REAKSI-REAKSI BIOKIMIA METABOLISME ZAT MAKANAN

Oleh
Drs. Usman Bakar, M.Ed.St.
Jurusan Pendidikan Kimia

FAKULTAS PENDIDIKAN MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
INSTITUT KEGURUAN DAN ILMU PENDIDIKAN PADANG

1991

KATA PENGANTAR

Mengingat kurangnya buku-buku bacaan mengenai Biokimia, khususnya yang ditulis dalam bahasa Indonesia, penulis terdorong untuk menyusun buku yang berjudul "Reaksi-Reaksi Biokimia Metabolisme Zat Makanan" ini dengan tujuan untuk membantu para pembaca, khususnya para mahasiswa yang ingin memperdalam ilmu pengetahuan di bidang Biokimia secara mandari.

Cakupan materi yang dibahas dalam buku ini meliputi reaksi-reaksi biokimia metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein, yang memuat reaksi glikolisis, glikogenesis, glikogenolisis, oksidasi piruvat, siklus asam sitrat, fosforilasi oksidatif, glukoneogenesis, hidrolisis triasilgliserol, oksidasi asam lemak, peranan karnitin sebagai molekul pembawa asam-asam lemak rantai panjang masuk ke dalam matrik mitokondria, molekul-molekul pembawa energi yang dihasilkan dalam setiap putaran reaksi β-oksidasi asam lemak, pembentukan keton-keton bodi, biosintesis asam lemak dan triasilgliserol, biosintesis kolesterol, katabolisme asam-asam amino, dan biosintesis asam-asam amino.

Semua konsep dan prinsip yang dibahas dalam materi di atas disusun berdasarkan Inti Kurikulum Baru FPMIPA tahun 1990. Pembahasannya diusahakan sebaik mungkin dan pada setiap akhir bab 2, 3, dan 4, diberikan soal-soal untuk dipecahkan.

Di samping itu, saran dan kritik sehat dari pembaca sangat diharapkan. Semoga buku ini ada manfaatnya.

Penulis

DAFTAR ISI

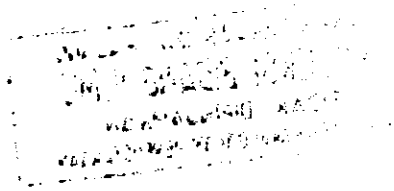
-0-

BAB I

PENDAHULUAN

Tahap awal reaksi-reaksi biokimia zat-zat makanan dalam tubuh manusia, termasuk hewan, adalah hidrolisis. Di dalam proses pencernaan, mulai dari mulut sampai usus, zat-zat makanan seperti karbohidrat, lemak, dan protein dihidrolisis menjadi partikel-partikel berukuran molekul yang lebih sederhana oleh enzim-enzim tertentu. Karbohidrat, baik dalam bentuk amilum (starch) maupun dekstrin, dihidrolisis menjadi molekul maltosa dan selanjutnya menjadi molekul glukosa dengan bantuan enzim α-amilase. Lemak dalam bentuk triasilgliserol (trigliserida) dihidrolisis menjadi molekul asam lemak dan gliserol dengan bantuan enzim lipase yang terdapat di dalam usus halus. Protein dalam bentuk molekul polipeptida dihidrolisis menjadi molekul asam-asam amino dengan bantuan enzim protease yang terdapat di dalam lambung dan usus halus. Proses hidrolisis zat-zat makanan ini sangatlah penting karena darah hanya dapat mengangkut zat-zat makanan yang sudah berukuran molekul sederhana ke seluruh jaringan tubuh untuk diproses dalam reaksi-reaksi biokimia selanjutnya.

Sesuai dengan kondisi pH dimana reaksi hidrolisis terjadi, tidak semua zat makanan dapat dihidrolisis pada saat yang bersamaan. Di dalam mulut, karena pHnya yang sedikit asam (pH antara 6,4-6,8), hanya karbohidrat yang dapat terhidrolisis. Hal ini disebabkan oleh karena enzim alpha-amilase bekerja pada pH optimum 6,6. Di dalam lambung, karena



pengaruh asam HCl lambung, pH lambung akan menjadi 1 - 2. Dalam kondisi ini, enzim pemecah karbohidrat tidak berfungsi lagi tetapi enzim pemecah protein akan berfungsi dengan baik. Enzim protease, pemecah ikatan polipeptida, bekerja dengan baik pada pH optimum sekitar 2 untuk menghasilkan asam-asam amino. Di dalam usus halus, karena pengaruh cairan pankreas yang mempunyai pH 7-8, menyebabkan kondisi pH usus halus menjadi lebih tinggi dari pH lambung yaitu sekitar 6,8. Enzim lipase, pemecah molekul trigliserida, bekerja aktif pada pH ini untuk menghasilkan asam-asam lemak dan gliserol. Di samping itu, enzim alpha-amilase, baik yang berasal dari saliva maupun yang dikeluarkan oleh cairan pankreas, akan bekerja aktif pada pH ini untuk menghidrolisis karbohidrat yang belum sempat terhidrolis di dalam pencernaan mulut sehingga pada usus halus ini semua karbohidrat makanan sudah dapat dihidrolisis menjadi glukosa. Secara umum, semua zat makanan baik karbohidrat dan lemak maupun protein di dalam usus halus ini hendaknya telah terhidrolisis menjadi zat-zat berukuran molekul paling sederhana sehingga dapat diserap oleh darah untuk didistribusikan ke seluruh jaringan tubuh.

Penyerapan semua zat-zat makanan yang disebutkan di atas itu oleh darah pada umumnya hanya terjadi di dalam usus halus terutama melalui mukosa usus halus. Zat-zat makanan tersebut, seperti glukosa, asam lemak, gliserol dan asam - asam amino dibawa oleh darah dan seterusnya dimasukkan ke dalam sel -sel jaringan tubuh. Di dalam sel, zat-zat makan-

an tersebut diproses secara biokimia melalui reaksi-reaksi oksidasi dan reduksi untuk menghasilkan produk-produk sesuai dengan kebutuhan fisiologis tubuh. Banyak sekali macam reaksi biokimia yang terjadi di dalam sel ini, antara lain reaksi penguraian, biositesis, oksidasi dan reduksi. Reaksi penguraian merobah molekul-molekul zat makan sederhana yang dibawa oleh darah menjadi molekul-molekul yang lebih sederhana lagi, seperti CO_2, NH_3, dan H_2O. Reaksi biosintesis mempersatukan atau membentuk molekul yang lebih lesar dari molekul yang lebih kecil, seperti biosintesis glikogen dari molekul glukosa, biosintesis lemak dan protein tubuh.

Perubahan-perubahan kimia yang terjadi di dalam sistem organisme hidup, baik pada manusia, hewan maupun tumbuh-tumbuhan, pada dasarnya disebut metabolisme. Metabolisme sering digolongkan atas dua, yaitu katabolisme dan anabolisme. Katabolisme mengacu kepada reaksi penguraian seperti penguraian glukosa menjadi CO_2 dan H_2O dengan menghasilkan sejumlah energi dan anabolisme mengacu kepada reaksi sintesis seperti pembentukan protein dan lemak tubuh (Sharp, 1985, hal. 256). Oleh karena itu setiap perubahan zat-zat makanan di dalam sel akan mengalami kedua proses biokimia ini, yakni katabolisme dan anabolisme. Reaksi katabolisme dilakukan tubuh guna menghasilkan energi dalam bentuk kalori untuk menjalankan seluruh aktivitas tubuh dan reaksi anabolisme dilakukan tubuh untuk membentuk pertumbuhan tubuh serta penyimpanan zat makanan cadangan. Pada tubuh manusia dewasa yang sehat reaksi katabolisme dan anabolisme ini berjalan seimbang.

Meskipun reaksi metabolisme zat makanan kelihatannya sederhana, yaitu reaksi katabolisme dan anabolisme, namun sebenarnya reaksi-reaksi yang terjadi sangatlah rumit. Misalkan saja reaksi katabolisme glukosa menjadi CO_2 dan H_2O serta sejumlah energi. Reaksi ini akan melalui tahap reaksi yang panjang mulai dari reaksi glikolisis, reaksi perubahan asam piruvat menjadi asetil-CoA, reaksi dalam siklus asam sitrat, dan seterusnya sampai kepada reaksi fosforilasi oksidatif. Reaksi anabolisme glukosa menjadi glikogen juga akan melalui tahap-tahap reaksi yang rumit. Demikian pula halnya dengan reaksi metabolisme lemak dan proteim. Metabolisme kedua zat makanan ini juga melalui tahap-tahap reaksi yang panjang dan spesifik. Hampir semua reaksi-reaksi metabolisme zat-zat makanan dalam tubuh manusia berlangsung secara rumit dan melibatkan berbagai macam enzim.

Enzim adalah katalis dalam sistem biologis dengan struktur utama molekulnya adalah protein berat molekul tinggi. Zat ini bekerja sangat spesifik, sesuai dengan substrat dan jenis reaksi yang dikatalisatorinya, dan memiliki kemampuan katalitik yang besar. Enzim ini pada umumnya bekerja mempertinggi laju kecepatan reaksi. Kehadiran molekul enzim dalam suatu reaksi biokimia akan mempertinggi laju kecepatan reaksi paling sedikit 10^7 kali dari reaksi-reaksi biologis tanpa kehadiran enzim (Stryer, 1981, hal.130). Enzim bekerja menurunkan energi aktivasi suatu reaksi dan tidak menggangu kesetimbangan reaksi.

Reaksi-reaksi metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein merupakan materi pokok dalam pembahasan buku ini. Banyak macam dan jenis reaksi zat-zat makanan yang perlu dipahami, terutama bagi para individu yang ingin mendalami ilmu pengetahuan biokimia.

Reaksi-reaksi biokimia metabolisme karbohidrat mencakup: reaksi glikolisis; glikogenesis; glikogenolisis; oksidasi piruvat ; siklus asam sitrat; fosforilasi oksidatif ; dan glukoneogenesis. Dalam reaksi-reaksi metabolisme lemak materi yang dibahas meliputi: hidrolisis triasilgliserol ; beta-oksidasi asam lemak; karnitin sebagai molekul pembawa asam-asam lemak rantai panjang masuk ke dalam matrik mitokondria; molekul-molekul pembawa energi yang dihasilkan dalam setiap putaran reaksi beta-oksidasi asam lemak; pembentukan keton-keton bodi; biosintesis asam-asam lemak dan triasilgliserol (lemak netral); dan biosintesis kolesterol. Katabolisme dan anabolisme (biosintesis) asam-asam amino dibicarakan dalam pembahasan reaksi-reaksi biokimia metabolisme protein. Secara umum, sasaran utama dari reaksi-reaksi tersebut di atas adalah pembentukan energi dalam bentuk molekul ATP guna menjalankan seluruh aktivitas tubuh, membentuk dan mengganti sel-sel yang telah rusak.

- 0 -

BAB II

REAKSI-REAKSI BIOKIMIA METABOLISME KARBOHIDRAT

Karbohidrat merupakan salah satu zat makanan utama bagi tubuh manusia termasuk berbagai jenis hewan. Zat ini berfungsi sebagai sumber kalori tubuh, komponen zat pembentuk membran sel dan pembentuk molekul nukleotida. Dalam menjalankan peranannya, zat makanan ini mengalami berbagai perobahan baik reaksi hidrolisis pada proses pencernaan maupun reaksi oksidasi reduksi pada proses metabolisme.

Meskipun karbohidrat ini terdiri dari berbagai macam senyawa baik yang tergolong polisakarida, disakarida maupun monosakarida namun dalam proses metabolisme, karbohidrat yang diolah adalah monosakarida terutama dalam bentuk molekul glukosa. Monosakarida-monosakarida lainnya seperti manosa, fruktosa dan galaktosa yang dihasilkan melalui proses hidrolisis karbohidrat pada pencernaan makanan dirobah dahulu oleh tubuh menjadi molekul glukosa sebelum zat-zat ini memasuki proses metabolisme di dalam sel -sel jaringan tubuh. Dalam proses perubahan ini, manosa difosfatasi menjadi manosa-1-fosfat yang kemudian berisomerisasi dengan fruktosa-6-fosfat dan selanjutnya menjadi glukosa-6-fosfat yang membentuk kestimbangan dengan glukosa. Fruktosa difosfatasi menjadi fruktosa-1-fosfat yang selanjutnya menjadi fruktosa-1,6-difosfat dan kemudian berubah menjadi fruktosa-6-fosfat yang selanjutnya menjadi glukosa-6-fosfat yang berada dalam keadaan setimbang dengan glukosa. Galaktosa difosfatasi men-

jadi galaktosa-1-fosfat yang berisomerisasi dengan glukosa-1-fosfat dan kemudian berubah menjadi glukosa-6-fosfat yang berada dalam kesetimbangan dengan glukosa. Secara sederhana reaksi pengubahan monosakarida-monosakarida tersebut menjadi molekul glukosa dapat dilukiskan sebagai berikut:

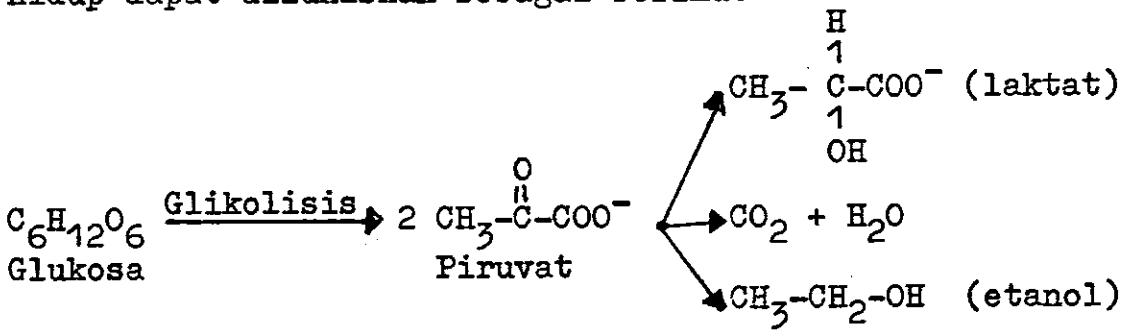
Manosa	Fruktosa	Galaktosa
↓	↓	↓
Manosa-1-fosfat	Fruktosa-1-fosfat	Galaktosa-1-fosfat
↓	↓	↓
Fruktosa-6-fosfat	Fruktosa-1,6-di-fosfat	Glukosa-1-fosfat
↓	↓	↓
Glukosa-6-fosfat	Fruktosa-6-fosfat	Glukosa-6-fosfat
↓↑	↓	↓↑
Glukosa	Glukosa-6-fosfat	Glukosa
	↓↑	
	Glukosa	

Reaksi-reaksi kimia metabolisme glukosa di dalam sel-sel jaringan tubuh dapat dikelompokkan ke dalam 6 macam reaksi yakni: reaksi glikolisis, glikogenesis, glikogenolisis, oksidasi piruvat menjadi asetil-CoA, fosforilasi oksidatif dan glukoneogenesis.

A. Reaksi glikolisis

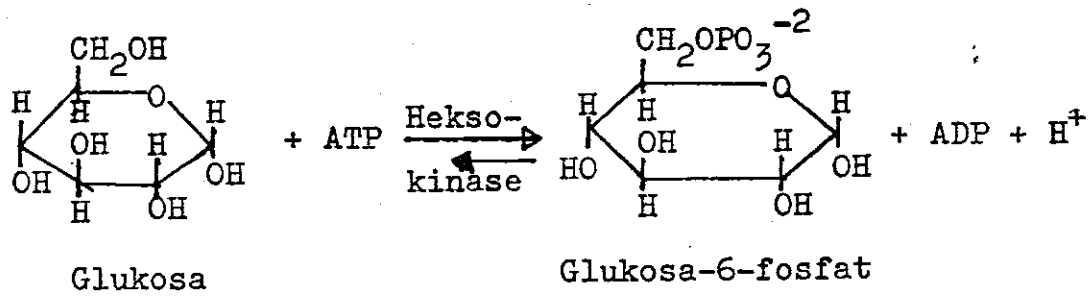
Glikolisis adalah serangkaian reaksi yang merobah glukosa menjadi piruvat dengan menghasilkan energi dalam bentuk molekul adenosin trifosfat (ATP). Pada organisme aerob, glikolisis merupakan reaksi awal bagi glukosa sebelum memasuki siklus asam sitrat (siklus Krebs) dan rantai transport elektron dalam rangka memproduksi energi yang terkandung di dalam molekul glukosa. Di bawah kondisi aerob, piruvat yang

masuk ke dalam mitokondria sel akan dioksidasi secara sempurna menjadi CO_2 dan H_2O bilamana jumlah oksigen (O_2) yang tersedia mencukupi. Akan tetapi bilamana jumlah O_2 yang tersedia tidak memadai, seperti pada kontraksi otot yang aktif, maka piruvat yang masuk mitokondria itu dirobah menjadi asam laktat. Pada organisme anaerob, seperti ragi, asam piruvat ini dirobah menjadi etanol. Proses pembentukan etanol dan laktat dari glukosa ini disebut sebagai fermentasi. Secara sederhana proses perubahan glukosa dalam sistem organisme hidup dapat dilukiskan sebagai berikut:

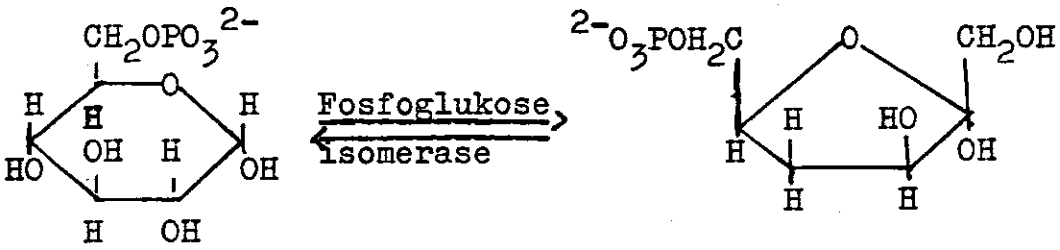


Reaksi glikolisis ini terjadi di dalam sitosol sel., merobah 1 molekul glukosa menjadi 2 molekul asam piruvat melalui beberapa tahap reaksi. Reaksi tahap pertamanya adalah pengubahan glukosa menjadi fruktosa-1,6-difosfat dengan melalui reaksi fosforilasi, isomerisasi dan fosforilasi kedua. Reaksi-reaksinya dapat ditulis sebagai berikut:

1. Reaksi fosforilasi oleh ATP.

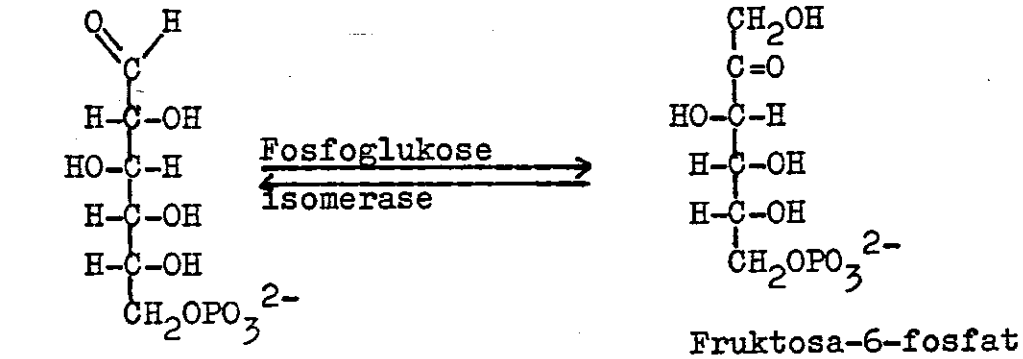


2. Reaksi isomerisasi glukosa-6-fosfat menjadi fruktosa-6-fosfat.



Glukosa-6-fosfat Fruktosa-6-fosfat

Pada reaksi ini rantai piranosa dari glukosa-6-fosfat di robah menjadi rantai furanosa dari fruktosa-6-fosfat. Reaksi dengan struktur rantai terbuka dapat dilukiskan sebagai berikut:

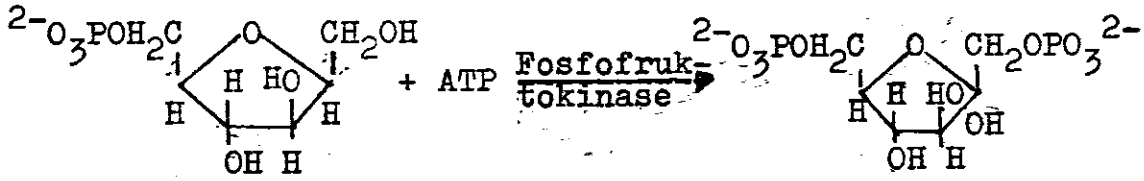


Glukosa-6-fosfat (aldosa) Fruktosa-6-fosfat (ketosa)

Struktur rantai terbuka dari glukosa mempunyai sebuah gugus aldehid pada C-1 sedangkan struktur rantai terbuka dari fruktosa mempunyai sebuah gugus keto pada atom C-2. Aldehid pada C-1 ini bereaksi dengan gugus hidroksil pada C-5 membentuk cincin piranosa, sedangkan gugus keto pada C-2 bereaksi dengan gugus hidroksil pada C-5 membentuk cincin furanosa. Dengan demikian, isomerisasi dari glukosa-6-fosfat menjadi fruktosa-6-fosfat pada dasarnya adalah perobahan suatu aldosa menjadi ketosa.

3. Reaksi fosforilasi kedua.

Pada reaksi ini, fruktosa-6-fosfat difosforilasi dengan ATP membentuk fruktosa-1,6-difosfat menurut reaksi sebagai berikut:



Fruktosa-6-fosfat

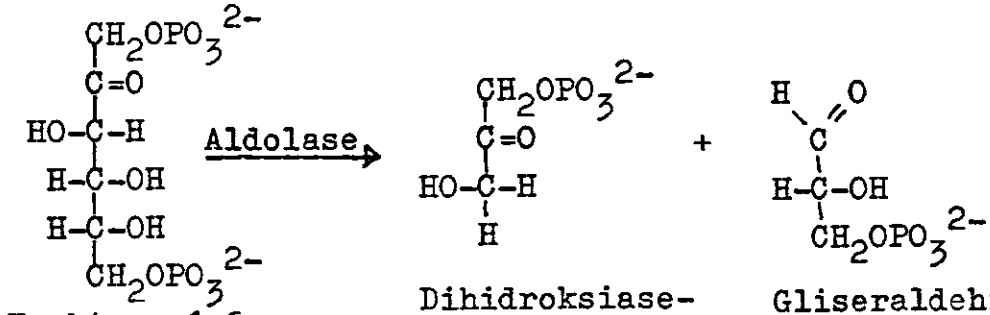
Fruktosa-1,6-difosfat

+ ADP + H^+

Ketiga macam reaksi tersebut di atas masing-masingnya secara berurutan dikatalisatori oleh enzim heksokinase, fosfoglukosa isomerase dan fosfofruktokinase.

Reaksi glikolisis tahap kedua adalah reaksi pengubahan fruktosa-1,6-difosfat menjadi gliseraldehid-3-fosfat dan dihidroksiaseton fosfat dimana antara gliseraldehid-3-fosfat dan dihidroksiaseton fosfat terdapat kesetimbangan. Reaksi ini terdiri dari 2 macam reaksi yang dapat dilukiskan sebagai berikut:

1. Reaksi penguraian fruktosa-1,6-difosfat menjadi gliseraldehid-3-fosfat dan dihidroksiaseton fosfat menurut persamaan reaksi sebagai berikut:



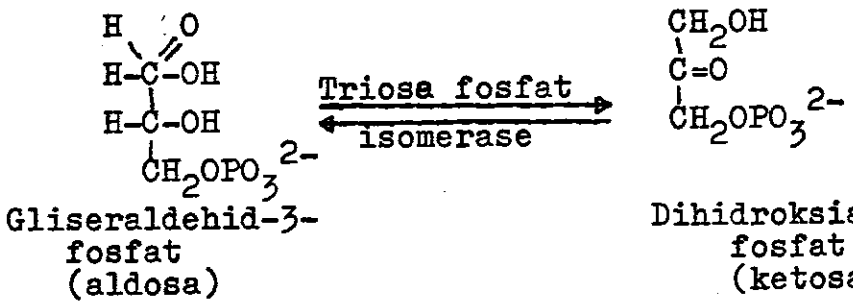
Fruktosa-1,6-difosfat

Dihidroksiaseton fosfat

Gliseraldehid-3-fosfat

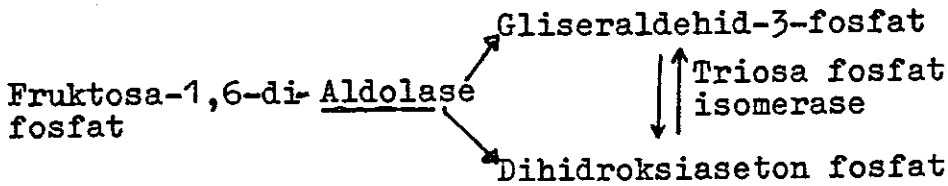
Pada reaksi ini, fruktosa dengan 6 rantai karbon terputus menjadi dua unit molekul 3 karbon yakni suatu ketosa dan aldosa dengan dikatalisatori oleh enzim aldolase. Pada reaksi inilah glukosa dengan rantai karbon 6 mulai terpecah menjadi monosakarika yang lebih sederhan dengan rantai atom karbon 3 (ketosa dan aldosa) dan selanjutnya zat ini dirubah menjadi asam piruvat. Dengan demikian , pengubahan 1 molekul glukosa dalam proses glikolisis akan menghasilkan 2 molekul asam piruvat.

2. Reaksi isomerisasi antara dihidroksiaseton fosfat dengan gliseraldehid-3-fosfat menurut persamaan reaksi:



Isomerisasi gula 3 karbon yang telah terfosforilasi ini dikatalisatori oleh enzim triosa fosfat isomerase.

Secara sederhana reaksi penguraian fruktosa-1,6-difosfat menjadi 2 molekul gula 3 karbon dapat dilukiskan sebagai berikut:

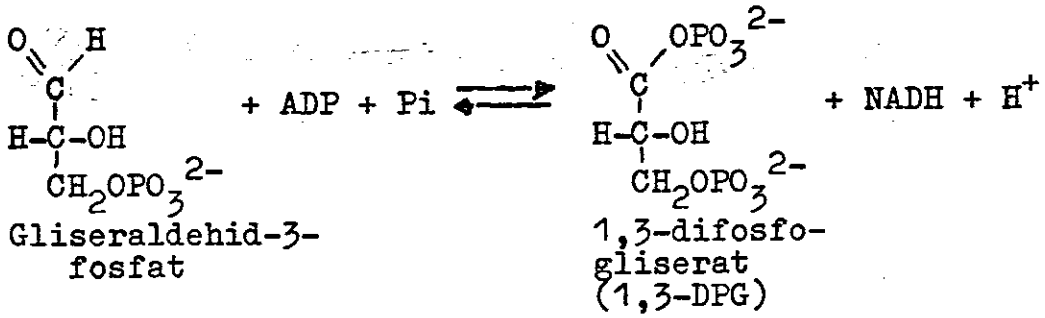


Gliseraldehid-3-fosfat secara langsung dapat memasuki jalur glikolisis menuju pembentukan piruvat, tetapi dihid-

roksiaseton fosfat tidak dapat secara langsung memasuki jalur glikolisis. Oleh karena itu molekul dihidroksiaseton fosfat ini harus dirobah dahulu menjadi molekul gliseraldehid-3-fosfat melalui reaksi isomerisasi yang dikatalisatori oleh enzim triosa fosfat isomerase tersebut di atas.

Sebagai tahap ketiga dari reaksi glikolisis ini adalah reaksi pengubahan gliseraldehid-3-fosfat menjadi asam piruvat. Proses glikolisis pada tahap ini terdiri dari 5 macam reaksi yaitu: reaksi pengubahan gliseraldehid-3-fosfat menjadi 1,3-difosfogliserat, pengubahan 1,3-difosfogliserat menjadi 3-fosfogliserat, pengubahan 3-fosfogliserat menjadi 2-fosfogliserat, pengubahan 2-fosfogliserat menjadi fosfoenolpiruvat, dan pengubahan fosfoenolpiruvat menjadi piruvat.

1. Reaksi pengubahan gliseraldehid-3-fosfat menjadi 1,3-difosfogliserat (1,3-DPG) menurut reaksi sebagai berikut:



Reaksi ini dikatalisatori oleh enzim gliseraldehid-3-fosfat dehidrogenase. Suatu senyawa fosfat berenergi tinggi telah dihasilkan dalam reaksi oksidasi-reduksi ini. Gugus aldehid pada atom C-1 dirobah menjadi gugus asil fosfat, yang merupakan suatu anhidrida campuran antara asam fosfat dan asam karboksilat. Pembentukan anhidrida ini

disertai dengan sejumlah energi yang berasal dari pengoksidasian gugus aldehid.

2. Reaksi pengubahan 1,3-difosfogliserat menjadi 3-fosfogliserat dengan bantuan enzim fosfogliserat kinase menurut persamaan reaksi sebagai berikut:

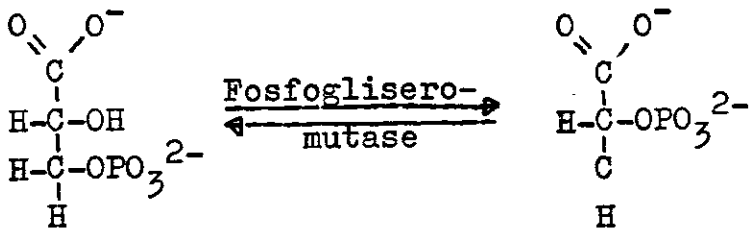
Reaksi pengubahan 1,3-difosfogliserat menjadi 3-fosfogliini menghasilkan energi dalam bentuk molekul ATP. Reaksi ini merupakan reaksi pembentukan molekul ATP pertama dalam proses glikolisis. Jadi secara keseluruhan, reaksi glikolisis yang dikatalisatori oleh enzim gliseraldehid-3-fosfat dehidrogenase dan fosfogliserat kinase adalah sebagai berikut:

a. Gliseraldehid-3-fosfat, suatu aldehid, dioksidasi menjadi 3-fosfogliserat, suatu asam karboksilat.

b. NAD^+ direduksi menjadi NADH

c. ATP dibentuk dari ADP dan Pi

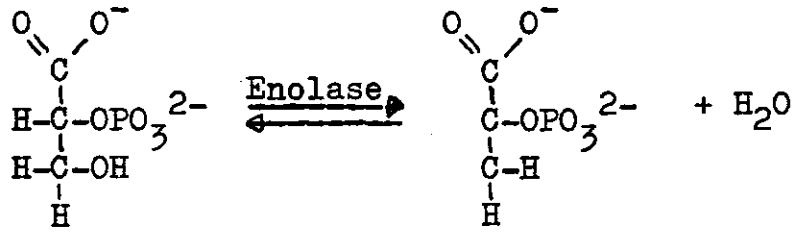
3. Reaksi pengubahan 3-fosfogliserat menjadi 2-fosfogliserat dengan bantuan enzim fosfogliseromutase menurut reaksi:



3-fosfogliserat 2-fosfogliserat

Secara umum, enzim mutase merupakan enzim yang mengkatalisatori rekasi pemindahan gugus kimia dalam molekul, seperti pemindahan gugus fosforil ($-PO_3^{2-}$).

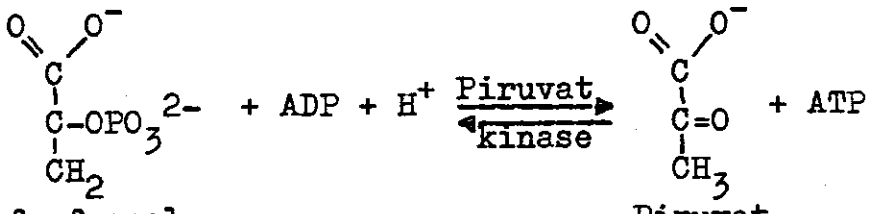
4. Reaksi pengubahan 2-fosfogliserat menjadi fosfoenolpiruvat dengan katalisator enolase menurut reaksi:



2-fosfogliserat fosfoenol-piruvat

Pada reaksi ini, enol terbentuk dengan cara dehidrasi 2-fosfogliserat. Reaksi dehidrasi ini mempertinggi kereaktifan gugus fosforil untuk berpindah. Karena itu, suatu senyawa enol fosfat mempunyai kemampuan mentransfer gugus fosforil yang tinggi, sedangkan senyawa fosfat ester dari alkohol biasa mempunyai kemampuan mentransfer gugus fosforil yang rendah.

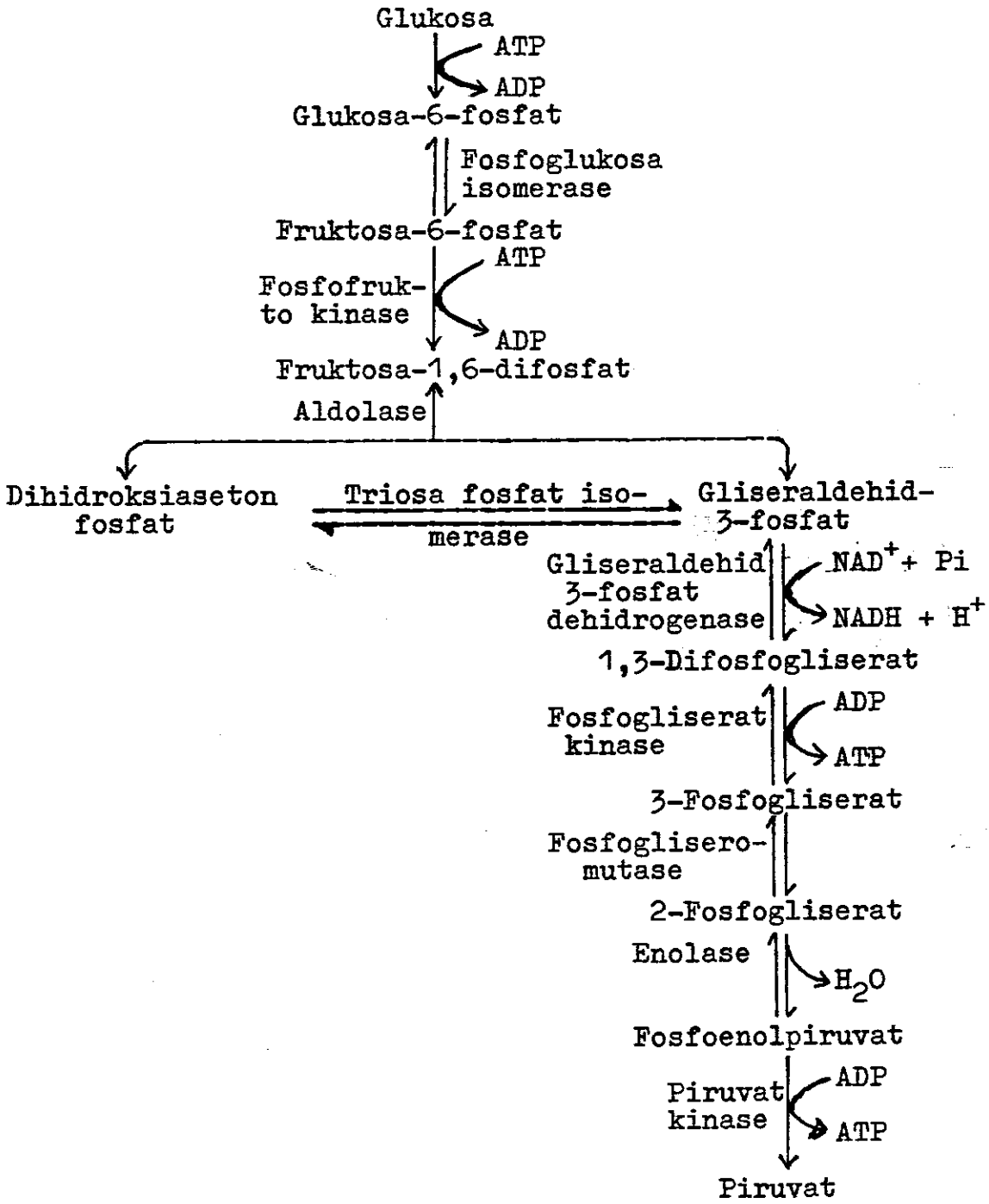
5. Reaksi pengubahan fosfoenolpiruvat menjadi piruvat dengan katalisator piruvat kinase menurut reaksi:



fosfoenol-piruvat Piruvat

Pada reaksi ini terjadi pemindahan gugus fosforil dari fosfoenolpiruvat kepada ADP (dikatalisatori oleh piruvat kinase) membentuk molekul ATP.

Secara sederhana reaksi-reaksi glikolisis, pengubahan glukosa menjadi asam piruvat, di dalam sitosol sel dapat dilukiskan dalam bagan sebagai berikut:

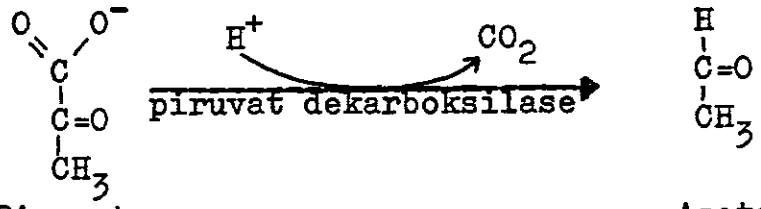


Secara total, reaksi glikolisis dapat ditulis sebagai berikut: $Glukosa + 2Pi + 2ADP + 2NAD^+ \longrightarrow 2Piruvat + 2ATP + 2NADH + 2H^+ + 2H_2O$

Urutan reaksi perubahan glukosa menjadi piruvat (glikolisis) pada semua organisme dan semua jenis sel pada dasarnya adalah sama, hanya saja perubahan piruvat dalam menghasilkan energi metabolik yang bervariasi (Stryer, 1981, halaman 268). Ada tiga jenis reaksi pengubahan piruvat dalam organisme hidup yakni: reaksi pembentukan etanol, laktat dan asetil-CoA.

