

EDITOR
dr. Fika Tri Anggraini, M.Sc., Ph.D.
dr. Ashaeryanto, M.Med.Ed., Sp.N.



BIOKIMIA MEDIK

Astuti Amin | Eni Kartika Sari | Evy Yulianti | Eti Yerizel | Kurnia Maidarmi H
Mutriana Indah Sari | Wahyu Yuliana Solikah | Nita Rusdiana
Rita Maliza | Wiwin Aprianie | Ririn Safitri | Ismawati | Fadli Husain
Rifkind Malik | Fista Utami | Nur Rahmawati | Rika Revina



BIOKIMIA MEDIK

Buku Biokimia Medik yang berada di tangan pembaca ini terdiri dari 17 bab

- Bab 1 Metabolisme Sumber Energi
- Bab 2 Air, Asam-Basa, Sistem Dapar, Senyawa Pembangun Tubuh
- Bab 3 Enzim sebagai Katalis, Regulasi Enzim, dan Signalisasi Sel
- Bab 4 Bioenergetika Sel, Siklus Asam Trikarboksilat, Fosforilasi Oksidasi dan Fungsi Mitokondria
- Bab 5 Pembentukan ATP dari Glukosa (Glikolisis)
- Bab 6 Oksidasi Asam Lemak dan Senyawa Keton
- Bab 7 Toksisitas Oksigen dan Radikal Bebas
- Bab 8 Metabolisme Etanol
- Bab 9 Sintesis Glikosida, Laktosa dan Glikoprotein
- Bab 10 Glukoneogenesis dan Ambang Glukosa Darah
- Bab 11 Proses dan Regulasi Metabolisme Trigliserida
- Bab 12 Proses dan Regulasi Metabolisme Kolesterol dan Eikosanoid
- Bab 13 Proses dan Regulasi Metabolisme Urea, Asam Amino, Purin
- Bab 14 Proses dan Regulasi Metabolisme Hormon dan Eritrosit dalam Jaringan Darah
- Bab 15 Proses dan Regulasi Metabolisme dalam Jaringan Hati
- Bab 16 Asam Nukleat, Sintesis DNA dan RNA
- Bab 17 Sintesis Protein dan Pengaturan Ekspresi Gen



Anggota IKAPI
No. 225/JTE/2021

0858 5343 1992

eurekamediaaksara@gmail.com

Jl. Banjaran RT.20 RW.10

Bojongsari - Purbalingga 53362

ISBN 978-6234-248-007-6



9 786342 480076

BIOKIMIA MEDIK

Astuti Amin, S.Si., M.Sc.
Eni Kartika Sari, S.Si., M.Sc.
Dr. Evy Yulianti, M.Sc.
Prof. Dr. Eti Yerizel, MS.
dr. Kurnia Maidarmi H, M.Biomed.
Dr. dr. Mutiara Indah Sari, M.Kes.
apt. Wahyu Yuliana Solikah, M.Farm.
Dr. apt. Nita Rusdiana, M.Sc.
Rita Maliza, Ph.D.
Wiwin Aprianie, S.Pd., M.Si.
Ns. Ririn Safitri, S.Kep., M.Biomed.
Prof. Dr. dr. Ismawati, M.Biomed.
Fadli Husain, S.Si, M.Si.
dr. Rifkind Malik, M.Biomed.
Fista Utami, S.Tr.Gz., M.Gz.
Nur Rahmawati, S.Si., M.Farm.
Rika Revina, M.Farm.



PENERBIT CV. EUREKA MEDIA AKSARA

BIOKIMIA MEDIK

Penulis : Astuti Amin, S.Si., M.Sc. | Eni Kartika Sari, S.Si., M.Sc. | Dr. Evy Yulianti, M.Sc. | Prof. Dr. Eti Yerizel, MS. | dr. Kurnia Maidarmi H, M.Biomed. | Dr. dr. Mutiara Indah Sari, M.Kes. | apt. Wahyu Yuliana Solikah, M.Farm. | Dr. apt. Nita Rusdiana, M.Sc. | Rita Maliza, Ph.D. | Wiwin Aprianie, S.Pd., M.Si. | Ns. Ririn Safitri, S.Kep., M.Biomed. | Prof. Dr. dr. Ismawati, M.Biomed. | Fadli Husain, S.Si, M.Si. | dr. Rifkind Malik, M.Biomed. | Fista Utami, S.Tr.Gz., M.Gz. | Nur Rahmawati, S.Si., M.Farm. | Rika Revina, M.Farm.

Editor : dr. Fika Tri Anggraini, M.Sc., Ph.D.
dr. Ashaeryanto, M.Med.Ed., Sp.N.

Desain Sampul : Firman Ismail

Tata Letak : Salsabela Meiliana Wati

ISBN : 978-634-248-007-6

Diterbitkan oleh : **EUREKA MEDIA AKSARA, JUNI 2025**
ANGGOTA IKAPI JAWA TENGAH
NO. 225/JTE/2021

Redaksi :

Jalan Banjaran, Desa Banjaran RT 20 RW 10 Kecamatan Bojongsari
Kabupaten Purbalingga Telp. 0858-5343-1992

Surel: eurekamediaaksara@gmail.com

Cetakan Pertama : 2025

All right reserved

Hak Cipta dilindungi undang-undang

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

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkah dan rahmat-NYA, sehingga dapat menyelesaikan penyusunan Buku "Biokimia Medik". Buku Biokimia Medik yang berada di tangan pembaca ini terdiri dari 17 bab

- Bab 1 Metabolisme Sumber Energi
- Bab 2 Air, Asam-Basa, Sistem Dapar, Senyawa Pembangun Tubuh
- Bab 3 Enzim sebagai Katalis, Regulasi Enzim, dan Signalisasi Sel
- Bab 4 Bioenergetika Sel, Siklus Asam Trikarboksilat, Fosforilasi Oksidasi dan Fungsi Mitokondria
- Bab 5 Pembentukan ATP dari Glukosa (Glikolisis)
- Bab 6 Oksidasi Asam Lemak dan Senyawa Keton
- Bab 7 Toksisitas Oksigen dan Radikal Bebas
- Bab 8 Metabolisme Etanol
- Bab 9 Sintesis Glikosida, Laktosa dan Glikoprotein
- Bab 10 Glukoneogenesis dan Ambang Glukosa Darah
- Bab 11 Proses dan Regulasi Metabolisme Trigliserida
- Bab 12 Proses dan Regulasi Metabolisme Kolesterol dan Eikosanoid
- Bab 13 Proses dan Regulasi Metabolisme Urea, Asam Amino, Purin
- Bab 14 Proses dan Regulasi Metabolisme Hormon dan Eritrosit dalam Jaringan Darah
- Bab 15 Proses dan Regulasi Metabolisme dalam Jaringan Hati
- Bab 16 Asam Nukleat, Sintesis DNA dan RNA
- Bab 17 Sintesis Protein dan Pengaturan Ekspresi Gen

Terima kasih kami haturkan kepada semua pihak yang telah membantu tersusunnya Buku Ajar ini. Akhir kata, Semoga buku ini bermanfaat bagi semua pembaca.

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI	iv
BAB 1 METABOLISME SUMBER ENERGI.....	1
A. Pendahuluan	1
B. Energi Bebas dan ATP	2
C. Pembentukan ATP dari Glukosa	6
D. Derivat Energi dari Molekul Organik Lainnya	14
E. Fotosintesis.....	17
DAFTAR PUSTAKA.....	23
BAB 2 AIR, ASAM-BASA, SISTEM DAPAR, SENYAWA PEMBANGUN TUBUH.....	24
A. Air.....	24
B. Asam - Basa.....	29
C. Sistem Dapar	35
D. Asam Amino dan Protein.....	40
DAFTAR PUSTAKA.....	44
BAB 3 ENZIM SEBAGAI KATALIS, REGULASI ENZIM, DAN SIGNALISASI SEL	46
A. Pendahuluan.....	46
B. Mekanisme dan Regulasi Kerja Enzim.....	54
C. Aplikasi Enzim dalam Biomedis.....	58
D. Signalisasi Sel.....	62
DAFTAR PUSTAKA.....	68
BAB 4 BIOENERGETIKA SEL, SIKLUS ASAM TRIKARBOKSILAT, FOSFORILASI OKSIDASI DAN FUNGSI MITOKONDRIA.....	71
A. Pendahuluan	71
B. Bioenergetika Sel	72
C. Siklus Asam Trikarboksilat.....	75
D. Mitokondria	79
E. Fungsi Mitokondria	82
F. Peran Mitokondria dalam Penyakit.....	83
DAFTAR PUSTAKA.....	85

BAB 5	PEMBENTUKAN ATP DARI GLUKOSA (GLIKOLISIS).....	86
A.	Pendahuluan	86
B.	Reaksi Kimia dan Tahapan Glikolisis.....	87
C.	Nasib Piruvat.....	90
D.	Regulasi Glikolisis	93
E.	Glikolisis dan Jalur Metabolik Lain.....	94
F.	Glikolisis dalam Konteks Patologis.....	97
G.	Kesimpulan	98
	DAFTAR PUSTAKA.....	99
BAB 6	OKSIDASI ASAM LEMAK DAN SENYAWA KETON.....	100
A.	Pendahuluan	100
B.	Klasifikasi dan Fungsi Biologis Asam Lemak	101
C.	Jalur Metabolisme Lipid dalam Tubuh	102
D.	Badan Keton	104
E.	Implikasi Klinis dan Terapi	108
F.	Perspektif ke Depan	112
	DAFTAR PUSTAKA.....	113
BAB 7	TOKSISITAS OKSIGEN DAN RADIKAL BEBAS....	115
A.	Pendahuluan	115
B.	Jenis-Jenis Radikal Bebas dan Spesies Oksigen Reaktif	116
C.	Sumber Radikal Bebas dalam Tubuh.....	118
D.	Eksposur Eksternal: Polusi, Radiasi, Rokok, Logam Berat.....	120
E.	Reaksi Radikal Bebas terhadap Lipid (Peroksidasi Lipid)	122
F.	Biomarker Stres Oksidatif.....	125
G.	Mekanisme Spesies Oksigen Reaktif dan Perannya dalam Perkembangan dan Progresi Sindrom Metabolik	128
	DAFTAR PUSTAKA.....	131
BAB 8	METABOLISME ETANOL	139
A.	Pendahuluan tentang Etanol.....	139
B.	Jalur Metabolisme Utama Etanol.....	141
C.	Jalur Metabolisme Etanol Minor	143

D. Apoptosis Sel Hepatosit akibat Metabolisme Alkohol	145
E. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Metabolisme Etanol	147
F. Ekskresi Etanol	149
DAFTAR PUSTAKA.....	150
BAB 9 SINTESIS GLIKOSIDA, LAKTOSA DAN GLIKOPROTEIN	151
A. Pendahuluan.....	151
B. Sintesis Glikosida	152
C. Sintesis Laktosa	156
D. Sintesis Glikoprotein.....	158
DAFTAR PUSTAKA.....	164
BAB 10 GLUKONEOGENESIS DAN AMBANG GLUKOSA DARAH.....	166
A. Glukoneogenesis	166
B. Pengendalian Jalur Glukoneogenesis.....	168
C. Prekursor Glukoneogenik	170
D. Ambang Glukosa Darah.....	172
DAFTAR PUSTAKA.....	177
BAB 11 PROSES DAN REGULASI METABOLISME TRIGLISERIDA	179
A. Pendahuluan.....	179
B. Struktur dan Fungsi Trigliserida.....	181
C. Proses Pencernaan dan Absorpsi Trigliserida.....	183
D. Transportasi Trigliserida.....	185
E. Metabolisme Trigliserida di Hati	186
F. Regulasi Trigliserida di Jaringan Adiposa (Jaringan Lemak)	189
G. Gangguan Metabolisme Trigliserida	190
DAFTAR PUSTAKA.....	193
BAB 12 PROSES DAN REGULASI METABOLISME KOLESTEROL DAN EIKOSANOID	196
A. Pendahuluan.....	196
B. Metabolisme Kolesterol	197
C. Regulasi Metabolisme Kolesterol.....	199
D. Metabolisme Eikosanoid	200

E. Regulasi Metabolisme Eikosanoid	202
F. Interaksi Metabolisme Kolesterol dan Eikosanoid	204
G. Penatalaksanaan Farmakologis dan Gizi Terkait Kolesterol dan Eikosanoid.....	205
DAFTAR PUSTAKA.....	208
BAB 13 PROSES DAN REGULASI METABOLISME UREA, ASAM AMINO, PURIN.....	211
A. Pendahuluan	211
B. Metabolisme Asam Amino.....	212
DAFTAR PUSTAKA.....	221
BAB 14 PROSES DAN REGULASI METABOLISME HORMON DAN ERITROSIT DALAM JARINGAN DARAH.....	222
A. Pendahuluan	222
B. Komponen Jaringan Darah	223
C. Metabolisme Eritrosit.....	223
D. Regulasi Hormonal terhadap Eritropoiesis	226
E. Kesimpulan	231
DAFTAR PUSTAKA.....	233
BAB 15 PROSES DAN REGULASI METABOLISME DALAM JARINGAN HATI.....	235
A. Pendahuluan: Peran Hati dalam Metabolisme.....	235
B. Metabolisme Zat Gizi (Karbohidrat, Lemak, dan Protein) di Hepatosit	236
C. Detoksifikasi dan Biotransformasi Senyawa Asing	242
D. Regulasi Hormon dan Sinyal Molekuler	243
E. Penutup.....	244
DAFTAR PUSTAKA.....	245
BAB 16 ASAM NUKLEAT, SINTESIS DNA DAN RNA.....	248
A. Pendahuluan	248
B. Struktur Asam Nukleat.....	250
C. Replikasi DNA (Sintesis DNA).....	257
D. Transkripsi (Sintesis RNA).....	264
E. Penutup.....	267
DAFTAR PUSTAKA.....	269

BAB 17 SINTESIS PROTEIN DAN PENGATURAN EKSPRESI GEN	271
A. Dasar-Dasar Ekspresi Gen	271
B. Transkripsi: Sintesis RNA	273
C. Translasi dan Mesin Ribosom.....	277
D. Regulasi Ekspresi Gen Prokariot vs. Eukariot.....	279
E. RNA <i>Non-Coding</i> dan Regulasi Epigenetik.....	282
F. Modifikasi Pasca-Translasi dan Lipatan Protein	284
G. Disregulasi Sintesis Protein dalam Patologi.....	286
DAFTAR PUSTAKA.....	288
TENTANG PENULIS.....	290

BAB

1

METABOLISME SUMBER ENERGI

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

A. Pendahuluan

Metabolisme secara tradisional dianggap memiliki dua fungsi: yang pertama, menyediakan energi yang dibutuhkan oleh sel untuk mempertahankan homeostasis intraseluler dan mendukung fungsi khusus; dan yang kedua, menyediakan metabolit untuk biosintesis konstituen seluler dan yang ditujukan untuk diekspor. Manusia memperoleh energi untuk makanan, aktivitas fisik, pertumbuhan, dan reproduksi melalui pembakaran karbohidrat, lemak, dan protein dalam makanan mereka. Energi ini disediakan melalui oksidasi mitokondria aerobik, kecuali sel darah merah tanpa mitokondria yang memperoleh energinya secara eksklusif melalui glikolisis anaerobik. Oleh karena itu, sebagian besar aktivitas sel ditujukan untuk memperoleh energi dari lingkungan dan menggunakan energi tersebut untuk mendorong reaksi yang membutuhkan energi. Meskipun enzim mengendalikan laju hampir semua reaksi kimia dalam sel, posisi kesetimbangan reaksi kimia tidak terpengaruh oleh katalisis enzimatik (Baynes and Dominiczak, 2014).

Hukum termodinamika mengatur kesetimbangan kimia dan menentukan arah yang menguntungkan secara energetik dari semua reaksi kimia. Banyak reaksi yang harus terjadi dalam sel tidak menguntungkan secara energetik, dan oleh karena itu hanya dapat berlangsung dengan mengorbankan masukan

energi tambahan. Akibatnya, sel harus terus-menerus mengeluarkan energi yang berasal dari lingkungan. Dengan demikian, pembangkitan dan pemanfaatan energi metabolismik merupakan hal mendasar bagi semua biologi sel(Hardianti et al., 2023).

B. Energi Bebas dan ATP

Energi reaksi biokimia paling baik dijelaskan dalam istilah fungsi termodinamika yang disebut energi bebas Gibbs (G), yang dinamai menurut Josiah Willard Gibbs. Perubahan energi bebas (ΔG) dari suatu reaksi menggabungkan efek perubahan entalpi (panas yang dilepaskan atau diserap selama reaksi kimia) dan entropi (derajat ketidakteraturan yang dihasilkan dari suatu reaksi) untuk memperkirakan apakah suatu reaksi menguntungkan secara energetik atau tidak. Semua reaksi kimia berlangsung secara spontan dalam arah yang menguntungkan secara energetik, disertai dengan penurunan energi bebas ($\Delta G < 0$). Misalnya, perhatikan reaksi hipotesis dimana A diubah menjadi B:



Jika $\Delta G < 0$, reaksi ini akan berlangsung dalam arah maju, seperti yang tertulis. Namun, jika $\Delta G > 0$, reaksi akan berlangsung dalam arah sebaliknya dan B akan diubah menjadi A. ΔG suatu reaksi ditentukan tidak hanya oleh sifat intrinsik reaktan dan produk, tetapi juga oleh konsentrasi dan kondisi reaksi lainnya (misalnya, suhu). Oleh karena itu, penting untuk mendefinisikan perubahan energi bebas suatu reaksi dalam kondisi standar. (Kondisi standar dianggap sebagai konsentrasi 1 M dari semua reaktan dan produk, dan tekanan 1 atm). Perubahan energi bebas standar (ΔG°) dari suatu reaksi berhubungan langsung dengan posisi kesetimbangannya karena ΔG aktual merupakan fungsi dari ΔG° dan konsentrasi reaktan dan produk. Misalnya, perhatikan reaksi(Jungermann and Barth, 1996).



Perubahan energi bebas dapat dituliskan sebagai berikut:

$$\Delta G = \Delta G^0 + RT \ln [B]/[A]$$

di mana R adalah konstanta gas dan T adalah suhu absolut. Pada kesetimbangan, $\Delta G = 0$ dan reaksi tidak berlangsung dalam kedua arah. Konstanta kesetimbangan untuk reaksi ($K = [B]/[A]$ pada kesetimbangan) dengan demikian berhubungan langsung dengan ΔG^0 oleh persamaan di atas, yang dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$0 = \Delta G^0 + RT \ln K$$

Jika rasio aktual $[B]/[A]$ lebih besar dari rasio kesetimbangan (K), $\Delta G > 0$ dan reaksi berlangsung dalam arah sebaliknya konversi B ke A). Di sisi lain, jika rasio $[B]/[A]$ lebih kecil dari rasio kesetimbangan, $\Delta G < 0$ dan A diubah menjadi B.

Perubahan energi bebas standar (ΔG^0) dari suatu reaksi karenanya menentukan kesetimbangan kimianya dan memperkirakan ke arah mana reaksi akan berlangsung dalam serangkaian kondisi tertentu. Untuk reaksi biokimia, perubahan energi bebas standar biasanya dinyatakan sebagai $\Delta G'$, yang merupakan perubahan energi bebas standar dari suatu reaksi dalam larutan berair pada $pH = 7$, kira-kira kondisi di dalam sel. Banyak reaksi biologis (seperti sintesis makromolekul) secara termodinamika tidak menguntungkan ($\Delta G > 0$) dalam kondisi seluler. Agar reaksi tersebut dapat berlangsung, diperlukan sumber energi tambahan. Misalnya, perhatikan reaksi (Nieuwenhuizen and Schothorst, 2022).



Konversi A ke B tidak menguntungkan secara energetik, sehingga reaksi berlangsung dalam arah sebaliknya, bukan ke arah maju. Namun, reaksi dapat didorong ke arah maju dengan menggabungkan konversi A ke B dengan reaksi yang menguntungkan secara energetik, seperti:

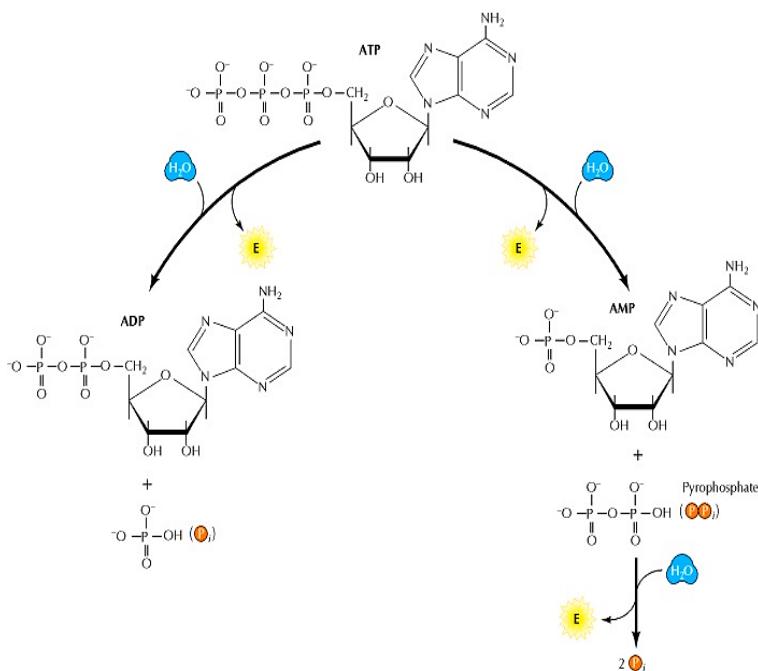


Jika kedua reaksi ini digabungkan, reaksi gabungannya dapat dituliskan sebagai berikut:



ΔG dari reaksi gabungan adalah jumlah perubahan energi bebas dari masing-masing komponennya, sehingga reaksi yang digabungkan menguntungkan secara energetik dan akan berjalan sebagaimana mestinya. Dengan demikian, konversi A ke B yang tidak menguntungkan secara energetik didorong dengan menggabungkannya ke reaksi kedua yang dikaitkan dengan penurunan besar dalam energi bebas. Enzim bertanggung jawab untuk melaksanakan reaksi yang digabungkan tersebut secara terkoordinasi.

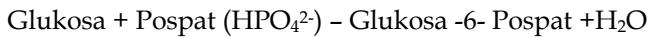
Sel menggunakan mekanisme dasar ini untuk mendorong banyak reaksi yang tidak menguntungkan secara energetik yang harus terjadi dalam sistem biologis. Adenosin 5'-trifosfat (ATP) memainkan peran sentral dalam proses ini dengan bertindak sebagai penyimpan energi bebas di dalam sel (Gambar 1.1). Ikatan antara fosfat dalam ATP dikenal sebagai ikatan berenergi tinggi karena hidrolisisnya disertai dengan penurunan energi bebas yang relatif besar. Tidak ada yang istimewa tentang ikatan kimia itu sendiri; ikatan tersebut disebut ikatan berenergi tinggi hanya karena sejumlah besar energi bebas dilepaskan saat dihidrolisis di dalam sel. Dalam hidrolisis ATP menjadi ADP plus fosfat (Pi), $\Delta G^\circ = -7,3 \text{ kkal/mol}$. Namun, perlu diingat bahwa ΔG° mengacu pada "kondisi standar", di mana konsentrasi semua produk dan reaktan adalah 1 M. Konsentrasi Pi intraseluler aktual kira-kira 10-2M, dan konsentrasi ATP intraseluler lebih tinggi daripada ADP. Perbedaan antara konsentrasi intraseluler dan konsentrasi keadaan standar ini mendukung hidrolisis ATP, jadi untuk hidrolisis ATP di dalam sel, ΔG kira-kira -12 kkal/mo (Schott, n.d.) l.



Gambar 1.1 ATP sebagai penyimpan energi bebas. Ikatan antara gugus fosfat ATP disebut ikatan berenergi tinggi karena hidrolisinya mengakibatkan penurunan energi bebas yang besar. ATP dapat dihidrolisis menjadi ADP ditambah gugus fosfat (HPO₄²⁻) atau menjadi AMP
 (Medical Biochemistry, 2022)

Alternatifnya, ATP dapat dihidrolisis menjadi AMP plus pirofosfat (PPi). Reaksi ini menghasilkan jumlah energi bebas yang hampir sama dengan hidrolisis ATP menjadi ADP. Akan tetapi, pirofosfat yang dihasilkan oleh reaksi ini kemudian dihidrolisis dengan cepat, dengan ΔG yang mirip dengan hidrolisis ATP. Dengan demikian, total perubahan energi bebas yang dihasilkan dari hidrolisis ATP menjadi AMP kira-kira dua kali lipat dari yang diperoleh dari hidrolisis ATP menjadi ADP. Sebagai perbandingan, ikatan antara gula dan gugus fosfat dari AMP, bukannya memiliki energi yang tinggi, merupakan ciri khas ikatan kovalen; untuk hidrolisis AMP, $\Delta G^\circ = -3,3$ kkal/mol. Karena adanya penurunan energi bebas yang menyertainya,

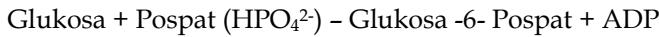
hidrolisis ATP dapat digunakan untuk mendorong reaksi lain yang membutuhkan energi di dalam sel. Misalnya, reaksi pertama dalam glikolisis (dibahas di bagian berikutnya) adalah konversi glukosa menjadi glukosa-6-fosfat. Reaksi tersebut dapat dituliskan sebagai berikut:



Karena reaksi ini secara energetik tidak menguntungkan sebagaimana tertulis ($\Delta G^\circ = +3,3 \text{ kkal/mol}$), reaksi ini harus didorong ke arah maju dengan digabungkan ke hidrolisis ATP ($\Delta G^\circ = -7,3 \text{ kkal/mol}$):



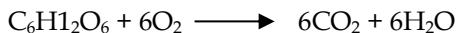
Reaksi gabungannya dapat dituliskan sebagai berikut:



Perubahan energi bebas untuk reaksi ini adalah jumlah perubahan energi bebas untuk masing-masing reaksi, jadi untuk reaksi yang digabungkan $\Delta G^\circ = -4,0 \text{ kkal/mol}$, yang mendukung pembentukan glukosa-6-fosfat. Molekul lain, termasuk nukleosida trifosfat lainnya (misalnya, GTP), juga memiliki ikatan berenergi tinggi dan dapat digunakan sebagai ATP untuk mendorong reaksi yang membutuhkan energi. Namun, untuk sebagian besar reaksi, ATP menyediakan energi bebas. Oleh karena itu, reaksi yang menghasilkan energi di dalam sel digabungkan dengan sintesis ATP, sedangkan reaksi yang membutuhkan energi digabungkan dengan hidrolisis ATP. Ikatan ATP berenergi tinggi dengan demikian memainkan peran utama dalam metabolisme sel dengan berfungsi sebagai bentuk penyimpanan energi bebas yang dapat digunakan.

C. Pembentukan ATP dari Glukosa

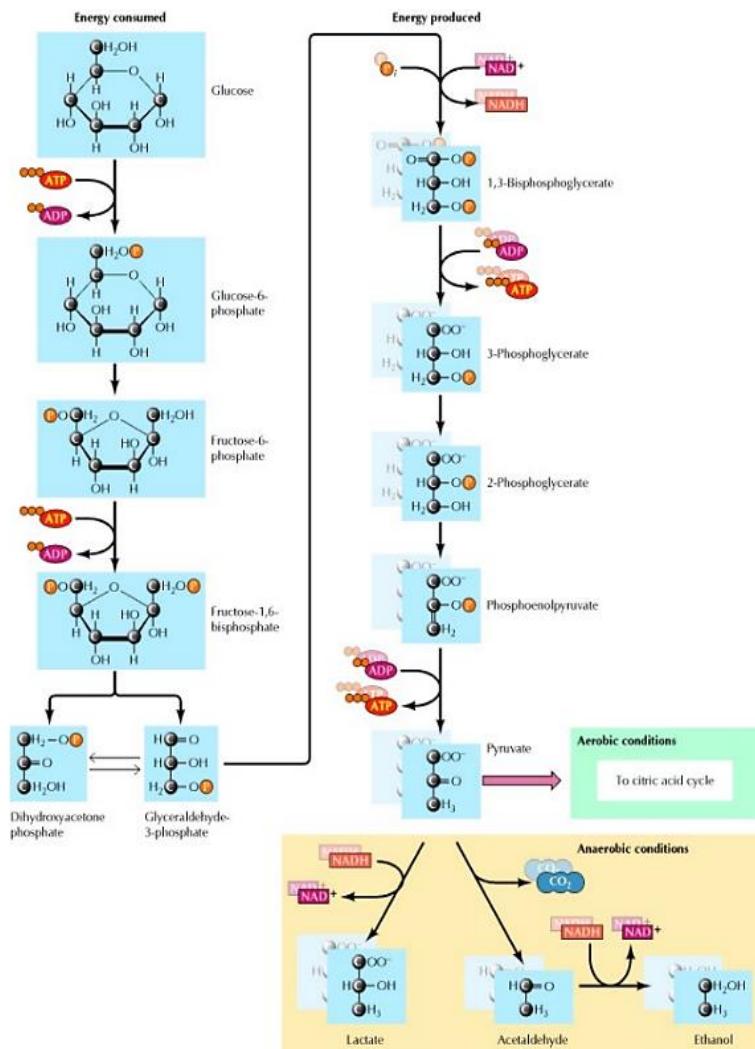
Pemecahan karbohidrat, khususnya glukosa, merupakan sumber utama energi seluler. Pemecahan oksidatif glukosa secara lengkap menjadi CO_2 dan H_2O dapat dituliskan sebagai berikut:



Reaksi ini menghasilkan sejumlah besar energi bebas: $\Delta G^\circ = -686$ kkal/mol. Untuk memanfaatkan energi bebas ini dalam bentuk yang dapat digunakan, glukosa dioksidasi di dalam sel dalam serangkaian langkah yang digabungkan dengan sintesis ATP.

Glikolisis, tahap awal dalam pemecahan glukosa, umum terjadi pada hampir semua sel. Glikolisis terjadi tanpa adanya oksigen dan dapat menyediakan semua energi metabolisme organisme anaerobik. Namun, pada sel aerobik, glikolisis hanyalah tahap pertama dalam degradasi glukosa.

Reaksi glikolisis menghasilkan pemecahan glukosa menjadi piruvat, dengan perolehan bersih dua molekul ATP (Gambar 1.2). Reaksi awal dalam jalur tersebut sebenarnya mengkonsumsi energi, menggunakan ATP untuk memfosforilasi glukosa menjadi glukosa-6-fosfat dan kemudian fruktosa-6-fosfat menjadi fruktosa-1,6-bifosfat. Enzim yang mengkatalisis kedua reaksi ini heksokinase dan fosfofruktokinase, masing-masing merupakan titik regulasi penting dari jalur glikolisis. Elemen kontrol utamanya adalah fosfofruktokinase, yang dihambat oleh kadar ATP yang tinggi. Penghambatan fosfofruktokinase menghasilkan akumulasi glukosa-6-fosfat, yang pada gilirannya menghambat heksokinase. Jadi, ketika sel memiliki pasokan energi metabolismik yang cukup yang tersedia dalam bentuk ATP, pemecahan glukosa dihambat.



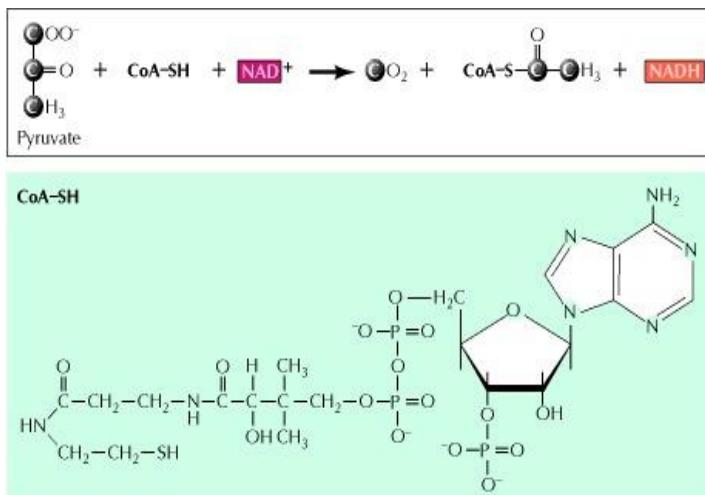
Gambar 1.2 Glukosa dipecah menjadi piruvat, dengan pembentukan bersih dua molekul ATP dan NADH. Dalam kondisi anaerobik, NADH dioksidasasi ulang dengan mengubah piruvat menjadi etanol atau laktat. Dalam kondisi aerobik, piruvat selanjutnya dimetabolisme oleh siklus asam sitrat. Perhatikan bahwa satu molekul glukosa menghasilkan dua molekul masing-masing (kotak bayangan) dari turunan tiga karbon penghasil energi (Hardianti et al., 2023).

Reaksi-reaksi yang mengikuti pembentukan fruktosa-1,6-bifosfat merupakan bagian penghasil energi dari jalur glikolisis. Pembelahan fruktosa-1,6-bifosfat menghasilkan dua molekul gula tiga karbon gliseraldehida-3-fosfat, yang dioksidasi menjadi 1,3-bisfosfoglisidat. Gugus fosfat dari senyawa ini memiliki energi bebas hidrolisis yang sangat tinggi ($\Delta G^\circ = -11,5$ kkal/mol), sehingga digunakan dalam reaksi glikolisis berikutnya untuk mendorong sintesis ATP dari ADP. Produk dari reaksi ini, 3-fosfoglisidat, kemudian diubah menjadi fosfoenolpiruvat, zat antara berenergi tinggi kedua dalam glikolisis. Dalam hidrolisis fosfat berenergi tinggi dari fosfoenolpiruvat, $\Delta G^\circ = -14,6$ kkal/mol, konversinya menjadi piruvat digabungkan dengan sintesis ATP. Setiap molekul gliseraldehid-3-fosfat yang diubah menjadi piruvat dengan demikian digabungkan dengan pembentukan dua molekul ATP; secara total, empat ATP disintesis dari setiap molekul glukosa awal. Karena dua ATP diperlukan untuk memicu reaksi awal, perolehan bersih dari glikolisis adalah dua molekul ATP.

Selain menghasilkan ATP, glikolisis mengubah dua molekul koenzim NAD⁺ menjadi NADH. Dalam reaksi ini, NAD⁺ bertindak sebagai agen pengoksidasi yang menerima elektron dari gliseraldehid-3-fosfat. NADH yang terbentuk sebagai produk harus didaur ulang dengan bertindak sebagai donor elektron untuk reaksi oksidasi-reduksi lainnya di dalam sel. Dalam kondisi anaerobik, NADH yang terbentuk selama glikolisis dioksidasi ulang menjadi NAD⁺ melalui konversi piruvat menjadi laktat atau etanol. Namun, pada organisme aerobik, NADH berfungsi sebagai sumber energi tambahan dengan menyumbangkan elektronnya ke rantai transpor elektron, yang pada akhirnya digunakan untuk mereduksi O₂ menjadi H₂O, yang digabungkan dengan pembentukan ATP tambahan.

Pada sel eukariotik, glikolisis terjadi di sitosol. Piruvat kemudian diangkut ke mitokondria, di mana oksidasi lengkapnya menjadi CO₂ dan H₂O menghasilkan sebagian besar ATP yang berasal dari pemecahan glukosa. Langkah berikutnya

dalam metabolisme piruvat adalah dekarboksilasi oksidatifnya dengan adanya koenzim A (CoA), yang berfungsi sebagai pembawa gugus asil dalam berbagai reaksi metabolisme (Gambar 1.3). Satu karbon piruvat dilepaskan sebagai CO_2 , dan dua karbon yang tersisa ditambahkan ke CoA untuk membentuk asetil CoA. Dalam proses tersebut, satu molekul NAD^+ direduksi menjadi NADH .

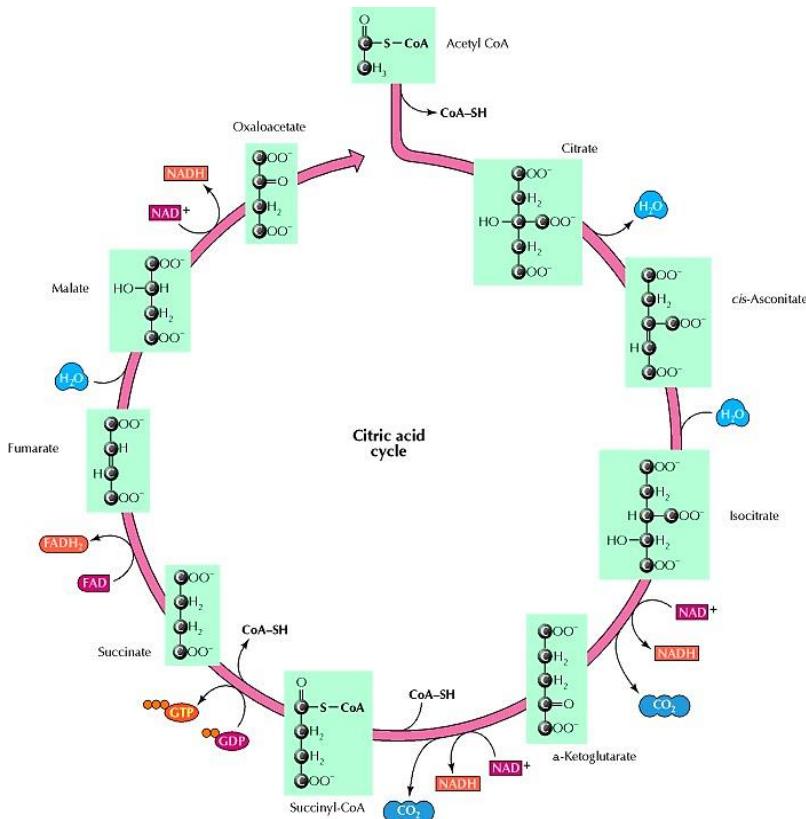


Gambar 1.3 Dekarboksilasi oksidatif piruvat

Piruvat diubah menjadi CO_2 dan asetil KoA, dan satu molekul NADH diproduksi dalam proses tersebut. Koenzim A (CoA-SH) merupakan pembawa umum gugus asil yang diaktifkan dalam berbagai reaksi.

Asetil CoA yang terbentuk dari reaksi ini memasuki siklus asam sitrat atau siklus Krebs (Gambar 1.4), yang merupakan jalur utama dalam metabolisme oksidatif. Kelompok asetil dua karbon bergabung dengan oksaloasetat (empat karbon) untuk menghasilkan sitrat (enam karbon). Melalui delapan reaksi lebih lanjut, dua karbon sitrat dioksidasi sepenuhnya menjadi CO_2 dan oksaloasetat diregenerasi. Selama siklus tersebut, satu ikatan fosfat berenergi tinggi terbentuk dalam GTP, yang digunakan secara langsung untuk mendorong sintesis satu molekul ATP. Selain itu, setiap putaran siklus menghasilkan tiga

molekul NADH dan satu molekul flavin adenina dinukleotida tereduksi (FADH₂), yang merupakan pembawa elektron lain dalam reaksi oksidasi-reduksi.



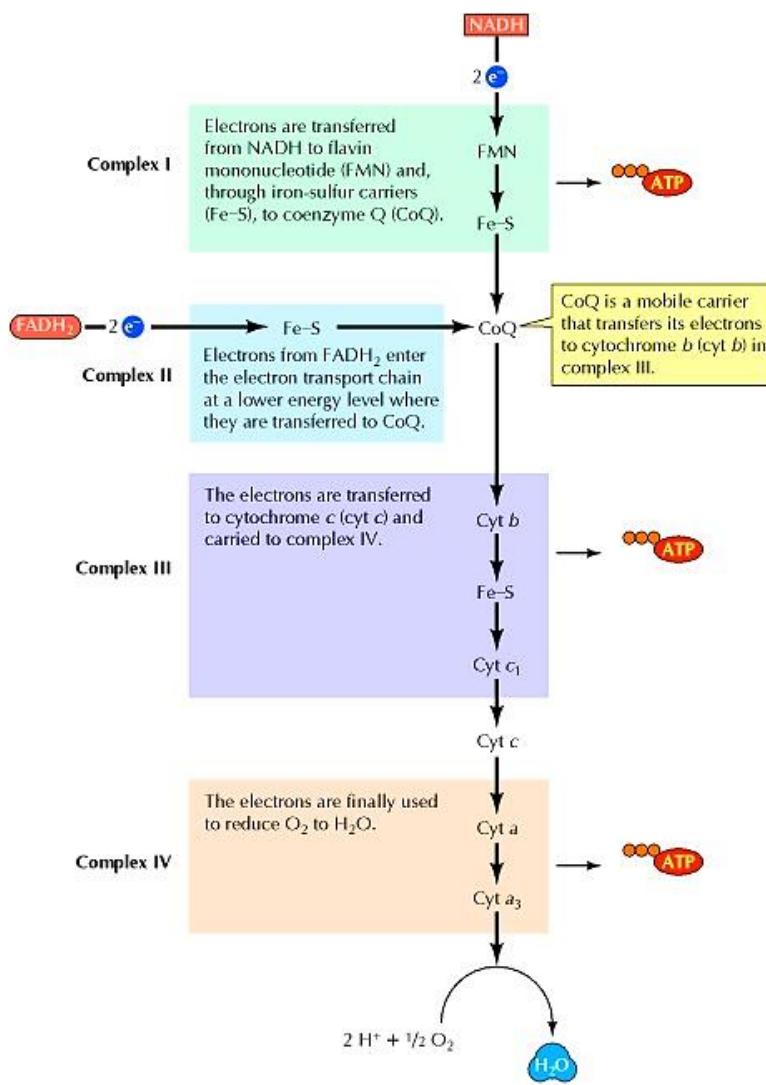
Gambar 1.4 Siklus Asam Sitrat

Kelompok asetil dua karbon dipindahkan dari asetil KoA ke oksaloasetat, membentuk sitrat. Dua karbon sitrat kemudian dioksidasi menjadi CO₂ dan oksaloasetat diregenerasi. Setiap putaran siklus menghasilkan satu molekul GTP, tiga molekul NADH, dan satu molekul FADH₂.

Siklus asam sitrat melengkapi oksidasi glukosa menjadi enam molekul CO₂. Empat molekul ATP diperoleh langsung dari setiap molekul glukosa—dua dari glikolisis dan dua dari siklus asam sitrat (satu untuk setiap molekul piruvat). Selain itu, sepuluh molekul NADH (dua dari glikolisis, dua dari konversi

piruvat menjadi asetyl CoA, dan enam dari siklus asam sitrat) dan dua molekul FADH₂ terbentuk. Energi yang tersisa yang diperoleh dari pemecahan glukosa berasal dari reoksidasi NADH dan FADH₂, dengan elektron mereka ditransfer melalui rantai transpor elektron untuk (akhirnya) mereduksi O₂ menjadi H₂O.

Selama fosforilasi oksidatif, elektron NADH dan FADH₂ bergabung dengan O₂, dan energi yang dilepaskan dari proses tersebut mendorong sintesis ATP dari ADP. Pemindahan elektron dari NADH ke O₂ melepaskan sejumlah besar energi bebas: $\Delta G^\circ = -52,5$ kkal/mol untuk setiap pasangan elektron yang dipindahkan. Agar energi ini dapat dipanen dalam bentuk yang dapat digunakan, proses berlangsung secara bertahap melalui lintasan elektron melalui serangkaian pembawa, yang membentuk rantai transpor elektron (Gambar 1.5). Komponen rantai transpor elektron terletak di membran mitokondria bagian dalam sel eukariotik, dan fosforilasi oksidatif dipertimbangkan secara lebih rinci saat mitokondria dibahas dalam Bab 10. Pada bakteri aerobik, yang menggunakan sistem yang sebanding, komponen rantai transpor elektron terletak di membran plasma. Dalam kedua kasus, pemindahan elektron dari NADH ke O₂ menghasilkan energi yang cukup untuk mendorong sintesis sekitar tiga molekul ATP. Elektron dari FADH₂ memasuki rantai transpor elektron pada tingkat energi yang lebih rendah, sehingga pemindahannya ke O₂ menghasilkan lebih sedikit energi bebas yang dapat digunakan, hanya dua molekul ATP.



Gambar 1.5 Rantai Transpor Elektron

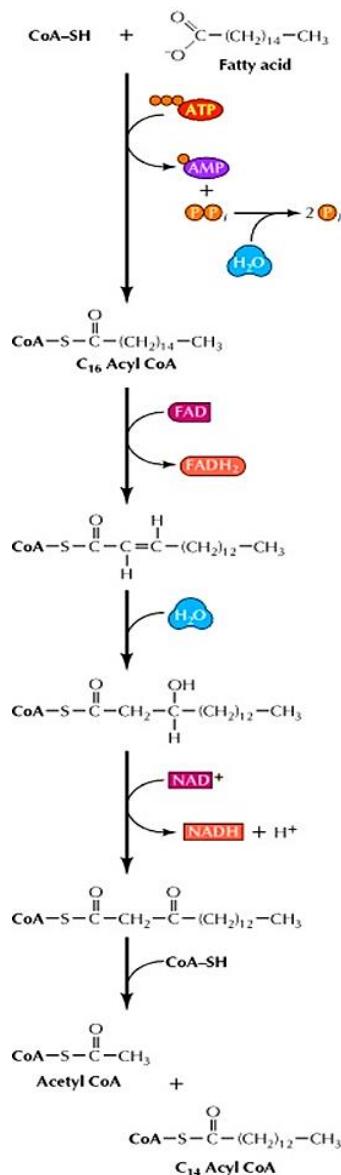
Elektron dari NADH dan FADH₂ ditransfer ke O₂ melalui serangkaian pembawa yang disusun menjadi empat kompleks protein dalam membran mitokondria. Energi bebas yang diperoleh dari reaksi transpor elektron pada kompleks I, III, dan IV digunakan untuk mendorong sintesis ATP.

Sekarang dimungkinkan untuk menghitung total hasil ATP dari oksidasi glukosa. Keuntungan bersih dari glikolisis adalah dua molekul ATP dan dua molekul NADH. Konversi piruvat menjadi asetyl CoA dan metabolismenya melalui siklus asam sitrat menghasilkan dua molekul tambahan ATP, delapan NADH, dan dua FADH₂. Dengan asumsi bahwa tiga molekul ATP berasal dari oksidasi setiap NADH dan dua dari setiap FADH₂, total hasil adalah 38 molekul ATP per molekul glukosa. Namun, hasil ini lebih rendah di beberapa sel karena dua molekul NADH yang dihasilkan oleh glikolisis dalam sitosol tidak dapat memasuki mitokondria secara langsung. Sebaliknya, elektron mereka harus ditransfer ke mitokondria melalui sistem shuttle. Bergantung pada sistem yang digunakan, transfer ini dapat mengakibatkan elektron-elektron ini memasuki rantai transpor elektron pada tingkat FADH₂. Dalam kasus seperti itu, dua molekul NADH yang berasal dari glikolisis menghasilkan dua molekul ATP, bukan tiga, sehingga mengurangi total hasil menjadi 36 ATP per molekul glukosa, bukan 38 ATP.

D. Derivat Energi dari Molekul Organik Lainnya

Energi dalam bentuk ATP dapat diperoleh dari pemecahan molekul organik lainnya, dengan jalur yang terlibat dalam degradasi glukosa kembali memainkan peran utama. Nukleotida, misalnya, dapat dipecah menjadi gula, yang kemudian memasuki jalur glikolisis, dan asam amino didegradasi melalui siklus asam sitrat. Dua bentuk penyimpanan energi utama dalam sel, polisakarida dan lipid, juga dapat dipecah untuk menghasilkan ATP. Polisakarida dipecah menjadi gula bebas, yang kemudian dimetabolisme seperti yang dibahas di bagian sebelumnya. Namun, lipid adalah molekul penyimpanan energi yang bahkan lebih efisien. Karena lipid lebih tereduksi daripada karbohidrat, yang sebagian besar terdiri dari rantai hidrokarbon, oksidasinya menghasilkan lebih banyak energi per berat bahan awal.

Lemak (triasilgliserol) merupakan bentuk penyimpanan utama lipid. Langkah pertama dalam pemanfaatannya adalah penguraianya menjadi gliserol dan asam lemak bebas. Setiap asam lemak bergabung dengan koenzim A, menghasilkan asil-CoA lemak dengan mengorbankan satu molekul ATP (Gambar 1.6). Asam lemak kemudian didegradasi dalam proses oksidatif bertahap, dua karbon pada satu waktu, menghasilkan asetil CoA ditambah asil-CoA lemak yang lebih pendek satu unit dua karbon. Setiap putaran oksidasi juga menghasilkan satu molekul NADH dan satu molekul FADH_2 . Asetil CoA kemudian memasuki siklus asam sitrat, dan degradasi sisa asam lemak berlanjut dengan cara yang sama.



Gambar 1.6 Oksidasi Asam Lemak

Asam lemak (misalnya, asam lemak jenuh palmitat berkarbon 16) awalnya bergabung dengan koenzim A dengan mengorbankan satu molekul ATP. Oksidasi asam lemak kemudian berlanjut dengan penghilangan unit berkarbon dua

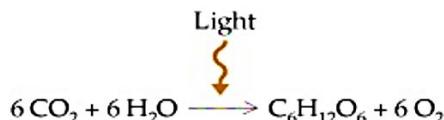
secara bertahap sebagai asetyl KoA, yang disertai dengan pembentukan masing-masing satu molekul NADH dan FADH₂.

Pemecahan asam lemak 16 karbon menghasilkan tujuh molekul NADH, tujuh molekul FADH₂, dan delapan molekul asetyl CoA. Dalam hal pembentukan ATP, hasil ini setara dengan 21 molekul ATP yang berasal dari NADH (3×7), 14 ATP dari FADH₂ (2×7), dan 96 molekul dari asetyl CoA (8×12). Karena satu ATP digunakan untuk memulai proses, perolehan bersihnya adalah 130 ATP per molekul asam lemak 16 karbon. Bandingkan hasil ini dengan perolehan bersih 38 ATP per molekul glukosa. Karena berat molekul asam lemak jenuh 16 karbon adalah 256 dan glukosa adalah 180, hasil ATP kira-kira 2,5 kali lebih besar per gram asam lemak – maka lipid lebih unggul daripada polisakarida sebagai molekul penyimpan energi.

E. Fotosintesis

Pembentukan energi dari oksidasi karbohidrat dan lipid bergantung pada degradasi senyawa organik yang telah terbentuk sebelumnya. Energi yang dibutuhkan untuk sintesis senyawa ini pada akhirnya berasal dari sinar matahari, yang dipanen dan digunakan oleh tanaman dan bakteri fotosintetik untuk mendorong sintesis karbohidrat. Dengan mengubah energi sinar matahari menjadi bentuk energi kimia yang dapat digunakan, fotosintesis merupakan sumber dari hampir semua energi metabolisme dalam sistem biologis.

Persamaan fotosintesis secara keseluruhan dapat dituliskan sebagai berikut:

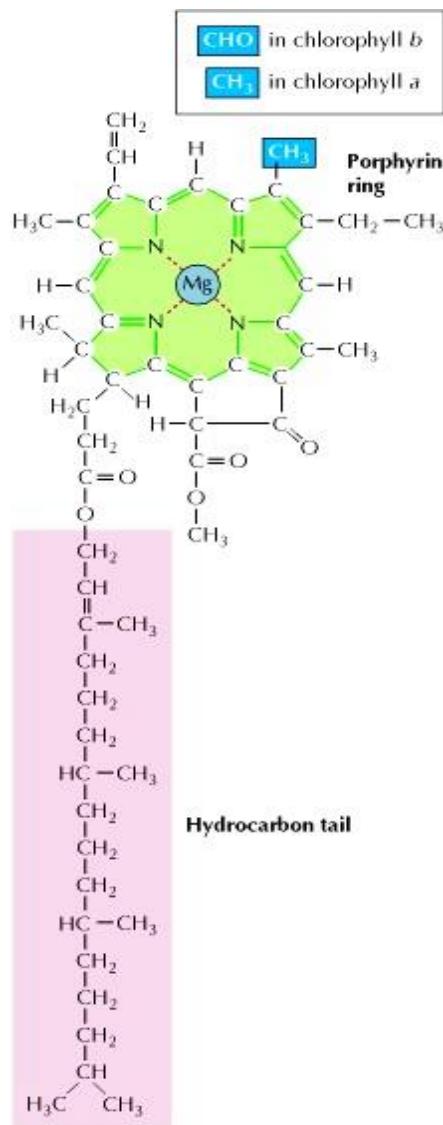


Prosesnya jauh lebih rumit, dan berlangsung dalam dua tahap yang berbeda. Dalam tahap pertama, yang disebut reaksi terang, energi yang diserap dari sinar matahari mendorong

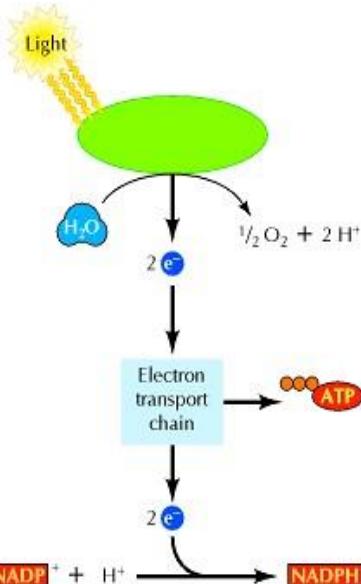
sintesis ATP dan NADPH (koenzim yang mirip dengan NADH), yang digabungkan dengan oksidasi H_2O menjadi O_2 . ATP dan NADPH yang dihasilkan oleh reaksi terang mendorong sintesis karbohidrat dari CO_2 dan H_2O dalam rangkaian reaksi kedua, yang disebut reaksi gelap karena tidak memerlukan sinar matahari. Dalam sel eukariotik, reaksi terang dan gelap terjadi di kloroplas.

Pigmen fotosintesis menangkap energi dari sinar matahari dengan menyerap foton. Penyerapan cahaya oleh pigmen ini menyebabkan elektron berpindah dari orbital molekul normalnya ke orbital molekul yang berenergi lebih tinggi, sehingga mengubah energi dari sinar matahari menjadi energi kimia. Pada tumbuhan, pigmen fotosintesis yang paling melimpah adalah klorofil (Gambar 1.7), yang bersama-sama menyerap cahaya tampak dari semua panjang gelombang selain hijau. Pigmen tambahan menyerap cahaya pada panjang gelombang lain, sehingga pada dasarnya seluruh spektrum cahaya tampak dapat ditangkap dan dimanfaatkan untuk fotosintesis.

Energi yang ditangkap oleh penyerapan cahaya digunakan untuk mengubah H_2O menjadi O_2 (Gambar 1.8). Elektron berenergi tinggi yang diperoleh dari proses ini kemudian memasuki rantai transpor elektron, di mana transfernya melalui serangkaian pembawa digabungkan dengan sintesis ATP. Selain itu, elektron berenergi tinggi ini mereduksi $NADP^+$ menjadi NADPH.



Gambar 1.7 Struktur klorofil. Klorofil terdiri dari struktur cincin porfirin yang terhubung dengan ekor hidrokarbon. Klorofil a dan b berbeda karena adanya satu gugus fungsi pada cincin porfirin

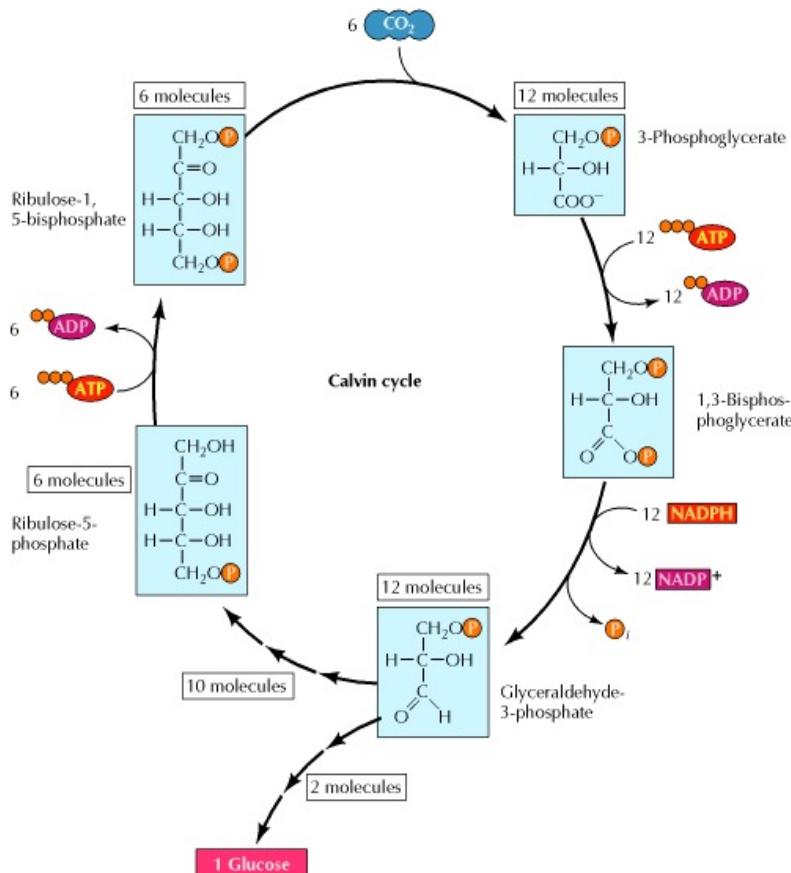


Gambar 1.8 Reaksi Terang Fotosintesis

Energi dari sinar matahari digunakan untuk memecah H_2O menjadi O_2 . Elektron berenergi tinggi yang diperoleh dari proses ini kemudian diangkut melalui serangkaian pembawa dan digunakan untuk mengubah NADP^+ menjadi NADPH . Energi yang diperoleh dari reaksi transpor elektron juga mendorong sintesis ATP.

Dalam reaksi gelap, ATP dan NADPH yang dihasilkan dari reaksi terang mendorong sintesis karbohidrat dari CO_2 dan H_2O . Satu molekul CO_2 pada suatu waktu ditambahkan ke siklus reaksi – dikenal sebagai siklus Calvin berdasarkan penemunya, Melvin Calvin – yang mengarah pada pembentukan karbohidrat (Gambar 1.9). Secara keseluruhan, siklus Calvin mengonsumsi 18 molekul ATP dan 12 NADPH untuk setiap molekul glukosa yang disintesis. Dua elektron diperlukan untuk mengubah setiap molekul NADP^+ menjadi NADPH , jadi 24 elektron harus melewati rantai transpor elektron untuk menghasilkan NADPH yang cukup untuk mensintesis satu molekul glukosa. Elektron ini diperoleh dengan mengubah 12 molekul H_2O menjadi enam molekul O_2 , yang konsisten dengan pembentukan enam molekul

O_2 untuk setiap molekul glukosa. Akan tetapi, tidak jelas apakah lewatnya 24 elektron yang sama melalui rantai transpor elektron juga cukup untuk menghasilkan 18 ATP yang dibutuhkan oleh siklus Calvin. Beberapa molekul ATP ini mungkin dihasilkan oleh rantai transpor elektron alternatif yang menggunakan energi yang berasal dari sinar matahari untuk mensintesis ATP tanpa sintesis NADPH.



Gambar 1.9 Siklus Calvin

Di sini ditunjukkan sintesis satu molekul glukosa dari enam molekul CO_2 . Setiap molekul CO_2 ditambahkan ke ribulosa-1,5-bifosfat untuk menghasilkan dua molekul 3-fosfogliserat. Enam molekul CO_2 kemudian menghasilkan

pembentukan 12 molekul 3-fosfogliserat, yang diubah menjadi 12 molekul gliseraldehid-3-fosfat dengan mengorbankan masing-masing 12 molekul ATP dan NADPH. Dua molekul gliseraldehid-3-fosfat kemudian digunakan untuk sintesis glukosa dan sepuluh molekul berlanjut dalam siklus Calvin untuk membentuk enam molekul ribulosa-5-fosfat. Siklus tersebut kemudian diselesaikan dengan penggunaan enam molekul ATP tambahan untuk sintesis ribulosa-1,5-bifosfat.

DAFTAR PUSTAKA

- Baynes, J.W., Dominiczak, M.H., 2014. Medical Biochemistry E-Book. Elsevier Health Sciences.
- Hardianti, B., Anwar, I., Sida, N.A., Sumiati, E., Rita, R.S., Amin, A., Suherman, S., Jati, M.A.S., Nasruddin, N.I., Larasati, M.D., 2023. Biokimia Advance.
- Jungermann, K., Barth, C.A., 1996. Energy Metabolism and Nutrition, in: Greger, R., Windhorst, U. (Eds.), Comprehensive Human Physiology. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 1425–1457. https://doi.org/10.1007/978-3-642-60946-6_72
- Medical Biochemistry, 2022.
- Nieuwenhuizen, A., Schothorst, E. van (Eds.), 2022. Energy Metabolism and Diet. MDPI - Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/books978-3-0365-1851-0>
- Schott, P.J.C. and D., n.d. 12. Metabolism, and Energy Balance.

BAB

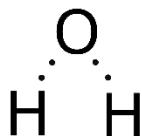
2

AIR, ASAM-BASA, SISTEM DAPAR, SENYAWA PEMBANGUN TUBUH

Eni Kartika Sari, S.Si., M.Sc.

A. Air

1. Struktur dan Sifat Fisikokimia Air



Rumus Molekul : H₂O

Berat Molekul : 18,015 gram/mol

Air didefinisikan sebagai cairan bening, tidak berbau, tidak berwarna, dan tidak memiliki rasa, yang dapat membeku pada suhu di bawah 0° C dan dapat mendidih di atas 100° C. Air dapat bereaksi dengan Ca, Mg, Na, dan logam reaktif lainnya yang membebaskan H₂. Selain itu, oksidasi logam dapat terjadi apabila terkena air. Kecenderungan tegangan permukaan air untuk menegang, seolah-olah ditutupi oleh selaput elastis yang tipis (Haryono, 2019).

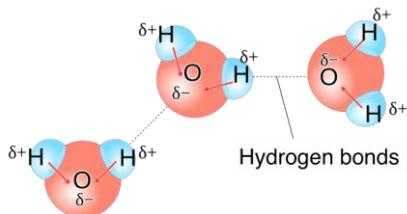
a. Geometri Molekul Air

Air memiliki struktur geometri yang melengkung, hal ini disebabkan karena sepasang elektron bebas yang menolak ikatan hidrogen sehingga membentuk molekul sudut atau bentuk V. Sudut antara pada dua atom hidrogen berkisar antara 104,5°. (PubChem [Internet], 2004)

b. Polaritas Molekul Air

Air merupakan molekul polar yang memiliki ujung yang bersifat sebagian positif dan sebagian negatif. Suatu molekul dikatakan polar apabila memiliki ikatan kovalen polar dan asimetris.

c. Ikatan Hidrogen



Gambar 2.1 Struktur Ikatan Hidrogen

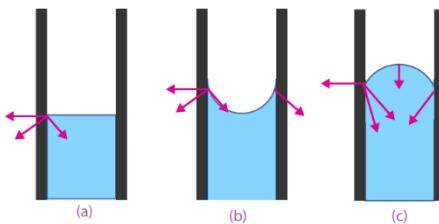
Ikatan hidrogen dapat terjadi apabila atom yang sebagian positif (H) berikatan dengan satu molekul dan atom yang sebagian negatif (biasanya atom N, O, atau F) dari molekul lain.

1) Kohesi

Atom oksigen pada udara bersifat elektron negatif sehingga menarik elektron lebih kuat, sedangkan menjadikan sisi oksigen bermuatan negatif dan sisi hidrogen bermuatan positif. Gaya kohesif dikaitkan dengan gaya Van der Waals dan ikatan hidrogen yang menyebabkan cairan seperti air dapat menahan pemisahan.

2) Adhesi

Adhesi adalah gaya tarik-menarik antara molekul air dan molekul zat lain, yang menyebabkan air menempel pada zat tersebut. Adhesi melibatkan interaksi antara molekul polar air dengan molekul zat lain yang juga memiliki polaritas atau kemampuan untuk membentuk ikatan hidrogen.



Gambar 2.2 Gaya Adhesi

2. Air Sebagai Pelarut Universal

Air merupakan pelarut universal yang bersifat polar karena mempu melarutkan lebih banyak zat dibandingkan pelarut lainnya. Walaupun air merupakan pelarut universal namun, tidak dapat melarutkan semua zat. Jika gaya tarik-menarik antara ion-ion pada senyawa terlalu kuat, akan menyebabkan senyawa sedikit larut dalam air. Oleh karena itu, banyak senyawa yang tidak dapat larut bahkan tidak larut dalam air.

3. Interaksi Air dengan Molekul Hidrofobik dan Hidrofilik

a. Interaksi Hidrofilik

Sifat hidrofilik menggambarkan kemampuan suatu molekul untuk larut dalam udara. Molekul yang bersifat hidrofilik umumnya memiliki gugus fungsional seperti hidroksil, amina, sulfhidril, ester, dan keton yang mampu membentuk ikatan hidrogen dengan molekul udara (Haryono, 2019).

1) Pembentukan Ikatan Hidrogen

Molekul yang memiliki gugus fungsional yang dapat membentuk ikatan hidrogen cenderung bersifat hidrofilik karena mampu berinteraksi kuat dengan air.

2) Senyawa Ionik

Air juga sangat efektif melarutkan senyawa ionik, berkat sifat dipolnya. Muatan positif dan negatif dalam molekul udara memungkinkan interaksi dengan ion-ion dalam senyawa, membentuk struktur yang dikenal sebagai cangkang hidrasi.

b. Interaksi Hidrofobik

Senyawa seperti hidrokarbon tidak dapat membentuk ikatan hidrogen dan hanya sedikit larut air (Haryono, 2019). Molekul hidrofobik tidak mudah larut dalam udara karena bersifat non-polar dan tidak dapat membentuk ikatan hidrogen. Contohnya adalah hidrokarbon, lemak, dan lilin.

c. Interaksi Hidrofilik dan Hidrofobik

Molekul amfipatik memiliki dua karakter sekaligus—bagian kepala yang sangat menyukai air (hidrofilik) dan ekor yang tidak suka air (hidrofobik), biasanya berupa rantai hidrokarbon. Saat dicampur dengan air, molekul-molekul ini cenderung membentuk struktur tertentu untuk menyeimbangkan kedua sifat tersebut.

4. Peran Air dalam Fenomena Alam dan Industri

a. Air Terhadap Ekosistem

1) Peran air dalam ekosistem

Tanaman akan menyerap air untuk membantu memproduksi makanan, untuk keberlangsungan hidup tanaman tersebut. Selain untuk membantu memproduksi makanan, air berperan dalam transport nutrisi bagi tubuh tanaman (Mohd Salleh, 2021).

2) Peran air dalam keseimbangan alam (siklus hidrologi)

Proses keseimbangan alam di pengaruhi oleh siklus hidrologi atau biasa disebut siklus air, yaitu proses alami yang memastikan pasokan air di bumi dan mengatur iklim secara global.

b. Air Terhadap Industri

1) Pendinginan mesin dan peralatan Industri

2) Pelarutan bahan-bahan kimia

3) Penggunaan sebagai bahan baku dalam produksi

5. Air dalam Sistem Biologis

a. Proporsi air dalam organisme hidup

Di dalam sel, air membentuk lingkungan internal yang dinamis, memungkinkan terjadinya berbagai reaksi biokimia yang vital bagi kelangsungan hidup.

1) Proporsi Air pada manusia

Tubuh manusia terdiri dari 55-60% dari berat badan adalah air. Pada anak-anak kandungan airnya lebih tinggi yaitu 75% dari berat badan, setelah terjadi proses penuaan kadar air tubuh akan berkurang yaitu 55% pada orang tua.

2) Proporsi Air Pada Tanaman

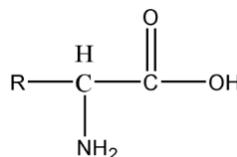
Tanaman mengandung air sekitar 60% hingga 85% terutama pada jaringan atau organ tertentu mengandung air lebih dari 85%.

b. Peran Air dalam Regulasi Suhu Tubuh

Dalam konteks regulasi suhu tubuh, air memiliki kapasitas panas spesifik yang tinggi, sehingga mampu menyerap dan melepaskan panas dalam jumlah besar tanpa terjadi perubahan suhu yang drastis.

c. Interaksi Air dengan Biomolekul

Gugus hidrofilik dari asam amino berinteraksi dengan air, sementara gugus hidrofobik tersembunyi di bagian dalam molekul.



Gambar 2.3 Struktur Asam Amino

Hal serupa juga terjadi pada asam nukleat, di mana basa nitrogen yang bersifat hidrofobik tersusun ke dalam heliks ganda DNA, sementara gugus fosfat yang bermuatan negatif berinteraksi dengan lingkungan berair. (Ahda et al., 2023)

B. Asam - Basa

1. Konsep Dasar Asam dan Basa

Berikut merupakan beberapa teori dari asam dan basa. (Widiastuti et al., 2024)

a. Teori Arrhenius

Menurut Arrhenius, asam merupakan senyawa yang dilarutkan dengan air akan melepaskan ion hidrogen(H⁺), sedangkan basa merupakan senyawa yang jika dilarutkan dengan air akan melepaskan ion hidroksida(OH⁻). Berikut merupakan contoh asam menurut Arrhenius:



b. Teori Brønsted-Lowry

Bronsted dan Lowry menyatakan asam adalah zat yang dapat mendonorkan proton (H⁺) dan basa merupakan zat yang dapat menerima proton dari zat lain. Contohnya pada reaksi asam asetat(CH₃COOH) dengan air. Maka dapat disimpulkan basa tersebut adalah basa konjugasi.



c. Teori Lewis

Dalam teori lewis, asam basa merupakan reaksi yang berhubungan dengan proses transfer elektron. Dimana asam adalah zat senyawa yang dapat menerima elektron dari zat lain, sementara basa merupakan zat yang memiliki pasangan elektron bebas dan mampu mendonorkan elektron ke senyawa lain.

2. Kekuatan Asam dan Basa

a. Kekuatan asam

Kekuatan asam dapat dipengaruhi dengan banyaknya ion - ion hidrogen yang dihasilkan oleh senyawa asam dalam larutan-nya.(Ahda et al., 2023)

1) Asam Kuat

Asam kuat merupakan senyawa dengan ion-ionnya secara keseluruhan terionisasi dengan baik. Reaksi yang terjadi pada senyawa asam kuat merupakan senyawa yang berkesudahan.

2) Asam Lemah

Asam lemah merupakan senyawa asam dengan ion-ionnya hanya sebagian dari senyawa yang terionisasi. Reaksi yang terjadi dalam asam lemah merupakan reaksi kesetimbangan.

b. Kekuatan Basa

Ion-ion OH⁻ dapat mempengaruhi kekuatan basa yang dihasilkan senyawa basa dalam larutannya. Basa dibedakan menjadi dua jenis yaitu:

1) Basa Kuat

Senyawa basa yang larutannya dapat terion keseluruhan dalam ion-ionnya adalah basa kuat. Reaksi yang terjadi di basa kuat merupakan reaksi berkesudahan.

2) Basa Lemah

Senyawa basa yang hanya sedikit laturannya terionkan menjadi ion-ionnya adalah basa lemah. Reaksi basa lemah merupakan reaksi kesetimbangan.

$$K_b = \frac{[B^+] \times [OH^-]}{[B(OH)]}$$

Semakin kuat basa akan terjadi reaksi kesetimbangan sehingga basa akan condong ke sebelah kanan, akibatnya nilai K_b akan bertambah besar. Sehingga nilai K_b akan memperaruhi kekuatan basa. Berdasarkan persamaan di atas, karena pada basa lemah $[B^+] = [OH^-]$, maka persamaan di atas dapat diubah menjadi:

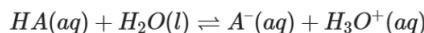
$$[OH^-] = \sqrt{K_b \times [B(OH)]}$$

Dimana: K_b = tetapan ionisasi basa.

