beta$ . Hal ini karena pada keadaan ini mobilisasi asam lemak dari jaringan lemak hanya sedikit. Maka, asam lemak yang masuk ke dalam hati pun sedikit. Dengan demikian, jumlah asil-KoA (rantai panjang) juga sedikit, sehingga hambatan terhadap aktivitas asetil-KoA karboksilase hanya sedikit/kecil lihat kuliah metabolisme jaringan lemak dan pengendalian lipogenesis. Akibatnya, lipogenesis berjalan baik. Juga, kadar insulin yang tinggi pada keadaan ini memacu lipogenesis, karena mengaktifkan asetil-KoA karboksilase (Murray, K., 2002).

Aktifnya lipogenesis ini menyebabkan peningkatan kadar malonil-KoA, yang merupakan senyawa antara dalam jalur metabolisme ini. Kadar malonil-KoA yang tinggi tersebut menghambat karnitin asil transferase I, sehingga oksidasi - $\beta$  terhambat (lihat kuliah tentang pengendalian oksidasi- $\beta$ ). Akibatnya, asam-asam lemak yang berasal dari mobilisasi (walaupun hanya sedikit), dalam keadaan ini, sebagian besar diesterifikasi. Sisanya mengalami oksidasi beta, dilanjutkan kemudian ke siklus TCA, disamping sebagian kecil yang dibentuk menjadi senyawa-senyawa keton (Murray, K., 2002).

Semakin banyak asam lemak yang masuk ke hati dari sirkulasi, maka semakin banyak pula yang masuk ke jalur oksidasi beta, menambah jumlah asetil-KoA yang terbentuk. Asetil-KoA yang membentuk senyawa-senyawa keton juga bertambah, semakin mengurangi bagian yang dioksidasi dalam siklus TCA. Keseimbangan antara bagian asetil-KoA yang membentuk senyawa-senyawa keton dengan bagian yang masuk ke siklus TCA ini dikendalikan oleh tersedianya ADP, pembentuk ATP, dalam rantai respirasi. Jumlah ATP yang dihasilkan pada oksidasi- $\beta$  suatu asam lemak yang diikuti oleh oksidasi asetil-KoA dalam siklus TCA, adalah jauh lebih besar daripada jumlah ATP yang dihasilkan apabila asetil-KoA tidak masuk dalam siklus TCA (Murray, K., 2002).

Dengan membentuk senyawa-senyawa keton, asam-asam lemak yang masuk ke hati dalam jumlah besar tersebut, dengan diatur oleh terbatasnya jumlah ADP, tidak membentuk ATP dalam jumlah berlebihan. Dengan demikian, pembentukan energi yang mubazir dapat dihindari.

Selain itu, kecenderungan pembentukan senyawa-senyawa keton melebihi oksidasi asetil-KoA dalam siklus TCA, pada keadaan-keadaan tersebut, juga diduga disebabkan dihambatnya enzim sitrat sintase oleh asil-KoA rantai panjang, sehingga siklus TCA tidak berjalan lancar. Juga berkurangnya oksaloasetat, akibat tingginya ratio NADH/NAD dan karena dipakai untuk glukoneogenesis, pada keadaan-keadaan di atas, menyebabkan siklus TCA terhambat (Albert Lehninger., 2000).

Senyawa-senyawa keton yang terbentuk kemudian berdifusi kesirkulasi dan diambil oleh beberapa jaringan ekstrahepatik (otot, otak, otot jantung dsb), untuk dioksidasi menghasilkan energi. Dengan demikian, sebagian energi potensial dari asam-asam lemak yang dihemat dihati (karena hanya dioksidasi sampai asetil-KoA tanpa diikuti oksidasi dalam siklus TCA), dibebaskan pada jaringan-jaringan ekstrahepatik, untuk memenuhi kebutuhan energi jaringan-jaringan tersebut.

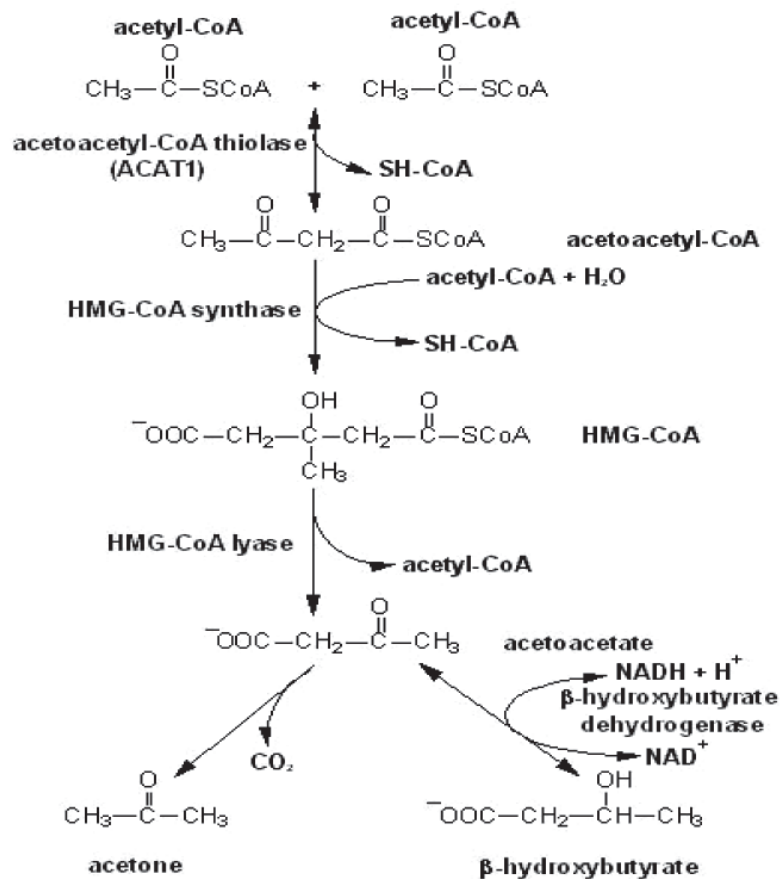
Hati mampu melakukan ketogenesis karena memiliki perangkat enzim yang diperlukan untuk proses tersebut. Reaksi pembentukan senyawa-senyawa keton tersebut adalah sebagai berikut (Gb,3.16). Dua molekul asetil-KoA berkondensasi membentuk aseto-asetil-KoA (suatu senyawa dengan 4 atom karbon) Asetoasetil-KoA bereaksi dengan satu molekul asetil-KoA membentuk  $\beta$ -hidroksi- $\beta$ -metilglutaril-KoA (HMG-KoA). HMG-KoA dipecah oleh HMG-KoA liase menghasilkan asetoasetat. Asetoasetat oleh NADH direduksi menjadi P-hidroksi butirat. Asetoasetat juga dapat mengalami dekarboksilasi spontan membentuk aseton. Asetilasetat,  $\beta$ -hidroksibutirat dan aseton ketiganya disebut senyawa keton (Murray, K., 2002).

Hati tidak dapat menggunakan senyawa-senyawa keton karena di dalam hati tidak terdapat enzim-enzim yang berfungsi untuk memecah senyawa-senyawa keton tersebut. Asetoasetat dan  $\beta$ -hidroksibutirat diambil, dipecah menjadi asetil-KoA dan dioksidasi oleh jaringan ekstrahepatik, menghasilkan energi. Untuk itu,  $\beta$ -hidroksi butirat diubah dengan adanya NADH menjadi asetoasetat. Asetoasetat diaktifkan oleh koenzim A, dengan dikatalisis oleh asetoasetilasetat tiokinase (Gb. 3.17), atau oleh suksmil-KoA yang dikatalisis oleh koenzim-A transterase. Asetoasetil-KoA yang terbentuk oleh tiokinase diubah menjadi asetil-KoA yang selanjutnya dioksidasi dalam siklus TCA. Aseton tidak dapat dipergunakan oleh jaringan ekstra hepatic dan dikeluarkan melalui paru-paru bersama udara pernapasan (Murry, K., 2002).

### **Ketosis**

Dalam keadaan normal kadar senyawa-senyawa keton dalam darah tidak melebihi 1 mg/dL. Pada waktu puasa/dalam keadaan kelaparan dan pada keadaan lain di mana terjadi peningkatan kadar asam lemak dalam darah seperti pada diet tinggi lemak dan pada kegiatan jasmani yang berat tanpa disertai suplai karbohidrat yang cukup, produksi senyawa-senyawa keton meningkat. Hal yang sama bisa dijumpai pada keadaan-keadaan patologis tertentu seperti diabetes melitus. Keadaan di mana kadar senyawa-senyawa keton dalam darah meningkat melebihi 1 mg/dL ini disebut ketonemia. Peningkatan kadar senyawa-senyawa keton dalam darah ini diimbangi oleh bertambahnya oksidasi senyawa-senyawa tersebut oleh jaringan ekstra hepatic. Bila produksinya semakin bertambah sampai mencapai 70 g/dL maka kapasitas oksidasi dari jaringan-jaringan ekstra hepatic tersebut tidak dapat ditingkatkan lagi, sehingga peningkatan lebih lanjut produksi senyawa-senyawa keton akan sangat meningkatkan kadarnya dalam darah (Murry, K., 2002).