1. Reaksi pembentukan etanol.

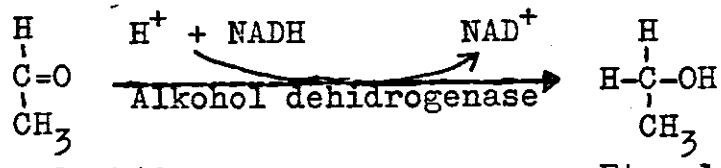
Etanol dibentuk dari piruvat dalam ragi dan beberapa mikroorganisme lainnya. Tahap pertama dari reaksi ini adalah reaksi dekarboksilasi piruvat menurut persamaan reaksi sebagai berikut:



Piruvat Asetaldehid

Reaksi ini dikatalisatori oleh enzim piruvat dekarboksilase dengan tiamin pirofosfat (TPP), berasal dari vitamin B_1, sebagai coenzimnya.

Tahap kedua dari reaksi ini adalah reaksi reduksi asetaldehid menjadi etanol oleh NADH menurut reaksi sebagai berikut:



Asetaldehid Etanol

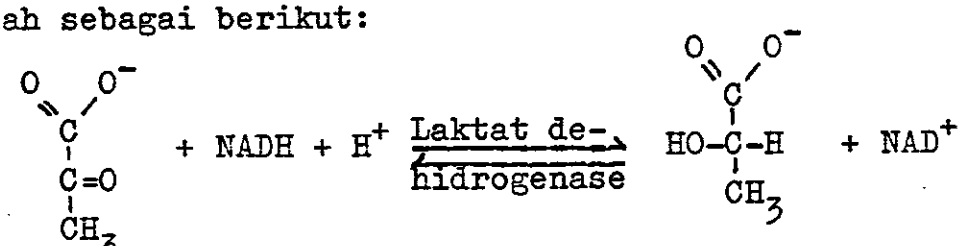
Reaksi ini dikatalisatori oleh enzim alkohol dehidrogenase yang mengandung ini Zn^{2+} sebagai aktivatornya.

Secara keseluruhan, perubahan glukosa menjadi etanol disebut sebagai reaksi fermentasi alkohol yang berlangsung dalam proses anaerob. Persamaan reaksinya dapat ditulis sebagai berikut:

$$\text{Glukosa} + 2\ Pi + 2\ ADP + 2\ H^+ \longrightarrow 2\ \text{Etanol} + 2\ CO_2 + 2\ ATP + 2\ H_2O$$

2. Reaksi pembentukan asam laktat.

Laktat pada umumnya terbentuk dari piruvat dalam berbagai macam mikroorganisme. Reaksi ini juga dapat terjadi di dalam sel organisme tingkat tinggi, seperti manusia, bila jumlah persediaan oksigen sangat terbatas seperti di dalam sel-sel otot selama aktivitas tubuh berlangsung. Dalam hal ini, piruvat direduksi oleh NADH membentuk laktat dengan dikatalisatori oleh enzim laktat dehidrogenase. Reaksinya adalah sebagai berikut:

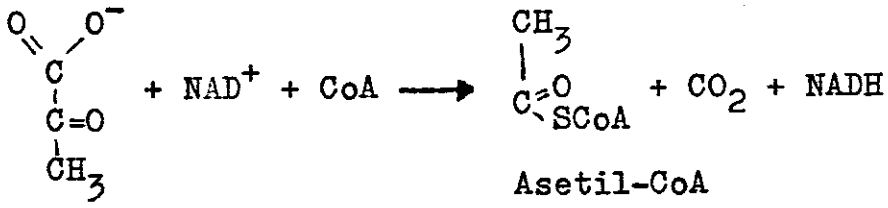


Secara keseluruhan, reaksi perobahan glukosa menjadi laktat dapat ditulis sebagai berikut:

$$\text{Glukosa} + 2\ Pi + 2\ ADP \longrightarrow 2\ \text{Laktat} + 2\ ATP + 2\ H_2O$$

3. Reaksi pembentukan asetil-CoA.

Asetil-CoA terbentuk dari asam piruvat melalui reaksi dekarboksilasi oksidatif dalam mitokondria pada organisme aerob. Reaksinya dapat ditulis sebagai berikut:

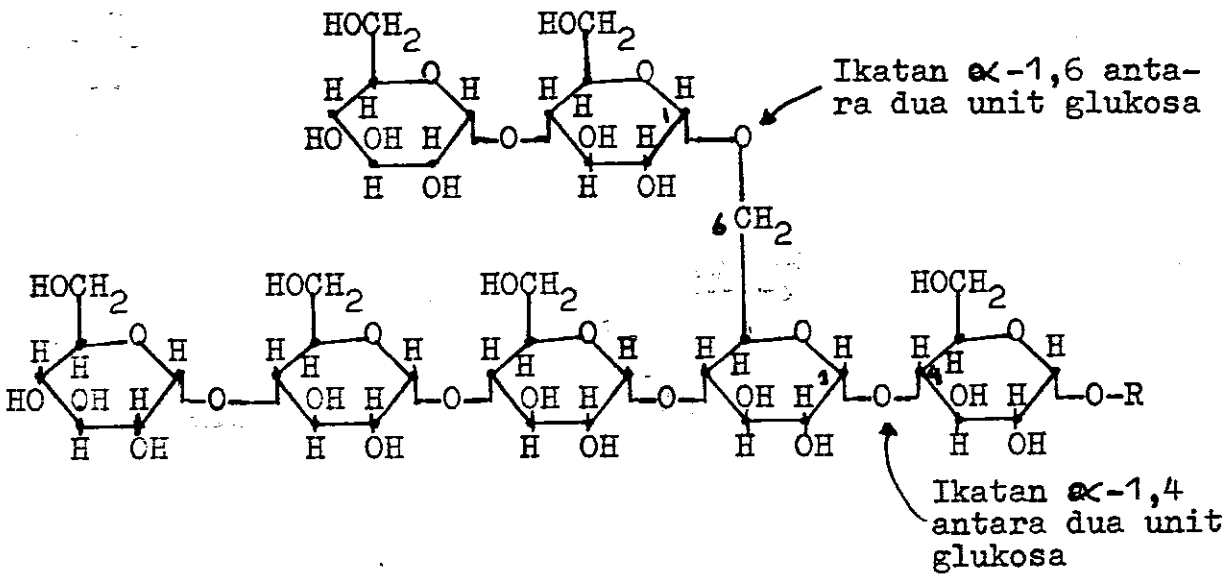


Piruvat

Reaksi ini dikatalisatori oleh enzim piruvat dehidrogenase dan merupakan reaksi yang penting dalam metabolisme glukosa dalam tubuh manusia guna menghasilkan sejumlah energi. Dalam hal ini, asetil-CoA akan bereaksi dalam sistem sklus asam sitrat dan rantai transport elektron menghasilkan energi dalam bentuk molekul ATP.

B. Reaksi glikogenesis.

Glikogenesis adalah reaksi sintesis glikogen dari glukosa. Reaksi ini penting dalam upaya tubuh menyimpan kelebihan glukosa dalam bentuk glikogen (polisakarida) sebagai zat makanan cadangan yang sewaktu-waktu dapat diuraikan kembali menjadi molekul glukosa. Dalam hal ini, molekul-molekul glukosa bergabung melalui ikatan alpha-1,4 glikosida membentuk molekul glikogen rantai lurus dan ikatan alpha-1,6 glikosida untuk membentuk percabangannya. Pada umumnya, setiap 10 unit glukosa dalam rantai glikogen terdapat satu cabang. Struktur molekul glikogen dapat dilukiskan sebagai berikut:



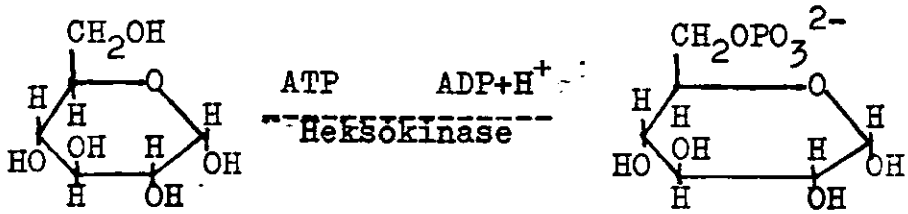
Glikogen dalam tubuh disimpan di dalam dua tempat, yaitu hati dan otot. Konsentrasi glikogen yang terdapat di dalam hati lebih tinggi dari dalam otot. Baik di dalam hati maupun di dalam otot tubuh, glikogen berada di dalam sitosol sell dalam bentuk granula dengan diameter antara 100 - 400 A°. Glikogen granula ini mengandung enzim-enzim yang mengkatalisatori sintesis dan degradasi glikogen.

Reaksi glikolisis berlangsung dalam empat tahap, yaitu reaksi fosforilasi glukosa menjadi glukosa-6-fosfat, isomerasi glukosa-6-fosfat menjadi glukosa-1-fosfat, reaksi pembentukan uridin difosfat glukosa (UDPG), dan reaksi pembentukan ikatan glikosida. Secara rinci ke empat tahap reaksi tersebut dapat dikemukakan sebagai berikut:

1. Reaksi fosforilasi glukosa menjadi glukosa-6-fosfat.

Pada reaksi ini, glukosa difosforilasi menjadi glukosa-6-fosfat dengan bantuan enzim heksokinase. Reaksi ini merupakan reaksi umum pada proses glikolisis dan ditulis seba-

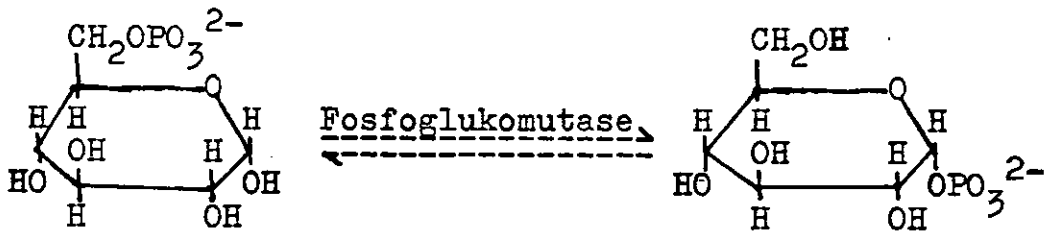
gai berikut:



Glukosa Glukosa-6-fosfat

2. Reaksi isomerisasi glukosa-6-fosfat menjadi glukosa-1-fosfat.

Pada reaksi ini, glukosa-6-fosfat dirobah menjadi glukosa-1-fosfat oleh enzim fosfoglukomutase menurut reaksi:



Glukosa-6-fosfat Glukosa-1-fosfat

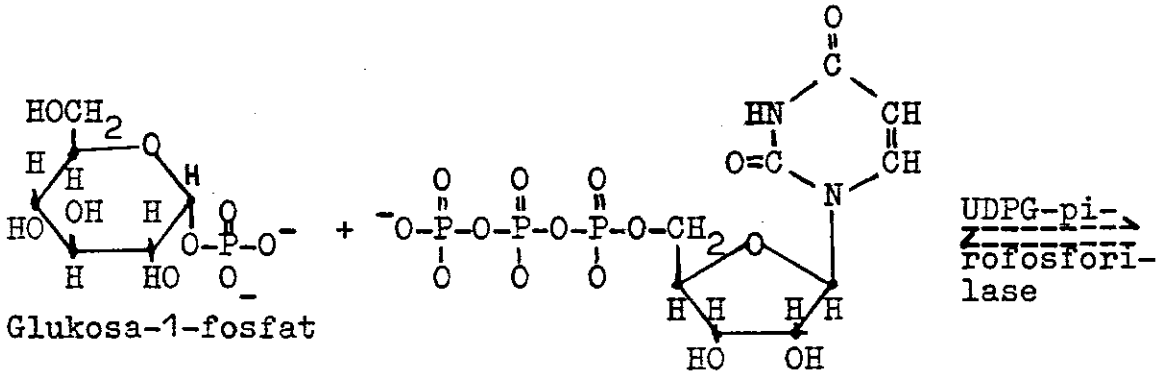
Enzim fosfoglukomutase sendiri, dalam reaksi ini, terfosforilasi dan gugus fosfonya memegang peranan dalam dalam reaksi setimbang dimana glukosa-1,6-difosfat sebagai intermedietnya. Secara sederhana reaksinya ditulis sebagai berikut:

Enz-P + Glukosa-6-fosfat ⇄ Enz + Glukosa-1,6-difosfat

⇄ Enz-P + Glukosa-1-fosfat.

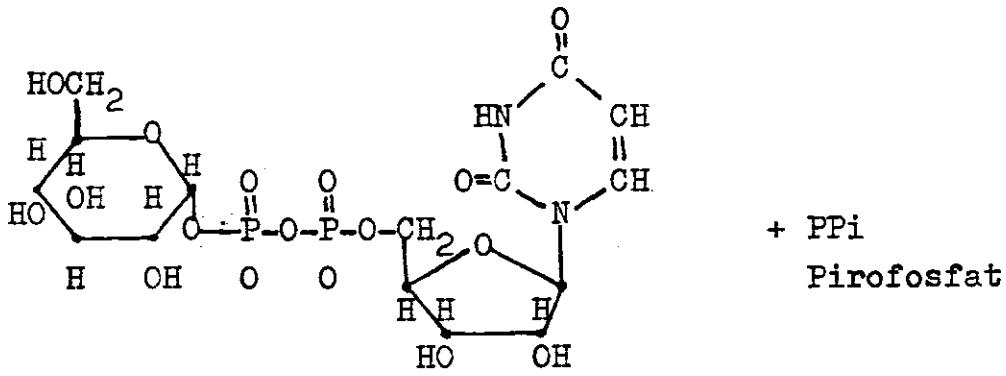
3. Reaksi pembentukan uridin difosfat glukosa (UDPG).

Pada reaksi ini, glukosa-1-fosfat bereaksi dengan uridin trifosfat (UTP) membentuk molekul nukleotida aktif yakni uridin difosfat glukosa (UDPG). Reaksinya dapat ditulis sebagai berikut:



Glukosa-1-fosfat

Uridin trifosfat (UTP)



Uridin difosfat glukosa (UDPG)

Uridin difosfat glukosa (UDPG), glukosa donor dalam reaksi biosintesis glikogen, merupakan suatu bentuk glukosa teraktivasi. Atom C-1 dari unit UDPG teraktivasi karena gugus hidroksilnya teresterifikasi menjadi difosfat yang aktif dalam molekul UDP.

Reaksi sintesis UDPG ini dikatalisatori oleh enzim UDPG-pirofosforilase dan membebaskan pirofosfat. Pirofosfat yang dibebaskan ini berasal dari dua gugus fosforil terluar dari uridin trifosfat (UTP). Reaksi ini berlangsung setimbang. Akan tetapi, pirofosfat dengan cepat dihidrolisis menjadi orthofosfat oleh enzim pirofosfatase sehingga menghasilkan reaksi tak setimbang (irreversible). Secara sederhana, hidrolisis irreversible dari pirofosfat yang berasal dari sin-

tesis UDPG dapat dilukiskan sebagai berikut:

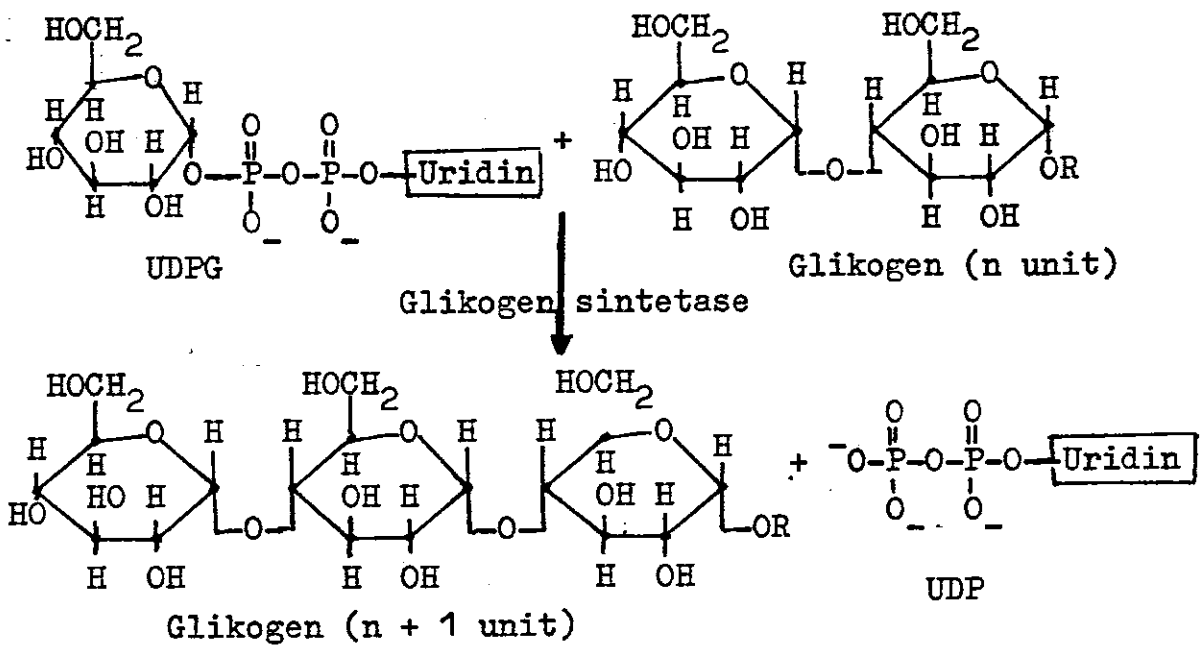
$$\text{Glukosa-1-fosfat} + \text{UTP} \rightleftharpoons \text{UDPG} + \text{PPi}$$

$$\text{PPi} + H_2O \longrightarrow 2\ \text{Pi}$$

$$\text{Glukosa-1-fosfat} + \text{UTP} + H_2O \longrightarrow \text{UDPG} + 2\ \text{Pi}$$

4. Reaksi pembentukan glikogen.

Reaksi ini merupakan reaksi sintesis glikogen melalui pembentukan ikatan alpha-1,4-glikosida menurut persamaan reaksi sebagai berikut:



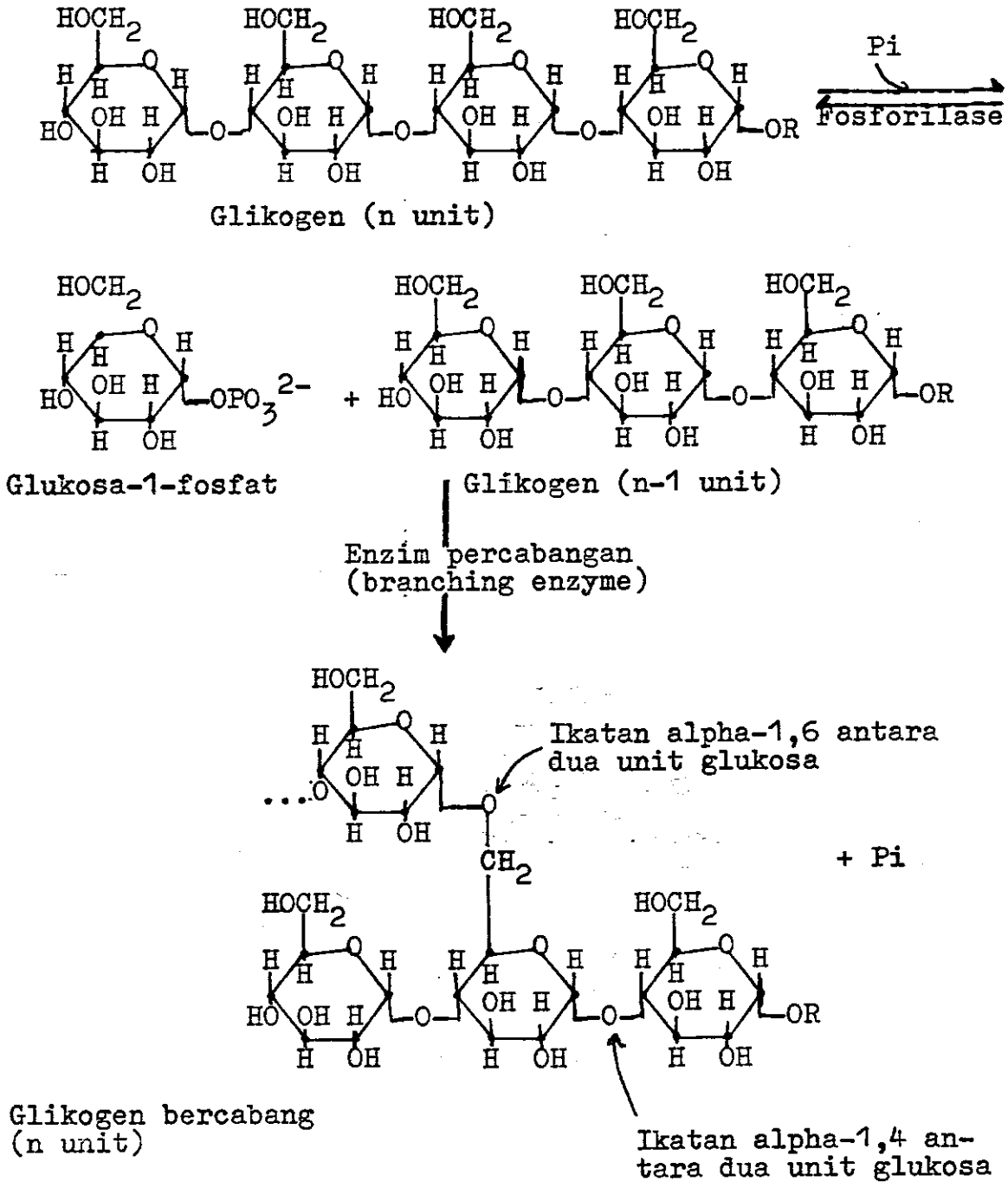
Pada reaksi ini, unit glukosil baru ditambahkan kepada unit terminal nonreduksi dari glikogen dimana unit glukosil aktif dari UDPG ditransfer kepada gugus hidroksil pada C-4 glikogen terminal sehingga membentuk ikatan alpha-1,4-glikosida. Reaksinya berlangsung secara terus menerus sehingga terbentuk glikogen dengan unit glukosa yang panjang. Pada reaksi perpanjangan rantai glikosida ini, UDP digantikan

oleh gugus hidroksil dari glikogen terminal. Reaksi ini dikatalisatori oleh enzim glikogen sintetase yang dapat menambahkan unit glukosil hanya kepada rantai polisakarida yang mengandung lebih dari empat unit glukosa yang sudah tersedia. Jadi enzim glikogen sintetase memerlukan molekul polisakarida primer atau polisakarida yang sudah tersedia yang terbentuk dari reaksi sintesis lainnya.

Pada reaksi sintesis glikogen ini, di samping terbentuk ikatan alpha-1,4-glikosida juga dapat terbentuk ikatan alpha-1,6-glikosida. Terjadinya ikatan alpha-1,6-glikosida ini menyebabkan terbentuknya molekul glikogen yang bercabang. Pembentukan cabang ini sangatlah penting karena dengan adanya cabang akan meningkatkan kelarutan glikogen dalam air. Di samping itu, glikogen yang bercabang akan menghasilkan labih banyak unit glukosa terminal nonreduksi yang pada gilirannya mengaktifkan kerja enzim glikogen fosforilase dan sintetase. Jadi, percabangan akan meningkatkan kecepatan sintesis dan degradasi glikogen.

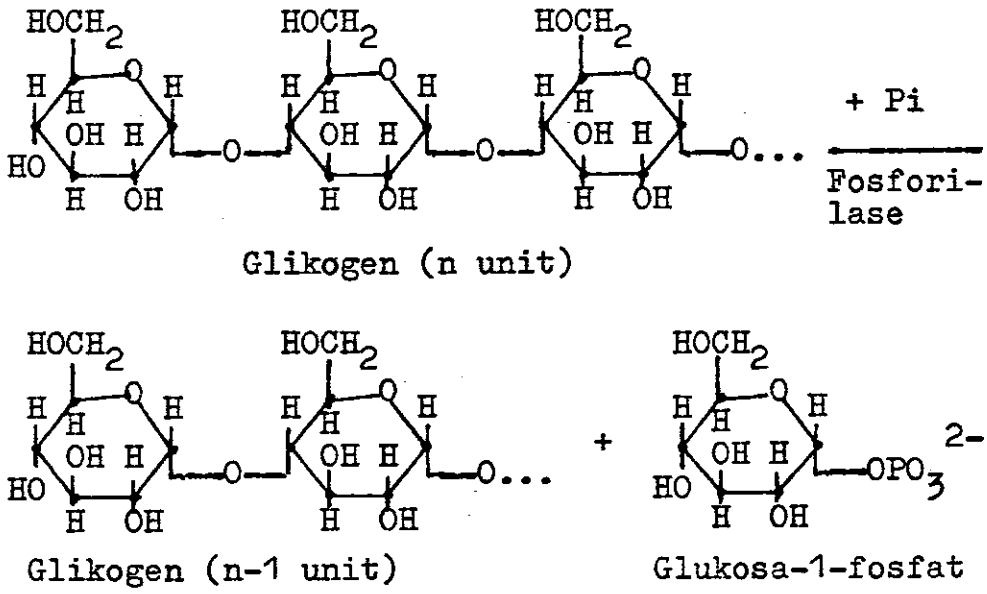
Percabangan glikogen ini terjadi setelah sejumlah unit glukosil bergabung satu sama lain dengan ikatan alpha-1,4-glikosida oleh enzim glikogen sintetase. Selanjutnya, glikogen rantai panjang yang telah terbentuk ini mengalami reaksi degradasi dengan bantuan enzim glikogen fosforilase menghasilkan molekul glukosa-1-fosfat. Oleh enzim percabangan (branching enzyme) glukosa-1-fosfat ini dipindahkan ke atom C-6 pada unit glukosil dan membentuk ikatan alpha-1,6-glikosida. Reaksi pembentukan percabangan glikogen ini da-

pat ditulis sebagai berikut:



C. Reaksi glikogenolisis.

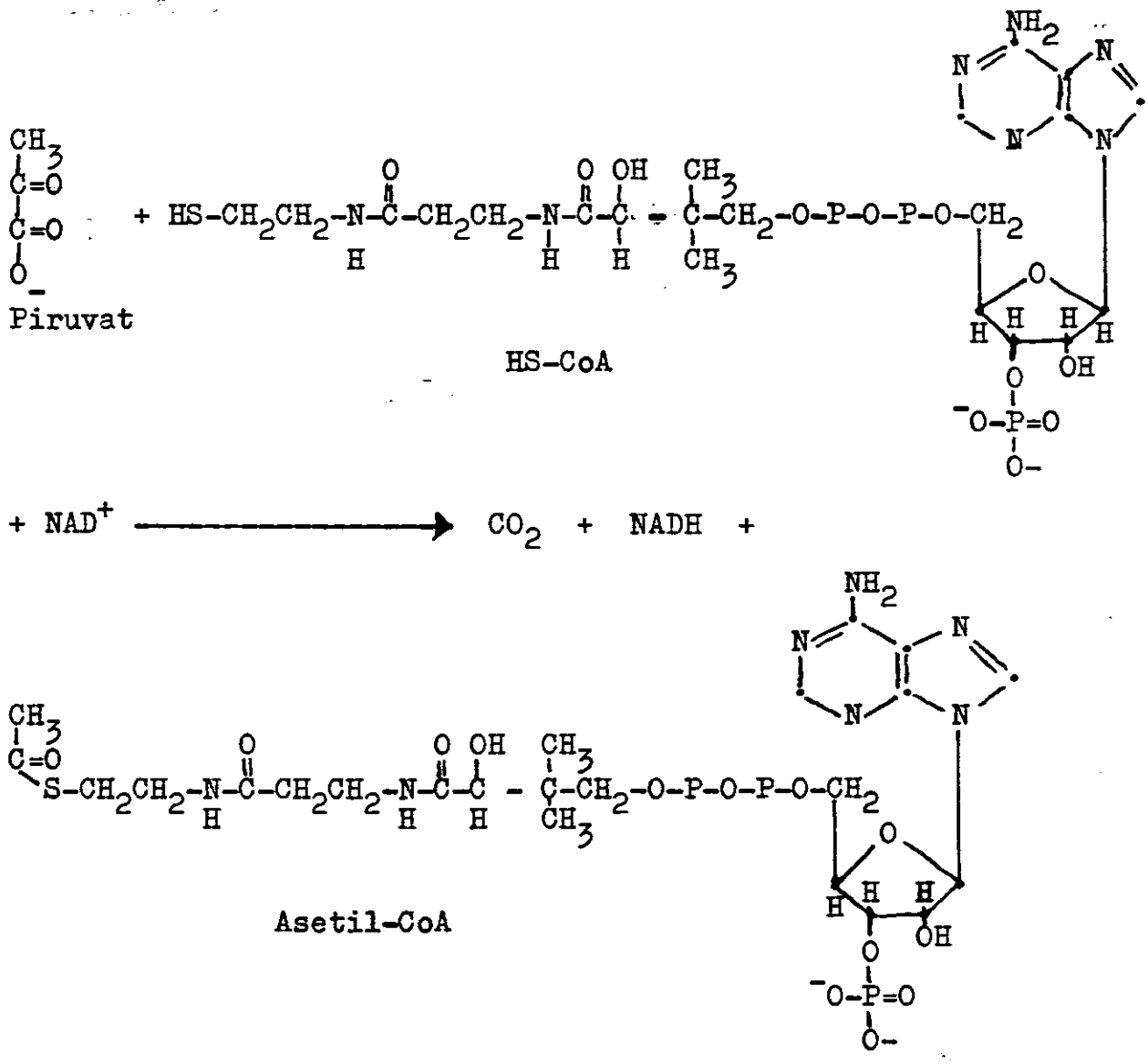
Reaksi glikogenolisis adalah kebalikan dari reaksi glikogenesis. Kalau pada reaksi glikogenesis sejumlah molekul glukosa disintesis menjadi glikogen, maka pada reaksi glikogenolisis glikogen diuraikan kembali menjadi molekul-molekul glukosa. Glikogenolisis merupakan reaksi fosforilasi yang dikatalisatori oleh enzim fosforilase. Enzim ini bekerja khusus untuk memutuskan rantai ikatan alpha-glikosida dari molekul glikogen dengan menghasilkan molekul glukosa-1-fosfat. Reaksi glikogenolisis ini dapat ditulis sebagai berikut:



D. Reaksi oksidasi piruvat menjadi asetil-CoA.

Dekarboksilasi oksidatif dari asam piruvat akan menghasilkan asetil-CoA. Reaksi ini terjadi di dalam matrik mitokondria dan merupakan reaksi penghubung antara proses glikolisis dan siklus asam sitrat. Reaksinya dapat ditulis se-

bagai berikut:



Secara sederhana, reaksi tersebut di atas dapat ditulis sebagai berikut:

$$\text{Piruvat} + \text{CoA} + \text{NAD}^+ \longrightarrow \text{Asetil-CoA} + CO_2 + \text{NADH}$$

Reaksi ini berlangsung secara irreversible dan dikatalisatori oleh enzim piruvat dehidrogenase. Molekul asetil-CoA yang terbentuk ini selanjutnya akan memasuki siklus asam sitrat atau lazim juga disebut sebagai siklus Krebs.

E. Reaksi-reaksi siklus asam sitrat (siklus Krebs).

Seperti dikemukakan dalam uraian di atas, pada proses glikolisis, glukosa dirobah menjadi asam piruvat. Di bawah kondisi aerob, piruvat tersebut didekarboksilasi secara oksidatif menjadi asetil-CoA. Asetil-CoA ini kemudian dioksidasi secara sempurna menjadi CO_2 melalui siklus asam sitrat (siklus Krebs). Siklus asam sitrat jalur akhir dari pengoksidasian molekul-molekul bahan bakar seperti karbohidrat , asam lemak dan asam amino dalam menghasilkan energi yang diperlukan aktivitas tubuh. Pada umumnya, semua molekul bahan bakar zat-zat makanan yang memasuki jalur siklus asam sitrat ini selalu dalam bentuk asetil-CoA.

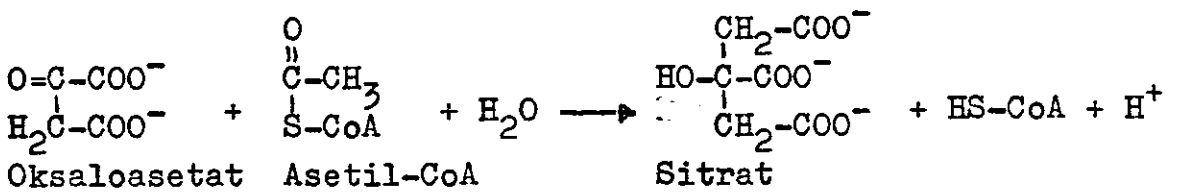
Semua reaksi-reaksi dalam jalur siklus asam sitrat ini pada umumnya terjadi di dalam mitokondria. Dalam reaksi-reaksinya, molekul oksaloasetat (molekul dengan 4 atom C) bergabung dengan gugus asetil (mengandung 2 atom C) membentuk asam sitrat (asam trikarboksilat dengan 6 atom C). Molekul sitrat ini kemudian didekarboksilasi secara oksidatif menghasilkan senyawa α-ketoglutarat (molekul dengan 5 atom C) yang selanjutnya didekarboksilasi lagi menjadi senyawa suksinat (molekul dengan 4 atom C). Dari suksinat ini dihasilkan kembali molekul oksaloasetat yang selanjutnya akan dapat pula bereaksi dengan molekul asetil-CoA yang baru. Dengan demikian pada reaksi siklus Krebs, 2 atom C memasuki siklus sebagai gugus asetil dan 2 atom C meninggalkan siklus dalam bentuk 2 molekul CO_2.

Pada dasarnya, reaksi-reaksi dalam jalur siklus Krebs ini merupakan reaksi pemindahan (transfer) 3 ion hidrida (6 elektron) kepada 3 NAD^+ menghasilkan 3 NADH dan sepasang atom hidrogen (2 elektron) kepada molekul FAD membentuk molekul $FADH_2$. Baik NADH maupun $FADH_2$ disebut molekul pembawa elektron. Molekul-molekul pembawa elektron ini akan mentransfer elektronnya kepada O_2 dalam rantai transport elektron menghasilkan molekul adenosin trifosfat (ATP), suatu molekul pembawa energi dalam sistem organisme hidup.

Tahap-tahap reaksi dalam siklus asam sitrat (siklus Krebs) secara rinci dapat dikemukakan sebagai berikut:

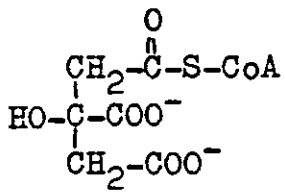
1. Reaksi penggabungan oksaloasetat dengan asetil-CoA.

Reaksi siklus asam sitrat dimulai dari penggabungan molekul oksaloasetat (molekul 4 atom C) dengan gugus asetil dari asetil-CoA (molekul 2 atom C). Dalam hal ini, oksaloasetat bereaksi dengan asetil-CoA dan H_2O menghasilkan sitrat dan CoA menurut reaksi sebagai berikut:



Reaksi ini merupakan reaksi aldol kondensasi yang dilanjutkan dengan reaksi hidrolisis dan dikatalisatori oleh enzim sitrat sintetase. Oksaloasetat pertama sekali bergabung dengan asetil-CoA membentuk sitril-CoA yang kemudian terhidrolisis menjadi sitrat dan CoA. Hidrolisis sitril-CoA akan menyebabkan reaksi ini berlangsung searah menuju pembentuk-

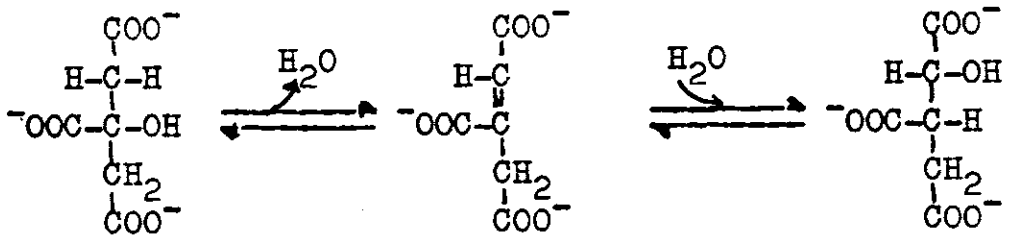
an asam sitrat. Struktur kimia dari sitril-CoA dapat ditulis sebagai berikut:



Sitril-CoA

2. Reaksi isomerisasi sitrat menjadi isositrat.

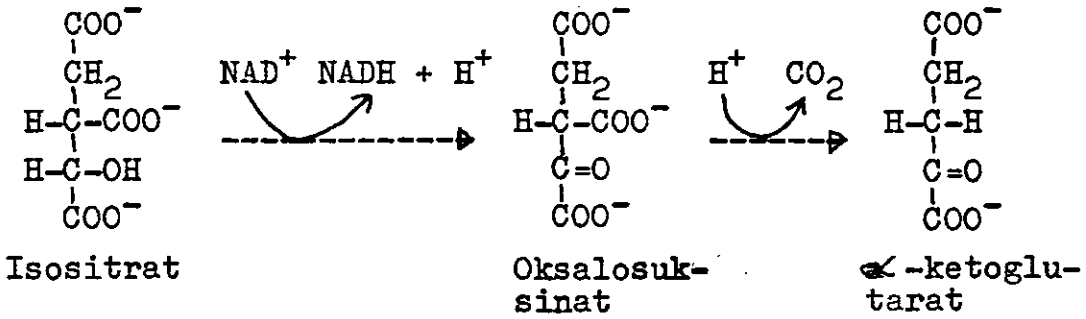
Sitrat harus diisomerisasi menjadi isositrat guna memudahkan molekul 6 atom C ini melakukan dekarboksilasi oksidatif. Reaksi isomerisasi sitrat ini bermula dengan de - hidrasi dan kemudian dilanjutkan dengan hidrasi. Enzim yang bekerja pada kedua reaksi ini disebut akonitase karena intermediet dari reaksi ini adalah sis-akonitat. Reaksinya dapat ditulis sebagai berikut:



Sitrat sis-Akonitat Isositrat

3. Reaksi oksidasi dan dekarboksilasi isositrat menjadi α-ketoglutarat.

Reaksi ini merupakan reaksi oksidasi-reduksi yang pertama dalam siklus asam sitrat. Reaksi dekarboksilasi oksidatif dari isositrat dikatalisatori oleh enzim isositrat dehidrogenase. Reaksinya dapat ditulis sebagai berikut:

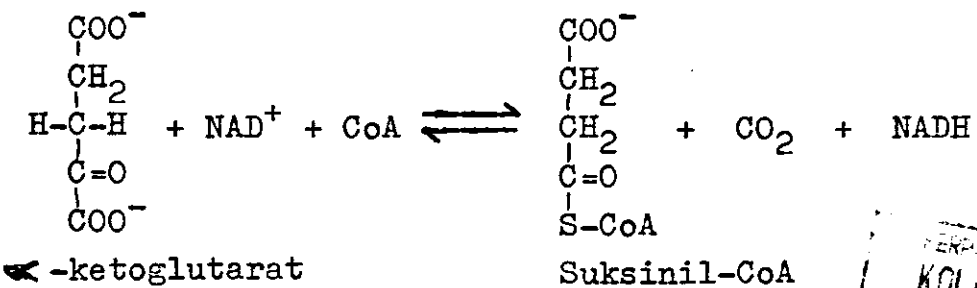


Sebagai intermesiet dari reaksi ini adalah senyawa oksalosuksinat yang segera membebaskan CO_2 ketika berikatan dengan enzim dalam membentuk α-ketoglutarat.