3. Konstanta Disosiasi

a. Konstanta Disosiasi Asam (Ka)

Kekuatan asam lemah dapat diukur dan dikuantifikasi oleh konstanta kesetimbangan reaksi disosiasinya. Untuk asam lemah generik, HA, yang dilarutkan dalam air:



Untuk asam lemah, HA:

$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

Gambar 2.4 Rumus Asam Lemah

Konstanta disosiasi asam (Ka) adalah ukuran sejauh mana asam terdisosiasi dalam larutan dan karenanya kekuatannya. Semakin sedikit asam terdisosiasi, semakin kecil nilai Ka. Semakin kuat asam, semakin tinggi nilai Ka.

b. Konstanta disosiasi basa(Kb)

Semakin besar nilai Kb, semakin besar jumlah ion OH^- yang terbentuk, sehingga semakin kuat basanya. Sebaliknya, jika nilai Kb kecil, maka basa tersebut hanya sebagian kecil yang bereaksi dengan air \rightarrow basa lemah. Reaksi Disosiasi Basa dalam Air:

Contoh dengan **amonia** (NH_3):



Rumus Kb:

$$K_b = \frac{[BH^+][OH^-]}{[B]}$$

Keterangan:

- $[BH^+][BH^+][BH^+]$: konsentrasi basa konjugat
- $[OH^-][OH^-][OH^-]$: konsentrasi ion hidroksida
- $[B][B][B]$: konsentrasi basa yang belum terdisosiasi

4. Skala pH dan pOH

Skala pH dan pOH digunakan untuk mengukur tingkat keasaman atau kebasaan suatu larutan. pH adalah ukuran konsentrasi ion hidrogen (H^+) dalam larutan, sedangkan pOH menunjukkan konsentrasi ion hidroksida (OH^-). Rumus Perhitungan pH

$$pH = -\log[H^+]$$

Rumus perhitungan Poh

$$pOH = -\log[OH^-]$$

Hubungan antara pH dan Poh

$$pH + pOH = 14 \quad (\text{pada suhu } 25^\circ\text{C})$$

5. Autoionisasi Air dan K_w

Autoionisasi, dalam konteks air, mengacu pada proses di mana molekul air terdisosiasi secara spontan menjadi ion hidronium (H_3O^+) dan hidroksida (OH^-). Air mengalami autoionisasi sesuai dengan persamaan berikut:



Dalam autoionisasi air, proton dipindahkan dari satu molekul air ke molekul air lainnya untuk menghasilkan ion hidronium (H_3O^+) dan ion hidroksida (OH^-). Ekspresi kesetimbangan untuk reaksi ini adalah

$$K_w = [H_3O^+][OH^-]$$

Dimana K_w adalah konstanta autoionisasi untuk air. Pada suhu 25°C , nilai K_w adalah $1,0 \times 10^{-14}$. Dalam air murni, konsentrasi H_3O^+ dan OH^- sama, dan air dianggap netral.

Jika persamaan ini dihitung nilai negatif logaritmanya sebagaimana fungsi p , maka diperoleh:

$$pK_w = pH + pOH$$

6. Asam Kuat dan Basa Kuat

a. Contoh-contoh Asam Kuat yang Umum

- 1) Asam sulfat (H_2SO_4)
- 2) Asam klorida (HCl)
- 3) Asam nitrat (HNO_3)

b. Contoh-contoh Basa Kuat yang Umum

- 1) Litium hidroksida (LiOH)
- 2) Natrium hidroksida (NaOH)
- 3) Kalium hidroksida (KOH)

7. Asam Lemah dan Basa Lemah

a. Kesetimbangan asam lemah dengan basa lemah

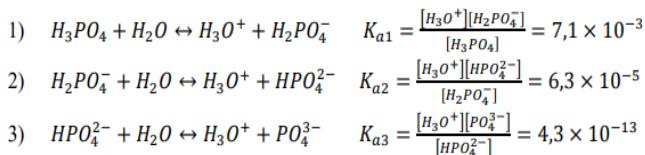
Asam asetat (CH_3COOH) termasuk asam lemah, sedangkan HCl adalah asam kuat. Dalam larutan HCl , ionisasi menjadi H_3O^+ berlangsung secara sempurna, tetapi pada asam asetat reaksi ionisasi hanya sebagian terjadi. Dengan konsentrasi yang sama, jumlah ion H_3O^+ dalam larutan asam asetat jauh lebih sedikit dibandingkan larutan HCl .

b. Asam-asam Poliprotik

Asam poliprotik adalah asam yang memiliki lebih dari satu atom hidrogen yang dapat dilepaskan sebagai ion H^+ dalam setiap molekulnya.

1) Asam Fosfat

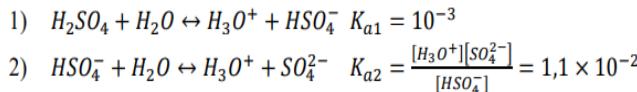
Asam fosfat H_3PO_4 terurai menghasilkan ion hidrogen dalam tiga tahap:



Gambar 2.5 Reaksi Asam Fosfat

2) Asam Sulfat

Asam sulfat merupakan asam diprotik lain, yang mengalami ionisasi secara sempurna pada tahap pertama dan tidak sempurna pada tahap kedua.



Gambar 2.6 Reaksi Asam Sulfat

Harga K_{a1} yang sangat besar menunjukkan bahwa hampir 100% terurai menjadi H_3O^+ dan HSO_4^- .

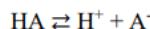
c. Contoh-Contoh Basa Lemah yang Umum

- 1) Amonia (NH_3)
- 2) Hidroksilamin (NH_2OH)
- 3) Metilamin hidroksida (CH_3NH_3OH)

d. Kesetimbangan Disosiasi Asam Lemah dan Basa Lemah

1) Asam Lemah

Asam lemah mengalami ionisasi sebagian ($0 < \alpha < 1$).



Mula-mula : Ma

Reaksi : Ma. α Ma. α

Setimbang : Ma(1- α) Ma. α

Dari persamaan di atas dapat diketahui konsentrasi kesetimbangan asam lemah adalah $Ma(1-\alpha)$. Harga derajad ionisasi (α) asam lemah sangat kecil (mendekati nol).

2) Basa Lemah

Berikut merupakan cara untuk menentukan basa lemah:

$$[OH^-] = \sqrt{Kb \cdot Mb}$$

$$[OH^-] = Mb \cdot \alpha$$

Setelah konsentrasi OH^- diperoleh, dapat digunakan untuk menghitung pOH dengan persamaan sebagai berikut :

$$pOH = -\log [OH^-]$$

Berdasarkan harga pOH, harga pH dapat dihitung dengan persamaan:

$$\text{pH} + \text{pOH} = 14$$

e. Hidrolisis Garam

Garam adalah elektrolit kuat yang terurai sepenuhnya menjadi ion-ion dalam larutan. Ion-ion penyusun garam, baik anion maupun kation, dapat bereaksi dengan air melalui proses yang disebut hidrolisis. Misalnya, dalam larutan Na_3CO_3 , ion karbonat (CO_3^{2-}) mengalami hidrolisis, sedangkan ion natrium (Na^+) tidak bereaksi dengan air.

C. Sistem Dapur

1. Definisi dan Komponen Larutan Dapur

Larutan buffer adalah larutan yang mampu mempertahankan pH-nya agar tidak berubah signifikan meskipun ditambahkan sedikit asam atau basa. Biasanya, larutan buffer terdiri dari campuran asam lemah dan basa konjugatnya (dari garamnya), atau basa lemah dan asam konjugatnya (dari garamnya).

a. Persamaan Henderson-Hasselbalch

Persamaan Henderson-Hasselbalch memberikan hubungan antara pH asam (dalam larutan berair) dan pK_a (konstanta disosiasi asam). Persamaan Henderson-Hasselbalch dapat dituliskan sebagai:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log_{10} \frac{[\text{Conjugate Base}]}{[\text{Weak Acid}]}$$

Gambar 2.7 Persamaan *Henderson-hasselbalch*

K_a adalah konstanta disosiasi asam, dan pK_a adalah logaritma negatif dari K_a . $[\text{Basa Konjugat}]$ juga sering dituliskan sebagai $[\text{A}^-]$. Dan $[\text{Asam Lemah}]$ dapat dilihat sebagai $[\text{HA}]$. Nilai-nilai ini merujuk pada konsentrasi kesetimbangan .

b. Perhitungan Stoikometri

Stoikiometri adalah cabang ilmu kimia yang mempelajari hubungan kuantitatif antara zat-zat yang terlibat dalam reaksi kimia, meliputi massa, jumlah mol, volume, dan jumlah partikel. Mol adalah satuan dasar dalam stoikiometri yang menyatakan jumlah partikel (atom, molekul, ion) sebanyak $6,02 \times 10^{23}$ partikel, yang dikenal sebagai bilangan avogadro.

Contoh: 1 mol air mengandung $6,02 \times 10^{23}$ molekul air.

Perhitungan stoikiometri:

Untuk menetralisasi 0,006 mol H_3O^+ , 0,006 mol $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2^-$ harus diubah menjadi 0,006 mol $\text{HC}_2\text{H}_3\text{O}_2$

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2^-]}{[\text{H}_2\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2]} = 4,75 + \log \frac{0,53}{0,27} = 4,76 + 0,29 = 5,05$$

2. Sistem Dapar dalam Sistem Biologis

a. Sistem Dapar Bikarbonat dalam darah

Pada kondisi normal, pH plasma darah sekitar 7,4. Perubahan pH sebesar beberapa persepuluhan unit saja sudah dapat menyebabkan gangguan serius bahkan kematian.

b. Sistem Dapar Bikarbonat dalam Darah

Natrium bikarbonat berperan sebagai basa dalam darah dengan mendisosi menjadi ion bikarbonat yang membantu menetralkan keasaman. pH darah dijaga pada rentang 7,37 hingga 7,42 melalui tiga mekanisme utama, yaitu ekskresi asam dan basa oleh ginjal, pengaturan pernapasan, serta keberadaan dapar dalam darah.(Yusuf and Desi Maghfirah, 2024)

c. Mekanisme aksi

Mekanisme aksi buffer melibatkan reaksi kimia antara pasangan asam-basa konjugat dalam larutan untuk menetralkan perubahan pH yang disebabkan oleh penambahan asam atau basa. Contohnya pada konservasi bikarbonat dalam ginjal, dengan mekanisme sebagai berikut:

Ion Na diresorpsi dari filtrat sebagai pertukaran untuk H⁺ melalui mekanisme antiport di membran apikal sel yang melapisi tubulus ginjal.



Sel-sel memproduksi ion bikarbonat (HCO₃⁻) yang dapat diarahkan ke kapiler.



Ketika CO₂ tersedia, reaksi berlanjut hingga terbentuknya asam karbonat (H₂CO₃), yang terdisosiasi membentuk HCO₃⁻ dan ion hidrogen (H⁺).



HCO₃⁻ masuk ke dalam kapiler peritubular dan kembali ke dalam darah. H⁺ disekresikan ke dalam filtrat, di mana ia dapat menjadi bagian dari molekul air baru dan diresorpsi sebagai demikian, atau dikeluarkan dalam urin.

Gambar 2.8 Konversi Na. Bikarbonat dalam Ginjal

3. Gangguan Keseimbangan Asam Basa dalam Tubuh (Asidosis dan Alkalosis)

Pada penderita asidosis, kadar ion karbonat menurun sehingga memicu pertukaran ion, di mana natrium dan kalium bertukar dengan ion hidrogen di cairan ekstrasel. Kelebihan ion hidrogen menyebabkan ion kalium keluar dari sel.(Ferdian et al., 2023). Alkalosis adalah kondisi medis di mana kadar basa dalam darah yaitu di atas 7,45. Kondisi ini terjadi akibat penurunan kadar asam dalam tubuh, terutama karena berkurangnya karbon dioksida (CO₂) atau meningkatnya ion bikarbonat (HCO₃⁻).(Tinawi, 2021).

4. Konsep Titrasi dan Kurva Titrasi

Titrasi asam basa memerlukan indikator untuk memudahkan pengamatan titik akhir titrasi melalui perubahan warna yang tajam dan jelas. Indikator berubah warna sesuai pH larutan, sehingga membantu menentukan titik akhir titrasi yang harus sesuai dengan titik ekivalen netralisasi. Kurva titrasi adalah grafik yang menunjukkan perubahan pH larutan selama proses titrasi asam dan basa, dengan sumbu x mewakili volume titran yang ditambahkan dan sumbu y menunjukkan nilai pH larutan.

5. Titrasi Asam Kuat dengan Basa Kuat

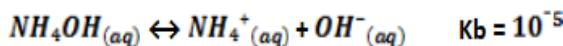
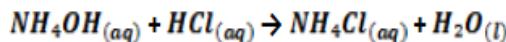
Pada titrasi asam kuat dengan basa kuat, misalnya HCl yang dititrasi menggunakan NaOH, pH larutan pada berbagai titik selama titrasi dapat dihitung dan diplot sebagai fungsi dari volume NaOH yang ditambahkan.

6. Titrasi Asam Lemah dengan Basa Kuat

Dalam titrasi asam lemah dengan basa kuat, terdapat beberapa perbedaan penting dibandingkan dengan titrasi asam kuat. Salah satunya adalah pada awal titrasi, sebagian besar asam lemah masih berupa molekul tidak terionisasi (HA), bukan ion H_3O^+ dan A^- .

7. Titrasi Basa Lemah dengan Asam Kuat

Sebagai contoh larutan ammonium hidroksida (NH_4OH) 0,1 M dengan volume 100 mL dititrasi dengan larutan HCl 0,100 M. Reaksi yang terjadi:



Gambar 2.9 Reaksi Asam Lemah Dengan Basa Kuat

8. Indikator Asam Basa dan Pemilihan Indikator yang Tepat

Indikator ditambahkan dalam titrasi asam basa untuk menandai titik akhir titrasi dengan perubahan warna. Salah satu indikator yang umum adalah laksam, diekstrak dari lumut dan digunakan dalam bentuk kertas.

Indikator Lakmus: pH < 4,5 merah pH >8,3 biru

Tabel 2.1 Jenis Indikator dan Daerah pH

Indikator	Warna		pK _{in}	Daerah pH (Interval warna)
	Asam	Basa		
Timol Biru	Merah	Kuning	1,5	1,2 – 2,8
Metil Jingga	Merah	Kuning	3,7	3,2 – 4,1
Bromkeson Hijau	Kuning	Biru	4,7	3,8 – 5,4
Metil Merah	Kuning	Merah	5,1	4,8 – 6,0
Bromtimol Biru	Kuning	Biru	7,0	6,0 – 7,6
Fenol Merah	Kuning	Merah	7,9	6,8 – 8,4
Fenolftalein	Tidak Berwarna	Merah	9,4	8,2 – 10,0

9. Aplikasi Titrasi dalam Analisis Kimia

Titrasi adalah teknik analisis kimia kuantitatif yang digunakan untuk menentukan konsentrasi zat tertentu dalam suatu sampel.

a. Titrasi Asidi Alkalimetri

Asam memiliki kemampuan untuk melarutkan sebagian besar logam serta batu kapur dan mineral karbonat lainnya. Sementara itu, basa memiliki rasa pahit dan tekstur licin, serta banyak ditemukan dalam sabun dan bahan pembersih rumah tangga.

b. Titrasi Argentometri

Reaksi pengendapan sering dimanfaatkan dalam metode gravimetri untuk menentukan kadar suatu zat melalui pembentukan endapan. Salah satunya yaitu titrasi yang menggunakan perak nitrat (AgNO_3) sebagai titran untuk bereaksi dengan ion-ion tertentu membentuk endapan perak yang tidak larut.

c. Titrasi Kompleksometri

Titrasi kompleksometri adalah metode analisis yang didasarkan pada pembentukan senyawa kompleks antara ion logam (kation) dengan zat pembentuk kompleks (ligan), seperti EDTA (Simbolon et al., 2020).

d. Titrasi Redoks

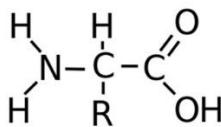
Dalam titrasi redoks, karena melibatkan reaksi reduksi-oksidasi, perubahan potensial yang terjadi dapat dijadikan sebagai parameter untuk memantau reaksi.

Perubahan potensial ini berkaitan dengan volume zat yang mengalami reduksi (oksidator) atau oksidasi (reduktor) yang ditambahkan, serta potensial sel yang terukur selama proses titrasi berlangsung.

D. Asam Amino dan Protein

1. Klasifikasi Asam Amino

Asam amino adalah senyawa paling sederhana sebagai unit dasar penyusun molekul protein. Rumus bangun asam amino secara umum dapat digambarkan sebagai berikut:



Gambar 2.10 Struktur Asam Amino

Asam amino disebut juga asam α amino karena gugus amino ($-NH_2$) dan gugus asam karboksilat ($-COOH$) terikat pada atom C alfa. Atom C alfa yaitu atom C terdekat dengan gugus karboksil. Asam amino memiliki rantai samping atau gugus R yang diklasifikasikan menjadi 4 yaitu:

- Nonpolar/ hidrofobik
- Netral (tidak bermuatan) polar
- Memiliki muatan positif
- Memiliki muatan negatif

2. Ikatan Peptida dan Pembentukan Polipeptida

Protein adalah salah satu makromolekul (molekul berukuran besar) yang dihasilkan oleh makhluk hidup. Molekul protein merupakan polimer dari asam-asam amino yang disambungkan melalui ikatan kimia khas yang disebut ikatan peptida. Peptida terbentuk akibat ikatan antara gugus amida pada asam amino dengan gugus hidroksil dari molekul lain melalui reaksi kondensasi.(Dr. Jasman and Lawa, 2017a)

3. Struktur Protein: Primer, Sekunder, Tersier, dan Kuartener

a. Struktur Primer

Struktur primer protein adalah urutan linier asam-asam amino yang dihubungkan melalui ikatan peptide. Urutan linier dari asam-asam amino tersebut ditentukan oleh urutan basa-basa nukleotida di dalam gen yang mengkode protein tersebut.

b. Struktur sekunder

Struktur sekunder pada protein adalah pelipatan (leukan) teratur bagian tertentu dari suatu rantai polipeptida. Ada dua jenis struktur sekunder yang paling umum, yaitu α -helix dan β -pleated sheet. Pada struktur α -helix, asam-asam amino tertata dalam konformasi heliks teratur.

c. Struktur Tersier

Dapat dikatakan bahwa struktur tersier protein adalah penataan tiga dimensi secara menyeluruh dari semua atom dalam suatu protein. Asam-asam amino yang urutannya terpisah jauh dalam polipeptida dan berada pada jenis struktur sekunder yang berbeda dapat berinteraksi dalam struktur lengkap suatu protein.

d. Struktur Kuartener

Molekul protein yang menunjukkan struktur kuartener yaitu struktur yang berkaitan dengan penataan ruang dari subunit-subunit yang ada serta sifat-sifat interaksi di antara mereka. Interaksi tersebut dapat berupa ikatan kovalen (misalnya ikatan disulfida) atau interaksi nonkovalen (gaya elektrostatik, ikatan hidrogen, dan interaksi hidrofobik).

4. Denaturasi dan Renaturasi Protein

a. Denaturasi protein

Denaturasi protein adalah perubahan struktur protein yang menyebabkan hilangnya fungsi biologisnya. Proses ini dapat terjadi akibat berbagai faktor seperti peningkatan suhu, perubahan pH yang ekstrem, penambahan zat kimia seperti asam, basa, garam, pelarut

organik, serta pengaruh mekanis seperti pengadukan atau tekanan.(Hanifitri et al., 2023)

b. Renaturasi

Renaturasi adalah proses pembentukan kembali struktur untai ganda dari keadaan terdenaturasi yaitu setelah struktur aslinya rusak akibat perlakuan fisik atau kimia seperti pemanasan, perubahan pH, atau penggunaan bahan kimia tertentu.

5. Fungsi Protein dalam Sistem Biologi

a. Transportasi Hemoglobin

Protein sebagai alat transportasi misalnya hemoglobin yang berfungsi membawa oksigen dari paru-paru ke seluruh jaringan tubuh yang lain.

b. Katalisator

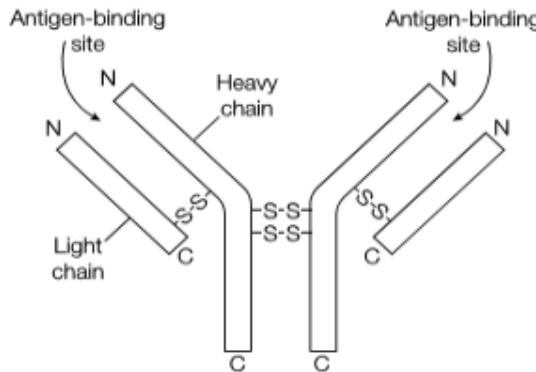
Sebagai katalisator, protein lebih dikenal sebagai enzim, yakni protein yang berfungsi mengkatalisis berbagai reaksi biokimia. Enzim dikelompokkan ke dalam enam kelas berdasarkan jenis reaksi yang dikatalisis, yakni oksidoreduktase, transferase, hidrolase, liase, isomerase, dan ligase.

c. Pengatur kontraksi otot

Komponen terbesar dari protein otot adalah miosin. Miosin terdiri atas tiga pasang protein, yaitu satu pasang merupakan rantai panjang dan dua merupakan rantai pendek yang berbeda satu sama lain. Rantai panjangnya mengandung 1800 asam amino (salah satu rantai tunggal terpanjang). (Dr. Jasman, Lawa, & M., 2017)

d. Sistem kekebalan tubuh

Sistem kekebalan humoral mengandalkan limfosit B untuk menghasilkan antibodi yang akan mengikat antigen asing.



Gambar 2.11 Struktur Molekul Antibodi

Sistem kekebalan selular menggunakan sel limfosit T mengenali dan menghancurkan patogen penyerang secara langsung. Molekul-molekul antibodi dalam sistem kekebalan manusia ada lima kelompok yakni IgA, IgD, IgE, IgG, dan IgM. IgG adalah antibodi utama berbentuk Y dengan empat rantai polipeptida yang diikat bersama menggunakan ikatan disulfida.(Dr. Jasman and Lawa, 2017).

DAFTAR PUSTAKA

- Ahda, M., Susanti, H., Salamah, N., 2023. KIMIA ANALISIS II, 1st ed. PUSTAKA PELAJAR, Yogyakarta.
- Dr. Jasman, Lawa, Y., 2017. BIOKIMIA 1, 1st ed. PMIPA PRESS, Kupang.
- Dr. Jasman, Lawa, Y., 2017. BIOKIMIA 1. PMIPA Press, Kupang.
- Ferdian, A., Javier, R.M., Wicaksono, H., Prakoso, B., Fitriadi, D., Hamidi, Z., 2023. Karakteristik Pendertia Snakebite Disertai Gangguan Hemodinamik dan Asidosis Respiratorik pada Pasien Anak dan Dewasa. *Jurnal Health Sains* 4, 9-17. <https://doi.org/10.46799/jhs.v4i5.921>
- Hanifitri, A., Ambarsari, L., Mubarik, N.R., 2023. Pemodelan protein dan analisis molecular docking enzim β -glukanase solat *Bacillus subtilis* W3.15. *E-Journal Menara Perkebunan* 91, 59-71. <https://doi.org/10.22302/iribb.jur.mp.v91i1.523>
- Haryono, H.E., 2019. KIMIA DASAR, 1st ed. DEEPUBLISH, Yogyakarta.
- Mohd Salleh, M.M., 2021. Analisis Fatwa Air Sisa Kumbahan Dari Sumber Mutanajjiis. *Journal of Fatwa Management and Research* 77-92. <https://doi.org/10.33102/jfatwa.vol25no1.344>
- Simbolon, R.A., Amna, U., Halimatussakdiah, H., 2020. Uji Kadar Disolusi Tablet Kalsium Laktat Menggunakan Titrasi Kompleksometri. *QUIMICA: Jurnal Kimia Sains dan Terapan* 2, 11-13. <https://doi.org/10.33059/jq.v2i2.2618>
- Tinawi, M., 2021. Pathophysiology, Evaluation, and Management of Metabolic Alkalosis. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.12841>
- Widiastuti, T., Bustari, M.D., Cahyani, H.D., Indrawijaya, B., 2024. PROSES TITRASI ASAM BASA UNTUK SINTESIS SURFAKTAN NONIONIK. *Jurnal Ilmiah Multidisiplin* 3, 57-62. <https://doi.org/10.56127/jukim.v3i03.1327>

Yusuf, F., Desi Maghfirah, 2024. Efektivitas Premedikasi Simetikon dan Natrium Bikarbonat Pada Tindakan Esofagogastroduodenoskopi. *J Med Sci* 5, 19–26.
<https://doi.org/10.55572/jms.v5i1.78>

BAB 3

ENZIM SEBAGAI KATALIS, REGULASI ENZIM, DAN SIGNALISASI SEL

Dr. Evy Yulianti, M.Sc.

A. Pendahuluan

1. Definisi dan Karakteristik Enzim

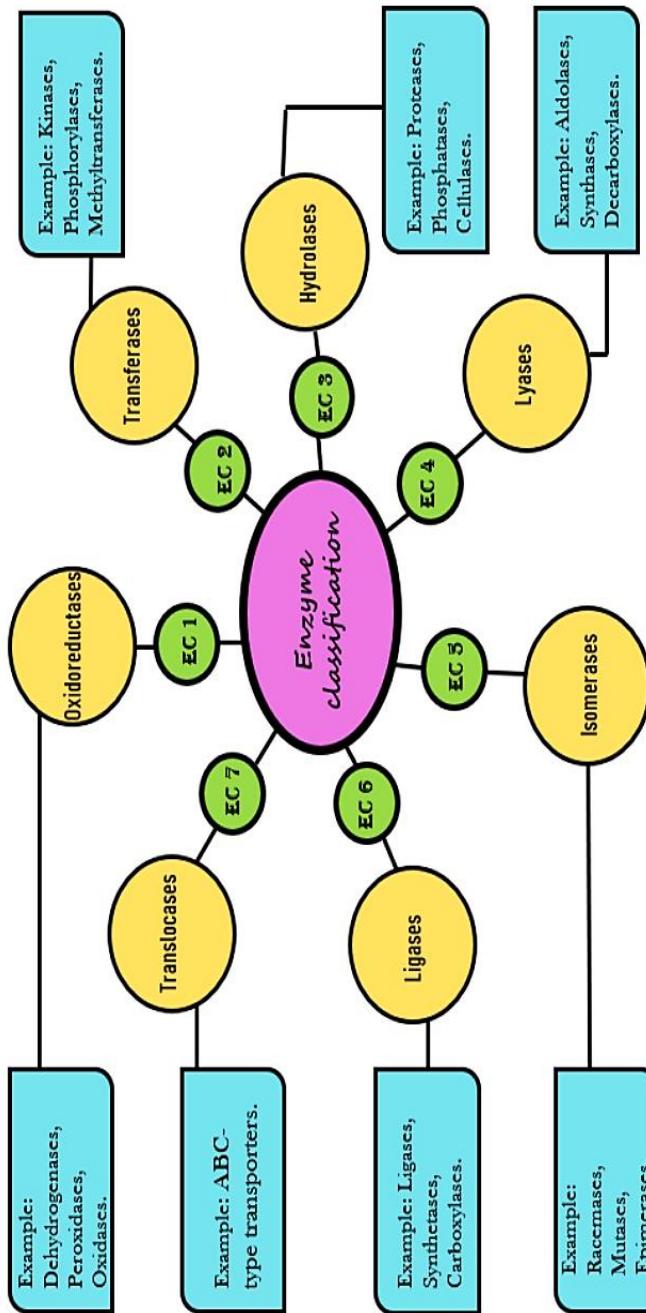
Enzim adalah protein fungsional atau asam nukleat (ribozim) yang berperan sebagai biokatalis, mempercepat reaksi biokimia agar berlangsung pada kecepatan yang sesuai untuk fungsi normal, pertumbuhan, dan perkembangan makhluk hidup, baik uniseluler maupun multiseluler. Keunikan enzim adalah kemampuannya tetap aktif di luar organisme asalnya, sehingga dapat dimanfaatkan dalam berbagai proses industri yang bergantung pada transformasi kimiawi substrat menjadi produk akhir. Reaksi yang dikatalisis enzim sangat efisien, terjadi dalam kondisi lingkungan yang sesuai, seperti suhu, pH, dan tekanan yang disesuaikan dengan sifat fisiologis organisme asalnya. Misalnya, enzim dari organisme mesofil yang tumbuh optimal pada 37°C akan berfungsi baik dalam suhu sedang, pH netral, dan tekanan atmosfer. Enzim dapat digunakan dalam bentuk bebas atau dalam kondisi terimmobilisasi (baik sebagai sel utuh maupun enzim yang diikat pada suatu media). Karena fungsinya yang tetap berjalan di luar sel, enzim digunakan dalam berbagai industri, seperti produksi obat, fermentasi minuman, pembuatan roti, pengolahan agrokimia, produksi perisa

buatan, biopolimer, serta pengelolaan limbah (Meghwanshi et al., 2020).

Enzim adalah protein yang berfungsi sebagai biokatalis, mempercepat reaksi kimia dalam sistem biologis. Molekul yang menjadi target aksi enzim disebut substrat, yang kemudian diubah menjadi produk oleh aktivitas enzimatik. Hampir semua proses metabolismik dalam sel membutuhkan katalisis enzim untuk berlangsung cukup cepat agar dapat menopang kehidupan. Setiap jalur metabolisme bergantung pada enzim untuk mengatur tahapan reaksi, menjadikannya komponen esensial dalam biologi. Studi mengenai enzim disebut enzimologi, sementara dalam kajian pseudo enzim, ditemukan bahwa beberapa enzim telah kehilangan kapasitas katalitiknya akibat evolusi, yang sering kali terlihat dari perubahan dalam urutan asam amino serta sifat pseudokatalitik yang tidak biasa. Secara keseluruhan, protein enzimatik diketahui dapat mengatalisis lebih dari 5.000 jenis reaksi biokimia. Selain enzim berbasis protein, terdapat pula biokatalis lain, seperti RNA katalitik, yang dikenal sebagai ribozim. Spesifisitas enzim berasal dari struktur tiga dimensi uniknya, yang memungkinkan interaksi selektif dengan substrat untuk menghasilkan produk yang diinginkan (Tanzil, 2022).

Dalam dunia modern, enzim bukan hanya berfungsi sebagai katalis yang mempercepat reaksi, tetapi juga sebagai "alat" yang memungkinkan modifikasi proses sesuai dengan kebutuhan. Enzim memainkan peran penting dalam berbagai reaksi dimana alternatif lain tidak dapat memberikan hasil yang diinginkan. Beberapa karakteristik utama enzim yang membuatnya unggul adalah kemampuannya yang spesifik dalam bekerja, sifatnya yang dapat digunakan kembali, serta kemampuannya untuk tidak menghasilkan produk sampingan yang berpotensi mencemari produk akhir maupun lingkungan. Keunggulan ini menjadikan enzim pilihan utama dalam sektor biofarmasi. Popularitasnya semakin meningkat berkat efisiensi tinggi dan biaya produksi

yang lebih rendah, yang dicapai melalui teknik-teknik modern seperti perbaikan strain, induksi mutasi, rekayasa genetika, serta teknologi DNA rekombinan. Selain itu, aktivitas enzim dapat dikontrol melalui metode fisik atau kimia, sehingga penggunaannya dapat disesuaikan dengan berbagai kebutuhan industri. Kemajuan dalam penelitian bioteknologi secara berkelanjutan telah memperluas pemanfaatan enzim dalam berbagai bidang (Singu & Annapure, 2018). Seperti katalis pada umumnya, enzim mempercepat reaksi kimia tanpa habis digunakan dan berkontribusi dalam regulasi yang mengoptimalkan fungsi sel. Keunggulan enzim terletak pada efisiensi katalitik dan spesifisitasnya dalam kondisi ringan, menjadikannya agen penting dalam berbagai proses bioteknologi. Selain itu, beberapa enzim memiliki kemampuan unik untuk menjalankan berbagai reaksi secara fleksibel, memperluas cakupan katalisisnya dan berperan dalam membentuk jalur biokimia baru. Saat ini, enzim digunakan secara luas dalam berbagai industri, termasuk biofuel, farmasi, makanan, dan produksi bahan kimia (Katsimpouras & Stephanopoulos, 2021).



Gambar 3.1 Pengelompokan Enzim
(Ashok et al., 2022).

2. Pengelompokan Enzim

Enzim dikelompokkan dalam 7 kelas (Ashok et al., 2022), yaitu:

a. Enzim Oksidoreduktase

Enzim oksidoreduktase berperan dalam reaksi oksidasi dan reduksi, dengan cara mentransfer elektron dari satu partikel ke partikel lainnya serta menghilangkan atom hidrogen melalui aktivitas enzimatik. Kelompok enzim ini biasanya bergantung pada koenzim seperti NADP^+ dan NAD^+ sebagai kofaktor. Enzim oksidoreduktase ditemukan dalam berbagai organisme, termasuk alga, bakteri, jamur, tumbuhan, dan hewan.

Beberapa spesies jamur dan bakteri, seperti *Thermoascus aurantiacus*, *Neurospora crassa*, *Lentinus similis*, *Enterococcus faecalis*, dan *Lactobacillus kefir*, diketahui berperan dalam katalisis substrat lytic polysaccharide monooxygenases (LPMOs). Enzim ini memiliki berbagai aplikasi, mulai dari imunologi, kedokteran, hingga industri, seperti pematangan buah, metabolisme dinding sel, dan mekanisme pertahanan terhadap patogen. Contoh enzim dalam kelompok ini meliputi dehidrogenase, peroksidase, oksidase, dan reduktase.

b. Enzim Transferase

Enzim dalam kelas transferase berfungsi sebagai katalisator transfer gugus fungsional—misalnya fosfat, asil, atau gugus amino—from satu molekul ke molekul lain. Enzim ini berperan dalam ratusan jalur reaksi biologis, termasuk berbagai reaksi seluler.

Salah satu contoh umum adalah Cytosolic Glutathione Transferases (GSTs), yang ditemukan dalam serangga, tumbuhan, jamur, bakteri, dan mamalia. GSTs memiliki peran penting dalam diagnostik dan pemantauan kanker, metabolisme obat, serta perencanaan obat dan pro-drug. Enzim ini juga digunakan dalam biosensor untuk mendeteksi herbisida. Contoh lain dari

kelompok transferase meliputi trans aldolase, metiltransferase, kinase, dan transaminase.

c. Enzim Hidrolase

Enzim hidrolase berfungsi sebagai katalis dalam pemutusan ikatan hidrolitik, seperti C-O, C-C, dan C-N. Selain itu, enzim ini juga berperan dalam transfer molekul air, yang memungkinkan terjadinya hidrolisis substrat melalui aktivitas katalitiknya.

Kelompok enzim hidrolase umumnya ditemukan pada bakteri dan jamur filamen, seperti *Aspergillus niger*, *Trichoderma reesei*, dan *Bacillus*. Enzim ini juga ada pada organisme tingkat tinggi, termasuk gastropoda, arthropoda, tumbuhan, serangga, dan alga laut. Hidrolase memiliki aplikasi luas di berbagai industri, seperti farmasi, bioteknologi, dan pertanian. Contoh utama enzim hidrolase meliputi protease, amilase, selulase, dan lipase.

d. Enzim Liasa

Enzim liasa berperan dalam pemutusan ikatan C-C, C-O, C-S, dan C-N dengan mengeliminasi gugus lainnya. Liasa dapat menambahkan atau menghapus molekul seperti air, karbon dioksida, dan amonia melalui reaksi pemutusan ikatan non-hidrolitik.

Enzim ini terlibat dalam berbagai proses biologis, termasuk jalur transduksi sinyal, jalur metabolismik dan anabolik, serta mekanisme perbaikan DNA. Liasa memiliki peran penting dalam industri makanan dan kimia, termasuk pembuatan produk alami dan sintesis bahan farmasi. Keberadaan enzim ini telah ditemukan pada tumbuhan, hewan, serta mikroorganisme dari genus seperti *Fusarium*, *Aspergillus*, dan *Penicillium*.

Contoh utama enzim liase adalah aldolase, dekarboksilase, dan sintetase.

e. Isomerase

Isomerase adalah kelas enzim dalam kelompok kelima berdasarkan klasifikasi Enzyme Commission (EC - 5). Enzim ini berfungsi sebagai katalis dalam reaksi isomerisasi atau penyusunan ulang antar molekul. Isomerase terbagi menjadi tujuh sub-kelas, yaitu:

- 1) Rasemase dan epimerase - Mengubah konfigurasi enantiomer dalam molekul.
- 2) Oksidoreduktase intramolekuler - Berperan dalam reaksi oksidasi dan reduksi internal.
- 3) Transferase intramolekuler - Memindahkan gugus fungsional dalam satu molekul.
- 4) Liasa intramolekuler - Mengatur pemutusan dan pembentukan ikatan kimia tanpa hidrolisis.
- 5) Cis-trans isomerase - Mengubah konfigurasi cis-trans dalam molekul.
- 6) Isomerase yang mengubah konformasi makromolekul - Berperan dalam perubahan struktur besar biomolekul.

Isomerase terlibat dalam berbagai interkonversi biokimia dalam organisme, terutama dalam metabolisme karbohidrat, dengan kontribusi hingga 4% dari reaksi biokimia. Enzim ini memiliki aplikasi penting dalam bioteknologi, penemuan obat, dan sintesis organik. Misalnya, glukosa isomerase yang diekstrak dari *Caldicoprobacter algeriensis* menunjukkan stabilitas termal tinggi, menjadikannya penting dalam industri. Selain itu, protein disulfida isomerase (PDI) telah dikaitkan dengan proliferasi sel kanker, dengan penelitian yang menunjukkan aktivitas anti-kanker pada model kanker ovarium epitel melalui targeting PDI.

f. Ligase (EC - 6)

Ligase adalah enzim yang termasuk dalam kelompok keenam klasifikasi EC. Enzim ini dikategorikan menjadi enam sub-kelas berdasarkan jenis ikatan yang dibentuk, yaitu:

- 1) Fosfat-ester
- 2) Karbon-oksi gen
- 3) Karbon-nitrogen
- 4) Karbon-sulfur
- 5) Karbon-karbon
- 6) Nitrogen-logam

Ligase berperan dalam penggabungan dua atau lebih molekul, yang biasanya bergantung pada hidrolisis ATP atau senyawa analognya. Oleh karena enzim ini berfungsi dalam pembentukan molekul baru, mereka sering disebut synthetase. Dalam metabolisme, terdapat sekitar 81 jenis ligase yang memainkan peran krusial. Contoh umum adalah DNA ligase, yang digunakan dalam penyambungan fragmen DNA, menjadikannya alat penting dalam bioteknologi dan penelitian genetik.

g. Translokase

Enzim translokase berfungsi dalam translokasi molekul atau ion melalui membran sel, sering kali bergantung pada hidrolisis ATP. Kelas enzim ini tergolong baru, dengan peran penting dalam transport mitokondria. Kekurangan enzim ini dapat menyebabkan gangguan seperti defisiensi karnitin-asilkarnitin translokase.

Translokase dikategorikan ke dalam enam subkelas berdasarkan jenis molekul atau ion yang ditranslokasikan:

- 1) Translokasi hidron
- 2) Translokase asam amino dan peptida
- 3) Translokasi kation anorganik
- 4) Translokasi karbohidrat dan turunannya
- 5) Translokasi senyawa lain
- 6) Translokasi anion anorganik dan kelatnya

Contoh enzim translokase adalah amino fosfolipid translokase, yang berperan dalam pemindahan fosfolipid antar membran.

B. Mekanisme dan Regulasi Kerja Enzim

Tidak seperti katalis sintetis, enzim bekerja dalam kondisi yang lebih ringan, seperti suhu lingkungan dan pH netral, sehingga mengurangi kebutuhan bahan kimia berbahaya dan meminimalkan konsumsi energi. Salah satu keunggulan utama enzim adalah spesifisitasnya – setiap enzim mengkatalisis reaksi tertentu, memberikan presisi tinggi dan mengurangi produk sampingan. Keunikan ini membuat enzim ideal untuk aplikasi yang membutuhkan hasil dengan tingkat kemurnian dan efisiensi tinggi, seperti dalam produksi biofuel, farmasi, dan bahan tambahan makanan. Secara mendasar, enzim adalah protein yang mempercepat reaksi kimia tanpa dikonsumsi dalam proses tersebut. Kemampuan ini dicapai dengan menurunkan energi aktivasi yang dibutuhkan agar reaksi berlangsung, sehingga mempercepat konversi substrat menjadi produk. Enzim sangat spesifik, karena dapat mengenali dan berikatan dengan substrat tertentu melalui interaksi molekuler presisi pada situs aktifnya. Spesifitas ini memastikan bahwa enzim hanya mengkatalisis reaksi tertentu dengan efisiensi luar biasa, sering kali melampaui kemampuan katalis sintetis. Selain itu, enzim sangat fleksibel, memungkinkan organisme untuk beradaptasi dengan berbagai lingkungan dengan menyesuaikan aktivitas katalitiknya terhadap perubahan kondisi. Penemuan dan pemanfaatan enzim telah mengubah dunia bioteknologi, membuka jalan bagi inovasi baru di berbagai industri. Salah satu aplikasi paling berdampak besar adalah dalam bidang biokatalisis industri, di mana enzim digunakan untuk mengatalisis reaksi kimia dengan cara yang lebih berkelanjutan dan efisien. Reaksi enzimatik juga memungkinkan kontrol presisi atas kondisi reaksi, sehingga mendukung sintesis molekul kompleks dengan kemurnian dan hasil tinggi (Fabiana, 2024).

1. Faktor yang Mempengaruhi Aktivitas Enzim

Aktivitas enzim dipengaruhi oleh berbagai faktor yang menentukan efektifitasnya dalam mengatalisis reaksi biokimia. Beberapa faktor utama yang berperan dalam regulasi aktivitas enzim meliputi:

a. Suhu

Setiap enzim memiliki suhu optimum di mana aktivitasnya paling tinggi. Jika suhu terlalu rendah, energi kinetik molekul berkurang sehingga laju reaksi melambat. Sebaliknya, suhu yang terlalu tinggi dapat menyebabkan denaturasi enzim, di mana struktur protein enzim berubah dan kehilangan fungsinya (Halima Hanum, et al., 2022).

b. pH

pH lingkungan mempengaruhi konformasi enzim dan interaksi dengan substrat. Setiap enzim memiliki pH optimum, di mana aktivitasnya paling efektif. Perubahan pH yang ekstrim dapat menyebabkan denaturasi atau perubahan afinitas enzim terhadap substrat (Kusumaningrum et al., 2019).

c. Konsentrasi Substrat

Peningkatan konsentrasi substrat umumnya meningkatkan laju reaksi enzimatik, tetapi hanya sampai titik jenuh. Pada konsentrasi tinggi, semua situs aktif enzim telah terisi, sehingga penambahan substrat lebih lanjut tidak meningkatkan laju reaksi (Delfiana et al., 2023).

d. Kehadiran Aktivator dan Inhibitor

- 1) Aktivator meningkatkan efektivitas katalitik enzim dengan mengubah konformasi atau meningkatkan afinitas terhadap substrat.
- 2) Inhibitor dapat menghambat aktivitas enzim melalui mekanisme kompetitif atau non-kompetitif. Inhibitor kompetitif bersaing dengan substrat untuk situs aktif, sedangkan inhibitor non-kompetitif berikatan dengan

bagian lain dari enzim dan mengubah strukturnya (Halima Hanum, et al., 2022).

e. Kehadiran Ion Logam

Beberapa enzim memerlukan ion logam sebagai kofaktor untuk meningkatkan stabilitas dan aktivitasnya. Misalnya, enzim fibrinolitik dari *Pseudomonas aeruginosa* menunjukkan peningkatan aktivitas dengan adanya Ca^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , dan Co^{2+} (Halima Hanum, et al., 2022)⁺.

2. Kinetika Enzim: Model Michaelis-Menten

Model Michaelis-Menten merupakan konsep fundamental dalam kinetika enzim, yang menjelaskan hubungan antara konsentrasi substrat dan laju reaksi dalam proses enzimatik. Model ini didasarkan pada asumsi bahwa enzim (E) berikatan dengan substrat (S) untuk membentuk kompleks enzim-substrat (ES), yang kemudian dikonversi menjadi produk (P) sambil melepaskan enzim agar dapat berpartisipasi dalam reaksi selanjutnya. Dua parameter utama dalam model ini adalah V_{\max} (laju reaksi maksimum) dan K_m (konstanta Michaelis), yang menunjukkan konsentrasi substrat di mana laju reaksi mencapai setengah dari V_{\max} . Beberapa penelitian telah memperluas persamaan Michaelis-Menten dengan mengintegrasikan turunan fraksional untuk meningkatkan akurasi dalam pemodelan reaksi biokimia yang kompleks (Bispo et al., 2011). Selain itu, kinetika enzim memainkan peran penting dalam pengembangan obat, bioteknologi, dan rekayasa metabolismik, di mana kontrol yang presisi terhadap reaksi enzimatik diperlukan untuk mengoptimalkan aplikasi industry (Hidayat et al., 2019). Plot Lineweaver-Burk sering digunakan untuk membuat persamaan Michaelis-Menten berbentuk linear, sehingga memudahkan penentuan parameter kinetik dan membedakan antara berbagai jenis inhibisi enzim. Kemajuan terbaru dalam pemodelan komputasional semakin menyempurnakan pemahaman tentang kinetika enzim, memungkinkan prediksi yang lebih akurat terkait perilaku enzim dalam berbagai kondisi fisiologis (Andini, 2009).

3. Regulasi Enzim

Regulasi enzim sangat penting untuk menjaga homeostasis seluler dan memastikan reaksi biokimia berlangsung dengan efisien. Ada beberapa mekanisme utama yang mengontrol aktivitas enzim, termasuk inhibitor dan aktivator, modifikasi kovalen, lingkungan seluler, kontrol transkripsi dan translasi, spesifitas isozim, serta implikasi regulasi enzim dalam penyakit. Inhibitor dan aktivator memainkan peran penting dalam regulasi enzim. Inhibitor kompetitif bersaing dengan substrat untuk mengikat situs aktif enzim, sedangkan inhibitor non-kompetitif berikatan dengan bagian lain dari enzim dan mengubah konformasinya (Cornish-Bowden, 2012).

Modifikasi kovalen, seperti fosforilasi dan ubiquitinasi, mengontrol aktivitas enzim dengan mengubah strukturnya. Fosforilasi yang dilakukan oleh kinase dapat meningkatkan atau menghambat aktivitas enzim, sedangkan ubiquitinasi sering menandai enzim untuk degradasi proteasomal, mempengaruhi stabilitas metabolic (Yang et al., 2025). Lingkungan seluler, termasuk pH, suhu, dan konsentrasi ion, dapat mempengaruhi aktivitas enzim. Setiap enzim memiliki kondisi fisiologis optimal, dan penyimpangan dari kondisi ini dapat menyebabkan perubahan konformasi atau bahkan denaturasi enzim (Bispo et al., 2011).

Kontrol transkripsi dan translasi membantu menyesuaikan ekspresi enzim berdasarkan kebutuhan seluler. Faktor transkripsi berperan dalam mengatur sintesis enzim, memungkinkan respons adaptif terhadap kondisi lingkungan atau stimulasi metabolic (Michaelis et al., 2012). Isozim, yaitu bentuk alternatif enzim dengan spesifitas jaringan, memungkinkan regulasi metabolisme yang lebih presisi. Misalnya, berbagai isoform laktat dehidrogenase memiliki kinetika yang berbeda tergantung pada kondisi jaringan (Schnell & Mendoza, 1997). Implikasi regulasi enzim dalam penyakit sangat luas, terutama dalam kanker dan

penyakit neurodegeneratif. Disfungsi mekanisme regulasi enzim dapat menyebabkan gangguan metabolismik dan pertumbuhan sel abnormal, menjadikan enzim-targeted therapy sebagai pendekatan inovatif dalam pengembangan obat (Kavitha KR, 2018)

C. Aplikasi Enzim dalam Biomedis

Bahan aktif dalam tanaman obat berasal dari metabolit sekunder tanaman. Saat ini, banyak negara telah sepenuhnya menerapkan penggunaan sel dan enzim yang terimmobilisasi untuk produksi obat (Li et al., 2020).

1. Digunakan untuk pemurnian obat

Dalam proses biofarmasi, obat sering mengandung zat pengotor seperti protein, pati, dan pektin. Metode ekstraksi konvensional sering kali kesulitan untuk memisahkan pengotor ini, yang dapat mempengaruhi efektivitas bahan aktif dalam obat. Oleh karena itu, rekayasa enzim menjadi pilihan yang baik untuk ekstraksi. Fungsi utama enzim adalah sebagai katalis, di mana enzim tidak akan habis saat berpartisipasi dalam reaksi biokimia dan akan mempertahankan sifat aslinya tanpa mempengaruhi kecepatan reaksi tersebut. Enzim yang sesuai dapat digunakan untuk menguraikan atau menghilangkan pengotor. Sebagai contoh, ketika polisakarida dan protein dalam teripang diekstraksi menggunakan metode alkali, hasil polisakarida yang diperoleh hanya sekitar 0,06% dari berat teripang segar. Namun, jika menggunakan enzim pankreas lambung, hasil ekstraksi dapat meningkat hingga 1,45%-1,61% dari berat teripang segar. Penggunaan teknologi rekayasa enzim dalam farmasi dapat mengatasi masalah ini sekaligus meningkatkan kemurnian dan kualitas obat yang dihasilkan.

2. Digunakan dalam produksi antibiotik

Farmasi berbasis enzim juga banyak digunakan dalam produksi antibiotik. Saat ini, banyak obat, termasuk beberapa yang bernilai tinggi, diproduksi dengan bantuan rekayasa

enzim. Sebagai contoh, penggunaan enzim penicillin acylase untuk menghasilkan antibiotik semi-sintetik. Berbagai sumber penicillin acylase memiliki persyaratan yang berbeda terkait suhu dan pH. Bahkan enzim dari sumber yang sama dapat membutuhkan kondisi yang berbeda saat digunakan untuk reaksi hidrolisis dan reaksi sintesis, khususnya dalam pengaturan pH. Umumnya, pH yang diperlukan saat katalisis hidrolisis berkisar antara 7,0-8,0, sedangkan saat katalisis sintesis, pH diturunkan menjadi 5,0-7,0. Selain mengontrol pH, suhu, dan konsentrasi enzim, penting juga untuk memperhatikan rasio antara 6-APA (atau 7-ACA) dengan turunan asam karboksilat rantai samping (R-COOH) dalam larutan reaksi. Walaupun secara teori rasio ideal adalah 1:1, dalam praktik produksi, rasio yang lebih disukai adalah 1:2 hingga 1:4 agar meningkatkan hasil dan tingkat konversi. Penambahan surfaktan tertentu atau isobutanol ke dalam larutan reaksi juga dapat membantu meningkatkan tingkat konversinya.

3. Enzim dapat langsung digunakan dalam pencegahan dan pengobatan penyakit, dikenal sebagai enzim medis.

Enzim ini semakin banyak dimanfaatkan karena efektivitasnya yang tinggi dan efek samping yang minimal. Protease membantu menguraikan protein dan digunakan dalam pengobatan gangguan pencernaan serta penyakit inflamasi, seperti dengan trypsin, pepsin, dan bromelain. Lisozim, yang diekstraksi dari putih telur, tumbuhan, dan mikroorganisme, berfungsi sebagai antibakteri dan antiinflamasi dengan menghancurkan dinding sel bakteri, termasuk bakteri yang resisten terhadap antibiotik. Superoxide dismutase (SOD) juga berperan dalam terapi penyakit dengan sifat antioksidan yang melindungi sel dari kerusakan.

Menurut (Meghwanshi et al., 2020), manfaat lainnya antara lain:

a. Enzim untuk Dynamic Kinetic Resolution (DKR) dalam Obat

Enzim memiliki kemampuan luar biasa dalam mengkatalisis reaksi enantioselektif, berkat tingkat kemoselektivitasnya yang tinggi. Enzim yang bersifat enantioselektif akan bekerja pada salah satu bentuk enantiomer – baik R atau S – dan mengubahnya secara spesifik menjadi produk yang diinginkan, sedangkan enantiomer lainnya tetap tidak terpengaruh. Dengan cara ini, produk dapat dengan mudah dipisahkan dari bentuk enantiomer lainnya dalam substrat. Namun, metode konvensional dalam resolusi rasematis – misalnya dalam campuran racemik seperti asam amino atau biomolekul sintetik/natural – sering kali hanya menghasilkan 50% dari bentuk isomer yang diinginkan. Untuk mengatasi keterbatasan ini, prinsip Dynamic Kinetic Resolution (DKR) mulai diterapkan dalam berbagai reaksi enzimatis. Sebuah studi oleh Yasukawa et al. melaporkan produksi asam α -amino optik murni melalui DKR berbasis enzim terhadap α -aminonitril. Proses ini berlangsung dalam tiga tahap utama:

- 1) Hidrolisis nonselektif terhadap α -aminonitril rasematis oleh enzim Nitrile Hydratase (NHase).
- 2) Pemecahan amida yang dihasilkan oleh enzim stereoselektif amino acid amide hydrolase.
- 3) Rasemisasi simultan dari amide asam α -amino menggunakan enzim α -amino- ϵ -caprolactam racemase.

Metode ini telah digunakan untuk berbagai senyawa dengan hasil yang menjanjikan, menghasilkan baik enantiomer (R)- maupun (S)-asam amino dengan efisiensi tinggi (>99%). Dalam penelitian lain, Burkholderia cepacia lipase berhasil mengkatalisis DKR terhadap α -aminonitril rasematis, menghasilkan amine

terasetilasi dengan rendemen 87–90% dan enantiomeric excess (ee) sebesar 85–88%.

Studi lain menunjukkan bahwa DKR terhadap asam mandelik rasematis dapat dilakukan secara berurutan dengan tiga enzim, yaitu:

- 1) Mandelate racemase
- 2) D-mandelate dehydrogenase
- 3) L-amino acid dehydrogenase

Proses ini memungkinkan produksi α -amino acid enantiopure L-fenilglisin dengan konversi tinggi dan ee >97%.

b. Enzim untuk Sintesis Asam Amino

Asam amino merupakan komponen dasar kehidupan, esensial bagi kesehatan dan nutrisi manusia serta hewan. Karena sifatnya yang kiral, asam amino memiliki signifikansi biokimia tinggi dan penting dalam berbagai sintesis kimia. Sembilan asam amino esensial, yaitu L-leucine, L-isoleucine, L-valine, L-lysine, L-histidine, L-methionine, L-phenylalanine, L-threonine, dan L-tryptophan, tidak dapat disintesis oleh tubuh manusia atau hewan, sehingga harus diperoleh dari asupan makanan.

Dalam industri, enzim dan biokatalis berbasis sel utuh berperan penting dalam produksi asam amino proteinogenik maupun non-proteinogenik, serta turunan asam amino yang enantiomeric murni. Senyawa-senyawa ini digunakan sebagai bahan utama dalam farmasi, kosmetik, dan agroindustri.

Sejak tahun 1980-an, industri asam amino berkembang pesat, terutama karena metode produksi dan isolasi yang lebih hemat biaya. Dua metode utama dalam produksi asam amino, yaitu fermentasi dan katalisis enzimatik, menjadi pilihan utama karena keduanya lebih ekonomis dan ramah lingkungan.

Selain itu enzim juga memiliki manfaat yang lain, menurut (Katsimpouras & Stephanopoulos, 2021), enzim memiliki peran krusial dalam rekayasa metabolismik, terutama dalam membangun jalur biosintetik yang baru bagi sel inang. Salah satu perkembangan menarik dalam bidang ini adalah pemanfaatan enzim heterolog untuk merakit jalur biosintetik yang sebelumnya tidak ada pada organisme tersebut. Contoh terbaru adalah ditemukannya bahwa enzim 2-hydroxyacyl-CoA-lyase (HACL) – yang biasanya terlibat dalam α -oksidasi pada mamalia – ternyata dapat bekerja secara reversibel dan mengkatalisis reaksi penambahan satu atom karbon, sehingga membuka jalur baru untuk pemanfaatan senyawa C1. Menariknya, sistem biokatalitik berbasis HACL telah berhasil digunakan dalam produksi glikolat dari formaldehida serta 2-hidroksi-isobutirat dari aseton menggunakan varian bakteri dari enzim ini dalam *Escherichia coli*. Keberhasilan ini menunjukkan bahwa jalur baru tersebut memiliki potensi besar untuk diterapkan dalam proses bioteknologi.

D. Signalisasi Sel

1. Sinyal pada Sel

Sel menerima dan merespons sinyal ekstraseluler melalui reseptor. Respons awal dari sel adalah mengaktifkan jaringan pensinyalan kompleks yang mentransmisikan informasi dari lingkungan eksternal ke dalam sel, yang akhirnya menyebabkan perubahan dalam proses biokimia, genetik, dan struktural. Pensinyalan sel dimulai ketika pembawa pesan pertama (logan) berikatan dengan reseptornya – protein yang memiliki struktur komplementer pada protein transmembran atau yang berada di dalam sel. Ikatan antara ligan dan reseptor menyebabkan perubahan konformasi pada reseptor, yang kemudian memicu serangkaian reaksi yang dikendalikan secara ketat oleh pembawa pesan kedua atau perantara sinyal. Proses ini

memungkinkan transfer informasi dari reseptor ke berbagai mekanisme efektor yang berperan dalam fungsi seluler yang dapat diukur. Oleh karena itu, pensinyalan sel adalah komponen utama dalam sistem respons seluler (Nair et al., 2019).

Transduksi sinyal memungkinkan sel untuk menerima, memproses, dan merespons sinyal eksternal melalui jalur pensinyalan yang kompleks. Proses ini melibatkan berbagai komponen, termasuk reseptor, pembawa pesan kedua, dan faktor transkripsi, yang bekerja secara terkoordinasi untuk mengatur fungsi seluler seperti pertumbuhan, diferensiasi, dan respons imun. Berbagai jenis pensinyalan, seperti neurotransmisi, interaksi antigen-antibodi dalam sistem imun, serta komunikasi hormon dengan sel target. Pentingnya transduksi sinyal dalam biologi sel tidak hanya terbatas pada fungsi normal sel, tetapi juga berperan dalam berbagai kondisi patologis. Gangguan dalam jalur pensinyalan dapat menyebabkan penyakit seperti kanker dan gangguan neurodegeneratif. Oleh karena itu, pemahaman yang lebih dalam tentang mekanisme ini menjadi kunci dalam pengembangan terapi medis yang lebih efektif (Kotob, 2021).

2. Reseptor terkait Enzim

Reseptor terkait enzim diklasifikasikan menjadi enam jenis: reseptor tirosin kinase, tirosin fosfatase, reseptor terkait tirosin kinase, serin/treonin kinase, guanilil siklase, dan reseptor terkait histidin kinase. Di antara jenis-jenis ini, reseptor tirosin kinase (RTKs) merupakan yang paling umum dan banyak digunakan. Protein transmembran ini memiliki domain ekstraseluler yang mengikat ligan serta domain kinase intraseluler. Contoh RTKs meliputi reseptor berbagai faktor pertumbuhan, seperti platelet-derived growth factor (PDGF), epidermal growth factor (EGF), hepatocyte growth factor (HGF), fibroblast growth factor (FGF), nerve growth factor (NGF), serta beberapa hormon. Dalam transduksi sinyal, RTKs pada membran plasma harus berpasangan

(dimerisasi); ikatan antara ligan dan reseptor menyebabkan stabilisasi dimer, yang kemudian memicu interaksi dalam domain sitoplasmik yang menyebabkan autofosforilasi residu tirosin. Perubahan konformasi ini mengaktifkan domain kinase reseptor, memulai kaskade fosforilasi molekul sitoplasma yang mengatur berbagai fungsi penting sel, seperti metabolisme dan diferensiasi. Transduksi sinyal melalui protein kinase serin/treonin dan dual-spesifitas dapat terjadi baik sebagai bagian dari jalur downstream RTKs, dalam bentuk larut di dalam sitoplasma, atau sebagai protein yang tertanam di membran (Kotob, 2021).

Menurut (Ryo, 2023), terdapat beberapa peran Kinase dan Fosfatase pada pensinyalan sel, yaitu:

Kinase adalah enzim yang mengkatalisis transfer gugus fosfat dari ATP ke residu asam amino spesifik, biasanya serin, treonin, atau tirosin, pada protein target. Proses fosforilasi ini dapat mempengaruhi fungsi, lokasi, dan stabilitas protein target, menjadikan kinase sebagai komponen utama dalam berbagai jalur pensinyalan seluler.

- a. Transduksi sinyal. Kinase mentransmisikan sinyal dari permukaan sel, tempat reseptor berinteraksi dengan ligan ekstraseluler, ke dalam sel. Sebagai contoh, Reseptor Tirosin Kinase (RTKs) memulai kaskade pensinyalan sebagai respons terhadap faktor pertumbuhan, yang memicu proliferasi, diferensiasi, dan kelangsungan hidup sel.
- b. Regulasi siklus sel. *Cyclin-Dependent Kinases* (CDKs) berperan penting dalam jalannya siklus sel dengan melakukan fosforilasi pada protein target, memastikan replikasi DNA dan pembelahan sel berlangsung dengan benar.
- c. Metabolisme. Kinase mengatur jalur metabolisme, seperti Protein Kinase B (Akt) dalam pensinyalan insulin dan metabolisme glukosa, serta AMPK (*Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase*) yang mendeteksi tingkat energi seluler dan menyesuaikan metabolisme.

- d. Respons terhadap stress. *Mitogen-Activated Protein Kinases* (MAPKs) diaktifkan oleh berbagai faktor stres, termasuk stres oksidatif, yang mengatur proliferasi, apoptosis, dan diferensiasi sel.
- e. Respons imun. Kinase berperan dalam respons imun, seperti Janus Kinases (JAKs) dalam pensinyalan sitokin, yang mengaktifkan faktor transkripsi untuk mengendalikan ekspresi gen terkait respons imun.

Fosfatase adalah enzim yang menghilangkan gugus fosfat dari protein, membalikkan efek fosforilasi oleh kinase. Fosfatase memainkan peran penting dalam mengatur berbagai proses seluler melalui defosforilasi substrat seluler.

- a. Defosforilasi protein. Fosfatase berfungsi sebagai saklar molekuler yang mematikan jalur pensinyalan dengan menghilangkan fosfat dari protein target. *Protein Phosphatase 1* (PP1) dan *Protein Phosphatase 2A* (PP2A) memiliki target yang luas dalam sistem seluler.
- b. Regulasi metabolisme: Fosfatase seperti *Phosphatase and Tensin Homolog* (PTEN) mengimbangi kerja Akt dengan defosforilasi *Phosphatidylinositol 3,4,5-Trisphosphate* (PIP3), yang menekan pensinyalan Akt dan menghambat pertumbuhan serta kelangsungan hidup sel.
- c. Kontrol siklus sel. Fosfatase berperan dalam regulasi siklus sel. Sebagai contoh, *CDC25 phosphatases* mengaktifkan CDKs dengan melakukan defosforilasi, mendorong siklus sel berjalan.
- d. Respons terhadap stress. *Mitogen-Activated Protein Kinase Phosphatases* (MKPs) menghambat aktivitas MAPKs yang dipicu oleh stres seluler, membantu pemulihan sel setelah paparan stres.
- e. Perbaikan DNA. Fosfatase turut serta dalam regulasi jalur perbaikan DNA, memastikan DNA yang rusak diperbaiki dengan baik. Contohnya adalah *Tyrosine Phosphatase 2* (SHP2) yang berperan dalam mekanisme perbaikan DNA.

Keseimbangan antara aktivitas kinase dan fosfatase sangat penting untuk menjaga fungsi sel yang optimal. Ketidakseimbangan dalam aktivitas kedua enzim ini dapat memicu berbagai penyakit, termasuk kanker, penyakit neurodegeneratif, dan gangguan metabolisme.

- a. Pensinyalan reseptor tirosin kinase. Setelah ligan berikatan, RTKs mengalami autofosforilasi, yang mengaktifkan kaskade pensinyalan *downstream*. Aktivasi ini diatur oleh fosfatase seperti *Protein Tyrosine Phosphatases* (PTPs) yang menghambat pensinyalan dengan defosforilasi reseptor.
- b. Jalur MAPK. MAPKs diaktifkan melalui fosforilasi, tetapi juga dikendalikan oleh fosfatase seperti *MAPK phosphatases* (MKPs) yang mematikan jalur pensinyalan dengan defosforilasi.
- c. Pensinyalan cAMP. Jalur pensinyalan cAMP melibatkan aktivasi Protein Kinase A (PKA) sebagai respons terhadap peningkatan cAMP. *Phosphodiesterases* (PDEs) mengatur kadar cAMP dengan mengubahnya menjadi bentuk tidak aktif, menghentikan pensinyalan PKA.
- d. Pensinyalan insulin. Jalur insulin melibatkan fosforilasi dan aktivasi *Insulin Receptor Substrates* (IRS) serta Akt. PTEN bertindak sebagai fosfatase yang menghambat aktivasi Akt dengan defosforilasi PIP3, menjaga keseimbangan dalam pensinyalan insulin.

Gangguan dalam regulasi aktivitas kinase dan fosfatase dikaitkan dengan beberapa penyakit terkait usia:

- a. Kanker. Kinase yang terlalu aktif (onkogenik kinase) dapat memicu pertumbuhan sel yang tidak terkendali, sedangkan disregulasi fosfatase dapat memperburuk kondisi dengan gagal menonaktifkan komponen pensinyalan yang kritis.
- b. Penyakit neurodegenerative. Fosforilasi yang tidak teratur akibat aktivitas kinase berlebihan atau kurangnya fosfatase dapat menyebabkan penyakit seperti Alzheimer dan Parkinson.

- c. Gangguan metabolisme. Aktivitas kinase yang berubah, seperti pada resistensi insulin, dapat menyebabkan diabetes tipe 2, sementara disregulasi fosfatase juga dapat berkontribusi terhadap gangguan ini.
- d. Penyakit kardiovaskular. Kinase dan fosfatase berperan dalam regulasi tekanan darah dan respons jantung terhadap stres. Ketidakseimbangan dalam aktivitas kedua enzim ini dapat berkontribusi terhadap penyakit kardiovaskular.

DAFTAR PUSTAKA

- Andini, E. (2009). Model Kinetika Berbasis Mekanisme Michaelis-Menten Untuk Sintesis Biodiesel Secara Enzimatik. *Skripsi*, 1–131.
- Ashok, C., Palanimuthu, D., Selvadurai, S. D. V., Ammasai, R. V., Senthilkumar, P. P., & Sekar, R. (2022). An apodictic review on recent approaches in enzyme technology. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 12(3), 3446–3471. <https://doi.org/10.33263/BRIAC123.34463471>
- Bispo, J. A. C., Bonafe, C. F. S., de Souza, V. B., de Almeida e Silva, J. B., & de Carvalho, G. B. M. (2011). Extending the kinetic solution of the classic Michaelis-Menten model of enzyme action. In *Journal of Mathematical Chemistry* (Vol. 49, Issue 9, pp. 1976–1995). <https://doi.org/10.1007/s10910-011-9869-5>
- Cornish-Bowden, A. (2012). *Fundamentals of Enzyme Kinetics* (4th editio). Wiley-Blackwell.
- Delfiana, R. S., Harlita, T. D., & Hartono, A. R. (2023). Pengaruh Penyimpanan Reagen Kerja Terhadap Aktivitas Enzim Alanine Aminotransferase. *Journal of Indonesian Medical Laboratory and Science (JoIMedLabS)*, 4(2), 125–135. <https://doi.org/10.53699/joimedlabs.v4i2.187>
- Fabiana, R. (2024). *Leveraging Enzymatic Potential: Catalysts for Sustainable Biotechnology*. 13, 5–6. <https://doi.org/10.37421/2277-1506.2024.13.472>
- Halima Hanum, S., Toto Poernomo, A., . S., & Rosyidah, S. (2022). Effect of pH, temperature, and metalactivator on the activity of fibrinolytic enzymes produced by *Pseudomonas aeruginosa* Ts 6.4. *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi*, 9(1), 9–12. <https://doi.org/10.20473/bikfar.v9i1.40890>
- Hidayat, Y., Patiha, Mudijijono, & Pramono, E. (2019). Kajian Kesahihan Persamaan Espenson (1995) Untuk Reaksi Enzimatis Dan Yang Mirip. *Indo. J. Chem. Sci*, 7(2252), 83–90.

- Katsimpouras, C., & Stephanopoulos, G. (2021). Enzymes in biotechnology: Critical platform technologies for bioprocess development. *Current Opinion in Biotechnology*, 69, 91–102. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.12.003>
- Kavitha KR. (2018). *Enzyme Kinetics: Mechanisms Of Catalysis And Inhibition*. 5(1), 228–234.
- Kotob, S. E. (2021). “Review Article: An Overview of Cellular Signal Transduction Pathway.” *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 38(2), 30215–30229. <https://doi.org/10.26717/bjstr.2021.38.006133>
- Kusumaningrum, A., Wayan Gunam, I. B., & Mahaputra Wijaya, I. M. (2019). Optimasi Suhu dan pH Terhadap Aktivitas Enzim Endoglukanase Menggunakan Response Surface Methodology (RSM). *Jurnal Rekayasa Dan Manajemen Agroindustri*, 7(2), 243. <https://doi.org/10.24843/jrma.2019.v07.i02.p08>
- Li, Q., Li, Y., & Niu, H. (2020). Application of Enzyme Engineering in Pharmacy. *Journal of Integrative Medicine*, 9(2), 9–11. <https://doi.org/10.30564/jim.v9i2.2245>
- Meghwanshi, G. K., Kaur, N., Verma, S., Dabi, N. K., Vashishtha, A., Charan, P. D., Purohit, P., Bhandari, H. S., Bhojak, N., & Kumar, R. (2020). Enzymes for pharmaceutical and therapeutic applications. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 67(4), 586–601. <https://doi.org/10.1002/bab.1919>
- Michaelis, L., Menten, M. L., Johnson, K. A., & Goody, R. S. (2012). The original Michaelis constant: translation of the 1913 Michaelis-Menten paper. *Biochemistry*, 50(39), 8264–8269. <https://doi.org/10.1021/bi201284u>.The
- Nair, A., Chauhan, P., Saha, B., & Kubatzky, K. F. (2019). Molecular Sciences Conceptual Evolution of Cell Signaling. *Int. J. Mol. Sci.*, 20, 1–44.

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6651758/pdf/ijms-20-03292.pdf>
- Ryo, S. (2023). The Role of Kinases and Phosphatases in Cell Signaling. *Climate-Resilient Agriculture*, 7(3).
- Schnell, S., & Mendoza, C. (1997). *Closed Form Solution for Time-dependent Enzyme Kinetics*. 187(2), 207-212. <https://doi.org/https://doi.org/10.1006/jtbi.1997.0425>
- Singu, B., & Annapure, U. (2018). Role of enzymes in pharmaceutical and biotechnology industries. *Enzymes in Food Technology: Improvements and Innovations*, 167-185. https://doi.org/10.1007/978-981-13-1933-4_9
- Tanzil, V. (2022). A Brief History of Etymology and Enzymes. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 11(2), 11-13. <https://doi.org/10.4172/2320-3528.11.2.003>
- Yang, L., Hu, C., Chen, X., Sun, M., Zhang, J., Feng, Z., Cui, T., Zhu, R., Zhang, X., Xiao, Y., Gong, Y., Yang, Y., Zhang, Q., Zhang, Y., & Yan, Y. (2025). Ubiquitination-mediated upregulation of glycolytic enzyme MCT4 in promoting astrocyte reactivity during neuroinflammation. *Journal of Neuroinflammation*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12974-025-03453-z>

BAB

4

BIOENERGETIKA SEL, SIKLUS ASAM TRIKARBOKSILAT, FOSFORILASI OKSIDASI DAN FUNGSI MITOKONDRIA

Prof. Dr. Eti Yerizel, MS.