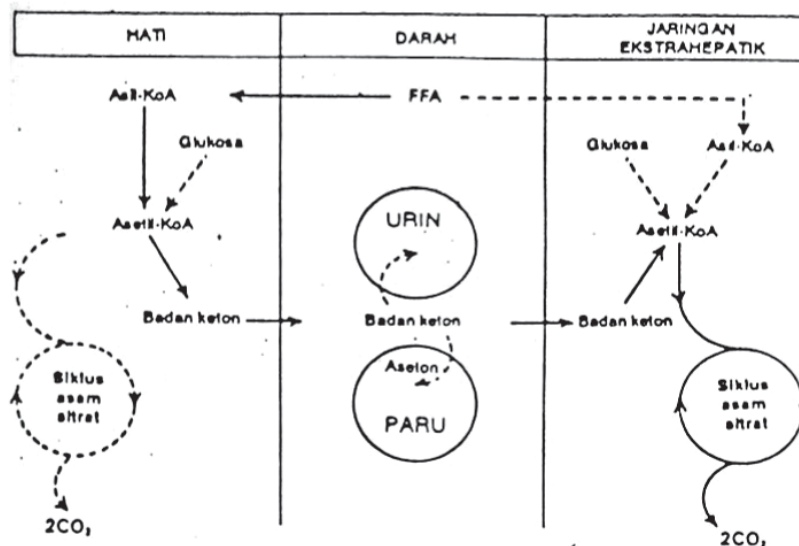


Gambar 3.16  
Pembentukan Senyawa Aseton (Murray. K., 2002).

Secara normal di samping dioksidasi oleh otot otak dan jantung sebagian kecil senyawa keton diekskresi bersama urin yang jumlahnya tidak melampaui 1 mg dalam 24 jam. Ginjal memiliki semacam nilai ambang untuk ekskresi senyawa keton ini, oleh karena itu peningkatan kadarnya dalam darah kurang lebih 70 mg/dL tidak begitu mempengaruhi yang dikeluarkan bersama urin. Akan tetapi, bila kadarnya dalam darah melebihi jumlah tersebut,

maka ekskresinya akan dilakukan melalui ginjal. Peningkatan ekskresi senyawa tersebut disebut ketonurea. Keadaan di mana terjadi ketonurea bersama-sama dengan ketonemia disebut ketosis (Murray, K., 2002).

Asetoasetat dan  $\beta$ -hidroksibutirat adalah asam-asam yang relatif kuat. Ekskresi asam-asam ini secara berlebihan melewati ginjal, menyebabkan pula berkurangnya cadangan alkali yang merupakan sistem datar darah mengakibatkan terjadinya asidosis yang disebut ketoasidosis.



Gambar 3.17

Penggunaan Senyawa-Senyawa Keton oleh Jaringan Ekstra Hepatik (Murray, K., 2002).

### Perlemakan Hati

Dalam keadaan normal, TG yang disintesis di dalam hati segera digabungkan dengan senyawa-senyawa lain membentuk VLDL dan dikeluarkan ke sirkulasi, menuju jaringan tubuh. Dengan demikian, tidak ada TG yang ditimbun di dalam hati (bandingkan dengan TG dalam jaringan lemak). Akan tetapi,

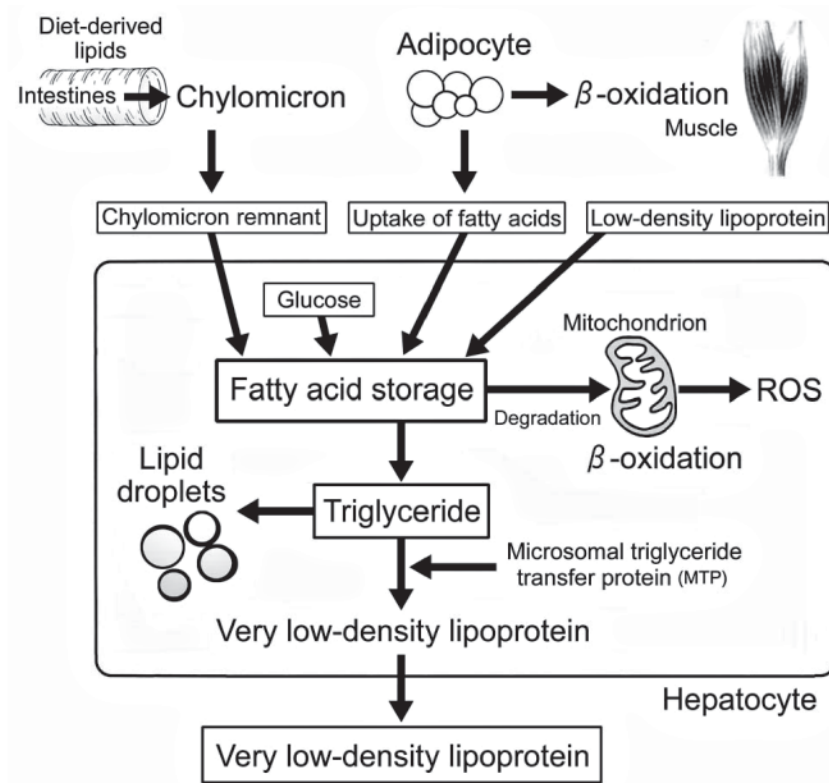
pada beberapa keadaan tertentu, oleh sesuatu sebab, TG dapat mengumpul di dalam hati dan ditimbun dalam sel-sel parenchym hati. Keadaan ini disebut sebagai perlemakkan hati. Bila keadaan ini berlangsung kronis, sebagian sel parenchym hati rusak dan diganti oleh jaringan ikat, terjadi *cirrhosis* (Murry, K., 2002).

Kategori Perlemakan hati ada 3 golongan, yaitu :

- (1) Perlemakan hati yang berhubungan dengan kadar asam lemak yang tinggi dalam darah, ini terjadi karena esterifikasi asam lemak menjadi TG, di dalam hati (berasal dari lipogenesis karena asam lemak yang berasal dari mobilisasi tidak mencukupi), TG yang dibentuk dikeluarkan bersama VLDL (*Very Low Density lipoprotein*). Pembentukan VLDL tak dapat mengimbangi sintesis TG ini, sehingga sebagian TG tak dapat di transport, dan ditimbun dalam sel-sel paranchym.
  
- (2) Perlemakan hati yang terjadi akibat gangguan pembentukan lipoprotein.  
Pada keadaan ini, walaupun sintesis TG normal, terjadi penumpukan TG dalam hati akibat terganggunya pembentukan lipoprotein atau terganggu sekresinya ke sirkulasi, sebab-sebabnya (Gb. 3.18):
  - a. Gangguan sintesis apoprotein, misalnya pada pemberian antibiotika puromisin yang berlebihan, keracunan karbon tetraklorida, kloroform atau etionin.
  - b. Gangguan sintesis fosfolipid, misalnya pada:
    - Defisiensi faktor lipotropik: terdapat 3 faktor lipotropik, yaitu kolin, metionin dan betain. Kolin penting untuk membentuk phospholipid penyusun membran sel membran organel dalam sel, termasuk retikulum endoplasma, tempat VLDL disintesis Kolin dapat disintesis dari

etanolamin dengan cara mediasi menggunakan metionin, menggunakan betain (lihat: metabolisme asam amino). Dengan demikian, baik kolin maupun metionin dan betain dapat dipakai dalam pengobatan perlemakan hati yang terjadi karena defisiensi kolin. Diit kurang protein akan menyebabkan kurangnya asam amino metionin dan dapat menimbulkan perlemakan hati. Kolin banyak didapatkan pada bahan-bahan makanan yang mengandung lesitin (phospotidil kolin).

- Kurangnya asam lemak esensial: asam lemak esensial dibutuhkan untuk sintesis phosfolipida. Kadar kolesterol yang tinggi ini dikarenakan pengambilan sebagian asam-asam lemak esensial untuk diesterifikasi pada molekulnya, hal inilah yang menyebabkan terjadinya perlemakan hati.
  - c. Gangguan penggabungan apoprotein dengan lipida-lipida pembentuk VLDL, terjadi misalnya akibat keracunan karbon tetraklorida. Di sini, kelainanya terletak pada proses perakitan (assembling) VLDL dari komponen-komponennya.
  - d. Gangguan mekanisme sekresi VLDL, misalnya karena keracunan karbon tetraklorida Atau asam orotat. VLDL yang sudah terbentuk tidak dapat dikeluarkan ke sirkulasi, sehingga menumpuk di dalam sel parenchym hati.
- (3) Perlemakan hati yang terjadi pada alkoholisme. Ini terjadi pada pengkonsumsian alkohol dalam jumlah banyak dan waktu yang lama, sehingga menghambat oksidasi- $\beta$  (sebagian asam lemak di hati diesterifikasi membentuk TG).