Kecepatan pembentukan α-ketoglutarat yang dikatalisatori enzim isositrat dehidrogenase ini sangat penting dalam menentukan kecepatan keseluruhan reaksi siklus asam sitrat. Ada dua jenis enzim isositrat dehidrogenase yakni NAD^+ dan $NADP^+$ (nikotinamid adenin dinukleotida fosfat). NAD^+ merupakan enzim yang spesifik yang terdapat di dalam mitokondria dan penting bagi siklus asam sitrat. $NADP^+$ merupakan enzim yang spesifik yang terdapat baik di dalam mitokondria maupun di dalam sitoplasma dan mempunyai peranan metabolik yang berbeda dengan NAD^+.

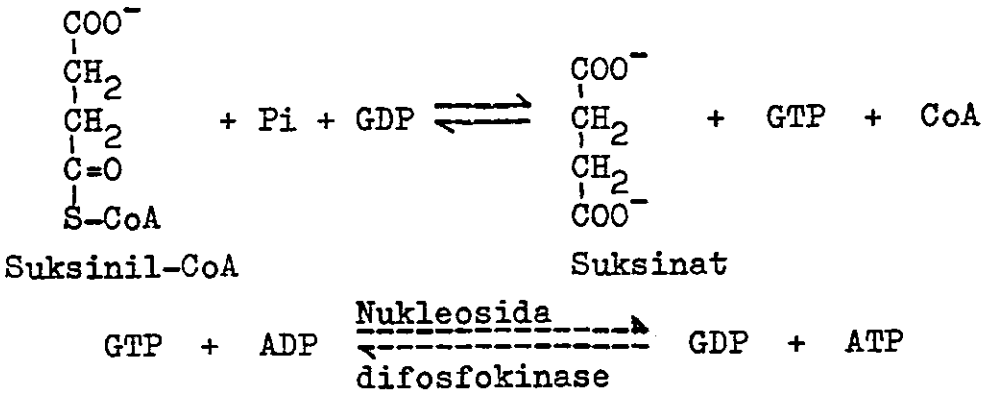
4. Reaksi pembentukan suksinil-CoA dari dekarboksilasi oksidatif α-ketoglutarat.

α-Ketoglutarat dapat dirobah menjadi suksinil-CoA oleh enzim a -ketoglutarat dehidrogenase komplek. Reaksinya adalah:



5. Reaksi pengubahan suksinil-CoA menjadi suksinat.

Tahap selanjutnya dari reaksi siklus Krebs adalah pengubahan suksinil-CoA menjadi suksinat yang dikatalisatori oleh enzim suksinil-CoA. Pada reaksi ini, gugus fosforil dalam molekul guanin trifosfat (GTP) ditransfer kepada adenosin trifosfat (ADP) untuk membentuk ATP dalam suatu reaksi yang dikatalisatori oleh enzim nukleosida difosfokinase. Reaksi-reaksi ini dapat ditulis sebagai berikut:

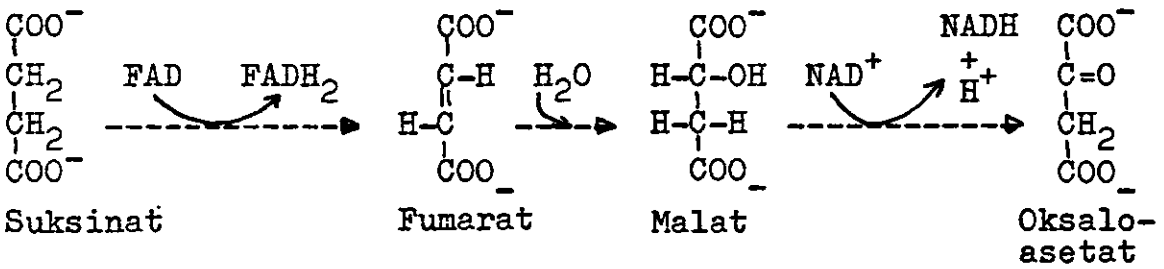


$$GTP + ADP \underset{\text{difosfokinase}}{\overset{\text{Nukleosida}}{\rightleftharpoons}} GDP + ATP$$

6. Reaksi pengoksidasian suksinat menjadi oksaloasetat.

Melalui serangkaian reaksi ini, oksaloasetat dibentuk kembali dengan cara pengoksidasian suksinat. Proses pengubahan suksinat menjadi oksaloasetat ini melalui 3 tahap reaksi, yakni oksidasi, hidrasi dan oksidasi kedua. Senyawa antara yang terbentuk pada perubahan suksinat menjadi oksaloasetat ini adalah fumarat dan malat. Dalam hal ini, suksinat dioksidasi menjadi fumarat oleh enzim suksinat dehidrogenase. Selanjutnya fumarat dihidrasi menjadi L-malat dengan bantuan enzim fumarase. Terakhir, malat dioksidasi menjadi oksaloasetat oleh enzim malat dehidrogenase dan NAD^+ sebagai aseptor hidrogennya. Secara keseluruhan, reaksi ini

dapat ditulis sebagai berikut:

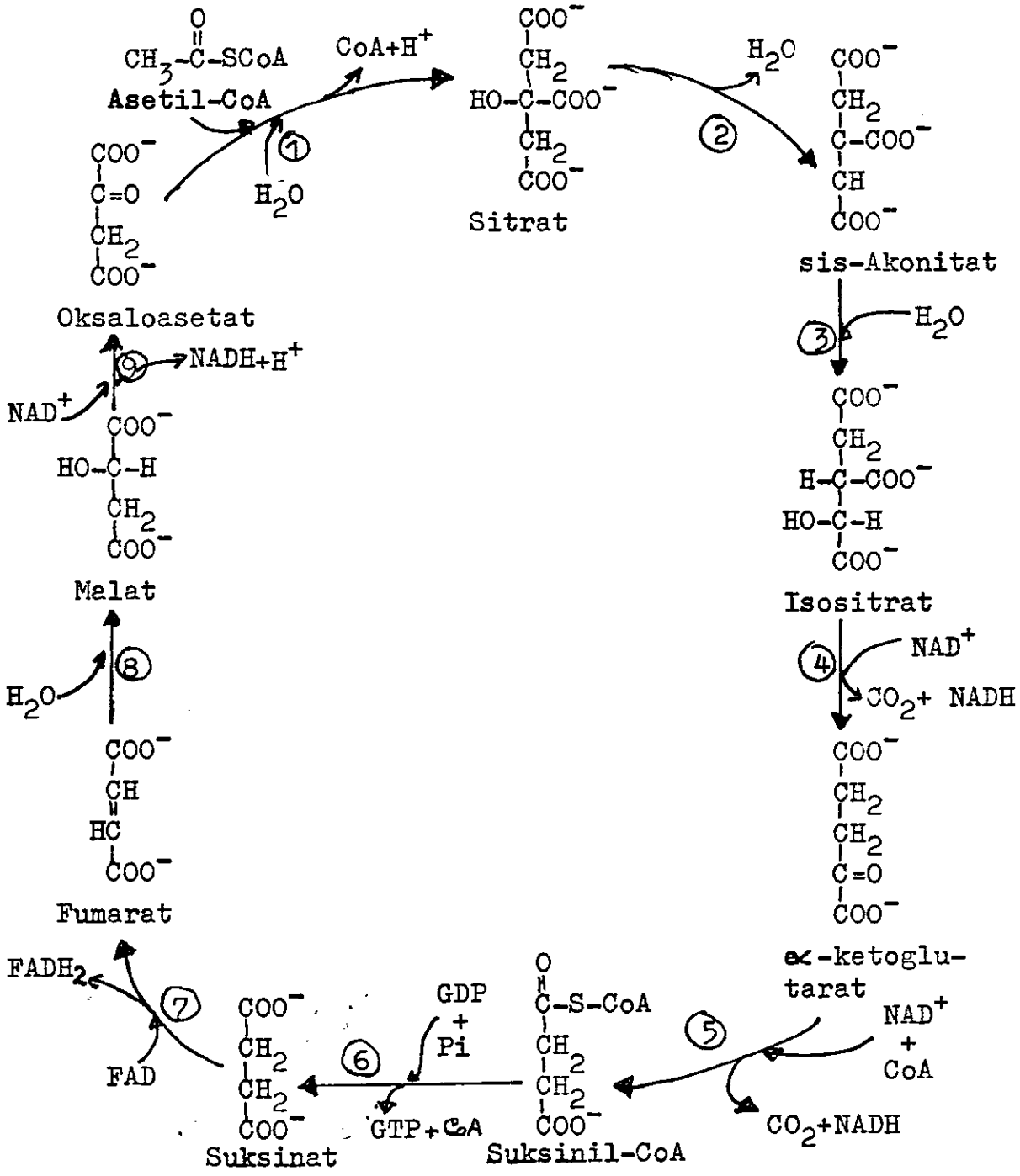


Secara keseluruhan reaksi-reaksi dalam siklus asam sitrat (siklus Krebs) dapat dilukiskan dalam Skema 1 di bawah ini (hal.33). Pada skema ini digambarkan secara rinci tahap-tahap reaksi yang terjadi dalam siklus Krebs. Mulai dari reaksi asetil-CoA dengan oksaloasetat sampai terbentuk kembali oksaloasetat ini dalam siklus Krebs terdapat 9 tahap reaksi dimana setelah reaksi tahap 9 kembali lagi ke tahap 1.

Dengan memperhatikan keseluruhan tahap reaksi siklus asam sitrat ini, maka dapat dikemukakan hal-hal sebagai berikut:

1. Dua atom C memasuki siklus dalam penggabungan gugus asetil (dari asetil-CoA) dengan oksaloasetat. Dua atom C meninggalkan siklus dalam bentuk molekul CO_2 sebagai hasil dari proses dekarboksilasi yang dikatalisatori oleh enzim isositrat dehidrogenase dan α-ketoglutarat dehidrogenase. Jadi, dua atom C yang meninggalkan siklus berbeda dengan dua atom C yang memasuki siklus.
2. Empat pasang atom H meninggalkan siklus melalui empat reaksi oksidasi. Dua NAD^+ direduksi dalam proses dekarboksilasi oksidatif dari isositrat dan α-ketoglutarat, satu molekul FAD direduksi dalam proses pengoksidasian mo-

Skema 1: Siklus Asam Sitrat (Siklus Krebs)



lekul suksinat, dan satu NAD^+ direduksi dalam proses pengoksidasian malat.

3. Satu ikatan fosfat berenergi tinggi (dalam bentuk GTP) dihasilkan dari ikatan tioester kaya energi dalam suksinil-CoA.
4. Dua molekul air digunakan: satu dalam proses sintesis sitrat melalui reaksi hidrolisis sitril-CoA dan satu lagi di dalam proses hidrasi fumarat.

Secara total reaksi-reaksi dalam siklus asam sitrat dapat dilukiskan sebagai berikut:

Tahap 1: Asetil-CoA + Oksaloasetat + H_2O $\longrightarrow$ Sitrat + CoA + H^+

Tahap 2: Sitrat $\rightleftharpoons$ sis-akonitat + H_2O

Tahap 3: Sis-Akonitat + H_2O $\rightleftharpoons$ isositrat

Tahap 4: Isositrat + NAD^+ $\rightleftharpoons$ a -ketoglutarat + CO_2 + NADH

Tahap 5: a -Ketoglutarat + NAD^+ + CoA $\rightleftharpoons$ Suksinil-CoA + CO_2 + NADH

Tahap 6: Suksinil-CoA + Pi + GDP $\rightleftharpoons$ suksinat + GTP + CoA

Tahap 7: Suksinat + FAD $\rightleftharpoons$ fumarat + $FADH_2$

Tahap 8: Fumarat + H_2O $\rightleftharpoons$ L-malat

Tahap 9: L-Malat + NAD^+ $\rightleftharpoons$ okasaloasetat + NADH + H^+

Total : Asetil-CoA + 3 NAD^+ + FAD + GDP + Pi + 2 H_2O $\longrightarrow$ 2 CO_2 + 3 NADH + $FADH_2$ + GTP + $2H^+$ + CoA

Melihat kepada tipe reaksinya maka terlihat bahwa reaksi tahap pertama disebut reaksi kondensasi, tahap kedua disebut dehidrasi, tahap ketiga disebut hidrasi, tahap keempat disebut dekarboksilasi oksidatif, tahap kelima disebut dekar-

boksilasi oksidatif, tahap keenam disebut fosforilasi, ta - hap ketujuh disebut oksidasi, tahap kedelapan disebut hidrasi, dan tahap kesembilan disebut oksidasi.

Sesuai dengan reaksi total di atas terlihat bahwa setiap molekul asetil-CoA akan menghasilkan 3 molekul NADH dan 1 molekul $FADH_2$. Molekul-molekul ini, seperti dikemukakan sebelumnya, akan teroksidasi dalam rantai transport elektron menghasilkan molekul ATP. Molekul ini terbentuk karena molekul-molekul pembawa elektron (NADH dan $FADH_2$) mentransfer elektronnya kepada O_2. Di dalam mitokondria, setiap molekul NADH akan membentuk 3 molekul ATP dan setiap molekul $FADH_2$ akan membentuk 2 molekul ATP. Dengan demikian setiap pengoksidasiam sempurna 1 molekul asetil-CoA dalam siklus asam sitrat akan menghasilkan 11 molekul ATP dengan perincian 9 molekul ATP dihasilkan oleh 3 molekul NADH dan 2 molekul ATP dihasilkan oleh 1 molekul $FADH_2$.

Molekul O_2 tidak mengambil bagian secara langsung di dalam proses siklus asam sitrat. Akan tetapi, siklus asam sitrat ini akan berlangsung hanya di bawah kondisi aerob (membutuhkan O_2) karena NAD^+ dan FAD dapat dihasilkan di dalam mitokondria hanya melalui transfer elektron kepada molekul O_2. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa proses glikolisis dapat berlangsung baik dalam kondisi aerob maupun anaerob, sedangkan siklus asam sitrat hanya terjadi di dalam kondisi aerob (Stryer, 1981, hal.290). Perlu diketahui bahwa glikolisis dapat berlangsung di dalam kondisi anaerob karena NAD^+ dihasilkan dalam proses perubahan piruvat menjadi laktat.

F. Reaksi fosforilasi oksidatif.

NADH dan $FADH_2$ yang terbentuk dalam proses glikolisis, oksidasi asam lemak (akan dibahas di dalam bab 3), dan siklus asam sitrat merupakan molekul kaya energi karena setiap molekulnya mengandung pasangan elektron yang memiliki kemampuan transfer yang besar. Bila elektron-elektron ini ditransfer kepada molekul oksigen, sejumlah besar energi akan dibebaskan. Energi yang dihasilkannya ini dapat digunakan untuk menghasilkan ATP. Stryer,(1981, hal.307) mendefinisikan,"Fosforilasi oksidatif adalah suatu proses dimana ATP terbentuk karena elektron ditransfer dari NADH atau $FADH_2$ kepada oksigen (O_2) oleh serangkaian pembawa elektron". Sumber utama dari molekul ATP ini adalah organisme aerob. Sebagai contoh , pengoksidasian glukosa secara sempurna menjadi CO_2 dan H_2O dalam organisme aerob akan menghasilkan 36 molekul ATP, 32 molekul diantaranya dihasilkan melalui proses fosforilasi oksidatif.

Karakteristik dari proses fosforilasi oksidatif ini dapat dikemukakan sebagai berikut:

1. Fosforilasi oksidatif dilakukan oleh seperangkat alat pernapasan yang terdapat dalam membran dalam dari mitokondria (inner membrane of mitochondria). Siklus asam sitrat dan jalur pengoksidasian asam lemak, yang mensuplai banyak molekul NADH dan $FADH_2$, berada saling berbatasan di dalam matrik mitokondria.
2. Pengoksidasian setiap molekul NADH dalam mitokondria akan

menghasilkan 3 ATP dan setiap molekul $FADH_2$ akan menghasilkan 2 ATP. Oksidasi dan fosforilasi merupakan proses yang berpasangan.

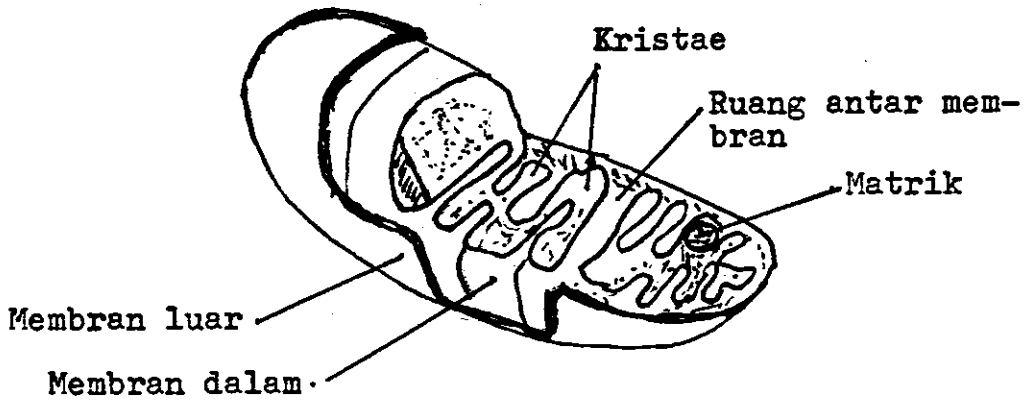
3. Perangkat alat pernapasan mengandung sejumlah zat pembawa elektron (electron carriers) seperti sitokhrom. Pentransferan elektron secara bertahap dari NADH atau $FADH_2$ kepada O_2 melalui pembawa elektron ini menyebabkan pemompaan proton keluar matrik mitokondria. Proton dipompakan oleh tiga macam kompleks transfer-elektron. ATP disintesis bilamana proton mengalir kembali ke dalam matrik mitokondria melalui suatu kompleks enzim. Jadi, proses oksidasi dan fosforilasi saling berpasangan dengan penyebrangan yang tajam dari proton dalam membran dalam mito - kondria.

Berdasarkan karakteristik proses fosforilasi oksidatif di atas dapat dikemukakan hal-hal sebagai berikut:

1. Fosforilasi oksidatif terjadi di dalam mitokondria.

Mitokondria salah satu organ sell yang berbentuk bulat panjang, panjangnya kurang lebih 2 µm dan diameternya kurang lebih 0,5 µm. Pengisolasian organ ini telah dilakukan orang semenjak tahun 1940. Eugene Kennedy dan Albert Lehninger kemudian menemukan bahwa mitokondria mengandung seperangkat alat pernapasan, enzim-enzim yang bekerja pada siklus asam sitrat, dan enzim-enzim yang bekerja pada pengoksidasian asam lemak. Selanjutnya berdasarkan studi dengan menggunakan mikroskop elektron, Geor-

ge Palade dan Fritjof Sjöstrand menemukan bahwa mitokondria mempunyai dua sistem membran, yakni membran luar (outer membrane) dan membran dalam (inner membrane) yang panjang dan berlipat-lipat. Membran dalam berlipat-lipat membentuk suatu jembatan internal yang disebut **kristae.** Dengan demikian, ada dua kompartemen (ruang yang terpisah) dalam mitokondria, yaitu ruang antar membran (antara membran luar dan dalam) dan matrik yang dilingkungi oleh membran dalam. Secara sederhana organ mitokondria dapat digambarkan sebagai berikut:



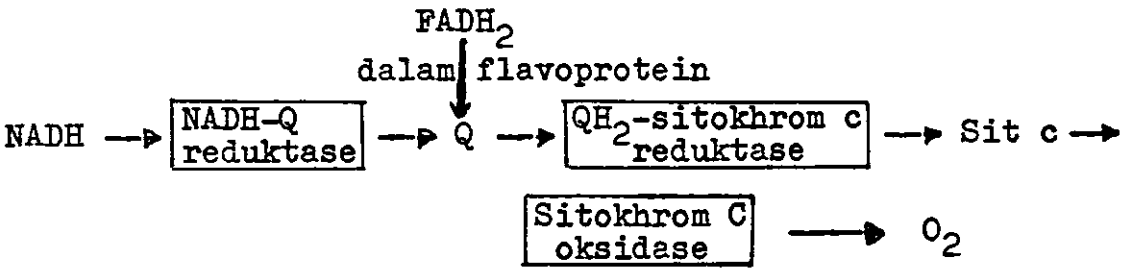
Perangkat alat pernapasan merupakan bahagian yang integral dari membran dalam mitokondria dan reaksi-reaksi siklus asam sitrat dan oksidasi asam lemak terjadi di dalam matrik mitokondria.

Membran luar bersifat permeabel terhadap molekul-molekul dan ion-ion yang sangat kecil. Lain halnya dengan membran dalam yang bersifat tidak permeabel terhadap hampir semua ion dan molekul-molekul yang tidak bermuatan. Dalam hal ini ada carrier tertentu yang mengangkut mole-

kul-molekul seperti ADP dan asam-asam lemak rantai panjang menyebrangi membran dalam mitokondria.

2. Flavin, komplek besi-belerang, quinon, dan gugus heme membawa elektron dari NADH kepada O_2.

Elektron-elektron ditransfer dari NADH kepada O_2 melalui serangkaian zat-zat pembawa elektron, yakni flavin, kompleks besi-belerang, quinon, dan heme, seperti terlihat dalam skema sebagai berikut:

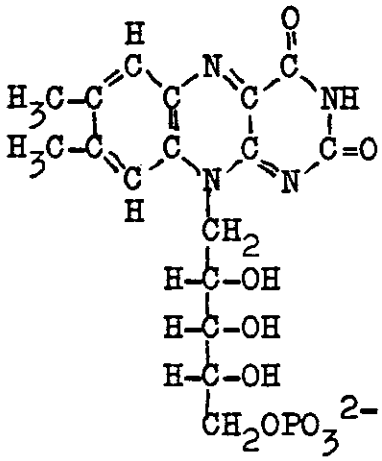


Molekul-molekul pembawa elektron ini, kecuali quinon, merupakan gugus prostetik dari protein. Reaksi pertama adalah pengoksidasian NADH oleh NADH-Q reduktase (juga disebut sebagai NADH dehidrogenase), suatu enzim yang mengandung paling sedikit 17 rantai polipeptida. Dalam hal ini, dua elektron ditransfer dari NADH kepada FMN (flavin mononukleotida), suatu gugus prostetik dari enzim ini, untuk menghasilkan suatu bentuk tereduksi dari $FMNH_2$. Reaksinya dapat ditulis sebagai berikut:

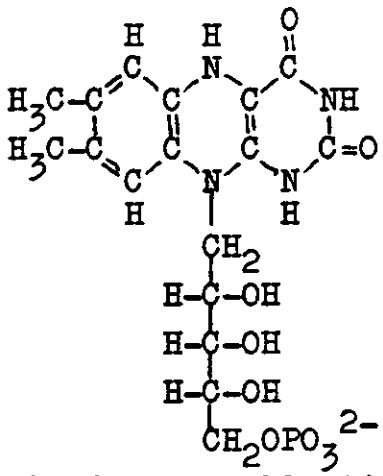
$$NADH + H^+ + FMN \longrightarrow FMNH_2 + NAD^+$$

Elektron-elektron kemudian ditransfer dari $FMNH_2$ kepada serangkaian kompleks besi-belerang, suatu bentuk kedua dari gugus prostetik dalam enzim NADH-Q reduktase. Besi dalam hal ini bukanlah bahagian dari gugus heme, oleh ka-

rena itu, protein besi-sulfur disebut juga protein besi nonheme. Struktur flavin mononukleotida (FMN) dan flavin mononukleotida tereduksi dapat ditulis sebagai berikut:



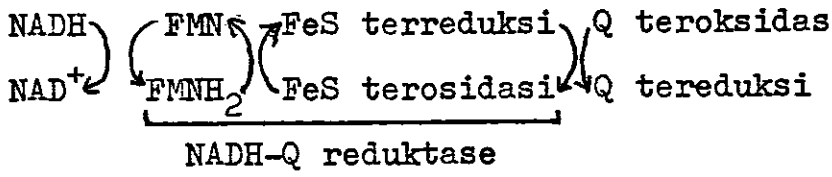
Flavin mononukleotida (FMN)



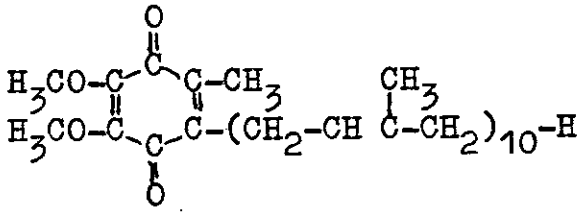
Flavin mononukleotida tererduksi ($FMNH_2$)

Hasil studi para ahli dewasa ini menunjukkan bahwa kompleks besi-belerang (FeS) memegang peranan penting dalam sejumlah reaksi redok dalam sistem biologis. Telah dikenal tiga tipe kompleks FeS; bentuk yang paling sederhana adalah sebuah atom Fe terkoordinasi secara tetrahedral dengan gugus sulfohidril dari 4 unit sistein dari proteinnya. Bentuk kedua, dirumuskan dengan Fe_2S_2, mengandung 2 atom Fe dan 2 gugus sulfida sebagai tambahan terhadap 4 unit sistein. Bentuk ketiga, dirumuskan dengan Fe_4S_4, mengandung 4 atom Fe, 4 gugus sulfida, dan 4 unit sistein. Atom Fe dalam kompleks FeS dapat berada dalam keadaan Fe^{2+} (tereduksi) atau Fe^{3+} (teroksidasi). Enzim NADH-Q reduktase mengandung dua jenis kompleks besi-belerang, yakni Fe_2S_2 dan Fe_4S_4.

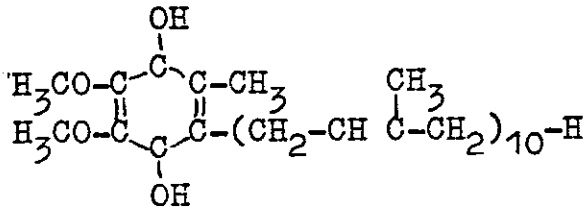
Elektron-elektron kemudian ditransfer dari pusat besi-belerang enzim NADH-Q reduktase kepada koenzim Q (disingkat sebagai Q). Skema reaksinya dapat ditulis sebagai berikut:



Koenzim Q adalah suatu turunan quinon dengan ujung rantainya isoprenoid rantai panjang. Zat ini juga sering disebut sebagai ubiquinon karena terdapat dimana-mana dalam sistem biologis. Jumlah unit isoprena dalam Q ini bergantung kepada jenis organisme hidup. Bentuk molekul Q yang paling umum dalam binatang menyusui mengandung 10 unit isoprena dan disingkat dengan Q_{10}. Struktur molekul dari koenzim Q_{10} dalam bentuk teroksidasi dan tereduksi ditulis sebagai berikut:



Bentuk teroksidasi dari koenzim Q_{10}



Bentuk tereduksi dari koenzim Q_{10}

Ujung isoprenoid dari struktur koenzim Q membuat koenzim ini bersifat nonpolar sehingga memudahkan bagi enzim ini berdiffusi secara cepat dalam fasa hidrokarbon di dalam membran dalam dari mitokondria. Koenzim Q adalah satu-satunya molekul pembawa elektron dalam rantai pernapasan yang tidak terikat kepada protein. Tegasnya, koenzim Q berfungsi sebagai pembawa elektron antara flavoprotein dan sitokhrom dari rantai transport elektron.

Seperti dikemukakan dalam uraian sebelumnya, $FADH_2$ terbentuk dalam siklus asam sitrat melalui proses pengoksidasian suksinat menjadi fumarat oleh enzim suksinat dehidrogenase. Enzim ini merupakan salah satu dari dua komponen kompleks suksinat-Q-reduktase, yang lainnya adalah protein FeS. Kompleks ini, seperti NADH-Q reduktase, merupakan bahagian yang integral dari membran dalam mitokondria. Elektron-elektron berpotensial tinggi dari $FADH_2$ dalam komponen suksinat dehidrogenase ditransfer kepada pusat FeS dalam kompleksnya dan kemudian kepada koenzim Q untuk memasuki rantai transport elektron.

Pembawa elektron antara QH_2 (suatu bentuk tereduksi dari koenzim Q_{10}) dan O_2 adalah sitokhrom, lain dari protein FeS. Stryer (1981, hal.313) mengemukakan, "Sitokhrom adalah suatu protein pengangkut elektron yang mengandung suatu gugus prostetik heme. Atom Fe dalam sitokhrom berganti-ganti, antara bentuk tereduksi (Fe^{2+}) dan bentuk teroksidasi (Fe^{3+}) selama transport elektron ber-

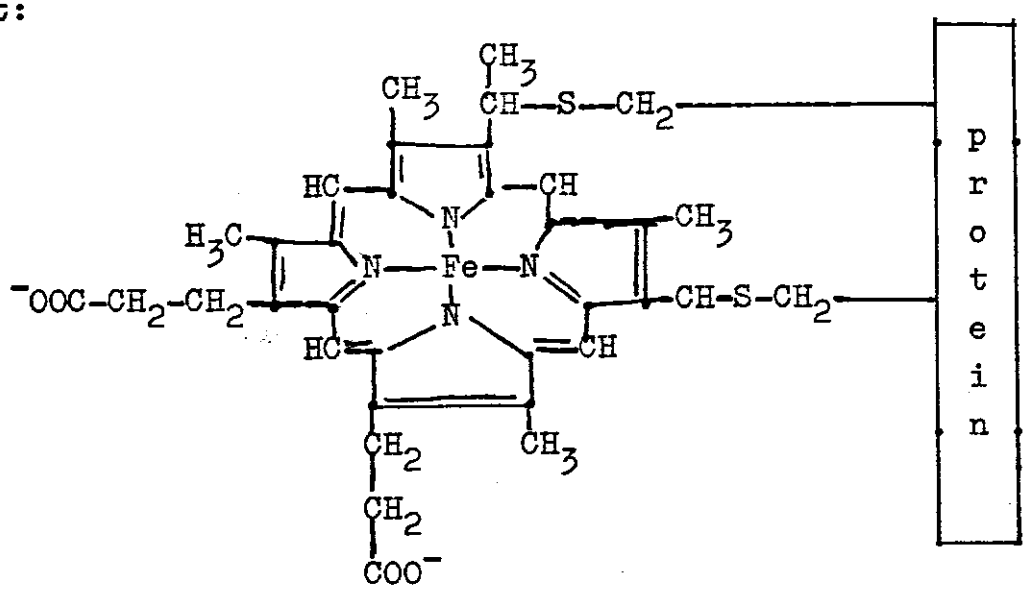
langsung. Gugus heme, seperti pusat FeS, merupakan gugus pembawa 1 elektron, berlainan dengan NADH, flavin, dan Q, yang merupakan molekul pembawa 2 elektron. Dengan demikian, sebuah molekul QH_2 akan mentransfer 2 elektron potensial tingginya kepada 2 molekul sitokhrom b, anggota berikutnya dari rantai transport elektron. Radikal bebas semiquinon (disimbolkan dengan QH.) dapat menjadi intermediet dari proses pentransferan ini.

Antara QH_2 dan O_2 dalam rantai transport elektron terdapat 5 sitokhrom. Sitokhrom b dan c_1, di samping protein FeS, merupakan komponen kompleks QH_2-sitokhrom c reduktase. Sitokhrom c mentransfer elektron dari kompleks ini kepada kompleks sitokhrom c oksidase, yang mengandung sitokhrom a dan a_3. Potensial redok (affinitas elektron atau kekuatan mengoksidasi) dari sitokhrom ini bertambah secara berurutan, menurut skema sebagai berikut:

$$QH_2 \rightarrow \text{Sit.b} \rightarrow \text{FeS} \rightarrow \text{Sit.}c_1 \rightarrow \text{Sit.c} \rightarrow \text{Sit.a} \rightarrow \text{Sit.}a_3 \rightarrow O_2$$

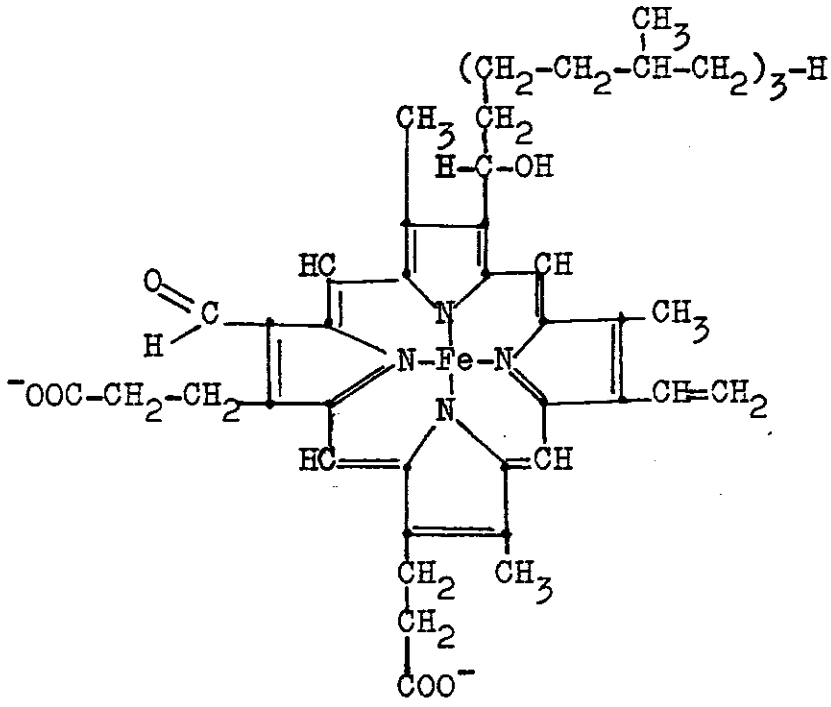
Sitokhrom-sitokhrom ini mempunyai struktur dan sifat yang berbeda. Gugus prostetik dari sitokhrom b, c_1, dan c adalah besi-protoporpirin IX, yang lazim disebut heme, yang mempunyai gugus protetik sama dengan yang dimiliki oleh mioglobin dan hemoglobin. Pada sitokhrom b, hemenya tidak terikat secara kovalen dengan protein, sedangkan dalam sitokhrom c dan c_1, hemenya terikat secara kovalen kepada protein oleh ikatan tioeter. Ikatan ini terbentuk

dengan cara penambahan gugus sulfohidril dari dua unit sistein kepada gugus vinil dari hemenya. Struktur molekul heme yang terikat secara kovalen kepada 2 rantai samping sistein dalam sitokhrom c dan c_1 adalah sebagai berikut:



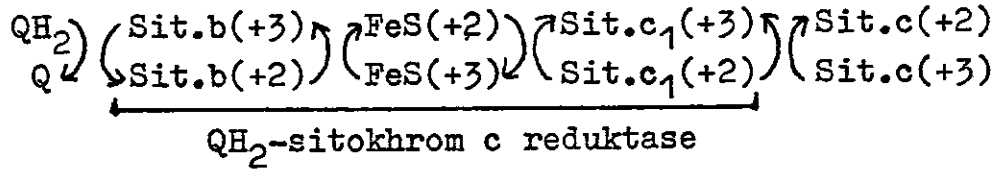
Heme yang terikat secara kovalen kepada dua rantai samping dalam sitokhrom c dan c_1

Sitokhrom a dan a_3 mempunyai gugus prostetik besiporpirin yang berbeda yang disebut heme a. Zat ini berbeda dengan heme dalam sitokhrom c dan c_1 dimana sebuah gugus formil menggantikan salah satu dari gugus metil dan sebuah rantai hidrokarbon menggantikan salah satu dari gugus vinil. Sitokhrom a dan a_3 merupakan anggota terminal dari rantai pernapasan. Zat ini berada sebagai kompleks, yang kadang-kadang disebut sebagai sitokhrom oksidase. Struktur molekul dari heme A ini dapat dilukiskan sebagai berikut:

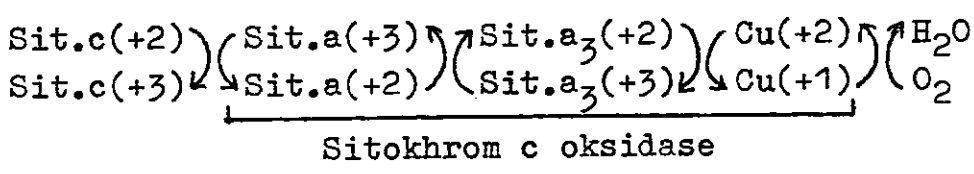


Heme A

Kompleks QH_2-sitokhrom reduktase mentransfer elektron dari QH_2 kepada sitokhrom c, suatu protein membran peripe-ral (melingkar) yang larut dalam air. Skema reaksinya da - pat ditulis sebagai berikut:



Sitokhrom c tereduksi kemudian mentransfer elektronnya ke-pada kompleks sitokhrom c oksidase. Peranan sitokhrom c da-lam hal ini sama atau hampir sama dengan peranan koenzim Q, yaitu sebagai pembawa elektron bergerak antara kompleks - kompleks yang berbeda dalam rantai pernapasan. Skema reak-sinya dapat ditulis sebagai berikut:



Elektron-elektron ditransfer kepada sitokhrom a dan kemudian kepada sitokhrom a_3 dari kompleks sitokhrom c oksidase yang mengandung tembaga. Atom tembaga berubah-ubah antara bentuk teroksidasi +2 dan bentuk tereduksi +1 karena atom ini mentransfer elektronnya dari sitokhrom a_3 kepada molekul oksigen. Pembentukan molekul air dihasilkan dari proses empat-elektron, menurut reaksi:

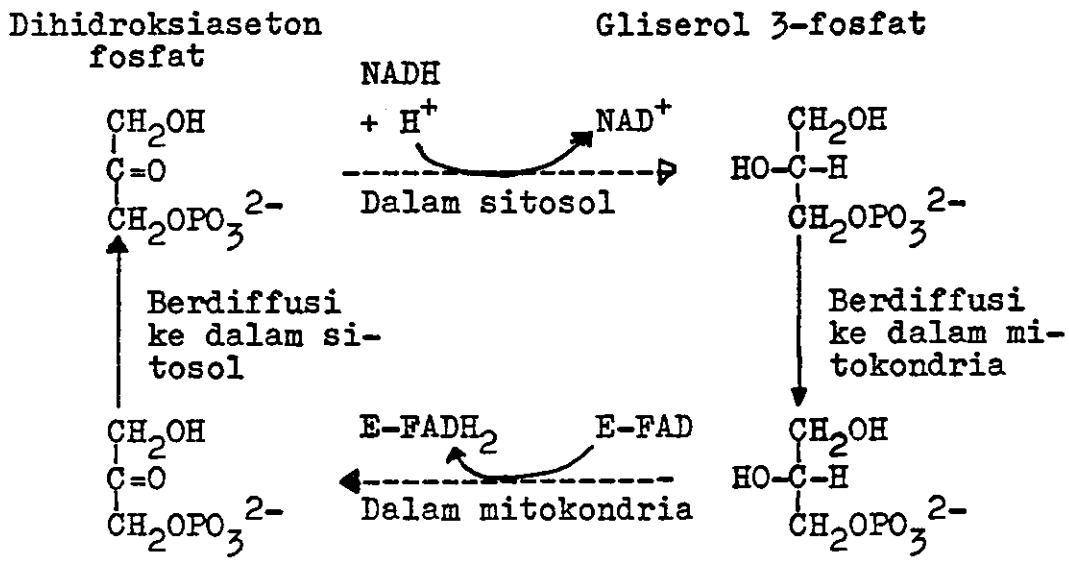
$$O_2 + 4\ H^+ + 4\ e^- \longrightarrow 2\ H_2O$$

3. Elektron NADH sitoplasma memasuki mitokondria dengan bantuan molekul gliserol fosfat.

Mitokondria secara keseluruhan bersifat tidak permeabel terhadap NADH dan NAD^+; artinya baik NADH maupun NAD^+ tidak dapat memasuki mitokondria. Tentu timbul pertanyaan, bagaimana NADH yang dihasilkan melalui proses glikolisis dalam sitosol dapat teroksidasi dalam rantai pernapasan membentuk molekul ATP ?. Jawabnya adalah bahwa elektron dari NADH, lain dari NADH itu sendiri, dapat diangkut melewati membran mitokondria. Salah satu molekul pembawanya adalah gliserol-3-fosfat, yang membawa elektron NADH ke dalam mitokondria melalui membran luarnya.