A. Pendahuluan

Bioenergetika bertujuan untuk menggambarkan bagaimana cara suatu sel hidup dalam memperoleh dan mengubah energi untuk melakukan aktivitas biologisnya melalui jalur metabolisme. Bioenergetika adalah Ilmu pengetahuan tentang perubahan energi yang disertai dengan reaksi biokimia atau termodinamika. Bila energi bergerak dari tingkat energi yang tinggi ke tingkat energi yang rendah, maka terjadi pelepasan energi dalam bentuk panas. Pada sistem non biologi Untuk melangsungkan kerjanya, maka terjadi perubahan energi panas menjadi energi mekanik atau energi Listrik. Penggunaan energi kimia untuk memberikan tenaga pada proses kehidupan pada sistem biologik bersifat isotermik. Proses metabolisme dibagi dua yaitu katabolisme dan anabolisme. Katabolisme adalah proses penguraian suatu senyawa menjadi bentuk senyawa yang sederhana. Pada reaksi katabolisme terjadi dengan bantuan enzim dan dihasilkan energi dalam bentuk ATP, NADH, FADH₂. Contoh pada proses glikolisis, siklus Krebs, fosforilasi oksidatif dan lain lain. Anabolisme adalah proses pembentukan senyawa dari yang sederhana menjadi senyawa yang kompleks. Contoh Biosintesis protein dari asam amino, glikogenesis, Sintesis Lemak dan lain lain. Siklus asam trikarboksilat atau Siklus Krebs merupakan jalur untuk katabolisme karbohidrat, lemak dan katabolisme protein. Hasil

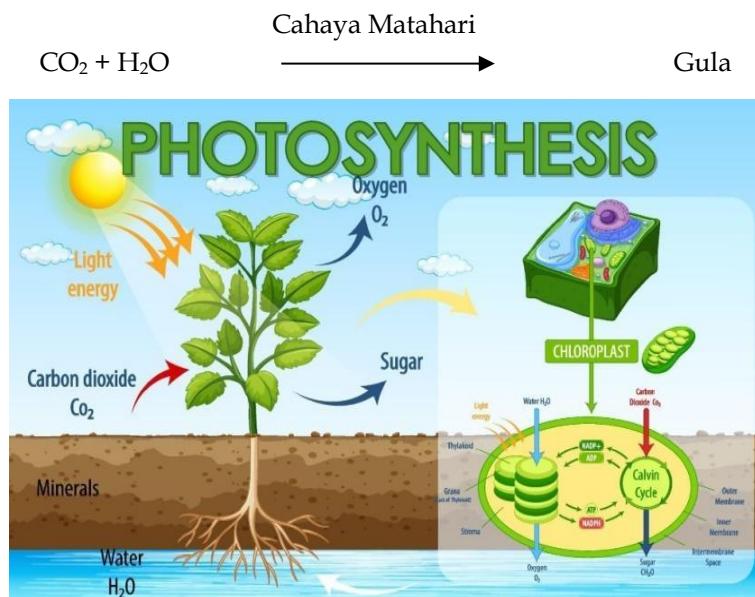
katabolisme lemak dan karbohidrat menghasilkan asetil Ko-A. Hasil katabolisme asam amino dan protein berupa oksaloasetat, fumarate dan alfa ketoglutarat yang merupakan zat antara siklus ini. Siklus Krebs merupakan rangkaian proses pernapasan yang panjang dan kompleks, yaitu oksidasi glukosa menjadi CO_2 , H_2O dan ATP. Siklus ini berperan penting pada proses gluconeogenesis, lipogenesis dan interkonversi asam amino. Proses ini berlangsung di sebagian besar jaringan. Jaringan hati merupakan tempat semua proses ini berlangsung. Siklus Krebs berlangsung di matrik mitokondria. Atom H atau elektron yang dihasilkan pada siklus Krebs masuk ke dalam rantai respirasi atau fosforilasi oksidatif pada membran dalam mitokondria. Mitokondria merupakan organel intrasel yang dijumpai pada semua sel eukariot. Mitokondria merupakan organel yang berasal dari endosimbiosis sel prokariot dalam sel eukariot. Organel mitokondria tergolong organel unik karena diwariskan secara maternal dan memiliki genom tersendiri dan semua perangkat serta enzim yang diperlukan untuk mengekspresikan genom tersebut. Kollicker mengamati dan mengisolasi mitokondria dari sel pada tahun 1850 pada jaringan otot lurik serangga, dari pengamatan ini ditemukan granula-granula berstruktur bebas yang tidak berhubungan dengan struktur internal sel. Mitokondria menghasilkan energi berupa ATP, 1 kg ATP per kg berat badan per hari pada orang dewasa. Mitokondria berperan dalam homeostasis ion kalsium dan Selain untuk kehidupan sel, mitokondria juga penting untuk kematian sel itu sendiri. Mitokondria turut menentukan apakah sebuah sel sudah saatnya memasuki proses kematian baik secara nekrosis, maupun melalui apoptosis.

B. Bioenergetika Sel

Bioenergetika merupakan bidang ilmu biokimia dan biologi sel yang menjelaskan masalah aliran energi dalam sistem kehidupan yang meliputi respirasi seluler, proses metabolisme dan enzimatik yang berhubungan dengan pembentukan energi dan penggunaan energi dalam bentuk Adenosin Trifosfat (ATP).

Bioenergetika bertujuan untuk menggambarkan bagaimana cara suatu sel hidup dalam memperoleh dan mengubah energi untuk melakukan aktivitas biologisnya melalui jalur metabolisme. Ilmu pengetahuan tentang perubahan energi yang disertai dengan reaksi biokimia disebut Bioenergetika atau termodinamika. Reaksi ini meliputi pelepasan energi dalam bentuk panas selama sistem bergerak dari tingkat energi yang tinggi ke tingkat energi yang rendah. Sistem non biologi dalam melangsungkan kerjanya terjadi perubahan energi panas menjadi energi mekanik atau energi listrik. Sedangkan pada sistem biologik dan menggunakan energi kimia untuk memberikan tenaga bagi proses kehidupan yang bersifat isotermik. Proses metabolisme dibagi dua yaitu katabolisme dan anabolisme. Katabolisme adalah proses penguraian suatu senyawa menjadi bentuk senyawa yang sederhana. Pada reaksi katabolisme terjadi dengan bantuan enzim dan dihasilkan energi dalam bentuk ATP, NADH, FADH₂. Contoh pada proses glikolisis, siklus Krebs, fosforilasi oksidatif dan lain lain. Anabolisme adalah proses pembentukan senyawa dari yang sederhana menjadi senyawa yang kompleks. Contoh Biosintesis protein dari asam amino, glikogenesis, Sintesis Lemak dan lain lain. Proses anabolisme berlangsung dengan bantuan enzim dan membutuhkan energi. Reaksi kimia dibagi dua yaitu eksotermik dan endotermik. Eksotermik adalah reaksi yang melepaskan panas atau energi dan dapat dikaitkan dengan reaksi lain yang memerlukan energi. dan endotermik adalah reaksi yang membutuhkan panas. Bioenergetika berdasarkan pada Hukum termodinamika ,yaitu hukum termodinamika I dan hukum termodinamika II. Hukum termodinamika I menyatakan energi total suatu sistem tetap konstan. Total energi tidak hilang atau berubah di dalam system selama perubahan. Namun demikian suatu energi dapat dipindahkan dari satu sistem ke bagian lain atau menjadi bentuk energi lain. Energi kimia dapat diubah menjadi panas, energi listrik, radiasi atau mekanis. Hukum termodinamika II menyatakan Kalor mengalir secara alami dari benda yang bersuhu tinggi ke benda yang bersuhu rendah,tidak

mungkin mengalir secara alami pada arah sebaliknya. jika suatu proses terjadi secara spontan, maka entropi total suatu sistem pasti meningkat. Entropi merupakan ketidakteraturan sistem dan menjadi maksimal sewaktu mendekati keseimbangan. Hubungan antara perubahan energi bebas (ΔG) suatu sistem yang bereaksi dengan perubahan entropi (ΔS) dalam kondisi suhu dan tekanan yang konstan dinyatakan oleh persamaan berikut: $G = H - TS$ dengan ΔG adalah perubahan entalpi (panas) dan T adalah suhu mutlak. ΔH perubahan total energi internal kira kira sama dari reaksi atau ΔE , hubungan di atas dapat dinyatakan dengan cara berikut: $\Delta E = G - TS$. Jika ΔG negatif, reaksi akan berlangsung secara spontan disertai hilangnya energi bebas; yaitu, reaksi bersifat eksergonik. Sumber energi bagi organisme adalah Autotrof yaitu organisme atau tumbuhan yang memanfaatkan energi matahari untuk metabolismenya, sebagai contoh proses fotosintesis. Klorofil dengan bantuan Cahaya matahari, maka terjadi reaksi CO_2 dan H_2O membentuk gula.



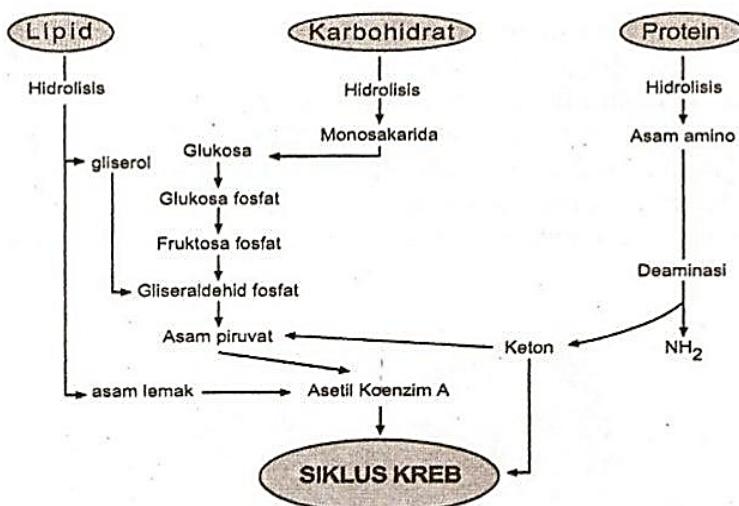
Gambar 4.1 Fotosintesis

Kegunaan energi dalam sel adalah untuk biosintesis, kontraksi atau Gerakan, transport aktif dan transfer bahan genetik.

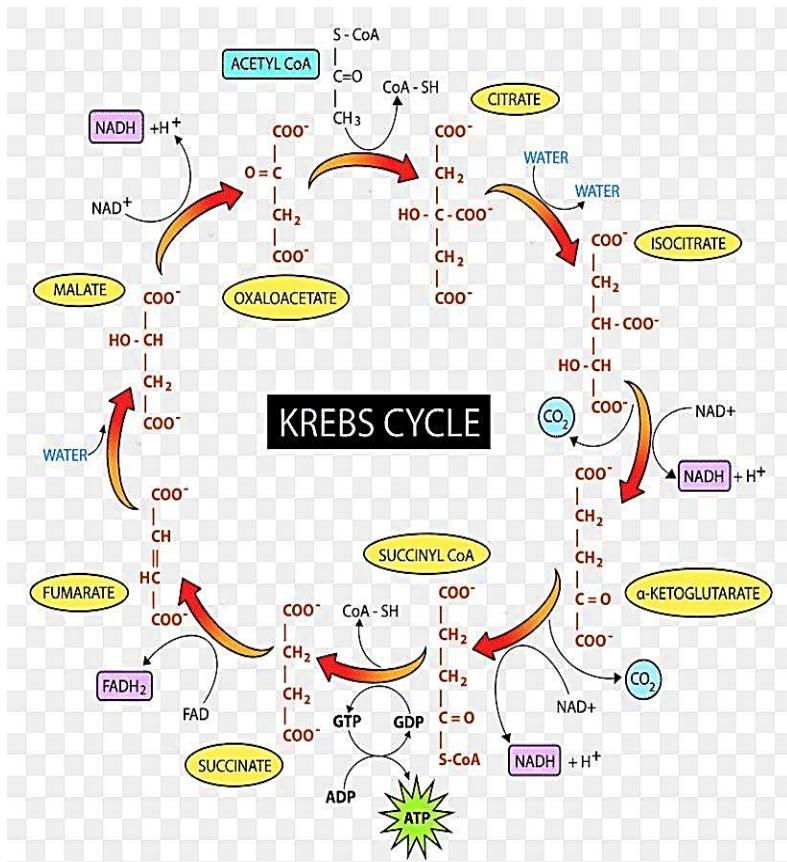
C. Siklus Asam Trikarboksilat

Siklus asam trikarboksilat (Siklus Krebs) adalah merupakan rangkaian reaksi kimia yang terjadi dalam matrik mitokondria suatu sel hidup, dengan mengoksidasi asetil pada asetil KO-A ke CO₂ dan mereduksi koenzim yang teroksidasi melalui rantai transpor elektron yang berhubungan dengan pembentukan energi dalam bentuk ATP,NADH dan FADH₂ yang berasal dari pemecahan piruvat pada proses glikolisis aerob. Asetil CO-A dioksidasi menjadi CO₂ dan hidrogen. Siklus Asam trikarboksilat atau siklus Krebs dinamai oleh ahli biokimia Jerman dan Inggris Hans Adolf Krebs pada tahun 1937. Siklus ini memiliki peran penting dalam bidang biokimia. Siklus Krebs merupakan jalur bersama terakhir untuk oksidasi atau katabolisme karbohidrat, katabolisme lemak, katabolisme protein. Hasil katabolisme lemak dan karbohidrat menghasilkan asetil Ko-A. katabolisme asam amino dan protein menghasilkan Oksaloasetat,fumarate dan alfa ketoglutarat yang merupakan zat antara siklus ini.

Tahap-Tahap Reaksi Daur Asam Sitrat/ Siklus Krebs Secara Sederhana



Gambar 4.2 Oksidasi Lipid,karbohidrat dan Lemak menjadi Asetil Ko-A



Gambar 4.3 Siklus Trikarboksilat (Siklus Krebs)

Siklus trikarboksilat berperan penting pada proses glukoneogenesis, lipogenesis dan interkonversi asam amino. Proses ini berlangsung di sebagian besar jaringan. Jaringan hati merupakan tempat semua proses ini berlangsung. Jika terjadi kerusakan hati seperti pada hepatitis akut (sirosis), maka akibat yang ditimbulkan lebih parah. Terganggunya pembentukan ATP di sistem saraf pusat dapat terjadi akibat defek genetik pada enzim-enzim siklus asam trikarboksilat sehingga terjadi kerusakan saraf pusat. Terganggunya siklus asam trikarboksilat sehingga pembentukan ATP berkurang seperti pada penyakit hati tingkat lanjut terjadi hiperammonemia yang dapat menyebabkan hilangnya kesadaran, koma dan konvulsi.

Amonia mengambil alfa ketoglutarat yang merupakan zat antara pada siklus asam sitrat untuk membentuk glutamat dan glutamin serta menghambat dekarboksilasi oksidatif alfa ketoglutarat. Siklus asam trikarboksilat diawali oleh pembentukan sitrat dari asetil-KoA dan oksaloasetat yang dikatalisis oleh sitrat sintase. Selanjutnya sitrat menjadi isositrat melalui reaksi isomerisasi yang dikatalisis oleh enzim akonitase (akonitat hidratase) dengan dua tahap reaksi yaitu dehidrasi menjadi cis-akonitat dan rehidrasi menjadi isositrat. Terjadi integrasi aktivitas siklus asam trikarboksilat dan penyediaan sitrat di sitosol. Penumpukan sitrat dapat terjadi karena fluoroasetat dapat menghambat aktivitas akonitase sehingga Isositrat membentuk oksalo suksinat melalui reaksi dehidrogenasi yang dikatalisis oleh isositrat dehydrogenase yang menggunakan NAD⁺ di mitokondria, dua isositrat dehydrogenase lainnya ditemukan di mitokondria dan sitosol yang menggunakan NADP⁺. Melalui reaksi dekarboksilasi oksidatif, α -Ketoglutarat membentuk suksinil Ko-A yang dikatalisis oleh kompleks α -ketoglutarat dehydrogenase dengan perubahan NAD⁺ menjadi NADH + H⁺. Reaksi ini berjalan satu arah sehingga lebih menguntungkan untuk pembentukan suksinil-KoA. Reaksi ini dapat dihambat oleh arsenit sehingga terjadi akumulasi substrat yaitu α ketoglutarat. α ketoglutarat dehidrogenase dihambat oleh amonia dalam kadar tinggi. Enzim suksinat tiokinase (suksinil-KoA sintetase) mengkatalisis perubahan suksinil-KoA menjadi suksinat. Pada reaksi ini terjadi fosforilasi tingkat substrat dalam siklus asam trikarboksilat. Selanjutnya pada membrane dalam mitokondria terjadi perubahan suksinat menjadi fumarat yang dikatalisis oleh suksinat dehydrogenase. Fumarat membentuk malat yang dikatalisis oleh fumarase (fumarat hidratase). Malat dehidrogenase mengkatalisis perubahan malat menjadi oksaloasetat, Arah reaksi pada pembentukan oksaloasetat karena oksaloasetat terus dihasilkan untuk membentuk sitrat sebagai substrat glukoneogenesis, atau mengalami transaminasi

menjadi aspartat yang memerlukan NAD. Jumlah ATP yang dihasilkan oleh satu siklus asam trikarboksilat adalah 12 ATP.

$$3\text{NADH} + 1 \text{FAD} + 1 \text{ATP} = 9 + 2 + 1 = 12 \text{ATP}$$

Vitamin yang berperan dan merupakan faktor esensial dalam siklus asam trikarboksilat adalah riboflavin (FAD) yang merupakan koenzim dari suksinat dehydrogenase. Niasin dalam bentuk NAD sebagai akseptor elektron untuk isositrat dehydrogenase. Tiamin (vitamin B1) sebagai koenzim untuk reaksi dekarboksilasi. dan asam pantotenat merupakan bagian dari koenzim A, kofaktor yang melekat pada residu asam karboksilat "aktif", misalnya asetil-KoA dan suksinil-KoA.

D. Mitokondria

Mitokondria merupakan organel intrasel yang dijumpai pada semua sel eukariot. Mitokondria berasal dari endosimbiosis sel prokariotik dalam sel eukariot. Mitokondria berupa organel berupa kantung yang diselaputi oleh dua membran, yaitu membran luar dan membran dalam. Memiliki ruang antar membran (intermembrane space), matrik mitokondria yang diselaputi langsung oleh membran dalam. Organel mitokondria tergolong organel unik karena diwariskan secara maternal dan memiliki genom tersendiri dan semua perangkat serta enzim yang diperlukan untuk mengekspresikan genom tersebut. Istilah mitokondria berasal dari kata yakni *Mito* berarti benang dan *Chodrion* yang berarti granular. Pada setiap sel manusia, Jumlah mitokondria bervariasi, sel hati dan sel otot mengandung ratusan atau ribuan mitokondria. eritrosit (sel darah merah) manusia tidak mengandung mitokondria. Isolasi mitokondria dari sel pertama kali dilakukan oleh Kollicker pada tahun 1850 pada jaringan otot lurik serangga dan menemukan granula-granula berstruktur bebas yang tidak berhubungan langsung dengan struktur internal sel. Genom mitokondria Bersama genom inti terlibat dalam biogenesis mitokondria. Kedua genom ini juga berkolaborasi pada proses pembentukan energi.

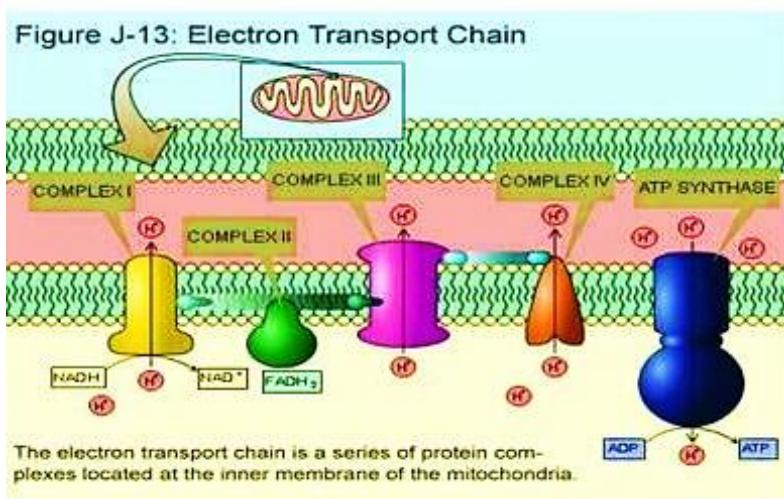
1. Membran Luar Mitokondria

Membran luar mitokondria mengandung protein sebanyak 6%. Protein transport pada membrane luar ini berupa protein yang membentuk saluran yang berukuran relatif besar pada lapisan lipid ganda atau lipid bilayer membrane luar, sehingga memungkinkan lolosnya ion ataupun molekul kecil berukuran 5 kDa seperti protein kecil dengan bebas memasuki ruang antar membrane, namun sebagian tidak bisa melewati membrane dalam karena bersifat impermeable. Selain itu pada membrane luar juga terdapat sejumlah enzim yang berperan pada biosintesis lipid mitokondria dan katabolisme lipid dan selanjutnya di metabolisme di matrik mitokondria.

2. Membran dalam Mitokondria

Membran dalam ini terkait erat dengan aktivitas utama mitokondria, yaitu terlibat dalam siklus asam trikarboksilat atau siklus Krebs, oksidasi asam lemak dan pembentukan energi. Kandungan protein sekitar 21 % dari total protein mitokondria, lebih tinggi dibandingkan protein pada membran luar. Membran dalam melipat kedalam bagian matrik mitokondria dan struktur melekuk disebut Krista. Struktur melekuk ini meningkatkan luas permukaan membrane sehingga meningkatkan kemampuan dalam memproduksi energi. Protein pada membran dalam berfungsi sebagai ATP sintase untuk membentuk ATP pada reaksi oksidasi proses respirasi. Protein transport pada matrik mitokondria mengatur lalu lintas metabolismik keluar masuk mitokondria melewati membran. Pada membrane dalam sel hati terdapat 100.000 unit sistem respirasi dan komplek enzim ATP sintase. Mengandung fosfolipid kardiolipin dengan empat asam lemak sehingga membran sangat permeabel terhadap ion ion.

Fosforilasi oksidatif



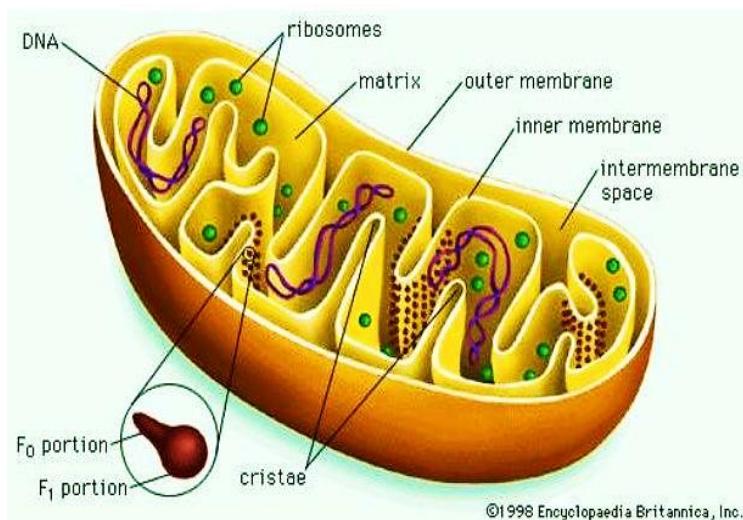
Gambar 4.4 Fosforilasi Oksidatif (Rantai Respirasi)

3. Ruang Antar Membran

Ruang antar membrane terletak antara membran luar dan membran dalam mitokondria. Ruangan ini mengandung 6 % protein, enzim yang aktivitasnya menggunakan ATP.

4. Matrik Mitokondria

Matrik mitokondria mengandung 67% protein dari total protein (500 mg/ml), berupa cairan kental dengan konsistensi menyerupai gel. Terdapat ratusan enzim dengan konsentrasi sangat tinggi. Enzim ini berperan pada proses oksidasi piruvat, oksidasi asam lemak dan siklus Krebs. Matrik mitokondria mengandung DNA genom mitokondria, tRNA dan berbagai enzim yang diperlukan untuk ekspresi gen.



Gambar 4.5 Struktur Mitokondria

E. Fungsi Mitokondria

1. Menghasilkan energi berupa ATP, 1 kg ATP per kg berat badan per hari pada orang dewasa.

ATP yang dihasilkan digunakan sel untuk pergerakan, transport membrane, transfer informasi genetik, biosintesis pirimidin, asam amino, fosfolipid, nukleotida dan lain lain. Tiga tahap mitokondria dalam memproduksi ATP yaitu Oksidasi piruvat menjadi CO_2 , Transfer elektron dari NADH dan FADH_2 ke O_2 di dalam membrane. Selanjutnya pemanfaatan energi yang tersimpan dalam bentuk gradien elektrokimia untuk memproduksi ATP. Mitokondria dapat menghasilkan panas. Ini dikenal sebagai termogenesis non-menggigil.

2. Mitokondria berperan pada Kematian sel

Selain untuk kehidupan sel, mitokondria juga penting untuk kematian sel itu sendiri. Mitokondria turut menentukan apakah sebuah sel sudah saatnya memasuki proses kematian baik secara nekrosis, maupun melalui apoptosis.

Mitokondria membantu dalam menentukan sel mana yang harus dihancurkan, dengan melepaskan sitokrom C yang mengaktifkan caspase yaitu enzim utama yang terlibat pada penghancuran sel selama apoptosis. Seperti pada kanker terdapat kerusakan pada apoptosis normal, sehingga mitokondria berperan pada penyakit ini.

3. Mitokondria berperan dalam homeostasis ion kalsium.

Mitokondria berperan menyerap ion kalsium dan menahannya dengan cepat sampai saatnya kalsium dibutuhkan. Hal ini disebabkan karena kalsium sangat penting untuk sejumlah proses, diantaranya saat memulai pelepasan neurotransmitter dari sel saraf dan hormon dari sel endokrin terjadi pelepasan kalsium ke dalam sel. Selain itu kalsium juga diperlukan untuk fungsi otot, pembuahan dan proses pembekuan darah dan lain lain. Dalam sel kalsium berperan mengatur metabolisme sel, sintesis steroid dan sinyal hormon. Selain memproduksi energi, pada disfungsi mitokondria akan menghasilkan *Reactive oxygen species* (ROS) dapat merusak DNA, protein dan lemak. Pada saat mitokondria tidak lagi berfungsi dengan baik, maka ROS lebih banyak diproduksi dan memperburuk kerusakan lebih lanjut.

F. Peran Mitokondria dalam Penyakit

DNA mitokondria tidak memiliki mekanisme perbaikan DNA yang kuat sehingga rentan terhadap terjadinya mutasi. Reactive Oxygen reactive (ROS) atau radikal bebas terutama. Beberapa antioksidan berusaha menetralkan radikal bebas ini, karena ROS dapat menyebabkan kerusakan

Kerusakan mtDNA juga dapat disebabkan oleh bahan kimia, alcohol dan agen infeksi. Etanol dapat menyebabkan kebocoran elektron dari membran dalam ke dalam sitoplasma atau ke dalam matriks mitokondria, dan bergabung dengan molekul lain membentuk banyak radikal. Contoh penyakit akibat disfungsi mitokondria seperti Alzheimer dan penyakit Parkinson. Mutasi mtDNA diduga berperan penting dalam

penuaan. Pada saat mitokondria tidak berfungsi sempurna, maka kematian sel akan terhambat, sehingga berperan pada perkembangan penyakit kanker. Gejala disfungsi mitokondria bervariasi, diantaranya kehilangan koordinasi dan kelemahan otot, penyakit jantung, hati dan ginjal.masalah dengan penglihatan atau pendengaran, masalah pencernaan dan masalah neurologis seperti Skizofrenia,demensia, diabetes, gangguan bipolar, sindrom kelelahan kronis, penyakit Huntington dan autis. Mitokondria DNA (mtDNA) berbeda dengan DNA nukleus. Gen pada DNA mitokondria diekspresikan menjadi protein dan enzim yang bekerja pada membran dalam, sedangkan DNA nukleus diekspresikan menjadi protein matriks dan membran dalam. Mitokondria sebagai organel semiotonom memiliki DNA yang dapat mengatur sintesis protein yang dilakukan oleh ribosom dalam organel tersebut .

DNA Mitokondria atau mtDNA memiliki 37 gen yang menyandi sejumlah protein dan komponen pendukung lainnya yang terdiri dari 17.000 pasang basa. Genom inti mengandung sekitar 3,3 miliar pasangan basa. Mitokondria DNA (mtDNA) diturunkan menurut garis ibu atau maternal. Meskipun selama reproduksi DNA anak setengah berasal dari ayah mereka dan setengah dari ibu mereka.

DAFTAR PUSTAKA

- Baynes.J.W, Marek.H.D, 2021, " Medical Biocchemistry,"Elsevier Health Sciences," Ed.5
- La Ode.S,2023," Biokimia Dasar Dasar Biomolekuler dan Konsep Metabolisme," Raja Grafindo Petrsada-Rajawali Pers
- Nelson, David L., Cox, Michael M. Lehninger,2013 , " Principles of Biochemistry." New York: W.H. Freeman and Company, Sixth ed., pg 24.27
- Robert K.M ,Daryl K G, Peter A M, Victor W R, 2002 , "Biokimia Harper", alih bahasa Andry Hartono,editor Tiara M.N.Sikumbang, penerbit Buku Kedokteran EGC,Jakarta 10042. ed 25
- Robert K.M ,Daryl K G, Peter A M, Victor W R, 2015, Harper's Illustrated Biochemistry," 30 ed
- Voet.D.J Voet,J G& Pratt C W,2008," Principle of Biochemistry.3 ed,s .I:John Wiley & Sons,Inc

BAB

5

PEMBENTUKAN ATP DARI GLUKOSA (GLIKOLISIS)

dr. Kurnia Maidarmi Handayani, M. Biomed.

A. Pendahuluan

Glikolisis merupakan jalur metabolismik sentral dalam biokimia sel yang berfungsi mengubah glukosa menjadi energi dalam bentuk adenosin trifosfat (ATP). Proses ini terjadi di sitoplasma hampir semua jenis sel hidup, baik prokariotik maupun eukariotik, dan menjadi satu-satunya sumber energi dalam kondisi anaerob, yaitu saat oksigen tidak tersedia. Dalam 10 langkah enzimatik yang terkoordinasi, glikolisis memecah satu molekul glukosa ($C_6H_{12}O_6$) menjadi dua molekul asam piruvat, menghasilkan ATP dan NADH sebagai hasil samping penting untuk kelangsungan hidup sel. (Baynes & Dominickzak, 2019; Lieberman & Peet, 2018)

Sebagai jalur metabolismik yang sangat konservatif secara evolusioner, glikolisis tidak hanya berfungsi untuk menghasilkan energi, tetapi juga menyediakan prekursor penting bagi biosintesis berbagai molekul biologis lainnya, seperti asam amino dan nukleotida. Proses ini juga menjadi jalur awal menuju metabolisme aerob melalui siklus asam sitrat dan rantai transpor elektron, serta memiliki jalur alternatif dalam kondisi anaerob, seperti fermentasi. Dengan demikian, glikolisis memainkan peran yang tidak tergantikan dalam keseimbangan energi dan fleksibilitas metabolismik organisme. (Ferrier, 2017; Mary K & Shawn O, 2010)

Pentingnya glikolisis tidak hanya terletak pada perannya dalam fisiologi normal, tetapi juga dalam berbagai kondisi patologis. Banyak sel kanker, misalnya, mengalami peningkatan laju glikolisis meskipun berada dalam kondisi cukup oksigen – fenomena yang dikenal sebagai efek Warburg. Selain itu, gangguan pada enzim-enzim glikolitik dapat menyebabkan penyakit metabolismik serius seperti hemolytic anemia atau gangguan neurometabolik. Oleh karena itu, pemahaman yang komprehensif tentang glikolisis, mulai dari mekanisme reaksi, regulasi enzimatik, hingga implikasinya dalam penyakit, menjadi krusial baik untuk bidang biologi sel maupun kedokteran modern. (He et al., 2025; Lieberman & Peet, 2018)

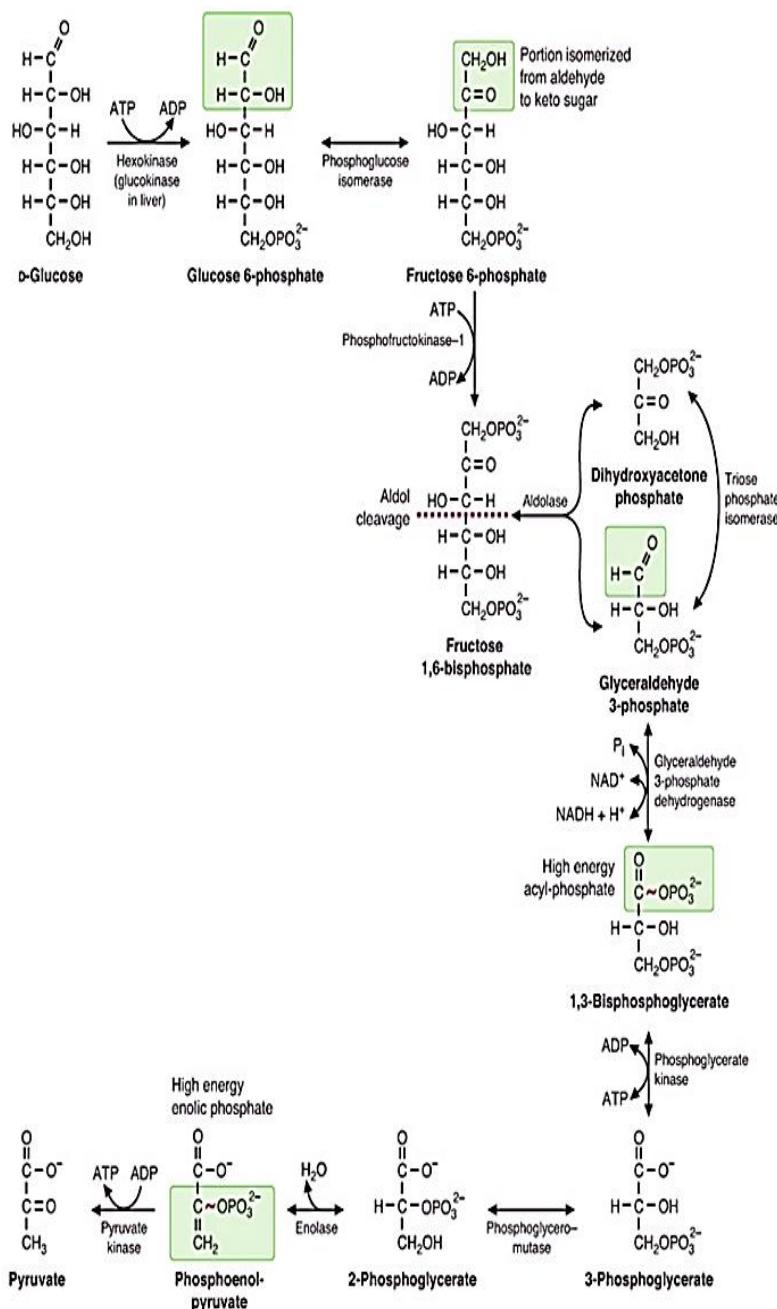
B. Reaksi Kimia dan Tahapan Glikolisis

Glikolisis merupakan proses katabolisme glukosa yang berlangsung dalam sepuluh langkah reaksi enzimatik, dibagi ke dalam dua fase utama, yaitu fase investasi energi dan fase penghasilan energi. Pada fase pertama, sel menginvestasikan dua molekul ATP untuk mengaktivasi glukosa agar dapat diproses lebih lanjut. Tahap awal ini dimulai dengan fosforilasi glukosa oleh enzim heksokinase (atau glukokinase di hati), menghasilkan glukosa-6-fosfat yang tidak dapat keluar dari sel. Molekul ini kemudian di isomerisasi menjadi fruktosa-6-fosfat oleh fosfoglukosa isomerase. Pada langkah berikutnya, fruktosa-6-fosfat difosforilasi oleh enzim kunci fosfofruktokinase-1 (PFK-1) menjadi fruktosa-1,6-bisfosfat, suatu reaksi yang bersifat tidak reversibel dan dikendalikan secara ketat sebagai titik regulasi utama jalur glikolisis.(Baynes & Dominickzak, 2019; Rodwell et al., 2019)

Fruktosa-1,6-bisfosfat kemudian dipecah oleh enzim aldolase menjadi dua molekul tiga karbon: dihidroksiaseton fosfat (DHAP) dan gliseraldehida-3-fosfat (G3P). Hanya G3P yang dapat langsung melanjutkan jalur glikolisis, sehingga DHAP segera dikonversi menjadi G3P oleh enzim triosa fosfat isomerase. Dengan demikian, dari satu molekul glukosa, terbentuk dua molekul G3P yang akan menjalani fase kedua,

yakni fase penghasilan energi. Dalam fase ini, G3P mengalami oksidasi oleh gliseraldehida-3-fosfat dehidrogenase, menghasilkan 1,3-bisfosfoglisrat dan satu NADH per molekul. Molekul berenergi tinggi ini kemudian mendonorkan gugus fosfat ke ADP melalui fosfoglisrat kinase, membentuk ATP dan 3-fosfoglisrat. Produk ini kemudian diubah menjadi 2-fosfoglisrat oleh fosfoglisrat mutase, yang kemudian mengalami dehidrasi oleh enolase untuk membentuk fosfoenolpiruvat (PEP), senyawa yang sangat berenergi. (Ferrier, 2017; Lieberman & Peet, 2018)

Langkah terakhir glikolisis adalah transfer gugus fosfat dari PEP ke ADP oleh enzim piruvat kinase, menghasilkan molekul ATP dan piruvat. Karena semua reaksi pada fase ini terjadi dua kali untuk setiap molekul glukosa, total empat ATP dihasilkan, namun dengan dua ATP yang dikonsumsi di fase awal, maka diperoleh keuntungan bersih sebesar dua ATP per molekul glukosa. Selain itu, dua NADH juga terbentuk, yang dapat digunakan dalam fosforilasi oksidatif jika oksigen tersedia. Hasil akhir glikolisis – dua molekul ATP, dua NADH, dan dua molekul piruvat – menjadikan jalur ini sangat efisien dan krusial sebagai fondasi metabolisme energi sel. (Baynes & Dominickzak, 2019; Lieberman & Peet, 2018)



Gambar 5.1 Tahapan Glikolisis

(Lieberman & Peet, 2018)

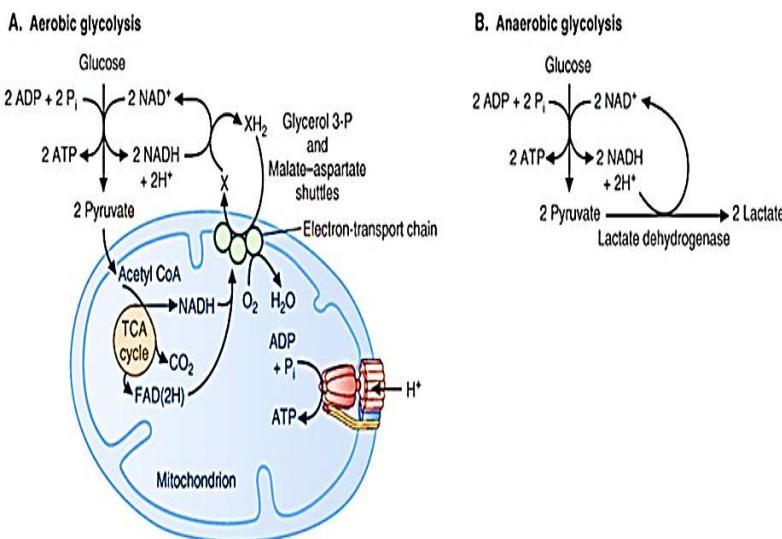
C. Nasib Piruvat

Piruvat, sebagai produk akhir dari glikolisis, memiliki berbagai jalur metabolismik lanjutan yang sangat tergantung pada kondisi seluler, khususnya ketersediaan oksigen dan tipe sel yang bersangkutan. Dalam kondisi aerob, yaitu ketika oksigen cukup tersedia, piruvat akan diangkut masuk ke dalam mitokondria untuk diubah menjadi asetil-KoA oleh enzim kompleks piruvat dehidrogenase. Reaksi ini bersifat irreversibel dan menghasilkan satu molekul NADH serta melepaskan karbon dioksida. Asetil-KoA yang terbentuk kemudian masuk ke dalam siklus asam sitrat (siklus Krebs) dan selanjutnya ke rantai transpor elektron untuk menghasilkan ATP secara efisien melalui fosforilasi oksidatif. (Baynes & Dominickzak, 2019; Ferrier, 2017)

Sebaliknya, dalam kondisi anaerob, seperti pada otot rangka saat aktivitas fisik intens atau pada mikroorganisme tertentu, piruvat mengalami fermentasi. Pada manusia dan hewan, jalur utama adalah fermentasi laktat, yang dikatalisis oleh enzim laktat dehidrogenase (LDH), mengubah piruvat menjadi laktat dan mengoksidasi NADH kembali menjadi NAD⁺. Regenerasi NAD⁺ ini sangat penting untuk menjaga kelangsungan reaksi glikolisis dimana NAD⁺ dibutuhkan dalam tahap oksidasi gliseraldehida-3-fosfat. Di sisi lain, pada ragi dan beberapa mikroorganisme lainnya, piruvat dikonversi menjadi etanol dan karbon dioksida melalui proses fermentasi alkohol, yang juga menghasilkan NAD⁺ dari NADH. (Lieberman & Peet, 2018; Rodwell et al., 2019)

Banyak jaringan, termasuk sel darah merah dan putih, medula ginjal, jaringan mata, serta otot rangka, bergantung pada glikolisis anaerob untuk memenuhi setidaknya sebagian kebutuhan ATP mereka. Jaringan atau sel yang sangat bergantung pada glikolisis anaerob umumnya memiliki kebutuhan ATP yang rendah, tingkat enzim glikolitik yang tinggi, dan sedikit kapiler, sehingga oksigen harus berdifusi dalam jarak yang lebih jauh untuk mencapai sel target. Ketiadaan mitokondria atau tingginya laju glikolisis biasanya

berkaitan erat dengan fungsi spesifik sel tersebut. Misalnya, sel darah merah matang tidak memiliki mitokondria karena metabolisme oksidatif dapat mengganggu fungsinya dalam mengangkut oksigen yang terikat pada hemoglobin. Sebagian asam laktat yang dihasilkan dari glikolisis anaerob di kulit akan diekskresikan melalui keringat dan berperan sebagai agen antibakteri. Selain itu, banyak tumor berukuran besar juga menggunakan glikolisis anaerob untuk memproduksi ATP, karena bagian inti tumor seringkali kekurangan kapiler. (Lieberman & Peet, 2018)



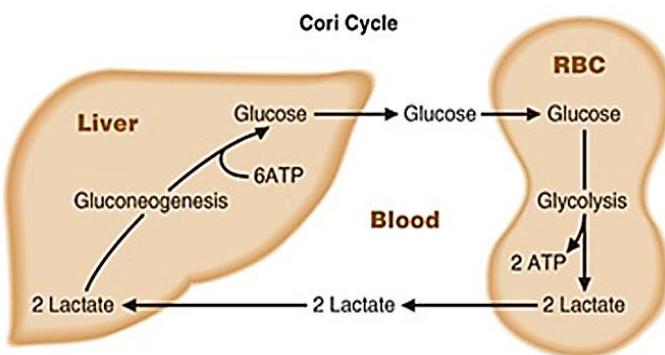
Gambar 5.2 Glikolisis Aerob dan Nonaerob
(Lieberman & Peet, 2018)

Laktat yang dilepaskan dari sel-sel yang mengalami glikolisis anaerob akan diambil kembali oleh jaringan lain – terutama hati, jantung, dan otot rangka – dan dioksidasi kembali menjadi piruvat. Di dalam hati, piruvat ini kemudian digunakan untuk mensintesis glukosa melalui proses glukoneogenesis, dan glukosa yang terbentuk dikembalikan ke dalam sirkulasi darah. Proses siklik antara laktat dan glukosa yang berlangsung antara jaringan perifer dan hati ini dikenal sebagai siklus Cori (Gambar 5.3). Di banyak jaringan lainnya, laktat dioksidasi menjadi

piruvat, yang selanjutnya dioksidasi menjadi karbon dioksida (CO_2) melalui siklus asam sitrat (siklus TCA). Meskipun kesetimbangan reaksi enzim laktat dehidrogenase (LDH) secara alami cenderung ke arah pembentukan laktat, aliran reaksi dapat berlangsung ke arah sebaliknya jika NADH teroksidasi dengan cepat di rantai transpor elektron (ETC) atau digunakan dalam glukoneogenesis: (Lieberman & Peet, 2018)



Jantung, dengan kandungan mitokondria yang sangat tinggi dan kapasitas oksidatif yang besar, mampu menggunakan laktat yang dilepaskan dari jaringan lain sebagai sumber bahan bakar. Selama aktivitas fisik seperti bersepeda, laktat yang dilepaskan ke dalam darah dari otot rangka di kaki dapat digunakan oleh otot rangka yang sedang beristirahat di lengan. Di otak, sel-sel glia dan astrosit memproduksi laktat, yang kemudian digunakan oleh neuron sebagai sumber energi atau dilepaskan ke dalam aliran darah. (Baynes & Dominickzak, 2019; Lieberman & Peet, 2018)



Gambar 5.3 Siklus Cori
(Lieberman & Peet, 2018)

Selain dua jalur utama tersebut, piruvat juga dapat menjadi titik percabangan untuk berbagai lintasan metabolismik lain. Dalam jalur glukoneogenesis, piruvat dapat dikarbonilasi menjadi oksaloasetat oleh enzim piruvat karboksilase, suatu langkah penting dalam sintesis glukosa baru, terutama di hati.

Piruvat juga dapat dikonversi menjadi alanin melalui reaksi transaminasi yang dikatalisis oleh alanin aminotransferase (ALT), berperan dalam sirkuit alanin-glukosa antara otot dan hati. Fleksibilitas ini menjadikan piruvat sebagai molekul sentral dalam metabolisme, menghubungkan jalur karbohidrat dengan metabolisme lemak, asam amino, dan energi secara keseluruhan. (Lieberman & Peet, 2018)

D. Regulasi Glikolisis

Glikolisis merupakan jalur metabolismik yang sangat terkoordinasi dan dikendalikan secara ketat untuk menyesuaikan laju pemecahan glukosa dengan kebutuhan energi seluler. Regulasi ini terutama terjadi pada tiga langkah yang tidak reversibel, yaitu reaksi yang dikatalisis oleh enzim heksokinase, fosfofruktokinase-1 (PFK-1), dan piruvat kinase. Ketiga enzim ini berperan sebagai titik kontrol utama dalam jalur glikolitik. Heksokinase, yang mengkatalisis fosforilasi glukosa pada langkah awal, dihambat secara alosterik oleh produknya sendiri, glukosa-6-fosfat, sebagai bentuk umpan balik negatif. Sementara itu, PFK-1 merupakan enzim pengatur paling penting dan sangat sensitif terhadap keseimbangan energi sel: enzim ini diaktifkan oleh AMP dan fruktosa-2,6-bisfosfat, serta dihambat oleh ATP dan sitrat. Aktivitas PFK-1 mencerminkan status energi sel—jika ATP melimpah, glikolisis ditekan; jika energi rendah (tinggi AMP), maka glikolisis diaktifkan. Piruvat kinase, enzim yang mengkatalisis langkah terakhir, juga diregulasi secara alosterik oleh ATP (sebagai inhibitor) dan fruktosa-1,6-bisfosfat (sebagai aktivator, dalam mekanisme feed-forward). (Lieberman & Peet, 2018; Mary K & Shawn O, 2010)

Selain regulasi oleh enzim, kofaktor juga memainkan peran penting dalam keberlangsungan glikolisis. Beberapa reaksi dalam jalur ini memerlukan ion magnesium (Mg^{2+}) sebagai kofaktor untuk menstabilkan senyawa intermediet bermuatan negatif, seperti ATP dan ADP. Ketersediaan NAD^+ sebagai akseptor elektron juga sangat penting, khususnya pada

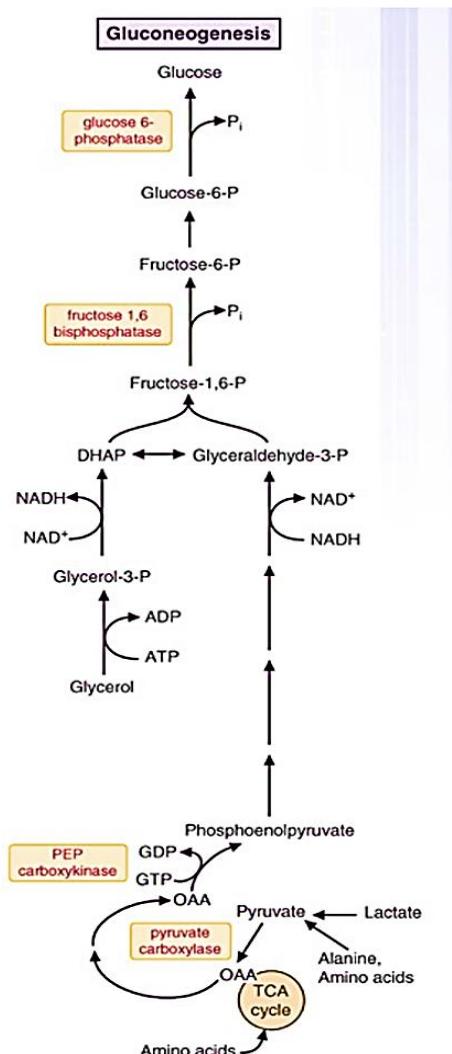
tahap oksidasi gliseraldehida-3-fosfat menjadi 1,3-bisfosfogliseraldehida yang dikatalisis oleh enzim gliseraldehida-3-fosfat dehidrogenase (GAPDH). Dalam kondisi anaerob, NAD⁺ diregenerasi melalui konversi piruvat menjadi laktat oleh enzim laktat dehidrogenase, memungkinkan glikolisis tetap berlangsung. (Baynes & Dominickzak, 2019)

Peran ATP dalam regulasi glikolisis bersifat dualistik – sebagai substrat sekaligus regulator. Pada tahap awal, ATP digunakan sebagai donor gugus fosfat dalam reaksi yang dikatalisis oleh heksokinase dan PFK-1. Namun dalam konsentrasi tinggi, ATP justru bertindak sebagai inhibitor alosterik terhadap PFK-1 dan piruvat kinase. Mekanisme ini mencerminkan prinsip ekonomi energi seluler: saat energi cukup, glikolisis ditekan untuk mencegah produksi ATP yang berlebih; sebaliknya, saat energi rendah, sinyal metabolismik seperti AMP atau fruktosa-2,6-bisfosfat akan mengaktifkan jalur ini untuk menghasilkan lebih banyak ATP. Dengan demikian, regulasi glikolisis bersifat dinamis dan berlapis, mengintegrasikan sinyal-sinyal molekuler untuk menjaga keseimbangan energi dan metabolisme sel. (Baynes & Dominickzak, 2019)

E. Glikolisis dan Jalur Metabolik Lain

Glikolisis tidak berdiri sendiri, melainkan terhubung secara erat dengan berbagai jalur metabolismik lain yang saling mempengaruhi dalam menjaga keseimbangan energi dan kebutuhan biosintetik sel. Salah satu jalur utama yang berhubungan langsung dengan glikolisis adalah glukoneogenesis, yaitu proses sintesis glukosa dari senyawa non-karbohidrat seperti asam laktat, alanin, dan gliserol. Meskipun glikolisis dan glukoneogenesis memiliki beberapa enzim yang sama, keduanya bersifat antagonis dan berlangsung dalam arah yang berlawanan. Regulasi yang ketat mencegah kedua jalur ini berjalan secara simultan, sehingga menghindari siklus yang memboroskan energi. Enzim-enzim seperti piruvat karboksilase, PEP karboksikinase, dan fruktosa-1,6-bisfosfatase

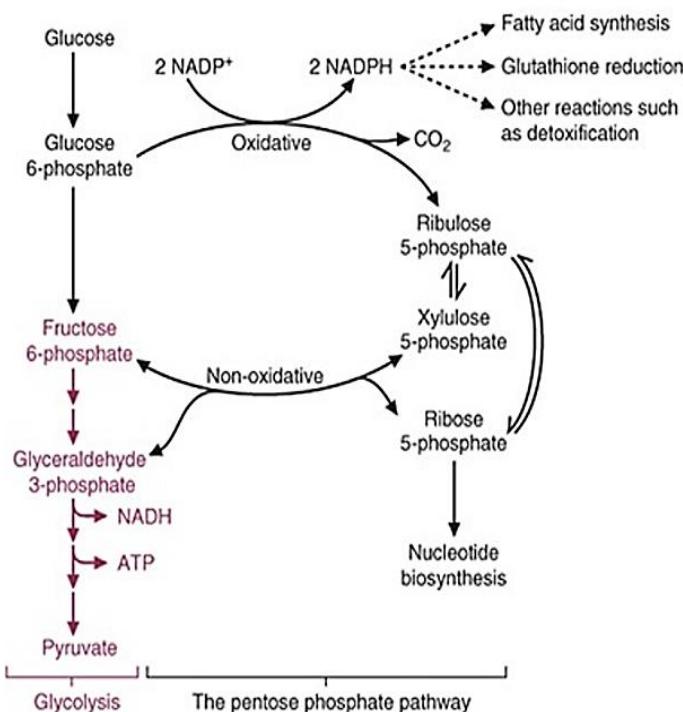
menggantikan langkah-langkah irreversibel dalam glikolisis saat glukoneogenesis berlangsung. (Lieberman & Peet, 2018)



Gambar 5.4 Proses Glukoneogenesis
(Lieberman & Peet, 2018)

Selain itu, glikolisis juga berinteraksi dengan shunt pentosa fosfat (pentose phosphate pathway, PPP), suatu jalur alternatif metabolisme glukosa-6-fosfat. PPP berfungsi menghasilkan NADPH dan ribosa-5-fosfat, yang penting untuk

biosintesis asam lemak, kolesterol, dan nukleotida. Dalam konteks ini, glukosa-6-fosfat dapat dialihkan dari glikolisis menuju PPP tergantung pada kebutuhan sel terhadap reduksi (NADPH) atau bahan dasar sintesis DNA dan RNA (ribosa-5-fosfat). Jalur ini juga berperan dalam mengatasi stres oksidatif karena NADPH diperlukan untuk meregenerasi glutation tereduksi, antioksidan utama dalam sel. Oleh karena itu, fleksibilitas aliran metabolit antara glikolisis, glukoneogenesis, dan shunt pentosa fosfat memungkinkan sel menyesuaikan respons metaboliknya terhadap kondisi fisiologis yang berubah-ubah. (Baynes & Dominickzak, 2019)



Gambar 5.5 Pentosa Phosphate Pathway

(Lieberman & Peet, 2018)

F. Glikolisis dalam Konteks Patologis

Glikolisis tidak hanya penting dalam kondisi fisiologis normal, tetapi juga memainkan peran kunci dalam berbagai kondisi patologis, terutama dalam kanker dan penyakit metabolismik. Salah satu fenomena paling menonjol dalam sel kanker adalah apa yang dikenal sebagai efek Warburg, yaitu kondisi di mana sel kanker tetap menggunakan glikolisis sebagai jalur utama produksi energi meskipun oksigen tersedia dalam jumlah cukup untuk fosforilasi oksidatif. Dalam keadaan ini, glukosa dikonversi menjadi laktat melalui glikolisis aerob, suatu proses yang meskipun kurang efisien secara energi (hanya menghasilkan 2 ATP per glukosa), mendukung proliferasi sel yang cepat dengan menyediakan prekursor biosintetik dari metabolit glikolitik. (Ferrier, 2017; Lieberman & Peet, 2018)

Efek Warburg telah lama dikenali sebagai ciri khas metabolisme kanker dan kini dipahami sebagai bagian dari strategi adaptif sel tumor untuk bertahan dan berkembang dalam lingkungan mikro yang seringkali hipoksia, miskin nutrisi, dan kaya faktor stres. Mekanisme ini memungkinkan produksi ATP yang cepat, menyediakan NAD⁺ secara kontinu, serta menghasilkan metabolit seperti gliserol-3-fosfat dan 3-fosfoglicerat yang digunakan dalam sintesis asam lemak dan asam amino. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa ekspresi enzim-enzim glikolitik seperti heksokinase 2 (HK2) dan laktat dehidrogenase A (LDHA) meningkat signifikan dalam berbagai jenis kanker, dan menjadi target potensial dalam terapi metabolismik kanker. (He et al., 2025)

Tidak hanya dalam kanker, aktivasi glikolisis yang berlebihan atau abnormal juga berperan dalam kondisi lain seperti diabetes, penyakit neurodegeneratif, dan inflamasi kronis. Pada pasien diabetes, glukosa darah tinggi menyebabkan aktivitas glikolitik meningkat secara tidak terkontrol, memicu stres oksidatif dan disfungsi seluler. Sementara itu, dalam otak pasien Alzheimer, gangguan metabolisme glukosa mengakibatkan berkurangnya produksi energi dan penurunan fungsi neuron. (Baynes & Dominickzak, 2019)

G. Kesimpulan

Glikolisis merupakan jalur metabolismik esensial yang tidak hanya berperan dalam produksi energi cepat, tetapi juga menjadi pusat integrasi bagi banyak lintasan biosintetik dan regulasi metabolismik. Melalui reaksi yang terorganisir dan dikendalikan secara ketat, glikolisis memungkinkan sel beradaptasi dengan cepat terhadap perubahan kebutuhan energi dan kondisi lingkungan. Interkoneksi dengan jalur lain seperti glukoneogenesis dan shunt pentosa fosfat menunjukkan fleksibilitas metabolisme seluler. Namun demikian, dalam konteks patologis seperti kanker, glikolisis mengalami deregulasi dan diadaptasi untuk mendukung pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel yang abnormal, sebagaimana ditunjukkan oleh efek Warburg. Pemahaman mendalam tentang regulasi dan interaksi glikolisis dengan jalur lain menjadi kunci dalam mengembangkan pendekatan terapi yang lebih efektif dan presisi di masa depan.

DAFTAR PUSTAKA

- Baynes, J. W., & Dominickzak, M. H. (2019). *Medical Biochemistry* (5th ed.). Elsevier.
- Ferrier, D. R. (2017). *Lippincott Illustrated Reviews: Biochemistry* (S. Magee & C. Fahey, Eds.; 7th ed.). Wolters Kluwer.
- He, K., Tao, F., Lu, Y., Fang, M., Huang, H., & Zhou, Y. (2025). The Role of HK2 in Tumorigenesis and Development: Potential for Targeted Therapy with Natural Products. *International Journal of Medical Sciences*, 22(4), 790–805. <https://doi.org/10.7150/ijms.105553>
- Lieberman, M., & Peet, A. (2018). *Marks' Basic Medical Biochemistry A Clinical Approach* (5th ed.). Wolters Kluwer.
- Mary K, C., & Shawn O, F. (2010). *Biochemistry* (A. White, J. Olafsson, L. Bowen, L. Weber, & S. Van Camp, Eds.; 7th ed.). Brooks/Cole.
- Rodwell, V. W., Bender, D. A., Botham, K. M., Kennelly, P. J., & Weil, P. A. (2019). *Biokimia Harper* (M. Sukiman, K. Hafiarni, E. Y. Astrid, & M. Iskandar, Eds.; 31st ed.). EGC.

BAB

6

OKSIDASI ASAM LEMAK DAN SENYAWA KETON

Dr. dr. Mutiara Indah Sari, M.Kes.

A. Pendahuluan

Lemak telah menjadi bentuk cadangan energi yang unggul karena lebih banyak energi yang dapat disimpan per berat dan volume, dan tidak diperlukan air tambahan untuk mempertahankan kelarutan dan konformasi. Glikogen memiliki rasio glukosa terhadap air sebesar 1:2 (berat/berat) dan karenanya mengandung sekitar 7 kali lebih sedikit kalori per berat daripada lemak. Dalam tubuh manusia, glikogen yang disimpan dalam otot terutama dikonsumsi secara lokal selama kerja otot. Glukosa yang disimpan sebagai glikogen hati (80-100 g pada orang dewasa) dapat dilepaskan ke sirkulasi, tetapi ini tidak cukup untuk mempertahankan fungsi tubuh normal selama lebih dari satu hari tetapi dapat bertahan selama beberapa hari karena glukoneogenesis. Sebaliknya, energi yang disimpan sebagai lemak dalam jaringan adiposa dan lokasi ektopik dapat menyediakan energi selama berminggu-minggu. Proses β -oksidasi juga berkaitan erat dengan pembentukan senyawa keton. Oksidasi senyawa keton dapat menjadi sumber energi alternatif, terutama untuk otak (Kolb et al., 2021; Fulghum et al., 2024).

B. Klasifikasi dan Fungsi Biologis Asam Lemak

Asam lemak terdapat dalam tubuh terutama sebagai ester dalam lemak dan minyak alami, tetapi ditemukan dalam bentuk yang tidak teresterifikasi sebagai asam lemak bebas, suatu bentuk transportasi dalam plasma. Asam lemak yang terdapat dalam lemak alami umumnya mengandung jumlah atom karbon yang genap. Rantainya dapat jenuh (tidak mengandung ikatan ganda) atau tidak jenuh (mengandung satu atau lebih ikatan ganda). Asam lemak tidak jenuh dapat dibagi lebih jauh menjadi tiga kelompok, yaitu asam *monounsaturated* (satu ikatan ganda), *polyunsaturated* (dua atau lebih ikatan ganda), dan eikosanoid. Eikosanoid berasal dari asam lemak eikosa polienoik (karbon 20) dan mencakup prostanoid (prostaglandin, prostasiklin, dan tromboksan), leukotrien, dan lipoksin (Kennelly et al., 2023).

Secara struktural dan fungsional, asam lemak dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu asam lemak rantai panjang, asam lemak rantai sedang, dan asam lemak rantai pendek. Asam lemak rantai panjang adalah nutrisi yang paling melimpah, dengan rantai tidak bercabang dari jumlah atom karbon yang genap, dari 14 hingga 28, yang dapat jenuh atau tidak jenuh. Sebagian besar asam lemak rantai panjang adalah trigliserida yang membentuk jaringan lemak dan fosfolipid. Asam lemak rantai sedang adalah asam lemak jenuh yang memiliki 6 hingga 12 atom karbon, dan sering kali dihidrolisis sepenuhnya oleh lipase untuk menghasilkan asam lemak bebas. Ketika diabsorpsi secara langsung, trigliserida rantai sedang ini memasuki sirkulasi dan dibawa ke hati untuk dioksidasi menjadi keton. Asam lemak rantai pendek adalah rantai karbon dari satu hingga enam atom yang diproduksi di usus melalui fermentasi mikroba dari polisakarida tanaman dan serat makanan (Panov et al., 2024).

Asam lemak memiliki peran biologis yang beragam dan berfungsi sebagai bahan penyusun sel, perantara biokimia penting, penentu utama sifat membran, modulator jalur persinyalan seluler, dan sumber energi (Yoon et al., 2021). Asam lemak tak jenuh pada fosfolipid membran sel penting dalam

menjaga fluiditas membran. Prostaglandin memediasi inflamasi, nyeri, menginduksi tidur, dan juga mengatur pembekuan dan reproduksi darah. Sementara itu, leukotrien memiliki efek kemotaktik dan berperan dalam kontraksi otot dan reaksi alergi serta inflamasi (Kennelly et al., 2023).

C. Jalur Metabolisme Lipid dalam Tubuh

1. Transportasi Asam Lemak dalam Darah

Asam lemak ditranspor di dalam darah sebagai asam lemak bebas. Asam lemak bebas, juga disebut asam lemak tidak teresterifikasi atau nonesterifikasi, adalah asam lemak yang berada dalam keadaan tidak teresterifikasi. Dalam plasma, asam lemak bebas rantai panjang digabungkan dengan albumin, dan di dalam sel mereka melekat pada protein pengikat asam lemak, sehingga pada kenyataannya mereka tidak pernah benar-benar "bebas." Asam lemak rantai pendek lebih larut dalam air dan ada sebagai asam tak teresterifikasi atau sebagai anion asam lemak (Kennelly et al., 2023).

2. Konsep Dasar Oksidasi Asam Lemak

Asam lemak dioksidasi di dalam mitokondria menjadi asetil-KoA dalam suatu proses yang menghasilkan energi dalam jumlah besar. Proses ini merupakan jalur utama degradasi asam lemak dan penting untuk menjaga homeostasis energi dalam tubuh manusia. Asam lemak merupakan sumber energi penting dalam keadaan pasca absorptif dan puasa ketika pasokan glukosa terbatas. Namun, bahkan ketika glukosa tersedia dalam jumlah banyak, oksidasi asam lemak merupakan sumber energi utama bagi jantung, otot rangka, dan ginjal. Meskipun asetil-KoA merupakan titik akhir katabolisme asam lemak dan substrat awal untuk sintesis asam lemak, degradasi asam lemak bukan sekadar kebalikan dari jalur biosintesis, melainkan proses yang sepenuhnya terpisah di kompartemen sel yang berbeda (Houten et al., 2016; Kennelly et al., 2023).

3. β -Oksidasi Asam Lemak

Sebelum dikatabolisme, asam lemak harus terlebih dahulu dikonversi menjadi intermediat aktif. Dengan adanya ATP dan koenzim A, enzim asil-KoA sintetase (tiokinase) mengkatalisis konversi asam lemak (atau asam lemak bebas) menjadi suatu “asam lemak aktif” atau asil-KoA. Dua karbon kemudian dibelah dari molekul asil-KoA, dimulai dari ujung karboksil, dalam proses oksidasi asam lemak. Rantai dibelah di antara atom karbon α (2) dan β (3), sehingga proses ini disebut β -oksidasi. Produk dari proses ini adalah unit dua karbon asetyl-KoA. Dalam β -oksidasi juga dihasilkan flavin adenin dinukleotida tereduksi (FADH₂) dan nikotinamida adenina dinukleotida fosfat tereduksi (NADH) yang akan digunakan untuk menghasilkan ATP melalui fosforilasi oksidatif (Kennelly et al., 2023).

4. Regulasi Oksidasi Asam Lemak

Meskipun oksidasi asam lemak berfluktuasi terus-menerus, sistem endokrin terutama berperan dalam regulasi oksidasi lipid saat istirahat dan selama berolahraga. Mekanisme hormonal yang menstimulasi metabolisme lipid terutama dikaitkan dengan katekolamin, kortisol, dan hormon pertumbuhan, sementara insulin bersifat menghambat. Variabilitas dalam oksidasi asam lemak karena jenis kelamin juga terjadi karena perbedaan hormonal antara pria dan wanita. Perbedaan jenis kelamin dalam oksidasi lemak selama berolahraga dikaitkan dengan peningkatan sirkulasi estrogen. Bukti menunjukkan bahwa estrogen secara langsung merangsang aktivitas *adenosine monophosphate-activated protein kinase* (AMPK) dan *peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator* (PGC-1 α), yang diperkirakan meningkatkan protein transpor oksidasi asam lemak CD36 dan protein β -oksidatif β -hidroksi asil-KoA dehidrogenase. Ketika pria diberi suplemen estrogen, peningkatan oksidasi asam lemak dijumpai bersamaan dengan peningkatan ekspresi seluler protein β -oksidatif

dalam waktu delapan hari setelah suplementasi (Purdom et al., 2018).

D. Badan Keton

1. Produksi dan Jenis Senyawa Keton

Produksi energi dari lemak memerlukan pelepasan asam lemak bebas dari trigliserida dari penyimpanan lemak tubuh atau lemak makanan dalam kilomikron atau lipoprotein kaya trigliserida lainnya. Asam lemak bebas dalam plasma diserap oleh sebagian besar jenis sel untuk produksi energi, tetapi hepatosit terutama menggunakan untuk menghasilkan badan keton untuk didistribusikan sebagai bahan bakar alternatif ke jenis sel tubuh lainnya jika terjadi kekurangan glukosa yang berasal dari makanan (Kolb et al., 2021).

Jalur utama degradasi asam lemak rantai panjang adalah β -oksidasi di dalam mitokondria. β -oksidasi tidak hanya mendorong siklus Krebs dan fosforilasi oksidatif, tetapi juga menstimulasi sintesis badan keton di hati (Houten et al., 2016). Dalam kondisi keterbatasan oksaloasetat, β -oksidasi asam lemak di hepatosit menyebabkan akumulasi asetil-KoA. Asetil-KoA kemudian diubah menjadi asetoasetat melalui asetoasetil-KoA oleh asetoasetil-KoA tiolase mitokondria dan hidroksi metilglutaril-KoA oleh 3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA (HMG-KoA) sintase, yang darinya asetoasetat dan asetil-KoA dibelah oleh HMG-KoA liase. Sebagian kecil asetoasetat mengalami dekarboksilasi spontan menjadi aseton dan CO_2 , dan sebagian besar direduksi menjadi D- β -hidroksibutirat (D- β -OHB) oleh D- β -OHB dehidrogenase mitokondria, BDH1 (Kolb et al., 2021).

Asetoasetat, D- β -OHB, dan aseton secara kolektif dikenal sebagai badan keton. Asetoasetat dan D- β -OHB digunakan sebagai bahan bakar oleh jaringan ekstrahepatik dalam metabolisme normal, sedangkan aseton adalah produk limbah tidak stabil yang dapat dikeluarkan melalui paru (Kennelly et al., 2023).

2. Transportasi dan Distribusi Badan Keton

Asetoasetat, D- β -OHB, dan aseton dilepaskan ke dalam sirkulasi dan diambil oleh jaringan lain, termasuk otak dan jantung, sebagai sumber energi alternatif (Kolb et al. 2021). Setelah berada di dalam sirkulasi, badan keton ditranspor menuruni gradien konsentrasi ke jaringan ekstrahepatik melalui SLC16A1 (MCT1). Oksidasi badan keton adalah berbanding lurus dengan penyerapan jaringan, dengan yang terbesar adalah pada jaringan yang membutuhkan banyak energi seperti otot rangka, jantung, dan otak saat karbohidrat terbatas (Fulghum et al., 2024).

Asetoasetat dapat ditranspor ke dalam sirkulasi melalui transporter monokarboksilat (MCT1 atau MCT2), mengalami dekarboksilasi spontan menjadi aseton, atau direduksi menjadi D- β -OHB melalui BDH1 dengan cara yang bergantung pada NADH. D- β -OHB kemudian ditranspor ke dalam sirkulasi melalui transporter yang sama (MCT1/2). Setelah berada di dalam sirkulasi, badan keton memasuki jaringan ekstrahepatik melalui MCT1, dimana oksidasi D- β -OHB berlangsung melalui pembalikan reaksi BDH1, yang meregenerasi asetoasetat dan NADH. Setelah itu, asetoasetat diubah kembali menjadi asetoasetat-KoA oleh enzim mitokondria, *succinyl-CoA:3-oxoacid-CoA transferase* (SCOT), yang diekspresikan di semua jaringan kecuali hepatosit, dan memungkinkan oksidasi ekstrahepatik. Selanjutnya, melalui aktivitas tiolase mitokondria, mitokondria ekstrahepatik menghasilkan asetil-KoA untuk penggunaan seluler (Fulghum et al., 2024).