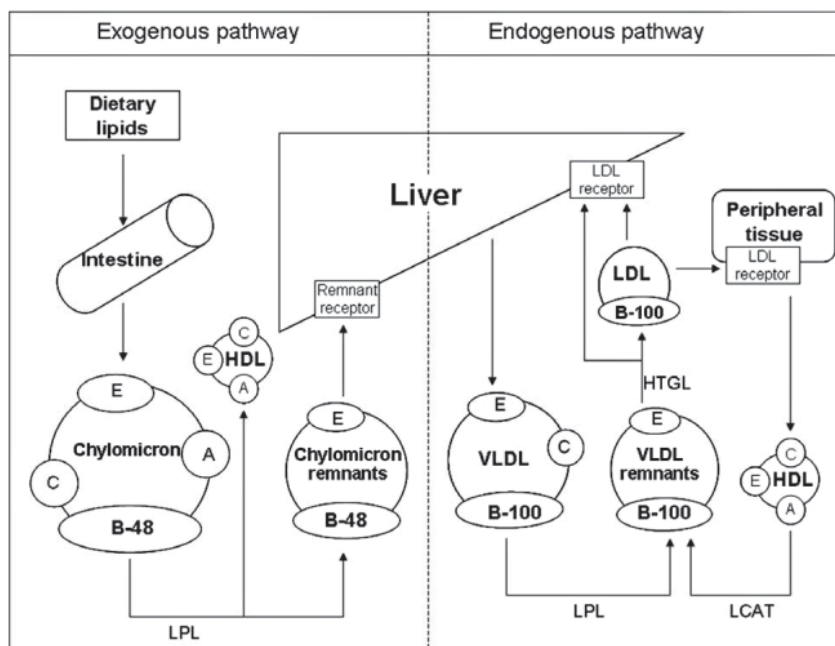
Gambar 3.18 : Sintesis VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*). (Cook-Mills., 2011)

### Metabolisme Kolesterol

Kolesterol merupakan salah satu bahan utama penyusun membran sel, sangat vital peranannya dalam menentukan kelangsungan hidup dan pertumbuhan sel-sel tubuh. Selain itu, kolesterol juga ikut menyusun partikel lipoprotein (*VLDL*, *LDL*, *IDL*, *HDL*, kilomikron) di samping merupakan prekursor bagi hormon-hormon steroid dan asam-asam empedu (Agbaga., *et. al.* 2010).

Namun, koesterol ini banyak dipermasalahkan karena hubungannya dengan beberapa keadaan patologis, seperti aterosklerosis dan baru empedu. Walaupun diperlukan bagi

berbagai kebutuhan seperti diterangkan sebelumnya, ternyata kolesterol tidak mutlak harus diperoleh dari bahan makanan, sebab tubuh dapat mensintesis sendiri kolesterol yang dibutuhkannya, akan tetapi makanan kita sehari-hari sedikit banyak, mengandung kolesterol (kecuali orang vegetarian). Jadi, kolesterol tubuh, di samping disintesis sendiri (kolesterol endogen), juga diperoleh dari diit (kolesterol eksogen) (Gb.3 19).



Gambar 3.19 :  
Metabolisme kolesterol eksogen (diperoleh dari diit) (Agbaga.,*et.al.* 2010)

Kolesterol adalah produk khas hewani, sehingga hanya bahan makanan yang berasal dari sumber hewani yang mengandung kolesterol (tumbuh-tumbuhan mengandung jenis sterol yang lain adalah phytosterol). Bahan-bahan yang banyak mengandung kolesterol adalah: kuning telur, otak, daging dan hati ( Agbaga.,*et. al.* 2010).

Kolesterol dalam makanan terdiri atas campuran kolesterol bebas maupun kolesterol ester. Kolesterol ester dihidrolisis oleh enzim kolesterol esterase dalam lumen usus. Kolesterol kemudian diabsorpsi dan di dalam sel epitel mukosa usus diesterifikasi kembali. Prasyarat bagi absorpsi kolesterol dari lumen usus ini, adalah terlarutnya senyawa yang tidak dapat bercampur dengan air tersebut, di dalam partikel micelle yang terbentuk dari asam-asam empedu, fosfolipida dan hasil-hasil pencernaan lipida di dalam lumen usus. Jadi, tersedianya asam empedu pembentuk empedu tersebut, mempengaruhi banyaknya kolesterol yang dapat diabsorpsi. Sebaliknya, semakin besar jumlah kolesterol dalam makanan, semakin kecil presentase yang diabsorpsi (Agbaga., *et. al.* 2010).

### **Sintesis Kolesterol**

Dapat dikatakan bahwa semua sel tubuh dapat mensintesis kolesterol. Akan tetapi, pada manusia hati dan usus merupakan sumber utama kolesterol endogen. Di samping itu, kolesterol juga banyak disintesis pada korteks adrenal, testis, ovarium (organ-organ yang membentuk hormon-hormon steroid), aorta dan kulit (Murray, K., 2002).

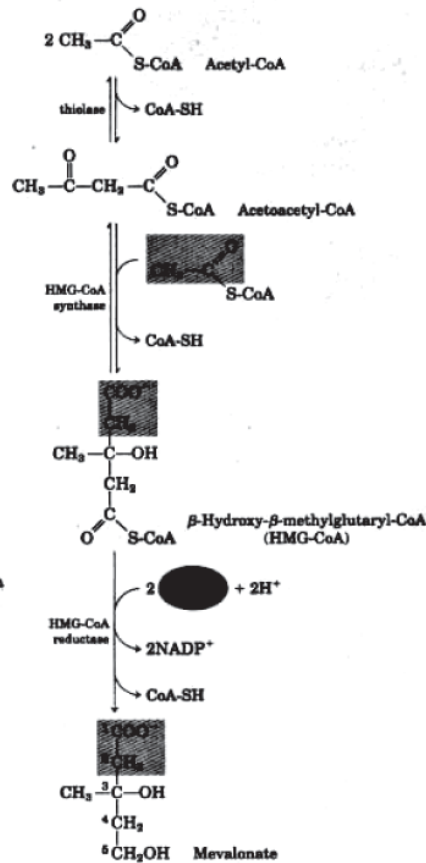
Kolesterol disintesis dari asetil-KoA melalui serangkaian reaksi yang terjadi dalam sitosol yang melalui 3 tahapan.

#### **Tahap I: Pembentukan Mevalonat**

Pada tahap ini, terjadi pembentukan senyawa dengan 6 atom C dari senyawa dengan 2 atom C. Sebagian reaksinya sama dengan reaksi pembentukan senyawa keton, di mana 2 molekul asetil-KoA berkondensasi membentuk asetasetil-KoA, yang diikuti oleh sekali lagi pengikatan asetil-KoA, membentuk  $\beta$ -hidroks beta-metil glutaril-KoA (HMG-KoA). Hanya saja di sini reaksinya terjadi di dalam mitokondria. Jadi, ada 2 “pool” HMG-KoA dalam tubuh. Satu pool terdapat dalam mitokondria, dipergunakan untuk pembentukan keton, dan pool yang lain pada sitosol. untuk

METABOLISME BIKIMIA

sintesis kolesterol. Berlainan dengan sintesis senyawa keton, pada sintesis mevalonat HMG-KoA, selanjutnya mengalami reduksi oleh NADPH (Murry,K., 2002).



Gambar 3.20.  
Biosintesis mevalonat (Murray. K., 2002).

Enzim HMG-KoA reduktase yang diperlukan untuk pembentukan mevalonat ini merupakan "rate limiting enzyme" yang mengendalikan keseluruhan sintesis kolesterol. HMG-KoA reduktase di hati dihambat oleh kolesterol yang berasal dari makanan. Sedangkan HMG-KoA reduktase di jaringan



ekstrahepatik (kecuali usus) dihambat oleh kolesterol yang berasal dari partikel LDL. Sintesis kolesterol di usus dihambat oleh asam empedu-empedu (Murry, K., 2002).

Selain oleh kolesterol sendiri, aktivitas HMG-KoA reduktase dipengaruhi juga oleh beberapa hormon. Insulin dan hormon tiroid meningkatkan aktivitasnya, sedangkan glukokortikoid menurunkan aktivitas HMG-KoA reduktase (Murray, K., 2002).

### **Tahap II : Pembentukan squalen dan mevalonat (Gb. 3.21)**

Di sini terjadi pembentukan suatu senyawa dengan 30 atom C dari senyawa dengan 5 atom C (unit-unit isoprenoid) yang berasal dari senyawa dengan 6 atom C yang mengalami dekarboksilasi.

Mevalonat mengalami 3X fosforilasi dengan ATP membentuk mevalonat 3-phosfo 5-pirophospat. Senyawa ini sangat labil dan segera mengalami karboksilasi dengan kehilangan l-gugus phospat, membentuk unit-unit isoprenoid piroptiospat dan isomernya, dimetil alil piraphospat.