Proses pengankutan elektron ini mengalami beberapa tahap. Tahap pertama adalah pentransferan elektron dari NADH kepada dihidroksiaseton fosfat untuk menghasilkan gliserol-3-fosfat. Reaksi ini dikatalisatori oleh enzim gliserol-3-fosfat dehidrogenase dan terjadi di dalam sitosol. Tahap kedua, gliserol 3-fosfat memasuki mitokon-

dria, dimana di sini zat tersebut dioksidasi kembali menjadi dihidroksiaseton fosfat gugus prostetik FAD dari suatu enzim dehidrogenase yang terikat kepada membran dalam dari mitokondria. Enzim gliserol dehidrogenase yang terikat kepada FAD mitokondria ini berbeda dengan enzim gliserol dehidrogenase yang terikat kepada NAD^+ dalam sitosol. Tahap ketiga dari proses ini adalah bahwa molekul dihidroksiaseton fosfat yang terbentuk dalam pengoksidasian gliserol 3-fosfat itu kemudian berdiffusi keluar mitokondria dan masuk kembali ke dalam sitosol. Reaksinya dapat ditulis sebagai berikut:



Secara total, reaksi di atas dapat ditulis sebagai berikut:

$$\underset{\text{Sitoplasma}}{NADH} + \underset{\text{Mitokondria}}{H^+ + E\text{-}FAD} \longrightarrow \underset{\text{Sitoplasma}}{NAD^+} + \underset{\text{Mitokondria}}{E\text{-}FADH_2}$$

Flavin tereduksi dalam mitokondria mentransfer elektronnya kepada rantai pernapasan pada level koenzim Q.

Akibatnya, hanya dua molekul ATP yang dapat terbentuk bila NADH sitoplasma yang diangkut oleh molekul gliserol fosfat itu teroksidasi dalam rantai pernapasan. Hal ini disebabkan oleh karena FAD dalam enzim gliserol 3-fosfat dehidrogenase mitokondria bersifat penerima elektron. Hasilnya, elektron NADH sitosol yang dapat membentuk ATP hanyalah 2 pasang; dan karena setiap pasang elektron dapat menghasilkan satu ATP, maka satu molekul NADH sitosol dapat menghasilkan 2 molekul ATP.

4. Oksidasi sempurna dari glukosa menghasilkan 36 ATP.

Kita sekarang dapat menghitung berapa banyak ATP dapat dihasilkan bilamana glukosa dioksidasi secara sempurna. Reaksi totalnya dapat ditulis sebagai berikut:

$$\text{Glukosa} + 36\ \text{ADP} + 36\ \text{Pi} + 36\ H^+ + 6\ O_2 \longrightarrow 6\ CO_2 + 36\ \text{ATP} + 24\ H_2O$$

Jumlah molekul ATP yang terbentuk adalah 36 buah. Paling banyak ATP, 32 dari 36, dihasilkan dalam proses fosforilasi oksidatif.

Effisiensi termodinamika dari ATP yang dihasilkan cukup tinggi. Hal ini dapat dilihat dari perhitungan sebagai berikut: Pengoksidasian glukosa di bawah kondisi standar menghasilkan 686 kkal, menurut reaksi:

$$\text{Glukosa} + 6\ O_2 \longrightarrow 6\ CO_2 + 6\ H_2O \qquad \Delta H = -686\ \text{kkal}$$

Energi bebas yang tersimpan dalam 36 ATP adalah 263 kkal, karena ΔH untuk hidrolisis ATP adalah -7,3 kkal. Jadi,

effiensi termodinamika pembentukan ATP dari glukosa pada organisme aerob adalah:

$$Ef = \frac{268}{686} \times 100\% = 38\% \quad \text{(di bawah kondisi standar)}$$

dimana Ef singkatan dari Effisiensi termodinamika.

Respiratory quotient (RQ) sering pula digunakan sebagai indek dalam mempelajari metabolisme organisme hidup secara keseluruhan. Respiratory quotient ini didefinisikan sebagai bilangan yang menyatakan perbandingan antara mol CO_2 yang dihasilkan dengan mol O_2 yang dipakai.

$$RQ = \frac{\text{mol } CO_2 \text{ dihasilkan}}{\text{mol } O_2 \text{ terpakai}}$$

Untuk karbohidrat yang teroksidasi secara sempurna dalam organisme hidup, harga RQnya adalah 1,0. Untuk lemak dan protein, harga RQnya adalah 0,71 dan 0,80. Jadi, RQ dapat digunakan sebagai indeks pemakaian relatif dari zat-zat makanan karbohidrat, lemak, dan protein pada suatu organisme hidup.

G. Reaksi glukoneogenesis.

Glukoneogenesis adalah sintesis glukosa dari zat-zat nonkarbohidrat. Reaksi jalur metabolik ini sangatlah penting karena jaringan-jaringan tubuh tertentu, seperti otak, sangat membutuhkan glukosa sebagai bahan bakar utamanya. Kebutuhan glukosa sehari-hari untuk kelangsungan kerja otak manusia dewasa yang normal adalah 120 g, sedangkan kebutuhan glukosa oleh tubuh secara keseluruhan kurang lebih hanya

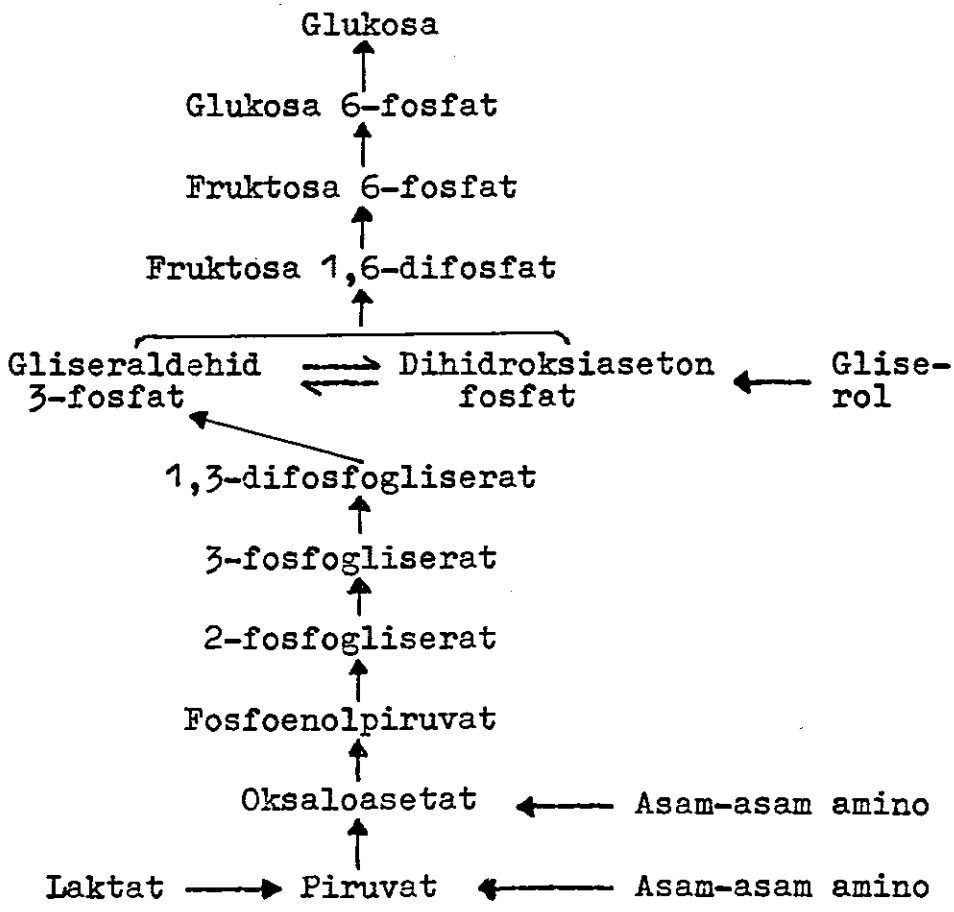
160 g. Jumlah glukosa yang ada dalam cairan tubuh kira-kira 20 g; dan glukosa yang tersedia dari glikogen, suatu bentuk cadangan glukosa, rata-rata 190 g. Dengan demikian, persediaan glukosa dalam tubuh cukup untuk memenuhi kebutuhan glukosa untuk satu hari. Dalam keadaan keadaan kelaparan yang lama, tubuh harus membentuk glukosa dari sumber-sumber nonkarbohidrat untuk melanjutkan kehidupan. Dalam hal ini, glukoneogenesis merupakan proses yang penting dalam menghasilkan glukosa yang diperlukan tubuh; bahkan, dalam keadaan tubuh mengalami latihan fisik yang intensif, proses glukoneogenesis ini juga sangat diperlukan.

Zat-zat nonkarbohidrat yang utama dalam proses pembentukan glukosa secara glukoneogenesis ini adalah laktat, asam-asam amino, dan gliserol. Laktat adalah zat yang terbentuk melalui aktivitas otot ketika kecepatan proses glikolisis melampaui kecepatan metabolisme dalam siklus asam sitrat dan rantai pernapasan. Asam-asam amino diperoleh dari protein makanan dan, selama menderita kelaparan, diperoleh dari hasil penguraian protein dalam otot. Gliserol dan asam-asam lemak diperoleh dari hasil hidrolisis triasilgliserol di dalam sell-sell lemak. Gliserol adalah zat pembentuk glukosa, sedangkan asam-asam lemak tidak dapat dirobah menjadi glukosa dalam tubuh hewan dan manusia.

Proses glukoneogenesis terutama terjadi di dalam hati. Di samping itu, proses ini juga terjadi di dalam ginjal, tetapi jumlah glukosa yang terbentuk di dalam ginjal ini ha -

nya kira-kira 1/10 dari glukosa yang dihasilkan di dalam hati. Hal ini disebabkan oleh karena massa ginjal lebih kecil dari massa hati. Glukoneogenesis ini sangat sedikit sekali terjadi di dalam otak, otot tulang ataupun otot hati. Pada umumnya, glukoneogenesis yang terjadi di dalam hati dan ginjal ini menolong tubuh mempertahankan tingkat glukosa darah sehingga otak dan otot dapat memperoleh jumlah glukosa yang cukup dalam memenuhi kebutuhan metaboliknya.

Secara skematis, proses perobahan zat-zat nonkarbohidrat menjadi glukosa (glukoneogenesis) dapat dilukiskan sebagai berikut:



SOAL-SOAL

1. Apa yang dimaksud dengan reaksi fosforilasi, fosforilasi oksidatif, dekarboksilasi, karboksilasi, dehidrogenasi , hidrogenasi, dehidrasi, hidrasi, kondensasi, dan aldol kondensasi? Beri contoh masing-masingnya!
2. Dalam proses glikolisis, glukosa dirobah menjadi piruvat.
   a. Tulis 10 macam reaksi perubahan glukosa menjadi piruvat dalam proses glikolisis tersebut!
   b. Sebutkan tipe reaksi dan enzim-enzim yang bekerja pada masing-masing reaksi itu!
   c. Tulis pula reaksi total dari proses glikolisis!
   d. Hitung berapa jumlah molekul ATP dan NADH yang dihasilkan dalam proses glikolisis tersebut!
3. Apa beda glikolisis yang terjadi di dalam organisme aerob dan anaerob? Tulis reaksinya!
4. Apa yang anda ketahui tentang asetil-CoA? Tulis reaksi perubahan molekul piruvat menjadi asetil-CoA!
5. Apa yang anda ketahui tentang siklus asam sitrat (siklus Krebs)? Tulis 9 tahap reaksi dalam siklus asam sitrat tersebut? Sebutkan tipe reaksi dan enzim-enzim yang bekerja dalam proses itu! Tulis reaksi totalnya dan hitung berapa jumlah molekul ATP, NADH, $FADH_2$, CO_2, dan H_2O terbentuk!
6. Apa karakteristik dari fosforilasi oksidatif? Bahas secara detail!
7. Buktikan bahwa reaksi total dari oksidasi sempurna gluko-

sa adalah sebagai berikut:

$$\text{Glukosa} + 36\ ADP + 36\ Pi + 36\ H^+ + 6\ O_2 \text{ -----} \\ 6\ CO_2 + 36\ ATP + 42\ H_2O$$

Hitung pula berpa kkal energi yang dapat dihasilkan bila hidrolisis satu molekul ATP menghasilkan 7,3 kkal!

Hitung pula berpa ATP, NADH, dan $FADH_2$ yang terbentuk di dalam proses glikolisis, perubahan piruvat menjadi asetil-CoA, siklus asam sitrat, dan fosforilasi oksidatif!

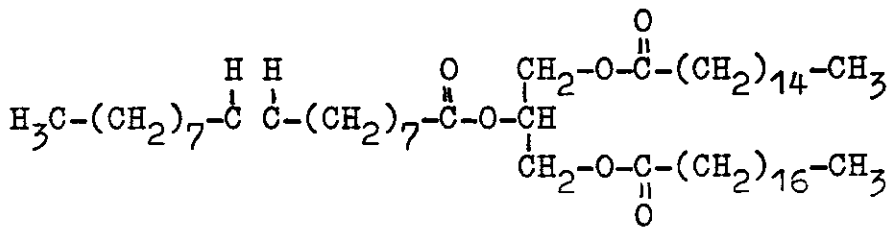
Jelaskan pula mengapa jumlah ATP yang dihasilkan dalam pengoksidasian NADH dan $FADH_2$ dalam mitokondria tidak sama dengan yang terjadi di luar mitokondria?

- 0 -

BAB III

REAKSI-REAKSI BIOKIMIA METABOLISME LEMAK

Zat makanan utama lainnya, di samping karbohidrat, yang sangat dibutuhkan tubuh manusia termasuk juga kebanyakan hewan adalah lemak. Lemak adalah senyawa yang terbentuk dari ikatan ester antara asam lemak dan gliserol membentuk suatu molekul triasilgliserol yang tidak bermuatan; oleh karena itu triasilgliserol ini disebut juga lemak netral atau trigliserida. Struktur molekul triasilgliserol ini dapat ditulis sebagai berikut:



Triasilgliserol

Triasilgliserol merupakan molekul penyimpan energi metabolik yang sangat tinggi karena zat ini bersifat mudah tereduksi dan anhidrous. Oksidasi sempurna 1 g triasilgliserol (lemak) dalam tubuh manusia akan menghasilkan kurang-lebih 9 kkal, lain halnya dengan pengoksidasian karbohidrat dan protein dalam tubuh yang hanya dapat menghasilkan energi rata-rata 4 kkal/g.

Alasan yang menyebabkan pengoksidasian triasilgliserol ini menghasilkan energi relatif lebih tinggi dari energi yang dapat dihasilkan oleh pengoksidasian karbohidrat dan protein adalah bahwa molekul triasilgliserol sangat mudah

tereduksi. Di samping itu, triasilgliserol merupakan mole - kul yang sangat nonpolar dan dalam bentuk anhidrous, sedangkan molekul karbohidrat dan protein lebih bersifat polar dan berada dalam bentuk lebih terhidratasi.

Dalam kaitan energi yang dihasilkan oleh ketiga macam zat makanan ini, perhatikanlah sumber energi seorang laki-laki dewasa normal seberat 70 kg. Dalam kehidupan sehari-harinya, orang ini akan memperoleh 100.000 kkal dari bahan bakar triasilgliserol, 25.000, kkal dari bahan bakar protein, 600 kkal dari glikogen, dan 40 kkal dari glukosa (Stryer,1981, hal.385). Bila dikaitkan dengan pengoksidasian triasilgliserol menghasilkan 9 kkal/g, maka tubuh orang tersebut akan diisi oleh 11 kg triasilgliserol (lemak netral).

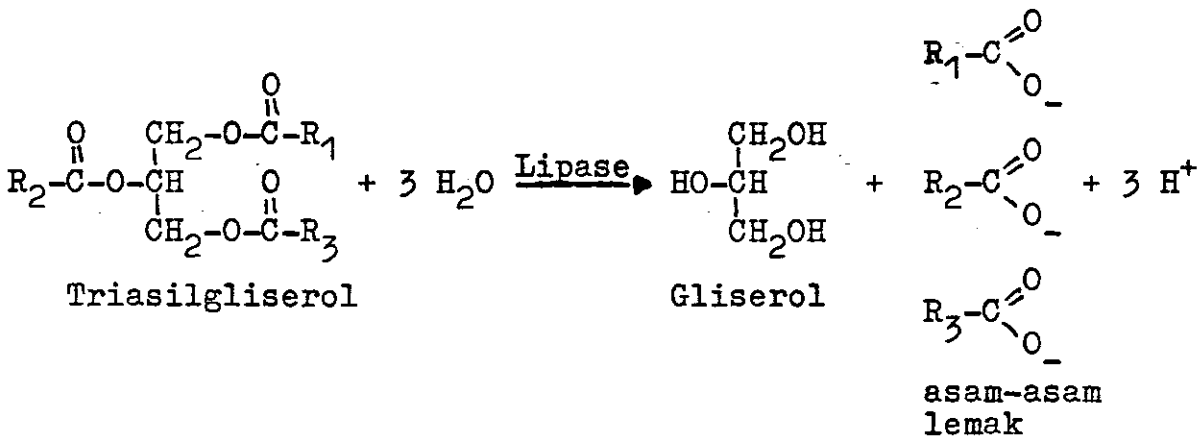
Di dalam hewan menyusui, termasuk manusia, triasilgliserol ini terdapat dalam sitoplasma sell adipose (sell lemak). Molekul-molekul triasilgliserol dapat bergabung membentuk molekul yang lebih besar, yang akhirnya dapat menutupi hampir semua volume sel.. Sel -sel adipose disediakan khusus untuk sintesis dan penyimpanan triasilgliserol serta pengaturan molekul-molekul bahan bakar lemak yang akan di - angkut kepada jaringan tubuh lannya oleh darah.

Reaksi-reaksi biokimia yang terjadi pada metabolisme triasilgliserol (lemat) yang akan dibahas dalam bab ini antara lain adalah reaksi hidrolisis triasilgliserol; pemu - tusan dua unit karbon dari rantai asam lemak; penggabungan asam lemak dengan Coenzim A; karnitin membawa asam-asam le-

mak rantai panjang masuk ke dalam mitokondria; asetil-CoA, NADH, dan $FADH_2$ dihasilkan dalam setiap ronde dari pengoksidasian asam lemak; pembentukan keton bodi; sintesis asam lemak dan triasilgliserol; dan sintesis kolesterol.

A. Reaksi hidrolisis triasilgliserol.

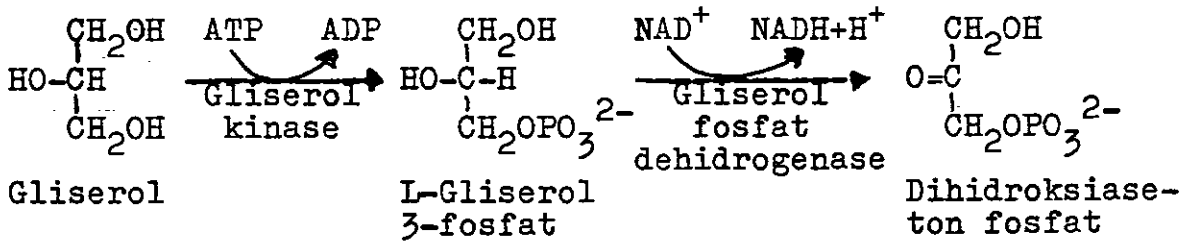
Proses awal penggunaan lemak sebagai sumber energi adalah hidrolisis triasilgliserol oleh enzim lipase, menurut reaksi sebagai berikut:



Aktivitas enzim lipase adipose sell ini diatur oleh hormon-hormon seperti epineprin, norepineprin, glukagon, dan adrenokortikotropik. Hormon-hormon ini merangsang kerja enzim adenilat siklase dalam membentuk adenosin monofosfat siklis (AMP-siklis) dalam sel adipose. AMP-siklis ini kemudian merangsang kerja enzim protein kinase yang mengaktifkan kerja enzim lipase dengan cara memfosforilasinya. Jadi, hormon-hormon tersebut di atas menyebabkan terjadinya proses lipolisis. Sebaliknya, hormon insulin menghalangi kerja lipolisis.

Gliserol yang terbentuk melalui proses lipolisis difos-

forilasi dan dioksidasi menjadi dihidroksiaseton fosfat, yang selanjutnya berisomerisasi membentuk gliseraldehid 3-fosfat. Zat-zat intermediet ini berada pada jalur glikolisis dan glukoneogenesis. Dengan demikian, gliserol dapat dirobah menjadi piruvat atau glukosa dalam hati. Proses sebaliknya juga dapat terjadi melalui reduksi dihidroksiaseton fosfat menjadi gliserol 3-fosfat, yang kemudian dapat terhidrolisis menjadi gliserol kembali oleh enzin fosfatase. Jadi, antara gliserol dan intermediet glikolisis saling dapat berobah. Reaksinya dapat ditulis sebagai berikut:



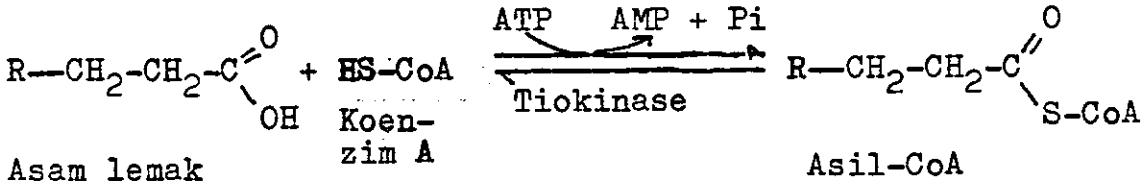
B. <u>Reaksi β-oksidasi asam lemak (pemutusan dua unit karbon pada atom C beta dari rantai asam lemak).</u>

Rantai molekul asam lemak dapat didegradasi (diputus - kan) melalui proses oksidasi pada atom C betanya. Reaksi ini disebut sebagai reaksi β-oksidasi asam lemak dan terjadi di dalam mitokondria. Reaksi b-oksidasi pada hakekatnya adalah pengubahan asam lemak menjadi molekul asetil-CoA yang merupakan zat antara dalam memasuki siklus Krebs. Dalam hal ini, setiap putaran reaksi β-oksidasi akan melepaskan dua unit karbon dari rantai asam lemak sebagai akibat pengoksidasian pada atom C beta. Oleh karena itu, jika diinginkan semua molekul dalam rantai asam lemak dapat dirobah menjadi molekul

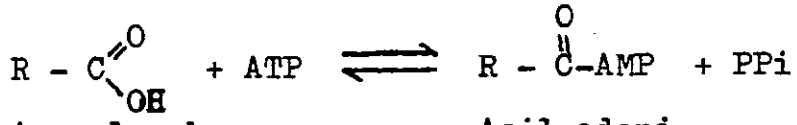
asetil-Co maka asam lemak yang direaksikan haruslah asam lemak panjang dengan rantai atom C genap.

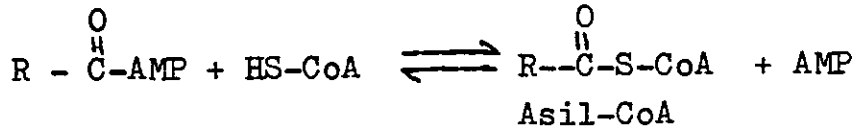
Di dalam proses b-oksidasi asam lemak ini, pada putaran pertama terdapat lima tahap reaksi dan putran selanjutnya hanya melalui empat tahap reaksi saja. Tahap-tahap reaksi b-oksidasi asam lemak tersebut secara umum dapat ditulis sebagai berikut:

1. Reaksi pembentukan molekul asil-CoA.

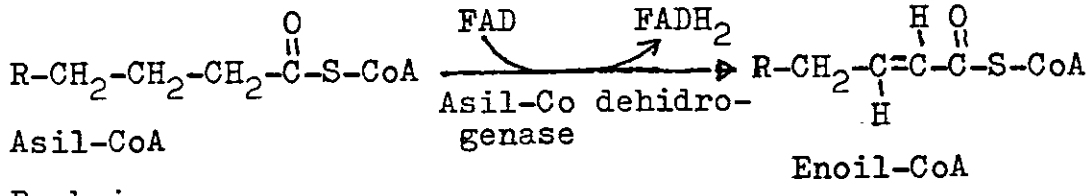


Reaksi ini dikatalisatori oleh enzim asil-CoA sintetase yang juga disebut sebagai asam lemak tiokinase. Dilihat dari segi mekanisme reaksinya, reaksi ini sebenarnya terjadi dalam dua tahap, yaitu:

a. 

b. 

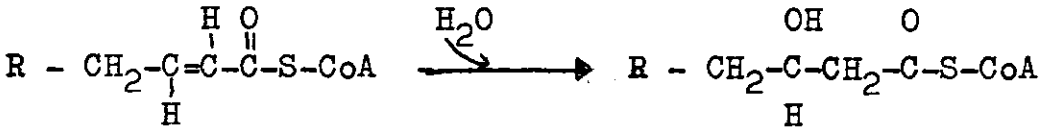
2. Reaksi oksidasi asil-CoA menjadi enoil-CoA.



Reaksi

Reaksi ini dikatalisatori oleh enzim asil-CoA dehidrogenase (membentuk ikatan rangkap pada atom C beta).

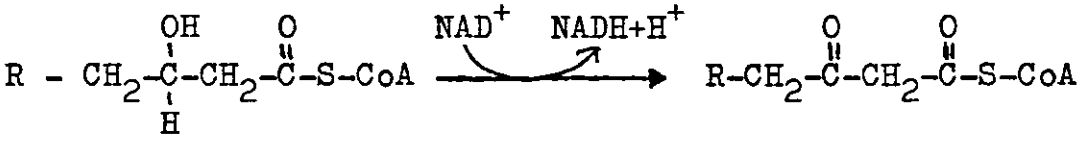
3. Reaksi hidrasi enoil-CoA menjadi hidroksiasil-CoA.



Enoil-CoA L-Hidroksiasil-CoA

Reaksi ini dikatalisatori oleh enzim hidratase.

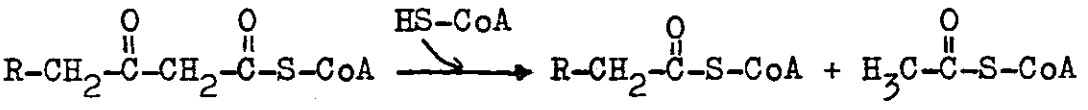
4. Reaksi oksidasi L-hidroksiasil-CoA manjadi ketoasil-CoA.



L-Hidroksiasil-CoA Ketoasil-CoA

Reaksi ini dikatalisatori oleh enzim 3-hidroksiasil-CoA dehidrogenase yang khusus bekerja pada L-isomer dari substart hidroksiasil. Pada reaksi ini dihasilkan satu molekul NADH, suatu molekul pembawa elektron untuk pembentuk-ATP di dalam mitokondria sell.

5. Reaksi thiolisis (pembebasan satu molekul asetil-CoA).



Ketoasil-CoA Asil-CoA yang rantainya telah terpotong dua atom C Asetil-CoA

Pada reaksi ini, ketoasil-CoA direaksikan dengan CoA dan membebaskan satu molekul asetil-CoA disamping terbentuknya kembali asil-CoA yang telah terpotong dua unit atom karbon. Reaksi ini dikatalisatori oleh enzim β-ketothiolase. Asil-CoA yang telah terpotong dua unit atom C ini,

selanjutnya, akan menjalani siklus pengoksidasian kembali yaitu mulai dari reaksi yang dikatalisatori oleh enzim asil-CoA dehidrogenase (reaksi tahap 2).

Pada dasarnya, kita dapat menghitung energi yang dihasilkan oleh pengoksidasian sempurna suatu asam lemak. Seperti diuraikan di atas, dalam setiap siklus reaksi b-oksidasi asam lemak, asil-CoA diperpendek dengan dua atom C dan menghasilkan satu molekul NADH, $FADH_2$, dan asetil-CoA. Secara umum reaksinya dapat ditulis:

$$C_n\text{-asil-CoA} + FAD + NAD^+ + H_2O + CoA \longrightarrow C_{n-2}\text{-asil-CoA} + FADH_2 + NADH + \text{asetil-CoA} + H^+$$

Sebagai contoh dapat dikemukakan reaksi b-oksidasi asam palmitat, $C_{15}H_{31}$-COOH. Tahap pertama dalam siklus reaksinya, reaksi palmitat dengan koenzim A, akan menghasilkan palmitoil-CoA (C_{16}-asil-CoA). Degradasi molekul palmitoil-CoA ini memerlukan 7 kali putaran reaksi. Pada putaran reaksi yang ke 7, C_4-ketosil-CoA diputuskan menjadi 2 molekul asetil-CoA. Dengan demikian, reaksi total pengoksidasian satu molekul asam palmitat adalah sebagai berikut:

$$C_{16}\text{-asil-CoA} + 7\ FAD + 7\ NAD^+ + 7\ CoA + 7\ H_2O \longrightarrow 8\ \text{asetil-CoA} + 7\ FADH_2 + 7\ NADH + 7\ H^+$$

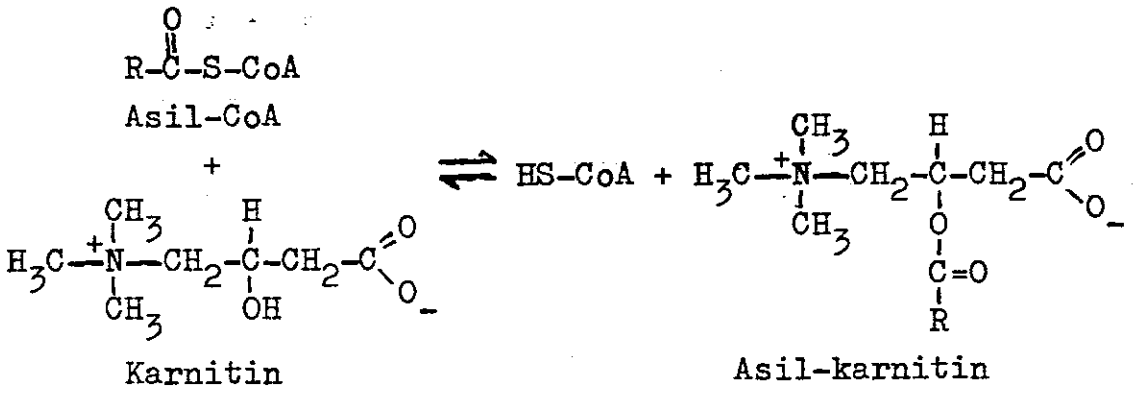
Karena reaksi ini berlangsung di dalam mitokondria sell, maka setiap molekul NADH akan menghasilkan 3 ATP dan setiap molekul $FADH_2$ akan menghasilkan 2 ATP, karena elektron-elektronnya memasuki rantai pernapasan pada level koenzim Q. Se-

lanjutnya, diketahui pula dari pembahasan dalam bab 2 bahwa pengoksidasian satu molekul asetil-CoA di dalam siklus asam sitrat menghasilkan 12 ATP. Dengan demikian, jumlah ATP yang terbentuk dalam pengoksidasian palmitoil-CoA adalah: 14 ATP berasal dari 7 $FADH_2$; 21 ATP dari 7 NADH; dan 96 ATP dari 8 molekul asetil-CoA. Jumlah molekul ATP yang dihasilkan secara keseluruhan adalah 131. Akan tetapi 2 molekul ATP telah dipakai dalam proses pengaktifan dan pembentukan ikatan asam lemak dengan koenzim A. Jadi hasil total dari oksidasi sempurna asam palmitat adalah 129 ATP. Bila hidrolisis satu molekul ATP dapat menghasilkan energi 7,3 kkal, maka jumlah energi yang dapat dihasilkan dalam pengoksidasian satu molekul asam palmitat adalah 129 x 7,3 kkal = 940 kkal.

Effisiensi perubahan energi yang dihasilkan dalam oksidasi sempurna asam lemak dapat dihitung berdasarkan jumlah energi yang dihasilkan melalui ATP dan dari energi bebas yang dihasilkan dalam pengoksidasian sempurna asam lemak menjadi CO_2 dan H_2O, sebagaimana yang ditentukan dengan kalorimeter. Sesuai dengan uraian di atas, energi bebas standar yang dihasilkan dari hidrolisis ATP adalah 940 kkal. Energi bebas standar yang dihasilkan oleh pengoksidasian asam palmitat secara kalorimeter adalah 2.340 kkal. Dengan demikian, effisiensi perubahan energi pengoksidasian asam lemak di bawah kondisi standar adalah $\frac{940}{2.340}$ x 100% = 40%. Effisiensi perubahan energi ini hampir sama dengan nilai effisiensi perubahan energi yang dihasilkan oleh proses glikolisis, siklus asam sitrat, dan fosforilasi oksidatif.

C. <u>Karnitin, molekul pembawa asam lemak aktif rantai panjang masuk ke dalam matrik mitokondria.</u>

Asam-asam lemak diaktifkan pada membran mitokondria bahagian luar (membran luar mitokondria), sedangkan zat-zat ini dioksidasi dalam matrik mitokondria. Molekul - molekul asil-CoA rantai panjang tidak mampu dengan sendirinya masuk ke dalam membran dalam mitokondria; oleh karena itu mekanisme pengangkutan molekul-molekul asam lemak rantai panjang sangat diperlukan. Dalam hal ini, asam-asam lemak aktif rantai panjang dibawa menyebrangi membran dalam mitokondria oleh adanya molekul karnitin. Di sini, gugus asil dari asil-CoA rantai panjang ditransfer dari atom S (sulfur) koenzim A kepada gugus hidroksil karnitin untuk membentuk asil-karnitin, yang selanjutnya dapat berdiffusi masuk ke dalam membran dalam mitokondria. Reaksi penggabungan asil-CoA dengan karnitin ini dapat ditulis sebagai berikut:



Dalam matrik mitokondria, gugus asil ini ditransfer kembali kepada CoA, yang secara termodinamika dapat dilakukan dengan mudah oleh karena ikatan O-asil dalam karnitin mempu-

nyai kemampuan transfer gugus yang tinggi. Reaksi transasilasi ini dikatalisatori oleh enzim asam lemak-karnitin transferase (carnitine fatty acid transferase). Dengan adanya molekul karnitin, asam-asam lemak rantai panjang dapat diproses melalui β-oksidasi di dalam matrik mitokondria.