3. Oksidasi Badan Keton sebagai Sumber Energi

Ketogenesis dan penggunaan badan keton untuk produksi energi terjadi di sebagian besar jaringan ekstrahepatik termasuk otak (tidak termasuk eritrosit dan sebagian besar jenis sel malignansi). Dari sudut pandang evolusi, ini merupakan kelebihan karena kemampuan untuk bertahan hidup dalam periode kelaparan meningkat secara substansial. Jika tidak ada ketogenesis, sel-sel otak akan

sepenuhnya bergantung pada glukoneogenesis hati dan ginjal selama kelaparan jangka panjang. Substrat untuk sintesis glukosa, termasuk asam amino glukogenik, gliserol dari trigliserida, laktat daur ulang, dan piruvat melalui siklus Cori (dan badan keton) adalah terbatas dalam tubuh. Telah dihitung bahwa otak dewasa dapat bertahan hidup 2–3 minggu dari glukoneogenesis saja tetapi tetap berfungsi setidaknya selama 2 bulan jika badan keton yang berasal dari depot lemak digunakan sebagai sumber energi tambahan. Setelah beberapa minggu berpuasa, dua pertiga energi yang dibutuhkan otak disediakan oleh D- β -OHB dan asetoasetat (Kolb et al., 2021).

Organ lain yang penting untuk kelangsungan hidup adalah jantung. Menariknya, sel miokardium hanya menggunakan sedikit glukosa untuk produksi energi tetapi sangat bergantung pada oksidasi asam lemak, yang mendistribusikan 60–85% ATP. Substrat energi tambahan meliputi glukosa/laktat, badan keton, dan asam amino. Penggunaan asetoasetat dan D- β -OHB sebanding dengan kadar sistemik sehingga terjadi peningkatan konsumsi badan keton selama ketosis meskipun asam lemak bebas tetap menjadi substrat utama untuk produksi ATP (Kolb et al., 2021).

Kontribusi asetoasetat dan D- β -OHB terhadap produksi ATP di otot rangka sangat bervariasi. Setelah puasa semalam, badan keton berkontribusi 10–20% terhadap penyediaan energi dan dapat meningkat hingga 50% setelah beberapa hari kelaparan. Lebih dari separuh energi berasal dari glukosa darah. Pembuangan badan keton ke otot rangka selama latihan aerobik dapat meningkat hingga lima kali lipat, diikuti dengan ketosis pasca-latihan (0,3–2,0 mmol/l) tergantung pada status gizi dan intensitas latihan (Kolb et al., 2021).

4. Regulasi Ketogenesis

Kekurangan makanan menyebabkan pemecahan lemak secara khusus. Ketika sebagian besar glukosa dalam penyimpanan glikogen habis, pencernaan asam lemak di hati mengalami upregulasi, tetapi dalam keadaan ini, metabolisme energi hampir tidak dapat melampaui pembentukan asetil-KoA. Hal ini disebabkan oleh terbatasnya ketersediaan oksaloasetat untuk oksidasi dalam siklus Krebs di hepatosit karena konsumsi oleh glukoneogenesis (Kolb et al., 2021).

Dalam kondisi fisiologis, ketogenesis hepatis meningkat sebagai respons terhadap keterbatasan ketersediaan karbohidrat, seperti saat berpuasa atau mengikuti diet rendah karbohidrat dan tinggi lemak. Selama puasa, pasokan glukosa menjadi semakin terbatas, dan produksi glukosa dipertahankan melalui pemecahan glikogen (glikogenolisis) dan sintesis glukosa de novo (glukoneogenesis). Penyimpanan glikogen terbatas, dan akhirnya prekursor glukoneogenik, yang mencakup laktat, piruvat, gliserol, dan asam amino spesifik, adalah satu-satunya sumber glukosa. Karena proteolisis terutama bertanggung jawab atas pembentukan bersih prekursor glukoneogenik, oksidasi asam lemak sangat penting sebagai alternatif untuk mencegah erosi cepat massa protein. Respons adaptif ini dimediasi oleh sistem neuroendokrin, yang di antara mekanisme lainnya meningkatkan lipolisis adiposa. Lipolisis tersebut mendorong peningkatan oksidasi asam lemak dan ketogenesis hepatis dan dengan demikian menyebabkan penurunan penyerapan dan oksidasi glukosa (Houten et al., 2016; Fulghum et al., 2024).

Ketogenesis dapat meningkat lebih lanjut dengan peningkatan pengeluaran energi atau setelah berolahraga. Latihan aerobik menyebabkan perubahan metabolisme terkoordinasi yang mempertahankan distribusi oksigen dan nutrisi dalam jaringan yang memerlukan energi lebih. Peningkatan produksi ATP umumnya dipenuhi melalui

peningkatan penggunaan asam lemak, laktat, dan bahkan badan keton yang bersirkulasi. Latihan aerobik telah terbukti meningkatkan konsentrasi asam lemak dan laktat yang bersirkulasi hingga 2,4 mM dan 10 mM, masing-masing, sementara konsentrasi badan keton darah telah terbukti meningkat hingga 1,8 mM secara temporal yang disebut sebagai ketosis pasca latihan. Tingkat ketosis pasca latihan umumnya diregulasi oleh status latihan, asupan nutrisi sebelum latihan, jenis kelamin, dan intensitas latihan (Fulghum et al., 2024).

Produksi badan keton hepatis dan penggunaan ekstrahepatik diregulasi oleh insulin dan glukagon, dengan kontrol tambahan oleh mekanisme molekuler dan berbagai regulasi transkripsi. Peningkatan sekresi insulin sel β pankreas menekan ketogenesis hepatis dengan mengurangi lipolisis jaringan adiposa dan menghambat transkripsi Hmgcs2 hepatis melalui pensinyalan fosfatidilinositol-3-kinase/Akt (Fulghum et al., 2024).

E. Implikasi Klinis dan Terapi

1. Gangguan Metabolisme Asam Lemak dan Keton

Rentang nilai referensi normal kadar badan keton pada dewasa sehat memiliki irama sirkadian dan berada antara sekitar 100-250 μ M. Akan tetapi, pada puasa yang berkepanjangan atau kondisi lain, kadar badan keton dapat meningkat hingga \sim 1 mM atau bahkan 20 mM (Veneti et al., 2023). Kadar badan keton yang lebih tinggi dari normal pada darah atau urin adalah ketonemia (hiperketonemia) atau ketonuria, masing-masing. Kondisi keseluruhan disebut ketosis. Bentuk dasar ketosis terjadi pada kelaparan dan melibatkan penipisan sediaan karbohidrat yang disertai dengan mobilisasi asam lemak bebas. Peningkatan berlebihan pola umum metabolisme ini menyebabkan keadaan patologis yang ditemukan pada diabetes melitus tipe 2. Asam asetoasetat dan 3-hidroksibutirat keduanya merupakan asam yang kuat dan mengalami *buffering* di

dalam darah atau jaringan lain. Namun, ekskresi terus-menerus dalam jumlah besar secara progresif menguras cadangan alkali dan menyebabkan ketoasidosis, yang dapat berakibat fatal pada diabetes melitus yang tidak terkontrol (Kennelly et al., 2023).

Ketosis yang berkelanjutan dikaitkan dengan penurunan ekspresi SCOT ekstrahepatik, yang mengkatalisis oksidasi badan keton. Ketidaksesuaian paradoks dapat terjadi antara ketogenesis yang mengalami upregulasi dan pembuangan keton yang menurun yang berkontribusi pada kondisi seperti ketoasidosis diabetik. Meskipun demikian, patogenesis ketoasidosis diabetik lebih rumit dari ini, karena pasien secara bersamaan mengalami hiperglikemia dan asidosis metabolik. Namun, menggabungkan ketogenesis hepatic dengan oksidasi badan keton ekstrahepatik sangat penting, karena badan keton lebih banyak dioksidasi daripada glukosa sebagai bahan bakar untuk metabolisme otak pada pasien yang berpuasa. Yang mendukung gagasan ini adalah pengamatan bahwa tikus *germline SCOT-knockout* tidak bertahan hidup lebih dari 48 jam setelah lahir karena ketoasidosis. Demikian pula, manusia dengan mutasi kehilangan fungsi bi-alel pada gen OXCT1, yang mengkode SCOT, rentan untuk mengalami serangan ketosis yang mengancam jiwa. Bersama-sama, pengamatan ini menggarisbawahi pentingnya produksi dan pemanfaatan badan keton yang seimbang karena gangguan dapat mengakibatkan konsekuensi patologis yang parah (Fulghum et al., 2024).

Meskipun penuaan merupakan salah satu faktor risiko terkuat untuk penurunan kognitif, studi observasional menunjukkan hubungan langsung antara komplikasi kardiometabolik obesitas di usia paruh baya dan timbulnya demensia. Ini menyiratkan peran potensial dari metabolisme glukosa dan badan keton yang berubah dalam perkembangannya, dengan efek tambahan dari kadar insulin yang berubah kemungkinan berperan. Glukosa merupakan

sumber bahan bakar utama bagi otak dalam keadaan kenyang dan otak merupakan konsumen utama dari total penggunaan glukosa tubuh (>20%) saat istirahat; namun, dalam periode glukosa darah rendah, sel-sel di dalam otak bergantung pada oksidasi laktat, badan keton, dan sedikit asam lemak. Dengan demikian, sangat menarik untuk berspekulasi bahwa kondisi yang mempengaruhi produksi dan/atau penyerapan substrat metabolismik ini berkontribusi terhadap neurodegenerasi dan peningkatan risiko demensia (Fulghum et al., 2024).

Sedikit yang diketahui mengenai efek langsung penyakit neurodegeneratif seperti penyakit Alzheimer terhadap ketogenesis hepatis atau metabolisme keton di otak. Saat istirahat, pasien penyakit Alzheimer memiliki kadar D- β -OHB statis yang lebih rendah dalam sel darah merah dan parenkim otak, yang dapat menyiratkan peningkatan penggunaan keton, penyerapan seluler yang lebih rendah, atau penurunan laju ketogenesis; namun, tanpa menelusuri studi yang mengukur turnover metabolisme dan analisis fluks yang teliti, sulit untuk membuat kesimpulan yang berarti. Kondisi lain terkait neurodegenerasi, seperti cedera sumsum tulang belakang, mendorong steatosis dan inflamasi hati yang berkorelasi dengan penurunan ketogenesis hati, yang menunjukkan bahwa kerusakan neuronal mempengaruhi ketogenesis hati. Namun demikian, lebih banyak studi diperlukan untuk mengklarifikasi hubungan antara penyakit kardiometabolik dan neurodegenerasi, karena semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa neurodegenerasi umumnya merupakan hasil atau faktor yang memperburuk, bukan akar penyebab, dari metabolisme substrat yang tidak normal (Fulghum et al., 2024).

2. Diet Ketogenik

Badan keton awalnya diidentifikasi dan distigmatisasi sebagai biomarker patologis dan mediator diabetes melitus tipe 1, tetapi potensi terapeutik intervensi ketogenik pertama

kali dikenali ketika digunakan sebagai terapi untuk epilepsi yang resisten terhadap obat. Banyak laporan tentang intervensi ketogenik yang mendukung efek positif badan keton terhadap kesehatan kardiometabolik dan saraf. Pada pasien dengan gangguan kognitif ringan yang menjalani pengobatan dengan diet ketogenik rendah karbohidrat dan tinggi lemak, kadar badan keton dalam sirkulasi berkorelasi positif dengan kinerja memori. Meskipun mekanisme yang menyebabkan badan keton bermanfaat bagi fungsi kognitif masih belum jelas, penting untuk mempertimbangkan bagaimana durasi ketosis dan bagaimana jenis intervensi ketogenik mempengaruhi hasil kognitif. Salah satu intervensi yang mendorong ketosis fisiologis adalah diet ketogenik (Fulghum et al., 2024).

Diet ketogenik adalah intervensi tinggi lemak dan rendah karbohidrat dengan energi sebagian besar berasal dari oksidasi asam lemak, dimana asetil-KoA yang berlebihan membentuk badan keton di hati saat cadangan glukosa habis. Mengikuti arahan “jangan makan karbohidrat,” diet ketogenik dianggap dapat meningkatkan “pembakaran lemak” (oksidasi) dan mengurangi rasa lapar karena penurunan kadar insulin. Ketosis yang disebabkan oleh diet dapat menarik bagi individu dengan obesitas. Pergeseran energi dari metabolisme karbohidrat ke lemak juga dihipotesiskan dapat menunda penyakit terkait usia (Fernández-Verdejo et al., 2023; Fulghum et al., 2024).

Diet ketogenik dapat terdiri dari asam lemak rantai panjang, asam lemak rantai sedang, atau terkadang keduanya. Tingkat ketosis yang lebih tinggi telah dilaporkan dalam diet ketogenik yang mengandung asam lemak rantai sedang daripada asam lemak rantai panjang. Diet ketogenik meningkatkan sirkulasi asetoasetat dan D- β -OHB, yang merupakan substrat untuk sintesis ATP dalam jaringan ekstrahepatik dan memiliki peran pensinyalan yang penting. Intervensi diet ketogenik akut (< 4 minggu) menunjukkan efek antiinflamasi pada jaringan adiposa tikus melalui

penurunan ekspresi mRNA Nlrp3, *tumor necrosis factor* (TNF)- α , dan interleukin (IL)-1 β , tetapi meningkatkan ekspresi sitokin inflamasi dan akumulasi lipid di hati, yang menunjukkan kemungkinan adanya efek temporal atau spesifik jaringan. Diet ketogenik jangka panjang (4 bulan) pada tikus dikaitkan dengan obesitas dan penipisan sel $\gamma\delta$ T pelindung dalam jaringan adiposa visceral, yang sekali lagi menunjukkan sifat temporal manfaat yang terkait dengan intervensi diet ketogenik (Fulghum et al., 2024).

F. Perspektif ke Depan

Badan keton adalah metabolit menarik yang menunjukkan berbagai fungsi biologis di luar perannya sebagai sumber energi, dan merupakan bidang penelitian yang aktif. Masih banyak pertanyaan yang belum terjawab tentang bagaimana badan keton memberikan efek biologisnya, dan apakah badan keton dapat memberikan efek tersebut sendiri atau dalam kombinasi dengan perubahan metabolismik yang terkait dengan peningkatan badan keton. Memahami biologi badan keton secara mendalam tidak hanya akan memberikan pengetahuan baru regulasi proses neurofisiologis yang sangat terkait dengan metabolisme badan keton, tetapi juga dapat berkontribusi untuk membuka jalan penelitian baru untuk mengidentifikasi dan mengkarakterisasi target terapeutik baru untuk gangguan neurologis (García-Rodríguez dan Giménez-Cassina, 2021). Penelitian di masa mendatang juga diperlukan untuk sepenuhnya memahami hubungan antara penyakit kardiometabolik dan neurodegeneratif, dengan penelitian tambahan diperlukan untuk memastikan bagaimana metabolisme badan keton dapat dimanfaatkan melalui olahraga, diet, atau pengobatan untuk meningkatkan kesehatan (Fulghum et al., 2024).

DAFTAR PUSTAKA

- Fernández-Verdejo, R., Mey, J.T. and Ravussin, E. (2023) 'Effects of ketone bodies on energy expenditure, substrate utilization, and energy intake in humans', *Journal of Lipid Research*, 64(10), p. 100442. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2023.100442>.
- Fulghum, K. *et al.* (2024) 'Ketone body metabolism and cardiometabolic implications for cognitive health', *NPJ Metabolic Health and Disease*, 2, p. 29. Available at: <https://doi.org/10.1038/s44324-024-00029-y>.
- García-Rodríguez, D. and Giménez-Cassina, A. (2021) 'Ketone Bodies in the Brain Beyond Fuel Metabolism: From Excitability to Gene Expression and Cell Signaling', *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 14, p. 732120. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2021.732120>.
- Houten, S.M. *et al.* (2016) 'The Biochemistry and Physiology of Mitochondrial Fatty Acid β -Oxidation and Its Genetic Disorders', *Annual Review of Physiology*, 78, pp. 23–44. Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105045>.
- Kennelly, P.J., McGuinness, O., Rodwell, V.W., Weil, P.A., Botham, K.M. (2023) *Harper's Illustrated Biochemistry*. 32nd edn. USA: McGraw-Hill Education.
- Kolb, H. *et al.* (2021) 'Ketone bodies: from enemy to friend and guardian angel', *BMC Medicine*, 19, p. 313. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02185-0>.
- Panov, A. V., Mayorov, V.I. and Dikalov, S.I. (2024) 'Role of Fatty Acids β -Oxidation in the Metabolic Interactions Between Organs', *International Journal of Molecular Sciences*, 25(23), p. 12740. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms252312740>.

- Purdom, T. *et al.* (2018) 'Understanding the factors that effect maximal fat oxidation', *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 15, p. 10. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12970-018-0207-1>.
- Veneti, S. *et al.* (2023) 'Ketone Bodies in Diabetes Mellitus: Friend or Foe?', *Nutrients*, 15(20), p. 4383. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu15204383>.
- Yoon, H. *et al.* (2021) 'Lipid metabolism in sickness and in health: Emerging regulators of lipotoxicity', *Molecular Cell*, 81(18), pp. 3708–3730. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.08.027>.

BAB

7

TOKSISITAS OKSIGEN DAN RADIKAL BEBAS

apt. Wahyu Yuliana Solikah, M.Farm.

A. Pendahuluan

Toksisitas oksigen adalah kondisi dimana tingginya konsentrasi oksigen dalam tubuh sehingga menyebabkan efek fisiologis yang merugikan, terutama melalui pembentukan spesies oksigen reaktif (Reactive Oxygen Species/ROS) secara berlebihan. Keadaan ini dapat merusak membran sel, protein, lipid, dan DNA, sehingga berdampak buruk pada berbagai organ tubuh (Clark and Lambertsen, 1971)(Dean *et al.*, 2004)(Fisher, 1980).

Spesies oksigen reaktif (ROS) adalah radikal bebas yang berasal dari oksigen selama metabolisme sel normal(Baskaran *et al.*, 2021). Radikal bebas diproduksi selama berbagai proses endogen dan eksogen. Mitokondria merupakan sumber utama spesies oksigen reaktif (ROS) endogen yang diproduksi di tingkat sel. Produksi radikal bebas yang berlebihan dapat merusak makromolekul seperti asam nukleat, protein, dan lipid. Hal ini menyebabkan kerusakan jaringan pada berbagai penyakit kronis dan degeneratif. Antioksidan memainkan peran penting dalam pertahanan tubuh terhadap radikal bebas (Martemucci *et al.*, 2022)(Scioli *et al.*, 2020).

Tingginya kadar ROS dalam tubuh dapat membuat sistem pertahanan antioksidan kewalahan untuk mempertahankan keadaan homeostasis yang normal. Hal ini pada akhirnya dapat menyebabkan stres oksidatif dimana kadar radikal bebas yang

tinggi dapat menyerang biomolekul tertentu (DNA, RNA, protein, lipid, dan karbohidrat) yang menyebabkan kerusakan pada sel, jaringan, dan organ dalam tubuh (Engwa, Nweke and Nkeh-Chungag, 2022).

B. Jenis-Jenis Radikal Bebas dan Spesies Oksigen Reaktif

Radikal bebas dan spesies oksigen reaktif (Reactive Oxygen Species/ROS) merupakan molekul atau atom yang memiliki satu atau lebih elektron tidak berpasangan, sehingga sangat reaktif terhadap senyawa lain di sekitarnya. Keberadaan radikal bebas dalam tubuh merupakan fenomena alami sebagai hasil samping dari berbagai proses biokimia, terutama dalam respirasi seluler mitokondria. Namun, akumulasi radikal bebas dalam jumlah berlebihan dapat menyebabkan stres oksidatif yang berdampak merusak biomolekul penting seperti DNA, protein, dan lipid.

1. O_2^- (superoksida)

Anion superoksida dihasilkan secara enzimatik dalam sistem xanthin-xanthin oksidase dan non-enzimatik dalam sistem phenazine methosulphate-NADH, dan diuji dengan reduksi nitro blue tetrazolium. Radikal superoksida dihasilkan terutama di dalam mitokondria selama proses transport elektron (Suarjaya *et al.*, 2012). $O_2\cdot^-$ merupakan hasil reduksi parsial dari molekul oksigen. Radikal ini tidak terlalu reaktif dibandingkan ROS lainnya, tetapi dapat bereaksi dengan senyawa lain membentuk senyawa yang lebih reaktif, seperti hidrogen peroksid (H_2O_2) dan radikal hidroksil ($\cdot OH$) melalui reaksi dismutasi dan reaksi Fenton (Yi *et al.*, 2019).

2. H_2O_2 (hidrogen peroksid)

Hidrogen peroksid berbentuk cair dan beracun bagi sebagian besar sel dalam kisaran 10-100 μM , tetapi bukan radikal bebas, meskipun dapat terbentuk dari dua radikal $\cdot OH: \cdot OH + \cdot OH \rightarrow H_2O_2$ $k = 5 \times 10^9 M^{-1}s^{-1}$ (Bielski B.H.J., Cabelli D.E., 1985). Beberapa enzim dapat menghasilkan H_2O_2 secara *in vivo*, seperti xantin, urat, dan oksidase asam

amino D. Selain itu, setiap sistem biologis yang menghasilkan $O_2\cdot-$ juga akan menghasilkan H_2O_2 melalui dismutasi $O_2\cdot-$. Namun, H_2O_2 hanyalah agen pengoksidasi dan pereduksi yang lemah dan umumnya kurang reaktif pada tingkat fisiologis (Brodie and Reed, 1987) tetapi mampu menonaktifkan beberapa enzim dan mengoksidasi asam keto seperti piruvat dan 2-oksoglutarat. Ia dapat bereaksi dengan zat besi dan mungkin tembaga untuk membentuk spesies yang jauh lebih merusak seperti $\cdot OH$. Penting untuk diketahui bahwa H_2O_2 dapat mendegradasi protein heme termasuk mioglobin, hemoglobin, dan sitokrom C (Gutteridge, 1986).

3. $OH\cdot$ (radikal hidroksil)

Radikal hidroksil adalah spesies yang sangat reaktif dan non-selektif, bahkan digunakan untuk penghancuran molekul organik dalam proses dekontaminasi air.

4. Singlet oxygen (1O_2)

Spesies non-radikal utama yang menarik adalah molekul oksigen aktif yang dikenal sebagai 'oksigen singlet' (1O_2). Biasanya, spesies pengoksidasi yang sangat penting ini, 1O_2 , dihasilkan melalui penyerapan cahaya oleh substrat, (Sub). Ini menghasilkan keadaan reaktif (triplet) yang aktif ($^3Sub^*$) melalui berbagai proses intra-molekuler yang cepat, diikuti oleh transfer energi yang dikendalikan secara difusi dari keadaan triplet substrat ke oksigen keadaan dasar, menghasilkan 1O_2 reaktif dan meregenerasi substrat (Edge and Truscott, 2021).

5. Peroxynitrite ($ONOO^-$) dan ROS lainnya yang berasal dari NO

Nitrasii dan nitrosilasi (Lukes et al., 2014) dari biomolekul telah diamati, yang menunjukkan keberadaan (dan aktivitas) spesies yang lebih reaktif setidaknya dalam kondisi tertentu. Kandidat potensial adalah, misalnya, $\cdot NO_2$, N_2O_3 , dan $ONOO^-$. Keberadaan peroksinitrit dan peroksinitrat telah dilaporkan untuk sistem cair dalam kondisi asam ($pH < 4,5$), serta dalam kondisi basa ($pH 12$)

dalam kasus peroksinitrit (Serhan et al., 2019), sementara informasi tentang lingkungan netral tidak ada. Namun, dengan menggunakan probe europium yang sensitif terhadap peroksinitrit, peroksinitrit intraseluler baru-baru ini terdeteksi dalam lini sel manusia setelah perawatan plasma (Breen et al., 2020). Sumber alami RNS adalah enzim kompleks nitrat oksida sintase (NOS), yang menghasilkan NO. RNS ini dapat bereaksi dengan O₂ menghasilkan RNS teroksidasi seperti NO₂ dan N₃O₅, atau dengan radikal anion superoksid yang diproduksi oleh mitokondria, NADPH-oksidase, atau xantin oksidase, membentuk peroksinitrit (Calcerrada, Peluffo and Radi, 2011). Karena kemampuan spesies nitrogen reaktif untuk memodifikasi struktur biologis dan memodulasi jalur pensinyalan, misalnya, melalui tindakan sebagai pembawa pesan kedua seperti oksida nitrat, kontribusi signifikan dari RNS dapat diharapkan (Calcerrada, Peluffo and Radi, 2011).

C. Sumber Radikal Bebas dalam Tubuh

Stres oksidatif yang disebabkan oleh ketidakseimbangan antara sistem pro-oksidan dan antioksidan endogen, merupakan dasar patologis utama sindrom metabolik. Sumber utama spesies oksigen reaktif (ROS) yang terkait dengan sindrom metabolik adalah nikotinamida-adenin dinukleotida fosfat (NADPH) oksidase dan mitokondria. Mekanisme molekuler yang mendasari sindrom metabolik dapat mengarah pada pendekatan terapeutik baru dengan menargetkan kompleks piruvat dehidrogenase dalam sindrom metabolik dan mencegah gejala sisa penyakit kardiovaskular dan ginjal kronis (Lee and Jose, 2021). Interaksi antara dua sumber utama ROS meningkatkan stres oksidatif (Lee and Jose, 2021)(Lee and Jose, 2021). ROS yang berasal dari NADPH oksidase meningkatkan produksi Mitokondria-ROS dan sebaliknya, sehingga Mitokondria-ROS mengaktifkan NADPH oksidase untuk menghasilkan lebih banyak ROS (Daiber et al., 2017) (Egea et al., 2017). Regulasi sinergis ini mungkin tidak selalu mewakili

mekanisme umum, tergantung pada hubungan spasiotemporal yang sangat dinamis antara dua sumber ROS utama ini. Mitokondria sendiri merupakan organel yang sangat dinamis, yang secara fisik dapat dikaitkan dengan NADPH oksidase melalui lokasi kontak antara mitokondria dan ER, endosom, atau membran plasma. Isoform NADPH oksidase, NOX₄, yang secara langsung menghasilkan H₂O₂, diekspresikan dalam mitokondria (Egea *et al.*, 2017). Seperti yang disebutkan sebelumnya, interaksi antara ROS yang dihasilkan oleh mitokondria dan NADPH oksidase dapat mengakibatkan siklus setan pembentukan ROS, yang mengakibatkan stres oksidatif, yang berkontribusi terhadap perkembangan dan progresi kondisi patologis, termasuk sindrom metabolic (Egea *et al.*, 2017).

ROS yang dihasilkan oleh NADPH oksidase dapat menginduksi pembentukan Mito-ROS, dan sebaliknya, yang mengakibatkan lingkaran setan. ROS, yang dihasilkan oleh NADPH oksidase dan mitokondria, baik sendiri maupun melalui interaksinya, sebagai respons terhadap berbagai rangsangan eksogen dan endogen serta perubahan metabolismik, memicu serangkaian respons adaptif dan patologis, termasuk regulasi faktor transkripsi dan ekspresi gen, serta pemrograman ulang metabolismik. Dipercaya bahwa kadar ROS yang rendah berfungsi sebagai molekul pemberi sinyal untuk fungsi seluler fisiologis sedangkan kadar ROS yang tinggi berbahaya bagi protein, lipid, dan asam nukleat. Namun, batas antara pemberian sinyal fisiologis dan efek patologis tidak diketahui. ROS, sebagai DAMP (damage-associated molecular patterns), mengaktifkan inflamasom NLRP3, dan karenanya, mitokondria (dan mungkin NADPH oksidase) dapat dianggap sebagai komponen integral dari sistem imun bawaan untuk merespons perubahan dan stres metabolismik intraseluler dan ekstraseluler. Diasumsikan bahwa ROS, yang dihasilkan dari mitokondria, tidak hanya dapat menyebabkan pensinyalan dan efek yang dibahas di atas, tetapi juga dapat membentuk metabolisme dan respons adaptif sistem imun, termasuk sel T dan B (Egea *et al.*, 2017).

D. Eksposur Eksternal: Polusi, Radiasi, Rokok, Logam Berat

Radikal bebas berasal dari proses metabolisme esensial normal pada manusia atau dari sumber eksternal seperti paparan Asap rokok, Polutan lingkungan, Radiasi, Obat-obatan tertentu, pestisida, Ozon, sinar-X, dan bahan kimia industry. Pembentukan radikal bebas terjadi terus-menerus di dalam sel sebagai akibat dari reaksi enzimatik dan non-enzimatik. Reaksi enzimatik, yang juga berfungsi sebagai sumber radikal bebas, termasuk yang terlibat dalam rantai pernapasan, fagositosis, dalam sintesis prostaglandin, dan dalam sistem sitokrom P-450 (Liu *et al.*, 1999). Radikal bebas juga dapat terbentuk dalam reaksi non-enzimatik oksigen dengan senyawa organik serta yang dimulai oleh reaksi pengion (Adetuyi *et al.*, 2022).

1. Rokok

Rokok tradisional dan rokok elektronik, serta faktor risiko lebih lanjut seperti racun lingkungan, paparan arsenik, asbes, dan polusi udara, tetap menjadi kontributor signifikan terhadap perkembangan kanker paru. Penggunaan produk rokok elektronik meningkat secara dramatis di seluruh dunia, terutama di kalangan bukan perokok muda dan lebih banyak perempuan (Dirisanala *et al.*, 2023). Sayangnya, orang dewasa berusia 18 hingga 24 tahun memiliki tingkat penggunaan rokok elektrik tertinggi, dengan lebih dari 2 juta siswa sekolah menengah pertama dan atas melaporkan penggunaan.

2. Polusi

Saluran pernapasan merupakan organ sensitif yang bersentuhan dengan atmosfer eksternal dan rentan terpapar polusi udara setiap hari. Dengan demikian, respons peradangan kronis dan kerusakan oksidatif dipicu untuk mengatasi partikel beracun asing ini, sehingga meningkatkan risiko perkembangan kanker paru. WHO telah menyimpulkan bahwa ada peningkatan risiko kanker paru-paru, dengan perkiraan 250.000 kematian di seluruh dunia per tahun yang disebabkan oleh polusi atmosfer. Meskipun hubungan antara polusi udara dan risiko kanker paru telah

dipelajari dalam beberapa penelitian prospektif epidemiologi, hubungan ini masih diperdebatkan, dan faktor risiko lain dapat terjadi pada kanker paru. Sebuah penelitian baru-baru ini menemukan bahwa paparan partikulat yang tinggi, risiko genetik yang tinggi, dan merokok sangat terkait dengan kejadian kanker paru (Xue *et al.*, 2022).

3. Logam Berat

Mekanisme lain dari ancaman kesehatan yang signifikan dan toksitas logam berat (misalnya, Pb) melibatkan substitusi logam esensial (misalnya, kalsium (Ca), tembaga (Cu), dan besi (Fe)) dengan logam berat yang secara struktural serupa (misalnya, kadmium (Cd) dan timbal (Pb)) di tempat pengikatan logam protein. Logam redoks esensial yang tergeser (tembaga, besi, mangan) dari tempat pengikatan logam alaminya dapat mengkatalisis dekomposisi hidrogen peroksida melalui reaksi Fenton dan menghasilkan ROS yang merusak seperti radikal hidroksil, yang menyebabkan kerusakan pada lipid, protein, dan DNA. Sebaliknya, beberapa logam berat, seperti kadmium, dapat menekan sintesis radikal oksida nitrat (NO[·]), yang dimanifestasikan oleh perubahan vasorelaksasi dan, akibatnya, regulasi tekanan darah. Stres oksidatif yang disebabkan oleh Pb telah terbukti secara tidak langsung bertanggung jawab atas penipisan oksida nitrat karena interaksinya dengan radikal superoksida (O₂^{·-}), yang mengakibatkan pembentukan oksidan biologis yang kuat, peroksinitrit (ONOO[·]). Konsekuensi dari pengikatan logam berat pada protein meliputi reaksi Fenton yang dimediasi oleh pembentukan ROS dan stres oksidatif, yang pada gilirannya dapat menyebabkan degradasi oksidatif makromolekul biologis, kerusakan DNA, dan efek merugikan lainnya (Jomova *et al.*, 2024).

4. Radiasi

Radiasi ultraviolet (UV) merupakan faktor ekstrinsik yang penting. Spesies oksigen reaktif (ROS) diproduksi ketika makromolekul biologis, seperti lipid, protein, dan

asam nukleat, berinteraksi dengan sinar UV. Mekanisme utamanya adalah penyerapan langsung radiasi UV, yang dapat merangsang dan mengionisasi molekul, yang mengarah pada pembentukan radikal bebas. Hal ini khususnya penting untuk asam nukleat, yang dapat mengakibatkan kerusakan struktural. Mekanisme penting lainnya adalah fotosensitasi, di mana fotosensitizer bereaksi dengan oksigen molekuler setelah aktivasi, menghasilkan oksigen tunggal dan ROS lainnya, yang memperkuat kerusakan oksidatif di dalam sel (Di Meo *et al.*, 2016). Peroksidasi lipid juga merupakan proses penting yang dimulai oleh radiasi UV, di mana radikal bebas menyerang asam lemak tak jenuh ganda dalam membran sel, menghasilkan peroksida lipid, yang dapat menyebarkan ROS tambahan, seperti radikal hidroksil dan anion superokida. Lebih jauh lagi, protein dapat mengalami modifikasi oksidatif akibat ROS, yang menyebabkan stres dan disfungsi sel. Terakhir, kerusakan DNA yang disebabkan oleh radiasi UV dapat mengakibatkan putusnya untai dan modifikasi basa nukleotida, yang menyebabkan ketidakseimbangan antara produksi ROS dan mekanisme pertahanan antioksidan sel (Fisher *et al.*, 2002).

E. Reaksi Radikal Bebas terhadap Lipid (Peroxsidasi Lipid)

Spesies oksigen reaktif (ROS) memediasi peroksidasi lipid dan menghasilkan 4-hidroksinonenal dan produk terkait lainnya, yang berperan penting dalam proses kematian sel, termasuk apoptosis, autofagi, dan ferroptosis. Peroxsidasi lipid pada lapisan ganda fosfolipid dapat mendorong apoptosis mitokondria, stres retikulum endoplasma, dan jalur pensinyalan molekuler kompleks lainnya untuk mengatur apoptosis. Peroxsidasi lipid dan produknya juga bekerja pada berbagai tahap autofagi, yang mempengaruhi pembentukan autofagosom dan perekutan protein hilir (Wang *et al.*, 2023).

Spesies oksigen reaktif (ROS) adalah produk sampingan dari oksigen molekuler yang meliputi spesies nitrogen, sulfur, karbon, selenium, elektrofil, dan halogen reaktif. Selama metabolisme normal, spesies oksigen reaktif (ROS) terbentuk melalui jalur enzimatik dan non-enzimatik. Selain itu, jumlah ROS yang berlebihan berinteraksi dengan banyak komponen biologis, seperti DNA, lipid, dan protein, sehingga mereka juga mampu menciptakan spesies reaktif lain yang mungkin memiliki efek berbahaya (Halliwell and Gutteridge, 2015) (Hu *et al.*, 2024). Karena kadar asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) yang tinggi, membran sel atau membran organel sangat rentan terhadap kerusakan ROS, yang sering dikenal sebagai "peroksidasi lipid." Peroksidasi lipid terjadi akibat radikal bebas oksigen yang menyerang asam lemak tak jenuh ganda, yang sangat rentan terhadap kerusakan ini (Que *et al.*, 2018) (Liang, Minikes and Jiang, 2022). Fosfolipid dihancurkan secara langsung oleh peroksidasi lipid, yang juga digunakan sebagai sinyal kematian sel untuk menyebabkan kematian sel yang diinginkan. Penelitian terkini telah mengungkapkan bahwa peroksidasi lipid yang disebabkan oleh ROS mendorong proses apoptosis dan autofagi. Peroksidasi lipid sebagai konsekuensi dari ROS juga mendorong kematian sel non-apoptotik. Ferroptosis, yang bergantung pada zat besi dan spesies oksigen reaktif lipid, memperkuat peran peroksidasi lipid dalam proses biologis kematian sel (Zhong *et al.*, 2017)(Yu *et al.*, 2021).

Banyak komponen biologis, termasuk DNA, lipid, dan protein, berinteraksi dengan ROS . Perubahan basa dan kerusakan untai tunggal atau ganda pada DNA hanyalah beberapa dari beberapa lesi DNA yang dapat diakibatkan oleh stres oksidatif. Menurut Srinivas *et al.*, (2019) utama DNA dimodifikasi adalah melalui 8-hidroksilasi guanin (8-hidroksi-2'-deoksiguanosin). Pembentukan karbonil protein dan oksidasi merkaptan adalah dua perubahan oksidatif protein yang paling sering terjadi. Oksidasi protein mengurangi kemampuan enzim untuk mengikat dan berfungsi. Asam amino yang mengandung sulfur, sistein dan metionin, lebih mungkin diserang oleh proses

oksidatif. Metionin dan sistein dapat dioksidasi untuk menghasilkan metionin sulfoksida dan radikal sulfur serta disulfida (Ahmad *et al.*, 2017) (Colovic *et al.*, 2018). Asam lemak tak jenuh ganda, yang merupakan fosfolipid penting dalam membran sel, mengendalikan fluiditas dan deformabilitas membran sel (Mondal *et al.*, 2019). Peroksidasi lipid terjadi akibat serangan radikal bebas oksigen terhadap asam lemak tak jenuh ganda, yang sangat rentan. Pembentukan radikal bebas lipid mengakibatkan pembentukan radikal bebas peroksidasi, yang menargetkan asam lemak tak jenuh ganda dan protein membran di dekatnya sekaligus menyebabkan peroksidasi lipid membran (Liang, Minikes and Jiang, 2022).

Secara umum, proses oksidan seperti radikal bebas yang menyerang lipid dengan ikatan rangkap atom karbon-karbon, terutama asam lemak tak jenuh ganda (PUFA), dikenal sebagai peroksidasi lipid (Yang *et al.*, 2016). Tiga langkah proses peroksidasi lipid yang dimediasi oleh ROS adalah: inisiasi, transmisi, dan terminasi. Pada fase pertama peroksidasi lipid, promotor seperti radikal hidroksil menghilangkan hidrogen alil untuk menghasilkan radikal bebas lipid dengan inti karbon. Selama tahap transmisi, radikal bebas lipid dengan cepat bergabung dengan oksigen untuk membentuk radikal peroksidasi lipid, yang kemudian terus bereaksi berantai untuk membuat radikal bebas lipid baru dan hidrogen peroksidasi lipid dengan mencuri hidrogen dari lebih banyak molekul lipid. Antioksidan, termasuk vitamin E, memberi radikal peroksidasi lipid atom hidrogen dalam reaksi terminasi. Hal ini mengakibatkan terbentuknya radikal bebas vitamin E, yang kemudian bergabung dengan peroksidasi lipid lain untuk menghasilkan produk non-radikal bebas. Peroksidasi lipid memulai reaksi berantai yang berlanjut hingga produk terminasi tercipta (Hermetter, Kinnunen and Spickett, 2012)(Que *et al.*, 2018). Lipid hidro-peroksid merupakan hasil akhir utama dari peroksidasi lipid. Lebih jauh, telah ditemukan bahwa berbagai aldehida, termasuk malondialdehid (MDA), propionaldehid, heksanal, dan 4-hidroksinonenal (4HNE), diproduksi sebagai produk

sampingan dari peroksidasi lipid. Di antaranya, 4HNE telah terbukti memainkan peran penting sebagai molekul pemberi sinyal, yang mendorong ekspresi gen, meningkatkan kapasitas antioksidan seluler, dan meningkatkan respons adaptif pada tingkat rendah. Ia juga dapat menginduksi autofagi, penuaan, atau penghentian siklus sel saat organel dan kerusakan protein pada tingkat sedang. Dan pada tingkat tinggi atau sangat tinggi, hal ini dapat meningkatkan apoptosis atau kematian sel nekrotik (Zarkovic, 2003)(Ayala, Muñoz and Argüelles, 2014).

F. Biomarker Stres Oksidatif

Spesies oksigen reaktif (ROS) adalah senyawa yang sulit diukur saat menilai stres oksidatif, terutama karena waktu paruhnya yang sangat pendek, sehingga hampir tidak berperan sebagai biomarker. Namun, jika ROS bergabung dengan molekul biologis tertentu, ia meninggalkan "sidik jari" kimia yang unik. Biomarker yang diperoleh dengan cara itu dapat digunakan untuk mengevaluasi kerusakan oksidatif atau efek antioksidan, termasuk agen terapeutik. Kriteria inti untuk biomarker adalah perannya dalam prediksi perkembangan penyakit di kemudian hari. Selain itu, kriteria teknis penting dari biomarker adalah harus mendeteksi sebagian besar kerusakan oksidatif yang sedang berlangsung secara *in vivo*, harus menyediakan uji laboratorium yang koheren, hasil tidak boleh bervariasi dalam kondisi yang sama, harus stabil selama penyimpanan, harus menggunakan teknologi pengukuran yang kuat secara kimia, dan tidak boleh dikacaukan oleh pola makan (Halliwell and Whiteman, 2004). Tidak ada biomarker yang ideal, namun banyak yang memberikan akurasi yang cukup. ROS, sebagai zat yang sangat reaktif, berinteraksi dengan lingkungan *in vivo*, melibatkan dan merangsang berbagai mekanisme endogen serta bereaksi dengan banyak molekul, meninggalkan sidik jari yang disebutkan, yang menjadi titik perhatian dalam evaluasi spesifik (Jakubczyk *et al.*, 2020).

1. CAT

Katalase (CAT), enzim yang mengandung porfirin tetramerik yang ditemukan di hampir semua organisme hidup yang terpapar oksigen, terletak terutama di peroksisom. Konversi H_2O_2 menjadi air dan oksigen molekuler terjadi dalam dua langkah: (1) $\text{CAT-Fe(III)} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{O=Fe(IV)-CAT}(\bullet+)$ dan (2) $\text{O=Fe(IV)-CAT}(\bullet+) + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{CAT-Fe(III)} + 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$. Aktivitas CAT tertinggi tampaknya berada di hati dan eritrosit. Ia juga dapat mengkatalisis oksidasi, oleh hidrogen peroksid, berbagai metabolit dan toksin, termasuk formaldehida, asam format, fenol, asetaldehida, dan alkohol. CAT yang berhubungan dengan stres oksidatif telah banyak diteliti selama dua puluh tahun terakhir. Selama beberapa dekade, telah ditetapkan bahwa kadar CAT berhubungan dengan berbagai patologi sebagai antioksidan secara umum (Young and Woodside, 2001).

2. SOD

Superoksid dismutase (SOD) adalah sekelompok enzim yang berfungsi sebagai bagian penting dari pertahanan antioksidan terhadap radikal superoksid yang sangat reaktif, membaginya (dismutasi) menjadi H_2O_2 dan O_2 . Ada empat isoenzim, yang bergantung pada spesies dan lokasi intraseluler. Metaloprotein tersebut mengikat tembaga dan seng, mangan, besi, atau nikel. Mereka bekerja sama dengan glutathione peroksidase dan katalase, dan aktivitasnya sangat responsif terhadap stres oksidatif. Superoksid ($\text{O}_2\bullet-$) diproduksi sebagai produk sampingan metabolisme oksigen. SOD mengkatalisis dismutasi (atau pembagian) radikal ini menjadi oksigen molekuler biasa (O_2) dan H_2O_2 . Serangkaian reaksi melibatkan kation logam dengan perubahan keadaan oksidasi hingga +3 untuk mentransfer dan memasangkan elektron dalam superoksid. Terdapat tiga bentuk pada manusia: SOD1 terletak di sitoplasma, SOD2 di mitokondria, dan SOD3 berada di luar sel. Meskipun radikal anion superoksid ($\text{O}_2\bullet-$) secara

spontan terurai, SOD secara signifikan mempercepat reaksi yang disebutkan dan mengalahkan reaksi superoksid yang merusak, sehingga melindungi sel dari toksisitas (Jakubczyk *et al.*, 2020).

3. GPx

Glutathione peroksidase (GPx) adalah nama umum dari keluarga enzim dengan aktivitas peroksidase. Enzim ini hadir dalam dua bentuk: bergantung selenium dan tidak bergantung selenium, dan mengkatalisis reduksi H₂O₂ atau peroksid organik (ROOH) menjadi air atau alkohol (Valko *et al.*, 2006). Proses ini terjadi dengan adanya GSH, yang diubah menjadi GSSG (glutathione teroksidasi) selama reaksi ini. Sangat penting untuk melindungi asam lemak tak jenuh ganda yang terletak di dalam membran sel dari stres oksidatif. Dengan demikian, GPx berfungsi sebagai bagian dari sistem pertahanan antioksidan multikomponen di dalam sel (Gathwala and Aggarwal, 2016). Enzim ini terutama terdapat di ginjal dan hati (Young and Woodside, 2001) namun, enzim ini dikenal karena hubungannya dengan patologi di organ lain. GPx adalah enzim pertama yang diaktifkan di bawah kadar ROS yang tinggi. Biasanya, diukur secara spektrofotometri atau uji langsung dengan menghubungkan reaksi peroksidase dengan glutathione reduktase dengan pengukuran konversi NADPH menjadi NADP (Jakubczyk *et al.*, 2020).

4. GST

Glutathione S-transferase (GST) adalah keluarga isoenzim metabolismik yang paling dikenal karena kemampuannya untuk mengkatalisis konjugasi bentuk tereduksi glutathione (GSH) ke substrat xenobiotik untuk detoksifikasi. Ada tiga bentuk: sitosolik, mitokondria, dan mikrosomal. Konjugasi GSH melalui gugus sulfhidril ke pusat elektrofilik berbagai substrat dikatalisis oleh GST, dan senyawa tersebut menjadi lebih larut dalam air. Selain itu, GSH nukleofilik bereaksi dengan atom karbon, sulfur, atau nitrogen elektrofilik dari substrat xenobiotik nonpolar,

mencegah protein seluler, lipid, dan asam nukleat berinteraksi dengan zat reaktif yang beracun (Jakubczyk *et al.*, 2020).

5. GR

Glutathione reductase (GR) mengkatalisis reduksi glutathione disulfide (GSSG) menjadi bentuk sulfhidril glutathione (GSH). Dengan demikian, ia mencegah stres oksidatif dengan mempertahankan fungsi sel yang tepat dan rasio GSSG/GSH, sementara itu penting bagi sel untuk menjaga kadar GSH yang tinggi. Aktivitasnya sebagai biomarker dapat dipantau oleh konsumsi NADPH, dengan serapan pada 340 nm (Jakubczyk *et al.*, 2020).

G. Mekanisme Spesies Oksigen Reaktif dan Perannya dalam Perkembangan dan Progresi Sindrom Metabolik

Sinyal ROS dapat berpartisipasi dalam proses fisiologis normal atau berkontribusi pada respons maladaptif yang mengakibatkan disfungsi metabolismik dan sinyal inflamasi, tergantung pada sumber ROS, jenis sel, dan lingkungan jaringan (Touyz *et al.*, 2020)(Jakubczyk *et al.*, 2020). Dua sumber utama ROS di dalam sel adalah enzim nikotinamida adenina dinukleotida fosfat (NADPH) oksidase (NOX) dan mitokondria (DeVallance *et al.*, 2019). Enzim NOX adalah keluarga enzim (NOX1, NOX2, NOX3, NOX4, NOX5, DUOX1, dan DUOX2) yang terletak di membran sel, dan NOX2-NOX3 penting dalam sebagian besar kondisi patologis (DeVallance *et al.*, 2019). Di mitokondria, ROS terbentuk selama fosforilasi oksidatif dengan mengoksidasi nikotinamida adenina dinukleotida (NADH) tereduksi menjadi NAD⁺ (Ray, Huang and Tsuji, 2012)(Zhu *et al.*, 2019). Anion superoksida yang diproduksi oleh mitokondria dan NOX2 dengan cepat diubah oleh enzim yang disebut superoksida dismutase menjadi hidrogen peroksida (H₂O₂), yang berfungsi sebagai molekul pemberi sinyal (Veith and Moorthy, 2018) (Nolfi-Donegan, Braganza and Shiva, 2020). Hidrogen peroksida adalah zat pengoksidasi yang kuat. Karena alasan ini, sel mengekspresikan protein antioksidan, termasuk

peroksiredoksin, katalase, glutathione (GSH), dan tioredoksin, yang mengubah H₂O₂ menjadi air (Zhu *et al.*, 2019)(Beckhauser, Francis-Oliveira and De Pasquale, 2016). Kadar H₂O₂ harus dijaga dengan ketat, oleh karena itu produksinya harus sama dengan reduksinya. H₂O₂ yang tinggi dengan adanya besi ferri bebas (Fe²⁺) menghasilkan radikal hidroksil (•OH) dalam reaksi Fenton. ROS yang berlebihan dapat terjadi pada kelainan patologis seperti obesitas, resistensi insulin, hiperglikemia, inflamasi kronis, dan dislipidemia (Forrester *et al.*, 2018)(Čolak and Pap, 2021). Stres oksidatif merugikan karena semua ROS yang berlebih menyebabkan kerusakan sel, khususnya merusak DNA dan peksidasi lipid (Juan *et al.*, 2021). Lipid yang terdapat dalam membran plasma, mitokondria, dan retikulum endoplasma merupakan target utama serangan ROS dan peroksidasi pada sebagian besar makromolekul (Ray, Huang and Tsuji, 2012)(Juan *et al.*, 2021). Produk akhir peroksidasi lipid, yang dikenal sebagai peroksid lipid, dapat menjadi racun bagi sel dan memerlukan pembuangan oleh glutathione melalui mekanisme yang sulit dipahami (Gaschler and Stockwell, 2017). Banyak penelitian telah menemukan bahwa pasien sindrom metabolismik memiliki aktivitas enzim antioksidan plasma yang lebih rendah dan biomarker kerusakan oksidatif yang lebih besar daripada individu yang sehat, yang dapat berkontribusi terhadap stres oksidatif [46]. Dengan cara yang sama, protein dan asam nukleat dapat mengalami peroksidasi serta nitrosilasi. Namun demikian, produk akhir ini biasanya tidak secara langsung bersifat toksik bagi sel (Zhu *et al.*, 2019). Namun, akumulasi protein yang tidak aktif dapat membebani kemampuan sel untuk memetabolismenya dan karenanya menyebabkan kerusakan DNA karena protein tersebut mampu mengaktifkan apoptosis (Gaschler and Stockwell, 2017). Selain itu, akumulasi protein yang dimodifikasi menurunkan fungsinya, yang menyebabkan hilangnya aktivitas sel normal secara parah (Samson and Garber, 2014)(Veith and Moorthy, 2018). Produksi ROS yang berlebihan mengakibatkan lingkungan stres oksidatif, yang juga mengganggu sinyal dan

kontrol redoks dan menyebabkan efek buruk pada ekspresi gen, meningkatkan faktor pertumbuhan dan elemen respons stres, serta mengaktifkan jalur apoptosis (Touyz *et al.*, 2020)(Samson and Garber, 2014). Sinyal redoks yang terganggu juga mendorong jalur pro-inflamasi dan pro-fibrotik, yang memengaruhi sinyal metabolismik insulin dan disfungsi endotel serta mendorong peradangan dan fibrosis kardiovaskuler dan ginjal, yang berkontribusi terhadap kerusakan organ target (Touyz *et al.*, 2020)(Scioli *et al.*, 2020).

DAFTAR PUSTAKA

- Adetuyi, B.O. *et al.* (2022) 'Involvement Of Free Radicals In The Ageing Of Cutaneous Membrane', *World News of Natural Sciences*, 43(APRIL), pp. 11-37.
- Ahmad, S. *et al.* (2017) 'Protein oxidation: an overview of metabolism of sulphur containing amino acid, cysteine.', *Frontiers in bioscience (Scholar edition)*, 9(1), pp. 71-87. Available at: <https://doi.org/10.2741/s474>.
- Ayala, A., Muñoz, M.F. and Argüelles, S. (2014) 'Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal.', *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014, p. 360438. Available at: <https://doi.org/10.1155/2014/360438>.
- Baskaran, S. *et al.* (2021) 'Reactive oxygen species in male reproduction: A boon or a bane?', *Andrologia*, 53(1), p. e13577. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/and.13577>.
- Beckhauser, T.F., Francis-Oliveira, J. and De Pasquale, R. (2016) 'Reactive Oxygen Species: Physiological and Physiopathological Effects on Synaptic Plasticity.', *Journal of experimental neuroscience*, 10(Suppl 1), pp. 23-48. Available at: <https://doi.org/10.4137/JEN.S39887>.
- Bielski B.H.J., Cabelli D.E., A.R.L. and R.A.. (1985) 'Reactivity of HO₂/O₂ radicals in aqueous solution, Journal of Physical and Chemical Reference Data', *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, pp. 1041-1100.
- Breen, C. *et al.* (2020) 'Time-resolved luminescence detection of peroxy nitrite using a reactivity-based lanthanide probe.', *Chemical science*, 11(12), pp. 3164-3170. Available at: <https://doi.org/10.1039/c9sc06053g>.

- Brodie, A.E. and Reed, D.J. (1987) 'Reversible oxidation of glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase thiols in human lung carcinoma cells by hydrogen peroxide.', *Biochemical and biophysical research communications*, 148(1), pp. 120-125. Available at: [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(87\)91084-9](https://doi.org/10.1016/0006-291X(87)91084-9).
- Calcerrada, P., Peluffo, G. and Radi, R. (2011) 'Nitric oxide-derived oxidants with a focus on peroxynitrite: molecular targets, cellular responses and therapeutic implications.', *Current pharmaceutical design*, 17(35), pp. 3905-3932. Available at: <https://doi.org/10.2174/138161211798357719>.
- Clark, J.M. and Lambertsen, C.J. (1971) 'Pulmonary oxygen toxicity: a review.', *Pharmacological reviews*, 23(2), pp. 37-133.
- Čolak, E. and Pap, D. (2021) 'The role of oxidative stress in the development of obesity and obesity-related metabolic disorders.', *Journal of medical biochemistry*, 40(1), pp. 1-9. Available at: <https://doi.org/10.5937/jomb0-24652>.
- Colovic, M.B. *et al.* (2018) 'Sulphur-containing Amino Acids: Protective Role Against Free Radicals and Heavy Metals.', *Current medicinal chemistry*, 25(3), pp. 324-335. Available at: <https://doi.org/10.2174/0929867324666170609075434>.
- Daiber, A. *et al.* (2017) 'Crosstalk of mitochondria with NADPH oxidase via reactive oxygen and nitrogen species signalling and its role for vascular function.', *British journal of pharmacology*, 174(12), pp. 1670-1689. Available at: <https://doi.org/10.1111/bph.13403>.
- Dean, J.B. *et al.* (2004) 'Hyperoxia, reactive oxygen species, and hyperventilation: oxygen sensitivity of brain stem neurons.', *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 96(2), pp. 784-791. Available at: <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00892.2003>.
- DeVallance, E. *et al.* (2019) 'The Role of NADPH Oxidases in the Etiology of Obesity and Metabolic Syndrome: Contribution of Individual Isoforms and Cell Biology.', *Antioxidants & redox*

- signaling*, 31(10), pp. 687–709. Available at: <https://doi.org/10.1089/ars.2018.7674>.
- Di Meo, S. *et al.* (2016) 'Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions.', *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016, p. 1245049. Available at: <https://doi.org/10.1155/2016/1245049>.
- Dirisanala, S. *et al.* (2023) 'E-cigarette use and prevalence of lung diseases among the U.S. population: a NHANES survey.', *Journal of investigative medicine: the official publication of the American Federation for Clinical Research*, 71(6), pp. 613–622. Available at: <https://doi.org/10.1177/10815589231167357>.
- Edge, R. and Truscott, T.G. (2021) 'The Reactive Oxygen Species Singlet Oxygen, Hydroxy Radicals, and the Superoxide Radical Anion—Examples of Their Roles in Biology and Medicine', *Oxygen*, 1(2), pp. 77–95. Available at: <https://doi.org/10.3390/oxygen1020009>.
- Egea, J. *et al.* (2017) 'European contribution to the study of ROS: A summary of the findings and prospects for the future from the COST action BM1203 (EU-ROS).', *Redox biology*, 13, pp. 94–162. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.05.007>.
- Engwa, G.A., Nweke, F.N. and Nkeh-Chungag, B.N. (2022) 'Free Radicals, Oxidative Stress-Related Diseases and Antioxidant Supplementation', *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 28(1), pp. 144–128.
- Fisher, A.B. (1980) 'Oxygen therapy. Side effects and toxicity.', *The American review of respiratory disease*, 122(5 Pt 2), pp. 61–69. Available at: <https://doi.org/10.1164/arrd.1980.122.5P2.61>.
- Fisher, G.J. *et al.* (2002) 'Mechanisms of photoaging and chronological skin aging.', *Archives of dermatology*, 138(11), pp. 1462–1470. Available at: <https://doi.org/10.1001/archderm.138.11.1462>.

- Forrester, S.J. *et al.* (2018) 'Reactive Oxygen Species in Metabolic and Inflammatory Signaling.', *Circulation research*, 122(6), pp. 877–902. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311401>.
- Gaschler, M.M. and Stockwell, B.R. (2017) 'Lipid peroxidation in cell death.', *Biochemical and biophysical research communications*, 482(3), pp. 419–425. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.10.086>.
- Gathwala, G. and Aggarwal, R. (2016) 'Selenium supplementation for the preterm Indian neonate.', *Indian journal of public health*, 60(2), pp. 142–144. Available at: <https://doi.org/10.4103/0019-557X.184571>.
- Gutteridge, J.M.C. (1986) 'Iron promoters of the Fenton reaction and lipid peroxidation can be released from haemoglobin by peroxides', *FEBS Letters*, 201(2), pp. 291–295. Available at: [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0014-5793\(86\)80626-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0014-5793(86)80626-3).
- Halliwell, B. and Gutteridge, J.M.C. (2015) 'Free Radicals in Biology and Medicine'. Oxford University Press. Available at: <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198717478.001.0001>.
- Halliwell, B. and Whiteman, M. (2004) 'Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean?', *British journal of pharmacology*, 142(2), pp. 231–255. Available at: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705776>.
- Hermetter, A., Kinnunen, P. and Spickett, C. (2012) 'Oxidized phospholipids-their properties and interactions with proteins.', *Biochimica et biophysica acta*. Netherlands, p. 2373. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2012.06.009>.
- Hu, D. *et al.* (2024) 'Recent advances in reactive oxygen species (ROS)-responsive drug delivery systems for photodynamic therapy of cancer', *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 14(12), pp.

5106–5131. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.apsb.2024.10.015>.

Jakubczyk, K. et al. (2020) 'Reactive oxygen species - sources, functions, oxidative damage.', *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 48(284), pp. 124–127.

Jomova, K. et al. (2024) *Heavy metals: toxicity and human health effects, Archives of Toxicology*. Springer Berlin Heidelberg. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03903-2>.

Juan, C.A. et al. (2021) 'The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies.', *International journal of molecular sciences*, 22(9). Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms22094642>.

Lee, H. and Jose, P.A. (2021) 'Coordinated Contribution of NADPH Oxidase- and Mitochondria-Derived Reactive Oxygen Species in Metabolic Syndrome and Its Implication in Renal Dysfunction', *Frontiers in Pharmacology*, 12(May), pp. 1–18. Available at: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.670076>.

Liang, D., Minikes, A.M. and Jiang, X. (2022) 'Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling.', *Molecular cell*, 82(12), pp. 2215–2227. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.03.022>.

Liu, T. et al. (1999) 'The isoprostanes: novel prostaglandin-like products of the free radical-catalyzed peroxidation of arachidonic acid.', *Journal of biomedical science*, 6(4), pp. 226–235. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF02253564>.

Lukes, P. et al. (2014) 'Aqueous-phase chemistry and bactericidal effects from an air discharge plasma in contact with water: Evidence for the formation of peroxy nitrite through a pseudo-second-order post-discharge reaction of H₂O₂ and HNO₂', *Plasma Sources Science and Technology*, 23, p. 15019.

- Available at: <https://doi.org/10.1088/0963-0252/23/1/015019>.
- Martemucci, G. *et al.* (2022) 'Free Radical Properties, Source and Targets, Antioxidant Consumption and Health', *Oxygen*, 2(2), pp. 48–78. Available at: <https://doi.org/10.3390/oxygen2020006>.
- Mondal, D. *et al.* (2019) 'Modulation of Membrane Fluidity Performed on Model Phospholipid Membrane and Live Cell Membrane: Revealing through Spatiotemporal Approaches of FLIM, FAIM, and TRFS.', *Analytical chemistry*, 91(7), pp. 4337–4345. Available at: <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.8b04044>.
- Nolfi-Donegan, D., Braganza, A. and Shiva, S. (2020) 'Mitochondrial electron transport chain: Oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement.', *Redox biology*, 37, p. 101674. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101674>.
- Que, X. *et al.* (2018) 'Oxidized phospholipids are proinflammatory and proatherogenic in hypercholesterolaemic mice.', *Nature*, 558(7709), pp. 301–306. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0198-8>.
- Ray, P.D., Huang, B.-W. and Tsuji, Y. (2012) 'Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling.', *Cellular signalling*, 24(5), pp. 981–990. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2012.01.008>.
- Samson, S.L. and Garber, A.J. (2014) 'Metabolic syndrome.', *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 43(1), pp. 1–23. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.009>.
- Scioli, M.G. *et al.* (2020) 'Oxidative Stress and New Pathogenetic Mechanisms in Endothelial Dysfunction: Potential Diagnostic Biomarkers and Therapeutic Targets.', *Journal of clinical medicine*, 9(6). Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm9061995>.

- Serhan, M. *et al.* (2019) 'Total iron measurement in human serum with a smartphone', *AIChE Annual Meeting, Conference Proceedings*, 2019-Novem. Available at: <https://doi.org/10.1039/x0xx00000x>.
- Srinivas, U.S. *et al.* (2019) 'ROS and the DNA damage response in cancer.', *Redox biology*, 25, p. 101084. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.101084>.
- Suarjaya, I.P.P. *et al.* (2012) 'Reaktif Oksigen Spesies Pada Cedera Otak Traumatik Reactive Oxygen Species in Traumatic Brain Injury', *Jni*, 1(2), pp. 144–150.
- Touyz, R.M. *et al.* (2020) 'Oxidative Stress: A Unifying Paradigm in Hypertension.', *The Canadian journal of cardiology*, 36(5), pp. 659–670. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.02.081>.
- Valko, M. *et al.* (2006) 'Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer.', *Chemico-biological interactions*, 160(1), pp. 1–40. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2005.12.009>.
- Veith, A. and Moorthy, B. (2018) 'Role Of Cytochrome P450s In The Generation And Metabolism Of Reactive Oxygen Species.', *Current opinion in toxicology*, 7, pp. 44–51. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2017.10.003>.
- Wang, B. *et al.* (2023) 'ROS-induced lipid peroxidation modulates cell death outcome: mechanisms behind apoptosis, autophagy, and ferroptosis', *Archives of Toxicology*, 97(6), pp. 1439–1451. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03476-6>.
- Xue, Y. *et al.* (2022) 'Air pollution: A culprit of lung cancer', *Journal of Hazardous Materials*, 434, p. 128937. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2022.128937>.

- Yang, W.S. *et al.* (2016) 'Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis.', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(34), pp. E4966-75. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.1603244113>.
- Yi, Q. *et al.* (2019) 'Singlet Oxygen Triggered by Superoxide Radicals in a Molybdenum Cocatalytic Fenton Reaction with Enhanced REDOX Activity in the Environment', *Environmental Science & Technology*, 53(16), pp. 9725-9733. Available at: <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b01676>.
- Young, I.S. and Woodside, J. V (2001) 'Antioxidants in health and disease.', *Journal of clinical pathology*, 54(3), pp. 176-186. Available at: <https://doi.org/10.1136/jcp.54.3.176>.
- Yu, Y. *et al.* (2021) 'Ferroptosis: a cell death connecting oxidative stress, inflammation and cardiovascular diseases.', *Cell death discovery*, 7(1), p. 193. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00579-w>.
- Zarkovic, N. (2003) '4-hydroxynonenal as a bioactive marker of pathophysiological processes.', *Molecular aspects of medicine*, 24(4-5), pp. 281-291. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0098-2997\(03\)00023-2](https://doi.org/10.1016/s0098-2997(03)00023-2).
- Zhong, H. *et al.* (2017) 'Mitochondrial control of apoptosis through modulation of cardiolipin oxidation in hepatocellular carcinoma: A novel link between oxidative stress and cancer.', *Free radical biology & medicine*, 102, pp. 67-76. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.494>.
- Zhu, J. *et al.* (2019) 'Functions of reactive oxygen species in apoptosis and ganoderic acid biosynthesis in *Ganoderma lucidum*.', *FEMS microbiology letters*, 366(23). Available at: <https://doi.org/10.1093/femsle/fnaa015>.

BAB

8

METABOLISME

ETANOL

Dr. apt. Nita Rusdiana, M.Sc.

A. Pendahuluan tentang Etanol

Etanol, merupakan senyawa organik yang tersusun atas atom karbon, hidrogen, dan oksigen. Etanol memiliki beberapa karakteristik fisik, antara lain: rumus molekul C_2H_5OH , massa molar 46,07 g/mol, titik didih 78,4°C pada tekanan atmosfer standar, titik beku -112°C, berwujud cairan bening tak berwarna, memiliki aroma khas, mudah terbakar serta menguap, dan dapat larut sempurna dalam air pada berbagai perbandingan (FAO, 1996).

Secara struktural, etanol dapat dipandang sebagai turunan hidrokarbon yang memiliki gugus hidroksil (-OH). Keberadaan gugus -OH menjadikan molekul etanol bersifat polar. Atom oksigen lebih elektronegatif daripada atom karbon dan hidrogen, menyebabkan distribusi elektron yang tidak merata dalam molekul. Ujung oksigen membawa muatan parsial negatif ($\delta-$), sementara atom hidrogen yang terikat pada oksigen membawa muatan parsial positif ($\delta+$). Kepolaran ini memungkinkan etanol untuk membentuk ikatan hidrogen dengan molekul lain yang polar, termasuk air. Adanya gugus -OH pada etanol memungkinkan interaksi tarik-menarik yang kuat dengan molekul air, sehingga keduanya dapat bercampur secara merata dalam berbagai konsentrasi. Kemampuan ini krusial untuk proses penyerapan dan penyebaran etanol di

dalam tubuh, yang sebagian besar komposisinya adalah air (Wilson & Matschinsky, 2020).

Sumber utama etanol yang masuk ke dalam tubuh adalah melalui konsumsi minuman beralkohol. Minuman-minuman ini, seperti bir, anggur, dan spiritus, mengandung etanol sebagai produk dari proses fermentasi karbohidrat (gula dan pati) oleh ragi. Secara kimia, fermentasi glukosa ($C_6H_{12}O_6$) oleh ragi menghasilkan etanol (C_2H_5OH) dan karbon dioksida (CO_2), sesuai dengan persamaan reaksi (Crabb et al., 1987):



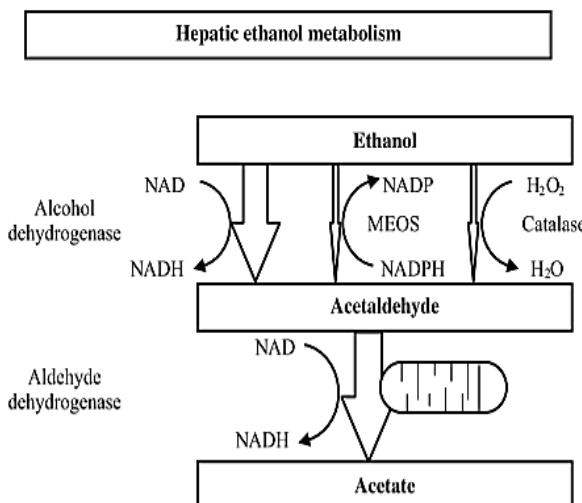
Ketika seseorang mengonsumsi minuman beralkohol, etanol yang terkandung di dalamnya tidak mengalami pencernaan seperti makanan. Molekul etanol yang kecil dan polar memungkinkan penyerapan yang cepat melalui lapisan mukosa mulut dan kerongkongan dalam jumlah kecil, namun sebagian besar absorpsi terjadi di lambung dan terutama di usus halus melalui proses difusi pasif ke dalam aliran darah. Konsentrasi etanol dalam minuman, adanya makanan di perut (terutama yang berlemak, berprotein, dan berserat tinggi yang memperlambat pengosongan lambung), serta faktor fisiologis individu akan mempengaruhi laju dan jumlah etanol yang masuk ke dalam sistem peredaran darah.

Secara kimiawi, absorpsi etanol di saluran pencernaan terjadi dengan cepat karena ukurannya yang kecil, sifatnya yang polar sekaligus sedikit lipofilik, serta kemampuannya membentuk ikatan hidrogen. Etanol dapat melintasi membran sel epitel saluran pencernaan melalui difusi pasif, mengikuti gradien konsentrasi dari lumen usus yang lebih tinggi ke dalam aliran darah yang lebih rendah. Proses ini tidak memerlukan protein transpor spesifik atau energi. Setelah terserap ke dalam pembuluh darah di lambung dan usus halus, etanol akan dibawa melalui sistem vena porta ke hati, di mana sebagian kecil dapat mengalami metabolisme "lintas pertama" oleh enzim alkohol dehidrogenase (ADH) yang terdapat di sel-sel hati. Namun, karena ukurannya yang kecil dan kelarutannya dalam air,

sebagian besar etanol akan lolos dari metabolisme awal di hati dan masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Selanjutnya, etanol didistribusikan ke seluruh tubuh mengikuti aliran darah dan dapat dengan mudah melintasi membran sel karena sifat-sifat fisikokimianya, mencapai berbagai jaringan dan organ sesuai dengan kandungan airnya. Konsentrasi etanol dalam berbagai cairan dan jaringan tubuh cenderung mencapai kesetimbangan dengan cepat karena difusi yang efisien (Wilson & Matschinsky, 2020).

B. Jalur Metabolisme Utama Etanol

Jalur metabolisme utama etanol melibatkan enzim Alkohol Dehidrogenase (ADH) dan Aldehida Dehidrogenase (ALDH), merupakan jalur dengan afinitas tinggi dan bertanggung jawab untuk sebagian besar metabolisme etanol pada kadar rendah hingga sedang. Jalur metabolisme utama etanol di hati dapat dilihat pada **Gambar 8.1** dibawah ini (Caballería, 2003):

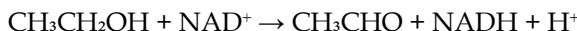


Gambar 8.1 Metabolisme Utama Etanol di Hati

Alur metabolisme utama etanol di hati melibatkan serangkaian reaksi oksidasi yang dikatalisis oleh enzim spesifik dan melibatkan koenzim NAD⁺ (Caballería, 2003):

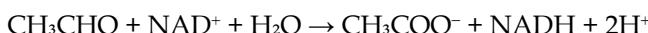
1. Oksidasi Etanol menjadi Asetaldehida (Alkohol Dehidrogenase - ADH)

Di sitosol hepatosit, enzim alkohol dehidrogenase (ADH) mengkatalisis oksidasi etanol menjadi asetaldehida. Dalam reaksi ini, NAD⁺ bertindak sebagai koenzim yang menerima ion hidrida (H⁻) dari gugus hidroksil etanol, sehingga etanol teroksidasi menjadi asetaldehida dan NAD⁺ tereduksi menjadi NADH. Terdapat berbagai isozim ADH dengan variasi genetik yang dapat mempengaruhi kecepatan reaksi.



2. Oksidasi Asetaldehida menjadi Asetat (Aldehida Dehidrogenase - ALDH)

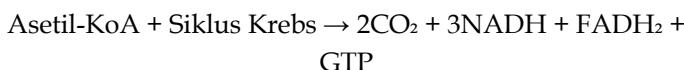
Asetaldehida yang dihasilkan kemudian dipindahkan ke mitokondria (dan sebagian kecil di sitosol) dimana enzim aldehida dehidrogenase (ALDH) mengkatalisis oksidasi lebih lanjut menjadi asetat (ion asetat pada pH fisiologis). Sekali lagi, NAD⁺ berperan sebagai koenzim yang menerima ion hidrida, menghasilkan NADH. Variasi genetik pada isozim ALDH, terutama ALDH2, dapat menyebabkan perbedaan dalam kemampuan individu memetabolisme asetaldehida. Defisiensi ALDH2 umum di populasi Asia Timur dan menyebabkan penumpukan asetaldehida, yang mengakibatkan gejala "*Asian flush*".