Dimetilalil pirophospat mengalami 2X penambahan isopentenil pirophospat, membentuk farnesil pirophospat (15 atom C) Kemudian 2 molekul farnesil pirophospat berkondensasi, dengan kehilangan gugus phospat dan mengalami reduksi dengan NADPH membentuk squalene.

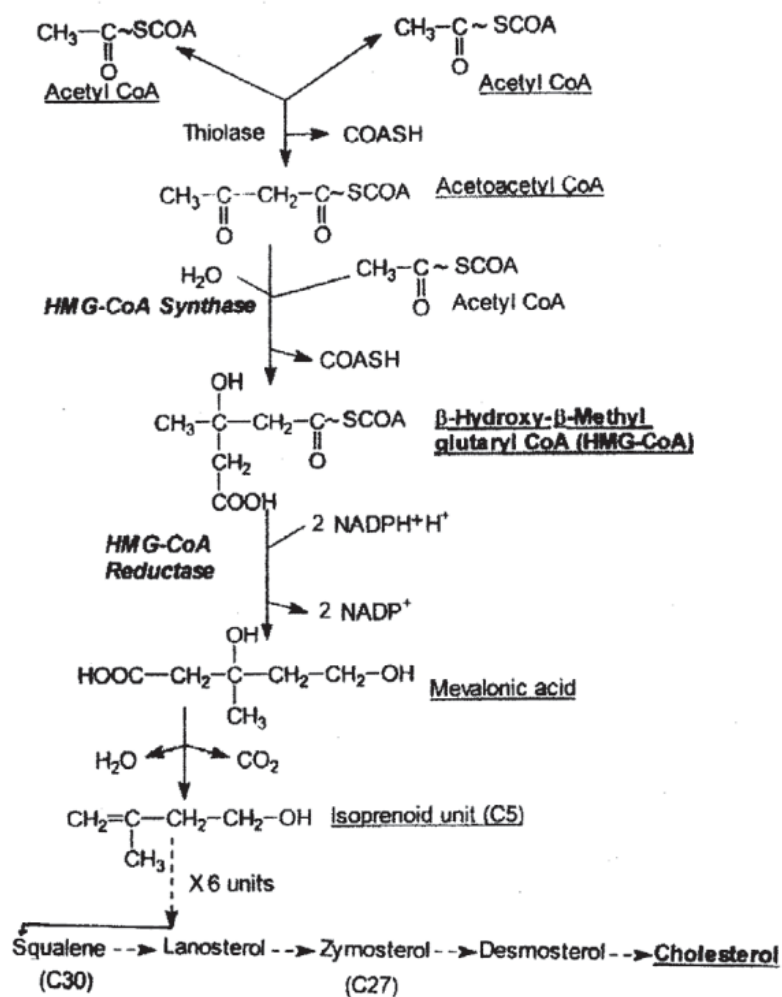
Sebagian dari dimetilalil pirophospat. melalui trans metilglukonat shunt membentuk kembali HMG-KoA, sehingga mengurangi pembentukan kolesterol. Ini merupakan suatu cara lain pengendalian sintesis kolesterol, agar tidak dibentuk berlebih.

### **Tahap III : Pembentukan kolesterol dari squalen (3.22).**

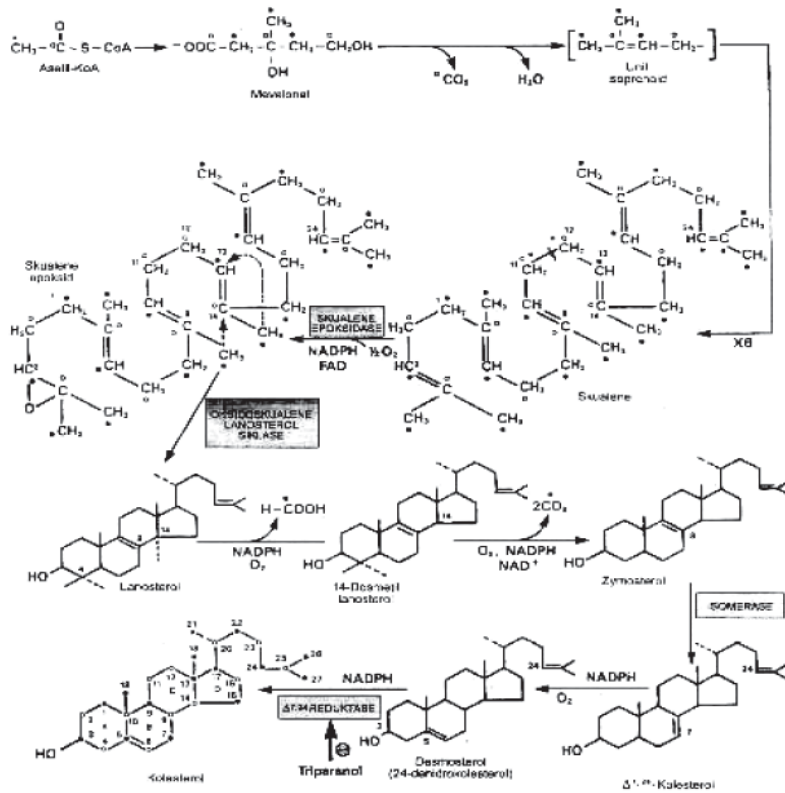
Squalene, suatu senyawa yang mempunyai 30 atom C dengan bentuk rantai terbuka, serta akhirnya akan membentuk kolesterol, yang merupakan senyawa dengan 27 atom C dengan bentuk rantai tertutup. Untuk itu, squalen mengalami siklisasi (penutupan rantai) dan hidrosilasi, membentuk lanosterol, yang selanjutnya kehilangan 3 gugus metil dan mengalami reduksi salah satu ikatan

rangkapnya oleh NADH dan terjadi perpindahan ikatan rangkap ke rantai lain membentuk kolesterol.

Rangkaian reaksi sejak squalen berlangsung dengan senyawa-senyawa yang terlibat berikatan dengan "sterol carrier protein" untuk memungkinkan senyawa-senyawa tersebut larut dalam sitosol.



Gambar 3.21:  
Biosintesis Squalene(Qiu, X.,*et.al.*2003)



Gambar3.22:  
Biosintesis Kolesterol (Murray. K. 2002)

### Transport kolesterol dari Usus

Kolesterol yang disintesis di usus, bersama-sama dengan kolesterol hasil absorpsi dari lumen usus (Proses eksogen) sebagian besar diesterifikasi. Kolesterol ester, kolesterol, TG, phosfolipid dan apoprotein kemudian disintesis menjadi kilomikron, yang akhirnya mencapai pembuluh kapiler berbagai jaringan tubuh. Di sini LPL menghidrolisis sebagian besar TG menjadi kilomikron, sehingga partikel sisa kilomikron relatif kaya kilomikron, sehingga partikel sisa kilomikron (kilomikron remnat) relatif kaya kolesterol. Partikel sisa kilomikron ini akhirnya diambil oleh hati,

di mana kolesterol esternya sebagian besar dihidrolisis menjadi kolesterol bebas kembali (Murry, K., 2002).

### **Peranan hati dalam metabolisme kolesterol**

Hati adalah organ paling penting bagi keseluruhan metabolisme kolesterol, karena di samping mensintesis kolesterol, juga mengkonversi kolesterol menjadi asam empedu dan mengekskresi kolesterol maupun asam-asam empedu bersama empedu. Dengan demikian, hati ikut berperan dalam mengatur jumlah kolesterol tubuh (Glenn,G.,*et.al* .2003).

Kolesterol yang berada di hati dapat berasal dari 3 sumber:

- (1) Kolesterol dari usus yang dibawa oleh partikel sisa kilomikron: berupa kolesterol ester.
- (2) Kolesterol yang berasal dari jaringan-jaringan prefer (jaringan ekstra hepatic kecuali usus) berupa kolesterol ester.
- (3) Kolesterol yang disintesis di dalam hati sendiri.  
Pada bentuk kolesterol ester disimpan di dalam sel paranchym, atau dihidrolisis menjadi kolesterol untuk dipergunakan bagi berbagai keperluan (lihat gambar 3.22).

Kolesterol yang berada di dalam hati, di samping dipergunakan untuk penyusun membran sel-sel hati, juga dapat mengalami beberapa kemungkinan:

1. Sebagai ekskresi bersama asam empedu.
2. Sebagian dikonversi menjadi sama-asam empedu.
3. Sebagian lagi membentuk VLDL, TG, phospolipiddan apoprotein dan dikeluarkan ke sirkulasi.

### **Ekskresi kolesterol**

Tubuh tak dapat memecah inti steroid dan mengubahnya menjadi CO<sub>2</sub> dan H<sub>2</sub>O, sehingga kolesterol harus dikeluarkan dari tubuh secara utuh atau dikonversi menjadi asam-asam empedu (Murry,K., 2002).