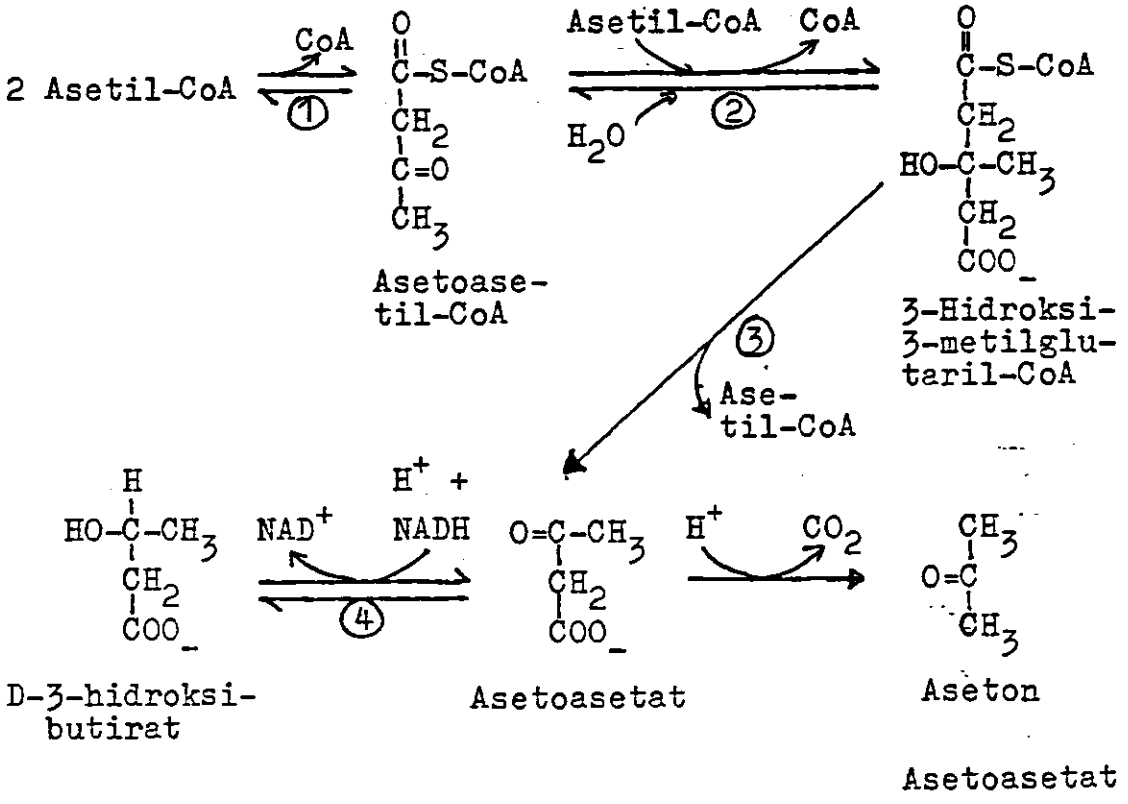
D. Asetil-CoA, NADH, dan $FADH_2$ dihasilkan dalam setiap putaran reaksi β-oksidasi asam lemak.

Seperti dikemukakan dalam uraian tentang reaksi β-oksidasi asam lemak di atas bahwa molekul asil-CoA jenuh didegradasi secara berurutan melalui empat macam reaksi, yaitu : pengoksidasian yang terkait kepada falavin adenin dinukleotida (FAD), hidrasi, oksidasi yang terkait kepada NAD^+, dan tiolisis oleh koenzim A (CoA). Dalam hal ini, rantai asam lemak dalam setiap putaran reaksi terpotong dengan dua atom karbon sebagai akibat dari terjadinya keempat reaksi tersebut di atas dan menghasilkan molekul-molekul asetil-CoA , NADH, dan $FADH_2$. Ketiga jenis molekul ini sangat penting peranannya dalam proses pembentukan energi yang dibutuhkan tubuh.

E. Reaksi pembentukan keton bodi.

Asetil-CoA yang terbentuk dalam pengoksidasian asam lemak akan memasuki siklus asam sitrat bila degradasi lemak dan karbohidrat secara tepat berlangsung setimbang. Hal ini disebabkan karena masuknya molekul asetil-CoA sangat tergantung kepada persediaan oksaloasetat guna membentuk sitrat. Akan tetapi, bilamana penguraian lemak agak dominan maka

asetil-CoA akan mengalami keadaan yang berbeda. Kenyataan menunjukkan bahwa konsentrasi oksaloasetat cendrung menurun bila karbohidrat tidak tersedia atau tidak digunakan secara tepat. Bagi orang yang sedang puasa atau menderita penyakit diabetes, oksaloasetat dipakai untuk membentuk glukosa sehingga oksaloasetat yang akan bergabung dengan asetil-CoA tidak tersedia lagi dalam jumlah yang memadai. Dalam kondisi yang seperti ini, asetil-CoA dialihkan kepada pembentukan molekul-molekul asetoasetat, D-3-hidroksibutirat, dan aseton. Ketiga macam zat ini (asetoasetat, D-3-hidroksibutirat, dan aseton) disebut sebagai keton bodi. Reaksi pembentukan keton-keton bodi ini dapat ditulis sebagai berikut:



Asetoasetat terbentuk dari asil-CoA melalui tiga tahap reaksi dimana dalam hal ini dua molekul asetil-Co bergabung membentuk asetoasetil-CoA. Reaksi ini merupakan reaksi kebalikan dari tiolisis yang dikatalisatori oleh enzim tiolase dalam reaksi β-oksidasi asam lemak. Asetoasetil-CoA kemudian bereaksi dengan asetil-CoA dan H_2O menghasilkan molekul 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA dan CoA. 3-Hidroksi - 3-metilglutaril-CoA kemudian menghasilkan asetoasetat dan asetil-CoA. Total reaksinya dapat ditulis sebagai berikut:

$$2 \text{ Asetil-CoA} + H_2O \longrightarrow \text{Asetoasetat} + 2 \text{ CoA} + H^+$$

Asetoasetat kemudian tereduksi menjadi 3-hidroksibutirat dalam matrik mitokondria. Perbandingan jumlah molekul 3-hidroksibutirat dengan asetoasetat bergantung kepada perbandingan jumlah molekul NADH dengan NAD^+ dalam mitokondria, semakin besar jumlah molekul NADH semakin banyak molekul 3-hidroksibutirat yang terbentuk. Asetoasetat secara perlahan-lahan juga dapat mengalami dekarboksilasi spontan membentuk aseton. Bau aseton dapat diketahui dari pernapasan seseorang yang memiliki kadar asetoasetat yang tinggi di dalam darahnya.

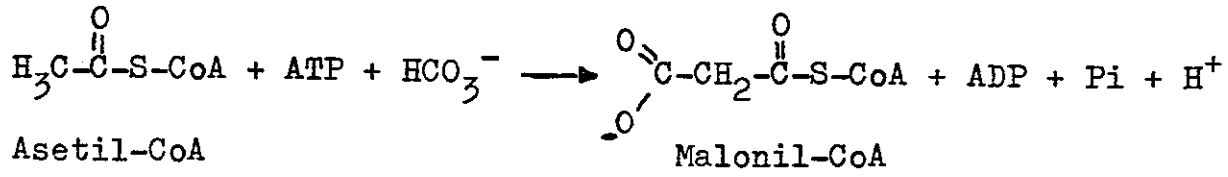
F. <u>Reaksi biosintesis asam lemak dan triasilgliserol</u>.

Reaksi biosintesis asam lemak bukanlah kebalikan dari jalur reaksi degradasi asam lemak, bahkan melalui serangkaian reaksi baru. Beberapa hal penting yang perlu diketahui sehubungan dengan jalur biosintesis asam lemak ini adalah sebagai berikut:

1. Reaksi biosintesis asam lemak terjadi di dalam sitosol, berbeda dengan reaksi degradasi asam lemak yang terjadi di dalam matrik mitokondria.
2. Zat intermediaet dalam sintesis asam lemak secara kovalen terikat kepada gugus sulfhidril dari molekul asyl carrier protein (ACP), sedangkan zat intermediet dalam degradasi asam lemak terikat kepada koenzim A.
3. Kebanyakan enzim sintesis asam lemak pada organisme tingkat tinggi tergolong kepada multienzim kompleks yang disebut sebagai enzim fatty acid sinthetase, sedangkan enzim-enzim yang bekerja pada reaksi degradasi tidak tergolong kepada multienzim yang kompleks.
4. Perpanjangan rantai asam lemak terjadi secara penambahan unit-unit dua-karbon dari asetil-CoA secara berurutan. Unit dua-karbon donor yang aktif dalam tahap perpanjangan rantai ini adalah malonil-ACP. Reaksi perpanjangan ini terjadi dengan membebaskan gas CO_2.
5. Reduktan yang bekerja pada reaksi biosintesis asam lemak ini adalah NADPH.
6. Reaksi perpanjangan rantai asam lemak oleh enzim asam lemak sintetase kompleks akan terhenti setelah terbentuk asam palmitat. Perpanjangan dan pemasukan ikatan rangkap selanjutnya dilakukan oleh sistem biosintesis yang lain.

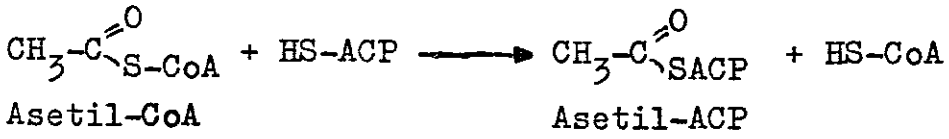
Pembentukan malonil-CoA merupakan tahap awal dari reaksi biosintesis asam lemak. Reaksinya dapat ditulis seba-

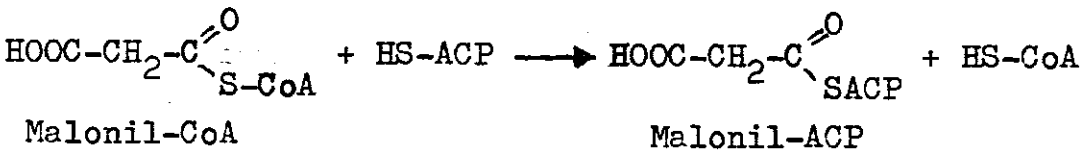
gai berikut:



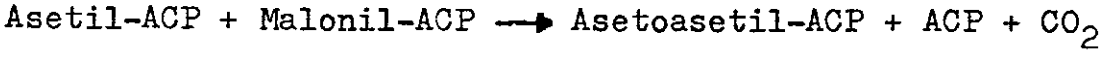
Reaksi ini dikatalisatori oleh enzim asetil-CoA karboksilase, yang mengandung biotin sebagai gugus prostetiknya. Gugus karboksil dari biotin secara kovalen terikat kepada gugus amino dari unit lisin.

Dalam fase perpanjangan rantai dari sintesis asam lemak reaksi pembentukan asetil-ACP dan malonil-ACP yang dikatalisatori oleh enzim asetil translase dan malonil translase harus terjadi terlebih dahulu. Reaksinya adalah sebagai berikut:





Asetil-ACP dan malonil-ACP bereaksi membentuk asetoasetil-ACP dengan katalisator enzim asil-malonil-ACP kondensase, sesuai dengan jenis reaksinya yaitu reaksi kondensasi. Reaksinya secara sederhana dapat ditulis sebagai berikut:

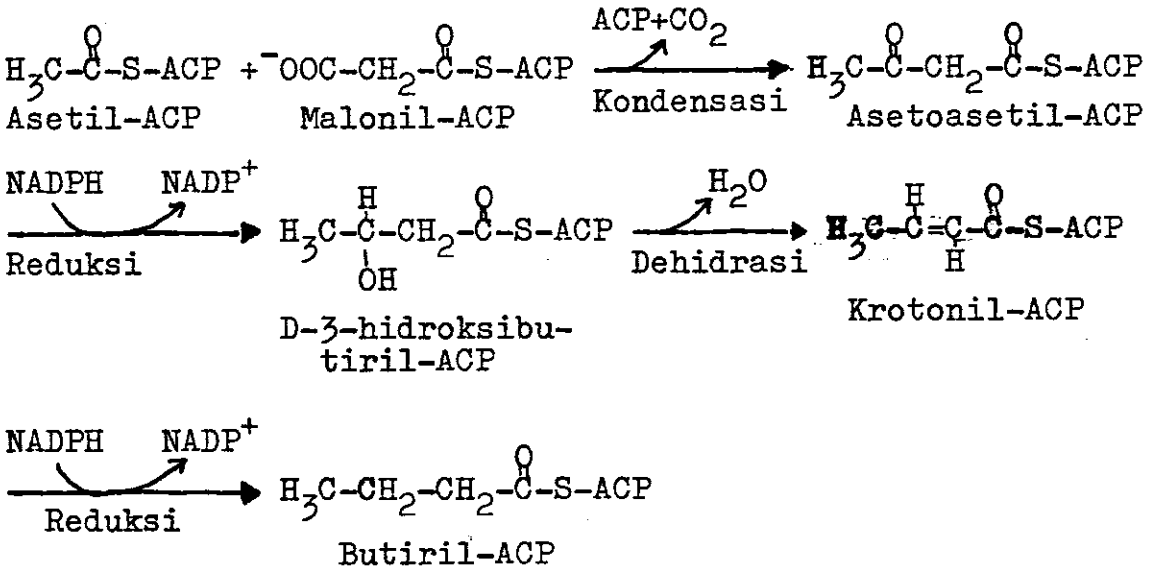


Pada reaksi kondensasi ini, unit rantai empat-karbon terbentuk dari unit dua-karbon dan unit tiga-karbon dengan membe-

baskan gas CO_2.

Tiga macam reaksi dalam tahap berikutnya dari biosintesis asam lemak ini adalah reduksi gugus keto pada atom C nomor 3 menjadi gugus metilen. Pertama sekali asetoasetil-ACP direduksi menjadi D-3-hidroksibutiril-ACP. Kemudian D-3-hidroksibutiril-ACP ini didehidratasi menjadi krotonil-ACP (tran-A^2-enoil-ACP). Tahap akhir dari siklus ini adalah reaksi reduksi krotonil-ACP menjadi butiril-ACP.

Secara keseluruhan reaksi biosintesis asam lemak ini dapat ditulis sebagai berikut:



NADPH kembali lagi sebagai reduktan dalam reaksi yang terakhir di atas. Tiga reaksi yang terakhir ini, yakni reduksi, dehidrasi, dan reduksi kedua, merobah asetoasetil-ACP menjadi butiril-ACP. Reaksi ini merupakan reaksi perpanjangan rantai asam lemak yang pertama dalam siklusnya.

Pada reaksi sintesis asam lemak putaran kedua dalam siklusnya, butiril-ACP bergabung lagi dengan malonil-ACP

untuk membentuk molekul C_6-β-ketoasil-ACP. Reaksi ini serupa dengan reaksi pada putaran pertama dari siklus ini dimana asetil-ACP bergabung dengan malonil-ACP membentuk C_4-β-ketoasil-ACP. Reaksi reduksi, dehidrasi, dan reduksi kedua merobah C_6-b-ketoasil-ACP ke dalam C_6-asil-ACP, yang siap untuk melaksanakan reaksi perpanjangan rantai putaran ketiga. Siklus perpanjangan ini berlanjut terus sampai C_{16}-asil-ACP terbentuk.

Berdasarkan uraian di atas secara umum reaksi - reaksi dasar yang terjadi pada biosintesis asam lemak dapat diluskiskan sebagai berikut:

1. $\text{Asetil-CoA} + HCO_3^- + \text{ATP} \xrightarrow[\text{karboksilase}]{\text{Asetil-CoA}} \text{Malonil-CoA} + \text{ADP} + \text{Pi} + H^+$

2. $\text{Asetil-CoA} + \text{ACP} \underset{\text{Asetil transasilase}}{\rightleftharpoons} \text{asetil-ACP} + \text{CoA}$

3. $\text{Malonil-CoA} + \text{ACP} \underset{\text{Malonil transasilase}}{\rightleftharpoons} \text{malonil-ACP} + \text{CoA}$

4. $\text{Asetil-ACP} + \text{malonil-ACP} \xrightarrow[\text{Asil-malonil-ACP kondensase}]{} \text{Asetoasetil-ACP} + \text{ACP} + CO_2$

5. $\text{Asetoasetil-ACP} + \text{NADPH} + H^+ \underset{\text{b-Ketoasil-ACP-reduktase}}{\rightleftharpoons} \text{D-3-hidroksibutiril-ACP} + NADP^+$

6. $\text{D-3-hidroksibutiril-ACP} \underset{\text{3-Hidroksiasil-ACP-dehidratese}}{\rightleftharpoons} \text{Krotonil-ACP} + H_2O$

7. $\text{Krotonil-ACP} + \text{NADPH} + H^+ \xrightarrow[\text{Enoil-ACP reduktase}]{} \text{butiril-ACP} + NADP^+$

Keseluruhan reaksi tersebut di atas disebut sebagai reaksi lipogenesis. Jadi, molekul-molekul asam lemak rantai pan - jang dalam tubuh dapat terbentuk kembali melalui reaksi lipogenesis dimana asetil-CoA dan malonil-CoA sebagai reaktan utamanya.

Untuk biosintesis asam palmitat, $CH_3-(CH_2)_{15}-COOH$, berdasarkan reaksi-reaksi dalam siklus tersebut di atas, secara stoikiometri reaksi totalnya dapat ditentukan melalui reaksi sebagai berikut:

$$\text{Asetil-CoA} + 7\ \text{malonil-CoA} + 14\ \text{NADPH} + 7\ H^+ \longrightarrow \text{palmitat} + 7\ CO_2 + 14\ NADP^+ + 8\ \text{CoA} + 6\ H_2O$$

Malonil-CoA diperoleh dari reaksi sebagai berikut:

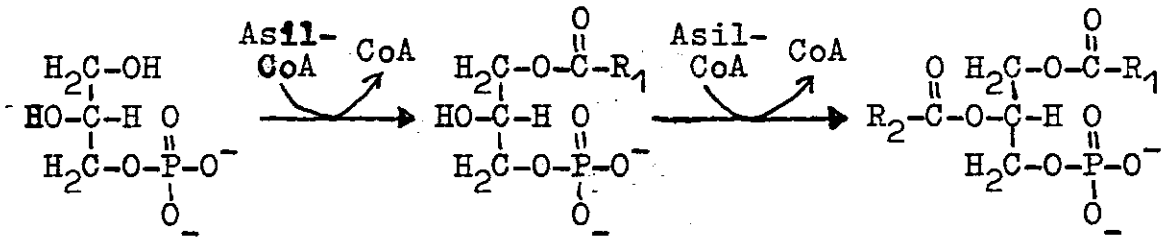
$$7\ \text{Asetil-CoA} + 7\ CO_2 + 7\ \text{ATP} \longrightarrow 7\ \text{malonil-CoA} + 7\ \text{ADP} + 7\ \text{Pi} + 7\ H^+$$

Dengan demikian, reaksi total sintesis asam palmitat adalah sebagai berikut:

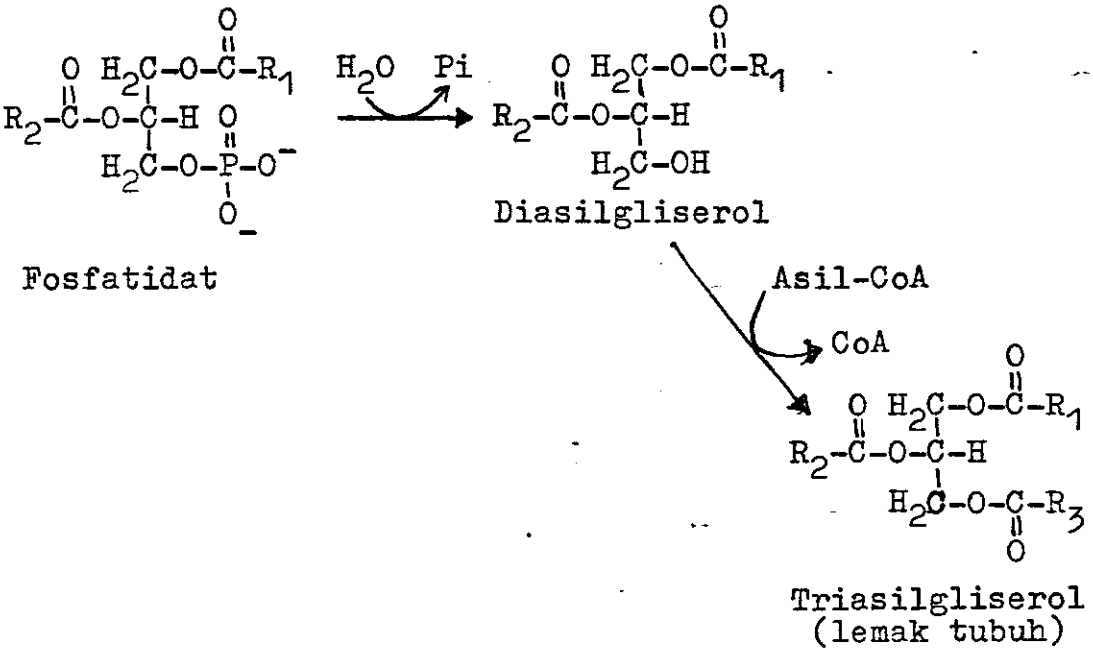
$$8\ \text{Asetil-CoA} + 7\ \text{ATP} + 14\ \text{NADPH} \longrightarrow \text{palmitat} + 14\ NADP^+ + 8\ \text{CoA} + 6\ H_2O + 7\ \text{ADP} + 7\ \text{Pi}$$

Di samping biosintesis asam lemak juga dapat terjadi biosintesis triasilgliserol (lemak). Zat awal dari reaksi ini adalah gliserol-3-fosfat, yang diperoleh dengan cara mereduksi senyawa dihidroksiaseton fosfat atau melalui reaksi fosforilasi gliserol. Gliserol-3-fosfat ini diasilasi oleh molekul asil-CoA membentuk lisofosfatida dan selanjutnya diasilasi lagi sehingga membentuk molekul fosfatidat.

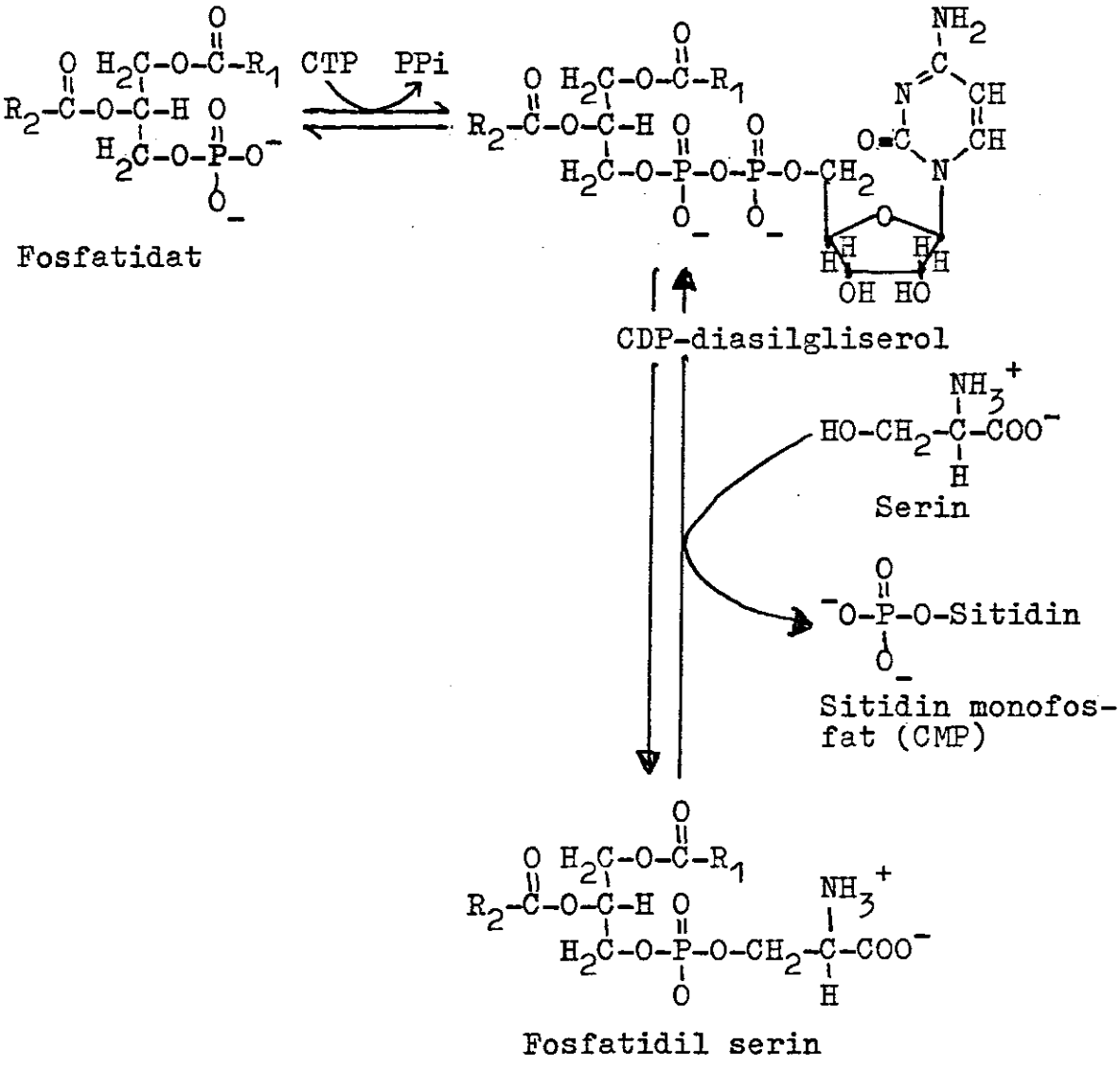
Reaksi-reaksi asilasi ini dikatalisatori oleh enzim glise - rol fosfat asil transferase dan dapat ditulis sebagai berikut:



Jalur reaksi ini dapat menyimpang setelah pembentukan molekul fosfatida. Pada sintesis triasilgliserol (lemak) , fosfatida dihidrolisis oleh enzim fosfatase yang spesifik untuk menghasilkan diasilgliserol. Zat intermediet ini selanjutnya diasilasi menjadi triasilgliserol dalam suatu reaksi yang dikatalisatori oleh enzim digliserida asil transferase. Reaksinya dapat ditulis sebagai berikut:



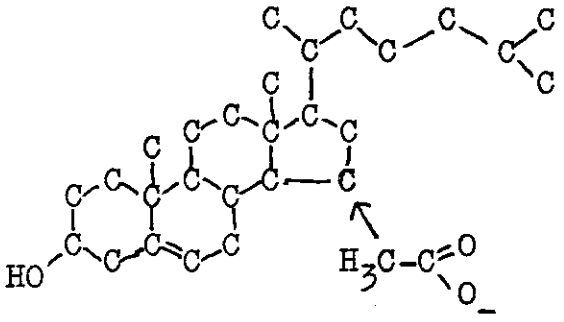
Jalur lain dari perubahan fosfatidat adalah reaksi pembentukan sitidin difosfo-diasilgliserol (CDP-diasilgliserol) dari reaksi fosfatidat dengan sitidin trifosfat (CTP). CDP-diasilgliserol ini selanjutnya dapat pula bereaksi dengan serin membentuk fosfatidil serin. Reaksinya adalah sebagai berikut:



G. Reaksi biosintesis kolesterol.

Kolesterol dapat diperoleh melalui bahan makanan sehari-hari. Di samping itu zat ini juga dapat disintesis tubuh dalam hati. Sejumlah tertentu kolesterol juga dapat terbentuk di dalam usus halus. Seorang manusia dewasa normal yang memakan makanan rendah kolesterol sehari-harinya akan mensintesis sekitar 800 mg kolesterol setiap hari. Kecepatan pembentukan kolesterol dalam tubuh sangat tergantung kepada jumlah kolesterol yang diserap darah dari makanan sehari-hari.

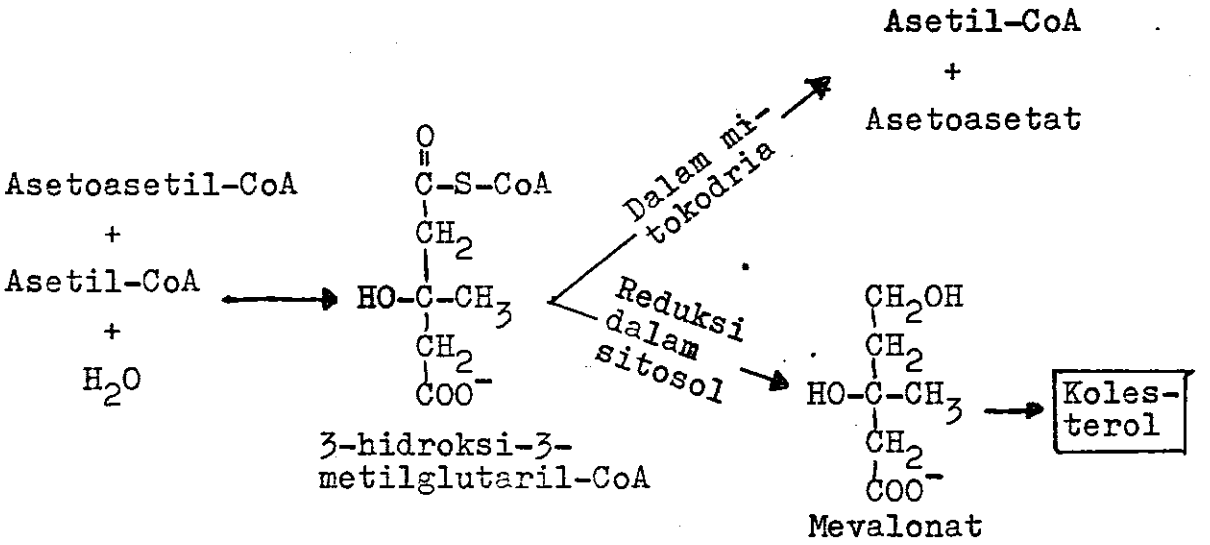
Kolesterol adalah steroid yang berfungsi mengatur cairan membran sell. Di samping itu, kolesterol juga merupakan zat pembentuk hormon-hormon steroid, seperti progesteron, testosteron, estradiol, dan kortisol. Strutur molekulnya dapat ditulis sebagai berikut:



Kolesterol

Kolesterol disintesis dalam tubuh dari molekul asetil-CoA. Tahap awal dari reaksinya adalah pembentukan molekul isopentenil pirofosfat dari asetil-CoA. Reaksi ini bermula dari pembentukan 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA

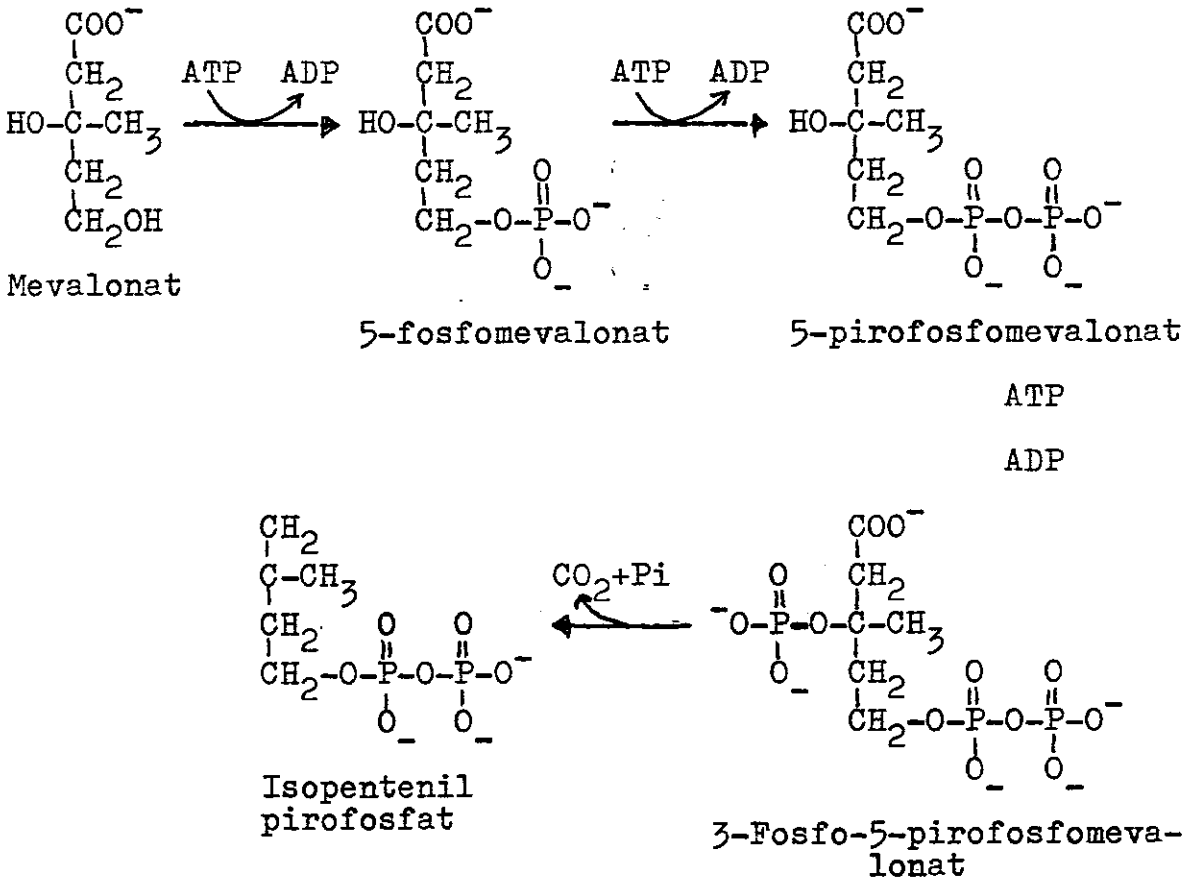
dari reaksi asetil-CoA dan asetoasetil-CoA. Zat intermediet 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA ini dapat direduksi menjadi molekul mevalonat dan juga dapat menghasilkan asetoasetat dan asetil-CoA dalam mitokondria. Reaksinya adalah sebagai berikut:



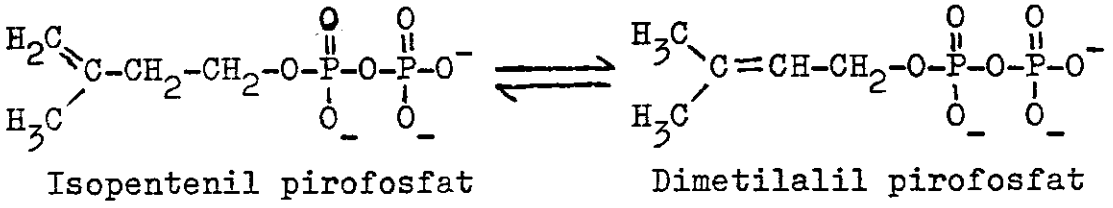
3-Hidroksi-3-metilglutaril-CoA ini terdapat baik di dalam sitosol maupun mitokondria sell hati. Di dalam mitokondria, zat ini merupakan pembentuk keton-keton bodi, sedangkan di dalam sitoplasma zat ini akan membentuk asam mevalonat, molekul yang sangat diperlukan untuk sintesis kolesterol, seperti dikemukakan oleh Stryer (1981, hal.465), "The synthesis of mevalonate is the committed step in cholesterol formation".