3. Metabolisme Asetat menjadi CO₂ dan H₂O (Siklus Krebs dan Fosforilasi Oksidatif)

Asetat yang terbentuk kemudian diaktifkan menjadi asetyl-KoA melalui reaksi dengan koenzim A (CoA) yang dikatalisis oleh enzim asetyl-KoA sintetase. Asetil-KoA ini selanjutnya memasuki siklus Krebs (siklus asam sitrat) di mitokondria. Dalam serangkaian reaksi oksidasi dan

dekarboksilasi dalam siklus Krebs, asetil-KoA dipecah menjadi karbon dioksida (CO_2) dan menghasilkan molekul pembawa elektron berenergi tinggi, yaitu NADH dan FADH_2 . Molekul-molekul ini kemudian mentransfer elektron melalui rantai transpor elektron dalam proses fosforilasi oksidatif, yang menghasilkan sejumlah besar energi dalam bentuk ATP dan menghasilkan air (H_2O) sebagai produk akhir.



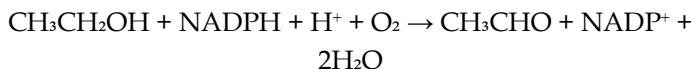
Dengan demikian, alur utama metabolisme etanol secara kimiawi melibatkan oksidasi bertahap dengan bantuan enzim dan koenzim, menghasilkan produk yang kurang toksik dan akhirnya diubah menjadi energi dan produk ekskresi.

C. Jalur Metabolisme Etanol Minor

Jalur metabolisme etanol minor melibatkan enzim dan koenzim yang berbeda dibandingkan jalur utama (Contreras-Zentella et al., 2022):

1. Sistem Oksidasi Etanol Mikrosomal (MEOS)

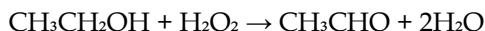
Enzim Sitokrom P450, khususnya isoenzim CYP2E1, yang merupakan bagian dari sistem monooxygenase. CYP2E1 mengkatalisis oksidasi etanol menjadi asetaldehida. Dalam reaksi ini, NADPH (nikotinamida adenin dinukleotida fosfat tereduksi) dan oksigen (O_2) memiliki peran yang penting. Satu atom oksigen dimasukkan ke dalam etanol untuk membentuk asetaldehida, sementara atom oksigen lainnya direduksi menjadi air (H_2O). NADPH mendonasikan elektron yang diperlukan untuk reaksi reduksi oksigen, dan NADPH dioksidasi menjadi NADP^+ .



Jalur MEOS memiliki afinitas yang lebih rendah terhadap etanol dibandingkan ADH, sehingga perannya lebih signifikan pada konsentrasi etanol yang tinggi. Konsumsi alkohol kronis dapat menginduksi ekspresi CYP2E1, meningkatkan kapasitas metabolisme etanol melalui jalur ini dan berkontribusi pada toleransi alkohol. MEOS juga terlibat dalam metabolisme berbagai xenobiotik (termasuk beberapa obat), sehingga konsumsi etanol dapat mempengaruhi metabolisme obat lain melalui kompetisi untuk enzim CYP2E1. Selain itu, aktivitas MEOS menghasilkan lebih banyak spesies oksigen reaktif (ROS), yang dapat berkontribusi pada kerusakan hati akibat alkohol.

2. Katalase:

Enzim Katalase, yang terutama terdapat di peroksism. Katalase biasanya berperan dalam dekomposisi hidrogen peroksida (H_2O_2) menjadi air dan oksigen. Namun, dalam kondisi tertentu, terutama jika terdapat konsentrasi H_2O_2 yang cukup tinggi, katalase juga dapat mengoksidasi etanol menjadi asetaldehida menggunakan H_2O_2 sebagai oksidan.



Secara keseluruhan, kontribusi katalase terhadap metabolisme etanol dianggap **minor** dibandingkan ADH dan MEOS. Aktivitasnya sangat bergantung pada kadar H_2O_2 di dalam sel. Meskipun demikian, di beberapa jaringan seperti otak, di mana kadar ADH rendah, katalase mungkin memainkan peran yang lebih signifikan dalam metabolisme etanol lokal. Selain itu, interaksi antara produksi H_2O_2 melalui jalur metabolisme lain dan aktivitas katalase dapat mempengaruhi laju oksidasi etanol melalui jalur ini.

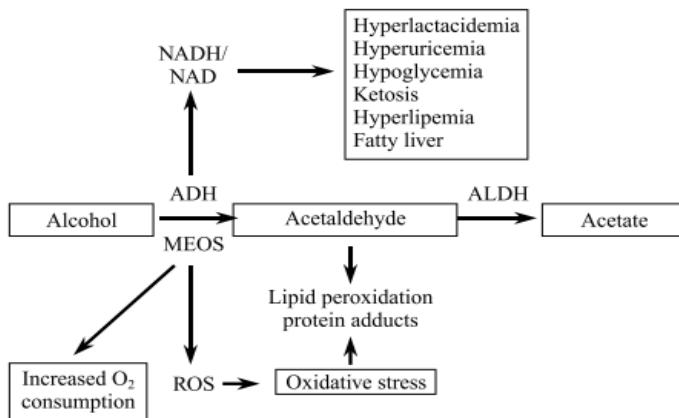
Secara sederhana, jalur metabolisme etanol minor melibatkan enzim Microsomal Ethanol Oxidizing System (MEOS) dengan Sitokrom P450 (CYP2E1), dan Katalase.

Lokasi MEOS di retikulum endoplasma, sedangkan Katalase di peroksisom. MEOS oksidasi etanol jadi asetaldehida (NADPH jadi NADP⁺, butuh O₂). Katalase oksidasi etanol jadi asetaldehida (pakai H₂O₂). Asetaldehida lanjut jadi asetat oleh ALDH. MEOS aktif pada kadar alkohol tinggi, dapat diinduksi konsumsi kronis, hasilkan radikal bebas, interaksi obat. Katalase peran kecil secara keseluruhan.

Dengan demikian, jalur minor metabolisme etanol melibatkan enzim yang berbeda, menggunakan koenzim yang berbeda (NADPH untuk MEOS, H₂O₂ untuk katalase), dan memiliki signifikansi yang bervariasi tergantung pada konsentrasi etanol dan kondisi fisiologis. MEOS menjadi lebih penting pada kadar alkohol tinggi dan konsumsi kronis, sementara peran katalase umumnya kecil namun dapat relevan dalam kondisi spesifik.

D. Apoptosis Sel Hepatosit akibat Metabolisme Alkohol

Apoptosis hepatosit merupakan ciri khas penting dari berbagai stadium penyakit hati akibat alkohol, termasuk hepatitis alkoholik dan fibrosis hati. Jalur Apoptosis yang terlibat yaitu jalur intrinsik (mitokondria) maupun ekstrinsik (reseptor kematian) akibat metabolisme alkohol. Jalur-jalur ini saling berinteraksi dan mengaktifkan kaskade caspase, yang merupakan protease efektor utama yang menyebabkan perubahan morfologi dan biokimia karakteristik apoptosis, yang akhirnya menyebabkan kematian sel hepatosit.



Gambar 8.2 Perubahan Metabolisme Di Hati
(Caballería, 2003)

Metabolisme etanol di dalam hepatosit menghasilkan metabolit toksik, terutama asetaldehida, dan meningkatkan stres oksidatif, yang keduanya dapat memicu jalur apoptosis. Berikut ini mekanismenya (Amirah Salsabila, 2019; Contreras-Zentella et al., 2022):

1. Toksisitas Asetaldehida

Asetaldehida adalah produk oksidasi pertama etanol dan sangat reaktif. Secara kimiawi, asetaldehida dapat membentuk aduk dengan protein dan DNA di dalam hepatosit, mengganggu fungsi seluler normal dan menyebabkan kerusakan. Adanya aduk ini dapat memicu jalur apoptosis intrinsik dan ekstrinsik.

2. Stres Oksidatif

Metabolisme etanol, terutama melalui sistem MEOS yang melibatkan CYP2E1, menghasilkan peningkatan produksi spesies oksigen reaktif (ROS). ROS yang berlebihan menyebabkan stres oksidatif, merusak membran sel, protein, dan DNA mitokondria. Kerusakan mitokondria memicu pelepasan sitokrom c, yang mengaktifkan kaskade caspase dan menyebabkan apoptosis melalui jalur intrinsik. Selain itu, etanol dapat menurunkan kadar antioksidan dalam hepatosit, memperburuk stres oksidatif.

3. Gangguan Mitokondria

Selain menjadi target kerusakan oksidatif, etanol dan metabolismenya dapat secara langsung mengganggu fungsi mitokondria, termasuk potensial membran mitokondria. Disfungsi mitokondria ini merupakan pemicu utama jalur apoptosis intrinsik.

4. Aktivasi Jalur Reseptor Kematian (Ekstrinsik)

Stres dan kerusakan yang disebabkan oleh metabolisme etanol dapat menginduksi ekspresi reseptor kematian seperti Fas dan TNF-R1 pada permukaan hepatosit. Pengikatan ligan pada reseptor ini mengaktifkan caspase-8, memulai jalur apoptosis ekstrinsik.

5. Respons Inflamasi

Metabolisme etanol juga memicu pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α . TNF- α dapat berikatan dengan reseptor TNF-R1 dan mengaktifkan jalur apoptosis ekstrinsik, berkontribusi lebih lanjut pada kematian sel hepatosit.

E. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Metabolisme Etanol

Faktor-faktor yang mempengaruhi kinetika enzimatik reaksi oksidasi etanol dan asetaldehida, serta ketersediaan koenzim NAD $^+$ dan NADPH, yang pada akhirnya menentukan laju metabolisme etanol dan konsekuensi metaboliknya dalam tubuh, yaitu (Contreras-Zentella et al., 2022; Wilson & Matschinsky, 2020):

1. Genetik

Variasi genetik pada gen yang mengkode enzim ADH dan ALDH menghasilkan isozim dengan aktivitas yang berbeda. Beberapa individu mungkin memiliki isozim yang memmetabolisme etanol lebih cepat atau lebih lambat, yang mempengaruhi toleransi dan risiko efek samping. Contohnya, prevalensi alel ALDH2*2 (yang menghasilkan enzim ALDH2 inaktif) tinggi di populasi Asia Timur, menyebabkan penumpukan asetaldehida dan gejala *flushing*.

2. Jenis Kelamin

Wanita cenderung memiliki kadar ADH lambung yang lebih rendah dibandingkan pria, yang menyebabkan metabolisme "lintas pertama" etanol yang kurang efisien. Akibatnya, konsentrasi etanol dalam darah wanita cenderung lebih tinggi setelah mengkonsumsi jumlah alkohol yang sama berdasarkan berat badan. Selain itu, perbedaan komposisi tubuh (lebih banyak lemak tubuh dan lebih sedikit air tubuh pada wanita) juga mempengaruhi volume distribusi etanol.

3. Berat Badan dan Komposisi Tubuh

Individu dengan berat badan lebih besar dan persentase lemak tubuh yang lebih rendah memiliki volume distribusi etanol yang lebih besar, sehingga konsentrasi etanol dalam darah setelah konsumsi alkohol yang sama cenderung lebih rendah dibandingkan individu dengan berat badan lebih kecil dan persentase lemak tubuh lebih tinggi.

4. Kebiasaan Konsumsi Alkohol

Konsumsi alkohol kronis dapat menginduksi sistem MEOS, terutama enzim CYP2E1. Induksi enzim ini meningkatkan kapasitas metabolisme etanol secara keseluruhan, yang dapat menyebabkan toleransi metabolik (kebutuhan alkohol yang lebih tinggi untuk mencapai efek yang sama). Namun, peningkatan aktivitas MEOS juga meningkatkan produksi radikal bebas dan risiko kerusakan hati.

5. Kondisi Kesehatan Hati

Fungsi hati yang terganggu, misalnya akibat penyakit hati kronis, dapat secara signifikan memperlambat metabolisme etanol karena hati adalah organ utama tempat proses ini terjadi. Hal ini dapat meningkatkan kadar etanol dalam darah dan memperpanjang efeknya, serta meningkatkan risiko toksisitas.

F. Ekskresi Etanol

Sekitar 90-98% etanol dihilangkan dari tubuh melalui metabolisme di hati, bukan melalui ekskresi langsung. Enzim-enzim di hati mengubah etanol menjadi senyawa yang kurang toksik (asetaldehida dan kemudian asetat), yang selanjutnya dimetabolisme menjadi karbon dioksida dan air. Oleh karena itu, kecepatan metabolisme hati merupakan faktor utama dalam menentukan berapa lama etanol tetap berada di dalam tubuh dan efeknya berlangsung (Crabb et al., 1987).

Hanya sebagian kecil etanol yang tidak sempat dimetabolisme akan diekskresikan dalam urin, napas, keringat, dan cairan tubuh lainnya, proporsi etanol yang dikeluarkan melalui jalur-jalur ekskresi ini sangat kecil, hanya sekitar 2-10% dari total etanol yang dikonsumsi. Di Paru-paru, sebagian kecil etanol sekitar 2-10% diekskresikan melalui udara yang dihembuskan. Etanol yang larut dalam darah berdifusi ke dalam alveoli paru-paru dan kemudian dikeluarkan saat bernapas. Prinsip ini dimanfaatkan dalam alat tes napas (*breathalyzer*) untuk memperkirakan kadar alkohol dalam darah (BAC). Di ginjal, sejumlah kecil etanol juga diekskresikan melalui urin. Proses ini melibatkan filtrasi etanol dari darah di glomerulus dan tidak mengalami reabsorpsi yang signifikan di tubulus ginjal karena sifatnya yang larut dalam air. Jejak etanol lainnya juga dapat ditemukan dalam keringat, air mata, air liur, dan air susu ibu (Wilson & Matschinsky, 2020).

DAFTAR PUSTAKA

- Amirah Salsabila, N. (2019). Literature Review: Apoptosis Sel Hepatosit Sebagai Akibat Dari Metabolisme Alkohol. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 10(2), 151–155. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v10i2.133>
- Caballería, J. (2003). Current concepts in alcohol metabolism. *Annals of Hepatology: Official Journal of the Mexican Association of Hepatology*, 2(2), 60–68. [https://doi.org/10.1016/s1665-2681\(19\)32143-x](https://doi.org/10.1016/s1665-2681(19)32143-x)
- Contreras-Zentella, M. L., Villalobos-García, D., & Hernández-Muñoz, R. (2022). Ethanol Metabolism in the Liver, the Induction of Oxidant Stress, and the Antioxidant Defense System. *Antioxidants*, 11(7). <https://doi.org/10.3390/antiox11071258>
- Crabb, D. W., Bosron, W. F., & T. K. Li. (1987). Ethanol Metabolism. *Pharmac Ther*, 34, 59–73.
- FAO. (1996). *Ethyl Alcohol*.
- Wilson, D. F., & Matschinsky, F. M. (2020). Ethanol metabolism: The good, the bad, and the ugly. *Medical Hypotheses*, 140. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109638>

BAB 9

SINTESIS GLIKOSIDA, LAKTOSA DAN GLIKOPROTEIN

Rita Maliza, Ph.D.

A. Pendahuluan

Glikosida, laktosa, dan glikoprotein merupakan tiga kelompok biomolekul penting yang memiliki peran sentral dalam berbagai proses biokimia dan fisiologis pada makhluk hidup. Glikosida adalah senyawa organik yang terbentuk dari gabungan antara gugus gula (glikon) dan bukan gula (aglikon), dihubungkan melalui ikatan glikosidik yang dapat berupa jembatan oksigen (O-glikosida), nitrogen (N-glikosida), karbon (C-glikosida), atau sulfur (S-glikosida). Keberadaan glikosida sangat melimpah di alam, terutama pada tumbuhan, di mana mereka berfungsi sebagai cadangan gula temporer, agen pertahanan, serta petunjuk sistematik dalam taksonomi tumbuhan.

Laktosa, di sisi lain, adalah disakarida utama yang ditemukan dalam susu mamalia, tersusun dari satu molekul glukosa dan satu molekul galaktosa yang terhubung dengan ikatan $\beta 1$ -glikosidik. Sintesis laktosa terjadi secara spesifik di aparatus Golgi sel sekretoris kelenjar ambing, menggunakan glukosa sebagai bahan utama yang kemudian dikonversi menjadi galaktosa sebelum mengalami kondensasi membentuk laktosa dengan bantuan enzim laktosa sintetase. Keberadaan laktosa sangat penting dalam susu karena berperan sebagai sumber energi, penentu rasa manis, serta memengaruhi keseimbangan osmotik dan pencernaan pada bayi mamalia.

Sementara itu, glikoprotein adalah molekul hasil konjugasi antara protein dan karbohidrat, di mana komponen karbohidratnya biasanya berupa oligosakarida yang terikat secara kovalen pada rantai polipeptida. Proses biosintesis glikoprotein umumnya berlangsung di badan Golgi, di mana protein yang telah disintesis di retikulum endoplasma akan dimodifikasi dengan penambahan rantai karbohidrat menggunakan enzim glukosiltransferase.

Glikoprotein memiliki peran vital dalam berbagai fungsi biologis, seperti komponen utama membran sel, bahan utama sekresi kelenjar, serta berperan dalam pengenalan sel dan respons imun. Ketiga topik ini – sintesis glikosida, laktosa, dan glikoprotein – menjadi fokus penting dalam kajian biokimia modern karena keterkaitannya dengan metabolisme, fisiologi, dan aplikasi bioteknologi. Pemahaman mendalam tentang mekanisme sintesis dan fungsi masing-masing biomolekul ini tidak hanya memperkaya pengetahuan dasar tentang kehidupan, tetapi juga membuka peluang pengembangan inovasi di bidang kesehatan, industri pangan, dan farmasi. Bab ini akan membahas secara komprehensif proses sintesis, struktur kimia, serta peran fisiologis dari glikosida, laktosa, dan glikoprotein, disertai tinjauan aplikasi dan relevansinya dalam kehidupan sehari-hari.

B. Sintesis Glikosida

1. Struktur Kimia Glikosida

Glikosida adalah molekul yang terdiri dari dua bagian utama: bagian gula (glikon) dan bagian non-gula (aglikon), yang dihubungkan melalui ikatan glikosidik. Komponen gula biasanya berupa monosakarida seperti glukosa, sedangkan aglikon dapat berupa berbagai struktur kimia, termasuk senyawa aromatik, alkohol, atau bahkan makromolekul kompleks.

Struktur umum glikosida dapat digambarkan sebagai berikut:

Glikon-X-Aglikon

di mana "X" adalah atom yang membentuk ikatan glikosidik. Atom ini dapat berupa:

- a. Oksigen (O-glikosida)
- b. Nitrogen (N-glikosida)
- c. Sulfur (S-glikosida)
- d. Karbon (C-glikosida)

Ciri-Ciri Utama

- a. **Glikon (Bagian Gula):** Biasanya berupa cincin heksosa atau pentosa, seperti glukosa atau ramnosa, dalam bentuk piranosa (cincin 6 anggota) atau furanosa (cincin 5 anggota).
- b. **Aglikon (Bagian Non-Gula):** Dapat berupa molekul sederhana (misalnya fenol, alkohol, steroid, asam lemak) atau struktur yang lebih kompleks.
- c. **Ikatan Glikosidik:** Biasanya terbentuk pada karbon anomerik dari gula, yang terhubung ke gugus hidroksil, amino, tiol, atau karbon dari aglikon.

Contoh: Salah satu contoh glikosida adalah asam lemak glikosida yang diisolasi dari jamur laut, yaitu R-3-hidroksiundekanoat metilester-3-O- α -L-ramnopiranosida, di mana gula ramnosa terhubung melalui atom oksigen ke aglikon (metil ester asam lemak) (Palasz dkk., 2019; Zeng dkk., 2012).

Tabel 9.1 Jenis-Jenis Glikosida

Jenis	Atom Penghubung	Contoh/Keterangan
O-glikosida	Oksigen	Paling umum di alam; misal glikosida flavonoid
N-glikosida	Nitrogen	Ditemukan pada nukleosida (komponen RNA/DNA)

Jenis	Atom Penghubung	Contoh/Keterangan
S-glikosida	Sulfur	Ditemukan pada beberapa produk alam
C-glikosida	Karbon	Lebih stabil; ditemukan pada beberapa metabolit tumbuhan

Variasi Struktur

- Bagian gula bisa berupa satu unit atau oligosakarida (beberapa unit gula).
- Aglikon dapat berupa struktur linier, siklik, atau makrosiklik, seperti pada resin glikosida dan produk alam lainnya.

Singkatnya, glikosida dicirikan oleh adanya bagian gula yang terikat secara kovalen pada aglikon non-gula, dengan keragaman struktur yang berasal dari variasi baik pada gula, aglikon, maupun jenis ikatan glikosidiknya (Ati dkk., 2017; Liu., 2022).

2. Sintesis Glikosida

Sintesis glikosida merupakan topik sentral dalam kimia karbohidrat dan bioteknologi, dengan aplikasi mulai dari bidang farmasi hingga material berkelanjutan. Terdapat dua pendekatan utama: sintesis kimia dan sintesis enzimatis (biokatalitik).

Sintesis Kimia:

- Glikosilasi Kimia Tradisional:** Sintesis kimia glikosida umumnya melibatkan aktivasi donor glikosil (seperti glikosil halida atau triklorasetimidat) dan reaksinya dengan molekul akseptor yang mengandung gugus nukleofilik (biasanya alkohol, amina, atau tiol). Proses ini sering memerlukan beberapa tahap perlindungan dan deproteksi untuk memastikan selektivitas dan menghindari reaksi samping.
- Sintesis C-Glikosida:** Kemajuan terbaru mencakup penggunaan metode radikal dan katalis logam transisi, seperti desulfurisasi glikosil tiol yang dipromosikan

cahaya tampak dan reaksi kopling yang dikatalisis nikel, untuk membentuk ikatan C-glikosidik secara langsung dalam kondisi ringan. Olefinasi Zweifel juga merupakan strategi elegan untuk mensintesis C-glikosida tak jenuh dari turunan glikal.

Sintesis Enzimatik

- 1) Glikosiltransferase:** Enzim ini mengkatalisis transfer gugus gula dari donor teraktivasi (seperti UDP-glukosa) ke akseptor spesifik, memungkinkan pembentukan ikatan glikosidik secara regio- dan stereospesifik. Enzim ini sangat efisien namun kadang terbatas oleh ketersediaan dan biaya donor nukleotida-gula yang dibutuhkan.
 - 2) Glikosidase dan Glikosintase:** Glikosidase dapat direkayasa (glikosintase) untuk mempromosikan pembentukan ikatan glikosidik alih-alih hidrolisis, sehingga memungkinkan sintesis glikosida kompleks tanpa perlu banyak strategi perlindungan. Enzim ini sangat berguna untuk pembuatan O-, N-, S-, bahkan C-glikosida yang langka.
- c. **Fosforilase:** Glikosida fosforilase adalah kelas enzim lain yang dapat mengkatalisis pembentukan ikatan glikosidik, sering digunakan untuk sintesis oligosakarida dan polisakarida dalam skala industri.

Sintesis Kemo-Enzimatik

Menggabungkan metode kimia dan enzimatik (sintesis kemo-enzimatik) memungkinkan perakitan glikosida dan glikokonjugat kompleks secara efisien, memanfaatkan keunggulan kedua pendekatan untuk hasil, selektivitas, dan skala produksi yang lebih baik (Galan dkk., 2023; Shoda., 2017; Ati dkk., 2017).

C. Sintesis Laktosa

Laktosa adalah disakarida yang terdiri dari satu molekul glukosa dan satu molekul galaktosa, dan dikenal sebagai gula utama dalam susu mamalia. Sintesis laktosa berlangsung di aparatus Golgi sel pada mamalia, terutama selama masa laktasi.

1. Bahan Baku dan Proses Biokimia

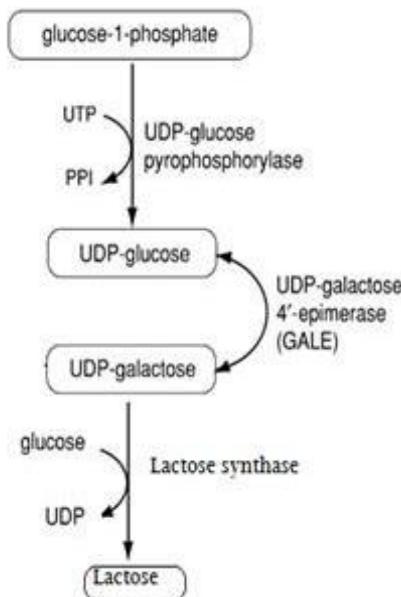
- a. Glukosa merupakan bahan utama sintesis laktosa. Sebagian besar glukosa yang digunakan untuk sintesis laktosa berasal dari darah, dan pada sapi atau kambing, sekitar 60-70% glukosa yang masuk ke galaktosit digunakan untuk membentuk laktosa.
- b. Galaktosa yang diperlukan juga berasal dari glukosa melalui proses epimerisasi, di mana UDP-glukosa diubah menjadi UDP-galaktosa.
- c. Proses sintesis laktosa melibatkan reaksi kondensasi antara glukosa dan galaktosa, yang dikatalisis oleh enzim laktosa sintase.

2. Enzim dan Regulasi

- a. Enzim utama yang mengkatalisis sintesis laktosa adalah laktosa sintase, yang terdiri dari dua subunit: galaktosil transferase (subunit katalitik) dan α -laktoalbumin (subunit modulator).
- b. α -laktoalbumin meningkatkan spesifitas galaktosil transferase sehingga galaktosa dapat ditransfer ke glukosa untuk membentuk laktosa. Alfa-laktoalbumin adalah protein pengatur utama selama awal masa laktasi (laktogenesis), meningkatkan produksi laktosa dengan mengubah aktivitas galaktosiltransferase.
- c. Produksi α -laktoalbumin diatur oleh hormon prolaktin, yang meningkat setelah melahirkan dan merangsang pembentukan kompleks enzim laktosa sintase.
- d. Ketersediaan substrat (glukosa dan UDP-galaktosa), aktivitas galaktosiltransferase, serta faktor seperti ion kalsium dan kondisi membran Golgi dapat mempengaruhi laju sintesis laktosa.

3. Reaksi Kimia

Reaksi utama sintesis laktosa dapat dirangkum sebagai berikut:



Gambar 9.1 Jalur Biosintesis Laktosa

Gambar 9.1 tersebut menunjukkan jalur biosintesis laktosa yang dimulai dari glukosa-1-fosfat. Pada tahap pertama, glukosa-1-fosfat bereaksi dengan UTP membentuk UDP-glukosa dan pirofosfat (PPi) melalui katalisis enzim UDP-glukosa pirofosforilase. Selanjutnya, UDP-glukosa diubah menjadi UDP-galaktosa oleh enzim UDP-galaktosa 4-epimerase (GALE). Setelah itu, UDP-galaktosa bereaksi dengan glukosa bebas dalam reaksi yang dikatalisis oleh enzim laktosa sintase, menghasilkan laktosa dan UDP. Jalur ini menggambarkan proses pembentukan laktosa yang terjadi di dalam tubuh, khususnya pada kelenjar susu mamalia. UDP-galaktosa bertindak sebagai donor galaktosa, sedangkan glukosa sebagai akseptor (Kuhn dkk., 1980).

4. Fungsi Fisiologis

- Sintesis laktosa sangat penting untuk menentukan volume susu karena laktosa berperan besar dalam mengatur tekanan osmotik di alveolus kelenjar susu, sehingga menarik air ke dalam susu dan menentukan jumlah cairan susu yang dihasilkan.
- Laktosa juga berperan sebagai sumber energi utama bagi bayi mamalia dan membantu penyerapan kalsium dan fosfor di usus.

5. Faktor Pengatur

- Sintesis laktosa sangat dipengaruhi oleh kadar glukosa darah, hormon insulin, dan ketersediaan subunit enzim (α -laktoalbúmina dan galaktosil transferase).
- Kekurangan glukosa akan membatasi produksi laktosa dan secara tidak langsung menurunkan volume susu yang dihasilkan.

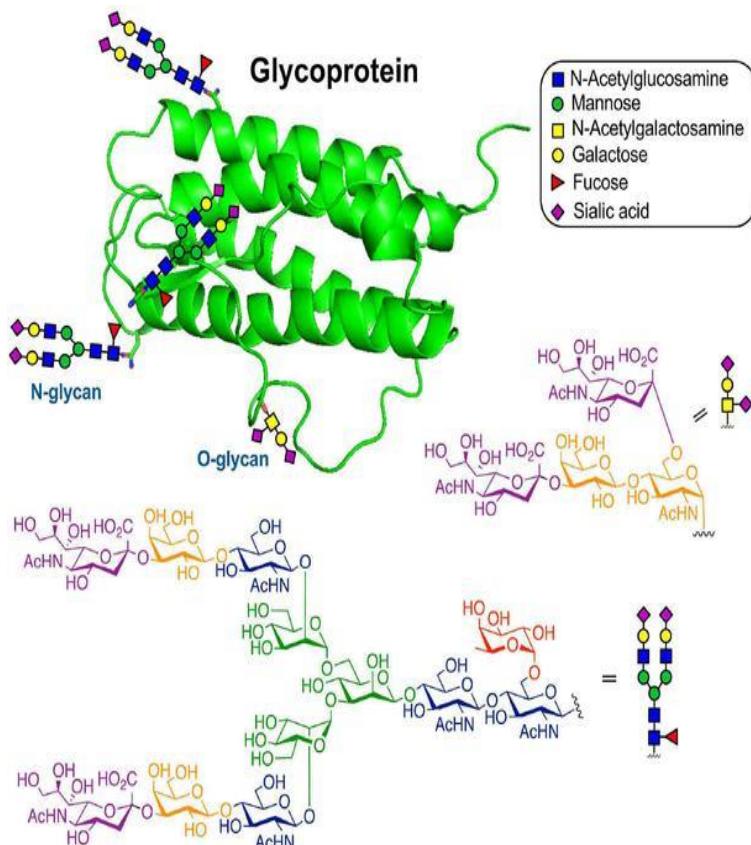
Tabel 9.2 Perbandingan Komponen Sintesis Laktosa

Komponen	Peran dalam Sintesis Laktosa
Glukosa	Substrat utama, sumber glukosa dan galaktosa
UDP-galaktosa	Donor galaktosa
Laktosa sintase	Enzim katalisator utama
α -laktoalbúmina	Subunit regulator enzim, dikontrol prolaktin
Galaktosil transferase	Subunit katalitik enzim
Prolaktin	Hormon pengatur produksi α -laktoalbúmina

D. Sintesis Glikoprotein

Sintesis glikoprotein merupakan salah satu modifikasi pasca-translasional yang paling penting dan kompleks dalam biologi sel, melibatkan penambahan oligosakarida pada protein dalam sistem endomembran eukariota. Proses ini terjadi melalui dua jalur utama yaitu N-linked dan O-linked glycosylation, yang dimulai di retikulum endoplasma (RE) dan dilanjutkan di

aparatus Golgi dengan melibatkan ratusan enzim glikosiltransferase dan glikosidase. Penelitian terkini menunjukkan bahwa glikosilasi protein berperan krusial dalam pelipatan protein, kontrol kualitas, transportasi seluler, interaksi molekuler, dan respons imun, dengan implikasi yang signifikan dalam penyakit kongenital, kanker, dan pengembangan terapi protein.



Gambar 9.2 Struktur glikoprotein yang khas, EPO manusia. Diagram pita struktur tersier protein EPO manusia ditunjukkan dalam warna hijau. Ini berisi tiga situs glikosilasi terkait-N, N24, N38, dan N83, dan satu situs glikosilasi terkait-O, S126 (Li dkk., 2019).

1. Mekanisme Dasar N-Linked Glycosylation

Inisiasi di Retikulum Endoplasma : N-linked glycosylation dimulai secara ko-translasiional ketika protein ditranslokasi melalui retikulum endoplasma. Proses ini melibatkan transfer en bloc precursor oligosakarida yang terikat dolichol ke residu asparagin dalam sekuens konsensus (Asp-X-Ser/Thr/Cys), dimana X dapat berupa asam amino apapun kecuali prolin. Oligosakarida precursor yang digunakan adalah Glc3Man9GlcNAc2-PP-Dol, yang disintesis oleh sebagian besar eukariota sebagai substrat donor *in vivo* untuk glikosilasi terkait asparagin.

Dolichol berperan sebagai carrier lipid yang esensial dalam tahap awal N-linked protein glycosylation, yang dirakit di retikulum endoplasma dari semua sel eukariota. Kebutuhan dolichol fosfat untuk biosintesis glikoprotein telah ditetapkan dan terbukti bahwa dolichol hadir sebagai campuran dari empat atau lebih panjang rantai yang berbeda, dengan satu atau dua panjang rantai yang mendominasi. Pada ragi *Saccharomyces cerevisiae*, ukuran dolichol berkisar dari 14 hingga 18 unit isoprena yang berulang.

Pemrosesan Oligosakarida : Setelah transfer oligosakarida ke protein, terjadi pemrosesan yang kompleks melibatkan trimming mannose yang dimediasi glikosidase dan penambahan monosakkarida melalui glikosiltransferase. Pemrosesan ini menghasilkan N-glikan yang diklasifikasikan sebagai oligomannose (lima hingga sembilan mannose), hybrid (setidaknya satu N-asetilglukosamin), atau complex glycans. Bentuk mature dari dolichol-linked oligosaccharide (DLO) mengandung tetradeka oligosakarida yang terdiri dari tiga glukosa (Glc), sembilan mannose (Man), dan dua N-asetilglukosamin (GlcNAc).

2. Pemrosesan di Aparatus Golgi

Koordinasi Enzim Glikosilasi: Glikosilasi glikoprotein di Golgi melibatkan aksi terkoordinasi dari ratusan glikosiltransferase dan glikosidase, yang dipertahankan pada lokasi yang tepat melalui trafficking vesikular retrograde antara cisternae Golgi. N-linked glycosylation yang dimulai di RE dilanjutkan dengan pemrosesan glikan selama transport melalui Golgi. Interaksi antara trimming mannose yang dimediasi glikosidase dan penambahan monosakkarida melalui glikosiltransferase dalam Golgi menghasilkan diversitas struktural yang signifikan.

Sistem pemrosesan ini menghasilkan jaringan reaksi dimana sejumlah kecil enzim relatif menghasilkan sejumlah besar N-glikan sebagai intermediate reaksi dan produk terminal. Multiple glikan muncul pada molekul glikoprotein dan menghasilkan produk yang heterogen, sehingga kontrol distribusi glikan menjadi kritis untuk kontrol kualitas produk.

Modeling dan Homeostasis: Penelitian terkini menggunakan stochastic modeling dengan Bayesian fitting telah mengungkap wawasan biologis penting tentang mesin glikosilasi dalam keadaan seluler yang berubah. Model ini dapat memberikan informasi detail tentang jalur biosintesis yang berubah, dengan potensi untuk memajukan pengobatan penyakit terkait glikosilasi dan glyco-engineering sel. Validasi eksperimental menunjukkan perubahan dalam enzim pengubah N-linked glycan pada sel dengan sorting enzim intra-Golgi yang terganggu dan aktivitas glycan-branching yang diprediksi selama osteogenesis.

3. O-Linked Glycosylation dan Variasi Struktural

Mekanisme O-Linked Glycosylation: Modifikasi glikan yang dominan pada protein dimulai dengan penambahan monosakkarida GalNAc pada gugus hidroksil residu serin atau treonin, yang dikenal sebagai O-glycosylation. Berbeda dengan N-linked glycosylation yang

terjadi ko-translasional, O-linked glycosylation dapat terjadi pasca-translasional dan menunjukkan pola yang sangat heterogen. Pada protein dinding sel seperti arabinogalactan proteins (AGPs), rantai O-glikan sangat heterogen yang terdiri dari rantai oligo-arabinosida pendek dari tiga hingga empat residu, dan backbone galaktan β -1,3-linked yang lebih besar dengan rantai samping β -1,6-linked.

Kompleksitas Struktural: Baik O-glikoprotein dan N-glikoprotein dinding sel adalah dua jenis glico molekul yang glikannya strukturally kompleks. Keduanya dirakit dan dimodifikasi **dalam** sistem endomembran, yaitu retikulum endoplasma (RE) dan aparatus Golgi, sebelum transportasi ke lokasi akhir mereka di dalam atau di luar sel. Heterogenitas struktural ini memungkinkan diversitas fungsional yang luas namun juga memberikan tantangan dalam karakterisasi dan aplikasi terapeutik.

4. Kontrol Kualitas dan Fungsi Seluler

Peran dalam Pelipatan Protein : N-glikosilasi merupakan proses esensial yang berperan sebagai beacon penting dalam pelipatan protein dan degradasi terkait RE. N-glikosilasi meningkatkan repertoar struktural protein karena penambahan N-glukan pada protein akan berfungsi sebagai basis untuk penambahan gula lebih lanjut di aparatus Golgi, sehingga struktur tiga dimensi yang kompleks dapat dibangun. Proses ini dimediasi oleh OST (oligosaccharyltransferase) yang residen di RE.

Lokalisasi dan Transportasi : Glikosilasi protein yang tepat sangat krusial untuk fisiologi kardiomiosit normal, dimana glikosilasi aberrant dapat mengubah lokalisasi protein, struktur, interaksi obat, dan fungsi seluler. Penelitian pada pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes menunjukkan bahwa alternative splicing menghasilkan perubahan situs glikosilasi dalam sekuens protein, yang menunjukkan perlunya definisi tepat dari peristiwa glikosilasi protein yang mungkin memiliki dampak kritis

pada fungsi dan keadaan maturasi (Zhuang dkk., 2023 ; Li dkk., 2019 ; Gamblin dkk., 2009).

DAFTAR PUSTAKA

- Ati, J., Lafite, P., & Daniellou, R. (2017) Enzymatic synthesis of glycosides: From natural O- and N-glycosides to rare C- and S-glycosides. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 13, 1857–1865. <https://doi.org/10.3762/bjoc.13.180>.
- Cheng, S., Metzger, L. E., & Martínez-Monteagudo, S. I. (2020) One-pot synthesis of sweetening syrup from lactose. *Scientific Reports*, 10(1), 2730. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59704-x>.
- Enteshari, M., & Martínez-Monteagudo, S. I. (2020) One-pot synthesis of lactose derivatives from whey permeate. *Foods*, 9(6), 784. <https://doi.org/10.3390/foods9060784>.
- Galan, M. C., Kulkarni, S. S., & Bennett, C. S. (2023) Editorial: Recent advances in carbohydrate chemical and enzymatic syntheses. *Frontiers in Chemistry*, 11, 1144042. <https://doi.org/10.3389/fchem.2023.1144042>.
- Gamblin, D. P., Scanlan, E. M., & Davis, B. G. (2009) Chemical glycobiology. *Chemical Reviews*, 109(1), 131–163. <https://doi.org/10.1021/cr078291i>.
- Hayes, M. R., & Pietruszka, J. (2017) Synthesis of glycosides by glycosynthases. *Molecules*, 22(9), 1434. <https://doi.org/10.3390/molecules22091434>.
- Kuhn, N. J., Carrick, D. T., & Wilde, C. J. (1980) Lactose synthesis: The possibilities of regulation. *Journal of Dairy Science*, 63(2), 328–336. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(80\)82934-1](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(80)82934-1).
- Li, Y., Tran, A. H., Danishefsky, S. J., & Tan, Z. (2019) Chemical biology of glycoproteins: From chemical synthesis to biological impact. *Methods in Enzymology*, 621, 213–229. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2019.02.030>.

- Liu, C. F. (2022) Recent advances on natural aryl-C-glycoside scaffolds: Structure, bioactivities, and synthesis—A comprehensive review. *Molecules*, 27(21), 7439. <https://doi.org/10.3390/molecules27217439>.
- Palasz, A., Cież, D., Trzewik, B., Miszczak, K., Tynor, G., & Bazan, B. (2019) In the search of glycoside-based molecules as antidiabetic agents. *Topics in Current Chemistry (Cham)*, 377(4), 19. <https://doi.org/10.1007/s41061-019-0243-6>.
- Shoda, S. I. (2017) Development of chemical and chemo-enzymatic glycosylations. *Proceedings of the Japan Academy, Series B, Physical and Biological Sciences*, 93(3), 125–145. <https://doi.org/10.2183/pjab.93.008>.
- Zeng, Y. B., Wang, H., Zuo, W. J., Zheng, B., Yang, T., Dai, H. F., & Mei, W. L. (2012) A fatty acid glycoside from a marine-derived fungus isolated from mangrove plant *Scyphiphora hydrophyllacea*. *Marine Drugs*, 10(3), 598–603. <https://doi.org/10.3390/MD10030598>.
- Zhuang, H., Hao, H., Qiu, Y., Gan, J., & Li, T. (2023) Recent advances in glycopeptide and glycoprotein synthesis: A refined synthetic probe towards the biological world. *Chinese Journal of Chemistry*, 41(16), 2010–2024. <https://doi.org/10.1002/cjoc.202300035>

BAB

10

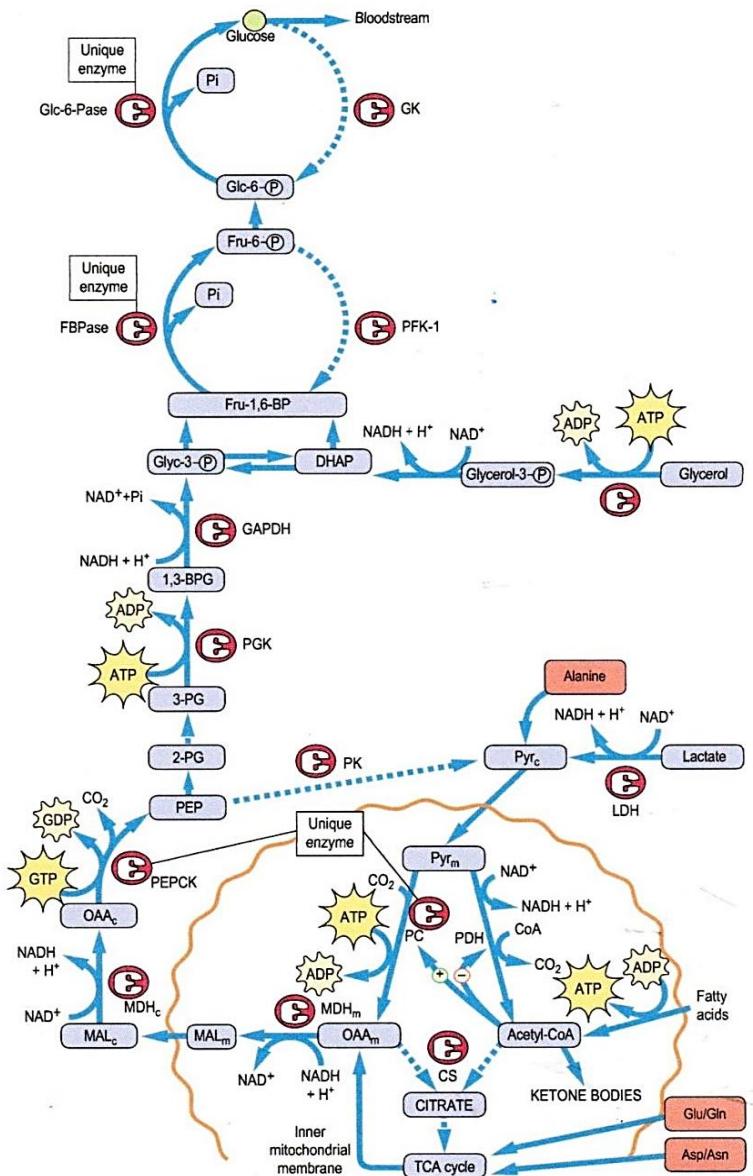
GLUKONEOGENESIS DAN AMBANG GLUKOSA DARAH

Wiwin Aprianie, S.Pd., M.Si.

A. Glukoneogenesis

Glukoneogenesis adalah salah satu dari dua jalur metabolismik utama yang berperan penting dalam mempertahankan kadar glukosa darah tetap stabil, terutama untuk mencegah terjadinya hipoglikemia. Glukoneogenesis mengacu pada sekelompok reaksi metabolismik yang berlangsung di sitosol dan mitokondria untuk mempertahankan kadar glukosa darah tetap konstan selama keadaan puasa dan/atau kelaparan (Zhang et al., 2019). Sekitar 25% dari produksi glukosa di hati selama puasa berasal dari glukoneogenesis, yang membantu menyediakan pasokan glukosa tetap stabil ke otak. Selama puasa yang lama, ginjal juga mensintesis sejumlah besar glukosa dari asam amino dan prekursor lainnya. Glukoneogenesis menjaga kadar gula darah hingga 36 jam setelah asupan makanan.

Glukoneogenesis atau "pembentukan gula baru" merupakan jalur metabolisme yang menghasilkan pembentukan glukosa dari substrat karbon non-karbohidrat, seperti piruvat, laktat, gliserol, asam amino glukogenik, dan propionat (Devlin, 2010). Hati merupakan organ glukoneogenik yang berperan penting dalam mempertahankan homeostasis glukosa, karena merupakan organ utama untuk penyimpanan glukosa dalam bentuk glikogen, serta produksi glukosa endogen melalui glikogenolisis dan glukoneogenesis.



Gambar 10.1 Skema enzim dan metabolit utama yang terlibat dalam regulasi gluconeogenesis. Garis padat: aktif selama gluconeogenesis. Garis putus-putus: tidak aktif selama gluconeogenesis
 (Baynes and Dominiczak, 2019)

Selama periode puasa jangka pendek, hati memproduksi dan melepaskan glukosa terutama melalui glikogenolisis. Seiring dengan periode kelaparan berkepanjangan, cadangan glikogen tubuh akan habis, sehingga glukoneogenesis yaitu sintesis glukosa de novo dari prekursor non-karbohidrat yang tersedia menjadi jalur utama dalam mempertahankan kadar glukosa darah. Namun, peningkatan laju glukoneogenesis hati yang tidak normal berkontribusi terhadap hiperglikemia pada diabetes tipe I dan II, dan hipoglikemia menyebabkan disfungsi otak.

Proses glukoneogenesis melibatkan sejumlah enzim yang berperan dalam glikolisis; namun, jalur ini bukan sekadar kebalikan langsung dari proses glikolisis karena terdapat tiga tahap reaksi dalam glikolisis yang bersifat irreversibel, yaitu enzim glukokinase, fosfofruktokinase, dan piruvat kinase. Glukoneogenesis memiliki tiga fungsi tambahan, antara lain:

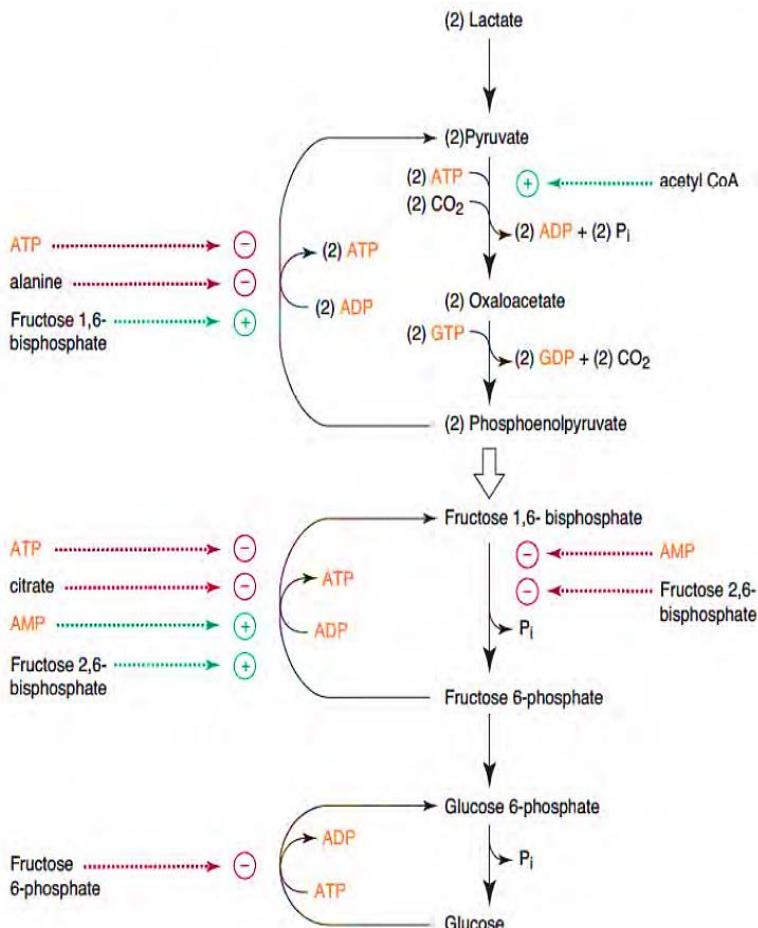
1. Pengendalian keseimbangan asam basa
2. Pemeliharaan keseimbangan asam amino
3. Penyediaan prekursor biosintesis (Rao, 2019).

B. Pengendalian Jalur Glukoneogenesis

Regulasi glukoneogenesis melibatkan berbagai mekanisme yang kompleks dan diatur oleh produksi dan pelepasan prekursor serta aktivasi dan inaktivasi enzim-enzim utama. Pengaturan pada glukoneogenesis berfungsi untuk menyesuaikan jalur glukoneogenesis dengan keadaan fisiologis tubuh, baik dalam kondisi berpuasa, makan, atau stres metabolismik. Beberapa faktor berkontribusi terhadap regulasi substrat, enzim, dan reaksi yang terlibat dalam glukoneogenesis, termasuk:

1. Glukagon mengatur glukoneogenesis melalui perubahan pada regulator alosterik (mengurangi kadar fruktosa-2,6 bifosfat), modifikasi kovalen aktivitas enzim (fosforilasi piruvat kinase menyebabkan inaktivitasnya), dan induksi ekspresi gen enzim (glukagon melalui elemen respons CRE meningkatkan ekspresi PEPCK (Zhang et al., 2019)

2. Asetil CoA mengaktifkan piruvat karboksilase secara alosterik (Adina-Zada et al., 2012)
3. Ketersediaan substrat dapat meningkatkan atau menurunkan laju glukoneogenesis
4. AMP menghambat fruktosa-1,6 bisphosphatase secara alosterik (Timson, 2019)



Gambar 10.2 Fitur regulasi alosterik penting dari glukoneogenesis

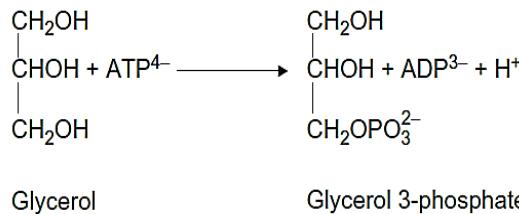
Glukoneogenesis adalah proses yang membutuhkan banyak energi dan memerlukan molekul berenergi tinggi, sehingga dalam keberlangsungannya ditentukan oleh rendahnya rasio ADP terhadap ATP (Acta et al., 1983). Pada fase

antar waktu makan atau awal puasa, ketika sel telah menghasilkan kadar ATP yang cukup melalui siklus TCA, peningkatan kadar ATP menghambat beberapa enzim siklus TCA yang sangat diatur seperti sitrat sintase, isositrat dehidrogenase, a-ketoglutarat dehidrogenase. Asetil-CoA adalah indikator aktivitas metabolisme sel dan berfungsi sebagai pengatur glukoneogenesis pada tingkat lokal. Kadar asetil-CoA kembali naik dan mengaktifkan piruvat karboksilase secara alosterik. Hal ini mencegah terjadinya glukoneogenesis dan siklus TCA secara bersamaan di dalam sel (Martínez-Reyes and Chandel, 2020).

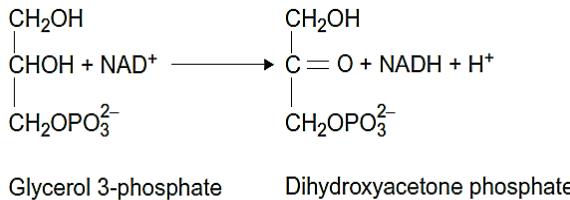
C. Prekursor Glukoneogenik

Prekursor glukoneogenik adalah senyawa non-karbohidrat yang dapat dikonversi menjadi glukosa melalui jalur glukoneogenesis. Beberapa prekursor penting yang mendukung jalannya glukoneogenesis meliputi:

1. Laktat, produk akhir metabolisme glukosa anaerobik, diproduksi oleh sebagian besar jaringan tubuh, terutama kulit, otot, eritrosit, otak, dan mukosa usus.
2. Alanin, yang berasal dari protein otot dan juga disintesis di usus halus, secara kuantitatif merupakan substrat asam amino terpenting untuk glukoneogenesis. Alanin diubah menjadi piruvat oleh alanin aminotransferase. Asam amino diklasifikasikan sebagai ketogenik, glukogenik, atau glukogenik/ketogenik tergantung pada kontribusinya dalam meningkatkan kadar glukosa atau konsentrasi plasma badan keton pada keadaan kelaparan. Titik masuk asam amino ke jalur glukoneogenesis ditunjukkan pada Gambar 10.3.
3. Gliserol merupakan prekursor glukoneogenik yang lebih tereduksi dibandingkan dengan substrat lainnya, dan terutama berasal dari pemecahan triasilgliserol di jaringan adiposa. Di hati dan ginjal, gliserol dikonversi menjadi gliserol 3-fosfat melalui katalisis enzim gliserol kinase.

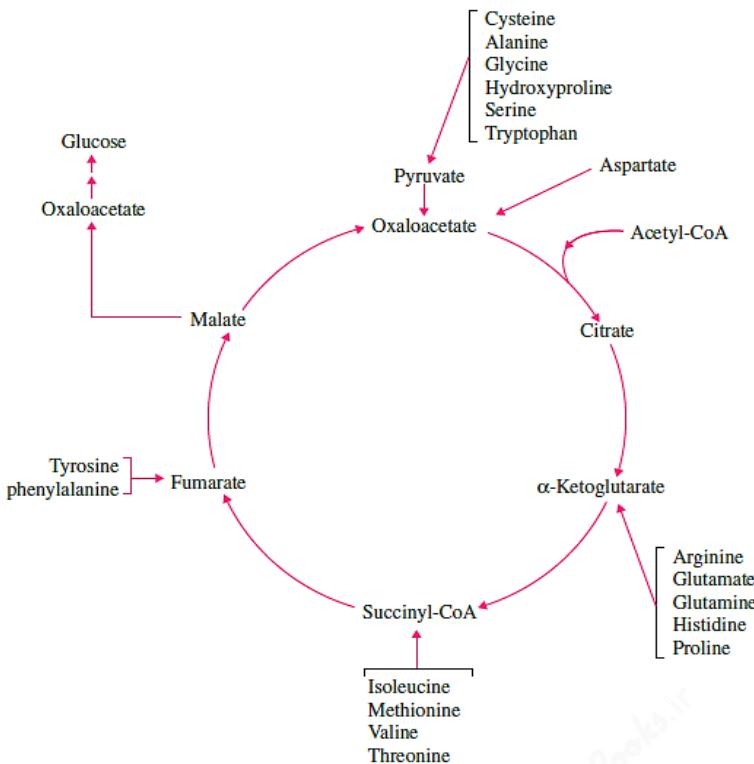


Gliserol 3-fosfat dioksidasi menjadi dihidroksiaseton fosfat oleh gliserol-3-fosfat dehidrogenase:



Dihidroksiaseton fosfat merupakan titik masuk gliserol ke dalam glukoneogenesis. Pada jaringan adiposa, gliserol tidak dapat dimetabolisme karena tidak mengandung gliserol kinase, sehingga gliserol 3-fosfat yang diperlukan untuk sintesis triasilgliserol diperoleh dari glukosa. Selama puasa pada orang dewasa yang sedang beristirahat, sekitar 210 mM gliserol dilepaskan per hari, yang sebagian besar diubah menjadi glukosa di hati. Selama stres atau olahraga, pelepasan gliserol mengalami peningkatan.

4. Propionat bukanlah prekursor glukoneogenik yang signifikan secara kuantitatif pada manusia, tetapi merupakan sumber utama glukosa pada ruminansia. Propionat memasuki glukoneogenesis melalui siklus TCA setelah diubah menjadi suksinil-CoA.

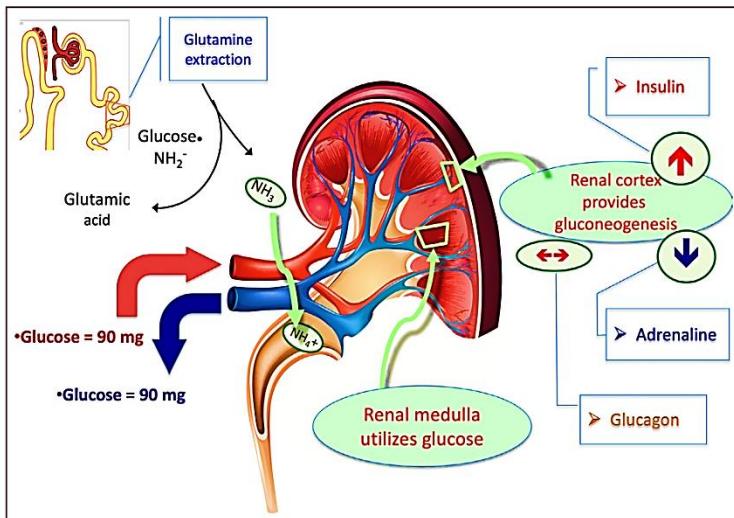
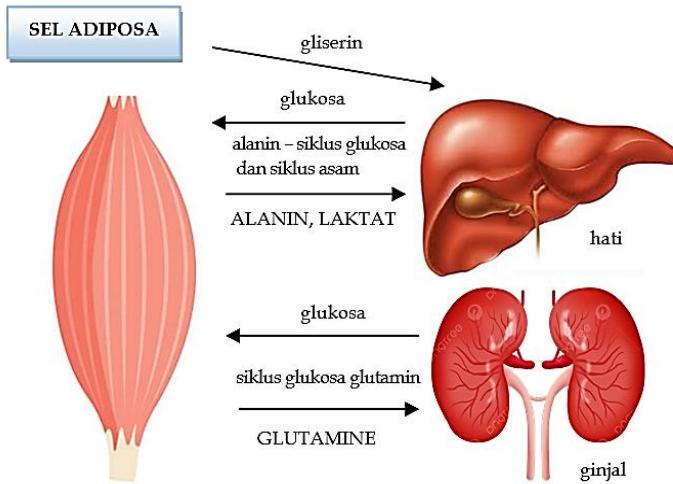


Gambar 10.3 Titik masuk asam amino ke dalam jalur glukoneogenesis

(Bhagavan and Ha Chung, 2016)

D. Ambang Glukosa Darah

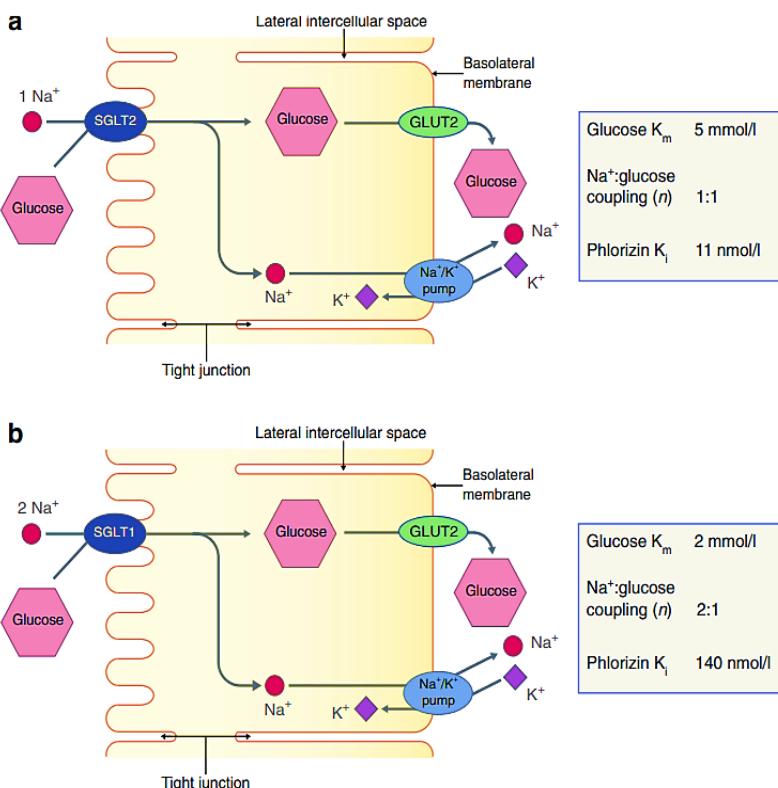
Ambang glukosa darah adalah konsentrasi glukosa plasma tertentu, di mana ginjal mulai tidak mampu mereabsorpsi seluruh glukosa yang tersaring melalui glomerulus, sehingga sebagian glukosa diekskresikan melalui urin. Proses ini dikenal sebagai glukosuria, dan merupakan salah satu indikator awal terjadinya gangguan metabolismik, terutama hiperglikemia. Pada individu dengan fungsi ginjal normal, ambang glukosa darah biasanya berada pada kisaran 160–180 mg/dL.



Gambar 10.4 Produksi glukosa dalam proses glukoneogenesis di hati (siklus alanin-glukosa dan siklus asam laktat) dan di ginjal (siklus glukosa-glutamin)
 (Gronda et al., 2020)

Selain berperan dalam ekskresi glukosa, ginjal memiliki kontribusi besar dalam mempertahankan homeostasis metabolismik tubuh. Pada kondisi fisiologis dan patologis, ginjal ikut berperan

dalam menjaga homeostasis metabolismik tubuh. Hal ini disebabkan ginjal terlibat dalam proses glikolisis dan glukoneogenesis, serta dua fungsi yang sangat penting yaitu penyaringan glukosa di glomerulus, dan penyerapannya kembali di tubulus. Glukoneogenesis di ginjal terutama bergantung pada ketersediaan glutamin sebagai substrat utamanya. Proses sintesis glukosa terjadi dalam siklus glukosa-glutamin. Gambar 10.4 mengilustrasikan produksi glukosa di hati dan ginjal (Dudek *et al.*, 2020).



Gambar 10.5 Reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal. (a) Sel epitel segmen S1 dan S2 tubulus proksimal mengekspresikan SGLT2 pada membran apikal dan GLUT2 pada membran basolateral. (b) Sel epitel segmen S3 mengekspresikan SGLT1 pada membran apikal dan GLUT2 pada membran basolateral (Ghezzi *et al.*, 2018)

Setelah berpuasa semalaman, proses glukoneogenesis di ginjal menghasilkan 20%-25% glukosa yang dilepaskan. Pada periode pasca makan, glukoneogenesis ginjal meningkat dan menghasilkan sekitar 60% glukosa endogen yang dilepaskan. Glukosa ini diserap kembali ke dalam sirkulasi. Faktor yang berperan penting dalam proses-proses tersebut mencakup hormon-hormon utama seperti insulin dan katekolamin, enzim dan transporter glukosa. Proses gluconeogenesis melibatkan piruvat karboksilase, fosfoenolpiruvat karboksikinase, fruktosa-1,6-bisfosfatase, dan glukosa-6-fosfatase, yang merupakan enzim-enzim yang terletak terutama di dalam sel-sel korteks ginjal.

Proses reabsorpsi glukosa di ginjal dimediasi oleh kotransporter natrium-glukosa (SGLT1 dan SGLT2) yang terletak di segmen S1 dan S3 tubulus proksimal. Sebagian besar reabsorpsi glukosa ginjal, dimediasi oleh kotransporter SGLT2. Mekanisme utama yang melibatkan ginjal dalam menjaga homeostasis glukosa adalah glukoneogenesis, konsumsi glukosa ginjal, dan reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal. Reabsorpsi glukosa dari filtrat glomerulus oleh SGLT2 dan SGLT1 di berbagai segmen tubulus proksimal diilustrasikan pada Gambar 10.5.

Mekanisme reabsorpsi glukosa terjadi di tubulus proksimal ginjal melalui transport aktif menggunakan SGLT2. Transporter ini memiliki kapasitas maksimal untuk menyerap kembali glukosa dari filtrat glomerulus. Jika kadar glukosa dalam darah melebihi kapasitas kerja transporter tersebut, maka kelebihan glukosa akan tetap berada dalam tubulus dan dikeluarkan melalui urin. Hal ini tidak hanya mencerminkan tingginya kadar glukosa darah, tetapi juga menjadi tanda awal gangguan dalam regulasi homeostasis glukosa.

Pada kondisi diabetes, ekspresi dan fungsi SGLT2 mengalami peningkatan, yang menyebabkan peningkatan reabsorpsi glukosa di ginjal dan memperparah kondisi hiperglikemia. Kadar glukosa plasma yang tinggi secara kronis dapat mengganggu fungsi sel β pankreas dan menurunkan

sensitivitas terhadap insulin, sehingga memperburuk ketidakseimbangan homeostasis glukosa. Pemblokiran co-transporter SGLT mengurangi reabsorpsi glukosa dan meningkatkan ekskresi glukosa ginjal (Girard J, 2017).

DAFTAR PUSTAKA

- Acta, B. *et al.* (1983) 'The Role pf ATP/ADP Ratio in The Control of Hepatic Gluconeogenesis During The Early Neonatal Period', *Biochimica et Biophysica Acta*, 759, pp. 292–295.
- Adina-Zada, A., Zeczycki, T.N. and Attwood, P. V. (2012) 'Regulation of The Structure and Activity of Pyruvate Carboxylase by Acetyl CoA', *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 519(2), pp. 118–130. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2011.11.015>.
- Baynes, J.W. and Dominiczak, M.H. (2019) *Medical Biochemistry Fifth Edition*. Glasgow, Scotland, UK: Elsevier.
- Bhagavan, N. V., & Ha, C.-E. (2015). Essentials of Medical Biochemistry With Clinical Cases, Second Edition. San Diego: Elsevier.
- Devlin, T.M. (2010) *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*. Department of Biochemisrty and Molecular Biology, College of Medicine, Drexel University.
- Dudek A, Chwalba A, and Ottto-Buczkowska, E. (2020) 'Glucose Homeostasis - What Role does the Human Kidney Play?', *Annals of Clinical Cases*, p. 1002.
- Ghezzi, C., Loo, D.D.F. and Wright, E.M. (2018) 'Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2', *Diabetologia*, 61(10), pp. 2087–2097. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4656-5>.
- Gronda, E. *et al.* (2020) 'Glucose Metabolism in The Kidney: Neurohormonal Activation and Heart Failure Development', *Journal of the American Heart Association*, 9(23), pp. 1–11. Available at: <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018889>.
- Ha, N.V.B. and C.-E. (2016) *Essentials of Medical Biochemistry With Clinical Cases Second Edition*.

Martínez-Reyes, I. and Chandel, N.S. (2020) 'Mitochondrial TCA Cycle Metabolites Control Physiology and Disease', *Nature Communications*, 11(1), pp. 1-11. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13668-3>.

Rao, N.M. (2019) *Medical Biochemistry*. New Dehli: New Age International Publishers

Timson, David, J. (2019) 'Fructose 1 , 6- bis phosphatase : Getting The Message Across', *Bioscience Reports*, pp. 1-5.

Zhang, X. *et al.* (2019) 'Unraveling the regulation of hepatic gluconeogenesis', *Frontiers in Endocrinology*, pp. 1-17. Available at: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00802>.

BAB

11

PROSES DAN REGULASI METABOLISME TRIGLISERIDA

Ns. Ririn Safitri, S.Kep., M.Biomed.

A. Pendahuluan

1. Latar Belakang Metabolisme Lipid

Lipid merupakan salah satu dari empat molekul biologis utama dalam tubuh manusia, bersama dengan karbohidrat, protein, dan asam nukleat. Lipid merupakan komponen penting dalam kehidupan di tingkat sel. Lipid terlibat dalam berbagai proses seperti menyimpan energi, berfungsi sebagai pembawa pesan kimiawi, membentuk membran sel, dan mengangkut vitamin yang larut dalam lemak (Lent-Schochet and Jialal, 2023).

Metabolisme lipid terdiri atas dua sumber utama yaitu jalur eksogen dan endogen. Lipid yang bersumber dari jalur eksogen, yaitu makanan yang dikonsumsi tubuh, dan lipid yang berasal dari sumber endogen, seperti lipid hasil sintesis dari hati. Lipid yang ditemukan dalam makanan dikemas sebagai *Chylomicrons* (kilomikron) di usus halus dan dibawa sebagai *Trygliserides* atau Trigliserida (TG) dalam inti hidrofobik molekul tersebut. Di dalam sel usus, asam lemak bebas atau *Free Fatty Acid* (FFA) bereaksi dengan gliserol untuk menghasilkan TG (Hartini and Febiola, 2018 ; Karp, 2009).

Makanan yang masuk didalam tubuh, terlebih dahulu akan diproses menjadi berbagai produk terutama glukosa, asam amino, serta *Fatty Acid* (FA) atau asam lemak dan gliserol, melalui pencernaan karbohidrat, protein dan lipid.

Lipid yang terkandung pada makanan terdiri atas TG, kolesterol, dan fosfolipid. TG adalah jenis lipid yang paling banyak ditemukan di dalam tubuh (Jim, 2013; Hartini and Febiola, 2018).

Molekul TG merupakan bentuk utama penyimpanan dan pengangkutan FA di dalam sel dan dalam plasma. TG disimpan dalam tetesan lipid di dalam jaringan lemak (jaringan adiposa) dan dapat dimobilisasi saat tubuh membutuhkan energi (Jaworski *et al.*, 2007).

FA juga terkumpul di hati melalui penyerapan hepatoseluler dari plasma, dan hati juga dapat mensintesis TG dari kelebihan kalori. FA hati dimobilisasi melalui oksidasi di dalam sel atau melalui sekresi ke dalam plasma darah (Alves-bezerra and Cohen, 2018; Wang *et al.*, 2012).

Proses diatas penting untuk menjaga homeostasis energi, terutama selama periode puasa atau aktivitas fisik yang berlebihan. Kondisi kelebihan gizi dapat mempengaruhi metabolisme FA hati, sehingga terjadi peningkatan TG dalam hepatosit. Orang dengan kadar TG yang tinggi memiliki resiko mengalami sindrom metabolik, risiko penyakit jantung, stroke, penyakit hati berlemak, obesitas dan diabetes (Siregar and Makmur, 2020; Salim, Wihandani and Dewi, 2021).

2. Peran Penting Trigliserida dalam Tubuh

TG merupakan lemak darah yang memiliki fungsi sebagai cadangan sumber energi tubuh, sebagai isolator dan pelindung tubuh. TG juga merupakan sumber FA dan pembentuk lipid di jaringan adiposa yang kaya akan energi. TG banyak tersimpan pada jaringan adiposa dan juga terdapat di jaringan otot, hati dan plasma darah (silverthorn *et al.*, 2013; White, Harrison and Mehlmann, 2018).