Konversi kolesterol menjadi asam empedu hanya terjadi di dalam hati. Pada peristiwa ini inti steroid tetap utuh. Kolesterol kehilangan ikatan rangkapnya, mengalami penambahan 2 gugus hidroksil (-OH). Vitamin C diperlukan pada proses konversi ini, sehingga defisiensi vitamin C menyebabkan terganggunya proses konversi dan hal ini dapat mengakibatkan peningkatan kolesterol dalam darah. Proses konversi dihambat oleh asam-asam empedu sendiri (*Feed Back Inhibition*). Dua macam asam empedu dihasilkan pada proses konversi ini: Kolat dan kenodioksikolat yang disebut sebagai asam-asam empedu primer. Kedua empedu ini di dalam hati dan empedu berada dalam bentuk konjugasi dengan glisin dan taurin. Asam-asam empedu, karena memiliki 3 gugus hidroksil yang terletak pada 1 bidang, bersifat sangat polar dan dengan demikian, bersama-sama dengan fosfolipid, mampu melarutkan kolesterol dalam cairan empedu/melarutkan kolesterol dan hasil-hasil pencernaan lipida lain pada lumen usus, di dalam partikel micelle (Murry, K., 2002).

Asam-asam empedu primer tersebut, kemudian dikeluarkan bersama kolesterol dalam empedu. Kolesterol yang dikeluarkan ke lumen deudenum bersama empedu ini, bercampur dengan kolesterol dari diet, sebagian diabsorpsi kembali. Sebagian lagi diubah menjadi koprostanol dan koprostanon oleh bakteri-bakteri usus. Sisa kolesterol, bersama-sama dengan koprostanol dan koprostanon dikeluarkan bersama feses (Glenn, G., 2004).

Dalam empedu, seperti dijelaskan di atas, kolesterol dikaitkan di dalam micelle oleh asam-asam empedu dan fosfolipida, yang merupakan lipida polar. Dalam empedu yang normal, kolesterol, asam empedu dan fosfolipida terdapat dalam perbandingan yang optimal untuk kelarutan senyawa-senyawa tersebut (Valeur, E., *et al.* 2009).

Pada keadaan-keadaan tertentu jumlah kolesterol dalam empedu dapat meningkat secara absolut maupun relatif (dibandingkan dengan kadar asam empedu dan fosfolipida). Keadaan ini disebut sebagai supersaturasi empedu. Bila keadaan

ini berlangsung lama akhirnya kolesterol akan memisah dan mengkristal membentuk batu empedu. Supersaturasi empedu ini dapat terjadi pada keadaan-keadaan di mana jumlah asam empedu dalam sirkulasi enterohepatik adalah rendah. Pada beberapa orang mekanisme *feed-back inhibition* (penghambatan umpan balik) dari konversi kolesterol menjadi asam empedu terganggu, karena kehilangan asam empedu melalui feses tidak diimbangi dengan peningkatan proses konversi, sehingga jumlah asam empedu dalam sirkulasi enterohepatik menurun. Supersaturasi juga terjadi pada keadaan di mana ekskresi kolesterol melalui empedu meningkat, yang biasanya diakibatkan oleh produksi kolesterol yang berlebihan dalam tubuh (Albert, Lehninger, 2000).

Hal ini sering terjadi pada "*overfeeding*"/kelebihan kalori, sebab dalam keadaan ini bahan-bahan pembentuk kolesterol/ATP tersedia dalam jumlah besar. Dalam kenyataannya, batu empedu sering terjadi bersamaan dengan obesitas. Asam-asam empedu primer yang dikeluarkan bersama empedu, dalam lumen usus akan dimodifikasi oleh bakteri-bakteri menjadi asam-asam empedu sekunder, yakni deoksikolat dan litokolat. Sebagian besar asam-asam empedu primer maupun asam-asam empedu sekunder diabsorpsi kembali. Senyawa ini, melalui vena porta masuk kembali untuk diekskresi lagi bersama empedu. Perputaran asam-asam empedu dari hati ke usus dan kembali lagi ke hati disebut sirkulasi ekstrahepatik (Gunstone, F.D., *et.al.* 2002).

### **Hubungan Antara Metabolisme Lipida dengan Metabolisme Karbohidrat dan Metabolisme Protein**

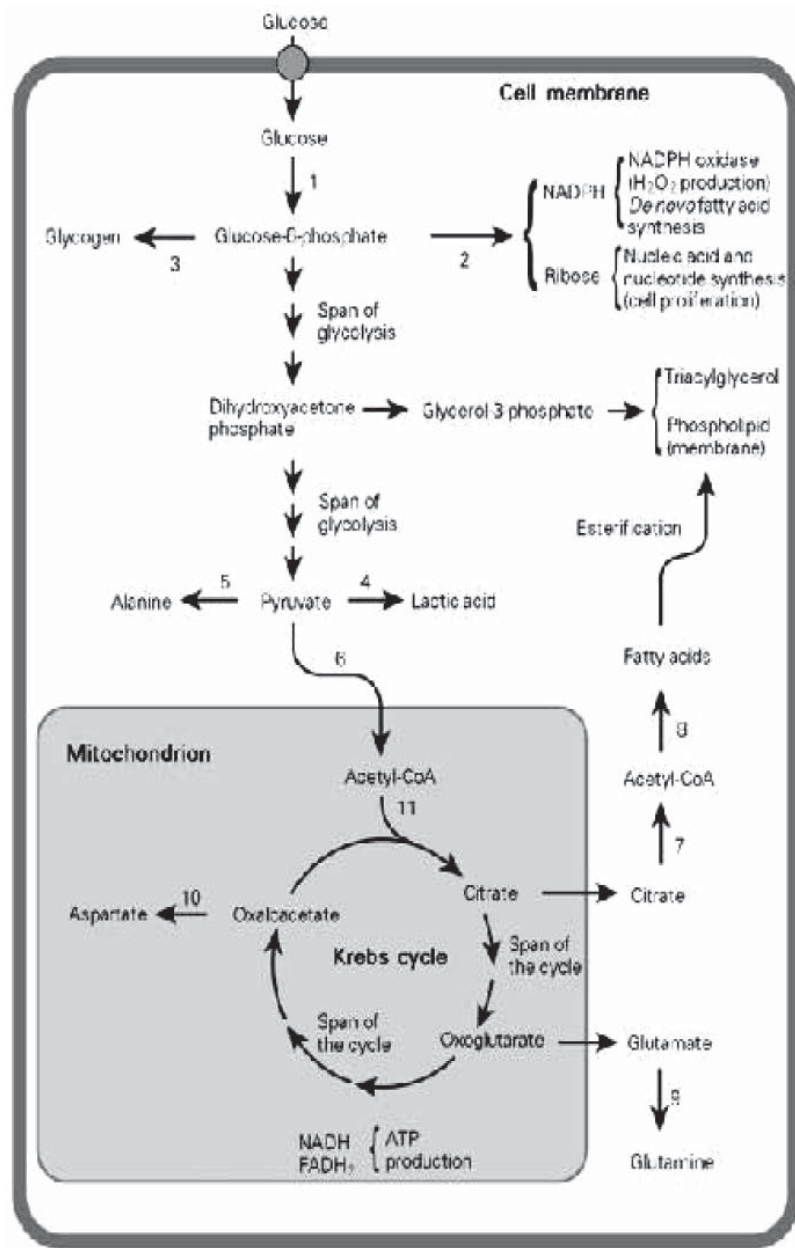
Lipida, dalam hal ini TG, merupakan bahan cadangan untuk penghasil energi bagi tubuh. Oleh karena itu, bila kalori terdapat dalam jumlah besar, melebihi kebutuhan tubuh. energi potensial yang terkandung di dalam bahan-bahan nutrisi sebagian disimpan, dengan jalan mengubah bahan-bahan tersebut menjadi TG (Qui, X., 2003).

Dalam kenyataannya, lipida mudah dibentuk dari karbohidrat maupun protein (asam-asam amino). Seringkali dapat diamati, seseorang dapat mudah gemuk dengan makan karbohidrat yang banyak. Hal ini dapat terjadi karena asetil-KoA, yang merupakan bahan dasar pembentuk asam lemak, dapat dihasilkan dari piruvat, produk glikolisis (G3P). Bila masuk karbohidrat berlebih, sebagai asetil-KoA tidak dioksidasi, melainkan disintesis menjadi asam lemak dan disimpan sebagai TG (trigliserida) (Murray, K., 2002).

Kalau karbohidrat mudah diubah menjadi lipida, hal yang sebaliknya tidak mungkin terjadi di dalam tubuh: lipida tidak dapat membentuk karbohidrat (kecuali asam lemak rantai ganjil dan sisa gliserol yang dihidrolisis dari TG). Sebabnya adalah glukoneogenesis memerlukan lebih satu senyawa ini: piruvat, oksaloasetat, suksinil-KoA, fumarat atau gliserol-3-phospat sebagai bahan pemula (Murray, K., 2002).

Dalam metabolismenya, lipid (secara netto) tidak dapat membentuk bahan-bahan ini. Secara teoretis, bila misalnya asetil-KoA yang dihasilkan dan oksidasi asam lemak, mampu membentuk piruvat, maka lipida dapat dibentuk dari karbohidrat. Akan tetapi, enzim piruvat dehidrogenase hanya mengkatalisis reaksi perubahan piruvat menjadi asetil-KoA, dan bukan sebaliknya, sehingga asetil -KoA tidak dapat menjadi piruvat, Asetil-KoA dapat masuk kedalam siklus TCA, yang akhirnya membentuk oksaloasetat (Murray, K., 2002).