Dalam perjalanan menuju pembentukan kolesterol, mevalonat menjalani serangkaian reaksi yang panjang. Mevalonat dirobah menjadi 3-fosfo-5-pirofosfomevalonat melalui tiga kali reaksi fosforilasi. Zat intermediet yang terbentuk ini, selanjutnya mengeluarkan gas CO_2 dan Pi sehingga menghasil-

kan 3-isopentenil pirofosfat. Reaksinya dapat ditulis sebagai berikut:



Dalam tahap berikutnya dari sintesis kolesterol, isopentil pirofosfat berisomerisasi membentuk molekul dimetilalil pirofosfat, menurut reaksi:

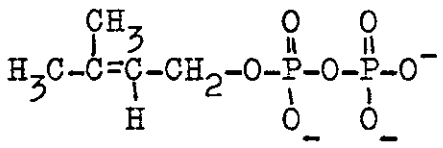


Selanjutnya, kedua unit molekul lima-karbon ini bergabung membentuk geranil pirofosfat, seterusnya zat yang terbentuk ini bergabung lagi dengan satu unit molekul lima-kar-

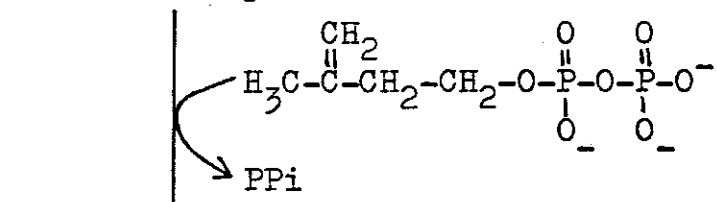
bon, isopentenil pirofosfat yang lain, membentuk molekul farnesil pirofosfat (C_{15}). Tahap terakhir dari reaksi penggabungan ini adalah pembentukan molekul skualen, yang merupakan hasil kondensasi reduktif dari dua molekul farnesil pirofosfat, menurut persamaan reaksi sederhana sebagai berikut:

$$\underset{(C_{15})}{2\ \text{Farnesil pirofosfat}} + \text{NADPH} \longrightarrow \underset{(C_{30})}{\text{skualen}} + 2\ \text{PPi} + \text{NADP}^+ + \text{H}^+$$

Secara lengkap, tahap-tahap reaksi pembentukan skualen tersebut dapat ditulis sebagai berikut:

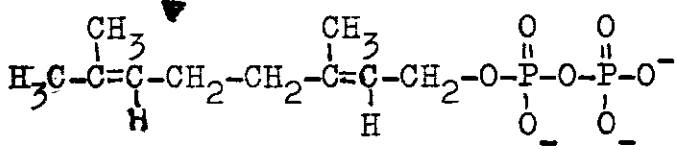


Dimetilalil pirofosfat

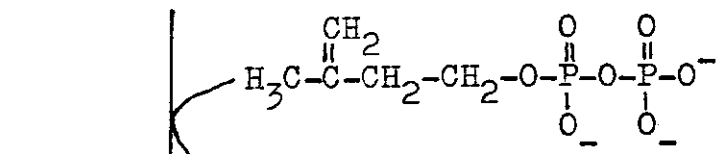


Isopentenil pirofosfat

PPi

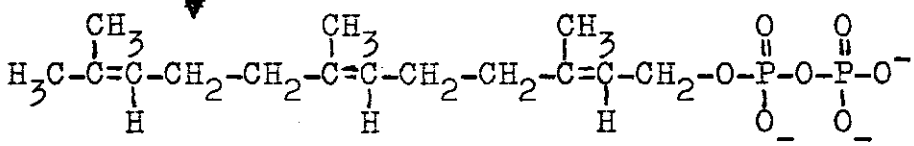


Geranil pirofosfat

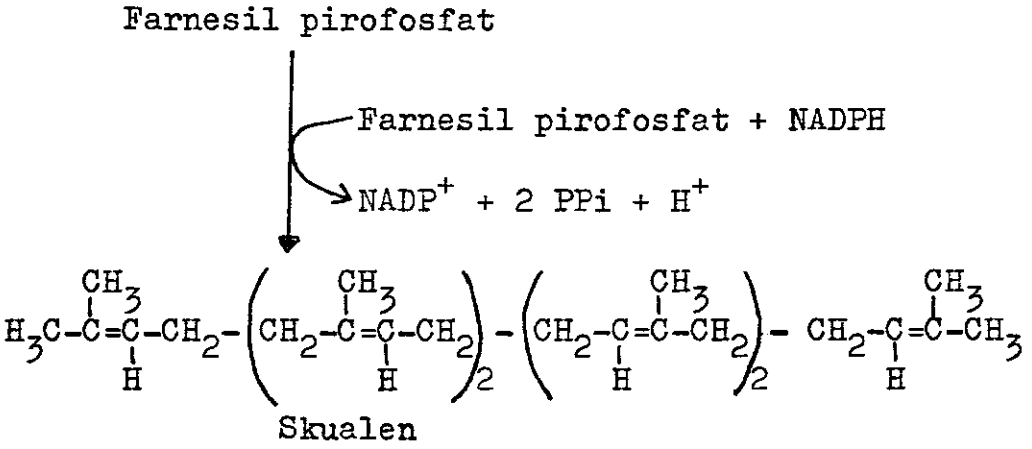


Isopentenil pirofosfat

PPi



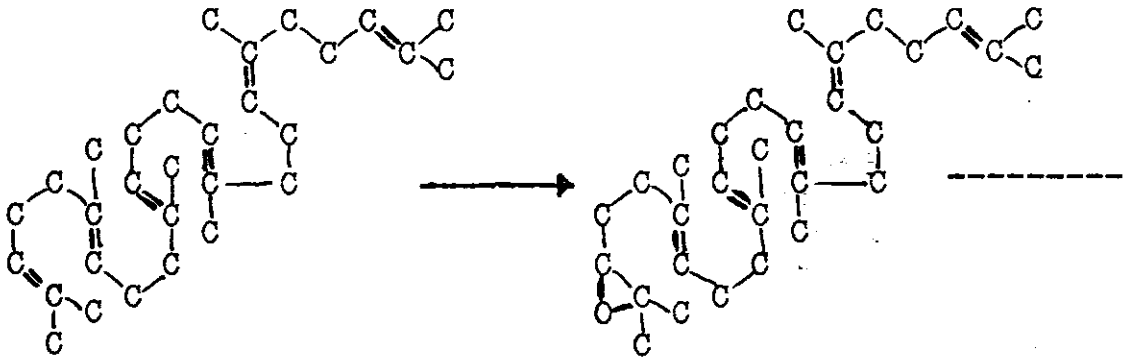
Farnesil pirofosfat



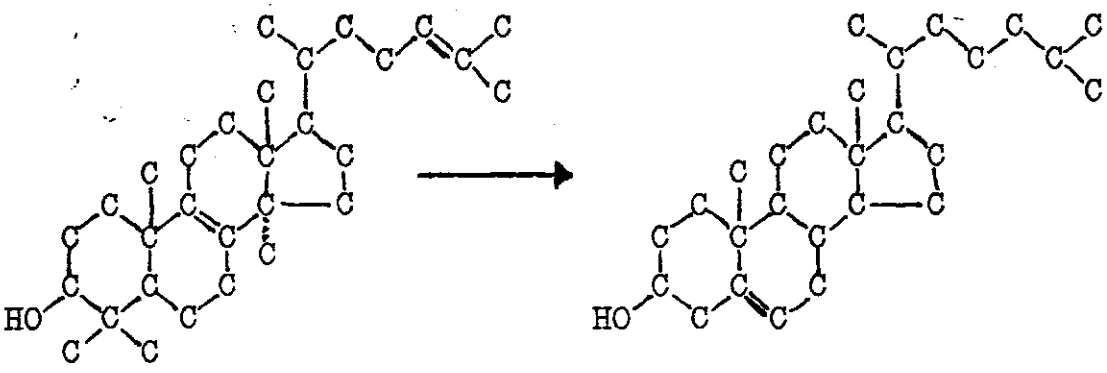
Tahap selanjutnya dari reaksi biosintesis kolesterol adalah siklisasi dari senyawa skualen. Tahap ini, berbeda dengan tahap-tahap reaksi sebelumnya, memerlukan molekul oksigen untuk membentuk skualen epoksida. Skualen epoksida adalah zat intermediet reaktif yang terbentuk dalam reaksi yang menggunakan O_2 dan NADPH. Skualen epoksida kemudian disiklisasi membentuk lanosterol oleh enzim siklase. Dalam hal ini terjadi pemindahan bersama elektron-elektron melalui empat ikatan rangkap dan pemindahan dua gugus metil pada penutupan rantainya. Dengan demikian, lanosterol berubah menjadi kolesterol melalui perubahan tiga gugus metil, pereduksian satu ikatan rangkap oleh NADPH, dan pemindahan satu ikatan rangkap lainnya. Urutan reaksi-reaksi siklisasi ini secara sederhana dapat ditulis sebagai berikut:

Skualen ⟶ Skualen epoksida ⟶ Lanosterol ⟶ Kolesterol

Berdasarkan struktur kimianya, reaksi-reaksi siklisasi pembentukan kolesterol dari skualen tersebut di atas dapat ditulis sebagai berikut:



Skualin Skualin epoksida



Lanosterol Kolesterol

SOAL-SOAL

1. Oksidasi sempurna 1 g lemak (triasilgliserol) dalam tubuh manusia dapat menghasilkan energi sebesar 9 kkal, sedangkan pengoksidasian sempurna 1 g karbohidrat dan protein menghasilkan energi rata-rata hanya 4 kkal. Jelaskan menurut pendapat anda mengapa energi yang dihasilkan oleh pengoksidasian sempurna lemak relatif lebih besar dibandingkan dengan karbohidrat dan protein!
2. Apa yang anda ketahui dengan reaksi β-oksidasi lemak? Tulislah tahap-tahap reaksi yang terjadi!
3. Buktikanlah bahwa reaksi total dari pengosidasian sempurna asam palmitat adalah sebagai berikut:

$$\text{Palmitat} + 7\ \text{FAD} + 7\ \text{NAD}^+ + 7\ \text{CoA} + 7\ H_2O \longrightarrow 8\ \text{asetil-CoA} + 7\ \text{FADH}_2 + 7\ \text{NADH} + 7\ H^+$$

   Berapa kkal energi yang dihasilkan pada proses β-oksidasi sempurna satu mol asam palmitat? Hitung pula effisiensi energi yang dihasilkannya bila diketahui energi bebas standar yang dihasilkan oleh asam palmitat dalam kalorimeter adalah 2.300 kkal!
4. Jelaskan bagaimana cara molekul-molekul asam lemak rantai panjang memasuki mitokondria!
5. Apa yang anda ketahui tentang keton-keton bodi? Jelaskan bagaimana cara terbentuknya dalam tubuh manusia!
6. Apa yang dimaksud dengan lipogenesis? Tulis tahap-tahap reaksi biosintesis biosintesis asam lemak dan triasilgliserol (lemak tubuh)!

BAB IV

REAKSI-REAKSI BIOKIMIA METABOLISME PROTEIN

Di samping karbohidrat dan lemak, zat makanan lainnya yang sangat penting bagi tubuh manusia, termasuk juga beberapa jenis hewan, adalah protein. Protein merupakan senyawa polimer yang tersusun dari unit-unit asam amino yang satu sama lainnya terikat dengan ikatan peptida atau amida.

Dalam tubuh zat ini berfungsi sebagai molekul pembentuk struktur sel, seperti membran sel, otot atau jaringan penghubung, rambut, kuku, dan kolagen. Di samping itu, zat ini juga berfungsi sebagai molekul pembentuk enzim, suatu zat yang mengkatalisatori segala macam reaksi biokimia dalam tubuh; pembentuk hormon, seperti hemoglobin; dan pembentuk gen, toksin, antibodi, dan sebagainya (Wirahadikusumah, 1977, hal.6). Fungsi protein sebagai bahan bakar sumber kalori tubuh relatif lebih sedikit dibandingkan dezat-zat makanan lainnya, seperti karbohidrat dan lemak.

Protein dapat diperoleh tubuh melalui dua macam sumber bahan makanan, yakni hewan dan tumbuh-tumbuhan. Protein yang diperoleh dari hewan sering disebut sebagai protein hewani dan yang diperoleh dari tumbuh-tumbuhan disebut sebagai protein nabati.

Protein makanan yang masuk ke dalam tubuh diproses melalui rangkaian-rangkaian reaksi biokimia, mulai dari reaksi hidrolisis dalam proses pencernaan sampai kepada reaksi-reaksi katabolisme dan anabolisme di dalam sel. Melalui pro-

ses pencernaan dihidrolisis menjadi molekul asam-asam amino. Molekul-molekul asam amino ini kemudian diserap oleh darah melalui usus halus untuk dibawa ke seluruh sel jaringan tubuh untuk selanjutnya diproses baik melalui katabolisme maupun anabolisme guna memenuhi seluruh kebutuhan aktifivitas tubuh.

Hidrolisis protein menghasilkan asam-asam amino. Para ahli Kimia Organik dan Biokimia dewasa ini menemukan bahwa hidrolisis protein menghasilkan 20 macam asam amino, 10 macam di antaranya adalah asam amino essensial dan 10 macam lainnya tergolong asam amino nonessensial. Asam amino essensial adalah asam-asam amino yang harus disuplai dari bahan makanan; dengan kata lain, asam-asam amino ini sangat diperlukan oleh tubuh tetapi tubuh sendiri tidak mampu mensintesisnya, karena itu harus didatangkan melalui bahan makanan. Ke sepuluh macam asam amino essensial tersebut adalah: Arginin, histidin, isoleusin, leusin, lisin, metionin, phenilalanin, threonin, triptophan, dan Valin. Sedangkan asam-asam amino nonessensial adalah asam amino yang tidak perlu disuplai melalui bahan makanan; dalam hal ini, tubuh dapat mensintesis sendiri bilamana asam-asam amino ini diperlukannya.

Pada dasarnya asam-asam amino yang diperoleh melalui zat makanan ini digunakan untuk membentuk protein tubuh, terutama pembentuk sel-sel otot, hemoglobin, karotin (pada kulit, kuku dan rambut), enzim, nukleoprotein, dan pengganti protein jaringan yang telah rusak atau terurai. Namun

sebahagian kecil asam-asam amino tersebut, baik yang ber - asal dari makanan maupun dari hasil penguraian protein tubuh, dipakai sebagai bahan bakar metabolik guna menghasilkan energi.

Sehubungan dengan hal tersebut di atas maka dalam bab ini akan dibahas tentang reaksi-reaksi biokimia katabolisme dan biosintesis asam-asam amino dan heme.

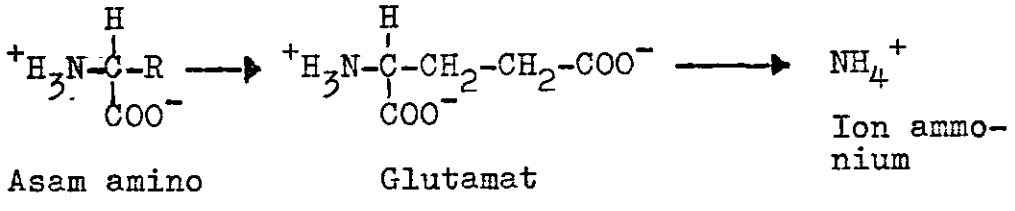
A. Reaksi-reaksi katabolisme asam amino.

Dalam jalur katabolisme protein, asam-asam amino pada umumnya dirobah menjadi urea, sedangkan kerangka karbonnya ditransformasikan kepada molekul-molekul asetil-CoA, aseto-asetil-CoA, piruvat, atau suatu intermediet siklus asam sitrat. Dalam hal ini, asam-asam lemak, keton-keton bodi, dan glukosa dapat dibentuk dari asam-asam amino. Reaksi - reaksi yang terjadi dalam proses katabolisme asam amino ini dapat dikemukakan sebagai berikut:

1. Reaksi pengubahan asam amino menjadi urea.

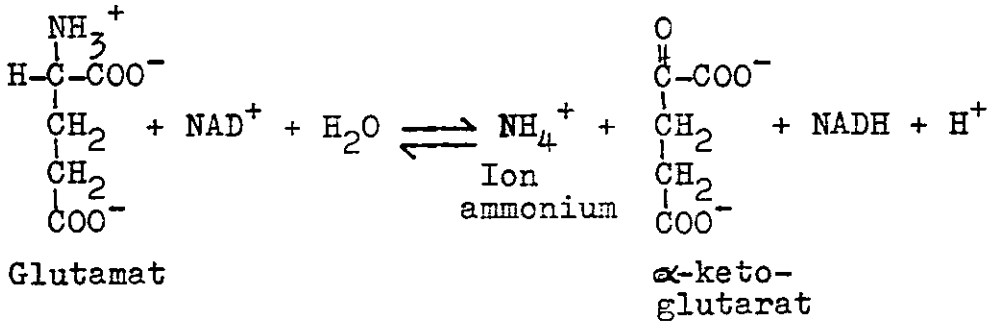
Proses perubahan asam amino menjadi urea mengalami beberapa tahap reaksi, yaitu:

a. Reaksi pengubahan asam amino menjadi ion ammonium.

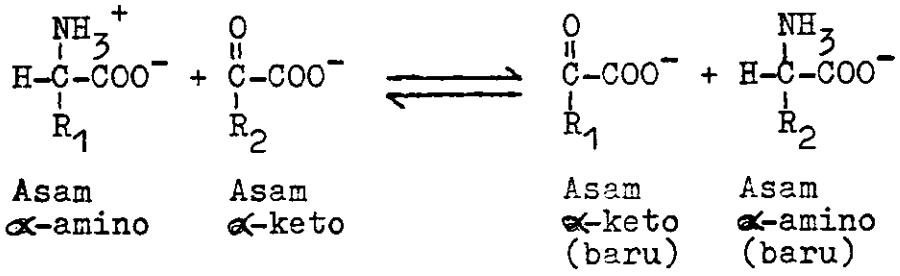


Pada reaksi ini, gugus α-amino dari berbagai macam asam amino ditransfer kepada α-ketoglutarat memben-

tuk glutamat, yang selanjutnya dideaminasi secara oksidatif untuk menghasilkan ion ammonium, NH_4^+. Reaksinya adalah:



Reaksi-reaksi tersebut di atas tergolong kepada reaksi transaminasi (pemindahan gugus amino) dan deaminasi (pengeluaran gugus amino). Reaksi transaminasi dikatalisatori oleh enzim transaminase. Enzim ini mengkatalisatori pemindahan gugus a-amino dari asam a-amino kepada asam a-keto. Enzim-enzim yang mengkatalisatori reaksi pemindahan gugus amino ini disebut juga sebagai aminotransferase. Secara umum, reaksinya ditulis:



Enzim transaminase yang paling penting hal ini adalah enzim glutamat transferase, suatu enzim yang mengkatalisatori reaksi pemindahan suatu gugus amino kepada molekul α-ketoglutarat. Reaksinya secara sederhana dapat di-

tulis sebagai berikut:

Asam α-amino + α-ketoglutarat $\rightleftharpoons$ asam α-keto + glutamat

Di samping itu, enzim alanin transferase juga merupakan enzim yang penting karena enzim ini bekerja memindahkan gugus amino kepada piruvat dalam tubuh hewan menyusui. Reaksinya ditulis sebagai berikut:

Asam α-amino + piruvat $\rightleftharpoons$ asam α-keto + alanin

Alanin yang terbentuk dari reaksi ini dapat mentransfer gugus aminonya kepada a-ketoglutarat untuk membentuk glutamat. Jadi, kedua enzim ini dapat menyalurkan gugus a-amino dari sejumlah asam amino kepada molekul glutamat, yang selanjutnya akan dapat menghasilkan NH_4^+ menurut reaksi deaminasi oksidatif tersebut di atas.

Reaksi deaminasi oksidatif glutamat menghasilkan α-ketoglutarat dan ion ammonium (NH_4^+) tersebut di atas dikatalisatori oleh enzim glutamat dehidrogenase. Secara total, reaksi-reaksi yang dikatalisatori oleh enzim transaminase dan glutamat dehidrogenase yang dikemukakan di atas dapat ditulis sebagai berikut:

Asam α-amino + NAD^+ + H_2O $\rightleftharpoons$ asam α-keto + NH_4^+ + NADH + H^+

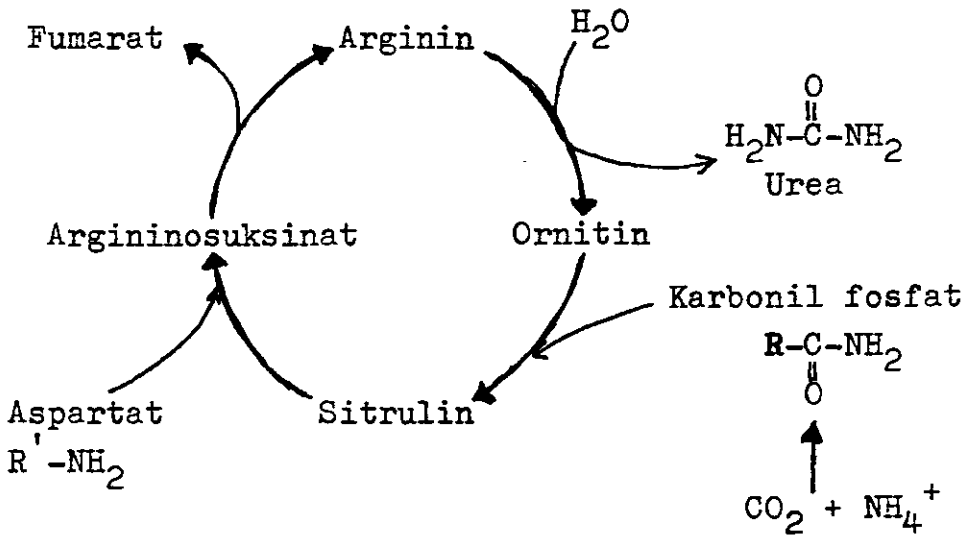
Ion ammonium, NH_4^+, yang terbentuk dalam reaksi ini selanjutnya dirobah menjadi urea di dalam siklus urea.

b. Reaksi pengubahan ion ammonium menjadi urea.

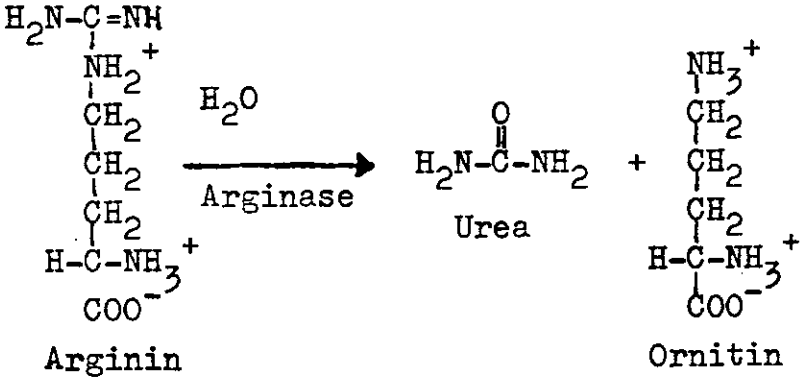
Ion-ion ammonium, NH_4^+, yang terbentuk dari hasil kakatabolisme (penguraian) asam-asam amino digunakan untuk biosinteis senyawa-senyawa nitrogen. Pada kebanyakan hewan vertebrata, ion ammonium, NH_4^+ yang berlebihan akan dirobah menjadi urea dan kemudian dikeluarkan dari tubuh melalui urin. Pada burung dan hewan melata (reptil), NH_4^+ dirobah menjadi asam urat (uric acid) dan kemudian dikeluarkan.

Pada hewan vertebrata, urea disintesis melalui siklus urea, suatu rangkaian reaksi yang merupakan siklus dan ditemukan pertama kali oleh Hans Krebs dan Kurt Henseleit pada tahun 1932, lima tahun sebelum penemuan siklus asam sitrat. Siklus urea, yang juga sering disebut sebagai siklus ornitin, merupakan jalur metabolik siklis yang pertama ditemukan. Salah satu dari atom nitrogen yang terdapat dalam molekul urea disintesis dari ammonia, sedangkan nitrogen lainnya berasal dari aspartat. Atom C dari urea berasal dari CO_2. Ornitin merupakan molekul pembawa atom karbon dan nitrogen dalam siklus urea.

Secara skematis, siklus urea dapat dikemukakan sebagai berikut:

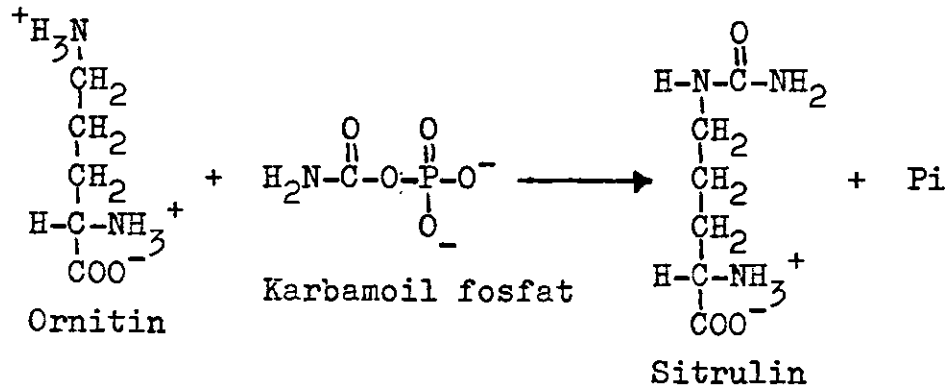


Dari silus urea di atas terlihat bahwa zat intermediet dari urea adalah arginin, yang kemudian terhidrolisis menjadi urea dan ornitin oleh enzim arginase. Reaksinya dapat ditulis sebagai berikut:

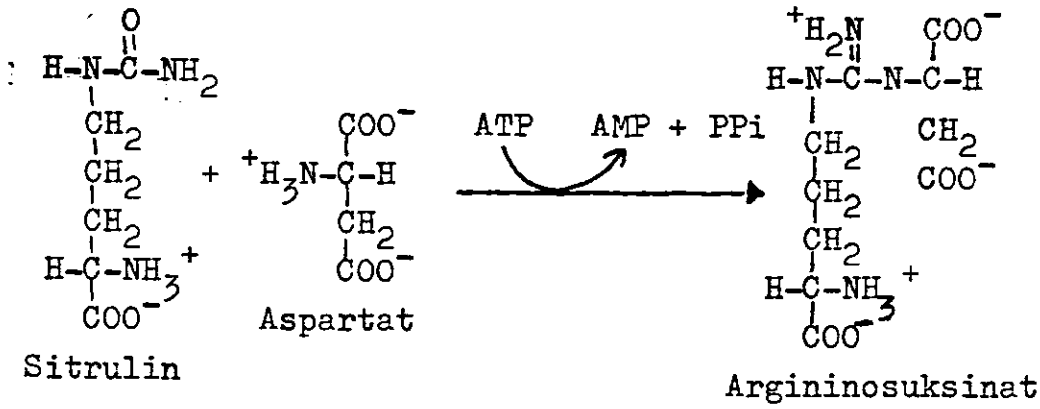


Reaksi-reaksi lain dari siklus urea adalah proses sintesis arginin dari ornitin. Reaksi-reaksi ini terdiri dari beberapa tahap reaksi. Pertama, reaksi pemindahan gugus karbonil kepada ornitin untuk membentuk sitrulin, suatu reaksi yang dikatalisatori oleh enzim ornitin transkarbamoilase. Karbamoil donor da-

lam reaksi ini adalah karbamoil fosfat, suatu molekul yang mempunyai kemampuan transfer yang tinggi karena ikatan anhidridanya. Reaksinya adalah sebagai berikut:

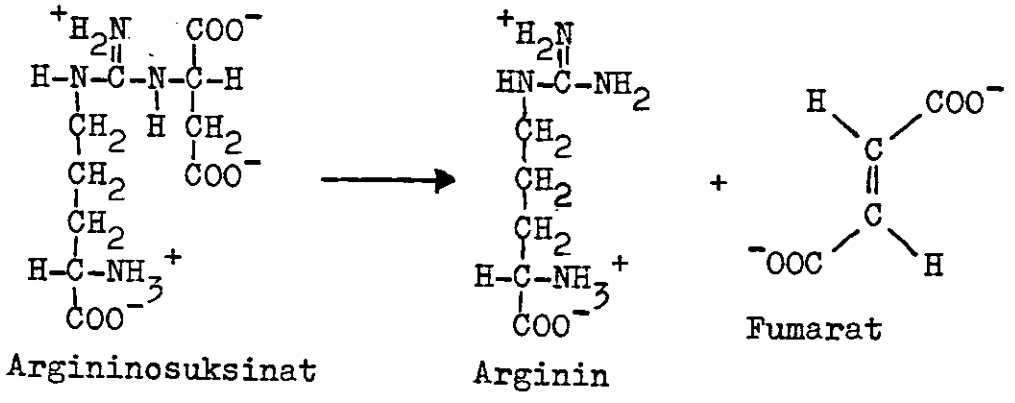


Reaksi selanjutnya adalah kondensasi sitrulin dan aspartat membentuk argininosuksinat. Reaksi sintesis argininosuksinat ini berlangsung dengan bantuan penguraian ATP menjadi AMP dan pirofosfat, menurut reaksi sebagai berikut:

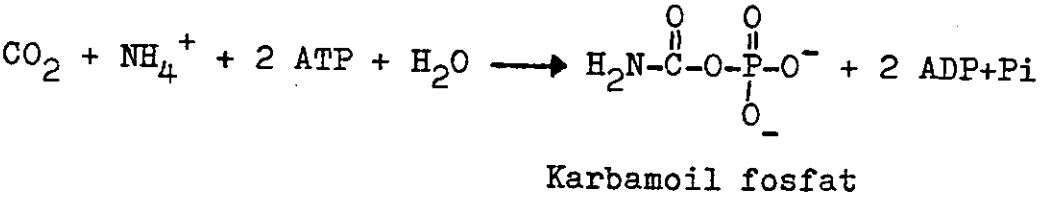


Terakhir, reaksi penguraian argininosuksinat menjadi arginin dan fumarat oleh enzim argininosuksinase. Kerangka karbon aspartat dalam reaksi ini terpelihara dengan baik dan gugus aminonya ditransfer untuk mem-

bentuk arginin. Reaksinya dapat ditulis sebagai berikut:



Karbamoil fosfat itu sendiri disintesis dari NH_4^+, CO_2, ATP, dan H_2O dalam suatu reaksi yang kompleks, yang dikatalisatori oleh enzim karbamoil fosfat sintetase, menurut reaksi sebagai berikut:



Pemakaian dua molekul ATP pada reaksi di atas menyebabkan reaksi berlangsung tidak setimbang.

Secara total, reaksi sintesis urea melalui siklus urea (siklus ornitin) dapat ditulis sebagai berikut:

$$CO_2 + NH_4^+ + 3\ ATP + Aspartat + 2\ H_2O \longrightarrow$$
$$urea + 2ADP + 2\ Pi + AMP + PPi + fumarat$$

Sintesis fumarat melalui siklus urea ini sangatlah penting karena zat ini akan menghubungkan antara siklus urea dengan siklus asam sitrat. Dalam hal ini,

fumarat dapat terhidratasi menjadi malat dan selanjutnya akan teroksidasi menjadi oksaloasetat. Zat ini merupakan intermediet kunci dalam proses katabolisme karena alasan-alasan berikut: (1) oksaloasetat dapat ditransaminasi menjadi aspartat; (2) zat ini dapat dirobah menjadi glukosa melalui jalur reaksi glukoneogenesis; dan (3) zat ini dapat berkondensasi dengan asetil-CoA untuk membentuk sitrat.

2. Reaksi pengubahan kerangka karbon asam-asam amino.

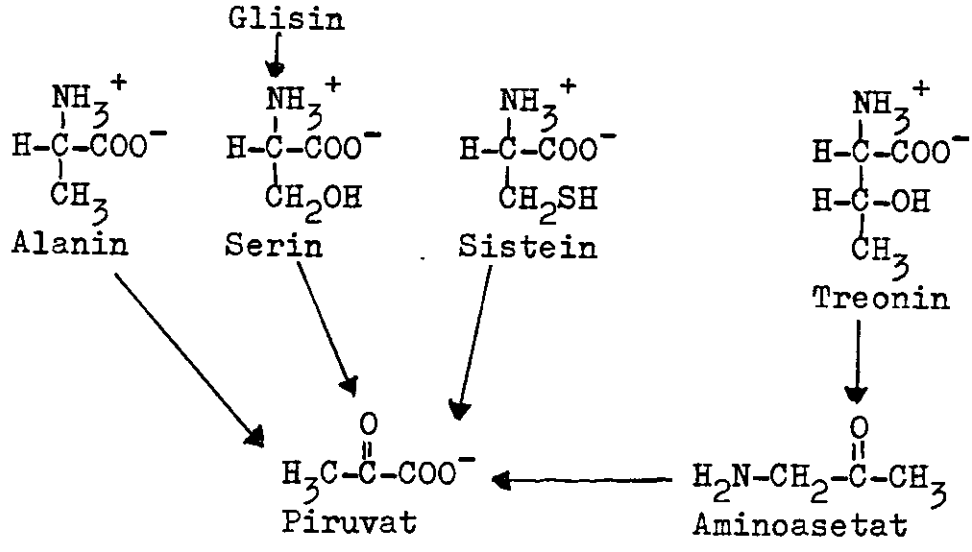
Di atas telah dibahas serangkaian reaksi pengubahan gugus a-amino dalam rangka menghasilkan urea. Pada bahagian ini akan dibicarakan pengubahan kerangka karbon dari berbagai macam asam amino dalam membentuk tujuh macam molekul, yakni piruvat, asetil-CoA, asetoasetil-CoA, a-ketoglutarat, suksinil-CoA, fumarat, dan oksaloasetat.

Asam-asam amino yang didegradasi menjadi asetil-CoA atau asetoasetil-CoA disebut sebagai asam amino ketogenik karena zat ini dapat menghasilkan keton bodi. Selain itu, asam-asam amino yang dapat didegradasi menghasilkan piruvat, a-ketoglutarat, suksinil-CoA, fumarat , dan oksaloasetat diistilahkan dengan asam amino glukogenit. Dari dua puluh macam asam amino, hanya leusin yang secara murni tergolong kepada asam amino ketogenik. Isoleusin, lisin, penilalanin, triptopan, dan tirosin bersifat ketogenik dan glukogenik. Beberapa atom karbonnya

muncul di dalam molekul asetil-CoA atau asetoasetil-CoA, sedangkan yang lainnya muncul dalam zat-zat pembentuk molekul glukosa. Empat belas asam amino lainnya secara murni bersifat glukogenik.

a. Kelompok asam amino C_3: alanin, serin, dan sistein dirobah menjadi piruvat.

Piruvat adalah zat yang dihasilkan dari perubahan asam-asam amino C_3: alanin, serin, dan sistein. Secara skematis, reaksi pengubahannya dapat ditulis sebagai berikut:



Reaksi transaminasi dari alanin secara langsung akan menghasilkan piruvat, menurut rekasi:

$$\text{Alanin} + \alpha\text{-ketoglutarat} \rightleftharpoons \text{piruvat} + \text{glutamat}$$

Seperti dikemukakan pada bahagian terdahulu, glutamat selanjutnya dapat dideaminasi secara oksidatif sehingga menghasilkan NH_4^+ dan α-ketoglutarat. Total reaksi

pengubahan alanin menjadi piruvat ini adalah:

$$\text{Alanin} + NAD^+ \longrightarrow \text{piruvat} + NH_4^+ + NADH + H^+$$

Reaksi sederhana lainnya dalam degradasi asam amino ini adalah reaksi deaminasi serin menjadi piruvat oleh enzim serin dehidratase.

$$\text{Serina} \longrightarrow \text{piruvat} + NH_4^+$$

Sistein dapat dirobah menjadi piruvat melalui beberapa jalur reaksi dimana atom sulfurnya keluar dalam bentuk H_2S, SO_3^{2-}, atau SCN^-.

Atom-atom karbon dari dua asam amino lainnya , glisin dan treonin, juga dapat dirobah menjadi piruvat. Glisin dapat dirobah menjadi serin melalui reaksi addisi enzimatik gugus hidroksimetil. Treonin dapat dirobah menjadi piruvat melalui reaksi pembentukan aminoaseton.

b. Asam-asam amino dengan kerangka C_4: aspartat dan asparagin dapat dirobah menjadi oksaloasetat.

Aspartat, suatu asam amino dengan kerangkan C_4, secara langsung dapat dirobah menjadi oksaloasetat , suatu zat intermediet siklus asam sitrat, menurut reaksi sebagai berikut:

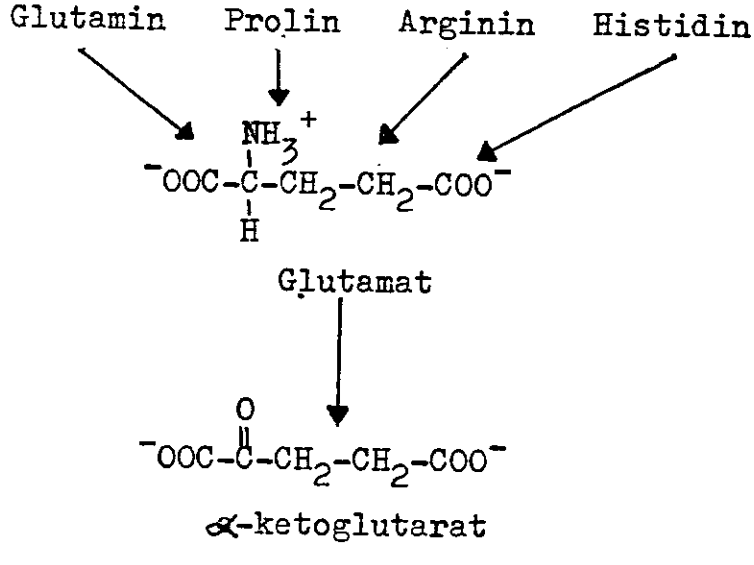
$$\text{Aspartat} + \text{a-ketoglutarat} \rightleftharpoons \text{oksaloasetat} + \text{glutamat}$$

Asparagin dihidrolisis menjadi NH_4^+ dan aspartat oleh enzim asparaginase, yang selanjutnya ditransaminasi.

Selain itu, aspartat juga dapat dirobah menjadi fumarat melalui siklus urea.

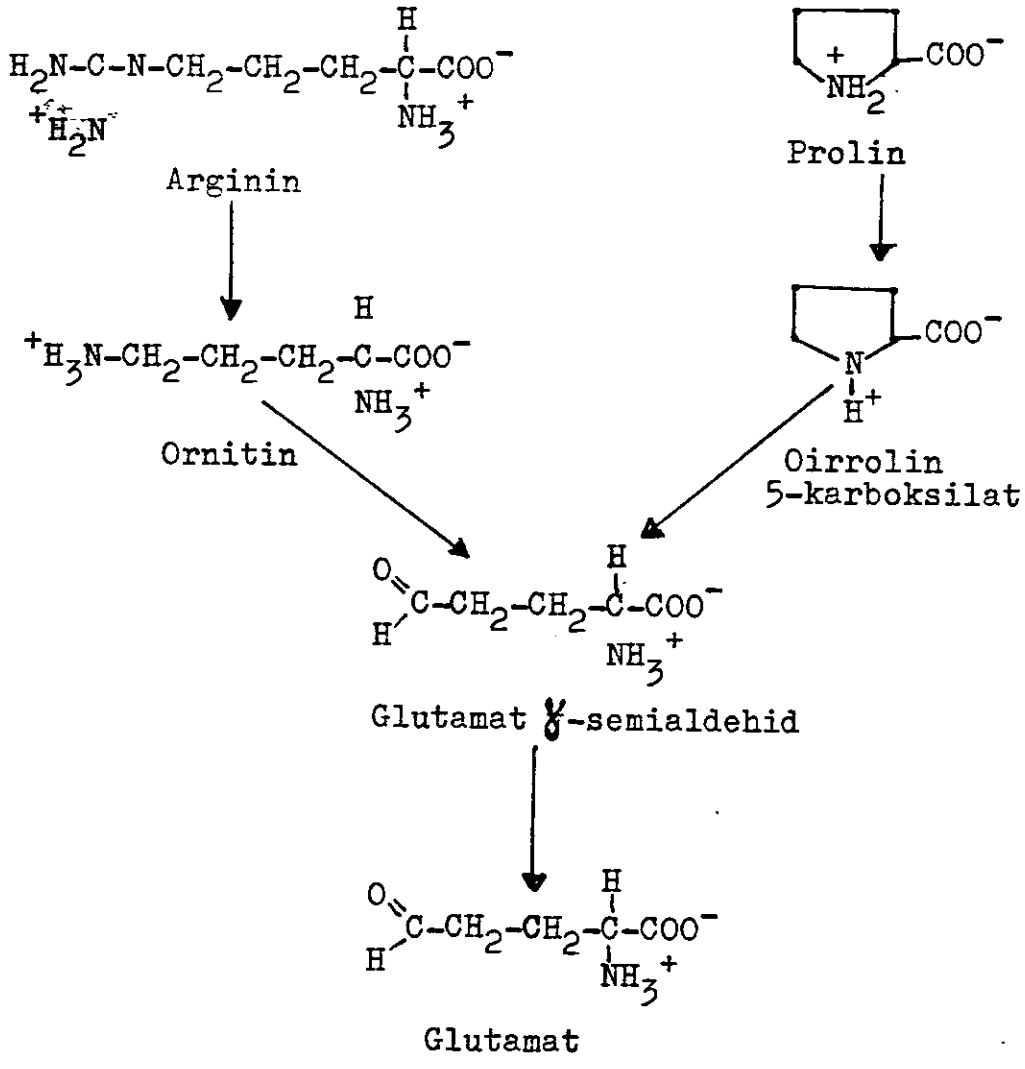
c. Beberapa asam amino dengan kerangka C_5 dirobah menjadi α-ketoglutarat melalui glutamat.