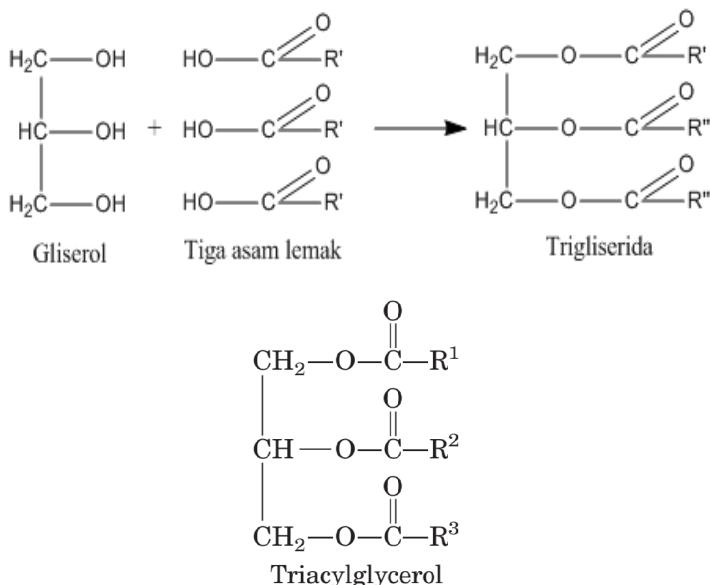
Saat tubuh kekurangan energi, TG dalam jaringan adiposa akan dihidrolisis dan terjadi pelepasan FFA yang kemudian digunakan sebagai sumber energi (Jim, 2013; Hartini and Febiola, 2018). FA berperan sebagai sumber

energi bagi sel maupun jaringan tubuh bahkan pada keadaan tersedianya glukosa (Siregar and Makmur, 2020).

B. Struktur dan Fungsi Trigliserida

1. Struktur Kimia Trigliserida

TG merupakan gabungan antara FA dan gliserol-3-fosfat. Setiap molekul TG mengandung tiga asam lemak rantai panjang yang diesterifikasi pada masing-masing dari 3 karbon gliserol. Gliserol ditambah tiga FA menghasilkan *triacylglycerols* atau biasa disebut Trigliserida (TG) (Silverthorn *et al.*, 2013; White, Harrison and Mehlmann, 2018).



Gambar 11.1 Struktur Kimia triacylglycerols atau Trigliserida

2. Protein Pengikat Lipid

Apolipoprotein adalah protein pengikat lipid dalam darah, yang berfungsi mengangkut TG, fosfolipid, kolesterol, dan ester kolesterol antar organ. Apolipoprotein merupakan “apo” yang berarti “terpisah” yang

menunjukkan protein yang bebas lipid, dan saat bergabung dengan lipid akan membentuk beberapa kelas partikel lipoprotein, yaitu agregat bulat dengan lipid hidrofobik di bagian inti dan rantai samping protein hidrofilik serta kelompok kepala lipid di permukaan (Akoh, 2017; Lent-Schochet and Jialal, 2023).

TG merupakan salah satu jenis lemak yang tidak larut air, yang diangkut dalam plasma melalui partikel lipoprotein. Lipoprotein plasma utama yaitu terdiri dari: (Jameson and Groot, 2015).

- a. *Chylomicrons* (kilomikron) yaitu lipoprotein plasma yang kaya akan kandungan TG yang disekresi menjadi cairan limfa intestinal dan beredar di aliran darah untuk membawa TG ke jaringan hati, otot dan adiposa.
- b. *Very Low-density Lipoprotein* (VLDL) yaitu lipoprotein kedua yang kaya akan kandungan TG yang berasal dari hati dan disekresikan ke dalam aliran darah untuk membawa TG ke jaringan otot dan adiposa.
- c. *Low-density Lipoproteins* (LDL) yaitu lipoprotein yang berasal dari sisa VLDL dan memiliki sedikit protein dan lebih banyak kolesterol. LDL bertanggung jawab untuk memasok kolesterol ke sel jaringan melalui reseptor LDL yang ada di membran plasma.
- d. *High-density Lipoprotein* (HDL) yaitu lipoprotein yang banyak memiliki kandungan protein dan paling sedikit kolesterol. HDL memperoleh kolesterol sisa dari sel dan mengembalikannya dari jaringan perifer ke hati dan usus.

3. Mekanisme Trigliserida dalam Metabolisme Energi

Metabolisme TG mencakup serangkaian jalur yang berperan penting untuk menjaga keseimbangan energi dan homeostatis lipid dalam tubuh. Proses utama metabolisme TG meliputi absorpsi, sintesis, penyimpanan, pemecahan, dan pengangkutan TG. Proses tersebut memainkan masing-masing peran penting dalam metabolisme energi dari TG (Karp, 2009).

C. Proses Pencernaan dan Absorpsi Trigliserida

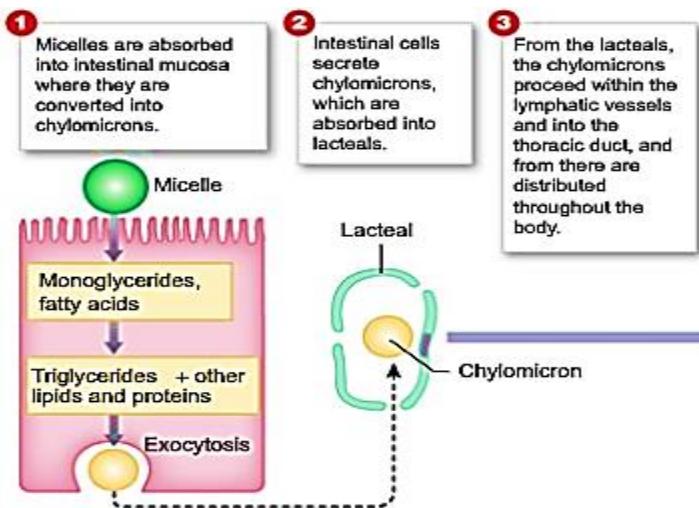
FA dalam TG menyediakan sebagian besar energi oksidatif. TG yang berasal dari makanan diemulsi di usus halus oleh garam empedu, dihidrolisis oleh lipase usus, diserap oleh sel epitel usus, diubah kembali menjadi TG, kemudian dibentuk menjadi kilomikron melalui kombinasi dengan apolipoprotein tertentu (Alves-Bezerra and Cohen, 2019).

1. Pencernaan dan Absorpsi Trigliserida

TG dapat terserap melalui dinding usus, apabila TG terlebih dahulu diubah dari bentuk partikel lemak makroskopis yang tidak larut menjadi misel mikroskopis yang terdispersi halus. Pelarutan TG tersebut dilakukan oleh garam empedu, yang diproduksi dari kolesterol di hati, disimpan di kantong empedu, dan dilepas ke usus halus setelah konsumsi makanan yang mengandung lemak. Garam empedu adalah senyawa amfipatik yang bertindak sebagai deterjen biologis, yaitu mengubah lemak dari makanan menjadi misel campuran garam empedu dan TG (Hidayati *et al.*, 2025).

Pembentukan misel meningkatkan fraksi molekul lipid yang dapat diakses oleh aksi lipase yang larut dalam air di usus, dan aksi lipase mengubah TG menjadi monoasilgliserol (monogliserida) dan diasilgliserol (digliserida), FFA, dan gliserol. Produk-produk aksi lipase berdifusi ke dalam sel epitel yang melapisi permukaan usus (Jones, 2024).

Kemudian produk-produk tersebut diubah kembali menjadi TG dan dikemas bersama kolesterol makanan dan protein tertentu menjadi agregat lipoprotein yaitu kilomikron. Bagian protein lipoprotein dikenali oleh reseptor pada permukaan sel (Siregar and Makmur, 2020).



Gambar 11.2 Pencernaan Trigliserida di Usus

Kilomikron menyalurkan TG ke jaringan, tempat lipoprotein lipase melepaskan FFA untuk masuk ke dalam sel. TG yang disimpan dalam jaringan adiposa dimobilisasi oleh TG lipase yang peka terhadap hormon. FA yang dilepaskan mengikat albumin serum dan dibawa dalam darah ke jantung, otot rangka, dan jaringan lain yang menggunakan asam lemak sebagai bahan bakar (Karp, 2009).

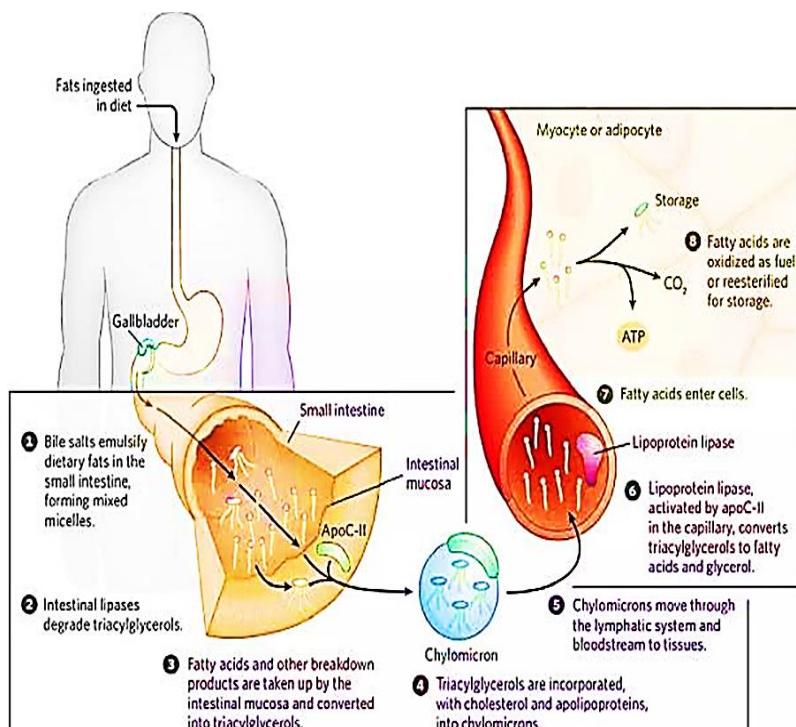
2. Peran Empedu dalam Emulsi Lemak

Saat makanan berlemak masuk ke dalam tubuh, hati memproduksi garam empedu yang tersimpan dalam kantong empedu dan melepaskannya ke usus halus. Garam empedu berperan mengemulsi *Lipid* atau lemak dan memecahnya menjadi partikel kecil yang lebih mudah dicerna oleh enzim lipase. TG dipecah menjadi monogliserida dan FFA melalui proses lipase pankreas. Dalam lambung, lemak tetap dalam bentuk globul besar karena tidak larut dalam air. Sedangkan di usu halus, empedu mengemulsikan lemak menjadi partikel kecil. Lipase pankreas memecah TG menjadi monogliserida dan FA. Produk akhir ini diserap oleh sel usus dan masuk ke aliran darah melalui sistem limfatis (Hidayati *et al.*, 2025).

D. Transportasi Trigliserida

TG kilomikron disekresikan kedalam sistem limfatik untuk mencapai plasma. TG kilomikron sebagian diambil oleh otot rangka dan jaringan adiposa karena aktivitas enzim *Lipoprotein Lipase* (LP), yang tampak pada permukaan luminal sel endotel kapiler jaringan adiposa dan jaringan otot (Gugliucci, 2023).

Saat proses penyerapan lipid dari usus, kilomikron yang terkandung *Apolipoprotein C-II* (Apoc-II), bergerak dari mukosa usus menuju sistem limfatik, lalu memasuki aliran darah, dan membawanya ke jaringan otot dan jaringan adiposa. Dalam kapiler jaringan ini, enzim ekstraseluler LP, yang diaktifkan oleh Apoc-II, menghidrolisis TG menjadi FA dan gliserol, yang diserap oleh sel-sel di jaringan target. FA otot dioksidasi untuk sumber energi, sedangkan FA jaringan adiposa diesterifikasi ulang dan disimpan dalam bentuk TG (Gugliucci, 2023).



Gambar 11.3 Absorpsi dan Transportasi Trigliserida

TG yang tersisa dalam kilomikron dikirim ke hati setelah melalui proses endositosis yang dimediasi reseptor, dan FA dilepaskan selama pemrosesan lisosomal partikel. TG masuk ke dalam hati dan diproses secara intraseluler, yang menyebabkan pelepasan FA di dalam hepatosit. TG yang masuk ke hati akan teroksidasi untuk menyediakan sumber energi (Nelson and Cox, 2004).

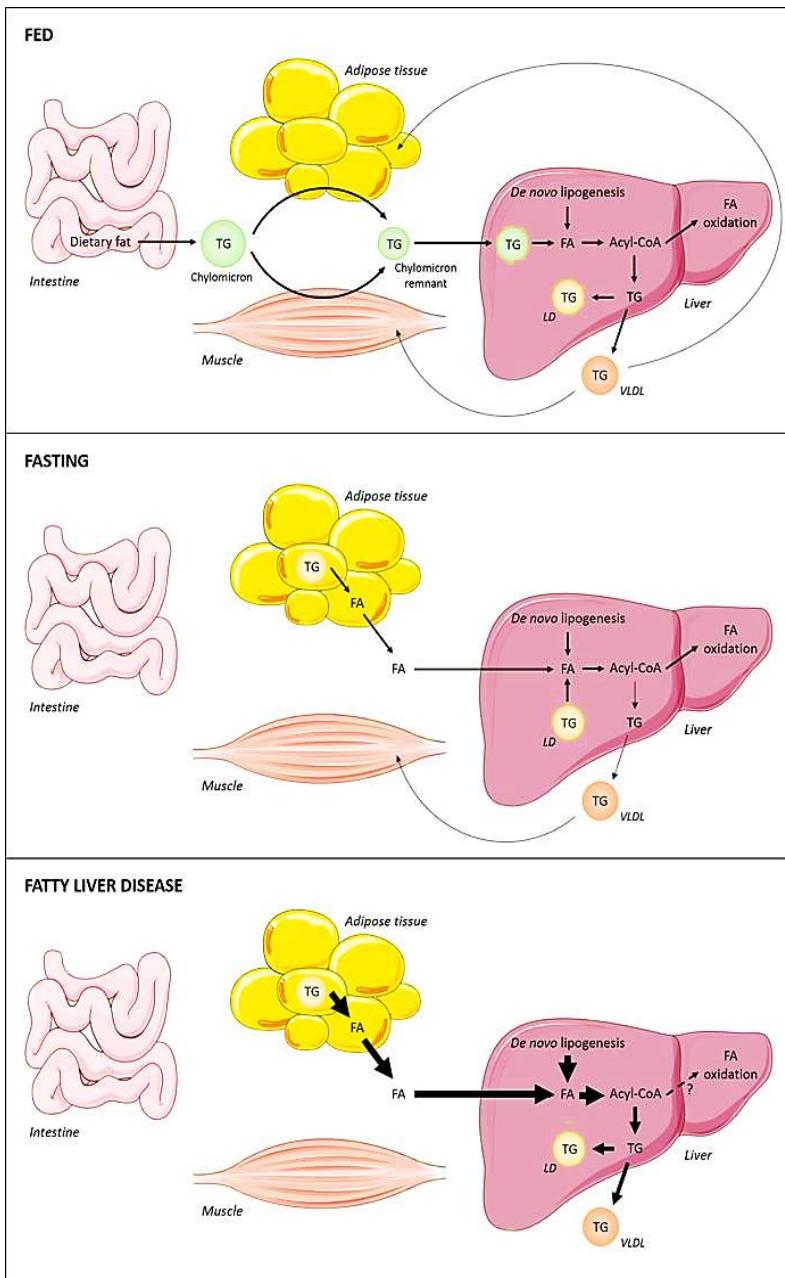
E. Metabolisme Trigliserida di Hati

Hati juga merupakan sumber lain dari TG melalui FA (White, Harrison and Mehlmann, 2018). FA disintesis dalam hati yang berasal dari kelebihan karbohidrat dan asam amino melalui proses yang disebut sebagai *De Novo Lipogenesis* (DNL). FA tersebut diaktifkan untuk membentuk molekul *Acyl-coa* agar dapat dimetabolisme, sehingga mengalami oksidasi oleh mitokondria dan dimasukan ke dalam lipid kompleks. TG yang disintesis secara lokal dapat disimpan dalam tetesan lipid intraseluler atau *Lipid Droplets* (LD) dan TG dapat dikemas ke dalam VLDL yang merupakan lipoprotein kedua kaya akan TG yang disekresikan ke dalam aliran darah (Jones, 2024).

Peningkatan pengangkutan FA ke dalam matriks mitokondria dan kurangnya perubahan oksidasi FA mengurangi produksi TG di dalam hati (Qasem *et al.*, 2015). Selain itu, ketika makanan yang dikonsumsi terkandung lebih banyak FA daripada yang diperlukan tubuh sebagai bahan bakar, maka hati mengubah FA menjadi TG, yang dikemas dalam apolipoprotein tertentu menjadi lipoprotein VLDL. VLDL diangkut dalam darah menuju jaringan adiposa, yang merupakan tempat TG dikeluarkan dan disimpan dalam LD di dalam adiposit (Nelson and Cox, 2004).

Saat berpuasa, simpanan TG intraseluler dimobilisasi dari adiposit dan hepatosit untuk melepaskan produk FA. DNL hepatis juga dapat berkontribusi untuk membentuk kumpulan *Acyl-CoA* yang tersedia untuk produksi energi, yang mengalami oksidasi oleh mitokondria, atau untuk produksi VLDL-TG (Alves-Bezerra and Cohen, 2019).

Dalam kondisi kelebihan gizi dan resistensi insulin, kadar FA hepatis meningkat karena peningkatan lipolisis dalam adiposit, yang menyebabkan peningkatan kadar FA yang beredar dalam aliran darah, dan peningkatan DNL hepatis. FA berlebih tidak dapat dikonsumsi oleh jalur oksidatif dan FA malah diarahkan ke sintesis TG, yang menyebabkan peningkatan penyimpanan TG hepatis dan kelebihan produksi VLDL (Alves-Bezerra and Cohen, 2019).



Gambar 11.4 Regulasi Trigliserida di Hati

F. Regulasi Trigliserida di Jaringan Adiposa (Jaringan Lemak)

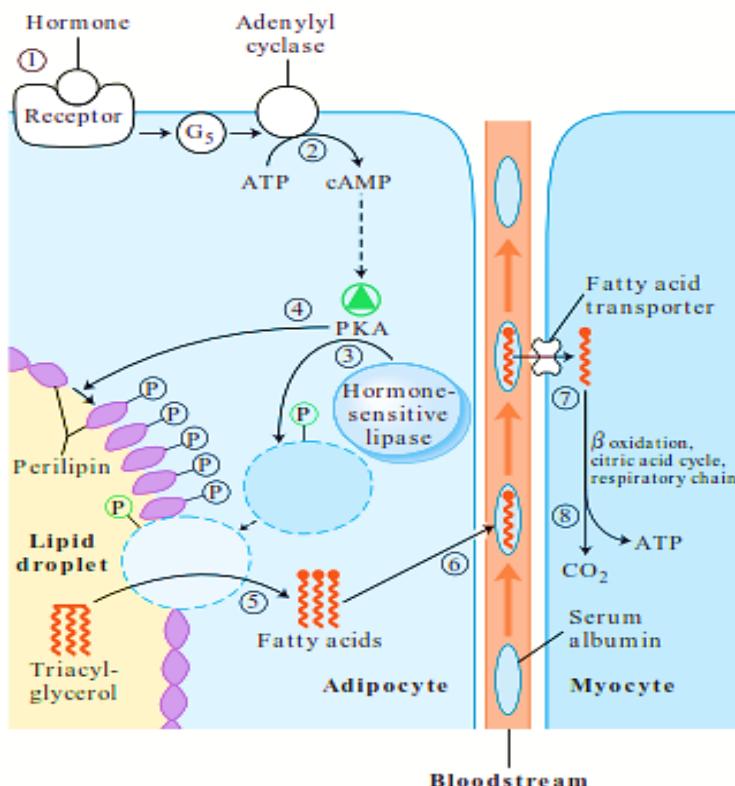
Pada jaringan adiposa, FFA diambil dan disimpan menjadi TG karena fungsi utama jaringan adiposa adalah mengambil TG dari kilomikron dan VLDL dan disimpan sebagai cadangan energi. TG pada jaringan adiposa merupakan 98% dari seluruh cadangan energi tubuh yang terus-menerus dilepaskan dari penyimpanan, diangkut ke dalam darah ke organ yang membutuhkan, dan dipreparasi kembali di sel jaringan adiposa. Dalam otot, asam lemak dioksidasi dan digunakan untuk energinya, walaupun beberapa sintesis TG terjadi di otot rangka (Tortora and Derrickson, 2021).

Lipid netral disimpan dalam adiposit dalam bentuk LD, dengan inti ester sterol dan triasilgliserol yang dikelilingi oleh satu lapis fosfolipid. Permukaan droplet ini dilapisi dengan perilipin, yaitu kelompok protein yang membatasi akses ke LD, sehingga mencegah mobilisasi lipid yang tidak tepat waktu. Ketika hormon memberi sinyal diperlukan energi metabolismik, TG yang tersimpan pada jaringan adiposa dimobilisasi (dikeluarkan dari penyimpanannya) dan diangkut menuju ke jaringan-jaringan tubuh (seperti jaringan otot rangka, otot jantung, dan korteks ginjal) yang merupakan tempat FA akan dioksidasi untuk memproduksi energi tubuh (Akoh, 2017).

Hormon epinefrin dan hormon glukagon disekresikan sebagai respons tubuh terhadap rendahnya konsentrasi glukosa dalam darah, menstimulasi pengaktifan enzim adenylyl cyclase dalam membran plasma adiposit melalui protein G, yang menghasilkan pembawa pesan kedua intraseluler cyclic AMP (cAMP), yang mengaktifkan Protein Kinase (PKA) yang bergantung pada cAMP memfosforilasi perilipin A, dan perilipin yang terfosforilasi menyebabkan *Hormon-sensitive lipase* dalam sitosol bergerak ke permukaan LD, tempat ia dapat mulai menghidrolisis TG menjadi FFA dan gliserol (Jaworski *et al.*, 2007).

FA meninggalkan adiposit, berikatan dengan serum albumin dalam darah, dan dibawa dalam aliran darah, kemudian FA dilepaskan dari albumin, dan memasuki miosit

melalui transporter FA tertentu. Di dalam miosit, FA dioksidasi menjadi Karbondioksida (CO₂), dan energi oksidasi disimpan dalam ATP menjadi bahan bakar untuk kontraksi otot dan metabolisme lainnya yang membutuhkan energi dalam miosit (Nelson and Cox, 2004).



Gambar 11.5 Mobilisasi Trigliserida jaringan Adiposa

G. Gangguan Metabolisme Trigliserida

1. Hipertrigliseridemia

Hipertrigliseridemia adalah suatu kondisi abnormal yang ditandai dengan peningkatan kadar TG darah ≥ 200 mg/dL. Hipertrigliseridemia seringkali diikuti dengan penurunan kadar kolesterol HDL dan peningkatan jumlah VLDL dan HDL. Hipertrigliseridemia dapat menyebabkan

peningkatan tekanan darah atau hipertensi, serangan jantung, dan stroke. Kondisi hipertrigliseridemia disebabkan oleh usia, gaya hidup, kegemukan, makanan dengan kandungan tinggi lemak, dan keturunan (Susanti and Fidayanti, 2021).

2. Sindrom Metabolik

Sindrom metabolik adalah kondisi metabolisme tubuh yang abnormal, dan berkaitan dengan risiko peringkatan penyakit kardiovaskular. Prevalensi sindrom metabolik meningkat dengan cepat setiap tahunnya yang diduga berhubungan dengan pergeseran pola hidup masyarakat menjadi masyarakat modern, seperti konsumsi makanan tradisional beralih ke makanan instan dan kebarat-baratan (Suhaema and Masthalina, 2015).

Komponen utama penyebab sindrom metabolik meliputi disregulasi atau ketidakmampuan pengelolaan metabolisme glukosa darah, obesitas, disregulasi lipid plasma, dan peringkatan tekanan darah. Disregulasi metabolisme glukosa dapat mengganggu metabolisme asam urat, memicu dislipidemia, gangguan hemodinamik dan hemostatik, disfungsi endotel, dan gangguan sistem reproduksi. Obesitas dapat mempengaruhi sistem metabolisme lipid dan glukosa, pengaturan tekanan darah, pengaturan proses trombosis dan fibrinolisis, serta reaksi inflamasi. Komponen-komponen kelainan metabolisme tersebut dapat memicu terjadinya komplikasi seperti penyakit arteri koroner atau *Coronary Artery Disease* (CAD) yang berpotensi menyebabkan kematian dan bisa terjadi pada pria maupun wanita (Soleha and Bimandama, 2016).

3. Obesitas

Obesitas merupakan suatu kondisi abnormal yang ditandai dengan penumpukan lemak tubuh yang berlebihan pada jaringan adiposa, dan memiliki kategori berat badan yang sangat berat berdasarkan berat badan ideal (kegemukan). Obesitas dipengaruhi oleh ketidakseimbangan antara energi yang masuk ke dalam tubuh dengan energi

yang keluar dari tubuh. Obesitas dapat menimbulkan berbagai masalah kesehatan seperti Diabetes melitus, Kardiovaskuler, Stroke, kanker, dan komplikasi arthritis rheumatoïd (Ratmawati, Handini and Fachri, 2024).

4. Diabetes Melitus (DM)

DM merupakan suatu kondisi abnormal yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah diatas ambang batas normal (hiperglikemia). DM disebut sebagai penyakit gula atau kencing manis. DM terjadi karena ketidakefektifan kerja hormon insulin dalam mengatur keseimbangan konsentrasi glukosa dalam darah sehingga memicu kondisi hiperglikemia (Andriani, 2023).

DM terdiri atas dua tipe yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2. Tipe 1 dikenal dengan diabetes tergantung insulin, yaitu kondisi defisiensi insulin akibat dari kerusakan sel-sel beta pankreas sehingga produksi insulin sedikit atau bahkan insulin tidak diproduksi. DM tipe 2 dikenal dengan diabetes tidak tergantung insulin, yaitu kondisi sel-sel beta pankreas masih menghasilkan insulin tetapi tidak cukup memenuhi jumlah kadar glukosa yang tinggi, atau bisa juga disebabkan oleh insulin yang dihasilkan mengalami resisten sehingga tidak dapat bekerja secara maksimal. DM termasuk yang kronis tidak dapat disembuhkan dan dapat diderita seumur hidup, serta menyebabkan komplikasi serius hingga kematian (Riamah, 2022).

DAFTAR PUSTAKA

- Akoh, C. C. (2017). *Food Lipids: Chemistry, Nutrition, and Biotechnology*. Fourth Edition. United States: CRC Press.
- Alves-bezerra, M., and Cohen, D. E. (2017). Triglyceride Metabolism in the Liver. *Comprehensive Physiology*. 8(1), 1-8. Doi: 10.1002/cphy.c170012
- Andriani, W.R. (2023). *Buku Pintar Pengelolaan Diabetes Melitus: Pedoman untuk Family Caregiver*. (n.p.): Penerbit NEM.
- Bimandama, A., and Soleha, T. (2016). Hubungan Sindrom Metabolik dengan Penyakit Kardiovaskular. *Majority*. 5 (2), 49-55.
- Gugliucci, A. (2023). Triglyceride-Rich Lipoprotein Metabolism: Key Regulators Of Their Flux. *Journal Of Clinical Medicine*, 12(13), 43-99. Doi: 10.3390/Jcm12134399.
- Hartini, H., and Febiola, W. (2018). Hubungan Indeks Massa Tubuh (IMT) Terhadap Kadar Trigliserida Pada Wanita Usia 40-60 Tahun. *Jurnal Sains Dan Teknologi Laboratorium Medik*. 2(1), 2-7. Doi: 10.52071/Jstlm.V2i1.13.
- Hidayati, S., Taufiqah, Z., Minerva, P. *et al.* (2025). *Pengantar Ilmu Gizi*. (2025). (N.P.): CV. Gita Lentera.
- Jameson, J. L., Groot, L. J. D. (2015). *Endocrinology: Adult And Pediatric E-Book*. United States: Elsevier Health Sciences.
- Jaworski, K., Sarkadi-Nagy, E., Duncan, R. E., Ahmadian, M., and Sul, H. S. (2007). Regulation of triglyceride metabolism. IV. Hormonal regulation of lipolysis in adipose tissue. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*. 293(1), G1-G4. Doi: 10.1152/ajpgi.00554.2006.
- Jim, E. L. (2013). Metabolisme Lipoprotein. *Jurnal Biomedik (JBM)*. 5(3), 149-156. Doi: 10.35790/jbm.5.3.2013.4335

- Jones, J. G. (2024). Some paradoxes and unresolved aspects of hepatic de novo lipogenesis. *npj Metabolic Health Disease*. 2(18), 1-5. Doi: 10.1038/s44324-024-00020-7
- Karp, G. (2010). *Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments*. United Kingdom: Wiley.
- Lent-Schochet, D., and Jialal, I. (2023). Biochemistry, Lipoprotein Metabolism. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Nelson, R. D., Cox, U. M. M. (2004). *Lehninger Principles of Biochemistry*. Fourth Edition (n.p.): W.H. Freeman.
- Qasem, R.J., Li, J., Tang, H.M., Browne, V., Mendez, C., Yablonski, E., et al. (2015). Decreased liver triglyceride content in adult rats exposed to protein restriction during gestation and lactation: role of hepatic triglyceride utilization. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*. 42(4): 380-388. Doi: 10.1111/1440-1681.12359
- Ratmawati., Handini, K., Fachri, I. (2024). *Manajemen Obesitas*. (n.d.). (n.p.): Deepublish.
- Riamah. (2022). *Perilaku Kesehatan Pasien Diabetes Melitus*. (n.p.): Penerbit NEM.
- Salim, B., Wihandani, D., Dewi, N. (2021). Obesitas Sebagai Faktor Risiko Terjadinya Peningkatan Kadar Trigliserida Dalam Darah: Tinjauan Pustaka. *Intisari Sains Medis*. 12(2), 519-523. Doi: 10.15562/ism.v12i2.1031.
- Silverthorn, D. U. (2013). *Human Physiology: An Integrated Approach*. United Kingdom: Pearson.
- Siregar, F., and Makmur, T. (2020). Metabolisme Lipid Dalam Tubuh. *Jurnal Inovasi Kesehatan Masyarakat*. 1 (2), 60-66.
- Suhaema, S., and Masthalina, H . (2015). Pola Konsumsi dengan Terjadinya Sindrom Metabolik. *Kesmas*. 9 (4), 340-347. Doi: 10.21109/kesmas.v9i4.741
- Susanti., and Firdayanti. (2021). *Buku Ajar Kimia Klinik*. (n.p.): Penerbit NEM.

- Tortora, G. J., Derrickson, B. (2021). *Principles of Anatomy and Physiology*. United States: Wiley Custom Learning Solutions.
- Wang, J. C., Gray, N. E., Kuo, T. *et al.* (2012). Regulation of triglyceride metabolism by glucocorticoid receptor. *Cell and Bioscience*. 2 (19), 2-9. Doi: 10.1186/2045-3701-2-19
- White, B., Harrison, J. R., Mehlmann, L. (2018). *Endocrine And Reproductive Physiology E-Book*. Netherlands: Elsevier.

BAB

12

PROSES DAN REGULASI METABOLISME KOLESTEROL DAN EIKOSANOID

Prof. Dr. dr. Ismawati, M.Biomed.

A. Pendahuluan

Kolesterol dan eikosanoid merupakan senyawa lipid yang berperan penting dalam fungsi kehidupan. Kolesterol merupakan komponen utama membran sel dan prekursor hormon steroid, vitamin D serta asam empedu. Sementara eikosanoid merupakan mediator sinyal seluler berbagai proses biologis, seperti inflamasi, respon imun serta homeostasis vascular (Dennis & Norris, 2015; Luo et al., 2020).

Pengaturan metabolisme kolesterol dan eikosanoid melibatkan berbagai enzim, jalur pensinyalan dan faktor transkripsi. Gangguan pada pengaturan ini diketahui berkaitan dengan berbagai penyakit kronis, seperti diabetes melitus, sindrom metabolik, aterosklerosis, kanker dan penyakit neurodegeneratif. Oleh karenanya pemahaman mengenai pengaturan metabolisme ini penting untuk pencegahan dan tata laksana penyakit-penyakit tersebut (Goldstein & Brown, 2015; Lordan et al., 2020).

Peningkatan kadar kolesterol LDL (low-density lipoprotein) darah merupakan faktor risiko utama aterosklerosis. LDL yang mengalami oksidasi selanjutnya merangsang ekspresi molekul adhesi pembuluh darah seperti ICAM-1 dan VCAM 1 yang memicu rekrutmen leukosit yang merupakan tahap awal aterosklerosis (Ismawati et al., 2017, 2022).

Penelitian juga menunjukkan bahwa modulasi metabolisme lipid seperti obat-obat hipokolesterolemia seperti statin dan inhibitor PCSK9, serta intervensi nutrisi seperti asupan omega-3, memiliki efek sinergis dalam menekan inflamasi kronik melalui pengaruh terhadap eikosanoid (Calder, 2013; Serhan, 2017).

Bab ini akan membahas secara komprehensif metabolisme kolesterol dan eikosanoid, mekanisme regulasi molekuler yang terlibat, serta implikasinya dalam berbagai kondisi patofisiologis. Pembahasan juga akan mencakup pendekatan terapeutik terkini dan arah penelitian masa depan yang berpotensi mengintegrasikan konsep lipidomik dan sistem biologi untuk deteksi dini serta penanganan penyakit kronis terkait gangguan metabolisme lipid.

B. Metabolisme Kolesterol

Kolesterol merupakan senyawa lipid yang disintesis oleh hampir seluruh sel tubuh, terutama hati. Kolesterol memiliki peran struktural pada membran sel, serta menjadi prekursor penting bagi sintesis hormon steroid, asam empedu, dan vitamin D. Metabolisme kolesterol meliputi sintesis de novo, transportasi melalui lipoprotein, dan ekskresi melalui konversi menjadi asam empedu. Ketidakseimbangan pada salah satu proses ini dapat menyebabkan hiperkolesterolemia, aterosklerosis dan berlanjut penyakit kardiovaskular, stroke (Goldstein & Brown, 2015; Nelson et al., 2013).

1. Sintesis Kolesterol

Sintesis kolesterol terjadi terutama di hati dan jaringan ekstrahepatik seperti usus dan otak. Jalur utama yang mengatur sintesis kolesterol adalah jalur mevalonat, yang dimulai dari asetil-CoA dan melibatkan 30 reaksi enzimatik. Enzim kunci dalam proses ini adalah 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A reduktase (HMG-CoA reduktase), yang mengkatalisis perubahan HMG-CoA menjadi mevalonat – tahap yang menjadi target utama obat statin (Duan et al., 2022).

Aktivitas HMG-CoA reduktase diatur melalui beberapa mekanisme, meliputi umpan balik negatif oleh kolesterol, regulasi transkripsi melalui *Sterol Regulatory Element-Binding Protein* (SREBP), serta modifikasi paska translasi seperti fosforilasi. Insulin dan hormon tiroid cenderung meningkatkan ekspresi enzim ini, sedangkan glukagon menurunkannya. Oleh karena itu, keadaan metabolismik tubuh sangat mempengaruhi tingkat sintesis kolesterol endogen (Cai et al., 2022).

2. Absorbsi dan Transport kolesterol

Selain sintesis de novo, kolesterol juga diperoleh dari makanan melalui proses absorpsi di usus halus. Protein transporter seperti *Niemann-Pick C1-Like 1* (NPC1L1) berperan penting pada proses uptake kolesterol dari lumen usus ke dalam enterosit. Proses ini dapat dihambat oleh obat ezetimibe, yang menjadi salah satu terapi untuk hiperkolesterolemia (Di Fusco et al., 2023).

Kolesterol yang diserap dibawa ke hati oleh lipoprotein kilomikron, kemudian diolah dan didistribusikan kembali melalui lipoprotein seperti VLDL, LDL, dan HDL. LDL (low-density lipoprotein) adalah pembawa utama kolesterol ke jaringan perifer, dan peningkatannya dikaitkan dengan risiko aterosklerosis. Sebaliknya, HDL (high-density lipoprotein) berfungsi dalam reverse cholesterol transport, yaitu pengangkutan kolesterol kembali ke hati untuk diekskresikan (Di Fusco et al., 2023).

3. Ekskresi kolesterol

Kolesterol diekskresikan dari tubuh melalui dua jalur utama: ekskresi langsung ke dalam empedu dalam bentuk bebas, atau dikonversi menjadi asam empedu. Jalur utama konversi ini dimediasi oleh enzim kolesterol 7α -hidroksilase (CYP7A1), yang mengubah kolesterol menjadi asam kolat dan asam kenodeoksikolat — dua jenis asam empedu utama (Cai et al., 2022).

Proses ini tidak hanya membantu eliminasi kolesterol dari tubuh tetapi juga memfasilitasi emulsifikasi dan absorpsi lipid di usus. Peran hormon dan reseptor inti seperti farnesoid X receptor (FXR) juga sangat penting dalam mengatur sintesis dan sirkulasi asam empedu. Aktivasi FXR oleh asam empedu menekan ekspresi CYP7A1 yang merupakan sistem umpan balik negatif untuk mencegah akumulasi kolesterol yang berlebihan (Duan et al., 2022).

C. Regulasi Metabolisme Kolesterol

Regulasi metabolisme kolesterol merupakan mekanisme yang kompleks yang mencakup pengaturan transkripsi, translasi, modifikasi post-translational, dan respons terhadap sinyal hormonal serta status nutrisi. Sistem pengendalian ini menjaga keseimbangan antara sintesis, absorpsi, distribusi, dan ekskresi kolesterol sehingga sesuai dengan kebutuhan fisiologis sel dan jaringan.

1. Pengaturan Gen SREBP, LXR dan FXR

Faktor transkripsi utama yang mengontrol ekspresi gen-gen metabolisme kolesterol adalah **SREBP** (*Sterol Regulatory Element-Binding Proteins*), khususnya SREBP-2 yang memediasi ekspresi HMG-CoA reductase dan reseptor LDL. Aktivasi SREBP-2 dipengaruhi oleh kadar kolesterol dalam retikulum endoplasma: ketika kadar kolesterol rendah, SREBP diaktifkan dan ditranslokasikan ke inti untuk menginduksi transkripsi gen target. **Liver X Receptor (LXR)** merupakan reseptor inti yang diaktifkan oleh oksisterol, yaitu bentuk kolesterol teroksida. LXR berfungsi sebagai sensor kolesterol yang menginduksi ekspresi ABCA1 dan ABCG1, yang memfasilitasi effluks kolesterol ke HDL, sehingga berperan dalam reverse cholesterol transport. **Farnesoid X Receptor (FXR)** berperan dalam regulasi sintesis asam empedu dari kolesterol. Ketika kadar asam empedu meningkat, FXR diaktifkan dan menekan ekspresi enzim CYP7A1, mencegah produksi berlebihan asam empedu dan

konsumsi kolesterol yang berlebihan sebagai substratnya (Duan et al., 2022)

2. Pengaruh faktor nutrisi dan lingkungan

Asupan makanan berpengaruh signifikan terhadap metabolisme kolesterol. Diet tinggi lemak jenuh dan kolesterol dapat menginduksi overekspresi SREBP dan menghambat ekspresi LXR, menyebabkan peningkatan kadar LDL. Sebaliknya, asam lemak tak jenuh jamak, serat larut, serta senyawa bioaktif seperti polifenol dan fitosterol diketahui dapat meningkatkan ekspresi gen yang berperan pada ekspresi kolesterol (Duan et al., 2022).

Selain diet, faktor lingkungan seperti stres oksidatif, paparan polusi, dan kebiasaan merokok juga dapat mengganggu regulasi kolesterol melalui jalur inflamasi dan modifikasi oksidatif pada lipoprotein, seperti terbentuknya LDL teroksidasi (ox-LDL), yang bersifat aterogenik (Tall & Yvan-Charvet, 2015)

D. Metabolisme Eikosanoid

Eikosanoid adalah golongan molekul yang berasal dari asam lemak tak jenuh ganda karbon-20 (“eicosa” dalam bahasa Yunani berarti 20), paling sering berasal dari asam arakidonat. Eikosanoid meliputi prostaglandin (PG), tromboksan (TX), leukotrien (LT), dan lipoksin (LX). Molekul-molekul ini hampir selalu bekerja pada sel-sel yang memproduksinya atau pada sel-sel di sekitarnya, yaitu, dalam jarak dan periode waktu yang pendek, dan, oleh karena itu, dapat diklasifikasikan sebagai hormon autokrin/parakrin. Molekul ini berperan penting dalam berbagai proses fisiologis dan patologis seperti inflamasi, imunitas, hemostasis, dan pengaturan fungsi organ (Dennis & Norris, 2015).

1. Sintesis Eikosanoid

Asam arakidonat (20:4 (5,8,11,14), ω -6) adalah prekursor utama untuk biosintesis eikosanoid. Asam lemak ini biasanya disimpan dalam posisi sn-2 fosfolipid membran. Aktivasi jalur eikosanoid dimulai dengan pelepasan asam

arakidonat dari membran, yang dimediasi oleh enzim fosfolipase A2 (PLA2), terutama cytosolic PLA2 (cPLA2) yang diaktivasi oleh sinyal kalsium dan fosforilasi. Selain asam arakidonat, asam eikosapentaenoat (EPA, 20:5, ω -3) dan asam dokosahexaenoat (DHA, 22:6, ω -3) juga berfungsi sebagai substrat untuk menghasilkan eikosanoid alternatif, termasuk resolvin, protectin, dan maresin, yang cenderung memiliki sifat anti-inflamasi (Calder, 2020).

2. Jalur metabolismik eikosanoid

Asam arakidonat dimetabolisme melalui tiga jalur enzimatik utama, yaitu:

a. Jalur Siklooksigenase (COX)

Enzim COX-1 dan COX-2 mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin G2 (PGG2) dan kemudian menjadi prostaglandin H2 (PGH2). PGH2 kemudian diubah menjadi berbagai prostanoid, termasuk prostaglandin E2 (PGE2), prostaglandin I2 (PGI2/prostasiklin), prostaglandin D2 (PGD2), dan tromboksan A2 (TXA2). COX-1 bersifat konstitutif dan bertanggung jawab untuk homeostasis sel, sedangkan COX-2 diinduksi oleh inflamasi dan stres.

b. Jalur Lipoksigenase (LOX)

Enzim lipoksigenase (5-LOX, 12-LOX, 15-LOX) menghasilkan leukotrien, lipoksin, dan produk hidroperoksi-asam arakidonat. 5-LOX adalah enzim kunci dalam biosintesis leukotrien seperti LTB4, LTC4, LTD4, dan LTE4, yang berperan dalam inflamasi alergi dan asma. 15-LOX mengarah pada pembentukan lipoksin, molekul yang memiliki aktivitas anti-inflamasi.

c. Jalur Cytochrome P450 (CYP450)

Enzim CYP450 mengkatalisis pembentukan epoksieikosatrienoat (EET) dan hidroksieikosatetraenoat (HETE). EET memiliki efek vasodilatasi dan perlindungan kardiovaskular (Yamaguchi et al., 2022).

Asam arakidonat juga dapat mengalami peroksidasi spontan yang menghasilkan isoprostanoid, termasuk isoprostan, yang digunakan sebagai biomarker stres oksidatif. Isoprostanes (IsoP) merupakan isomer prostaglandin (PG). Kelas pertama IsoP yaitu F2-isoprostan ditemukan tahun 1990, sedangkan kelas lain dari IsoP seperti D2-isoP, E2-isoP, A2-isoP dan J2-isoP diberi nama menurut tipe cincin siklopentannya. Terdapat beberapa perbedaan prostaglandin dan isoprostan. Jika rantai samping PG posisinya trans terhadap cincin siklopentan maka rantai samping isoprotastan terutama merupakan isomer cis. Prostaglandin dibentuk dari asam arakidonat bebas, sedangkan isoprostan dibentuk *in situ* pada membrane dari asam lemak tidak jenuh jamak, kemudian dilepaskan oleh fosfolipase (Czerska et al., 2015).

E. Regulasi Metabolisme Eikosanoid

Produk utama eikosanoid meliputi prostaglandin, tromboksan, leukotrien, dan lipoksin. Oleh karena aktivitas biologisnya yang luas, regulasi metabolisme eikosanoid sangat penting untuk menjaga homeostasis tubuh serta mencegah berbagai penyakit kronis seperti aterosklerosis, kanker, dan penyakit inflamasi (Dennis & Norris, 2015).

Beberapa mekanisme pengaturan metabolisme eikosanoid:

1. Pengaturan Enzimatik

a. Fosfolipase A2 (PLA2)

Regulasi PLA2 sangat krusial karena berada pada tahap awal biosintesis eikosanoid. Aktivitas PLA2 dikontrol oleh berbagai faktor:

- 1) Regulasi Kalsium:** PLA2 tipe sitosolik (cPLA2) diaktifkan oleh peningkatan konsentrasi Ca^{2+} intraseluler.
- 2) Fosforilasi:** cPLA2 mengalami fosforilasi melalui jalur MAPK, meningkatkan afinitasnya terhadap membran.

3) **Inhibitor alami:** Annexin A1 dapat menghambat PLA2, mengurangi pelepasan asam arakidonat dan produksi eikosanoid inflamasi (Leoni & Nusrat, 2016)

b. Siklooksigenase (COX)

Terdapat dua isoform utama yaitu COX-1 (konstitutif) dan COX-2 (induktif). **COX-1** disintesis secara konstan di berbagai jaringan dan berperan dalam fungsi fisiologis seperti perlindungan mukosa lambung dan hemostasis. **COX-2** diinduksi oleh mediator inflamasi seperti IL-1 β dan TNF- α . Regulasi ekspresi COX-2 melibatkan aktivasi faktor transkripsi NF- κ B dan CREB. Inhibitor spesifik COX, seperti NSAID (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs), bekerja dengan menghambat aktivitas enzim ini, sehingga menurunkan sintesis prostaglandin proinflamasi (Wautier & Wautier, 2023)

c. Lipoksigenase (LOX)

LOX memiliki beberapa isoform, seperti 5-LOX, 12-LOX, dan 15-LOX, yang berbeda substrat dan produk akhirnya. **5-LOX** adalah enzim kunci dalam sintesis leukotrien, dan aktivitasnya dikendalikan oleh 5-LOX-activating protein (FLAP). Faktor-faktor seperti Ca $^{2+}$ dan fosforilasi serin juga mengatur lokasi dan aktivitas 5-LOX (Calder, 2020).

d. Cytochrome P450 (CYP450)

Isoenzim CYP450 mengubah asam arakidonat menjadi hidroksieikosatetraenoat (HETE) dan epoksieikosatrienoat (EETs). Ekspresi CYP450 diatur oleh faktor transkripsi seperti PXR (pregnane X receptor) dan CAR (constitutive androstane receptor) yang berperan penting dalam detoksifikasi dan metabolisme xenobiotic.

2. Pengaturan Umpan Balik Negatif

Eikosanoid juga diatur dengan mekanisme umpan balik negatif; Prostaglandin E2 (PGE2) dapat menurunkan ekspresi COX-2 melalui jalur EP2/EP4 dan cAMP/PKA. Lipoksin, produk resolusi inflamasi dari jalur LOX,

menghambat PLA2 dan 5-LOX, mengurangi inflamasi berlebih (Serhan & Levy, 2018).

3. Pengaturan oleh MikroRNA

MikroRNA (miRNA) merupakan regulator penting dalam metabolisme eikosanoid. Diantaranya: **miR-146a** menghambat ekspresi COX-2 dan 5-LOX pada makrofag. **miR-155** meningkatkan ekspresi COX-2, memperparah respon inflamasi (Zhou et al., 2022). Peran miRNA ini membuka potensi baru untuk terapi berbasis RNA dalam mengatur produksi eikosanoid terutama pada penyakit inflamasi (Saul et al., 2019).

F. Interaksi Metabolisme Kolesterol dan Eikosanoid

Interaksi antara metabolisme kolesterol dan eikosanoid bersifat kompleks dan saling mempengaruhi, baik dalam konteks fisiologis maupun patologis. Salah satu interaksi yang penting adalah oksidasi LDL menjadi oxLDL yang memicu ekspresi enzim COX-2 di sel makrofag dan endotel, meningkatkan produksi prostaglandin seperti PGE2 dan PGI2 yang memperkuat respons inflamasi lokal (Yan et al., 2020).

Penelitian menunjukkan bahwa sel-sel yang terpapar oxLDL mengalami peningkatan ekspresi enzim siklooksigenase dan sintesis prostanoïd proinflamasi, seperti TXA2, yang berperan pada disfungsi endotel dan trombosit (Kotlyarov & Kotlyarova, 2022). Sebaliknya, beberapa produk metabolisme kolesterol seperti oksisterol dapat mengaktifkan reseptör LXR, yang memiliki peran antiinflamasi melalui penekanan jalur NF- κ B dan penghambatan ekspresi gen-gen inflamasi yang menginduksi sintesis eikosanoid.

Selain itu, eikosanoid juga mempengaruhi ekspresi protein pengangkut kolesterol. Misalnya, PGE2 diketahui dapat menekan ekspresi ABCA1 dan ABCG1, menghambat efflux kolesterol dari makrofag ke HDL, sehingga memperburuk akumulasi lipid dalam sel dan meningkatkan pembentukan sel busa (Bennett & Gilroy, 2017). Dalam hal ini berarti eikosanoid

mempercepat proses aterosklerosis melalui hambatan terhadap mekanisme pembersihan kolesterol dari jaringan.

Interaksi ini juga berkaitan dengan terjadinya sindrom metabolik dan diabetes melitus tipe 2. Dislipidemia yang disertai peningkatan kadar asam lemak bebas dan inflamasi sistemik mengaktifkan jalur metabolisme eikosanoid yang proinflamasi. Akibatnya, terjadi peningkatan resistensi insulin, gangguan metabolisme glukosa, dan peningkatan risiko kardiovaskular (Wohlfeil & Campbell, 1999).

Penelitian menunjukkan bahwa terapi statin tidak hanya menurunkan kadar kolesterol, tetapi juga menekan sintesis eikosanoid proinflamasi, baik melalui penurunan ekspresi COX-2 maupun penghambatan sinyal inflamasi yang dipicu oleh oxLDL. Demikian pula, asam lemak omega-3 dari makanan laut atau suplemen terbukti menggeser profil eikosanoid dari proinflamasi (PGE2, LTB4) ke arah mediator resolusi inflamasi seperti resolvin dan protectin, serta meningkatkan ekspresi transporter kolesterol seperti ABCA1 (Calder, 2020).

G. Penatalaksanaan Farmakologis dan Gizi Terkait Kolesterol dan Eikosanoid

Pengetahuan mengenai jalur metabolisme kolesterol dan eikosanoid telah membuka jalan bagi berbagai pendekatan penatalaksanaan penyakit, baik secara farmakologis maupun gizi. Intervensi ini tidak hanya bertujuan untuk menurunkan kadar kolesterol total atau LDL, tetapi juga untuk mengatur keseimbangan eikosanoid proinflamasi dan antiinflamasi guna mencegah progresi penyakit kronik seperti aterosklerosis, diabetes mellitus, dan penyakit inflamasi kronis lainnya.

1. Penatalaksanaan Farmakologis

Salah satu terapi farmakologis yang paling umum digunakan adalah statin, yaitu penghambat enzim HMG-KoA reduktase. Statin tidak hanya menurunkan sintesis kolesterol endogen, tetapi juga memiliki efek pleiotropik berupa penurunan inflamasi vaskular. Statin menghambat ekspresi COX-2 yang diinduksi oleh oxLDL, serta

menurunkan kadar PGE2 dan TXA2 dalam sirkulasi, mengurangi risiko trombosis dan inflamasi vascular (Liang et al., 2017).

Selain statin, agen anti-leukotrien seperti montelukast digunakan secara luas dalam pengobatan penyakit saluran napas seperti asma dan rhinitis alergi. Penghambatan leukotrien, terutama LTB4 dan LTC4, terbukti mengurangi kemotaksis neutrofil dan permeabilitas vaskular yang berlebihan.

Inhibitor selektif COX-2 (seperti celecoxib) juga digunakan dalam terapi penyakit inflamasi kronis seperti artritis reumatoид. Meskipun efektif dalam menekan sintesis prostaglandin proinflamasi, penggunaan jangka panjang harus dipertimbangkan dengan hati-hati karena adanya potensi risiko kardiovaskular.

2. Penatalaksanaan Gizi

Asam lemak omega-3 (EPA dan DHA), yang banyak ditemukan dalam ikan laut dalam, merupakan salah satu komponen zat gizi yang terbukti memiliki efek antiinflamasi. Omega-3 menggeser jalur metabolisme asam lemak dari pembentukan eikosanoid proinflamasi (seperti PGE2 dan LTB4) ke arah pembentukan resolvin, protectin, dan maresin, yaitu mediator resolusi inflamasi. Suplementasi omega-3 juga dikaitkan dengan peningkatan ekspresi transporter kolesterol ABCA1 dan penurunan pembentukan sel busa (Calder, 2020).

Serat makanan, terutama prebiotik seperti inulin dan beta-glukan, dapat menurunkan kolesterol total dan LDL dengan meningkatkan produksi short-chain fatty acids (SCFA) oleh mikrobiota usus. SCFA seperti propionat dan butirat menghambat ekspresi enzim lipogenik di hati dan meningkatkan ekspresi reseptor LDL (Colantonio et al., 2020). Selain itu, prebiotik juga dapat mengurangi inflamasi sistemik dengan menurunkan LPS sirkulasi dan memperbaiki integritas epitel usus.

Polifenol dari makanan nabati seperti flavonoid (quercetin, resveratrol) juga diketahui memiliki efek modulator terhadap ekspresi COX-2 dan jalur NF-κB. Quercetin misalnya, telah dibuktikan menurunkan ekspresi iNOS dan COX-2 pada sel makrofag yang distimulasi oleh LPS, sehingga menurunkan produksi prostaglandin dan mediator inflamasi lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Bennett, M., & Gilroy, D. W. (2017). Lipid mediators in inflammation. *Myeloid Cells in Health and Disease: A Synthesis*, 343–366.
- Cai, J., Rimal, B., Jiang, C., Chiang, J. Y. L., & Patterson, A. D. (2022). Bile acid metabolism and signaling, the microbiota, and metabolic disease. *Pharmacology & Therapeutics*, 237, 108238.
- Calder, P. C. (2013). Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 75(3), 645–662.
- Calder, P. C. (2020). Eicosanoids. *Essays in Biochemistry*, 64(3), 423–441.
- Colantonio, A. G., Werner, S. L., & Brown, M. (2020). The Effects of Prebiotics and Substances with Prebiotic Properties on Metabolic and Inflammatory Biomarkers in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 120(4), 587-607.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2018.12.013>
- Czerska, M., Zieliński, M., & Gromadzińska, J. (2015). Isoprostanes—A novel major group of oxidative stress markers. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 29(2), 179–190.
- Dennis, E. A., & Norris, P. C. (2015). Eicosanoid storm in infection and inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 15(8), 511–523.
- Di Fusco, S. A., Maggioni, A., Pietro, Scicchitano, P., Zuin, M., D'Elia, E., & Colivicchi, F. (2023). Lipoprotein (a), inflammation, and atherosclerosis. *Journal of Clinical Medicine*, 12(7), 2529.
- Duan, Y., Gong, K., Xu, S., Zhang, F., Meng, X., & Han, J. (2022). Regulation of cholesterol homeostasis in health and diseases: from mechanisms to targeted therapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 265.

- Goldstein, J. L., & Brown, M. S. (2015). A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*, 161(1), 161–172.
- Ismawati, I., Romus, I., Mukhyarjon, M., & Muthya, A. (2022). Effect of proteasome inhibitor on vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expressions in rat model of atherosclerosis. *Reports of Biochemistry & Molecular Biology*, 10(4), 633.
- Ismawati, Oenzil, F., Yanwirasti, & Yerizel, E. (2017). Analisis Konsentrasi Low Density Lipoprotein Teroksidasi Serum pada Tahapan Aterosklerosis. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 29(2017).
- Kotlyarov, S., & Kotlyarova, A. (2022). Involvement of fatty acids and their metabolites in the development of inflammation in atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1308.
- Leoni, G., & Nusrat, A. (2016). Annexin A1: shifting the balance towards resolution and repair. *Biological Chemistry*, 397(10), 971–979.
- Liang, X., Yang, L.-X., Guo, R., Shi, Y., Hou, X., Yang, Z., Zhou, X., & Liu, H. (2017). Atorvastatin attenuates plaque vulnerability by downregulation of EMMPRIN expression via COX-2/PGE2 pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 13(3), 835–844.
- Lordan, R., Zabetakis, I., & Tsoupras, A. (2020). Inflammation and chronic diseases: the polar lipid link. *Proceedings*, 70(1), 70.
- Luo, J., Yang, H., & Song, B.-L. (2020). Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 21(4), 225–245.
- Nelson, D. L. ., Cox, M. M. ., & Lehninger, A. L. . (2013). *Lehninger principles of biochemistry*. W.H. Freeman and Company.

- Saul, M. J., Emmerich, A. C., Steinhilber, D., & Suess, B. (2019). Regulation of eicosanoid pathways by microRNAs. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 824.
- Serhan, C. N. (2017). Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms. *The FASEB Journal*, 31(4), 1273.
- Serhan, C. N., & Levy, B. D. (2018). Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. *The Journal of Clinical Investigation*, 128(7), 2657–2669.
- Tall, A. R., & Yvan-Charvet, L. (2015). Cholesterol, inflammation and innate immunity. In *Nature Reviews Immunology* (Vol. 15, Issue 2, pp. 104–116). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nri3793>
- Wautier, J.-L., & Wautier, M.-P. (2023). Pro-and anti-inflammatory prostaglandins and cytokines in humans: a mini review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11), 9647.
- Wohlfeil, E. R., & Campbell, W. B. (1999). 25-hydroxycholesterol increases eicosanoids and alters morphology in cultured pulmonary artery smooth muscle and endothelial cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 19(12), 2901–2908.
- Yamaguchi, A., Botta, E., & Holinstat, M. (2022). Eicosanoids in inflammation in the blood and the vessel. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.997403>
- Yan, Y., Song, D., Wu, J., & Wang, J. (2020). Long non-coding RNAs link oxidized low-density lipoprotein with the inflammatory response of macrophages in atherosclerosis. *Frontiers in Immunology*, 11, 24.

BAB 13

PROSES DAN REGULASI METABOLISME UREA, ASAM AMINO, PURIN

Fadli Husain, S.Si, M.Si.

A. Pendahuluan

Metabolisme nitrogen merupakan proses penting dalam tubuh yang melibatkan pemecahan dan daur ulang senyawa-senyawa nitrogen seperti asam amino dan purin. Produk sampingan dari proses ini, seperti ammonia, sangat toksik dan harus dibuang secara efisien. Oleh karena itu, tubuh manusia menggunakan siklus urea sebagai jalur utama detoksifikasi amonia.

Dalam biokimia medik, pemahaman terhadap metabolisme nitrogen sangat penting karena berkaitan langsung dengan keseimbangan kimiawi tubuh, fungsi organ, dan perkembangan berbagai penyakit metabolismik. Nitrogen merupakan elemen esensial yang diperoleh tubuh terutama melalui asupan protein dalam bentuk asam amino serta dari asam nukleat yang mengandung purin. Proses metabolisme nitrogen melibatkan jalur yang kompleks dan saling berkaitan, yaitu metabolisme asam amino, siklus urea, dan metabolisme purin. Asam amino merupakan unit dasar penyusun protein yang tidak hanya berperan dalam sintesis protein tetapi juga menjadi sumber energi dan prekursor bagi berbagai molekul biologis. Saat asam amino tidak diperlukan untuk sintesis protein, tubuh akan menguraikannya melalui proses deaminasi yang menghasilkan senyawa toksik yang harus segera dinetralisasi. Untuk mengatasi toksisitas amonia, hati mengubahnya menjadi urea melalui siklus urea, yang kemudian

diekskresikan oleh ginjal melalui urin. Proses ini merupakan mekanisme utama tubuh dalam detoksifikasi nitrogen.

Sementara itu, metabolisme purin—komponen utama DNA dan RNA—juga menghasilkan limbah nitrogen dalam bentuk asam urat. Pada manusia, asam urat merupakan produk akhir karena tidak adanya enzim urikase yang mampu menguraikannya lebih lanjut. Oleh karena itu, keseimbangan antara sintesis dan ekskresi purin sangat penting untuk mencegah akumulasi asam urat dalam tubuh yang dapat menyebabkan kondisi seperti gout atau batu ginjal.

Ketiga proses metabolisme ini—metabolisme asam amino, urea, dan purin—tidak hanya saling berkaitan dalam hal pengelolaan nitrogen, tetapi juga sangat teratur secara enzimatik dan hormonal. Regulasi yang tepat dari proses ini sangat penting untuk homeostasis tubuh. Gangguan pada salah satu jalur ini dapat menyebabkan kelainan metabolismik serius, mulai dari hiperamonemia, fenilketonuria, hingga sindrom Lesch-Nyhan. (Devlin, 2010)

B. Metabolisme Asam Amino

1. Katabolisme Asam Amino

Asam amino merupakan unit dasar penyusun protein yang tidak dapat disimpan dalam tubuh seperti halnya karbohidrat dan lemak. Oleh karena itu, kelebihan asam amino akan mengalami proses katabolisme untuk menghasilkan energi atau senyawa lain yang dibutuhkan tubuh. Proses ini penting dalam menjaga keseimbangan nitrogen dan energi, serta berperan dalam berbagai kondisi fisiologis dan patologis.

Tahapan Katabolisme asam amino:

a. Transaminasi

Transaminasi adalah langkah awal dalam katabolisme asam amino, di mana gugus amino dipindahkan dari asam amino ke asam α -ketoglutarat, menghasilkan glutamat dan asam α -keto. Reaksi ini dikatalisis oleh enzim aminotransferase dan memerlukan

piridoksal fosfat (vitamin B6) sebagai kofaktor. Transaminasi memungkinkan pengumpulan gugus amino dalam bentuk glutamat, yang kemudian dapat mengalami deaminasi oksidatif.

b. Deaminasi Oksidatif

Glutamat yang dihasilkan dari transaminasi selanjutnya mengalami deaminasi oksidatif oleh enzim glutamat dehidrogenase (GDH), menghasilkan amonia (NH_3) dan α -ketoglutarat. Proses ini terutama terjadi di hati dan ginjal, dan amonia yang dihasilkan akan masuk ke dalam siklus urea untuk detoksifikasi.

c. Transportasi Amonia

Amonia yang dihasilkan dari deaminasi bersifat toksik dan harus segera dinetralisasi. Di jaringan ekstrahepatik, amonia diikat oleh glutamat membentuk glutamin melalui reaksi yang dikatalisis oleh enzim glutamin sintetase. Glutamin kemudian diangkut ke hati, di mana enzim glutaminase menghidrolisisnya kembali menjadi glutamat dan amonia, yang selanjutnya masuk ke dalam siklus urea

d. Siklus Urea

Siklus urea adalah jalur utama detoksifikasi nitrogen dalam tubuh manusia. Proses ini berlangsung di hati dan melibatkan konversi amonia menjadi urea, yang kemudian diekskresikan melalui ginjal. Siklus ini terdiri dari lima tahap enzimatik, dimulai dengan pembentukan karbamoil fosfat dari amonia dan karbon dioksida, yang kemudian masuk ke dalam siklus untuk menghasilkan urea.

e. Pemanfaatan Rangka Karbon

Setelah penghilangan gugus amino, rangka karbon dari asam amino dapat dimanfaatkan dalam berbagai jalur metabolismik:

- 1) *Asam amino glukogenik*: diubah menjadi prekursor glukosa melalui glukoneogenesis.

- 2) *Asam amino ketogenik*: diubah menjadi badan keton atau asam lemak
- 3) *Asam amino gluko-ketogenik*: memiliki potensi untuk masuk ke kedua jalur tersebut (Nelson, 2021)

2. Regulasi Metabolisme Asam Amino

Dalam tubuh, asam amino tidak disimpan seperti karbohidrat atau lemak, sehingga kelebihan asam amino harus segera dimetabolisme. Oleh karena itu, metabolisme asam amino – baik anabolisme maupun katabolisme – harus diatur dengan ketat untuk menjaga homeostasis nitrogen dan energi seluler.

- a. **Regulasi Enzimatik**: Proses katabolisme asam amino diawali dengan transaminasi, di mana gugus amino dari asam amino dipindahkan ke α -ketoglutarat membentuk glutamat. Glutamat kemudian mengalami deaminasi oksidatif oleh enzim glutamat dehidrogenase (GDH) di mitokondria, menghasilkan amonia dan α -ketoglutarat. Aktivitas GDH diatur secara alosterik oleh ADP (sebagai aktuator) dan GTP (sebagai inhibitor), mencerminkan kebutuhan energi seluler
- b. **Regulasi Siklus Urea**: Amonia yang dihasilkan dari katabolisme asam amino bersifat toksik dan harus segera dikonversi menjadi urea melalui siklus urea di hati. Enzim utama dalam siklus ini, karbamoil fosfat sintetase I (CPSI), diaktifkan secara alosterik oleh N-asetilglutamat (NAG). Pembentukan NAG dikatalisis oleh N-asetilglutamat sintetase, yang diaktifkan oleh arginin. Dengan demikian, peningkatan kadar arginin menstimulasi sintesis NAG, yang pada gilirannya mengaktifkan CPSI, meningkatkan efisiensi siklus urea

- c. **Regulasi Hormonal:** Hormon memainkan peran penting dalam mengatur metabolisme asam amino:
- 1) *Glukagon dan Glukokortikoid:* Meningkatkan transkripsi enzim-enzim siklus urea, mempercepat ekskresi nitrogen selama kondisi katabolik seperti puasa atau stres.
 - 2) *Insulin:* Menekan sintesis enzim-enzim siklus urea, mengurangi katabolisme asam amino selama kondisi anabolik.
- d. **Regulasi oleh Kofaktor:** Piridoksal fosfat (PLP), bentuk aktif vitamin B6, berfungsi sebagai kofaktor penting dalam reaksi transaminasi dan dekarboksilasi asam amino. PLP membentuk ikatan Schiff dengan gugus amino asam amino, memfasilitasi transfer gugus amino dan reaksi lainnya. Kekurangan PLP dapat mengganggu metabolisme asam amino, menyebabkan akumulasi metabolit toksik (Wu, 2009)

3. Siklus Urea

a. Jalur Biokimia Siklus Urea

Siklus urea dimulai dengan pembentukan karbamoil fosfat dari amonia dan karbon dioksida yang dikatalisis oleh enzim karbamoil fosfat sintetase I (CPS1). Karbamoil fosfat kemudian bereaksi dengan ornithine membentuk citrulline, yang dilanjutkan dengan serangkaian reaksi untuk akhirnya menghasilkan urea dan mengembalikan ornithine ke mitokondria untuk siklus berikutnya.

Tahapan Jalur Biokimia Siklus Urea (*Urea Cycle / Ornithine Cycle*):

1) Pembentukan Karbamoil Fosfat

- a) NH_4^+ (ion ammonium) + CO_2 + 2 ATP \rightarrow Karbamoil fosfat
- b) Enzim: karbamoil fosfat sintetase I (CPS I)
- c) Lokasi: mitokondria

2) Pembentukan Sitrulin

- a) Karbamoil fosfat + ornitin \rightarrow sitrulin
- b) Enzim: ornitin transkarbamoilase
- c) Lokasi: mitokondria
- d) Sitrulin kemudian ditranspor ke sitosol

3) Pembentukan Argininosuksinat

- a) Sitrulin + aspartat + ATP \rightarrow argininosuksinat
- b) Enzim: argininosuksinat sintetase
- c) Lokasi: sitosol
- d) Aspartat membawa gugus nitrogen kedua

4) Pembentukan Arginin dan Fumarat

- a) Argininosuksinat \rightarrow arginin + fumarat
- b) Enzim: argininosuksinat liase
- c) Fumarat masuk ke siklus asam sitrat (Krebs)

5) Pembentukan Urea dan Regenerasi Ornithine

- a) Arginin + H₂O \rightarrow urea + ornitin
- b) Enzim: arginase
- c) Ornithine kembali ke mitokondria untuk memulai siklus lagi

b. Regulasi Siklus Urea

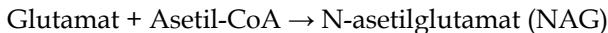
Regulasi siklus urea sangat penting untuk menjaga keseimbangan nitrogen dalam tubuh. Karena produk antara dan energi yang terlibat sangat signifikan, tubuh mengatur siklus ini dengan ketat, terutama berdasarkan ketersediaan nitrogen dan aktivitas metabolisme protein

1) Regulasi Utama: Aktivitas Enzim Karbamoil Fosfat Sintetase I (CPS I)

- a) Karbamoil fosfat sintetase I (CPS I) adalah enzim pembatas laju (rate-limiting enzyme) dalam siklus urea
- b) Terletak di mitokondria hati.
- c) CPS I diaktifkan secara allosterik oleh N-asetilglutamat (NAG)
- d) Tanpa NAG, CPS I tidak aktif, meskipun amonia berlebih tersedia

2) Pembentukan N-asetilglutamat (NAG)

- a) Reaksi sintesis NAG:



- b) Enzim: N-asetilglutamat sintetase

- c) Arginin adalah aktivator enzim NAG sintetase

Artinya, kadar arginin meningkat saat banyak asam amino dikatabolisme → meningkatkan sintesis NAG → mengaktifkan CPS I → mempercepat siklus urea

3) Regulasi Jangka Panjang (*Long-Term Regulation*)

Ketika tubuh mengalami beban protein tinggi (misalnya saat: puasa, diet tinggi protein, atau dalam kondisi penyakit tertentu), maka Ekspresi gen untuk enzim-enzim siklus urea (seperti CPS I, OTC, argininosuksinat sintetase, dll) akan meningkat. Ini adalah bentuk adaptasi metabolismik agar hati bisa mengolah amonia lebih efisien.

4) Regulasi Negatif dan Kondisi Patologis

Jika ada gangguan pada salah satu enzim siklus urea (misalnya defisiensi OTC atau arginase), maka Proses ekskresi nitrogen terganggu, Terjadi akumulasi amonia dalam darah (hiperamonemia). Gejala: muntah, kejang, koma, bahkan kematian jika tidak ditangani (Häussinger, 1990)

4. Metabolisme Purin

a. Sintesis dan Katabolisme Purin

Purin adalah basa nitrogen yang terdiri dari adenin (A) dan guanin (G). Sintesis purin melibatkan pembentukan nukleotida purin (seperti AMP dan GMP) dari bahan-bahan sederhana

1) Jalur Sintesis De Novo Purin

- a) Tempat: Sitoplasma sel (terutama hati)
- b) Produk akhir: IMP (inosin monofosfat) → prekursor AMP dan GMP

Langkah-Langkah Umum:

(1) Sintesis PRPP (5-fosforibosil-1-pirofosfat):



Enzim: PRPP sintetase

(2) Pembentukan IMP (Inosin monofosfat):

(a) PRPP menerima gugus nitrogen dari glutamin → membentuk 5-fosforibosil-amin.

(b) Langkah-langkah selanjutnya menambahkan gugus dari: Glycin (tulang rangka karbon-nitrogen), Formyl-THF (sumber karbon), Glutamin (nitrogen), Aspartat (nitrogen), CO_2 (karbon). Hasil akhirnya adalah IMP.

(3) IMP menjadi AMP atau GMP

(a) IMP → AMP (butuh aspartat + GTP)

(b) IMP → GMP (butuh glutamin + ATP)

2) Jalur Salvage Purin

Tujuan: Mendaur ulang basa purin bebas (dari pemecahan asam nukleat)

Contoh:

a) Hipoksantin + PRPP → IMP (oleh enzim HGPRT)

b) Guanin + PRPP → GMP

b. Regulasi Jalur Purin

Regulasi jalur purin merupakan proses yang sangat penting untuk menjaga keseimbangan antara kebutuhan tubuh terhadap nukleotida dan mencegah akumulasi metabolit yang berpotensi toksik seperti asam urat. Jalur purin dapat dihasilkan melalui dua mekanisme utama, yaitu jalur *de novo* dan jalur salvage, dan keduanya diatur secara ketat oleh mekanisme umpan balik (feedback) yang sensitif terhadap konsentrasi purin dalam sel.