METABOLISME BIKIMIA



Gambar 3.23  
Interkonversi dari makanan (Murray. K., 2002).



Namun, oksaloasetat yang terbentuk dari asetil-KoA ini tidak menambah jumlah oksaloasetat dalam siklus TCA, sebab asetil-KoA di sini masuk siklus TCA dengan cara bereaksi dengan oksaloasetat, membentuk kembali oksaloasetat semula. Jadi, di sini asetil-KoA hanya membentuk kembali oksaloasetat yang mulanya dipakai dalam reaksi, tanpa menambah jumlah oksaloasetat (Coico, R., *et.al.* 2003).

Dengan demikian, tidak ada kelebihan jumlah oksaloasetat yang bisa dipakai untuk proses glukoneogenesis. Dengan demikian, jelaslah bahwa lipida (kecuali asani lemak rantai ganjil dan sisa kerangka gliserol, mengapa?) tidak mungkin membentuk lipida berlainan dengan lipida, beberapa jenis asam amino dapat membentuk karbohidrat. Ini disebabkan beberapa kerangka karbon dari asam-asam amino tersebut, dengan cara tranaminasi atau deaminasi, dapat membentuk beberapa senyawa anggota siklus TCA (oksaloasetat, alfa ketoglutarat, suksinil-KoA dan fumarat), maupun membentuk piruvat sehingga menambah jumlah oksaloasetat atau piruvat, dapat mengalami glukoneogenesis. Dalam keadaan puasa, memang sebagian asam-asam amino mengalami glukoneogenesis untuk mempertahankan kadar glukosa dalam darah. Bila prosesnya dibalik, senyawa-senyawa anggota siklus krebs (oksaloasetat, alfa ketoglutarat) maupun piruvat yang terbentuk dari pemecahan karbohidrat, dengan kebalikan tranaminasi tersebut, dapat membentuk asam-asam amino. Asam-asam amino jenis ini disebut sebagai asam-asam non esensial, sebab dapat disintesis dari karbohidrat (Albertini, M., *etal.*, 2001).

Dengan alasan yang sama dengan ketidak mampuannya membentuk karbohidrat, lipida tidak dapat diubah menjadi asam-asam amino, harus juga terjadi penambahan siklus TCA yang akan ditransaminasi tersebut; Jadi, penambahan anggota siklus TCA yang akan ditransaminasi juga (Murray., 2002).

## **BAB IV**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **4.1 Simpulan**

Setelah mempelajari semua metabolisme sel hidup yang secara menyeluruh, maka dapat dikelompokkan menjadi tiga kelompok, yaitu karbohidra, Protein, dan lemak, maka dapat disimpulkan:

1. Metabolisme Karbohidrat berubah menjadi glukosa, fruktosa, dan galaktosa yang merupakan produk pencernaan untuk memberi pada jaringan melalui proses glikolisis, glikogenesis, glikogenosis, dan glukoneogenesis melalui asetil-KoA proses lanjut ke siklus krebs untuk melayani jaringan ekstrahepatik.
2. Pada metabolisme Protein akan terurai menjadi asam amino, jika asam amino berlebihan, maka kerangka karbonnya akan dikatabolisasi menjadi intermediet amfibolik untuk digunakan sebagai sumber energi. Di mana enam asam amino membentuk piruvat, dua belas asam amino membentuk asetil-KoA akhirnya ke siklus krebs yang sebelumnya sudah terurai menjadi dua bagian urea untuk ke siklus urea, dan bagian yang menuju jaringan protein.
3. Lipid/Lemak mengalami lipogenesis akan terurai menjadi gliserol, dan asam lemak. Asam lemak esensial, yaitu eikosanoat akhir-akhir ini secara fisiologis dan farmakologis seperti prostaglandin, tromboksan, dan leukotrien.

## 4.2 Saran

1. Supaya tujuan dan teknik penulisan metabolime biokimia dikembangkan ke arah rekayasa genetika pada masing-masing kelompok metabolisme biokimia, agar para pembaca mengetahui proses-proses kimia yang terjadi dalam mikroorganisme, tumbuhan, insektisida, burung, mammalia rendah dan tinggi terlebih dahulu harus mengetahui metabolisnya.
2. Perlu dikaji lebih dalam lagi metabolisme biokimia yang merupakan reaksi-reaksi dalam sel yang dikatalis oleh sejumlah enzim, sehingga masing-masing enzim dapat dikembangkan lebih jauh dalam kehidupan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdelhalim, M.A.K. 2010. The Potential of High Cholesterol Diet induced Oxidative stress on Composition and Properties of Red Blood cells in Rabbit. *African Journal Microbiology Research* 4 (9) :836 -843.
- Agbaga, M. P., *et-al.* 2010. Retinal Very Long Chain PUFA: New insight from studies on ELOVL4 Protein, *Lipid.*, *J. Lipid Res* 51: 1624-42.
- Albert, L. Lehninger. 2000. Biochemistry Fundament, *Carbohydrat. Protein, Lipid Metabolism.*, The Johns Hopkins University.
- Alphonse, E. 1999. Cellular and Molecular Pathogenesis. *Lippincott-Raven Publisher Philadelphia. New York Disease Informatioork.*
- Artemis P. Simopoulos, MD, FACN, 2002, *Omega-3 Fatty Acids in In ammation and Autoimmune Diseases.* Journal of Amerika College of Nutrition, Published by the American College of Nutrition. V.21, No.6:2488 -2496.
- Arenillas, J. F., *et-al.* 2008. Progression of Symptomatic Intracranial Large Artery Atherosclerosis in Associated with a Proinflammatory State and Impaired Fibrinolysis. *Stroke* 39: 1456-1462.
- Albertini, M., *et-al.* 2001. A Peroxisomal membrane protein binding both Receptor of two PTS-dependent import pathway, *Journal Physiol Pharmacol America*
- Bourke, S.L., 2003. Polymer derived From The amino Acid-Tyrosine poly Carbonate polyacrylates and Copolymer with ethylene glycol., *advanced drug Review* 55(4) 447-466.

- Brosnan, J.T. . 2000. Glutamat, at the interfoce between Amino Acid and Carbohydrate Metabolism, *J. Nutritioan* 130(Supl 9885-905).
- Baenrends, R.J.S. *et.al.* 2000. A stretch of positively charged Amino Acids at the N terminus Hansenula polymorpha PeX3p is involvd in Corporation of the Protein into the Peroxisomal Membran., *Journal .Biochemistry* 275 :9986 – 95.
- Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A., 2003. Endothelial Dysfunction Moleculer Biology of the Cell, Garland Science, UK., 4<sup>th</sup>, edition, hal:1279- 1280.
- Chen, S., Segal, M., Argawal, A., 2004. Lumen Digestion Technique for Isolation of Aortic Endothel cells from Heme Oxygenase- I Knoukout Mice. *Bio Techniques*, 37(1):84 –86.
- Clempus, P.M., Griending, K.K., 2006. *Reactive Oxygen Species Signaling in Vascular Smooth Muscle Cells*. Cardiovascular Research, 71:216-225.
- Coico, R., Li, Sunshine, J., Benyamin, E. 2003. Element of innate and acquired immunity Immunology. In: *immunology.A Short Course, 5<sup>th</sup> ed.* New jersey, John Wiley & Sons p: 11 – 26.
- Corey, E.J. 2002. Short Syntheses of  $\alpha$ -Humulun Utilition of Four-Component Assembly and Palladium-Medium-Mediated Cyclization., *Organic Letter* 4 (14): 2241-244. doi :10.1021/ o 1026205p. PMID 12098267.
- Cook-Mills, J.M., Marschese, M.E., Abdala-Valencia, H., 2011. Vascular cell Adhesion Molecul-1 Expression and Signaling During Disease: Regulating by Reactive Oxygen Species and Antioksidans. *Antioksidan and Redox signaling*, 00 (00): 1255-1262.
- Droge, W. 2002. Free Radicals in the Physiologicalh Control of Cell Function .*Physioloical Review* 82(2): 395-403.
- Duke, J. 2005. Phytochemical and Etnobotanical Database, *Maryland Beltsuille Algricatural Reaseach center*.
- Durum, S. K., and Muege, K. 2003. Hamsters Fed Diets High