Kerangka karbon dari asam-asam amino lima karbon akan dapat memasuki siklus asam sitrat melalui pembentukan α-ketoglutarat. Asam-asam ini pertama sekali dirobah menjadi glutamat dan kemudian dideaminasi secara oksidatif oleh enzim glutamat dehidrogenase untuk menghasilkan α-ketoglutarat. Secara skematis, reaksinya dapat ditulis sebagai berikut:

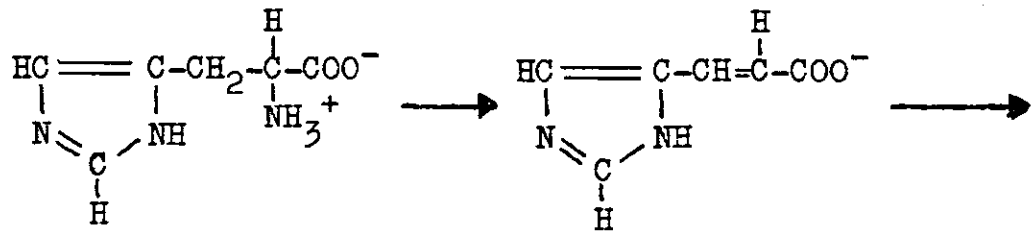


Pada reaksi ini, glutamin dihidrolisis menjadi glutamat dan NH_4^+ oleh enzim glutaminase. Prolin dan arginin dirobah menjadi glutamat γ-semialdehid, yang selanjutnya dioksidasi menjadi glutamat.

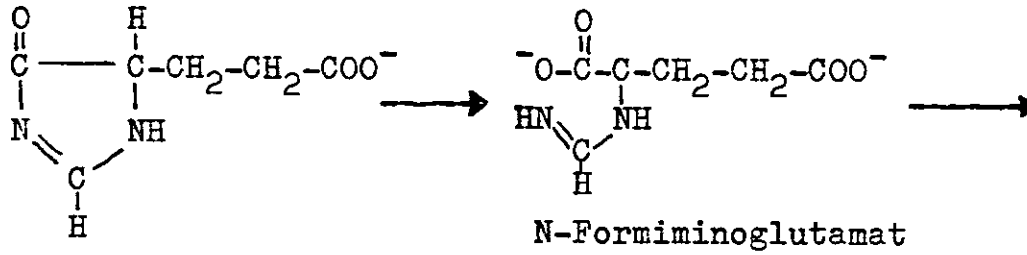
Reaksi-reaksinya dapat ditulis sebagai berikut:



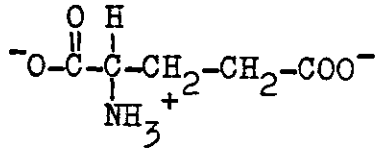
Histidin dirobah menjadi 4-imidazolon 5-propionat. Ikatan amida dalan cincin intermediet ini dihidrolisis menjadi N-formiminoglutamat, yang kemudian dirobah menjadi glutamat melalui pemindahan gugus formiminonya kepada tetrahidrofolat, suatu zat pembawa unit satu-karbon (C_1). Reaksi-reaksinya dapat ditulis sebagai berikut:



Histidin Urokanat



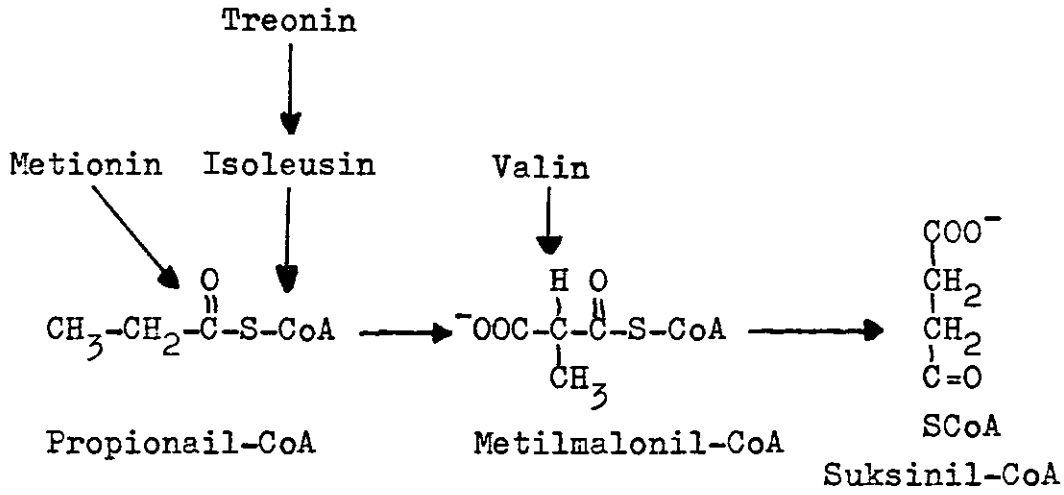
4-Imidazolon 5-propionat N-Formiminoglutamat



Glutamat

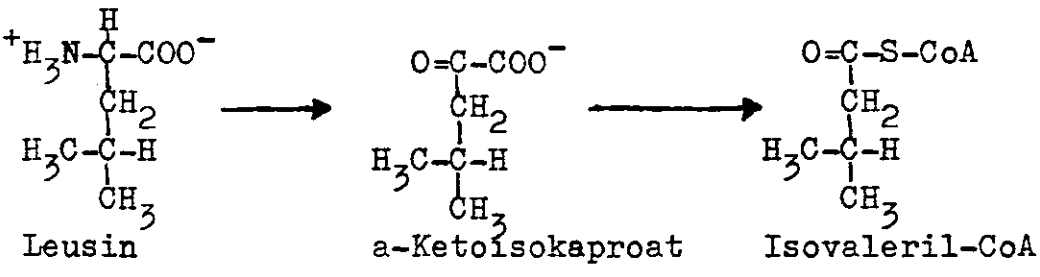
d. Metionin, isoleusin, treonin, dan valin dirobah menjadi suksinil-CoA.

Suksinil-CoA merupakan molekul titik temu dari reaksi empat macam asam amino: metionin, isoleusin , treonin, dan valin. Sebagai zat intermediet dari reaksi penguraian ke empat macam asam amino ini adalah metilmalonil-CoA. Reaksi-reaksinya dapat ditulis sebagai berikut:

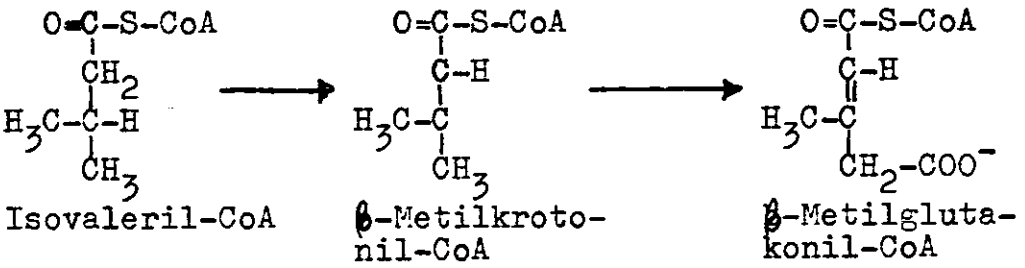


e. Leusin didegradasi membentuk asetil-CoA dan asetoasetil-CoA.

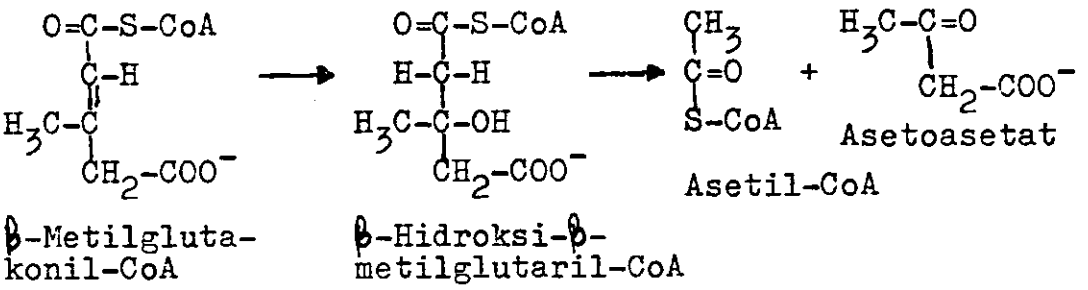
Seperti telah disebutkan sebelumnya, leusin adalah satu-satunya asam amino yang murni bersifat ketogenik. Zat ini didegradasi melalui reaksi-reaksi yang telah terjadi dalam proses degradasi asam lemak dan siklus asam sitrat. Pertama sekali, leusin ditransaminasi menjadi senyawa asam a-keto, yang dalam hal ini adalah asam a-ketoisokaproat. Asam a-keto ini kemudian didekarboksilasi secara oksidatif membentuk isovaleril-CoA. Reaksi ini mirip dengan reaksi dekarboksilasi oksidatif piruvat menjadi asetil-CoA dan juga a-ketoglutarat menjadi suksinil-CoA. Reaksinya adalah sebagai berikut:



Isovaleril-CoA selanjutnya didehidrogenasi menjadi β-metilkrotonil-CoA. Reaksi pengoksidasian ini dikatalisatori oleh enzim isovaleril-CoA dehidrogenase, dimana zat penangkap hidrogennya adalah FAD, mirip dengan reaksi pengoksidasian asam lemak yang dikatalisatori oleh enzim asil-CoA dehidrogenase. b-Metilglutakonil-CoA terbentuk melalui reaksi karboksilasi b-metilkrotonil-CoA dengan bantuan ATP. Reaksinya ditulis sebagai berikut:

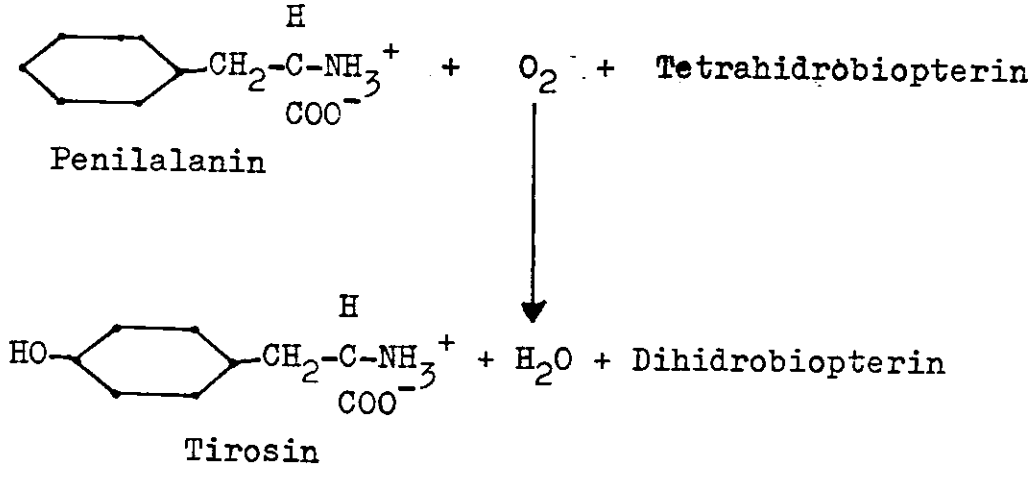


β-Metilglutakonil-CoA kemudian dihidratasi membentuk β-hidroksi-β-metilglutaril-CoA, yang dapat terurai menjadi asetil-CoA dan asetoasetat. Reaksinya dapat ditulis sebagai berikut:

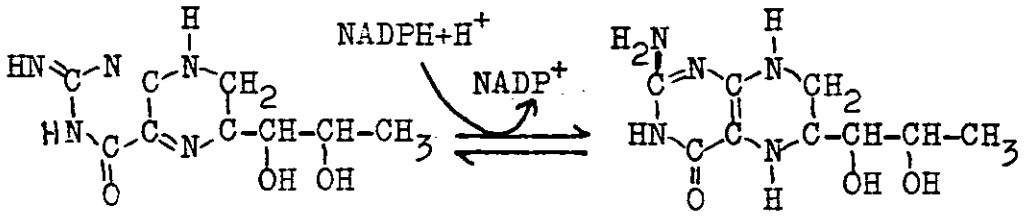


f. Penilalanin dan tirosin didegradasi menjadi asetoasetat dan fumarat.

Jalur reaksi degradasi penilalanin dan tirosin merupakan suatu hal yang sangat menarek. Dalam rangkaian reaksinya terlihat bagaimana molekul oksigen digunakan untuk memutuskan suatu cincin aromatis. Tahap pertama dari reaksinya adalah hidroksilasi penilalanin menjadi tirosin melalui suatu reaksi yang dikatalisatori oleh enzim penilalanin hidroksilase. Enzim ini disebut juga sebagai monooksigenase karena satu atom dari O_2 terdapat pada produk reaksinya dan satu lagi terdapat dalam molekul H_2O. Secara skematis, reaksinya ditulis sebagai berikut:



Sebagai reduktan dalam reaksi ini adalah tetrahidrobiopterin, suatu molekul pembawa elektron dengan bentuk teroksidasinya adalah dihidrobiopterin. Reaksinya adalah sebagai berikut:



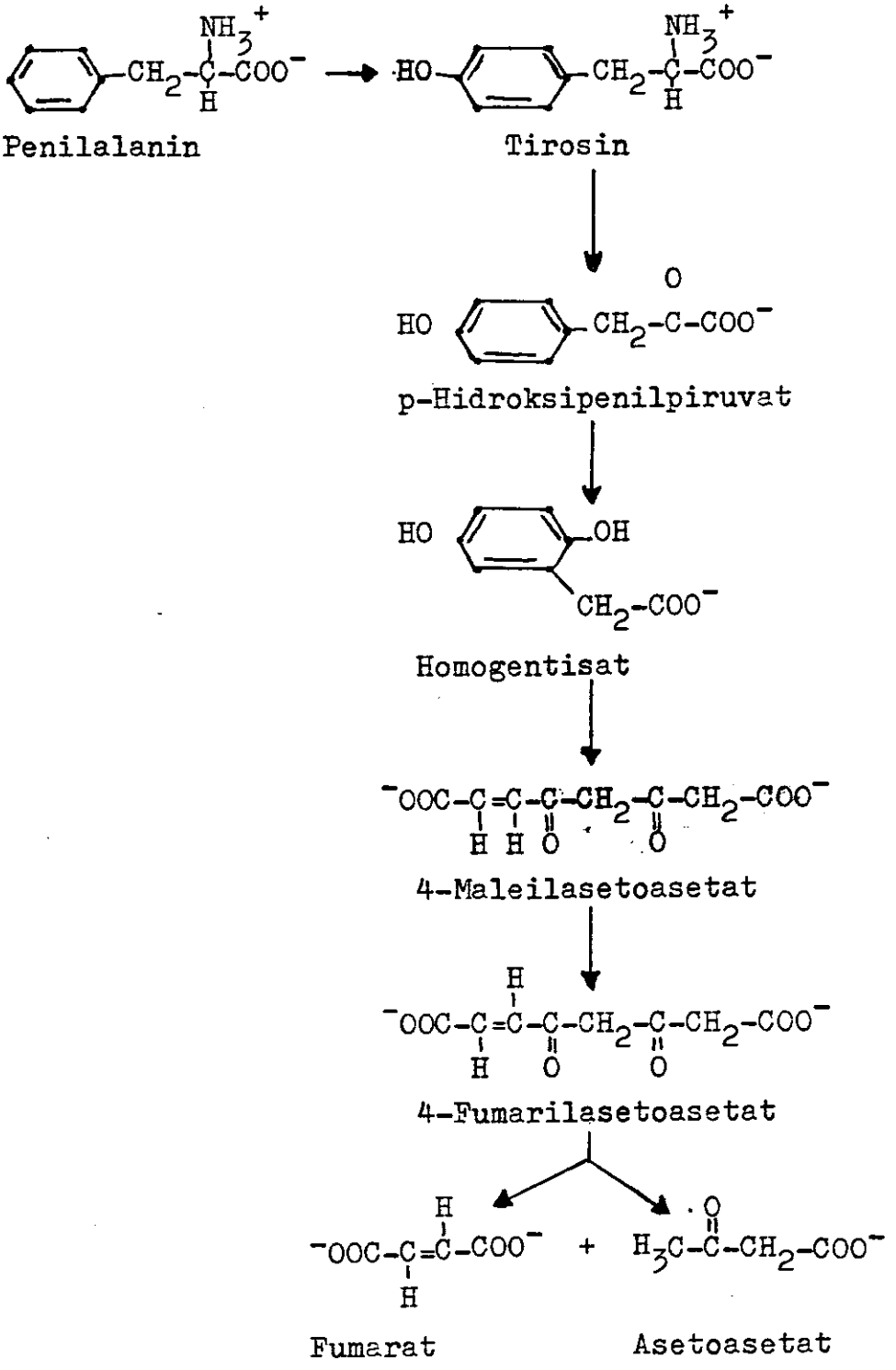
Dihidrobiopterin (bentuk teroksidasi) — Tetrahidrobiopterin (bentuk tereduksi)

NADPH mereduksi dihidrobiopterin untuk menghasilkan tetrahidrobiopterin, suatu reaksi yang dikatalisatori oleh enzim dihidrobiopterin reduktase. Secara total, reaksi yang dikatalisatori oleh enzim penilalanin hidroksilase dan dihidrobiopterin reduktase adalah sebagai berikut:

$$\text{Penilalanin} + O_2 + \text{NADPH} + H^+ \longrightarrow \text{Tirosin} + \text{NADP}^+ + H_2O$$

Tahap selanjutnya dari reaksi ini adalah transaminasi tirosin menjadi p-hidroksipenilpiruvat. Asam a-keto ini kemudian bereaksi dengan O_2 membentuk homogentisat. Enzim yang mengkatalisatori reaksi kompleks ini, yakni p-hidroksipenilpiruvat hidroksilase, disebut sebagai dioksigenase karena ke dua atom O_2 bergabung dengan produk. Cincin aromatik dari homogentisat kemudian diputuskan oleh O_2 dengan menghasilkan 4-maleilasetoasetat. Reaksi ini dikatalisatori oleh enzim homogentisat oksidase, suatu enzim dioksigenase lainnya. Hampir semua pemutusan cincin aromatis dalam sistem biologis dikatalisatori oleh enzim dioksigenase. Senyawa maleilasetoasetat kemudian ber-

isomerisasi dengan 4-fumarilasetoasetat, yang akhirnya terhidrolisis membentuk fumarat dan asetoasetat. Urutan rekasinya dapat ditulis sebagai berikut:



B. Reaksi-reaksi biosintesis asam-asam amino.

Pada bahagian ini akan dibahas biosintesis beberapa asam amino dan molekul yang terbentuk dari asam amino, yakni meliputi: reaksi penggabungan ion ammonium, NH_4^+, ke dalam asam-asam amino membentuk glutamat dan glutamin; sintesis asam-asam amino melalui siklus asam sitrat dan intermediet metabolik lainnya; sintesis glutamin dan prolin dari glutamat; sintesis serin dari 3-fosfogliserat; sintesis sistein dari serin dan homosistein; sintesis asam-asam amino aromatis; sintesis histidin dari ATP (adenosin trifosfat) dan PRPP (phosphoribosylpyrophosphate).

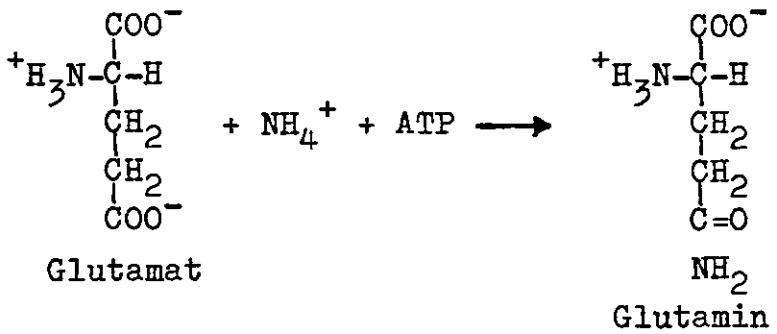
1. Reaksi penggabungan NH_4 ke dalam asam amino.

Ion ammonium, NH_4^+, dapat berasimilasi ke dalam asam-asam amino melalui pembentukan glutamat dan glutamin. Gugus a-amino dari kebanyakan asam amino berasal dari gugus a-amino asam glutamat melalui proses trans - aminasi. Glutamin, suatu zat donor nitrogen lainnya, menyumbangkan rantai nitrogennya dalam proses biosintesis berbagai macam senyawa yang penting.

Glutamat disintesis dari NH_4^+ dan a-ketoglutarat , suatu intermediet siklus asam sitrat, melalui aktivitas enzim glutamat dehidrogenase. Pada reaksi biosintesis ini, NADPH bertindak sebagai reduktan dan NAD^+ bersifat sebagai reduktan.

$$NH_4^+ + \text{a-ketoglutarat} + NADPH + H^+ \rightleftharpoons \text{L-glutamat} + NADP^+ + H_2O$$

Ion ammonium, NH_4^+, juga dapat bergabung dengan glutamat melalui aksi enzim glutamat sintetase. Reaksi amidasi ini berlangsung dengan bantuan hidrolisis ATP. Reaksinya dapat ditulis sebagai berikut:

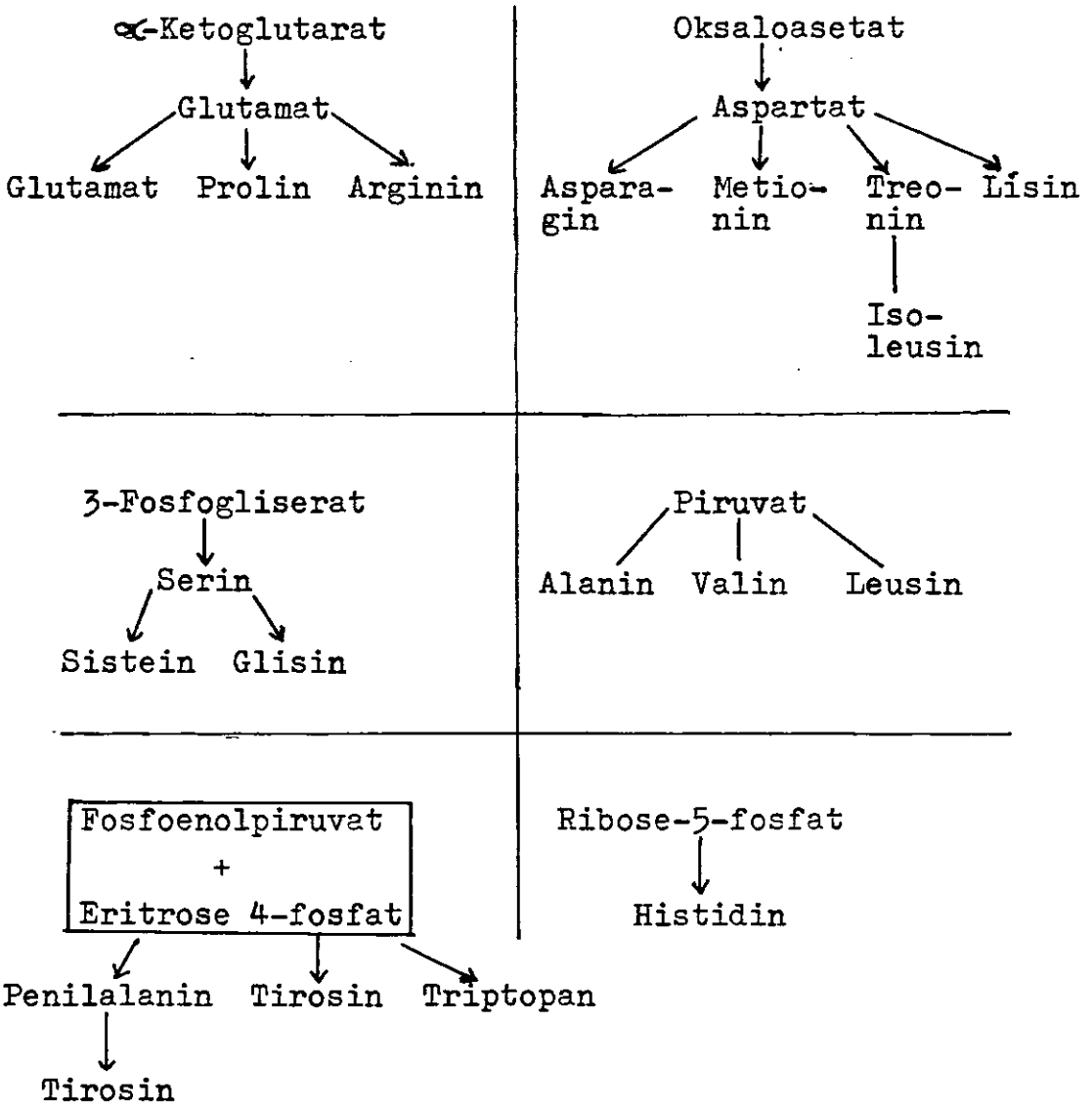


2. Biosintesis asam-asam amino melalui siklus asam sitrat dan intermediet metabolik lainnya.

Bakteri, seperti E.coli, dapat mensintesis ke sepuluh macam asam amino, sedangkan manusia hanya dapat mensintesis sepuluh macam saja. Karena itu 10 macam asam amino harus tersedia dalam bahan makanan (asam-asam amino essensial) dan 10 macam lagi dapat disintesis oleh tubuh (nonessensial). Sebagai contoh, arginin disintesis melalui siklus urea untuk memenuhi kebutuhan tubuh orang dewasa, sedangkan hal ini tidak terjadi pada anak - anak yang sedang tumbuh.

Kekurangan satu macam asam amino akan dapat menghasilkan tingkat kesetimbangan nitrogen tubuh yang negatif. Dalam kondisi ini, lebih banyak protein yang didegradasi dari pada disintesis, dan juga lebih banyak nitrogen yang dikeluarkan dari pada yang dimanfaatkan.

Jalur-jalur reaksi biosintesis asam-asam amino ada bermacam-macam. Akan tetapi biosintesis asam-asam amino ini mempunyai gambaran yang umum, yaitu: kerangka kar - bonnya berasal dari proses glikolisis atau intermediet siklus asam sitrat. Secara sederhana, reaksi biosintesis asam amino ini dapat dilukiskan dalam 6 kelompok reaksi sebagai berikut:



Asam-asam amino nonessensial disintesis melalui reaksi-reaksi yang cukup sederhana dibandingkan dengan jalur-jalur reaksi pembentukan asam-asam amino essensial. Sebagai contoh, asam amino nonessensial, alanin dan aspartat, disintesis hanya dalam satu reaksi dari piruvat dan oksaloasetat. Reaksinya ditulis sebagai berikut:

$$\text{Piruvat} + \text{glutamat} \rightleftharpoons \text{alanin} + \text{a-ketoglutarat}$$

$$\text{Oksaloasetat} + \text{glutamat} \rightleftharpoons \text{aspartat} + \text{a-ketoglutarat}$$

Asparagin dapat disintesis melalui reaksi amidasi aspartat. Reaksinya adalah:

$$\text{Aspartat} + NH_4^+ + \text{ATP} \longrightarrow \text{asparagin} + \text{AMP} + \text{PPi} + H^+$$

Pada hewan menyusui, sebagai donor nitrogen dalam sintesis asparagin adalah glutamin.

Reaksi lain dari biosintesis asam amino nonessensial adalah hidroksilasi penilalanin menjadi tirosin, suatu reaksi yang terjadi di dalam tubuh hewan menyusui. Reaksinya ditulis sebagai berikut:

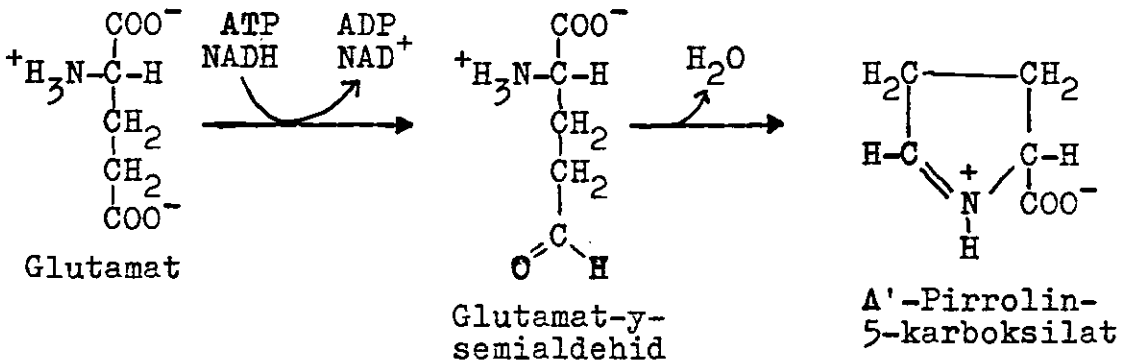
$$\text{Penilalanin} + O_2 + \text{NADPH} + H^+ \longrightarrow \text{Tirosin} + NADP^+ + H_2O$$

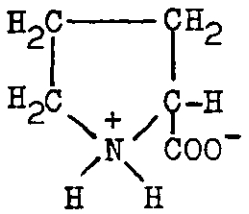
Reaksi ini dikatalisatori oleh enzim penilalanin hidroksilase.

3. Reaksi biosintesis glutamin dan prolin dari glutamat.

Glutamat merupakan zat pembentuk asam-asam amino lainya seperti glutamin dan prolin. Reaksi pengubahan glutamat menjadi glutamin telah dibicarakan dalam uraian sebelum ini (hal.101). Reaksi pengubahan glutamat

menjadi prolin, suatu asam amino nonessensial, berlangsung melalui beberapa tahap reaksi. Pertama, gugus y-karbonil dari glutamat bereaksi dengan ATP membentuk suatu senyawa asil fosfat. Anhidrida campuran ini kemudian direduksi oleh NADPH menjadi suatu senyawa aldehid, dalam hal ini glutamat-y-semialdehid. Glutamat-y-semialdehid ini kemudian membentuk siklis dengan membebaskan molekul H_2O dan menghasilkan Δ'-pirrolin-5-karboksilat, yang selanjutnya direduksi oleh NADPH membentuk prolin. Reaksi-reaksinya dapat ditulis sebagai berikut:



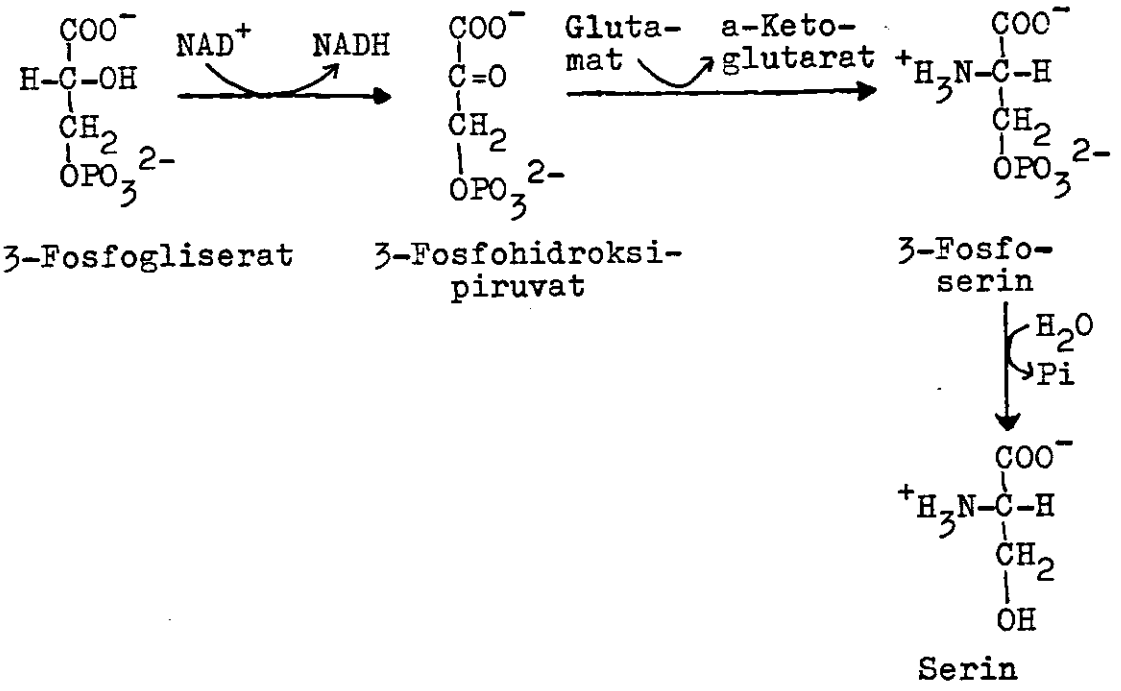


Prolin

4. Reaksi biosintesis serin dari 3-fosfogliserat.

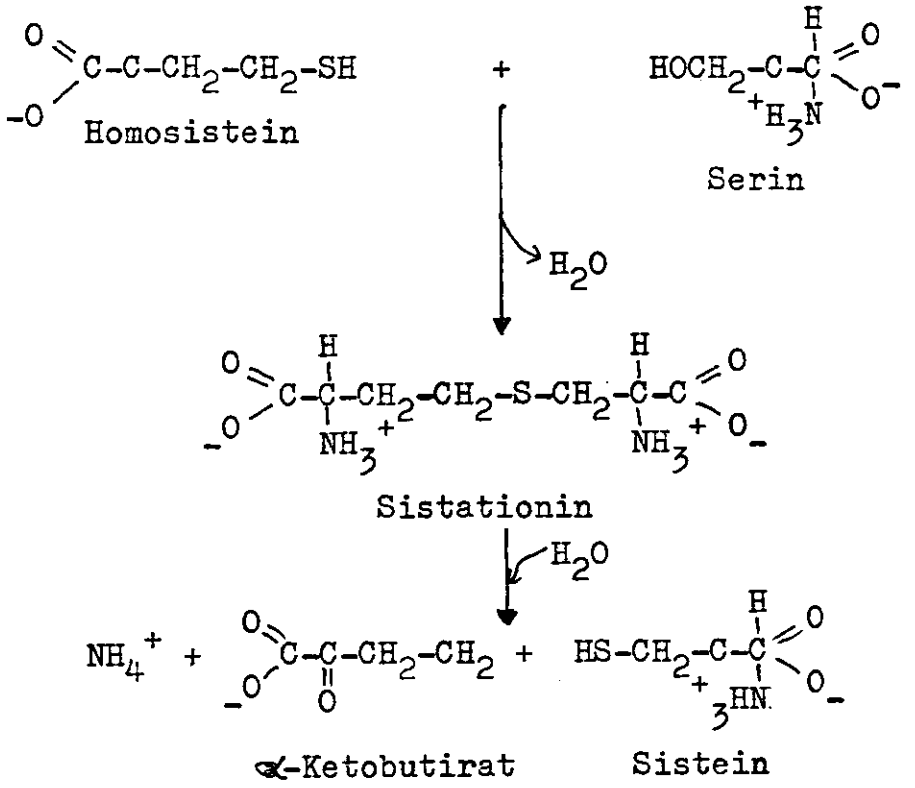
Serin dapat disintesis dari 3-fosfogliserat, suatu zat intermediet dalam proses glikolisis. Tahap awal dari

reaksinya adalah pengoksidasian 3-fosfogliserat memebentuk 3-fosfohidroksipiruvat. Selanjutnya, asam a-keto ini ditransaminasi menjadi 3-fosfogliserat, yang kemudian dihidrolisis menjadi serin. Reaksi-reaksinya dapat ditulis sebagai berikut:



5. Reaksi biosintesis sistein dari serin dan homosistein.

Homosistein adalah zat intermediet dalam sintesis sistein. Serin dan homosistein dapat bergabung membentuk sistationin. Reaksi ini dikatalisatori oleh sistationin sintetase. Sistationin selanjutnya dideaminasi dan diuraikan menjadi sistein dan α-ketobutirat. Reaknya secara berurutan dapat ditulis sebagai berikut;



Secara sederhana reaksi di atas dapat ditulis sebagai berikut:

Homosistein + serin ⟶ sistein + α-ketobutirat

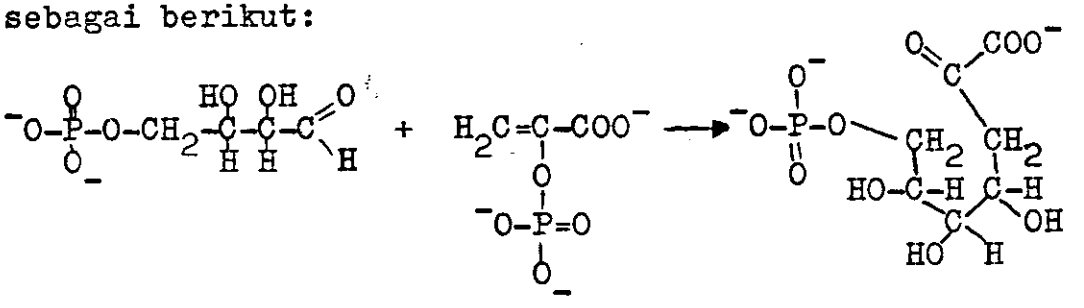
Dalam reaksi ini, ataom S dari sistein berasal dari molekul homosistein, sedangkan kerangka karbonnya berasal dari serin.