Regulasi utama pada sintesis purin jalur *de novo* terjadi pada tahap awal pembentukan purin, yaitu saat enzim glutamin-PRPP amidotransferase mengubah PRPP (5-fosforibosil-1-pirofosfat) menjadi 5-fosforibosilamin. Enzim ini merupakan titik kontrol utama dan dikendalikan oleh mekanisme umpan balik negatif oleh

produk akhir sintesis purin, yaitu AMP, GMP, dan IMP. Ketika konsentrasi purin (khususnya AMP dan GMP) meningkat di dalam sel, aktivitas enzim amidotransferase akan ditekan, sehingga produksi purin baru akan dihentikan. Selain itu, enzim PRPP sintetase, yang membentuk PRPP dari ribosa-5-fosfat dan ATP, juga dihambat oleh AMP dan GMP untuk mencegah akumulasi prekursor yang tidak diperlukan.

Setelah terbentuknya IMP (inosin monofosfat), proses divergen menuju pembentukan AMP dan GMP juga diatur untuk menjaga keseimbangan antar kedua jenis nukleotida. Pembentukan AMP dari IMP memerlukan GTP dan akan dihambat oleh kelebihan AMP; sebaliknya, pembentukan GMP dari IMP memerlukan ATP dan akan dihambat oleh kelebihan GMP. Dengan demikian, regulasi ini tidak hanya mengendalikan jumlah total purin, tetapi juga menjaga rasio AMP:GMP tetap seimbang sesuai kebutuhan sel.

Selain jalur de novo, tubuh juga mengandalkan jalur salvage, yaitu daur ulang basa purin bebas yang dihasilkan dari pemecahan asam nukleat. Enzim kunci dalam jalur ini adalah HGPRT (hipoksantin-guanine fosforibosiltransferase) dan APRT (adenine fosforibosiltransferase), yang memfasilitasi rekombinasi basa purin dengan PRPP untuk membentuk kembali nukleotida purin seperti IMP dan GMP. Jalur ini sangat hemat energi karena tidak membutuhkan proses panjang seperti jalur de novo. Ketika jalur salvage bekerja optimal, PRPP akan digunakan dalam daur ulang, sehingga menurunkan ketersediaan PRPP untuk sintesis de novo, dan secara tidak langsung menghambat aktivasi jalur de novo. Kegagalan fungsi jalur salvage, seperti pada defisiensi HGPRT (yang menyebabkan sindrom Lesch-Nyhan), dapat memicu peningkatan PRPP dan penurunan IMP dan GMP, yang pada akhirnya

menyebabkan stimulasi berlebihan jalur de novo dan peningkatan produksi asam urat.

Sementara itu, dalam jalur katabolisme purin, pengaturan tidak dilakukan sekedar jalur sintesis, tetapi enzim xantin oksidase yang berperan mengubah hipoksantin dan xantin menjadi asam urat menjadi target penting terapi klinis. Enzim ini tidak dikontrol oleh umpan balik alami, tetapi dapat dihambat secara farmakologis menggunakan allopurinol atau febuxostat, terutama pada penderita gout dan hiperurisemia. Obat ini menghambat pembentukan asam urat, sehingga menurunkan risiko pembentukan kristal urat di sendi atau ginjal.

Secara keseluruhan, regulasi jalur purin adalah sistem kompleks yang melibatkan kontrol ketat enzim, keseimbangan energi, dan daur ulang molekul, yang semuanya dirancang untuk memenuhi kebutuhan nukleotida sel secara efisien tanpa menimbulkan akumulasi metabolit yang berbahaya. (Nelson, 2021)

DAFTAR PUSTAKA

- Armenteros, J.J.A. et al. (2019). SignalP 5.0 improves signal peptide predictions using deep neural networks. *Nature Biotechnology*, 37, 420–423
- Brosnan, J.T., & Brosnan, M.E. (2006). Branched-chain amino acids: enzyme and substrate regulation. *The Journal of Nutrition*, 136(1), 207S–211S
- Devlin, T. M. (2010). *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations* (7th ed.). Wiley-Liss
- Häussinger, D. (1990). Nitrogen metabolism in liver: structural and functional organization and physiological relevance. *Biochemical Journal*, 267(2), 281–290
- Nelson, D.L., & Cox, M.M. (2021). *Lehninger Principles of Biochemistry* (8th ed.). W.H. Freeman Company
- Satyanarayana, U., & Chakrapani, U. (2017). Biochemistry (4th ed.). Elsevier
- Wu, G. (2009). Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. *Amino Acids*, 37(1), 1–17

BAB

14

PROSES DAN REGULASI METABOLISME HORMON DAN ERITROSIT DALAM JARINGAN DARAH

dr. Rifkind Malik, M.Biomed.

A. Pendahuluan

Darah merupakan jaringan cair yang memiliki peran vital dalam mempertahankan homeostasis tubuh, termasuk dalam transportasi oksigen, nutrisi, hormon, dan produk limbah metabolismik. Komponen utama darah meliputi plasma dan elemen seluler seperti eritrosit, leukosit, dan trombosit. Eritrosit, atau sel darah merah, berperan penting dalam mengangkut oksigen dari paru-paru ke jaringan tubuh dan karbon dioksida dari jaringan kembali ke paru-paru. Fungsi ini sangat bergantung pada integritas struktur dan metabolisme eritrosit yang efisien.(Hall, 2021)

Metabolisme eritrosit unik karena sel ini tidak memiliki nukleus dan mitokondria, sehingga bergantung pada jalur glikolisis anaerob untuk menghasilkan energi dalam bentuk ATP. Selain itu, jalur pentosa fosfat penting untuk menghasilkan NADPH, yang melindungi eritrosit dari stres oksidatif. Gangguan dalam metabolisme ini dapat menyebabkan hemolisis dan anemia, yang berdampak pada penurunan kapasitas pengangkutan oksigen dan kesehatan umum individu.(Boron, W. F., & Boulpaep, 2016)

Regulasi produksi eritrosit, atau eritropoiesis, dikendalikan oleh hormon eritropoietin (EPO) yang diproduksi oleh ginjal sebagai respons terhadap hipoksia. Selain EPO, hormon lain seperti testosteron, hormon tiroid, dan glukokortikoid juga mempengaruhi eritropoiesis. Interaksi

kompleks antara hormon-hormon ini dan metabolisme eritrosit menunjukkan pentingnya pemahaman menyeluruh tentang regulasi hormonal dalam menjaga keseimbangan dan fungsi darah yang optimal.(Hoffman, R., Benz, E. J., Silberstein, L. E., Heslop, H., Weitz, J. I., Anastasi, 2018)

B. Komponen Jaringan Darah

Darah terdiri dari dua komponen utama: plasma dan elemen seluler. Plasma adalah cairan berwarna kuning pucat yang mengandung air, protein, elektrolit, hormon, dan zat-zat lainnya. Elemen seluler meliputi eritrosit (sel darah merah), leukosit (sel darah putih), dan trombosit (keping darah).

Eritrosit bertanggung jawab atas transportasi oksigen dan karbon dioksida. Leukosit berperan dalam sistem imun, melawan infeksi dan penyakit. Trombosit penting dalam proses pembekuan darah untuk mencegah kehilangan darah berlebihan saat terjadi luka.

Fungsi utama darah meliputi transportasi, regulasi, dan perlindungan. Dalam transportasi, darah mengangkut oksigen dari paru-paru ke jaringan dan karbon dioksida dari jaringan ke paru-paru. Darah juga mengangkut nutrisi dari saluran pencernaan ke seluruh tubuh dan membawa hormon dari kelenjar endokrin ke organ target.

Dalam hal regulasi, darah membantu menjaga suhu tubuh, pH, dan keseimbangan cairan. Sebagai perlindungan, komponen darah seperti leukosit dan antibodi melawan patogen, sementara trombosit dan faktor pembekuan mencegah terjadinya kehilangan darah.(Berg, J. M., Tymoczko, J. L., & Stryer, 2019; Hoffman, R., Benz, E. J., Silberstein, L. E., Heslop, H., Weitz, J. I., Anastasi, 2018; Jelkmann, 2011)

C. Metabolisme Eritrosit

Eritrosit memiliki bentuk bikonkaf yang meningkatkan luas permukaan untuk pertukaran gas dan fleksibilitas untuk melewati kapiler sempit. Eritrosit tidak memiliki nukleus dan organel lainnya, memungkinkan lebih banyak ruang untuk

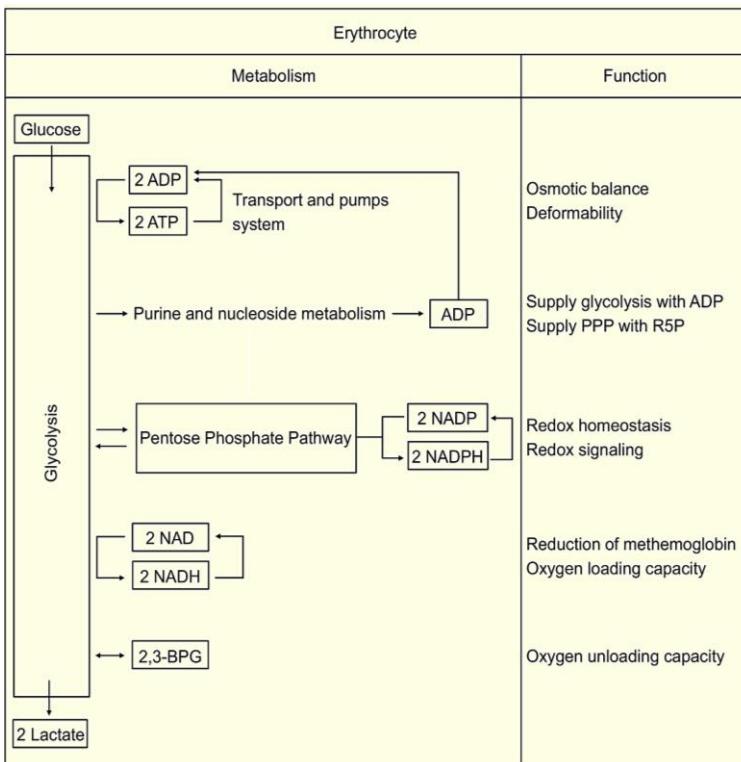
hemoglobin. Ketiadaan organel juga berarti eritrosit tidak dapat melakukan sintesis protein atau pembelahan sel. Umur rata-rata eritrosit adalah sekitar 120 hari, setelah itu mereka dihancurkan oleh sistem retikuloendotelial, terutama di limpa.

Karena tidak memiliki mitokondria, eritrosit bergantung pada glikolisis anaerob untuk menghasilkan ATP. Jalur Embden-Meyerhof menghasilkan energi yang diperlukan untuk mempertahankan fungsi membran dan transportasi ion. Jalur pentosa fosfat menghasilkan NADPH, yang penting untuk menjaga keseimbangan redoks dan melindungi sel dari stres oksidatif. Gangguan dalam jalur ini dapat menyebabkan kerusakan eritrosit dan anemia hemolitik.(Berg, J. M., Tymoczko, J. L., & Stryer, 2019; Bunn, 2013)

Selain itu di dalam sel darah terdapat hemoglobin yaitu protein dalam eritrosit yang dapat mengikat oksigen di paru-paru dan melepaskannya ke jaringan dan carbodioksida, ion hidrogen dan carbonmonoksida dari jaringan yang kemudian dibawa paru untuk dikeluarkan. Setiap molekul hemoglobin terdiri dari empat rantai polipeptida dan empat gugus heme yang mengandung besi.

Metabolisme hemoglobin melibatkan sintesis dan degradasi. Setelah eritrosit tua dihancurkan, hemoglobin dipecah menjadi heme dan globin; heme diubah menjadi bilirubin dan diekskresikan melalui hati, sementara besi didaur ulang untuk sintesis hemoglobin baru.

Eritrosit memiliki umur sekitar 120 hari. Setelah itu, mereka mengalami perubahan struktural yang membuatnya dikenali dan dihancurkan oleh makrofag di limpa dan hati. Proses degradasi ini penting untuk mencegah akumulasi sel tua yang tidak efisien dan untuk mendaur ulang komponen seperti besi. Gangguan dalam proses ini dapat menyebabkan anemia hemolitik atau peningkatan kadar bilirubin dalam darah.



Gambar 14.1 Metabolisme glukosa dalam eritrosit dan kaitan langsung dengan fungsinya dalam mempertahankan keseimbangan, kemampuan membawa oksigen dan menekan stress oksidatif
(Semenza, 2008)

Pada gambar 14.1 memperlihatkan bagaimana metabolisme glukosa dalam eritrosit dan bagaimana metabolisme tersebut berkaitan langsung dengan fungsinya dalam mempertahankan keseimbangan, kemampuan membawa oksigen dan menekan stress oksidatif. Pada gambar 14.1 dapat dilihat bahwa glukosa satu-satunya sumber energi untuk eritrosit karena eritrosit tidak memiliki mitokondria. Di eritrosit terjadi proses glikolisis menghasilkan 2 Adenosin Triphospat (ATP), 2 Nikotinamida adenina dinukleotida fosfat (NADH) dan 2,3-bisphosphoglycerate (2,3-BPG). ATP digunakan untuk sistem transport ion dan pompa membran (Na^+/K^+ ATPase) dan

berfungsi menjaga keseimbangan osmotik dan fleksibilitas sel, NADH digunakan dalam reduksi methemoglobin kembali ke hemoglobin aktif (Fe^{2+}), sedangkan 2,3-BPG untuk meningkatkan kemampuan pelepasan oksigen ke jaringan.

Sebagian glukosa juga memasuki jalur Pentosa Fosfat (PPP) yang menghasilkan NADPH dan Ribosa 5-Fosfat (R5P). NADPH penting untuk redox homeostasis (melindungi dari stres oksidatif) dan untuk reduksi methemoglobin secara tidak langsung dan menjaga struktur membran dan protein tetap stabil sedangkan Ribosa-5-fosfat (R5P) digunakan dalam metabolisme purin dan nukleosida.

Selain itu di Eritrosit juga terjadi metabolisme purin dan nukleosida yang menghasilkan ADP, yang akan didaur ulang untuk sintesis ATP, mendukung aktivitas glikolisis dan jalur PPP serta berfungsi untuk mendukung suplai energi berkelanjutan pada eritrosit.

Eritrosit memiliki sistem metabolismik yang efisien walaupun tanpa nukleus dan mitokondria. Seluruh energi dan molekul redox dihasilkan dari glikolisis dan jalur Pentosa Fosfat yang memungkinkan untuk eritrosit bertahan dalam sirkulasi selama ± 120 hari. Adanya gangguan pada jalur ini dapat menyebabkan berbagai penyakit seperti anemia hemolitik, methemoglobinemia, dan penurunan kapasitas transport oksigen.(Haase, 2013; Semenza, 2008)

D. Regulasi Hormonal terhadap Eritropoiesis

Eritropoiesis, produksi sel darah merah, terutama diatur oleh adalah hormon eritropoietin (EPO). EPO diproduksi oleh ginjal, merangsang proliferasi dan diferensiasi sel-sel progenitor eritroid dalam sumsum tulang, serta menghambat apoptosis (kematian sel yang terprogram). hormon lain seperti hormon pertumbuhan (GH) juga memiliki peran dalam eritropoiesis, terutama pada individu dengan defisiensi GH.

Proses pembentukan eritrosit tidak hanya ditentukan oleh aktivitas lokal di sumsum tulang, tetapi juga sangat dipengaruhi oleh sinyal hormonal sistemik yang merespons kebutuhan

fisiologis tubuh. Salah satu faktor utama yang mengatur eritropoiesis adalah status oksigenasi jaringan. Ketika kadar oksigen dalam darah menurun, tubuh akan merangsang produksi hormon-hormon tertentu untuk mempercepat produksi eritrosit, guna meningkatkan kapasitas pengangkutan oksigen.

Regulasi hormonal ini bersifat adaptif dan melibatkan interaksi kompleks antara ginjal, hati, dan sistem endokrin lainnya. Hormon utama yang terlibat adalah eritropoietin (EPO), yang bekerja secara langsung pada sel-sel prekursor eritrosit di sumsum tulang. Selain EPO, beberapa hormon lain seperti tiroid, testosteron, dan glukokortikoid juga memiliki peran penting dalam mendukung dan memodulasi proses eritropoiesis, baik secara langsung maupun tidak langsung.

Untuk memahami bagaimana hormon-hormon ini berperan dalam proses pembentukan sel darah merah, harus mempertimbangkan beberapa faktor seperti:

1. Peran Hormon Eritropoietin (EPO)

Eritropoietin (EPO) adalah hormon glikoprotein yang memiliki peran sentral dalam mengatur proses eritropoiesis, yaitu pembentukan sel darah merah (eritrosit) di sumsum tulang. Hormon ini diproduksi utama oleh sel interstisial peritubular di ginjal, khususnya di daerah korteks dan medula ginjal luar. Dalam kondisi normal, produksi EPO berlangsung dalam kadar basal. Namun, saat tubuh mengalami hipoksia (penurunan tekanan oksigen parsial di jaringan), ekspresi gen EPO ditingkatkan secara signifikan.

Produksi EPO diatur oleh sistem transduksi sinyal yang sangat sensitif terhadap oksigen. Komponen kunci dalam mekanisme ini adalah *Hypoxia-Inducible Factor* (HIF), khususnya HIF-1 α . Dalam kondisi normoksia, HIF-1 α mengalami degradasi cepat oleh enzim prolyl hydroxylase. Namun, saat hipoksia terjadi, degradasi HIF-1 α terhambat sehingga HIF-1 α dapat berikatan dengan HIF-1 β dan membentuk kompleks aktif yang berpindah ke nukleus untuk mengaktifkan transkripsi gen EPO.

Setelah disekresikan ke dalam sirkulasi darah, EPO berikatan dengan reseptor EPO (EPOR) yang terdapat pada permukaan sel progenitor eritroid, terutama pada tahap BFU-E (Burst Forming Unit-Erythroid) dan CFU-E (Colony Forming Unit-Erythroid). Ikatan ini mengaktifkan jalur sinyal intraseluler seperti JAK2/STAT5, PI3K/Akt, dan MAPK, yang akan memicu a) proliferasi sel progenitor eritroid, b) diferensiasi menjadi eritroblast dan retikulosit dan penghambatan apoptosis, sehingga meningkatkan jumlah eritrosit yang matang dan berfungsi.(Jelkmann, 2011; Semenza, 2008)

2. Pengaruh Hormon Tiroid, Testosteron dan Glukokortikoid

Hormon tiroid memiliki peran penting dalam mengatur metabolisme basal, termasuk dalam aktivitas sel-sel hematopoietik di sumsum tulang. Meskipun tidak langsung merangsang eritropoietin (EPO), hormon tiroid meningkatkan kebutuhan oksigen jaringan dengan cara:

- a. Meningkatkan konsumsi oksigen oleh jaringan,
- b. Meningkatkan laju metabolisme sel,
- c. Merangsang sintesis protein, termasuk hemoglobin.

Kondisi hipotiroidisme (defisiensi hormon tiroid) sering dikaitkan dengan anemia normositik normokromik, bahkan anemia makrositik, akibat menurunnya stimulasi sumsum tulang dan gangguan metabolisme besi atau vitamin B12.

Sedangkan hormon testosteron adalah hormon androgen utama yang diketahui memiliki efek eritropoietik langsung maupun tidak langsung. Beberapa mekanisme kerja testosteron terhadap eritropoiesis meliputi:

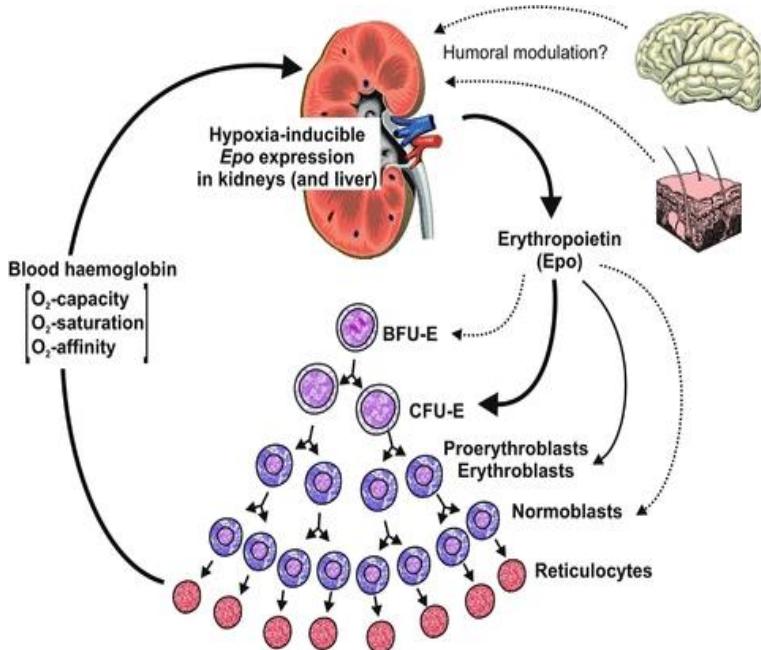
- a. Stimulasi produksi EPO oleh ginjal,
- b. Meningkatkan ekspresi reseptor EPO pada progenitor eritroid,
- c. Meningkatkan sintesis protein, termasuk hemoglobin,
- d. Menghambat hepsidin, hormon yang menghambat absorpsi besi, sehingga meningkatkan ketersediaan besi untuk eritropoiesis.

Oleh karena itu, kadar testosteron yang rendah pada pria (hipogonadisme) sering dikaitkan dengan anemia normositik, dan terapi testosteron dapat meningkatkan kadar hemoglobin dan hematokrit. Namun, perlu hati-hati karena kadar yang terlalu tinggi dapat menyebabkan polisitemia dan meningkatkan risiko trombosis.(Tharp, 1975)

Glukokortikoid memiliki efek kompleks terhadap eritropoiesis:

- a. Dalam kondisi stres fisiologis atau inflamasi, glukokortikoid meningkatkan proliferasi *Burst Forming Unit-E* (BFU-E) dan *Colony Forming Unit-Erythroid* (CFU-E) yang merupakan sel induk hematopoietik yang terlibat dalam produksi sel darah merah (eritrosit) sehingga mempercepat produksi eritrosit.
- b. Glukokortikoid juga bersifat anti-inflamasi, yang dapat menghambat efek negatif sitokin inflamasi (seperti IL-1 dan TNF- α) terhadap sumsum tulang.

Selain itu, glukokortikoid membantu memelihara homeostasis hematopoietik dalam kondisi stres atau penyakit kronis. Glukokortikoid banyak digunakan secara klinis untuk mengobati anemia aplastik, anemia hemolitik autoimun, dan kondisi hematologi lain. Namun, pemakaian jangka panjang dapat menimbulkan efek samping seperti supresi sumsum tulang, osteoporosis, dan gangguan metabolismik.(Bachman et al., 2014; Zhou et al., 2022)



Gambar 14.2 Mekanisme Regulasi Eritropoiesis (Pembentukan Sel Darah Merah) yang Dimediasi oleh Eritropoietin (EPO) (Semenza, 2008)

3. Respon terhadap hipoksia

Hipoksia adalah kondisi ketika jaringan tubuh mengalami kekurangan oksigen (O₂). Hal ini bisa disebabkan oleh:

- a. Anemia (jumlah eritrosit atau hemoglobin rendah)
- b. Gangguan pernapasan (misalnya PPOK, apnea, atau edema paru)
- c. Tinggal di dataran tinggi (oksigen atmosfer rendah)
- d. Penyakit jantung yang mengurangi perfusi jaringan

Hipoksia bukan hanya kondisi patologis, tetapi juga merupakan pemicu fisiologis utama untuk merangsang produksi eritrosit baru melalui mekanisme hormon eritropoietin (EPO).

Ginjal memiliki kemampuan unik untuk mendeteksi penurunan kadar oksigen dalam darah melalui sel interstisial peritubular di korteks. Ketika hipoksia terdeteksi, Aktivitas enzim prolyl hydroxylase menurun (karena oksigen diperlukan sebagai kofaktor). Akibatnya, HIF-1 α (Hypoxia-Inducible Factor-1 alpha) tidak mengalami degradasi dan dapat menumpuk di sitoplasma. HIF-1 α masuk ke nukleus dan bergabung dengan HIF-1 β , membentuk kompleks aktif. Kompleks ini mengikat elemen DNA spesifik (HRE - Hypoxia Responsive Element) dan mengaktifkan transkripsi gen EPO.

Setelah disintesis di ginjal, EPO dilepaskan ke dalam sirkulasi dan mencapai sumsum tulang, EPO akan:

- a. Merangsang diferensiasi dan proliferasi progenitor eritroid (BFU-E, CFU-E)
- b. Meningkatkan kelangsungan hidup sel eritroid
- c. Mempercepat pelepasan retikulosit ke sirkulasi darah

Efek ini akan meningkatkan jumlah eritrosit dan kapasitas pengangkutan oksigen darah, memperbaiki kondisi hipoksia secara bertahap.(Bunn, 2013; Haase, 2013; Hoffman, R., Benz, E. J., Silberstein, L. E., Heslop, H., Weitz, J. I., Anastasi, 2018)

E. Kesimpulan

Regulasi eritropoiesis merupakan proses biologis yang kompleks dan sangat bergantung pada sinyal hormonal, terutama dalam merespons kebutuhan oksigen tubuh. Eritropoietin (EPO) menjadi faktor utama yang mengatur keseimbangan antara kebutuhan dan produksi eritrosit. Sintesis EPO oleh ginjal sebagai respons terhadap hipoksia menunjukkan bagaimana sistem endokrin dan sistem hematopoietik saling berinteraksi untuk mempertahankan homeostasis.

Selain EPO, hormon lain seperti tiroid, testosteron, dan glukokortikoid memiliki kontribusi penting dalam mendukung atau memodulasi eritropoiesis. Tiroid mempengaruhi

metabolisme sel, testosteron meningkatkan respon eritropoietik, dan glukokortikoid menstimulasi sumsum tulang dalam kondisi stres. Ketiga hormon ini memperlihatkan bahwa eritropoiesis tidak hanya dikendalikan oleh satu jalur, tetapi merupakan hasil integrasi dari berbagai pengaruh sistemik yang dinamis.

Respon terhadap hipoksia menjadi pemicu utama aktivasi sistem ini, dan pemahaman mendalam terhadap mekanisme fisiologis ini sangat penting, tidak hanya dalam konteks akademik, tetapi juga dalam pengembangan terapi anemia, evaluasi kondisi kronis, dan bahkan adaptasi terhadap lingkungan ekstrem. Dengan mengenali faktor-faktor hormonal yang terlibat, kita dapat lebih memahami berbagai gangguan darah dan menawarkan pendekatan terapeutik yang lebih tepat sasaran dan efektif.

DAFTAR PUSTAKA

- Bachman, E., Travison, T. G., Basaria, S., Davda, M. N., Guo, W., Li, M., Connor Westfall, J., Bae, H., Gordeuk, V., & Bhasin, S. (2014). Testosterone induces erythrocytosis via increased erythropoietin and suppressed hepcidin: Evidence for a new erythropoietin/hemoglobin set point. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 69(6), 725–735. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt154>
- Berg, J. M., Tymoczko, J. L., & Stryer, L. (2019). *Biochemistry* (9th ed.). W. H. Freeman.
- Boron, W. F., & Boulpaep, E. L. (2016). *Medical Physiology* (3rd ed.). Elsevier.
- Bunn, H. F. (2013). Erythropoietin. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 3(3), 1–20. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011619>
- Haase, V. H. (2013). Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. *Blood Reviews*, 27(1), 41–53. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2012.12.003>
- Hall, J. E. (2021). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* (14th ed.). Elsevier.
- Hoffman, R., Benz, E. J., Silberstein, L. E., Heslop, H., Weitz, J. I., Anastasi, J. (2018). *Hematology: Basic Principles and Practice* (7th ed.). Elsevier.
- Jelkmann, W. (2011). Regulation of erythropoietin production. *Journal of Physiology*, 589(6), 1251–1258. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.195057>
- Semenza, G. L. (2008). REVIEWS Regulation of Oxygen Homeostasis by. *Physiology*, 24, 97–106.
- Tharp, G. D. (1975). The role of glucocorticoids in exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 7(1), 6–11. <https://doi.org/10.1249/00005768-197500710-00003>

Zhou, G., Ai, Y., Guo, S., Chen, Q., Feng, X., Xu, K., Wang, G., & Ma, C. (2022). Association Between Red Blood Cell Distribution Width and Thyroid Function. *Frontiers in Endocrinology*, 12(January), 1–9.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2021.807482>

BAB

15

PROSES DAN REGULASI METABOLISME DALAM JARINGAN HATI

Fista Utami, S.Tr.Gz., M.Gz.

A. Pendahuluan: Peran Hati dalam Metabolisme

Hati merupakan organ vital multifungsi yang memainkan peran sentral dalam sistem metabolismik tubuh manusia. Peran hati tidak hanya sebatas pada sintesis dan penyimpanan zat gizi saja, melainkan detoksifikasi senyawa xenobiotik, metabolisme hormon, sintesis protein plasma, serta pengaturan keseimbangan energi dan glukosa secara sistemik di dalam tubuh. Hati menerima hampir seluruh hasil absorpsi zat gizi dari saluran cerna melalui vena porta hepatica sebelum dialirkan ke sistem sirkulasi sistemik. Hati menjadi pusat integrasi metabolismik yang mengolah, menyimpan, dan mendistribusikan nutrien sesuai kebutuhan fisiologis tubuh (Gropper, Sareen S., Smith, Jack L., Carr, 2016)

Sementara itu, hati juga berperan sebagai organ endokrin dan eksokrin yang saling terintegrasi dengan kerja organ lain seperti pankreas, otot rangka, dan jaringan adiposa. Interaksi hepatis dengan pankreas berlangsung melalui sekresi hormon insulin dan glukagon yang secara antagonis mengatur metabolisme glukosa dan lemak dalam jaringan hati. Saat kondisi postprandial, insulin menstimulasi sintesis glikogen dan lipogenesis, sedangkan saat puasa, glukagon menginduksi glukoneogenesis dan glikogenolisis untuk mempertahankan kadar glukosa darah (Hanson and Owen, 2013). Jaringan otot dan adiposa juga berkontribusi dalam penyimpanan hasil metabolisme hati, seperti asam lemak dan glukosa, serta

berperan sebagai efektor dalam respon insulin yang berdampak pada metabolisme sistemik (Wong, Chin and Soelaiman, 2019).

Hati ini menunjukkan bahwa hati bukan hanya organ metabolismik pasif, tetapi juga aktif mengatur dan menjaga kestabilan internal lingkungan tubuh melalui berbagai mekanisme umpan balik. Chapter ini menjelaskan tentang proses dan regulasi metabolisme dalam jaringan hati terkait metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein di hati, detoksifikasi dan biotransformasi senyawa asing oleh hati, dan regulasi hormon dan sinyal molekuler dalam ranah biokimia medik.

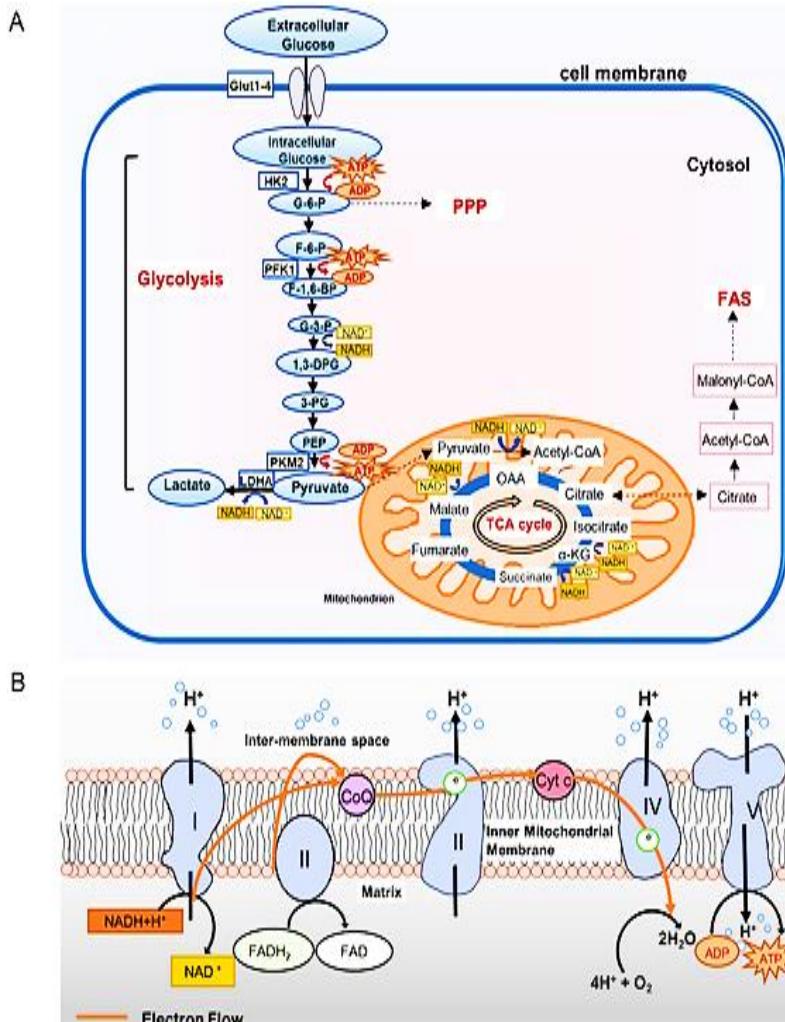
B. Metabolisme Zat Gizi (Karbohidrat, Lemak, dan Protein) di Hepatosit

1. Metabolisme Karbohidrat dan Lemak di Hati

Hati merupakan pusat utama metabolisme makronutrien, yaitu karbohidrat, lemak, dan protein, yang berperan dalam mempertahankan homeostasis energi di dalam tubuh. Dalam metabolisme karbohidrat, hati berfungsi sebagai penyangga utama kadar glukosa darah melalui tiga jalur utama: glikogenesis, glikogenolisis, dan glukoneogenesis. Setelah makan, kelebihan glukosa diubah menjadi glikogen melalui glikogenesis untuk disimpan di hati, sedangkan saat puasa atau kelaparan, hati melepaskan glukosa melalui glikogenolisis dan memproduksi glukosa baru dari prekursor non-karbohidrat melalui glukoneogenesis (Nelson and Cox, 2017).

Gambar 15.1 menjelaskan tentang proses metabolisme glukosa di hati dimulai saat glukosa memasuki hepatosit melalui transporter GLUT2 yang bersifat tidak tergantung insulin. Di dalam sitoplasma, glukosa mengalami fosforilasi oleh enzim heksokinase (HK) atau glukokinase (pada hati) menjadi glukosa-6-fosfat (G6P). G6P memiliki dua jalur utama: memasuki glikolisis untuk menghasilkan energi atau masuk ke jalur pentosa fosfat (*pentose phosphate pathway*, PPP) untuk memproduksi NADPH dan ribosa-5-fosfat. Jalur

glikolisis melibatkan serangkaian reaksi enzimatik yang mengubah glukosa menjadi dua molekul piruvat, menghasilkan sedikit ATP dan NADH (Hu *et al.*, 2022). Proses ini sangat penting dalam kondisi hiperglikemia pasca-prandial untuk menurunkan kadar glukosa darah dan menyediakan energi atau prekursor metabolit untuk jalur lain.



Gambar 15.1 Proses Glikolisis dan Lipogenesis di Hepatosit
(Hu *et al.*, 2022)

Piruvat hasil glikolisis kemudian diangkut masuk ke dalam mitokondria dan dikonversi menjadi asetil-KoA oleh enzim piruvat dehidrogenase. Asetil-KoA merupakan substrat utama dalam siklus asam sitrat (*TCA cycle*), yang berlangsung di matriks mitokondria. Siklus ini menghasilkan NADH, FADH₂, dan GTP sebagai bentuk energi kimia. NADH dan FADH₂ kemudian digunakan dalam rantai transpor elektron (*electron transport chain*, ETC) yang terdapat di membran dalam mitokondria. Proses ini mentransfer elektron dan memompa proton untuk membentuk gradien ion H⁺, yang kemudian digunakan oleh enzim ATP sintase untuk menghasilkan ATP melalui proses fosforilasi oksidatif. Jika kebutuhan energi tubuh rendah, sebagian sitrat yang dihasilkan dalam TCA akan ditransport ke sitosol dan diubah menjadi asetil-KoA untuk sintesis asam lemak (lipogenesis). Proses ini menunjukkan fleksibilitas metabolisme hati dalam beradaptasi terhadap kondisi nutrisi dan hormonal untuk menjaga homeostasis energi (Nelson and Cox, 2017; Hu *et al.*, 2022)

Dalam metabolisme lemak, hati memainkan peran dalam sintesis dan degradasi asam lemak. Lipogenesis terjadi saat energi berlebih, di mana glukosa dikonversi menjadi asam lemak dan trigliserida untuk disimpan, sementara saat defisit energi, hati mengaktifkan beta-oksidasi untuk memecah asam lemak menjadi asetil-KoA yang digunakan dalam siklus asam sitrat atau dikonversi menjadi badan keton (*ketogenesis*) sebagai sumber energi alternatif, terutama bagi otak selama puasa berkepanjangan (Evans and Heather, 2019). Regulasi metabolisme lipid di hati melibatkan berbagai sinyal hormonal seperti insulin dan glukagon, serta faktor transkripsi seperti SREBP-1c dan PPAR α yang mengatur ekspresi gen-gen lipogenik dan lipolitik (Hu *et al.*, 2022)

Sintesis asam lemak (*fatty acid synthesis*, FAS) merupakan proses anabolik yang terjadi di sitoplasma hepatosit ketika ketersediaan energi dan glukosa dalam tubuh tinggi, terutama setelah makan (fase post-prandial).

Proses ini dimulai ketika kelebihan glukosa diubah menjadi piruvat melalui glikolisis, kemudian menjadi asetil-KoA di dalam mitokondria (Gambar 15.1). Dalam kondisi energi cukup, asetil-KoA tidak masuk sepenuhnya ke siklus TCA, melainkan dikondensasi menjadi sitrat yang ditransport keluar dari mitokondria ke sitoplasma. Di sitoplasma, sitrat dipecah kembali menjadi asetil-KoA oleh enzim ATP-sitrat liaze. Asetil-KoA kemudian dikarboksilasi oleh asetil-KoA karboksilase (ACC) menjadi malonil-KoA, yang merupakan prekursor utama dalam sintesis asam lemak (Hu *et al.*, 2022).

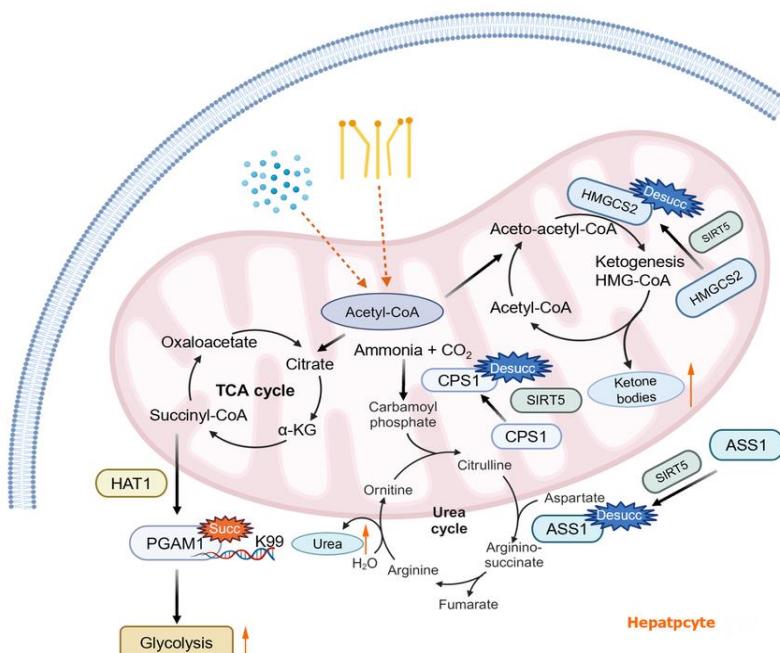
Langkah utama FAS melibatkan enzim kompleks *fatty acid synthase* (FAS), yang menyusun molekul malonil-KoA dan asetil-KoA menjadi rantai panjang asam lemak jenuh, terutama asam palmitat (C16:0). Proses ini sangat bergantung pada NADPH sebagai donor elektron, yang diperoleh dari jalur pentosa fosfat (PPP) dan reaksi malat menjadi piruvat oleh enzim malik. Aktivitas FAS diatur oleh hormon, khususnya insulin yang menginduksi ekspresi enzim-enzim lipogenik, dan dihambat oleh glukagon serta adrenalin. Hasil akhir sintesis asam lemak disimpan sebagai trigliserida dalam hati atau dikemas ke dalam lipoprotein (VLDL) untuk didistribusikan ke jaringan adiposa (Hu *et al.*, 2022; Samovski, Jacome-Sosa and Abumrad, 2023).

2. Metabolisme Protein

Hati merupakan organ utama dalam metabolisme dan sintesis protein yang memiliki fungsi dalam menjaga homeostasis tubuh. Setelah asam amino diserap dari saluran cerna, sebagian besar akan dibawa ke hati melalui vena porta hepatica. Di dalam hati, asam amino mengalami berbagai proses metabolismik, mulai dari transaminasi, deaminasi, konversi ke senyawa intermediat siklus TCA, hingga digunakan untuk sintesis protein plasma. Proses transaminasi melibatkan pemindahan gugus amino ke asam α -ketoglutarat untuk membentuk glutamat, sedangkan deaminasi menghasilkan amonia yang bersifat toksik dan akan dikonversi menjadi urea melalui siklus urea di hati

sebelum diekskresikan melalui ginjal. Proses ini memastikan detoksifikasi nitrogen berlebih dari tubuh.

Ketika protein dicerna dan asam amino dilepaskan, proses deaminasi akan menghasilkan amonia (NH_3) sebagai produk samping yang bersifat toksik bagi tubuh (Gambar 15.2). Oleh karena itu, hati memiliki mekanisme efisien untuk mendetoksifikasi amonia melalui siklus urea. Proses ini dimulai di mitokondria, di mana amonia dan karbon dioksida dikonversi menjadi carbamoyl fosfat oleh enzim carbamoyl phosphate synthetase I (CPS1). Aktivitas CPS1 diregulasi secara epigenetik melalui proses desuksinilasi oleh SIRT5, yang berperan penting dalam aktivasi enzim-enzim siklus urea selama kondisi stres metabolik atau kelebihan nitrogen. Carbamoyl fosfat kemudian bergabung dengan ornitin membentuk sitrulin, yang selanjutnya berpindah ke sitosol.



Gambar 15.2 Metabolisme Protein, Siklus Urea, dan Jalur Energi di Hepatosit
(Liu *et al.*, 2024)

Di sitosol, sitrulin berinteraksi dengan aspartat (produk dari siklus TCA) untuk membentuk argininosuksinat, proses yang dikatalisis oleh enzim argininosuksinat sintetase 1 (ASS1). Enzim ini juga diregulasi oleh SIRT5 melalui proses desuksinilasi untuk menjaga efisiensi produksi urea. Argininosuksinat kemudian dipecah menjadi arginin dan fumarat. Arginin diubah menjadi urea dan ornitin, di mana urea akan diekskresikan melalui ginjal, sedangkan ornitin dikembalikan ke mitokondria untuk melanjutkan siklus. Sementara fumarat yang dihasilkan dalam proses ini masuk kembali ke siklus TCA (siklus Krebs). Selain itu, acetyl-CoA yang terbentuk dari katabolisme asam amino juga dapat masuk ke dalam jalur ketogenesis, menghasilkan badan keton sebagai cadangan energi saat kondisi puasa (Suprayitno and Sulistiyani, 2017; Liu *et al.*, 2024).

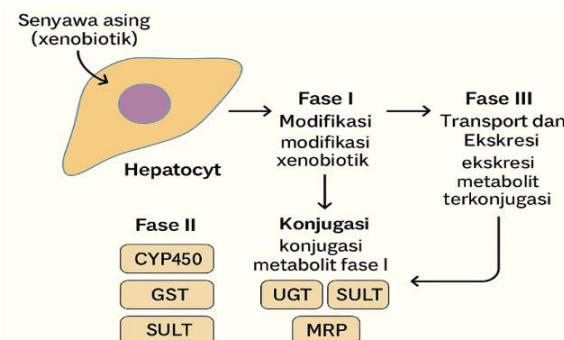
Di samping peran katabolik, hati juga berperan dalam sintesis protein anabolik, terutama protein-protein plasma seperti albumin, transferrin, haptoglobin, ceruloplasmin, angiotensinogen, serta berbagai faktor pembekuan darah (misalnya fibrinogen, protrombin, dan faktor VII, IX, serta X). Sintesis protein ini dimulai dengan proses transkripsi di inti sel, diikuti oleh translasi mRNA di ribosom yang berasosiasi dengan retikulum endoplasma kasar. Hasil sintesis akan dimodifikasi di aparatus Golgi dan kemudian dilepaskan ke dalam sirkulasi. Regulasi sintesis protein hepatis sangat dipengaruhi oleh status gizi dan hormonal, terutama insulin, glukagon, dan hormon pertumbuhan. Selain itu, keberadaan asam amino esensial, terutama leusin dan metionin yang dikonsumsi dari makanan, juga berperan dalam aktivasi jalur mTOR yang memacu translasi protein (Pedroso, Zampieri and Donato, 2015; Aledo, 2019).

Sintesis protein dimulai dari pengambilan asam amino oleh hepatosit yang berasal dari hasil pencernaan protein makanan di usus halus. Setelah masuk ke dalam sel hati, asam amino diaktifkan dan digunakan sebagai substrat

dalam proses translasi ribosom untuk membentuk rantai polipeptida berdasarkan informasi genetik dalam mRNA. Proses ini dikendalikan secara ketat oleh sinyal nutrien dan hormonal, terutama oleh insulin dan glukagon, serta jalur pensinyalan seluler seperti mTORC1, yang peka terhadap ketersediaan asam amino, terutama leusin (Ely *et al.*, 2023). Salah satu protein yang disintesis di hepatosit adalah albumin yang protein plasma utama yang disintesis secara eksklusif oleh hepatosit di hati. Proses sintesis albumin dimulai dari pengambilan prekursor seperti asam amino, yang didukung oleh ketersediaan hormon dan zat gizi makro dan mikro. Setelah translasi, albumin dilepaskan ke dalam sirkulasi sistemik (Ribeiro *et al.*, 2021).

C. Detoksifikasi dan Biotransformasi Senyawa Asing

Hepatosit merupakan pusat utama dalam proses detoksifikasi dan biotransformasi senyawa asing (xenobiotik) yang masuk ke dalam tubuh. Xenobiotik dapat berupa obat-obatan, toksin, bahan kimia lingkungan, maupun zat aditif pangan. Karena sifatnya yang asing dan berpotensi toksik, tubuh harus memodifikasi senyawa-senyawa ini agar menjadi lebih polar dan mudah diekskresikan melalui urin atau empedu. Proses ini berlangsung melalui dua tahap utama, yaitu fase I (modifikasi) dan fase II (konjugasi), serta kadang dilanjutkan dengan fase III (transport dan ekskresi).



Gambar 15.3 Eliminasi Xenobiotik oleh Hepatosit
(Chiang, 2014)

Gambar 15.3 menjelaskan bahwa pada fase I, enzim-enzim seperti sitolokrom P450 (CYP450) memainkan peran utama dalam menambahkan atau mengekspos gugus fungsi (seperti -OH, -NH₂, -SH) pada molekul xenobiotik. Reaksi yang terjadi dapat berupa oksidasi, reduksi, atau hidrolisis. Transformasi ini bertujuan untuk meningkatkan reaktivitas molekul, tetapi sering kali menghasilkan metabolit antara yang lebih reaktif dan bahkan toksik, sehingga perlu diproses lebih lanjut (Chiang, 2014).

Masuk ke fase II, hepatosit memfasilitasi reaksi konjugasi, di mana metabolit fase I akan dikombinasikan dengan senyawa endogen seperti asam glukuronat (glukuronidasi), glutation (glutationisasi), sulfat (sulfasi), atau asam amino. Proses ini mengubah xenobiotik menjadi bentuk yang lebih polar dan tidak aktif secara biologis, sehingga aman untuk dieliminasi. Enzim-enzim utama yang berperan antara lain UDP-glukuronosiltransferase (UGT), glutathione-S-transferase (GST), dan sulfotransferase (SULT). Beberapa metabolit hasil biotransformasi kemudian ditransportasikan keluar sel hepatosit menuju sistem ekskresi, melalui fase III. Dalam fase ini, transporter membran seperti P-glycoprotein (P-gp) dan multidrug resistance-associated proteins (MRPs) membantu mengangkut metabolit ke dalam empedu atau darah untuk dieliminasi oleh ginjal (Chiang, 2014).

D. Regulasi Hormon dan Sinyal Molekuler

Hati berperan penting sebagai organ sensorik dan efektor dalam sistem homeostasis tubuh, merespons berbagai sinyal hormonal dan molekuler yang berasal dari lingkungan internal maupun eksternal. Regulasi ini terutama dimediasi oleh hormon seperti insulin, glukagon, kortisol, hormon tiroid, serta hormon pertumbuhan yang bekerja melalui aktivasi jalur sinyal intraseluler kompleks seperti PI3K/Akt, AMPK, MAPK, dan JAK/STAT (Marks, Marks and Smith, 2000; Zhang *et al.*, 2014).

Misalnya, saat kadar glukosa meningkat pasca konsumsi makanan, insulin akan mengikat reseptor spesifik di permukaan hepatosit dan mengaktifkan jalur PI3K/Akt, yang akan menstimulasi sintesis glikogen dan menekan glukoneogenesis. Sebaliknya, pada kondisi puasa, glukagon akan memicu jalur cAMP/PKA yang meningkatkan ekspresi gen glukoneogenik seperti PEPCK dan G6Pase (Iwase *et al.*, 2020). Sinyal-sinyal ini bersifat dinamis dan terintegrasi, memungkinkan hati untuk beradaptasi secara cepat terhadap perubahan status metabolismik dan imunologis tubuh.

E. Penutup

Hati memainkan peran integral dalam mempertahankan keseimbangan homeostasis tubuh melalui pengaturan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein, proses detoksifikasi senyawa asing, serta respon terhadap regulasi hormonal dan sinyal molekuler. Pemahaman mendalam tentang mekanisme biokimia dan fisiologi hepatis sangat penting, tidak hanya dalam konteks ilmu dasar, tetapi juga sebagai landasan untuk pendekatan klinis dalam menangani berbagai gangguan metabolismik dan penyakit hati. Dengan demikian, pengetahuan tentang peran hati dalam metabolisme menjadi kunci strategis dalam pengembangan intervensi gizi, terapi farmakologis, maupun tindakan preventif yang lebih tepat sasaran dan efektif.

DAFTAR PUSTAKA

- Aledo, J.C. (2019) 'Methionine in proteins: The Cinderella of the proteinogenic amino acids', *Protein Science*, 28(10), pp. 1785–1796. Available at: <https://doi.org/10.1002/pro.3698>.
- Chiang, J. (2014) *Liver Physiology: MetaboLism and Detoxification, Pathobiology of Human Disease: A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms*. Elsevier Inc. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386456-7.04202-7>.
- Ely, I.A. et al. (2023) 'A focus on leucine in the nutritional regulation of human skeletal muscle metabolism in ageing, exercise and unloading states', *Clinical Nutrition*, 42(10), pp. 1849–1865. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.08.010>.
- Evans, R.D. and Heather, L.C. (2019) 'Human Metabolism: Pathways and Clinical Aspects', *Surgery* (Oxford), 37(6), pp. 302–309. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2019.03.006>.
- Gropper, Sareen S., Smith, Jack L., Carr, T.P. (2016) 'Advanced Nutrition and Human Metabolism', SPi-Global, 7th.
- Hanson, R.W. and Owen, O.E. (2013) 'Gluconeogenesis', in W.J. Lennarz and M.D. Lane (eds) *Encyclopedia of Biological Chemistry* (Second Edition). Second. Cambridge: Academic Press, pp. 381–386. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-378630-2.00040-2>.
- Hu, C. et al. (2022) 'Immune cell metabolism and metabolic reprogramming', *Molecular Biology Reports*, 49(10), pp. 9783–9795. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07474-2>.
- Iwase, M. et al. (2020) 'Glycerol kinase stimulates uncoupling protein 1 expression by regulating fatty acid metabolism in beige adipocytes', *Journal of Biological Chemistry*, 295(20),

- pp. 7033–7045. Available at: <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.011658>.
- Liu, S. et al. (2024) 'Protein succinylation, hepatic metabolism, and liver diseases', *World Journal of Hepatology*, 16(3), pp. 344–352. Available at: <https://doi.org/10.4254/wjh.v16.i3.344>.
- Marks, D.B., Marks, A.D. and Smith, C.M. (2000) *Biokimia Kedokteran Dasar: Sebuah Pendekatan Klinis*. Jakarta: Penerbit EGC.
- Nelson, D.L. and Cox, M.M. (2017) *Lehninger Principles of Biochemistry*.
- Pedroso, J.A.B., Zampieri, T.T. and Donato, J. (2015) 'Reviewing the effects of l-leucine supplementation in the regulation of food intake, energy balance, and glucose homeostasis', *Nutrients*, 7(5), pp. 3914–3937. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu7053914>.
- Ribeiro, A.G. et al. (2021) 'Albumin roles in developing anticancer compounds', *Medicinal Chemistry Research*, 30(8), pp. 1469–1495. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00044-021-02748-z>.
- Samovski, D., Jacome-Sosa, M. and Abumrad, N.A. (2023) 'Fatty Acid Transport and Signaling: Mechanisms and Physiological Implications', *Annual Review of Physiology*, 85, pp. 317–337. Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-032122-030352>.
- Suprayitno, E. and Sulistiyan, T.D. (2017) *Metabolisme Protein*. Malang: UB Press.
- Wong, S.K., Chin, K.Y. and Soelaiman, I.N. (2019) 'Leptin, adiponectin and insulin as regulators for energy metabolism in a rat model of metabolic syndrome', *Sains Malaysiana*, 48(12), pp. 2701–2707. Available at: <https://doi.org/10.17576/jsm-2019-4812-11>.

Zhang, Y. et al. (2014) 'PI3K/AKT signaling pathway plays a role in enhancement of eNOS activity by recombinant human angiotensin converting enzyme 2 in human umbilical vein endothelial cells', International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 7(11), pp. 8112-8117.

BAB 16

ASAM NUKLEAT, SINTESIS DNA DAN RNA

Nur Rahmawati, S.Si., M.Farm.

A. Pendahuluan

Asam nukleat adalah biomolekul vital yang menyimpan dan mentransmisikan informasi genetik. Dua jenis utama asam nukleat, DNA dan RNA, memiliki struktur dan fungsi berbeda namun saling berkaitan dalam proses pewarisan sifat dan ekspresi genetik. Bab ini akan membahas struktur kimia asam nukleat, mekanisme sintesis DNA (replikasi), dan sintesis RNA (transkripsi), lengkap dengan ilustrasi proses dan enzim yang terlibat.

Asam nukleat merupakan molekul makromolekul yang berperan penting dalam penyimpanan dan ekspresi informasi genetik. Dua jenis utama asam nukleat adalah deoksiribonukleat (DNA) dan ribonukleat (RNA). Struktur dasar asam nukleat terdiri atas tiga komponen: gugus fosfat, gula pentosa (deoksiribosa pada DNA dan ribosa pada RNA), serta basa nitrogen (purin: adenin dan guanin; pirimidin: sitosin, timin, dan urasil).

DNA berbentuk heliks ganda yang terdiri dari dua untai polinukleotida yang saling berikatan melalui pasangan basa komplementer: A-T dan G-C. RNA biasanya berupa rantai tunggal dan berperan penting dalam sintesis protein dan regulasi genetik (Alberts *et al.*, 2014).

Asam nukleat adalah makromolekul esensial yang berperan sebagai penyimpan, pembawa, dan pewaris informasi genetik dalam semua bentuk kehidupan. Molekul ini terdiri atas

rantai panjang nukleotida yang tersusun secara spesifik dan terorganisir. Dua jenis utama asam nukleat adalah **asam deoksiribonukleat (DNA)** dan **asam ribonukleat (RNA)**, yang meskipun memiliki perbedaan struktur, keduanya berperan penting dan saling melengkapi dalam proses pewarisan sifat, ekspresi genetik, serta regulasi seluler (Alberts *et al.*, 2014).

Setiap nukleotida penyusun asam nukleat terdiri dari tiga komponen utama, yaitu: **gugus fosfat**, **gula pentosa**, dan **basa nitrogen**. Gugus fosfat bersifat asam dan bermuatan negatif, yang memungkinkan pembentukan ikatan fosfodiester antara satu nukleotida dengan nukleotida lainnya. Ikatan ini terbentuk antara gugus fosfat pada karbon ke-5 dari satu gula pentosa dan gugus hidroksil pada karbon ke-3 dari gula pentosa berikutnya. Dengan demikian, terbentuklah struktur tulang punggung (backbone) asam nukleat yang stabil dan memungkinkan molekul tersebut berperan dalam penyimpanan jangka panjang informasi genetik (Nelson & Cox, 2017).

Komponen kedua adalah **gula pentosa**, yaitu molekul gula lima karbon yang menentukan jenis asam nukleat. Pada DNA, gula yang digunakan adalah **2-deoksiribosa**, yaitu gula yang tidak memiliki gugus hidroksil (-OH) pada karbon ke-2. Sementara itu, RNA menggunakan **ribosa**, yang masih memiliki gugus -OH pada posisi tersebut. Kehadiran gugus hidroksil ini membuat RNA lebih reaktif dan kurang stabil dibandingkan DNA, sehingga lebih cocok untuk fungsi jangka pendek dalam ekspresi genetik dan regulasi sel (Berg *et al.*, 2019).

Komponen ketiga, **basa nitrogen**, merupakan bagian yang menyimpan informasi genetik dalam bentuk urutan basa. Terdapat dua kelompok basa nitrogen: **purin** dan **pirimidin**. Basa purin terdiri dari **adenin (A)** dan **guanin (G)**, yang memiliki dua cincin nitrogen. Sedangkan basa pirimidin terdiri dari **sitosin (C)**, **timin (T)** (hanya ditemukan dalam DNA), dan **urasil (U)** (hanya ditemukan dalam RNA), yang hanya memiliki satu cincin nitrogen. Dalam struktur DNA, pasangan basa komplementer terbentuk secara spesifik: **adenin berpasangan dengan timin** melalui dua ikatan hidrogen, dan **guanin**

berpasangan dengan sitosin melalui tiga ikatan hidrogen. Pasangan ini memungkinkan pembentukan struktur heliks ganda DNA yang stabil dan dapat direplikasi secara presisi (Watson *et al.*, 2014).

Struktur DNA menyerupai tangga berpilin (double helix), di mana tulang punggungnya terdiri atas gula dan fosfat, sementara anak tangganya terdiri dari pasangan basa nitrogen. Struktur ini pertama kali diungkap oleh James Watson dan Francis Crick pada tahun 1953 berdasarkan data difraksi sinar-X yang diperoleh oleh Rosalind Franklin. Stabilitas heliks ganda ini memungkinkan DNA berfungsi sebagai cetakan yang akurat untuk replikasi selama pembelahan sel serta sebagai sumber informasi untuk sintesis RNA melalui proses transkripsi (Alberts *et al.*, 2014).

Berbeda dari DNA, RNA umumnya berbentuk **rantai tunggal** (single-stranded) meskipun beberapa RNA memiliki struktur sekunder seperti batang-lingkar (stem-loop) akibat ikatan basa intramolekuler. RNA memiliki berbagai jenis dengan fungsi spesifik, seperti **mRNA (messenger RNA)** yang membawa informasi genetik dari DNA ke ribosom, **tRNA (transfer RNA)** yang membawa asam amino saat translasi, dan **rRNA (ribosomal RNA)** yang membentuk bagian dari struktur ribosom. Selain itu, RNA juga terlibat dalam regulasi genetik, misalnya melalui **miRNA (microRNA)** atau **siRNA (small interfering RNA)** yang dapat menekan ekspresi gen melalui degradasi mRNA atau penghambatan translasi (Watson *et al.*, 2014; Alberts *et al.*, 2014).

B. Struktur Asam Nukleat

Asam nukleat merupakan biomolekul esensial yang menyimpan dan mentransmisikan informasi genetik dalam semua bentuk kehidupan. Dua jenis utama asam nukleat adalah deoksiribonukleat (DNA) dan ribonukleat (RNA). Meskipun memiliki kesamaan struktur dasar, keduanya memiliki fungsi dan struktur yang berbeda secara signifikan dalam sel. Struktur kimia dan organisasi molekuler keduanya memainkan peran

penting dalam proses seperti replikasi, transkripsi, translasi, dan regulasi ekspresi gen. Struktur asam nukleat terdiri atas susunan linear dari unit-unit dasar yang disebut nukleotida. Masing-masing nukleotida tersusun atas tiga komponen utama: gugus fosfat, gula pentosa, dan basa nitrogen (Nelson & Cox, 2017).

1. Komponen Penyusun Nukleotida

Nukleotida merupakan unit dasar dari asam nukleat.

Setiap nukleotida tersusun atas tiga komponen utama:

a. Gugus fosfat

Gugus fosfat terdiri dari satu hingga tiga atom fosfat yang terikat secara kovalen. Dalam struktur nukleotida, gugus fosfat terikat pada karbon ke-5 dari gula pentosa dan berperan penting dalam membentuk tulang punggung (*backbone*) rantai polinukleotida melalui ikatan fosfodiester. Gugus fosfat bersifat asam dan bermuatan negatif, menjadikan asam nukleat bersifat bermuatan negatif pula (Berg *et al.*, 2019).

Gugus fosfat adalah struktur poliatomik bermuatan negatif yang melekat pada karbon ke-5 dari gula pentosa. Fosfat berperan penting dalam:

- 1) Membentuk ikatan fosfodiester antar nukleotida, yang menghubungkan karbon ke-3 dari satu gula dengan karbon ke-5 dari gula berikutnya.
- 2) Memberikan muatan negatif pada asam nukleat, memengaruhi interaksinya dengan protein, logam, dan struktur membran (Berg *et al.*, 2019).
- 3) Menyediakan titik pengenalan bagi protein pengikat DNA/RNA seperti DNA polymerase dan enzim restriksi.

Dalam ATP (adenosin trifosfat), gugus fosfat juga berperan dalam penyimpanan energi kimia, memperlihatkan multifungsi gugus ini dalam biologi sel.

b. Gula pentosa (deoksiribosa untuk DNA, ribosa untuk RNA)

Jenis gula menentukan apakah nukleotida termasuk DNA atau RNA. Terdapat dua jenis gula pentosa pada asam nukleat:

- 1) Deoksiribosa:** gula lima karbon yang ditemukan pada DNA, memiliki satu atom oksigen lebih sedikit pada karbon ke-2 dibanding ribosa. Kekurangan satu atom oksigen pada karbon ke-2, membuat DNA lebih tahan terhadap hidrolisis dan stabil untuk penyimpanan informasi genetik jangka panjang.
- 2) Ribosa:** gula lima karbon yang ditemukan pada RNA, memiliki gugus hidroksil (-OH) pada karbon ke-2. Memiliki gugus hidroksil (-OH) pada karbon ke-2, menjadikan RNA lebih reaktif dan fleksibel, cocok untuk fungsi katalitik dan struktural (Nelson & Cox, 2017).

Kedua gula memiliki lima atom karbon (C1–C5), di mana:

- 1) C1 mengikat basa nitrogen
- 2) C3 dan C5 berperan dalam pembentukan ikatan fosfodiester

Gula pentosa berperan dalam menentukan jenis asam nukleat (DNA atau RNA) dan juga menjadi tempat perlekatan basa nitrogen pada karbon ke-1 dan gugus fosfat pada karbon ke-5 (Nelson & Cox, 2017).

c. Basa nitrogen:

Basa nitrogen merupakan komponen yang menentukan informasi genetik. Terdiri atas dua kelompok besar:

- 1) Purin:** struktur dua cincin nitrogen yang meliputi:
 - a) Adenin (A)
 - b) Guanin (G)
- 2) Pirimidin:** struktur satu cincin nitrogen yang meliputi:
 - a) Sitosin (C)
 - b) Timin (T) – hanya pada DNA

- c) Urasil (U) – hanya pada RNA

Pasangan basa terbentuk melalui ikatan hidrogen:

- a) A – T (dua ikatan hidrogen)
- b) G – C (tiga ikatan hidrogen)
- c) A – U pada RNA

Ikatan ini memberikan stabilitas pada struktur heliks dan keakuratan dalam replikasi dan transkripsi (Alberts et al., 2014). Basa-basa ini berpasangan secara spesifik (A dengan T atau U; G dengan C) melalui ikatan hidrogen untuk membentuk struktur heliks ganda pada DNA atau struktur sekunder RNA (Alberts *et al.*, 2014).

2. Struktur DNA

DNA membentuk heliks ganda (double helix) yang terdiri dari dua untai polinukleotida antiparalel. Setiap untai tersusun atas nukleotida yang saling berpasangan melalui ikatan hidrogen antara basa nitrogen. Struktur ini pertama kali dikemukakan oleh Watson dan Crick pada tahun 1953 berdasarkan data Rosalind Franklin (Watson & Crick, 1953).

a. Ciri-ciri Heliks Ganda DNA

- 1) **Antiparalel:** Satu untai berjalan dari arah 5' ke 3', yang lainnya dari 3' ke 5'.
- 2) **Pasangan basa komplementer:** A selalu berpasangan dengan T, dan G dengan C.
- 3) **Panjang dan diameter tetap:** Diameter heliks sekitar 2 nm, panjang bervariasi tergantung jumlah pasangan basa.

b. Interaksi Penstabil

- 1) Ikatan hidrogen antar pasangan basa.
- 2) Interaksi tumpang tindih basa (base stacking) melalui gaya Van der Waals dan interaksi π - π , yang sangat berkontribusi terhadap kestabilan heliks (Nelson & Cox, 2017).

c. Bentuk Alternatif DNA

DNA tidak hanya eksis dalam bentuk B-DNA.

Ada tiga bentuk utama yang ditemukan:

- 1) **B-DNA:** Bentuk paling umum, ditemukan dalam kondisi fisiologis.
- 2) **A-DNA:** Lebih pendek dan lebar, terbentuk dalam kondisi dehidrasi.
- 3) **Z-DNA:** Berbentuk heliks kiri, ditemukan dalam urutan basa tertentu, berperan dalam regulasi ekspresi gen (Berg *et al.*, 2019).

d. Organisasi Tingkat Tinggi

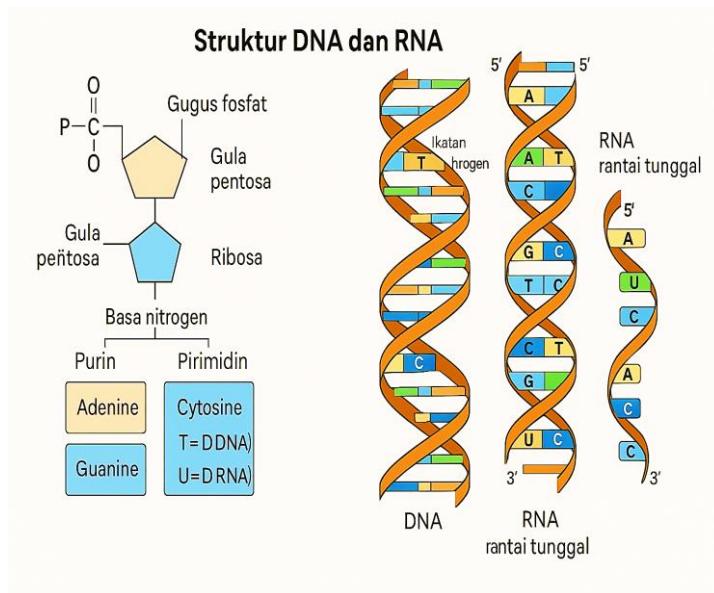
Pada organisme eukariotik, DNA tidak bebas di sitoplasma. Ia dipadatkan menjadi kromatin dengan bantuan protein histon:

- 1) DNA melilit protein histon membentuk nukleosom.
- 2) Nukleosom membentuk serat 30 nm, dilipat lebih lanjut menjadi struktur tingkat tinggi: kromosom.

Proses ini memungkinkan DNA sepanjang ± 2 meter dalam satu sel manusia dikemas ke dalam nukleus berukuran mikroskopik.

DNA membentuk struktur heliks ganda yang distabilkan oleh ikatan hidrogen antara pasangan basa:

- 1) A berpasangan dengan T (dua ikatan hidrogen)
- 2) G berpasangan dengan C (tiga ikatan hidrogen)



Gambar 16.1 Diagram Struktur DNA dan RNA

Berdasarkan diagram struktur DNA di atas terdiri dari dua untai antiparalel membentuk heliks ganda dengan nukleotida berpasangan di tengah, dan *backbone* dari gula-fosfat di sisi luar. Sedangkan struktur RNA berupa untai tunggal.

3. Struktur RNA

RNA umumnya berstruktur **untai tunggal (single-stranded)**, tetapi dapat membentuk struktur sekunder dan tersier melalui interaksi pasangan basa intramolekular. Fleksibilitas ini membuat RNA memiliki beragam fungsi di luar perannya sebagai perantara antara DNA dan protein.

a. Jenis-Jenis RNA dan Strukturnya

- 1) **mRNA (messenger RNA):** linier. Transkrip sementara dari DNA yang membawa informasi genetik ke ribosom untuk sintesis protein. Memiliki ujung 5' cap dan ekor poli-A untuk perlindungan dan pengenalan oleh ribosom.

- 2) **tRNA (transfer RNA):** struktur daun semanggi. Berfungsi sebagai adaptor dalam translasi. Struktur sekunder khasnya menyerupai daun semanggi, dengan:
 - a) Antikodon: mengenali kodon mRNA
 - b) Ujung 3': tempat menempelnya asam amino
- 3) **rRNA (ribosomal RNA):** berstruktur kompleks sebagai bagian dari ribosom. Komponen struktural dan katalitik dari ribosom. rRNA besar (misalnya 28S, 23S) berperan sebagai ribozim, mengkatalisis pembentukan ikatan peptida (Alberts *et al.*, 2014).
- 4) **snRNA (small nuclear RNA):** Berperan dalam pemrosesan mRNA (*splicing*).
- 5) **miRNA dan siRNA:** Regulasi ekspresi gen melalui degradasi mRNA atau penghambatan translasi.

b. Struktur Sekunder RNA

RNA dapat membentuk berbagai motif:

- 1) *Hairpin loops*
- 2) *Bulges*
- 3) *Internal loops*

Struktur ini penting dalam fungsi katalitik dan pengikatan molekul target, contohnya dalam ribozim dan aptamer.

4. Variasi dan Modifikasi Struktur Asam Nukleat

a. Modifikasi Basa dan Gula

DNA dan RNA dapat mengalami modifikasi pasca sintesis:

- 1) **Metilasi DNA (misalnya 5-metilsitosin):** Terlibat dalam regulasi ekspresi gen dan pencetakan genomik (*genomic imprinting*).
- 2) **Modifikasi tRNA:** Ribuan modifikasi ditemukan, seperti inosine, pseudouridine, dan dihydrouridine, meningkatkan kestabilan dan akurasi translasi (Boccaletto *et al.*, 2018).

b. Asam Nukleat Sintetik

Dalam bioteknologi, telah dikembangkan analog asam nukleat seperti:

- 1) *Peptide Nucleic Acid (PNA)*: Memiliki backbone peptida alih-alih gula-fosfat.
- 2) *Locked Nucleic Acid (LNA)*: Gula dikunci secara struktural, meningkatkan afinitas ikatan.

Analognya digunakan dalam diagnosis, terapi (antisense oligonukleotida), dan biologi sintetik.

5. Relevansi Struktur dengan Fungsi Biologis

Struktur molekuler asam nukleat bukan hanya bentuk pasif, tetapi erat kaitannya dengan fungsinya:

- a. **Komplemen pasangan basa** menjamin akurasi replikasi dan transkripsi.
- b. **Stabilitas DNA** memungkinkan penyimpanan informasi jangka panjang.
- c. **Struktur fleksibel RNA** memungkinkan aktivitas seperti katalisis (ribozim) dan regulasi (miRNA).
- d. **Interaksi dengan protein**: DNA harus cukup fleksibel untuk dikenali oleh enzim, tetapi juga cukup stabil untuk mempertahankan informasinya.

Pemahaman terhadap struktur ini telah melahirkan berbagai teknologi molekuler, seperti PCR, CRISPR, dan terapi gen.

C. Replikasi DNA (Sintesis DNA)

Sintesis DNA atau replikasi adalah proses di mana DNA menggandakan dirinya sendiri sebelum pembelahan sel. Proses ini semi-konservatif, artinya setiap molekul DNA baru terdiri atas satu untai lama dan satu untai baru. Enzim utama yang berperan adalah DNA polimerase, yang menambahkan nukleotida baru berdasarkan cetakan untai lama. Proses replikasi dimulai di titik asal replikasi (origin of replication) dan memerlukan enzim seperti helikase (membuka heliks), primase

(mensintesis primer RNA), dan ligase (menggabungkan fragmen Okazaki pada untai *lagging*) (Berg *et al.*, 2019).

Replikasi DNA adalah proses fundamental dalam biologi sel dimana materi genetik digandakan sebelum pembelahan sel. Proses ini menjamin bahwa setiap sel anak menerima salinan yang identik dari informasi genetik induknya. Replikasi DNA bersifat semi-konservatif, sebagaimana dibuktikan oleh eksperimen Meselson-Stahl pada tahun 1958, yang menunjukkan bahwa setiap molekul DNA baru terdiri atas satu untai lama (parental strand) dan satu untai baru (nascent strand) (Meselson & Stahl, 1958).

Proses ini terjadi pada fase **S (sintesis)** dalam siklus sel dan melibatkan berbagai enzim dan protein untuk memastikan akurasi, efisiensi, dan kelangsungan replikasi.

1. Mekanisme Replikasi

Replikasi DNA dimulai di *origin of replication*, yaitu lokasi khusus pada DNA tempat seluruh proses dimulai. Pada prokariot, biasanya hanya ada satu origin (seperti oriC pada *E. coli*), sedangkan pada eukariot terdapat banyak origin sepanjang kromosom untuk mempercepat replikasi DNA yang panjang (Alberts *et al.*, 2014).

Proses replikasi terdiri dari tiga tahap utama: inisiasi, elongasi, dan terminasi.

a. Inisiasi Replikasi

1) Pembukaan Heliks oleh Helikase

Enzim **helikase** membuka heliks ganda DNA dengan memutus ikatan hidrogen antara pasangan basa. Ini menciptakan struktur berbentuk gelembung yang disebut **replikasi bubble** dengan dua **cabang replikasi (replication forks)** (Berg *et al.*, 2019).

2) Stabilisasi oleh Single-Strand Binding Protein (SSB)

Protein pengikat untai tunggal (SSB) menstabilkan untai DNA yang telah dipisahkan oleh helikase agar tidak kembali berpasangan atau membentuk struktur sekunder.

3) Sintesis Primer oleh Primase

Karena DNA polimerase tidak dapat memulai sintesis tanpa ujung 3'-OH, enzim **primase** menyintesis primer RNA pendek yang memberikan titik awal bagi DNA polimerase untuk bekerja (Nelson & Cox, 2017).

b. Elongasi Replikasi

Tahapan elongasi mencakup penambahan nukleotida oleh enzim **DNA polimerase III**. Proses ini berjalan dalam arah 5' → 3' saja karena DNA polimerase hanya dapat menambahkan nukleotida ke ujung 3'-OH.

1) *Leading Strand*

- Disintesis secara **kontinu** mengikuti arah pembukaan heliks oleh helikase.
- DNA polimerase III berjalan terus-menerus menambahkan nukleotida baru sesuai dengan cetakan untai induk (template strand).

2) *Lagging Strand*

- Karena sintesis hanya bisa dilakukan dari 5' ke 3', untai yang berlawanan (lagging strand) harus disintesis secara **diskontinu**.
- Disintesis dalam potongan kecil yang disebut **fragmen Okazaki**, masing-masing dimulai dari primer RNA baru.
- DNA polimerase I kemudian menggantikan primer RNA dengan DNA.
- DNA ligase** menyatukan fragmen-fragmen Okazaki dengan membentuk ikatan fosfodiester (Berg *et al.*, 2019).

c. Terminasi Replikasi

Pada prokariot seperti *E. coli*, terminasi terjadi di situs terminasi khusus yang disebut **ter site**, yang dikenali oleh protein Tus untuk menghentikan replikasi. Pada eukariot, terminasi lebih kompleks dan melibatkan penyelesaian replikasi pada seluruh banyak origin yang menyatu (Alberts *et al.*, 2014).

Satu masalah penting pada eukariot adalah replikasi ujung kromosom (telomer), karena DNA polimerase tidak dapat menyintesis ujung lagging strand secara lengkap. Masalah ini diselesaikan oleh enzim **telomerase**, yang memperpanjang ujung 3' kromosom dengan urutan ulang-ulang spesifik, melindungi DNA dari pemendekan selama siklus sel berulang (Blackburn, 2005).

2. Enzim dan protein utama dalam replikasi

Enzim-enzim utama termasuk helikase, SSB, primase, DNA polimerase III dan I, DNA ligase, topoisomerase, dan telomerase. Masing-masing memiliki peran penting dalam menjaga akurasi dan kontinuitas sintesis DNA.

Tabel 16.1 Enzim/Protein Utama dan Fungsinya

Enzim/Protein	Fungsi
Helikase	Membuka heliks ganda DNA
SSB (<i>Single-strand binding protein</i>)	Menstabilkan untai tunggal DNA
Primase	Menyintesis primer RNA
DNA Polimerase III	Sintesis DNA baru dari primer
DNA Polimerase I	Menggantikan primer RNA dengan DNA
DNA Ligase	Menggabungkan fragmen Okazaki
Topoisomerase	Mengurangi ketegangan supercoiling selama pembukaan heliks
Telomerase	Memperpanjang ujung kromosom pada eukariot

3. Akurasi dan Koreksi Kesalahan

Replikasi DNA memiliki akurasi yang sangat tinggi, Akurasi tinggi dicapai melalui proofreading oleh DNA polimerase dan sistem mismatch repair (Sancar *et al.*, 2004).

Sedangkan tingkat kesalahan sangat rendah, sekitar 1 per 10^9 nukleotida yang disalin. Hal ini disebabkan oleh:

- a. *Proofreading activity* oleh DNA polimerase: memiliki aktivitas **eksonuklease 3' → 5'** untuk menghapus nukleotida yang salah.
- b. *Mismatch repair*: sistem koreksi pasca-replikasi yang mengenali dan memperbaiki pasangan basa yang tidak tepat (Sancar *et al.*, 2004).

4. Perbedaan Replikasi pada Prokariot dan Eukariot

Replikasi prokariot biasanya memiliki satu origin, lebih cepat, dan enzim lebih sederhana. Eukariot memiliki banyak origin, lebih lambat, dan telomerase untuk memperpanjang telomer.

Tabel 16.2 Perbedaan Replikasi pada Prokariot dan Eukariot

Aspek	Prokariot	Eukariot
Jumlah origin	Satu origin (misalnya oriC)	Banyak origin
Kecepatan replikasi	Cepat (sekitar 1000 nt/detik)	Lebih lambat (sekitar 50 nt/detik)
Kompleksitas enzim	Lebih sederhana	Lebih kompleks
Telomerase	Tidak ada	Ada (untuk memperpanjang telomer)

5. Signifikansi Biologis Replikasi DNA

Replikasi DNA yang akurat sangat penting untuk:

- a. **Pewarisan sifat genetik**: memastikan materi genetik identik diwariskan ke sel anak.
- b. **Integritas genom**: mutasi yang tidak dikoreksi dapat menyebabkan kanker, kelainan genetik, atau kematian sel.
- c. **Perkembangan dan regenerasi**: semua proses pertumbuhan dan pemulihan jaringan bergantung pada pembelahan sel yang presisi.

Kerusakan atau kegagalan replikasi dapat menyebabkan berbagai penyakit, termasuk:

- a. **Kanker**: mutasi onkogen dan gen supresor tumor dapat muncul akibat kesalahan replikasi.
- b. **Sindrom Bloom dan Werner**: kelainan genetik akibat mutasi pada gen yang terlibat dalam stabilitas replikasi DNA.

6. Aplikasi Replikasi dalam Bioteknologi

Pemahaman tentang replikasi DNA menjadi dasar bagi banyak teknik laboratorium:

- a. **Polymerase Chain Reaction (PCR)**: amplifikasi DNA secara *in vitro* menggunakan DNA polimerase tahan panas (*Taq polymerase*).
- b. **Cloning genetik**: memperbanyak segmen DNA dalam plasmid.
- c. **Terapi gen dan diagnostik molekuler**: berbasis amplifikasi dan deteksi DNA target.

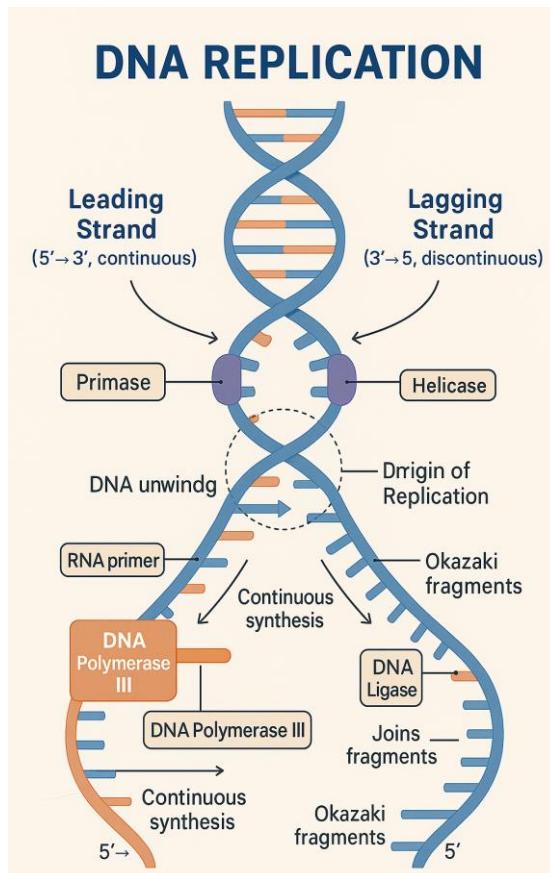
Teknik seperti PCR, kloning genetik, dan terapi genetik didasarkan pada prinsip replikasi DNA *in vitro*.

7. Diagram Proses Replikasi DNA

Gambar 16.1 menggambarkan proses replikasi DNA yang berlangsung di "replikasi bubble", menunjukkan:

- a. **Dua cabang replikasi**
- b. Arah sintesis **leading strand** dan **lagging strand**
- c. Posisi enzim: **helikase**, **primase**, **DNA polimerase**, dan **ligase**
- d. Pembentukan **fragmen Okazaki**

Diagram ini sangat membantu untuk memahami keterkaitan spasial antar komponen dalam proses replikasi. Berdasarkan diagram replikasi DNA di bawah ini terdapat satu gelembung replikasi dengan dua cabang replikasi, menunjukkan *leading* dan *lagging strand*, serta posisi helikase, primase, DNA polimerase, dan ligase.



Gambar 16.2 Diagram Replikasi DNA

Maka dapat disimpulkan Komponen Utama Replikasi DNA adalah:

1. **Inisiasi**: Helikase membuka heliks DNA di *origin of replication*.
2. **Helikase**: Membuka untai DNA ganda dengan memutus ikatan hidrogen.
3. **Elongasi**: DNA polimerase menambahkan nukleotida baru ke arah 5' → 3'.
4. **Primase**: Menyintesis primer RNA pendek sebagai titik awal replikasi.
5. **DNA Polymerase III**: Menambahkan nukleotida baru pada untai DNA baru.

6. **Leading Strand:** Disintesis secara **kontinu** menuju arah helikase.
7. **Lagging Strand:** Disintesis secara **diskontinu** dalam fragmen kecil (fragmen Okazaki).
8. **DNA Ligase:** Menyambung fragmen-fragmen Okazaki menjadi satu untai utuh.

D. Transkripsi (Sintesis RNA)

Transkripsi adalah proses biologis penting dalam ekspresi genetik, di mana informasi genetik dari DNA disalin menjadi RNA. Proses ini merupakan tahap pertama dalam alur ekspresi gen, yang pada akhirnya akan menghasilkan protein melalui proses translasi. Transkripsi terjadi di dalam nukleus pada organisme eukariotik dan di sitoplasma pada prokariotik. Proses ini dimulai ketika enzim RNA polimerase mengenali dan berikatan dengan urutan spesifik pada DNA yang disebut *promoter*. Setelah berikatan, RNA polimerase membuka heliks DNA dan mulai mensintesis untai RNA berdasarkan untai DNA yang berfungsi sebagai *template strand* (atau *antisense strand*), bukan *coding strand* seperti yang kadang disalahartikan (Alberts *et al.*, 2014).

Transkripsi adalah proses pembentukan RNA dari cetakan DNA. Proses ini diawali dengan pengikatan enzim RNA polimerase ke promoter gen. Setelah itu, RNA polimerase membuka untai DNA dan mensintesis rantai RNA komplementer dari salah satu untai DNA (disebut untai sense atau coding strand). Berbeda dengan DNA polimerase, RNA polimerase tidak memerlukan primer dan menggunakan urasil (U) sebagai pasangan adenin (A) menggantikan timin (T) (Lodish *et al.*, 2016).

Berbeda dengan replikasi DNA yang memerlukan primer untuk memulai sintesis, RNA polimerase dapat memulai sintesis RNA tanpa bantuan primer. Enzim ini akan menggunakan basa nitrogen urasil (U) sebagai pasangan dari adenin (A), menggantikan timin (T) yang digunakan dalam DNA. Hasil akhir dari proses ini adalah molekul RNA yang beruntai tunggal,

yang dapat berupa mRNA (*messenger RNA*), tRNA (*transfer RNA*), atau rRNA (*ribosomal RNA*) tergantung pada jenis gen yang ditranskripsi (Lodish *et al.*, 2016; Berg *et al.*, 2019).

Ada beberapa jenis RNA yang dihasilkan, seperti:

1. **mRNA (*messenger RNA*)**: Molekul ini membawa salinan informasi genetik dari DNA ke ribosom, tempat terjadinya sintesis protein. mRNA membawa kode yang akan diterjemahkan menjadi urutan asam amino spesifik.
2. **tRNA (*transfer RNA*)**: Bertugas membawa asam amino ke ribosom selama proses translasi, dan memiliki anticodon yang berpasangan dengan kodon pada mRNA.
3. **rRNA (*ribosomal RNA*)**: Merupakan bagian struktural dan fungsional utama dari ribosom, berperan dalam katalisis pembentukan ikatan peptida selama sintesis protein.

1. Langkah-Langkah Transkripsi

Transkripsi terdiri dari tiga tahap utama: **inisiasi**, **elongasi**, dan **terminasi**.

- a. **Inisiasi**: RNA polimerase mengenali dan berikatan dengan urutan promoter pada DNA. Pada eukariota, protein tambahan yang disebut *transcription factors* membantu RNA polimerase berikatan dengan promoter dan membuka heliks DNA untuk memulai transkripsi. Kompleks ini disebut *preinitiation complex* (Kornberg, 2007).
- b. **Elongasi**: RNA polimerase meluncur sepanjang untai template DNA dan menyintesis untai RNA dengan menambahkan ribonukleotida ke ujung 3' dari RNA yang sedang tumbuh. Proses ini berlangsung dalam arah 5' ke 3'. RNA polimerase membaca urutan DNA dan menggantikan basa T dengan U dalam RNA.
- c. **Terminasi**: Proses transkripsi berhenti ketika RNA polimerase mencapai urutan terminator. Pada prokariot, terminasi dapat terjadi secara langsung (terminasi intrinsik) atau dibantu oleh protein seperti Rho (terminasi Rho-dependent). Pada eukariot, proses terminasi lebih

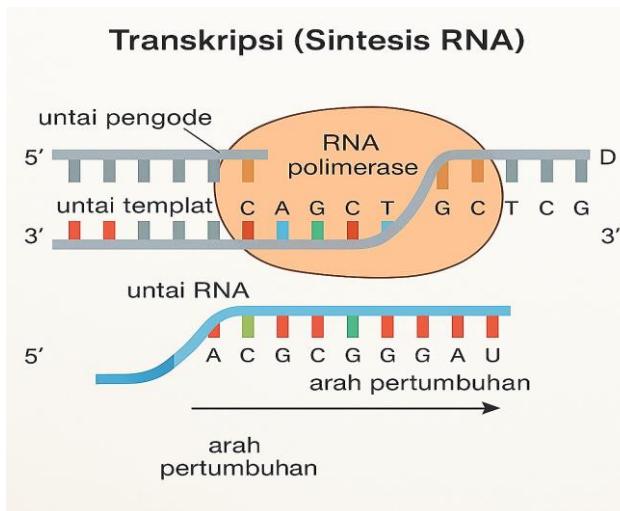
kompleks dan melibatkan pemrosesan pasca-transkripsi seperti penambahan poli-A tail dan splicing (Lewin, 2014).

2. Hasil Transkripsi

Hasil akhir transkripsi adalah molekul RNA yang memiliki fungsi spesifik dalam ekspresi genetik:

- a. **mRNA:** Membawa kode genetik ke ribosom. Di eukariot, mRNA yang baru disintesis disebut *pre-mRNA* dan masih mengandung intron yang perlu dihilangkan melalui proses *splicing*. Setelah splicing, ditambahkan pula 5' *cap* dan *poly-A tail* untuk melindungi mRNA dari degradasi dan membantu pengangkutannya ke sitoplasma (Alberts *et al.*, 2014).
- b. **tRNA:** Memiliki struktur khas menyerupai daun semanggi dan membawa asam amino ke ribosom saat translasi. tRNA mengenali kodon mRNA melalui anticodon yang komplementer.
- c. **rRNA:** Membentuk struktur ribosom. Berperan sebagai katalisator dalam pembentukan ikatan peptida di ribosom. Ribosom terdiri dari dua subunit yang masing-masing terdiri dari rRNA dan protein ribosom.

Diagram transkripsi menunjukkan bagaimana RNA polimerase bergerak sepanjang DNA dan mensintesis molekul RNA. RNA disintesis dari arah 5' ke 3' berdasarkan informasi dari untai DNA template yang dibaca dari arah 3' ke 5'. RNA yang terbentuk adalah komplementer dengan untai template dan identik (kecuali U menggantikan T) dengan untai coding DNA. Pada akhir proses, RNA akan dilepaskan dari kompleks DNA-RNA polimerase dan akan menjalani pemrosesan lebih lanjut sebelum berfungsi (Berg *et al.*, 2019).



Gambar 16.3 Diagram Transkripsi DNA

E. Penutup

Struktur asam nukleat yang tersusun dari gugus fosfat, gula pentosa, dan basa nitrogen membentuk sistem informasi biologis yang kompleks dan efisien. DNA sebagai molekul penyimpan informasi genetik jangka panjang dan RNA sebagai mediator serta regulator menampilkan fleksibilitas dan spesifisitas yang luar biasa. Perbedaan struktural antara DNA dan RNA tidak hanya menentukan fungsinya, tetapi juga membuka peluang luas dalam rekayasa genetika dan pengobatan modern. Pengetahuan mendalam tentang struktur asam nukleat menjadi pondasi utama dalam biologi molekuler, genetika, bioteknologi, dan ilmu kesehatan.

Replikasi DNA adalah proses presisi tinggi yang menjamin kesinambungan informasi genetik antar generasi sel. Melalui kerja sama berbagai enzim seperti helikase, primase, DNA polimerase, dan ligase, DNA berhasil diduplikasi secara semi-konservatif dan efisien. Ketepatan proses ini sangat penting untuk kestabilan genetik dan kesehatan organisme secara keseluruhan. Kegagalan atau gangguan dalam replikasi dapat menimbulkan konsekuensi serius, dari mutasi hingga penyakit genetik dan kanker. Di sisi lain, pemahaman proses

replikasi membuka jalan bagi inovasi di bidang bioteknologi dan pengobatan modern. Replikasi DNA memastikan pewarisan genetik, sementara transkripsi mengawali ekspresi gen melalui sintesis protein.

Pemahaman tentang struktur, komponen penyusun dan sintesis asam nukleat menjadi dasar penting dalam biologi molekuler, bioteknologi, kedokteran modern, dan rekayasa genetika. Pengetahuan ini menjadi dasar dalam teknik-teknik seperti *PCR* (*Polymerase Chain Reaction*), rekayasa genetika, terapi gen, serta pengembangan vaksin berbasis RNA.

DAFTAR PUSTAKA

- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2014). *Molecular Biology of the Cell* (6th ed.). Garland Science.
- Berg, J. M., Tymoczko, J. L., Gatto, G. J., & Stryer, L. (2019). *Biochemistry* (9th ed.). W.H. Freeman and Company.
- Blackburn, E. H. (2005). Telomeres and telomerase: their mechanisms of action and the effects of altering their functions. *FEBS Letters*, 579(4), 859–862.
- Boccaletto, P., Machnicka, M. A., Purta, E., et al. (2018). MODOMICS: a database of RNA modification pathways. *Nucleic Acids Research*, 46(D1), D303–D307.
- Kornberg, R. D. (2007). The molecular basis of eukaryotic transcription. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(32), 12955–12961. <https://doi.org/10.1073/pnas.0704138104>
- Lewin, B. (2014). *Genes XI*. Jones & Bartlett Learning.
- Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., Krieger, M., Bretscher, A., Ploegh, H., ... & Darnell, J. (2016). *Molecular Cell Biology* (8th ed.). W.H. Freeman and Company.
- Meselson, M., & Stahl, F. W. (1958). The replication of DNA in *Escherichia coli*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 44(7), 671–682.
- Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2017). *Lehninger Principles of Biochemistry* (7th ed.). W.H. Freeman and Company.
- Sancar, A., Lindsey-Boltz, L. A., Ünsal-Kaçmaz, K., & Linn, S. (2004). Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints. *Annual Review of Biochemistry*, 73, 39–85.
- Watson, J. D., & Crick, F. H. C. (1953). Molecular structure of nucleic acids: A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, 171(4356), 737–738.

Watson, J. D., Baker, T. A., Bell, S. P., Gann, A., Levine, M., & Losick, R. (2014). *Molecular biology of the gene* (7th ed.). Pearson Education.

BAB

17

SINTESIS PROTEIN DAN PENGATURAN EKSPRESI GEN

Rika Revina, M.Farm.

A. Dasar-Dasar Ekspresi Gen

Dogma sentral molekuler merupakan prinsip utama dalam biologi yang menjelaskan bagaimana informasi genetik mengalir dalam satu arah dari DNA ke RNA, lalu ke protein. Proses ini menggambarkan bahwa informasi yang tersimpan dalam urutan basa DNA akan ditranskripsi menjadi RNA, dan selanjutnya RNA diterjemahkan menjadi protein fungsional yang menjalankan berbagai peran penting di dalam sel (Alberts, B. et al, 2002). DNA berperan sebagai penyimpan informasi genetik jangka panjang, di mana setiap gen membawa instruksi untuk membuat protein tertentu, dan proses konversi informasi ini menjadi produk fungsional disebut ekspresi gen (Lodish, H. et al, 2005). Komponen utama yang terlibat dalam proses ini adalah DNA, RNA, dan ribosom. DNA menyimpan informasi genetik dalam bentuk urutan basa nitrogen (adenin, timin, sitosin, dan guanin), dengan bagian yang mengode protein disebut kode terbuka pembacaan (*open reading frame*) yang diapit oleh elemen regulator seperti promotor dan enhancer (Nelson, D.L. & Cox, 2017)). Tiga tipe utama RNA memiliki peran kunci dalam ekspresi gen. Messenger RNA (mRNA) membawa informasi dari DNA ke ribosom untuk translasi, transfer RNA (tRNA) mengenali kodon pada mRNA dan membawa asam amino yang sesuai, sedangkan ribosomal RNA (rRNA) membentuk bagian struktural dan katalitik dari ribosom (Berg, J.M., Tymoczko, J.L. & Stryer, 2015). Setelah transkripsi, mRNA

di sel eukariotik mengalami pemrosesan seperti penambahan cap di ujung 5', poliadenilasi di ujung 3', dan *splicing* untuk membuang intron, yang bertujuan meningkatkan stabilitas dan efisiensi translasi (Alberts, B. et al. 2002). Ribosom sendiri adalah mesin utama sintesis protein, yang terdiri dari dua subunit besar dan kecil, masing-masing mengandung rRNA dan protein. Ribosom membaca kodon pada mRNA dan menyatukan asam amino menjadi rantai polipeptida sesuai urutan yang ditentukan (Murray et al., 2012).

Tahapan ekspresi gen meliputi transkripsi, pemrosesan RNA, dan translasi. Transkripsi dimulai ketika RNA polimerase mengenali promotor pada DNA dan mensintesis RNA berdasarkan urutan DNA. Proses ini dapat melibatkan penghentian sementara (*pausing*) dan inisiasi divergen, yang penting dalam pengaturan ekspresi gen (Core, L.J., Waterfall, J.J. & Lis, 2008). Pada sel eukariotik, setelah transkripsi, RNA mengalami pemrosesan berupa *splicing*, *capping*, dan poliadenilasi untuk meningkatkan stabilitas dan memastikan translasi berjalan efisien (Berg, J.M., Tymoczko, J.L. & Stryer, 2015). Translasi adalah proses penerjemahan kode genetik pada mRNA menjadi protein di ribosom. Proses ini dimulai dengan pengikatan tRNA inisiasi pada kodon AUG, diikuti elongasi dengan pembentukan ikatan peptida antar asam amino hingga terminasi oleh kodon stop (Nelson, D.L. & Cox, 2017).

Regulasi ekspresi gen sangat penting untuk diferensiasi sel, homeostasis, dan adaptasi terhadap lingkungan. Regulasi dapat terjadi pada berbagai level, seperti pada transkripsi melalui interaksi faktor transkripsi dengan elemen DNA seperti enhancer dan silencer (Ptashne, 2005), serta pada pasca-transkripsi melalui kontrol stabilitas mRNA, aksi mikroRNA (miRNA), dan editing RNA (Alberts, 2002). Selain itu, regulasi juga terjadi pada tahap translasi dan pasca-translasi, meliputi modifikasi protein dan kontrol translasi yang spesifik (Lieberman, M. & Peet, 2023). Sel mengandalkan ekspresi gen yang presisi untuk beradaptasi terhadap perubahan lingkungan, mempertahankan fungsi seluler, dan mengatur pertumbuhan

atau kematian sel. Ketidakseimbangan ekspresi gen dapat menyebabkan berbagai penyakit, seperti kanker, kelainan metabolismik, dan gangguan perkembangan (Lieberman, M. & Peet, 2023).

B. Transkripsi: Sintesis RNA

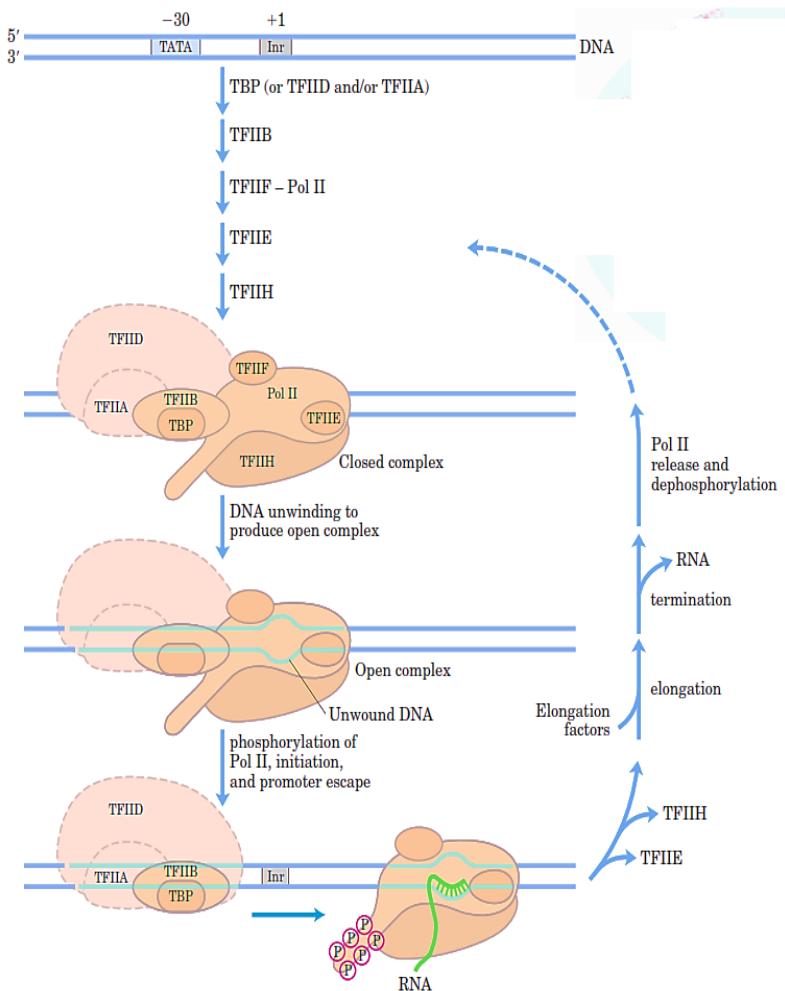
Transkripsi merupakan proses dasar dalam ekspresi gen, di mana informasi genetik yang tersimpan di dalam DNA disalin menjadi molekul RNA. Proses ini menjadi penghubung utama antara penyimpanan informasi genetik di inti sel dan sintesis protein yang berperan sebagai produk fungsional di dalam tubuh. Dalam dogma sentral biologi molekuler, transkripsi menempati posisi penting di tengah alur informasi genetik, yaitu dari DNA ke RNA, lalu diterjemahkan menjadi protein. Proses ini juga menjadi titik utama regulasi, karena menentukan gen mana yang akan diaktifkan pada waktu dan kondisi tertentu, sehingga sangat berperan dalam pengaturan fungsi dan respons sel (Lieberman, M. & Peet, 2023).

1. Mekanisme Transkripsi

Enzim utama yang berperan dalam transkripsi adalah RNA polimerase. Enzim ini membaca untai DNA yang disebut untai template (*antisense strand*) untuk menyintesis untaian RNA komplementer dalam arah 5' ke 3'. Pada sel eukariotik, terdapat tiga tipe utama RNA polimerase, yaitu: RNA polimerase I yang berperan dalam transkripsi rRNA, RNA polimerase II yang bertanggung jawab untuk transkripsi mRNA, dan RNA polimerase III yang mensintesis tRNA serta beberapa RNA kecil lainnya. RNA polimerase mengenali promotor, yaitu urutan DNA khusus di bagian hulu gen, sebagai titik awal dimulainya transkripsi. Proses pengenalan promotor dan inisiasi transkripsi ini sangat penting agar sintesis RNA terjadi secara tepat dan efisien (Nelson, D.L. & Cox, 2017).

2. Faktor Transkripsi

Faktor transkripsi adalah protein regulator yang memfasilitasi atau justru menghambat pengikatan RNA polimerase ke promotor. Salah satu contoh penting adalah TATA-*binding protein* (TBP), bagian dari kompleks TFIID, yang berperan membuka heliks DNA pada daerah promotor sehingga memudahkan rekrutmen faktor transkripsi lain dan RNA polimerase II ke tempat inisiasi transkripsi. Faktor transkripsi lain seperti TFIIA, TFIIB, TFIIF, TFIIE, dan TFIIH juga berperan dalam membentuk dan menstabilkan kompleks inisiasi transkripsi, serta membantu membuka heliks DNA dan memulai sintesis RNA (Nelson, D.L. & Cox, 2017).



Gambar 17.1 Proses transkripsi oleh RNA polimerase II

(Sumber: Nelson, D.L. & Cox, 2017).

3. Regulasi Transkripsi

Regulasi transkripsi merupakan proses penting yang mengatur kapan dan seberapa banyak suatu gen diekspresikan dalam sel. Mekanisme ini melibatkan interaksi antara protein regulator, seperti aktivator dan represor, dengan elemen DNA tertentu yang disebut elemen *cis*, misalnya enhancer, silencer, dan operator. Aktivator yang menempel pada enhancer dapat meningkatkan rekrutmen

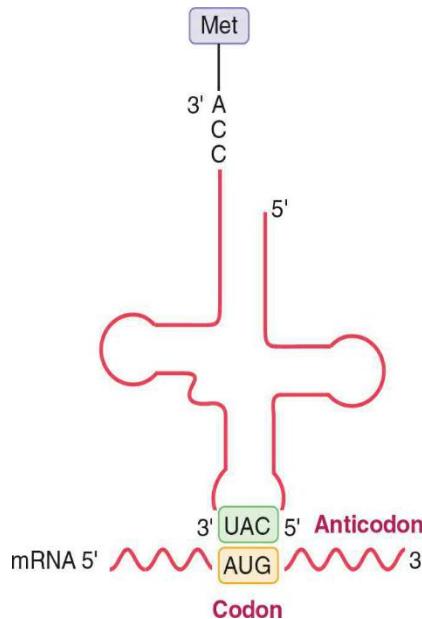
kompleks transkripsi ke promotor, sehingga mempercepat laju transkripsi. Sebaliknya, represor yang berikatan dengan silencer akan menurunkan laju transkripsi dengan cara menghambat pengikatan RNA polimerase atau faktor transkripsi lain ke DNA. Pada sel eukariotik, enhancer dan silencer tidak selalu berada dekat dengan gen targetnya; mereka bisa berjarak ribuan pasangan basa dan tetap dapat mempengaruhi aktivitas gen melalui mekanisme looping DNA. *Looping* ini memungkinkan protein regulator yang terikat jauh dari promotor tetap dapat berinteraksi secara fisik dengan kompleks inisiasi transkripsi di promotor, sehingga regulasi ekspresi gen menjadi sangat fleksibel dan spesifik (Murray et al., 2012).

Selain interaksi langsung dengan DNA, aktivitas faktor transkripsi juga dapat diatur oleh modifikasi kimia setelah protein tersebut disintesis (modifikasi pasca-translasi), seperti fosforilasi, asetilasi, dan ubiquitinasi. Fosforilasi dapat mengubah aktivitas atau lokasi faktor transkripsi di dalam sel, sehingga dapat mengaktifkan atau menonaktifkan fungsinya sesuai kebutuhan. Asetilasi biasanya meningkatkan aktivitas transkripsi dengan membuat struktur kromatin lebih terbuka dan mudah diakses oleh mesin transkripsi, sedangkan ubiquitinasi sering kali menandai faktor transkripsi untuk dihancurkan oleh sistem proteasom, sehingga menurunkan aktivitasnya. Regulasi transkripsi ini sangat penting untuk menjaga fungsi normal sel, memungkinkan respons terhadap perubahan lingkungan, proses diferensiasi, serta mengontrol siklus sel, pertumbuhan, dan apoptosis. Jika mekanisme regulasi ini terganggu, dapat terjadi berbagai penyakit serius, seperti kanker, gangguan metabolismik, atau kelainan perkembangan, sehingga pemahaman tentang mekanisme dan regulasi transkripsi sangat krusial dalam biokimia medik dan ilmu kesehatan secara umum ((Berg, J.M., Tymoczko, J.L. & Stryer, 2015; Nelson, D.L. & Cox, 2017).

C. Translasi dan Mesin Ribosom

Translasi merupakan tahap akhir dalam ekspresi gen, yaitu proses penerjemahan informasi genetik dalam mRNA menjadi urutan asam amino dalam protein. Proses ini berlangsung di dalam sitoplasma pada organel yang disebut ribosom, dan melibatkan peran penting dari mRNA, tRNA, serta berbagai faktor protein lainnya (Nelson, D.L. & Cox, 2017). Informasi genetik pada mRNA tersusun dalam bentuk kodon, yaitu unit tiga basa nitrogen yang secara spesifik mengkode satu asam amino. Kode genetik ini bersifat universal, non-overlapping, dan degeneratif yang artinya beberapa kodon dapat mengkode asam amino yang sama, namun satu kodon hanya mengkode satu jenis asam amino tertentu (Murray et al., 2012).

Sel memanfaatkan tRNA (transfer RNA) sebagai adaptor agar informasi ini bisa dibaca dan diinterpretasikan menjadi rantai polipeptida. Setiap tRNA memiliki daerah antikodon yang dapat berpasangan secara komplementer dengan kodon pada mRNA, dan ujung 3' tempat asam amino spesifik dilekatkan oleh enzim aminoasil-tRNA sintetase (Berg, J.M., Tymoczko, J.L. & Stryer, 2015). Struktur tRNA yang khas menyerupai daun semanggi (*cloverleaf*) memungkinkan pengenalan yang presisi terhadap ribosom dan mRNA, serta membawa asam amino ke lokasi translasi (Murray et al., 2012).



Gambar 17.2 Ikatan tRNA dengan Kodon mRNA

(Sumber: (Nelson, D.L. & Cox, 2017)

Ribosom, yang tersusun dari rRNA dan protein, bertindak sebagai mesin molekuler dalam sintesis protein. Subunit kecil ribosom bertugas membaca kodon mRNA, sementara subunit besar mengkatalisis pembentukan ikatan peptida antar asam amino. Menariknya, pusat katalitik ribosom tersusun murni dari rRNA kemudian menjadikannya sebuah ribozim, yakni enzim berbasis RNA, yang memperkuat teori bahwa kehidupan awal mungkin bermula dari dunia RNA (Scott, 1998).

Translasi terjadi dalam tiga tahap utama. Tahap inisiasi dimulai saat subunit kecil ribosom mengenali dan melekat pada mRNA, biasanya pada kodon AUG, dibantu oleh faktor inisiasi dan tRNA pembawa metionin. Setelah subunit besar bergabung, dimulailah tahap elongasi, di mana tRNA masuk secara berurutan membawa asam amino yang sesuai, dan ribosom menggabungkannya menjadi rantai polipeptida. Proses ini memerlukan energi dalam bentuk GTP dan keterlibatan faktor elongasi. Tahap terakhir adalah terminasi, yang terjadi ketika ribosom mencapai kodon stop (UAA, UAG, atau UGA), memicu

pelepasan polipeptida dari ribosom oleh faktor terminasi (Nelson, D.L. & Cox, 2017).

Keseluruhan proses translasi harus berlangsung dengan akurasi tinggi. Dalam bakteri *E. coli*, translasi berlangsung pada kecepatan sekitar 40 asam amino per detik dengan tingkat kesalahan kurang dari 1 per 10.000 asam amino yang cukup presisi untuk menyusun protein besar seperti enzim dan hormon tanpa kesalahan berarti (Berg, J.M., Tymoczko, J.L. & Stryer, 2015). Kesalahan translasi dapat menyebabkan protein disfungsional, yang seringkali berujung pada penyakit genetik atau gangguan metabolismik.

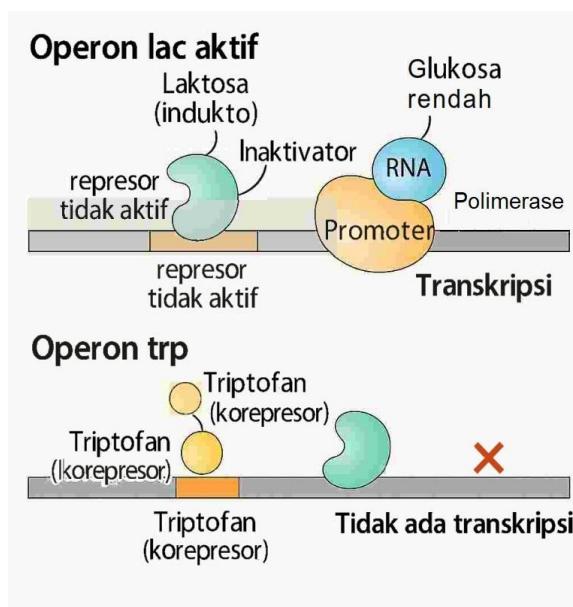
D. Regulasi Ekspresi Gen Prokariot vs. Eukariot

Regulasi ekspresi gen adalah proses kompleks yang mengatur kapan, di mana, dan seberapa banyak suatu gen diekspresikan menjadi produk RNA atau protein. Mekanisme ini sangat penting untuk adaptasi sel terhadap lingkungan, diferensiasi sel, serta menjaga homeostasis dan fungsi fisiologis organisme. Regulasi ekspresi gen terjadi baik pada organisme prokariotik maupun eukariotik, dengan perbedaan mendasar pada tingkat kompleksitas, struktur genom, dan mekanisme pengendalian (Lieberman, M. & Peet, 2023).

1. Regulasi Gen pada Prokariot

Pada prokariot, seperti bakteri *Escherichia coli*, regulasi ekspresi gen umumnya terjadi pada tingkat transkripsi dan sangat efisien karena organisasi gen yang sederhana. Gen-gen yang memiliki fungsi serupa biasanya tersusun dalam operon, yaitu satu unit transkripsi yang terdiri atas gen struktural, promoter, dan operator. Sistem ini memungkinkan seluruh kelompok gen dikendalikan secara bersamaan, seperti pada operon lac (laktosa) dan trp (triptofan), yang menunjukkan kombinasi regulasi positif dan negatif tergantung pada kondisi metabolismik sel (Ptashne, 2005)

Operon lac diaktifkan saat laktosa hadir dan glukosa rendah. Laktosa bertindak sebagai induktor yang menonaktifkan represor, sementara kompleks CRP-cAMP meningkatkan afinitas RNA polimerase terhadap promoter. Sebaliknya, operon trp menggunakan mekanisme korepresor; ketika triptofan berlimpah, ia mengaktifkan represor yang menekan ekspresi gen biosintesis triptofan. Dengan demikian, prokariot mengatur ekspresi gen secara ekonomis sesuai kebutuhan sel (Ptashne, 2005).



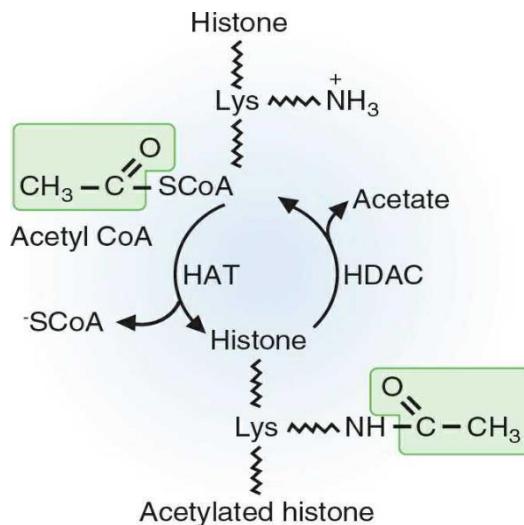
Gambar 17.3 Regulasi Gen Bakteri

2. Regulasi Gen pada Eukariot

Regulasi gen pada eukariot jauh lebih kompleks karena melibatkan organisasi kromatin, keberadaan intron dan ekson, serta banyaknya tingkatan kontrol. Regulasi terjadi tidak hanya saat transkripsi, tetapi juga pada tahap modifikasi DNA, pemrosesan RNA, translasi, dan pasca-translasi (Geoffrey M Cooper, 2000). Transkripsi gen eukariot dikendalikan oleh interaksi antara faktor transkripsi dan elemen DNA seperti promoter, enhancer, dan silencer. Aktivator yang berikatan dengan enhancer dapat

meningkatkan rekrutmen kompleks transkripsi, sedangkan represor yang menempel pada silencer menekan ekspresi gen. Mekanisme looping DNA memungkinkan elemen regulator yang jauh dari gen untuk mempengaruhi promoter secara (Ptashne, 2005).

Modifikasi kromatin dan DNA seperti asetilasi histon dan metilasi DNA memainkan peran penting dalam membuka atau menutup akses terhadap gen. Asetilasi oleh HAT (*histone acetyltransferases*) membuka struktur kromatin dan meningkatkan ekspresi gen, sedangkan deasetilasi oleh HDAC (*histone deacetylases*) dan metilasi DNA biasanya menekan ekspresi. Modifikasi ini bersifat reversible, memungkinkan sel merespons lingkungan secara fleksibel (Alberts, 2002).



Gambar 17.4 Mekanisme Asetilasi Histon

Pemrosesan pasca-transkripsi mencakup *splicing* intron, penambahan cap 5', dan poliadenilasi 3', yang penting untuk stabilitas dan efisiensi translasi mRNA. Proses alternatif *splicing* memungkinkan satu gen menghasilkan berbagai isoform protein. Selain itu, stabilitas mRNA dan efisiensi translasi juga dikendalikan oleh elemen RNA dan protein pengikat di sitoplasma (Lodish et al., 2005).

Tabel 17.1 Perbandingan Sistem Regulasi: Prokariot vs. Eukariot

Aspek	Prokariot	Eukariot
Organisasi Gen	Operon (gen berkelompok, satu promoter/operator)	Gen individu, regulasi per gen, banyak elemen cis
Regulasi Transkripsi	Sederhana, terutama pada inisiasi transkripsi	Kompleks, melibatkan kromatin, enhancer, silencer
Faktor Transkripsi	Sedikit, regulasi langsung pada promoter/operator	Banyak, interaksi kompleks dengan koaktivator/repressor
Modifikasi Kromatin	Tidak ada (DNA telanjang)	Ada (histon, modifikasi DNA, nukleosom)
Regulasi Pasca-Transkripsi	Minimal, mRNA langsung diterjemahkan	Splicing, capping, poliadenilasi, kontrol mRNA
Model Operon	Ada (lac, trp, ara, dsb.)	Tidak ada, tiap gen diatur sendiri

E. RNA *Non-Coding* dan Regulasi Epigenetik

RNA *non-coding* (ncRNA) merupakan molekul RNA yang tidak menerjemahkan informasi genetik menjadi protein, tetapi berperan krusial dalam regulasi ekspresi gen pada tingkat transkripsi dan pascatranskripsi. Kelompok ini mencakup *mikroRNA* (miRNA), *small interfering RNA* (siRNA), dan *long RNA non-coding* (lncRNA), yang bersama-sama membentuk jaringan kompleks untuk memodulasi stabilitas genom, diferensiasi sel, serta respons terhadap stres seluler (Erdmann VA, Barciszewska MZ, Hochberg A, de Groot N, 2001; Alberts, 2002).

1. MikroRNA (miRNA)

MikroRNA adalah molekul RNA pendek (20-22 nukleotida) yang mengatur ekspresi gen dengan berikatan komplementer pada wilayah 3' untranslated region (UTR) mRNA target. Proses biogenesis miRNA dimulai di inti, di mana RNA polimerase II mentranskripsi gen miRNA

menjadi pre-miRNA yang kemudian dipotong oleh enzim Drosha. Pre-miRNA diekspor ke sitoplasma dan diproses lebih lanjut oleh Dicer menjadi miRNA matang ((Nelson, D.L. & Cox, 2017). Kompleks RISC (RNA-induced silencing complex) yang mengandung miRNA akan menghambat translasi atau mendegradasi mRNA target, tergantung tingkat komplementaritasnya (Alberts, 2002). Contohnya, miR-21 yang teregulasi berlebihan pada kanker payudara menghambat ekspresi gen penekan tumor seperti PTEN (Erdmann VA, Barciszewska MZ, Hochberg A, de Groot N, 2001).

2. *Small Interfering RNA (siRNA)*

siRNA memiliki struktur serupa miRNA tetapi berasal dari sumber eksogen (misalnya virus) atau dsRNA endogen. siRNA diproses oleh Dicer menjadi fragmen 21–23 nukleotida dan diikat oleh kompleks RISC untuk memandu pemotongan mRNA target secara spesifik. Mekanisme ini merupakan dasar dari interferensi RNA (RNAi), yang dimanfaatkan dalam terapi gen untuk menekan ekspresi gen patogenik. Contoh aplikasi klinisnya adalah obat Patisiran yang menggunakan siRNA untuk mengatasi amiloidosis transtiretin (Nelson, D.L. & Cox, 2017).

3. *Long RNA Non-Koding (lncRNA)*

lncRNA adalah molekul RNA dengan panjang >200 nukleotida yang berperan dalam regulasi epigenetik melalui interaksi dengan kompleks modifikasi histon atau DNA metiltransferase. Contohnya, lncRNA XIST menginisiasi inaktivasi kromosom X dengan merekrut kompleks Polycomb ke daerah promotor gen target, menyebabkan metilasi histon H3K27 dan represi (Erdmann VA, Barciszewska MZ, Hochberg A, de Groot N, 2001). lncRNA HOTAIR juga berperan dalam metastasis kanker dengan memodulasi struktur kromatin melalui interaksi dengan LSD1 dan kompleks PRC2 (Alberts, 2002)

Epigenetik sendiri adalah mekanisme yang mengatur ekspresi gen tanpa mengubah urutan basa DNA. Perubahan ini bersifat reversibel namun dapat diwariskan antargenerasi sel. Modifikasi utama meliputi asetilasi dan metilasi histon, serta metilasi DNA. Modifikasi ini memengaruhi struktur kromatin, yang menentukan apakah gen bisa diakses oleh mesin transkripsi. Imprinting dan kode histon merupakan bentuk regulasi epigenetik yang kompleks dan spesifik sel (Nelson, D.L. & Cox, 2017).

Gangguan dalam regulasi epigenetik dan ncRNA telah dikaitkan dengan berbagai penyakit, termasuk kanker, gangguan neurologis, dan penyakit jantung. Mutasi atau disregulasi ncRNA dapat mengaktifkan onkogen atau menonaktifkan gen penekan tumor. Karena itu, terapi berbasis RNAi sedang dikembangkan untuk menargetkan ncRNA patogenik, termasuk penggunaan antagonis untuk menekan miRNA onkogenik dan lncRNA seperti MALAT1 yang diajukan sebagai biomarker kanker pankreas (Oktapan, L.P., Maulani, A.A., Ermawati, N. & Sugiharto, 2023).

F. Modifikasi Pasca-Translasi dan Lipatan Protein

Modifikasi pasca-translasi merupakan tahap penting dalam pematangan protein, di mana rantai polipeptida yang baru disintesis mengalami perubahan kimiawi untuk menjadi bentuk aktif secara biologis. Proses ini mencakup berbagai jenis modifikasi, seperti proteolisis, yaitu pemotongan bagian tertentu dari protein untuk aktivasi fungsional, seperti yang terjadi pada konversi proinsulin menjadi insulin aktif (Murray et al., 2012). Fosforilasi merupakan modifikasi reversibel yang melibatkan penambahan gugus fosfat ke residu serin, treonin, atau tirosin, dan berfungsi dalam regulasi enzim serta jalur pensinyalan sel (Berg, J.M., Tymoczko, J.L. & Stryer, 2015). Selain itu, glikosilasi, yaitu penambahan rantai karbohidrat ke residu asparagin (*N-linked*) atau serin/treonin (*O-linked*), penting untuk kestabilan, pengenalan antar sel, dan pelipatan protein di dalam retikulum endoplasma (Nelson, D.L. & Cox, 2017).

Jenis-jenis modifikasi kimiawi yang juga umum termasuk asetilasi, hidroksilasi, metilasi, karboksilasi, dan ubiquitinasi. Sebagai contoh, pada protein kolagen, residu prolin dan lisin dihidroksilasi untuk membentuk ikatan silang yang meningkatkan stabilitas struktur heliks kolagen (Ptashne, 2005). Proses-proses ini tidak hanya penting untuk fungsi protein normal, tetapi gangguannya berkontribusi pada berbagai penyakit, termasuk skurvi (defisiensi vitamin C yang menghambat hidroksilasi kolagen) dan beberapa bentuk hemofilia yang terkait dengan kegagalan pemrosesan protein koagulasi.

Proses pelipatan protein adalah langkah kritis dalam pembentukan struktur tiga dimensi yang fungsional dari protein. Setelah translasi, rantai polipeptida nasen harus dilipat dengan benar untuk mencapai bentuk aktifnya. Dalam banyak kasus, pelipatan ini dibantu oleh chaperon, yaitu protein pendamping yang mencegah salah lipat atau agregasi protein. Chaperon menstabilkan struktur transisi dan memungkinkan pelipatan ulang yang benar sebelum protein dilepaskan ke lingkungan seluler (Alberts, 2002; Nelson, D.L. & Cox, 2017).

Jenis chaperon meliputi protein heat shock (HSP), yang diinduksi selama kondisi stres seperti panas atau toksin, dan berperan menjaga homeostasis protein. Jika pelipatan gagal, protein bisa mengalami agregasi atau diarahkan ke degradasi proteasomal melalui penandaan ubiquitin. Penyakit akibat salah lipat protein seperti penyakit Alzheimer, Huntington, dan prion disease merupakan bukti pentingnya regulasi pelipatan yang tepat (Berg, J.M., Tymoczko, J.L. & Stryer, 2015).

Keterlibatan modifikasi pasca-translasi dan lipatan protein dalam mekanisme penyakit dan bioteknologi modern menjadikan topik ini esensial dalam biokimia medik. Pemahaman tentang modifikasi ini membuka peluang terapeutik, seperti penggunaan inhibitor protease dalam HIV atau pengembangan antibodi monoklonal yang terglikosilasi dengan spesifik (Berg, J.M., Tymoczko, J.L. & Stryer, 2015).

G. Disregulasi Sintesis Protein dalam Patologi

Mutasi genetik menjadi penyebab utama disregulasi sintesis protein dalam berbagai patologi, terutama kanker dan penyakit genetik. Mutasi dapat terjadi pada berbagai tingkat, mulai dari penggantian satu basa (mutasi titik), delesi atau insersi, hingga mutasi pada situs splice yang menyebabkan produksi mRNA abnormal dan protein disfungsional. Mutasi pada gen yang mengkode protein penting, seperti enzim metabolismik, reseptor membran, atau faktor transkripsi, seringkali menjadi dasar terjadinya penyakit genetik, gangguan metabolismik, dan kanker (Alberts, 2002; Lieberman, M. & Peet, 2023).

Disregulasi ekspresi gen juga dapat terjadi akibat kelainan pada mekanisme regulasi transkripsi, translasi, maupun proses pasca-translasi. Pada kanker, misalnya, mutasi pada proto-onkogen atau hilangnya fungsi gen penekan tumor (tumor suppressor gene) menyebabkan sel kehilangan kontrol pertumbuhan dan pembelahan, sehingga terjadi proliferasi sel abnormal yang tidak terkendali (Hanahan, D. & Weinberg, 2011). Selain itu, perubahan pada faktor translasi, tRNA, atau ribosom dapat memicu sintesis protein onkogenik atau menghambat produksi protein penekan tumor, memperparah proses keganasan (Chery, 2016).

Gangguan pada sintesis protein juga dapat menyebabkan akumulasi protein yang salah lipat (misfolded protein) atau agregat protein toksik, yang berperan dalam patogenesis penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer, Parkinson, dan Huntington. Selain itu, kelainan sintesis protein dapat menyebabkan defisiensi enzim metabolismik, seperti pada fenilketonuria atau anemia sel sabit, di mana satu mutasi menyebabkan perubahan struktur dan fungsi protein secara signifikan (Alberts, 2002).

Pendekatan terapeutik modern menargetkan jalur sintesis protein yang terganggu melalui berbagai strategi. Terapi molekuler seperti antisense oligonukleotida, RNA interference (RNAi), dan small molecule inhibitors dikembangkan untuk menekan ekspresi protein onkogenik atau mengembalikan

ekspresi gen penekan tumor (Oktapan, L.P., Maulani, A.A., Ermawati, N. & Sugiharto, 2023). Selain itu, terapi berbasis perbaikan mutasi genetik, penggunaan chaperone untuk memperbaiki pelipatan protein, serta penghambatan jalur pensinyalan abnormal menjadi fokus utama dalam pengembangan pengobatan presisi untuk kanker dan penyakit genetik lainnya. Keberhasilan terapi gen sangat bergantung pada efisiensi transfer, ekspresi gen yang stabil, dan minimnya respons imun (Hanahan, D. & Weinberg, 2011; Chery, 2016).

Strategi RNAi memanfaatkan siRNA atau miRNA sintetik yang dirancang untuk menekan ekspresi gen patogenik melalui degradasi mRNA target. Aplikasi RNAi dilakukan dengan berbagai metode, seperti transfeksi langsung, penggunaan vektor plasmid, atau vektor viral, namun tantangan utamanya adalah stabilitas molekul RNAi dan efisiensi pengantaran ke jaringan target (Alberts, 2002; Azahra, 2025).

DAFTAR PUSTAKA

- Alberts, et al. (2002) "Molecular Biology of the Cell," in. New York: Garland Science, hal. 212-214.
- Azahra, A. P. A. (2025) "Peran Asam Nukleat dalam Proses Sintesis Protein: Analisis Mekanisme DNA, RNA, dan Ribosom dalam Regulasi Genetik," *Science and Health Care Journal*, 3(2), hal. 15-24. doi: <https://doi.org/10.55606/sscj-amik.v3i2.5501>.
- Berg, J.M., Tymoczko, J.L. & Stryer, L. (2015) *Biochemistry*. 8th editio. New Y: W.H. Freeman and Company.
- Chery, J. (2016) "RNA therapeutics: RNAi and antisense mechanisms and clinical applications," *Postdoc J*, 4(7), hal. 35-50. doi: 10.14304/surya.jpr.v4n7.5.
- Core, L.J., Waterfall, J.J. & Lis, J. . (2008) "Nascent RNA Sequencing Reveals Widespread Pausing and Divergent Initiation at Human Promoters," *Science*, 322(5909), hal. 1845-8. doi: 10.1126/science.1162228.
- Erdmann VA, Barciszewska MZ, Hochberg A, de Groot N, B. J. (2001) "Regulatory RNAs," *Cell Mol Life Sci*, 58(7), hal. 960-977. doi: 10.1007/PL00000913.
- Geoffrey M Cooper (2000) *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2000. *The Development and Causes of Cancer*. 2nd editio. Washington, D.C: Sinauer Associates 2000. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9963/>.
- Hanahan, D. & Weinberg, R. A. (2011) "Hallmarks of Cancer: The Next Generation," *Cell*, 144(5), hal. 646-674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- Lieberman, M. & Peet, A. (2023) *Mark's Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach*. 6th editio. New York: Wolters Kluwer.

- Lodish, H., Berk, A., Matsudaira, P., Kaiser, C.A., Krieger, M., Scott, M.P., et al. (2005) *Molecular Cell Biology*. 5th Editio. New York: W.H. Freeman and Co.
- Murray et al. (2012) *Harper ' s Illustrated Biochemistry*. London: McGraw Hill.
- Nelson, D.L. & Cox, M. M. (2017) *Lehninger Principles of Biochemistry*. 7th editio. New York: W.H. Freeman.
- Oktapan, L.P., Maulani, A.A., Ermawati, N. & Sugiharto, B. (2023) "Kontruksi dan Ekspresi Protein Rekombinan Wee1 pada Escherichia coli strain BL21 (DE3)," *Jurnal Ilmu Dasar*, 24(2), hal. 151–158. doi: 10.19184/jid.v24i2.28232.
- Ptashne, M. (2005) "Regulation of transcription: from lambda to eukaryotes," *Trends Biochem Sci*, 30(6), hal. 275–9. doi: 10.1016/j.tibs.2005.04.003.
- Scott, W. G. (1998) "RNA catalysis and the origin of life," *Chemical Biology*, 5(12), hal. 635–639. doi: 10.1016/S1074-5521(98)90167-2.

TENTANG PENULIS



Astuti Amin, S.Si., M.Sc., lahir di Sidrap, pada tanggal 7 Agustus 1987. Ia tercatat sebagai lulusan S1 jurusan Ilmu Kimia Universitas Hasanuddin dan S2 Ilmu Kimia di Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Saat ini Sedang mengajar di Politeknik Kesehatan Megarezky-sekarang.



Eni Kartika Sari, M.Sc lahir di Purworejo pada 17 April 1983, adalah seorang dosen S1 Farmasi di kampus STIKes Akbidyo Yogyakarta. Selama berkarir di dunia akademik dan penelitian, beliau telah meraih berbagai pencapaian dan penghargaan. Pada 2024 lalu, Eni Kartika Sari berhasil meraih penghargaan Best Poster dalam Seminari Nasional Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Universitas Aisyiyah 2024, yang menjadi salah satu pencapaian terbarunya dalam dunia akademik dan penelitian.

E-mail: kartikasarieni83@gmail.com



Dr. Evy Yulianti, M.Sc., lahir di Bandung, pada tanggal 26 Juli 1980. Ia tercatat sebagai lulusan Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada (S1), FKKMK Universitas Gadjah Mada (S2 dan S3). Wanita yang kerap disapa Evy ini adalah anak dari pasangan Alip Bin Umar (ayah) dan Sri Sukamti (ibu). Evy saat ini bekerja sebagai dosen di Departemen Pendidikan Biologi Universitas Negeri Yogyakarta. Email: evy_yulianti@uny.ac.id



Prof. Dr. Eti Yerizel, MS. lahir di Batusangkar 1 Januari 1959 sebagai anak ke empat dari 8 bersaudara dari Bapak Almanar dan Ibu Hj.Nurma. Pekerjaan sebagai dosen tetap pada Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas sejak tahun 1987 sampai sekarang. Dosen tidak tetap di beberapa Universitas lainnya. Pendidikan sarjana (S-1) pada Jurusan Kimia FMIPA Unand, pendidikan Magister (S-2) pada Jurusan Kimia Institut Teknologi Bandung (ITB). Pendidikan Doktor (S-3) pada Program Doktor Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang. Pada tanggal 1 Mei tahun 2017 mendapat jabatan akademik Guru Besar dalam bidang ilmu Biokimia. Berbagai penelitian dan pengabdian telah dilakukan dalam bidang Biokimia, Biomedik dan Biologi molekuler yang di publikasi pada jurnal nasional dan internasional. Aktif mengadakan pelatihan dan workshop nasional dan mengikuti workshop internasional di Jepang, Singapore, Malaysia dan Thailand. Pernah sebagai Ketua Bagian Biokimia FK Unand se.lama dua periode. Sebagai Ketua Perhimpunan Biokimia dan Biologi mlekuler Indonesia (PBBMI) Cabang Padang, anggota Perkeni Padang dan pernah sebagai anggota Himpunan Kimia Indonesia (HKI)



dr. Kurnia Maidarmi Handayani, M.Biomed., lahir di Padang, pada 8 Mei 1991. Seorang dokter lulusan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas tahun 2016, melanjutkan pendidikan S2 di Program Magister Ilmu Biomedik FK UI peminatan Biokimia tahun 2021-2023. Saat ini menjadi dosen di Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah, Kota Padang, Sumatera Barat.



Dr. dr. Mutiara Indah Sari, M.Kes., lahir di Medan, pada 15 Oktober 1973. Dr. dr. Mutiara Indah Sari, M.Kes menjadi staf pengajar di Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara sejak tahun 2001. Saat ini dr. Mutiara juga menjabat wakil ketua Perhimpunan Biokimia dan Biologi Molekuler Indonesia (PBBMI) Cabang Medan sejak tahun 2022.

Email : mutiara@usu.ac.id



apt. Wahyu Yuliana Solikah, M.Farm., lahir di Kulon Progo, pada 30 Juli 1993. Ia tercatat sebagai lulusan Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta. Wanita yang kerap disapa Ana ini adalah istri dari Panggah Tri Priyambodo, S.Pd. dan telah memiliki 1 anak laki-laki (Kaelan) dan 1 anak perempuan (Almeera). Bu Ana saat ini bekerja di Universitas Alma Ata sebagai dosen Prodi S1 Farmasi dengan bidang keilmuan Kimia Farmasi Bahan Alam dengan ranting keilmuan Design dan Pengembangan Produk Bahan Alam.



Dr. apt. Nita Rusdiana, M.Sc., lahir pada 8 November 1984 di Jakarta, Indonesia, adalah seorang penulis, peneliti dan akademisi yang mengkhususkan diri dalam bidang farmasi. Pendidikan S1 Jurusan Farmasi, Universitas Islam Indonesia Yogyakarta pada tahun 2006. Kemudian, melanjutkan program *double-degree* di Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta yaitu Pendidikan Profesi Apoteker lulus pada tahun 2008 yang secara parallel menyelesaikan studi S2 di bidang Manajemen Obat Rumah Sakit pada tahun 2009. Gelar doktor diperoleh dari Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung pada tahun 2021. Email: nita.rusdiana111@gmail.com



Rita Maliza, Ph.D: Lahir di Tembilahan, Indragiri Hilir, Riau, pada tanggal 19 September 1984. Menyelesaikan studi S1 di jurusan kimia, FMIPA Universitas Andalas (Unand) pada tahun 2007. Pada tahun 2011 penulis berhasil menyelesaikan studi S2 dengan predikat Summa Cum Laude pada Program Pascasarjana, Unand. Tahun 2012 penulis mendapatkan beasiswa dari DAAD (IGN-TTRC) untuk mengikuti program Student Exchange di Department of Biochemistry, Kassel University, Germany. Pada tahun 2013 penulis melanjutkan studi S3 dalam bidang Human Biology melalui beasiswa Hashiya Scholarship Foundation dan Murayama Foundation di Department of Histology and Cell Biology, Graduate School of Medicine, Jichi Medical University, Japan. Penulis mengabdi sebagai staf pengajar di Departemen Biologi, Unand, sejak tahun 2022. Fokus riset pada bidang kajian *Molecular Endocrinology*. Penulis adalah salah satu pemenang Writtingthon Kemenristek Dikti 2018 dari Indonesia untuk Citarum Harum. Pada tahun 2022 penulis juga menulis buku referensi dengan judul *Pharmacogenomic: toward precision medicine*. Alamat: Laboratorium Struktur & Perkembangan Hewan, Jurusan Biologi FMIPA UNAND, Padang 25163. Email: ritamaliza@sci.unand.ac.id



Wiwin Aprianie, S.Pd., M.Si., lahir di Pangkoh, 12 April 1993. Jenjang pendidikan S1 ditempuh di Universitas Palangka Raya, dan lulusan pendidikan S2 Kimia Bidang Minat Biokimia Universitas Airlangga, Surabaya. Saat ini, aktif menjadi dosen di Program Studi D3 Analis Kesehatan STIKES Borneo Cendekia Medika, Pangkalan Bun, Kalimantan Tengah sejak tahun 2022. Email: wiwin.aprianie@stikesbcm.ac.id



Ns. Ririn Safitri, S.Kep., M.Biomed., lahir di Lalole, pada 25 Juli 1993. Anak pertama dari empat bersaudara dari pasangan La Salati, S.Pd (ayah) dan Wa Sufirah, S.Pdi (ibu). Penulis menempuh pendidikan di Sekolah Menengah Atas (SMA) Negeri 02 Baubau (2008-2011), penulis menyelesaikan pendidikan Sarjana (S1) Ilmu keperawatan di Stikes Panakkukang Makassar (2011-2015), dan melanjutkan Magister (S2) di Universitas Gadjah Mada Yogyakarta (2016-2018). Bidang minat yang diambil penulis adalah Ilmu Fisiologi. Penulis melanjutkan pendidikan Profesi Ners di Kampus Institut Teknologi dan Kesehatan (ITK) Avicenna dan lulus pada tahun 2025. Selain itu, penulis juga bekerja sebagai dosen tetap yayasan di ITK Avicenna Kendari di Sulawesi Tenggara.



Prof. Dr. dr. Ismawati, M.Biomed., lahir di Padang, pada 18 Desember 1975. Ia tercatat sebagai lulusan S3 Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Ismawati adalah anak dari pasangan almarhum M. Gaus, SH (ayah) dan Biwitri Bachtiar, SH (ibu). Ismawati juga merupakan seorang istri dan juga ibu dari 2 orang anak. Menjadi dosen Universitas Riau telah dijalani beliau sejak 2001 lalu dan meraih jabatan Guru besar 2024 lalu dengan kepakaran Biokimia kardiovaskuler. Email: ismawati@lecturer.unri.ac.id



Fadli Husain, S.Si, M.Si. lahir di Gorontalo, pada 31 Mei 1988. Penulis tercatat sebagai lulusan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Makassar. Pria yang kerap disapa Ading ini adalah anak dari pasangan Yasin Husain (ayah) dan Rohani Yunus (ibu). **Fadli Husain** saat ini bertugas sebagai Dosen Tetap di Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Gorontalo pada bidang keilmuan Kimia Farmasi. Selain sebagai Dosen, ia juga aktif dalam organisasi profesi Persatuan Ahli Farmasi Indonesia (PAFI) Daerah Gorontalo.



dr. Rifkind Malik, M.Biomed., berasal dari Kota Padang, Sumatera Barat, yang lahir pada tanggal 12 Juli 1988 dan menyelesaikan pendidikan kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah pada tahun 2012. Selanjutnya, menempuh studi magister di Program Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada (FKKMKG UGM), peminatan bidang Biokimia, dari tahun 2016 hingga 2018. Sejak tahun 2018, dr. Rifkind mengabdi sebagai dosen di bidang Biokimia di Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah. Mulai tahun 2024 hingga 2027, saat ini dipercaya menjabat sebagai Ketua Unit Laboratorium Penelitian dan Inovasi. Email : rifkindmalik@fk.unbrah.ac.id



Fista Utami, S.Tr.Gz., M.Gz., yang lahir pada 2 Januari 1997 di Podomoro, merupakan seorang ASN Asisten Ahli/Dosen di Program Studi S1 Gizi, Fakultas Ilmu Keolahragaan dan Kesehatan (FIKK), Universitas Negeri Surabaya (UNESA), Jawa Timur sejak tahun 2023 (NIDN 0002019702). Wanita yang lebih akrab disapa Fista ini merupakan anak pertama dari pasangan Bapak Sungkono dan Ibu Migiati. Ia mengajar berbagai mata kuliah dalam bidang Gizi Klinik, termasuk Anatomi Fisiologi, Kuliner Dietetik, Patofisiologi Penyakit Menular dan Tidak Menular, Diagnosa Gizi, Dietetika Penyakit Menular dan Tidak Menular, Interaksi Obat dan Makanan, serta Magang/PKL Gizi Klinik. Fista menyelesaikan pendidikan Magister Gizi dengan peminatan Gizi Klinik di Sekolah Pascasarjana Ilmu Gizi, Universitas Sebelas Maret, Surakarta pada tahun 2023. Sebelumnya, ia memperoleh gelar Sarjana Terapan Gizi dan Dietetika di Politeknik Kesehatan Bandung pada tahun 2018 dan Diploma III Gizi di Politeknik Kesehatan Tanjungkarang pada tahun 2017. Email: fistautami@unesa.ac.id



Nur Rahmawati, S.Si., M.Farm., lahir di Jakarta, pada 3 April 1988. Pendidika Nur Rahmawati, S.Si., M.Farm.n formal SD-SMP diselesaikan di Tangerang sedangkan jenjang SMA di SMAN 82 Jakarta. Setelah itu, gelar Sarjana Sains (S.Si) diperolehnya di Jurusan Kimia Universitas Negeri Jakarta. Magister Farmasi bidang kimia farmasi (M.Farm) diselesaikan di Universitas Indonesia. Ia tercatat sebagai Dosen Tetap di Universitas Harapan Bangsa dan Dosen Tidak Tetap di Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta. Ia dapat dihubungi melalui Email : nurrahmawati@uhb.ac.id atau rahma34chem@gmail.com



Rika Revina, M.Farm., adalah seorang dosen dan peneliti di bidang farmasi dan kimia yang aktif mengajar di Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta. Beliau memiliki keahlian dalam biokimia medik, farmasi klinik, dan penelitian bahan alam, serta telah menulis sejumlah publikasi ilmiah untuk mahasiswa kesehatan. Dengan pengalaman akademik dan dedikasinya dalam pendidikan, Rika Revina berkomitmen untuk terus menginspirasi dan memotivasi mahasiswa agar semangat belajar dan berprestasi di bidang ilmu kesehatan.

Email : rikarevina@upnvj.ac.id