- in Saturated Fat have Increased Cholesterol accumulated and cytokine Production in Aortic Arah Compared with Cholesterol-Fed Hamsters with Moderately Elevated plasma non-HDL Cholesterol Concentrations. *Journal Nutrisi Immunology*. University of Massachusetts-lowell.
- Friedman, M. 2002. Tomato Glycoalkaloid: *Role in Plant and in the Diet*. *J. Algriculture Foof Chem.*; 50:5751 – 75.
- Giannoudis, P.V., Hildebrand, F., Pape, H.C. 2004. *In ammtoryserum markers in patient with multiple trauma: Can They Predict Outcome ? a Safe and Effective Insulin Infusion Protocol in a Medical Intensive Care Diabetes Care* 27 : 461 -467.
- Goldberg, A.C. 2008. Dyslipidemia (Hyperlipidemia). *The merck Manuals America*
- Han, X., Shen, T., and Lou, H., 2007. *Dietary Polyphenal and Their Biological Signi cance*. *IntJ.Mol.Scei*, 8:950 – 988.
- Han, K.H., Matsumoto, A., Shimada, K., Sekikawa, M., Fukushima, M., 2007. *Effect of Anhocyanin – rich purple potato akes on antioxidant in F344 rats fes a cholesterol-rich diet*. *Br.J.Nutr*. 98(5):914-921.
- Han. S. N., Leka, L. S., Lichtenstein, A. H., Ausman, L. M., Schaefer, E. J., and Meydani, S. N. 2002. Effect of Hydrogenated and Saturated, Relative to Polyunsaturated, Fat on Immune and Inflammatory Responses of Adults with Moderate Hypercholesterolemia. *Journal of Lipid Research*. 43(3): p. 445-52.
- Herrmann, J., Sagunet, A.M., Versari, D., Peterson, T.E., Chade, A., Olson, M., Lerman, L.O., Lerman, A. 2007. *Chronic Proteosome Inhibition Contributes to Coronary Atherosclerosis*. *Circulation Research*, 101 :865 -874.
- Hosoya, T., Maruyama, A., Kang, M.I., Kawatani, Shibata, T., Uchi da, K., Itoh, K., Yamamoto, M., 2005. *Differential Response of the Nrf2 – Keap1 system to Laminar and Oscillatory Shear Stresses in Endothelial cells*. *The journal of Biochemistry chemistry*. 280 (29):27244 -27250.

- Johnson and Napier, 2005; Lee, 2005; Atrium Fibrillation. *J Hematol.* 115: p.3–12.
- Japimoru, J. 2000. Patologi Plak Aterosklerosis dan Trombosis. *Forum Diagnosticum Prodia Diagnostics Educational Service.*
- Kanjwal, M. 2004. Peripheral Aterial Disease-The Silent Killer. *JK-Practitioner*, october-December:1 (no.4):235-232.
- Komatsu, F., Kagawa, Y., Sakuma, M., Kawabata, T., Kaneko, Y., Otgontuya, D., Chimedregzen, U., Narantuya, L., and Purvee, B. 2006. Investigation of oxidative stress and dietary habits in Mongolian people, compared to Japanese people. *J.Nutrition & Metabolism.* 3: 21-38.
- Kobayashi,A.,Kang,M.I.,Watai,Y.,Tong,K.I.,Shibata,T.,Uchida, K.,Yamamoto,M.,2006.oxidative and Electrophilic Stress Activate Nrf2 through Inhibition of Ubiquitanation Activity of Keap 1 Moleculer andCellular Biology,26(1):221-229.
- Komatsu, F., Kagawa, Y., Sakuma, M., Kawabata, T., Kaneko, Y., Otgontuya, D., Chimedregzen, U., Narantuya, L., and Purvee, B.2006. Investigation of oxidative stress and dietary habits in Mongolianpeople, compared to Japanese people. *Nutrition & Metabolism.*3: 21-38.
- Kuby. 2000. *Immunology*, 4<sup>th</sup> edition W. H. Freeman and Company, New York.
- Libby, P., and Ross, R. 1996. *Cytokin and Growth Regulatory Molecules in Atherorclerosis In:*Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds *Atherosklerosis and Coronary Artery Disease* Philadelphia Lippincot-Raven Publisher p.585 -94.
- Martin, D. W . J., Rodwell, V. W., Graner, D. K., Mayes, P. A. 1991. *Harper review of Biochemistry.*, 22<sup>ed.</sup>, Lang Medical Publication Maruzen. Ltd.
- Mertens, A., and Holvoet, P. 2001. *Oxidized LDL and HDL : Antagonists in Atherothrombosis.*The Faseb Journal, 15:

2073 – 2084.

- Morris, B. 1999. *Vitamin E and Fish Oil Protect Against Ischemic Heart Disease*. *The Lancet*. 354: 441 – 442.
- Murray. K. 2002. *Harper Biochemistry, twenty fifth edition*. McGraw Hill Company; New York.
- Murray, K. 2004. *Harper Biochemistry, twenty sixth edition*. McGraw Hill Company; New York.
- Murray, K. 2006. *Illustrated Biochemistry, 27<sup>ed</sup> The McGraw Hill Company; New York*.
- Madamanchi, N.R., Vendrov, A., Runge, M.S. 2004. Oxidative Stress and Vascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25(1): 29-38.
- Miller, J. D., Peotta, V. A., Chu, Y., Weiss, R. M., Zimmerman, K., Brooks, R.M., and Heistad, D.D. 2009. MnSOD Protects Against COX1-Mediated Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 298 :1600 – 1607.
- Nickerson G, Harrison DG. 2002. The AT1-Type Angiotensin Receptor in Oxidative Stress and Atherogenesis Part I: Oxidation Stress and Atherogenesis. *Circulation*, 105 : 393-6.
- Ohashi, M., Runge, M.S., Faraci, F.M., Heistad, D.D. 2006, MnSOD Deficiency Increases Endothelial Dysfunction in Apo E-Deficient Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 26:2331 – 2336.
- Pandya, N., Santani, D., and Jain, S. 2006. Antioxidant activity of ezetimibe in hypercholesterolemic rats. *Indian J Pharmacol*. 38(3): 205-06.
- Qui, X., 2003. Biosynthesis of Docosahexaenoic Acid, Two distinct pathways Prostaglandin, leukotrienes essential Fatty Acid 68, 181 -186, *Chem Phys Lipid*
- Taniyama, Y., and Griendling, K.K. 2003. Reactive Oxygen Species in the Vasculature. Molecular and cellular Mechanisms. *Hypertension* 42: 1075 -108.



- Valeur, E and Brandley, 2009. Amide Bond Formation beyond the myth of Coupling Reagents. *Chem.Soc.Rev.* 38, 606-631.
- Wakabayashi, N., Dinkova-kostova, A. T., Holtzclaw, W. D., Kang, M. I., Kobayashi, A., Yamamoto, M., Kensler, T. W., and Talalay, P., 2004. Protection Against Electrophile and Oxidant Stress by Induction of The Phase 2 Response: Fate of Cysteine of The Keap 1 Sensor Modified by Inducers. *PANS*, 101(70): 2040 – 2045.
- Yeum, K. J., Russel, R. M., 2002. Carotenoid Bioavailability and Bioconversion, *Annu.Rev.Nutr.*, 22 :483 -504
- Xu, W., Ikeda, K., Yamori, Y., 2004. Upregulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase by Cyanidin-3-Glucoside, a typical Anthocyanin Pigment, *Hypertension* 44: 217-22

## GLOSARY

Apo-B	:	Apolipoprotein-B merupakan enzim pada proses lipoprotein yang merupakan alat pengangkut lemak dalam darah.
AGE	:	Advance Glycation end Product suatu enzim pengkonversi hormon
ACP	:	Protein pembawaasil
ACTH	:	Hormon Adrenokortikotropik
Asil-KoA	:	Suatu deviratAsil Koenzim-A.
ADH	:	Alkohol Dehidrogenase
ADH	:	Hormon Antidiuretik (Vasopresin)
ADP	:	Adenosin Difosfat
Ala	:	Alanin
ALA	:	Asam Aminolevulinat
ALT	:	Alanin aminotransferase
AMP	:	Adenosin monofosfat
Arg	:	Arginin
Asn	:	Asparagin
Asp	:	AsamAspartat
ATP	:	Adenosin tripfosfat
c-AMP	:	3, 5 -adenosin monofosfat siklik, AMP-siklik
CDP	:	Sitidin difosfat
cGMP	:	3, 5 -Guanosin monofosfat, siklikGMP
CLIP	:	Peptida Lobus Intermediet mirip kortikotropin
CMP	:	Sitidin monofosfat; 5 -fosforibosil
CoA	:	KoenzimA

CoA-SH	:	KoenzimA bebas
Cys	:	Sistein
D-	:	Dkstrorotatorik
D <sub>2</sub> (Vitamin)	:	Ergokalsiferol
D <sub>3</sub> (Vitamin)	:	Kolekalsiferol
1,25 (OH) <sub>2</sub> -D <sub>3</sub>	:	1,25-Dihidroksikolekalsiferol
dA	:	Deoksiadenosin
DAG	:	Diasilgliserol
dATP	:	Deoksiadenosin trifosfat
DBH	:	Dopamin β-hidroksilase
dC	:	Deoksitosin
dG	:	Deoksigunosin
DNA	:	Asam deoksiribonukleat
DNP	:	Dinitrofenol
E	:	Enzim (juga Enz)
E <sub>2</sub>	:	Estradiol
ECF	:	cairan ekstrasel
ECM	:	Matriks Ekstrasel
EDTA	:	Asam Etilendiamintetraasetat (Reagen)
FAD	:	Flavin adenosindinukleotida
FADH <sub>2</sub>	:	Flavin adenin dinukleotida
FAD	:	Flavinadenosin dinukleotida
FADH <sub>2</sub>	:	Flavin adenin dinukleotida
FDA	:	Food & Drug Administration
FMN	:	Flavin Mononukleotida
FSH	:	Hormon perangsangfolikel
FSHRH	:	Hormon pelepas-hormon perangsang folikel
Glikolis	:	Tahap Katabolisme glukosa yang dipecah menjadi dua molekul asam piruvat.
Glukoneogenesis	:	Biosintesis/ pembedakan glukosa baru dari prekursor non karbohidrat.
Glikogenesis	:	Biosintesis glikogen dari satuan-satuan glukosa.
Glikogenolisis	:	Katabolisme glikogen menjadi monomer

METABOLISME BOKIMIA

	glukosa.
GAG	: Glikosaminoglikan
Gal	: Galaktosa
GalNAc	: N-Asetilgalaktosamin
GAP	: Peptida terkait GnRH
GDP	: Guanosa Difosfat
GH	: Hormon pertumbuhan
GHRH	: Hormon pelepas-hormon pertumbuhan
GHRH	: Hormon penghambat pelepas gonadotropin
GIP	: Polipeptida penghambat gastrik
GLc	: Glukosa
GlcNAc	: N-Asetilgalaktosamin
GTP	: Guanosa trifosfat
HDL	: Lipoprotein densitas tinggi
H <sub>2</sub> folat	: Dihidrofolat
H <sub>4</sub> folat	: Tetrahidrofolat
His	: Histidin
HMG-CoA	: 3-Hidroksi-2-metilglutaril-KoA
Hyl	: Hidroksilisin
Hyp	: 4-Hidroksiprolin
ICD	: Isositrat dehidrogenase
IDL	: Lipoprotein densitas intermediet
IDP	: Inositoldifosfat
IF	: Faktor Inisiasi
IFN	: Interferon
IGF	: Faktor pertumbuhan mirip insulin
IL	: Interleukin
Ile	: Isoleusin
IMP	: Inosin monofosfat; hipoxantin ribonukleotida
INH	: Isonicotinic acidhydrazide (isoniazid)
IP <sub>2</sub>	: Inosin trifosfat
ITP	: Inosin trifosfat
α-KA	: Asam α-keto
kcal	: kilokalori

$\alpha$ -KG	:	$\alpha$ -Ketoglutarat
$K_m$	:	Konsentrasi substrat yang menghasilkan kecepatan separuh maksimal ( $K$ onstanta Michaelis)
LCAT	:	Lesitinkolesterolasiltransferase
LDH	:	Laktat dehidrogenase
LDL	:	Lipoprotei densitas rendah
Leu	:	Leusin
LH	:	Hormon Intestinal
LHRH	:	Hormon pelepas-hormon luteinisasi
LPH	:	Lipotropin
LTH	:	Hormon luteotropik
Lys	:	Lisin
MAO	:	Manoamin Oksidase
MCH	:	Mean hemoglobin korpuskular
MCHC	:	Mean konsentrasi hemoglobin korpuskular
Met	:	Metionin
MIF	:	Mullerian inhibiting Factor
MIT	:	Monoiodotirosin
mRNA	:	RNA <i>messenger</i>
$NAD^+$	:	Nikotinamid adenin dinukleotida(teroksidasi)
NADH	:	Nikotinamid adenin dinukleotida (tereduksi).
$NADP^+$	:	Nikotinamid adenin dinukleotida fosfat (teroksidasi)
NADPH	:	Nikotinamid adenin dinukleotida fosfat (tereduksi)
NDP	:	(semua) Nukleosida difosfat
NeuAc	:	Asam N-asetilneuraminat
NGF	:	Faktor pertumbuhan syaraf
NTP	:	(Semua) nukleosida trifosfat
OA	:	Asam oksaloasetat
OD	:	Densitas optik
$3\beta$ -OHSD	:	$3\beta$ -Hidroksisteroid dehidrogenase
$P_i$	:	Fosfat inorganik (ortofosfat)

METABOLISME BOKIMIA

PCR	: Reaksi rantai polimerase
PDGF	: Faktor pertumbuhan yang berasal dari trombosit.
PG	: Prostaglandin
Phe	: Fenilalanin
PL	: Piridoksal
PLP	: Piridoksal fosfat
PNMT	: Feniletanolamin-N-Metiltransferase
PNPA	: Anion p-Nitrofenilat
PP	: Polipeptida pankreas
PP <sub>i</sub>	: Pirofosfat inorganik
PRL	: Prolaktin
Pro	: Prolin
PRPP	: 5-Fosforibosil-1-pirofosfat
PTH	: Hormon paratinoid
RNA	: Asam ribonukleat
rRNA	: RNA ribosom
Ser	: Serin
SGOT	: Glutamat oksaloasetat transaminase serum
SGPT	: Glutamat-piruvat transaminase serum
SH	: Sulfidril
TG	: Triasilgliserol
TGF	: Faktor pertumbuhan pentransformasi
Thr	: Treonin
TMP	: Timidin monofasfat
t-PA	: Aktivator plasminogen jaringan
tRNA	: RNA transfer
Trp	: Triptofan
TSH	: Hormon perangsang tiroid
TTP	: Timidin trifosfat
Tyr	: Tirosin
UDP	: Uridin difosfat
UDP-Gal	: Uridin difosfat galaktosa
UDP-Glc	: Uridin difosfat glukosa

DR. IR. SRI WAHJUNI, M.KES.

UDP-GlcUA	:	Uridin asam difosfatglukuronat
UDP-Gluc	:	Uridin asam difosfoglukuronat
UMP	:	Uridin monofosfat: uridin-5 - fosfat; asam uridilat
UTP	:	Uridin trifosfat
Val	:	Valin
VLDL	:	Lipoprotein densitas sangat tinggi

## BIODATA PENULIS



**D**r. Ir. Sri Wahjuni, M. Kes dilahirkan di Surabaya pada Juni 1959, menempuh pendidikan sejak dari sekolah dasar (SD) sampai dengan Pascasarjana di Surabaya. Menyelesaikan pendidikan pada Fakultas Teknik Kimia UPN Surabaya (1985), dan Program Pascasarjana Universitas Airlangga (1999) Surabaya, dan Program Pascasarjana (Doktor) Universitas Udayana (2011). Sejak 1986, menjadi dosen pada jurusan Kimia FMIPA Univesritas Udayana sampai sekarang, sekretaris Laboratorium FMIPA Bersama Universitas Udayana (2012—sekarang). Terlibat dan penelitian dan publikasi, antara lain 1) “Pengaruh Substitusi Berbagai Kadar Minyak Ikan Lemuru dalam diet terhadap penurunan trigliserida tanpa maupun dengan Suplementasi vitamin-E pada Tikus”, dalam *Review*, Vol.1. No.1, Juni 1999; 2) “Kadar Laktosa pada beberapa Merek Susu yang beredar di Pasaran kota Badung” ( Denpasar). *Review Kimia*, Vol.1 No.2., Agustus. 2000; 3) Pemanfaatan arang aktif dari tempurung kelapa sebagai penghilang ketengikan pada Minyak Goreng Tradisional *Review Kimia*, Vol.3, No.2., Agustus 2001; 3) “Kadar Protein Teri dengan Beberapa Kadar Penggaraman yang beredar di Kota Denpasar”. *Review Kimia*. Vol.2, No,2,. Agustus 2002; 4) “ Kadar Glukosa pada Nasi yang dimasak di *Magic Com*. Selama periode penyimpanan 12 jam, 18 jam, 24 jam, dan 30 jam”. *Review Kimia* Vol.3 No. 1 April. 2003; 5) “Kadar Iod pada Minyak Goreng Bermerk dan Minyak Goreng Tradisional”, dalam



DR. IR. SRI WAHJUNI, M.KES.

Review Kimia; Vol.4, No.2 Agustus 2004; 6) “Kadar Lemak pada Mesis yang Bermerk dan Tak Bermerk”, dalam *Review Kimia*. Vol 5, No.1 April 2005; 7) “UridAcid Inhibition Activity of Annona Muricata L Leave Extract in Hyperuricemia induced Wistar Rat”., *Advances in Pure and Applied Chemistry* Vol.2, No.1. ISSN 216-0854. 2012.

Juga menyajikan makalah di berbagai pertemuan ilmiah, antara lain “Pemanfaatan arang aktif dari tempurung kelapa sebagai Penghilang ketengikan pada Minyak Goreng Tradisional”; Dipresentasikan pada seminar Nasional Biokimia UI. 2008, dan “Ekstrak Bunga Wjaya Kusuma dapat menurunkan kadar Hiperkolesterolemia pada Tikus Wistar”, Seminar Nasional UNPAD, 4 Juli 2012.