6. Reaksi biosintesis asam-asam amino aromatis.

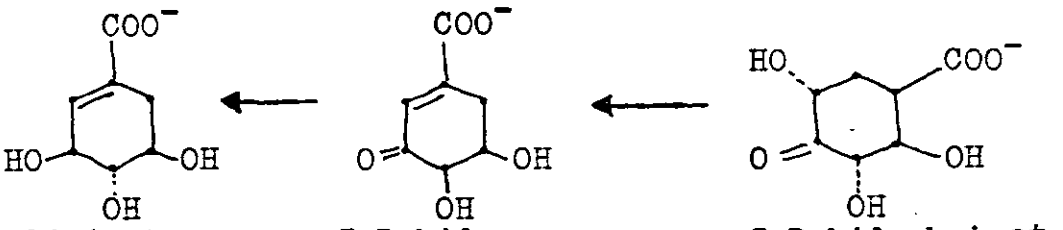
Dari 20 macam asam amino yang telah diketahui, tiga macam di antaranya, penilalanin, tirosin, dan triptopan, mempunyai struktur molekul aromatis. Senyawa-senyawa ini tergolong kepada asam amino essensial; tubuh tidak mampu mensintesisnya sendiri. Asam-asam amino ini disintesis oleh bakteri E.coli melalui beberapa tahap

reaksi.

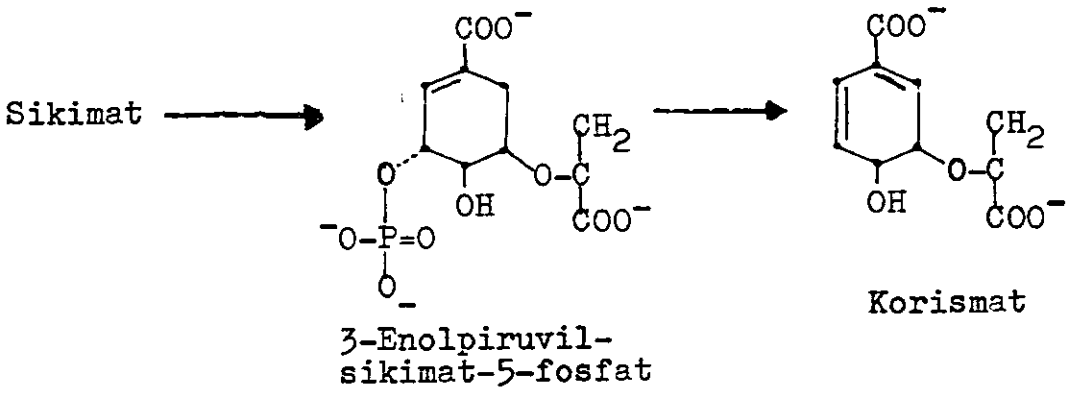
Tahap awal dari reaksi biosintesis asam-asam amino aromatis ini adalah reaksi kondensasi fosfoenolpiruvat (suatu zat intermediet glikolisis) dengan eritrosa-4-fosfat. Molekul dengan rantai C_7 yang terbentuk ini kemudian melepaskan gugus fosfatnya dan selanjutnya molekul yang terbentuk mengadakan siklisasi sehingga terjadi senyawa 5-dehidrokuinat. Molekul 5-dehidrokuinat kemudian didehidrasi sehingga menghasilkan 5-dehidrosikimat, yang selanjutnya direduksi oleh NADPH membentuk sikimat. Molekul sikimat akhirnya dirobah menjadi korismat, suatu zat intermediet utama dalam pembentukan asam-asam amino aromatis. Reaksi biosintesis korismat dari kondensasi eritrose 4-fosfat dan fosfoenolpiruvat adalah sebagai berikut:



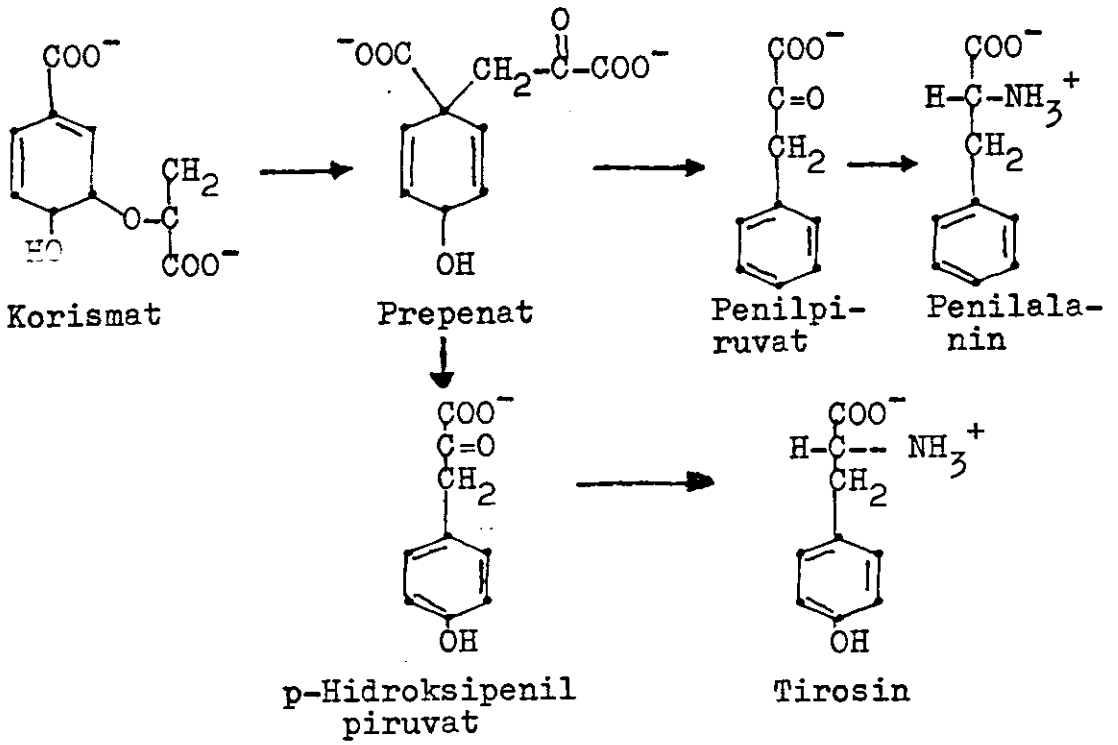
Eritrosa 4-fosfat — Fosfoenolpiruvat — 3-Deoksiarabinoheptulosonat-7-fosfat



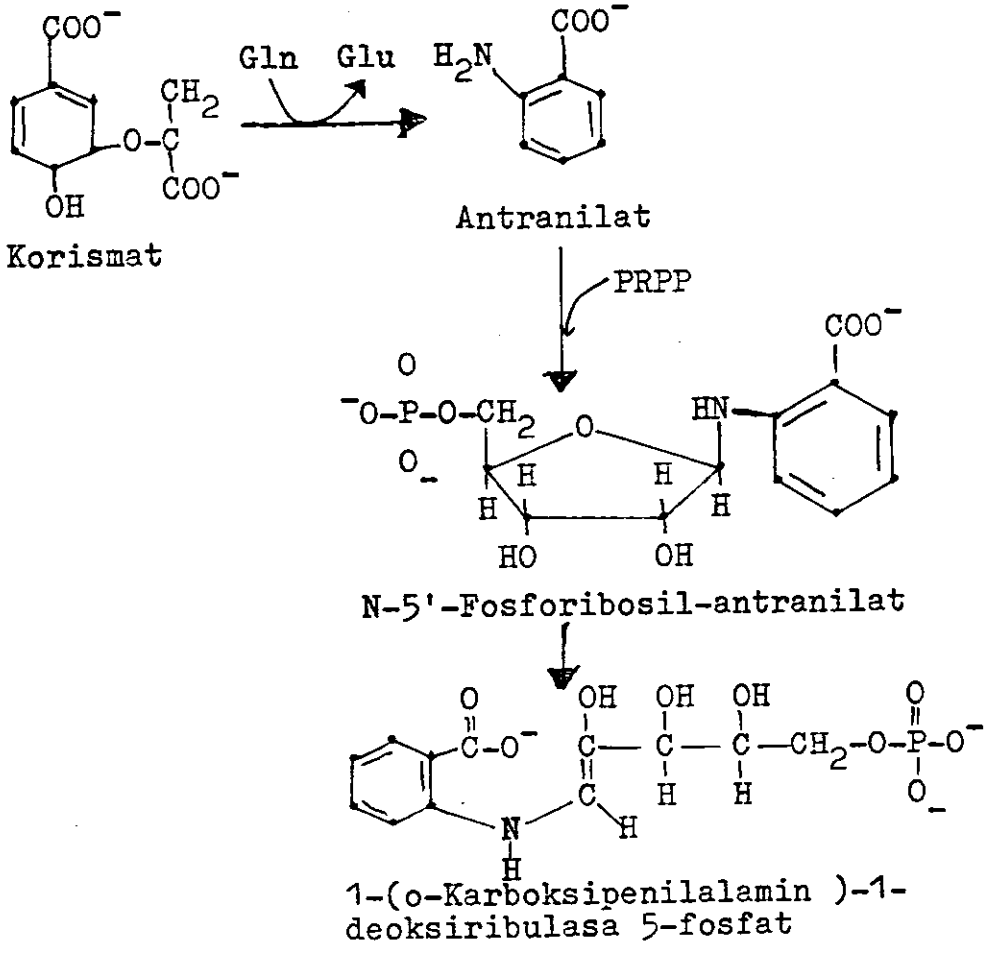
Sikimat — 5-Dehidrosikimat — 5-Dehidrokuinat

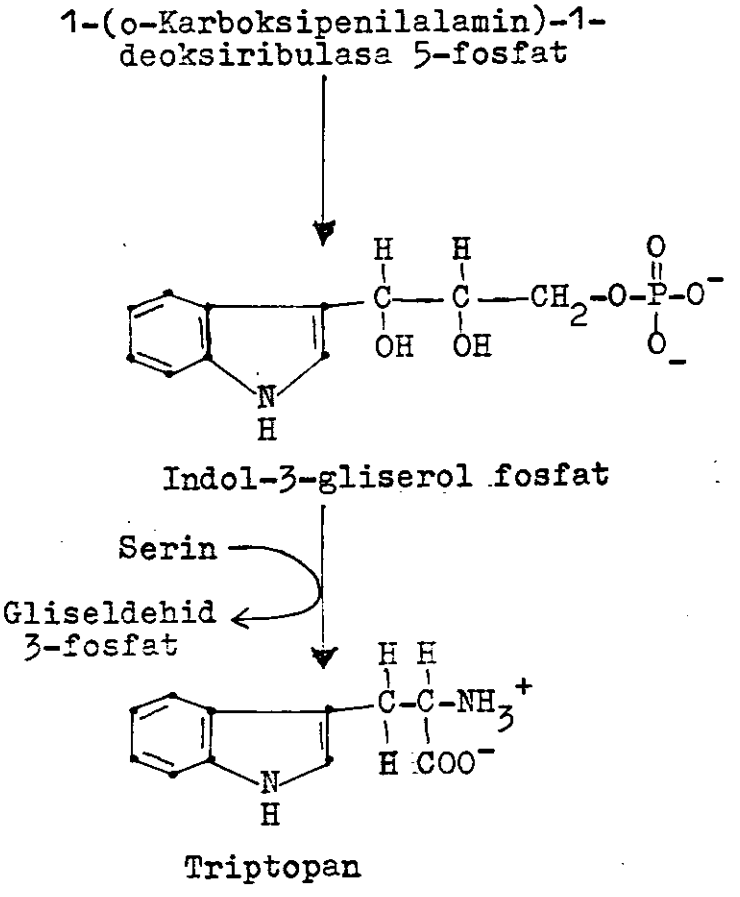


Dalam proses selanjutnya, korismat dirobah menjadi penilalanin, tirosin, dan triptopan melalui jalur-jalur reaksi tertentu. Penilalanin dan tirosin diperoleh melalui reaksi mutasi korismat menjadi perpenat oleh enzim mutase. Selanjutnya, bila prepenat didehidrasi dan didekarboksilasi akan menghasilkan penilpiruvat. Asam a-keto ini kemudian ditransaminasi sehingga menghasilkan penilalanin dan tirosin. Reaksinya dapat ditulis sebagai berikut:



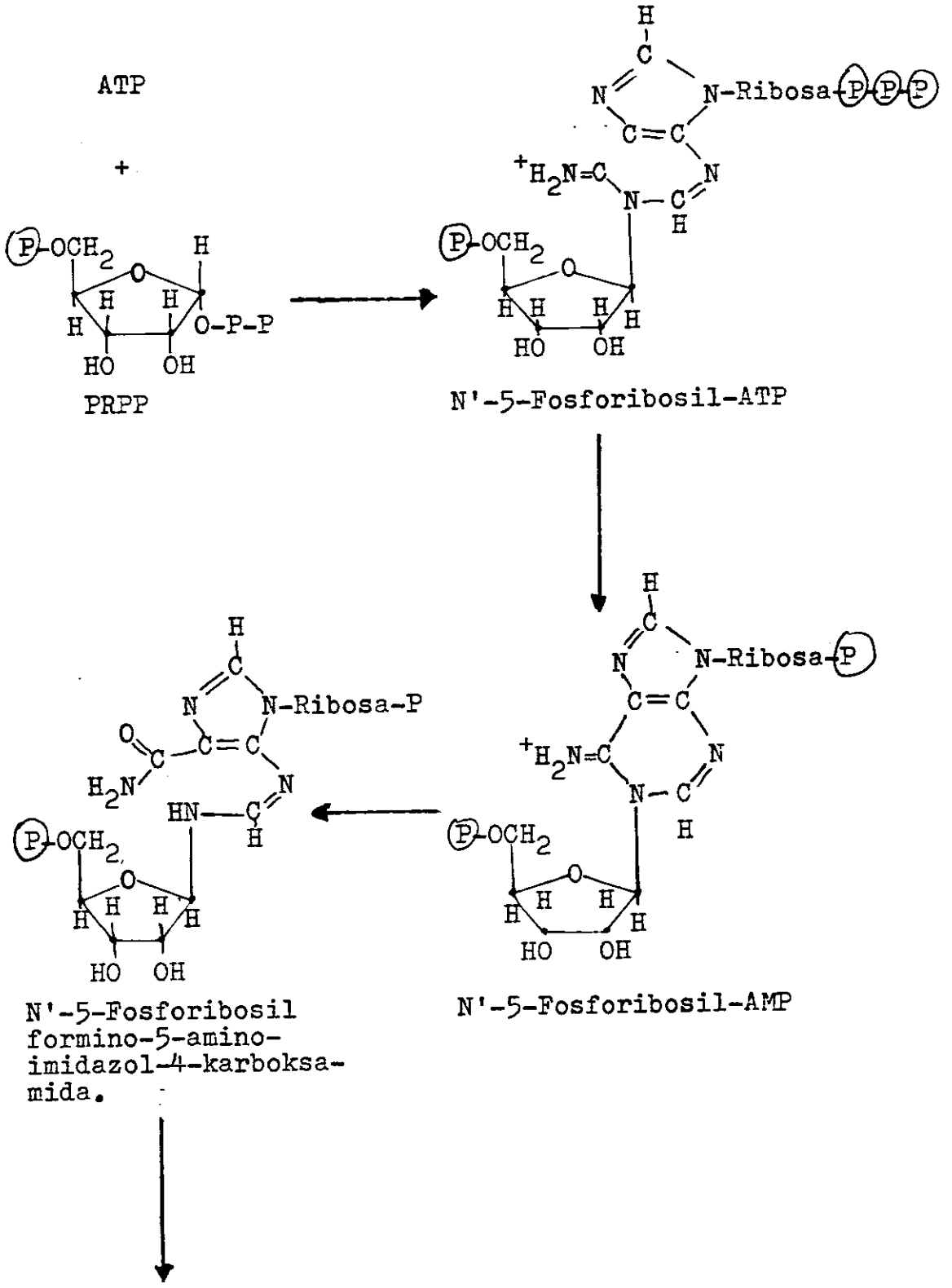
Reaksi korismat membentuk antranilat merupakan tahap awal dari reaksi biosintesis triptopan. Dalam reaksi ini, molekul kristomat memerlukan suatu gugus amino dari rantai samping glutamin untuk membentuk antranilat. Antranilat selanjutnya berkondensasi dengan PRPP (phosphoribosylpyrophosphate), suatu molekul bentuk aktif dari ribosa fosfat. Secara berurutan, tahap-tahap reaksi biosintesis triptopan dari korismat dapat ditulis sebagai berikut:



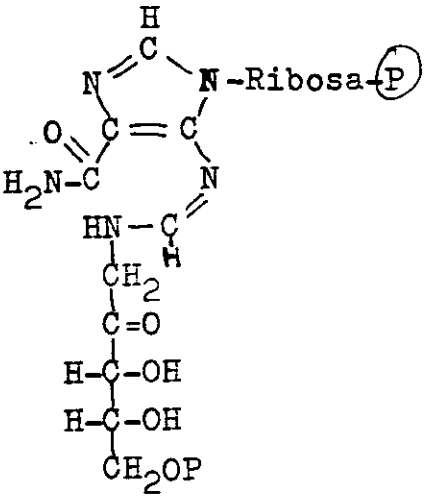


7. Reaksi biosintesis histidin dari ATP dan PRPP.

Jalur reaksi biosintesis histidin dalam bakteri E. coli dan Salmonela menggambarkan mekanisme reaksi yang cukup rumit. Dalam urutannya, reaksi ini dimulai dari kondensasi ATP dengan PRPP, dimana N-1 dari rantai purin akan berikatan dengan C-1 dari unit ribosa PRPP. Kenyataan menunjukkan bahwa 5 atom karbon dari histidin berasal dari PRPP. Reaksi-reaksinya dapat ditulis sebabai berikut:

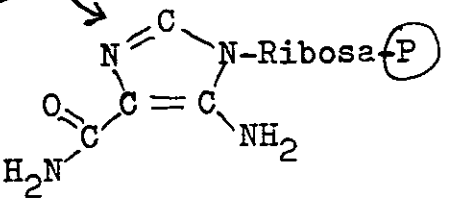

ATP
+
PRPP
N'-5-Fosforibosil-ATP
N'-5-Fosforibosil-AMP
N'-5-Fosforibosil formino-5-amino-imidazol-4-karboksamida.

N'-5-Fosforibosil formino-5-amino-imidazol-4-karboksamida.

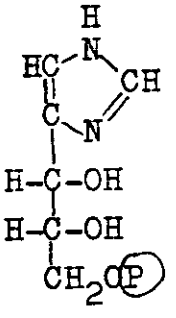


N'-5-Fosforibulosil-formimino-5-amino-imidazol-4-karboksamida ribonukleotida

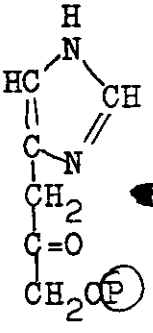
Gln → Glu



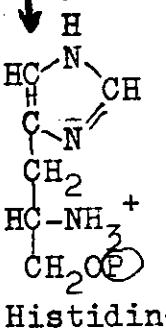
5-Aminoimidazol-4-karboksamida ribonukleotida



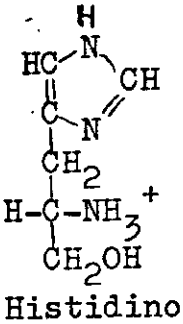
Imidazol gliserol fosfat



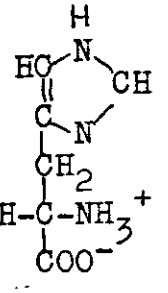
Imidazol asetol fosfat.



Histidinol fosfat



Histidinol



Histidin

SOAL-SOAL

1. Manusia sangat perlu memakan bahan makanan yang mengan-
   nilai protein tinggi. Kemukakan pendapat anda mengapa
   harus demikian!
2. Protein terdiri dari unit-unit asam amino yang saling
   terikat dengan ikatan peptida. Jelaskan apa maksudnya!
3. Dewasa ini para ahli telah berhasil menemukan 20 macam
   asam amino, sepuluh di antaranya tergolong essensial
   dan yang lainnya nonessensial bagi tubuh manusia. Se-
   butkan nama dan struktur asam-asam amino tersebut dan
   jelaskan pula apa yang dimaksud dengan asam amino essen-
   sial dan nonessensial?
4. Apa yang dimaksud dengan katabolisme asam amino? Tulis-
   kanlah reaksi-reaksi katabolisme asam-asam amino dan je-
   laskan pula proses terbentuknya urea dalam tubuh manusia.
5. Apa yang anda ketahui tentang proses biosintesis asam
   amino? Tulislah reaksi-reaksi biosintesis asam-asam ami-
   no nonessensial yang anda ketahui (minimal 5 macam reak-
   si)!
6. Bagaimana cara terbentuknya asam-asam amino aromatis?
7. Bagaimana siklus membentukan dan penggabungan ion ammoni-
   um dalam tubuh manusia.

-0-

BAB V

P E N U T U P

Zat-zat makanan utama, karbohidrat, lemak, dan protein, yang masuk ke dalam tubuh manusia melalui bahan makanan terlebih dahulu dihidrolisis menjadi partikel-partikel berukuran molekul lebih sederhana sehingga dapat diserap oleh darah untuk dibawa ke seluruh sel-sel jaringan tubuh guna diproses lebih lanjut. Proses hidrolisis zat makanan ini terjadi di dalam alat-alat pencernaan.

Darah menyerap zat-zat makanan yang berukuran molekul kecil tadi melalui usus halus dan seterusnya dibawa masuk ke dalam sel. Di dalam sel, zat-zat makanan tersebut diproda dalam berbagai macam reaksi kimia baik yang terjadi di dalam sitosol maupun di dalam mitokondria. Sebahagian besar reaksi yang terjadi di dalam sel ini adalah reaksi oksidasi dan reduksi (redoks) dan pada umumnya berlangsung setimbang.

Glikolisis merupakan serangkaian reaksi yang merobah karbohidrat khususnya glukosa menjadi asam piruvat. Pada organisme aerob, glikolisis ini merupakan reaksi awal menuju siklus asam sitrat dan rantai transport elektron, dimana di sini energi yang dikandung glukosa dapat dikeluarkan.

Ada 10 tahap reaksi glikolisis terjadi di dalam sitosol. Tahap pertama, glukosa dirobah menjadi fruktosa 1,6-difosfat melalui proses fosforilasi, isomerisasi, dan fosforilasi ke dua. Dua molekul ATP dipakai per molekul glukosa dalam reaksi ini. Pada tahap ke dua, fruktosa 1,6-difos-

fat diuraikan oleh enzim aldolase menjadi dihidroksi aseton fosfat dan gliseraldehid 3-fosfat, yang berada dalam keadaan setimbang. Gliseraldehid 3-fosfat kemudian dioksidasi dan difosforilasi membentuk 1,3-DPG, suatu asil fosfat yang memiliki kemampuan transfer elektron yang tinggi. Perobahan 1,3 difosfogliserat (1,3-DPG) menjadi 3-fosfogliserat akan menghasilkan satu molekul ATP. Sebagai tahap terakhir dari proses glikolisis adalah pembentukan fosfoenolpiruvat, suatu intermediet yang mempunyai kemampuan transfer fosfat yang tinggi, melalui reaksi fosforilasi dan dehidrasi. Pada perobahan fosfoenolpiruvat menjadi piruvat dihasilkan sejumlah energi. Secara total, ada dua molekul ATP yang dihasilkan pada pembentukan dua molekul piruvat dari satu molekul glukosa.

Penerima elektron dalam pengoksidasian gliseraldehid 3-fosfat adalah NAD^+, yang sangat diperlukan dalam proses glikolisis. Pada organisme aerob, NADH yang terbentuk dalam proses glikolisis mentransfer elektronnya kepada O_2 melalui rantai transport elektron sehingga menghasilkan NAD^+. Di bawah kondisi anaerob, NAD^+ dihasilkan melalui reaksi reduksi piruvat menjadi laktat. Dalam beberapa mikroorganisme, NAD^+ pada umumnya dihasilkan melalui reaksi sintesis laktat atau etanol dari piruvat. Ke dua reaksi ini disebut fermentasi.

Siklus asam sitrat merupakan jalur akhir dari hasil katabolisme molekul bahan makanan. Semua zat makanan utama , karbohidrat, lemak, dan protein, yang dipersiapkan sebagai

molekul bahan bakar akan dirobah menjadi piruvat dan asetil-CoA. Asestil-CoA adalah satu-satunya molekul yang dapat memasuki siklus asam sitrat. Siklus ini hanya terjadi di dalam mitokondria.

Reaksi-reaksi di dalam siklus asam sitrat ini bermula dari reaksi kondensasi oksaloasetat (C_4) dengan asetil-CoA (C_2) membentuk sitrat (C_6), yang selanjutnya berisomerisasi dengan isositrat (C_6). Dekarboksilasi oksidatif dari isositrat ini akan menghasilkan a-ketoglutarat (C_5). Dalam reaksi selanjutnya, α-ketoglutarat didekarboksilasi secara oksidatif menghasilkan suksinil-CoA (C_4) dengan membebaskan molekul CO_2 yang ke dua. Ikatan tioester dari suksinil-CoA diputuskan oleh Pi untuk menghasilkan suksinat. Suksinat kemudian dioksidasi membentuk fumarat (C_4), yang selanjutnya terhidrat membentuk malat (C_4). Akhirnya, malat dioksidasi menjadi oksaloasetat (C_4). Jadi, dua atom C dari asetil-CoA memasuki siklus asam sitrat, dan dua atom C dalam bentuk dua molekul CO_2 keluar dari siklus.

Dari empat reaksi oksidasi-reduksi yang terjadi di dasiklus asam sitrat, tiga pasang elektron ditransfer kepada NAD^+ dan satu pasang kepada FAD. Kedua zat pembawa elektron tereduksi ini selanjutnya dioksidasi melalui rantai transport elektron dan menghasilkan sebelas molekul ATP. Di samping itu, satu ikatan fosfat berenergi tinggi terbentuk secara langsung dalam siklus asam sitrat. Dengan demikian, dua belas ikatan fosfat berenergi tinggi dihasilkan dalam

setiap pengoksidasian satu molekul asetil-CoA secara sem - purna dengan menghasilkan CO_2 dan H_2O.

Siklus asam sitrat hanya berlangsung di bawah kondisi aerob karena siklus ini memerlukan tersedianya NAD^+ dan FAD. Kedua zat penangkap elektron ini dapat dihasilkan bila NADH dan $FADH_2$ mentransfer elektronnya kepada O_2 melalui rantai pernapasan dengan menghasilkan ATP. Dengan demikian, kecepatan berlangsungnya siklus asam sitrat ini bergantung kepada kebutuhan tubuh akan energi, terutama dalam bentuk molekul ATP.

Dalam proses fosforilasi oksidatif, sintesis ATP sejalan dengan pengaliran elektron dari NADH atau $FADH_2$ kepada O_2 sebagai akibat dari sebuah proton menyeberangi membran dalam mitokondria. Elektron mengalir melalui tiga transmembran kompleks sebagai hasil dari pemompaan proton keluar dari matrik mitokondria dan menghasilkan suatu membran yang potensial. ATP disintesis bila proton mengalir kembali ke dalam matrik mitokondria melalui suatu canel kompleks sintesis ATP yang dikenal sebagai ATPase mitokondria.

Pengaliran dua elektron melalui ke tiga membran kom - pleks ini akan menghasilkan sebuah elektron yang cukup untuk mensintesis satu molekul ATP. Dengan demikian, tiga ATP akan terbentuk bila satu NADH dioksidasi dan dua ATP dihasilkan bila satu $FADH_2$ dioksidasi karena elektron-elektronnya memasuki kompleks koenzim QH_2 setelah pemompaan proton. Dan juga, hanya dua ATP yang dapat dihasilkan oleh NADH

yang terbentuk dalam sitosol karena satu ATP terlepas ketika gliserol fosfat membawa elektron-elektronnya ke dalam mitokondria. Secara stoikiometri, ada 36 ATP dihasilkan bila satu molekul glukosa dioksidasi secara sempurna menjadi CO_2 dan H_2O.

Glikogen, suatu simpanan bahan bakar siap pakai, merupakan polimer bercabang dari unit glukosa. Kebanyakan unit-unit glukosa dalam glikogen terikat dengan dengan ikatan α-1,4 glikosida dan pada setiap unit ke sepuluh terjadi percabangan dengan ikatan α-1,6 glikosida.

Glikogen dalam jumlah besar pada umumnya berada di dalam otot dan hati, dimana zat ini disimpan di dalam sitoplasma dalam bentuk gumpalan-gumpalan terhidrat. Kebanyakan molekul glikogen didegradasi menjadi glukosa-1-fosfat oleh aktivitas enzim fosforilase. Rantai cabang dari glikogen didegradasi oleh dua enzim lainnya, yakni transferase dan α-1,6-glukosidase. Enzim α-1,6-glukosidase ini (juga dikenal sebagai debranching enzym) mengkatalisatori reaksi hidrolisis ikatan α-1,6 glikosida yang menghasilkan tiga molekul glukosa.

Sintesis dan degradasi glikogen dikontrol oleh kecendrungang reaksi. Sintesis glikogen menjadi tidak aktif bila fosforilasi aktif, atau sebaliknya. Epineprin dan glukagon merangsang penguraian glikogen dan menghalangi sintesisnya dengan cara meningkatkan level AMP-siklis di dalam sel.

Glukoneogenesis adalah sintesis glukosa dari sumber - sumber nonkarbohidrat, seperti laktat, asam-asam amino, dan gliserol. Beberapa reaksi yang merobah piruvat menjadi glukosa sangat umum dalam proses glikolisis. Dalam jalur reaksi ini, laktat dan bebera asam amino dirobah menjadi piruvat dan selanjutnya memasuki jalur glikolisis membentuk glukosa. Beberapa asam amino lainnya dirobah menjadi oksaloasetat, suatu zat intermediet dalam jalur glikolisis perubahan piruvat menjadi glukosa. Sedangkan gliserol dirobah menjadi dihidroksiaseton fosfat, yang juga zat intermediet dalam jalur glikolisis perubahan piruvat menjadi glukosa. Dengan demikian, zat-zat nonkarbohidrat tersebut di atas dapat dirobah menjadi glukosa dengan memasuki jalur glikolisis peru - bahan piruvat menjadi glukosa.

Asam-asam lemak secara pisiologis sangat penting sebagai komponen fosfolipid dan glikolipid serta sebagai mole - kul bahan bakar bernilai kalori tinggi. Zat ini disimpan di dalam jaringan adipose dalam bentuk triasil gliserol (lemak netral). Asam-asam lemak diaktifkan dengan merobahnya menjadi asil-CoA, kemudian diangkut ke dalam membran dalam mitokondria oleh karnitin, dan didegradasi dalam matrik mitokondria melalui rangkaian reaksi: oksidasi yang terkait dengan molekul FAD, hidrasi, oksidasi yang terkait kepada NAD^+, dan tiolisis oleh koenzim A (CoA). NADH dan $FADH_2$ yang terbentuk reaksi-reaksi oksidasi mentransfer elektronnya kepada molekul O_2 melalui rantai pernapasan, sedangkan asetil-CoA yang

terbentuk dalam reaksi tiolisis secara normal memasuki siklus asam sitrat melalui reaksi penggabungan dengan oksaloasetat.

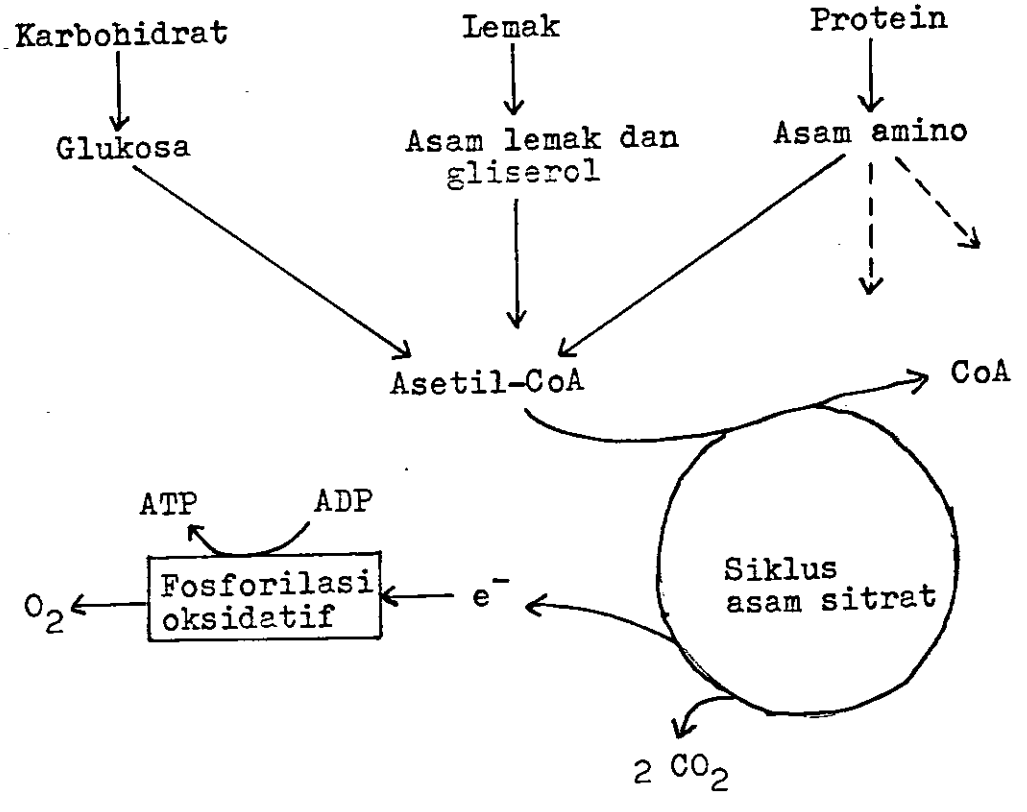
Asam-asam lemak disintesis dalam sitosol dalam jalur reaksi yang berbeda dengan reaksi b-oksidasi. Reaksi ini bermula dari karboksilasi asetil-CoA menjadi malonil-CoA. Zat intermediet sintesis asam lemak ini terikat kepada molekul protein pembawa asil (acyl carrier protein atau ACP) dengan membentuk molekul asetil-ACP dan malonil-ACP. Asetil-ACP dan malonil-ACP bergabung membentuk asetoasetil-ACP. Reaksi ini selanjutnya diikuti dengan reaksi reduksi, dehidrasi, dan reduksi ke dua sehingga terbentuk butiril-ACP. Butiril-ACP selanjutnya dapat bereaksi kembali dengan malonil-ACP sehingga dalam setiap putaran reaksinya rantai asam lemak bertambah panjang dengan dua atom C.

Asam-asam amino pada umumnya digunakan untuk pembentuk struktur sel-sel jaringan tubuh. Namun, kelebihan asam amino tubuh digunakan sebagai bahan bakar metabolik. Degradasi asam-asam amino surplus ini dimulai dengan pemindahan letak gugus α-amino melalui reaksi transaminasi sehingga membentuk asam α-keto. Gugus a-amino disalurkan ke dalam a-ketoglutarat membentuk glutamat, kemudian dideaminasi secara oksidatif oleh enzim glutamat dehidrogenase untuk menghasilkan NH_4^+ dan a-ketoglutarat, dengan NAD^+ atau $NADP^+$ sebagai penerima elektron dalam reaksi ini. Pada organisme vetebrata,ion NH_4^+ dirobah menjadi urea melalui siklus urea.

Kerangka atom karbon dari hasil degradasi asam amino dirobah ke dalam molekul piruvat, asetil-CoA, asetoasetat, atau zat-zat intermediet siklus asam sitrat. Alanin, serin, sistein, glisin, dan treonin didegradasi menjadi piruvat. Asparagin dan aspartat dirobah menjadi oksaloasetat. Leu - sin didegradasi menjadi asetoasetil-CoA dan asetil-CoA.

Cincin aromatis dari penilalanin dan tirosin didegradasi oleh enzim oksigenase. Beberapa atom karbon dari pe - nilalanin dan tirosin dirobah menjadi fumarat, sedangkan yang lainnya dirobah menjadi asetoasetat.

Secara skematis, reaksi metabolisme zat makanan dapat dikemukakan sebagai berikut:



Kerangka atom karbon dari hasil degradasi asam amino dirobah ke dalam molekul piruvat, asetil-CoA, asetoasetat, atau zat-zat intermediet siklus asam sitrat. Alanin, serin, sistein, glisin, dan treonin didegradasi menjadi piruvat. Asparagin dan aspartat dirobah menjadi oksaloasetat. Leu - sin didegradasi menjadi asetoasetil-CoA dan asetil-CoA.

Cincin aromatis dari penilalanin dan tirosin didegradasi oleh enzim oksigenase. Beberapa atom karbon dari pe - nilalanin dan tirosin dirobah menjadi fumarat, sedangkan yang lainnya dirobah menjadi asetoasetat.

Secara skematis, reaksi metabolisme zat makanan dapat dikemukakan sebagai berikut: