

Review dari Metabolisme Karbohidrat, Lipid, Protein, dan Asam Nukleat

Krisman Umbu Henggu^{1*}, Yopi Nurdiansyah²

¹Program Studi Teknologi Hasil Perikanan Universitas Kristen Wira Wacana Sumba
Jln. R. Suprpto No. 35, Waingapu, Kelurahan Prailiu, Kabupaten Sumba Timur, 87113

²Direktorat Jenderal Penguatan Daya Saing Produk Kelautan dan Perikanan
Jln. Medan Merdeka Timur No. 16, Gedung Mina Bahari III Lantai 13 Jakarta, 10110

* Corresponding author: krisman@unkriswina.ac.id

ABSTRAK

Artikel *review* ini mengulas tentang prinsip dan proses metabolisme karbohidrat, lipid, protein dan asam nukleat pada organisme. Telaah pustaka yang disajikan dalam *review* ini bersumber pada jurnal ilmiah maupun buku terakreditasi yang relevan. Lintasan metabolisme karbohidrat, lipid, protein, asam nukleat terdiri atas tiga bentuk lintasan yakni katabolik, anabolik dan amfibolik. Lintasan tersebut umumnya terjadi pada mitokondria melalui siklus Krebs. Katabolisme protein, karbohidrat dan lemak dapat menjadi derivat asam amino, glukosa, gliserol dan asam lemak yang mampu dikonversi menjadi energi maupun cadangan energi untuk proses pertumbuhan dan perkembangan sel. Demikian sebaliknya proses anabolisme dapat memanfaatkan derivat makro molekul (asam amino, glukosa, fruktosa, asam lemak) menjadi makro molekul (protein, karbohidrat dan lipid). Proses metabolisme karbohidrat secara khusus melalui glikolisis, glikogenesis dan glukoneogenesis. Sedangkan metabolisme lemak melalui proses asetil-KoA terkarboksilase dan menghasilkan malonil-KoA hingga berlanjut pada proses pembentukan asam lemak melalui proses enzimatis (elongase dan desaturase). Demikian pula pada metabolisme protein yang diawali dengan pemecahan makro molekul dalam bentuk peptida menjadi monomer terkecil (asam amino) secara enzimatis (melibatkan enzim protease) dan menjadi salah satu sumber energi dalam pembentukan ATP untuk perkembangan sel. Sebaliknya anabolisme protein tersebut didasari oleh proses transmisi dan aminasi. Metabolisme asam nukleat melibatkan proses sintesis purin dan pirimidin sebagai nukleotida secara *de novo*. Proses metabolisme asam nukleat melalui proses enzimatis (*housekeeping*) yang sangat bertanggungjawab terhadap fungsi katabolisme dan anabolisme.

Kata Kunci: Anabolik, Asam Nukleat, Katabolik, Karbohidrat, Lemak, Protein.

PENDAHULUAN

Metabolisme merupakan definisi yang menggambarkan perubahan makro molekul terutama pada senyawa organik akibat interkonversi kimiawi secara biologis. Proses metabolisme tersebut ini sangat dibantu oleh enzim yang bekerja secara spesifik. Dampak metabolisme secara biokimia ialah terjadinya pembentukan maupun penguraian makro molekul organik seperti protein, lemak, karbohidrat hingga asam nukleat [1]. Lintasan metabolik makro organik terdiri atas tiga lintasan yakni lintasan katabolik, anabolik dan amfibolik. Lintasan an-anabolik merujuk pada proses metabolisme yang dapat membentuk makro molekul secara endotermik [2]. Contoh dari metabolisme secara an-anabolik adalah pembentukan protein hasil sintesis derivat asam amino. Sedangkan Lintasan katabolik merupakan proses lintasan metabolisme yang menguraikan makro molekul menjadi senyawa-senyawa yang lebih sederhana. Proses

metabolisme katabolik umumnya terjadi dalam kondisi eksotermik, contoh proses metabolisme secara katabolik ialah pemecahan molekul glukosa menjadi piruvat melalui respirasi seluler, perubahan makro molekul (polisakarida, lipid, protein) menjadi derivat monosakarida, asam lemak, nukleotida hingga asam amino. Lintasan amfibolik merupakan lintasan yang menghubungkan antara proses metabolisme an-anabolik dan katabolik. Lintasan metabolisme tersebut ini digambarkan dengan jelas melalui siklus asam sitrat. Siklus asam sitrat atau yang lebih dikenal dengan siklus Krebs merupakan proses metabolisme yang terjadi dalam mitokondria (organel sel) yang dapat mengoksidasi gugus asetil KoA menjadi karbon dioksida (CO₂) [3].

Sumber pangan merupakan unsur dominan penghasil energi dalam tubuh manusia yang tersimpan dalam bentuk protein, karbohidrat, hingga lemak/trigliserida [1]. Ketiga kelompok makromolekul tersebut diproses dalam

pencernaan untuk memulai proses metabolisme dan menghasilkan energi. Karbohidrat merupakan sumber energi yang paling umum digunakan dalam proses metabolisme dalam tubuh. Katabolisme karbohidrat dapat dipecah menjadi molekul-molekul sederhana seperti monosakarida (glukosa dan fruktosa) dapat terjadi melalui proses pemecahan secara enzimatis yang melibatkan enzim amilase. Senyawa glukosa yang diperoleh melalui katabolisme karbohidrat tersebut menjadi sumber energi untuk pembentukan Adenosina Trifosfat (ATP) dalam sel [4]. Sedangkan kelebihan glukosa akibat proses katabolisme disimpan sebagai cadangan energi di hati dan otot rangka dalam bentuk glikogen maupun polimer kompleks yang kemudian diubah menjadi lemak (trigliserida) di sel adiposa (adiposit). Demikian pula pada katabolisme protein dan lemak, katabolisme protein umumnya terjadi didalam hati maupun pada organ lainnya seperti ginjal, usus kecil, otot hingga pada jaringan adiposa [5]

Reaksi pemecahan atau perombakan protein menjadi asam amino melalui pemisahan gugus amino dari kerangka karbon melalui reaksi transaminasi. Kerangka karbon yang dihasilkan dari asam amino deaminasi dan digunakan untuk membentuk glukosa atau lemak, hingga dapat diubah menjadi "zat antara" yang dapat dioksidasi dalam siklus asam sitrat [6]. Pemecahan lemak dalam adiposit membutuhkan aksi katalitik dari tiga enzim, yakni triasilgliserol lipase, digliserida lipase dan monogliserida lipase. Proses perombakan tersebut dimulai dari pemecahan asam lemak dan gliserol menjadi asetil KoA dan memasuki siklus Krebs untuk diubah menjadi fosfogliseraldehid [7].

Pengetahuan terkait prinsip dan proses metabolisme sangat penting karena memberikan gambaran tentang sistem adaptasi biologis dalam tubuh, misalnya sistem metabolisme yang normal akan mencakup pertumbuhan dan perkembangan tubuh yang baik dan sehat. Sebaliknya, apabila terjadi kelainan metabolisme akan berdampak pada rasio pertumbuhan yang lambat seperti defisiensi gizi, defisiensi enzim hingga pada sekresi abnormal hormon. Oleh sebab itu, studi literatur ini membahas tentang prinsip dasar dan proses metabolisme karbohidrat, lipid, protein dan asam nukleat

sebagai konstituen mayor dalam tubuh organisme

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder yang bersumber dari jurnal ilmiah, buku ataupun kajian lainnya yang relevan. Sumber perolehan data sekunder tersebut ialah dari jurnal dan buku terakreditasi.

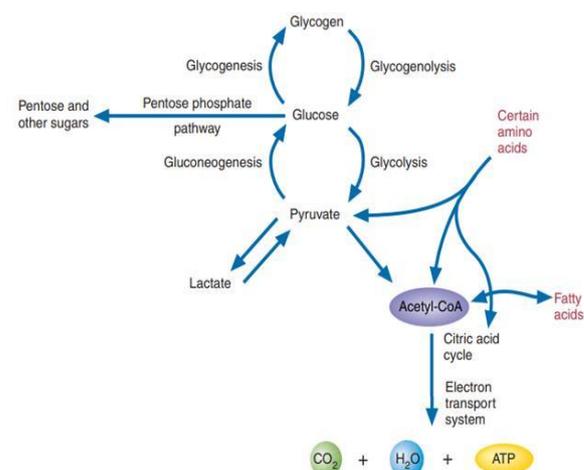
Metode

Penyajian data dan pembahasan dilakukan secara deskriptif dengan cara menguraikan prinsip dan proses metabolisme karbohidrat, lipid, protein dan asam nukleat berdasarkan hasil studi pustaka.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Metabolisme Karbohidrat

Karbohidrat merupakan salah satu sumber energi untuk aktivitas sel secara biologis melalui proses glikolisis. Proses glikolisis dimulai dari perubahan molekul glukosa menjadi molekul piruvat [8]. Selain itu, glukosa juga dapat disintesis dari prekursor nonkarbohidrat melalui reaksi yang disebut glukoneogenesis. Selanjutnya melalui jalur pentosa fosfat memungkinkan sel untuk mengubah glukosa-6-fosfat, turunan glukosa, menjadi ribosa-5-fosfat (gula yang digunakan untuk mensintesis nukleotida dan asam nukleat) dan jenis monosakarida lainnya [9]. Adapun gambaran jalur utama proses metabolisme karbohidrat pada hewan dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2 Jalur utama metabolisme karbohidrat pada organisme [10]

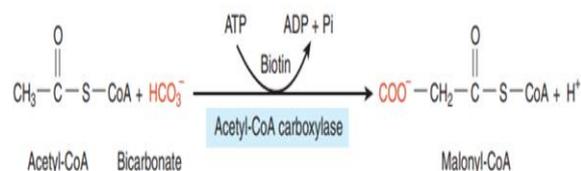
Secara umum metabolisme karbohidrat berfokus pada penggunaan glukosa sebagai bahan bakar utama dalam aktivitas sel pada organisme. Pada vertebrata, glukosa diangkut ke seluruh tubuh dalam darah. Sedangkan sebagian molekul glukosa yang tidak diperlukan untuk produksi energi segera disimpan sebagai glikogen di hati dan otot. Kebutuhan energi saat aktivitas jaringan misalnya otak, sel darah merah, dan sel otot rangka yang berolahraga sangat bergantung terhadap ketersediaan aliran glukosa. Saat cadangan glukosa tersedia dalam jumlah yang melimpah akan memberikan dampak terhadap stabilitas aktivitas sel organisme, sebaliknya saat cadangan glukosa menurun menyebabkan kehabisan energi untuk digunakan dalam aktivitas sel organisme [11]. Disisi lain glukosa juga dapat digunakan untuk mensintesis asam lemak dan asam amino tertentu.

Jalur metabolisme (Gambar 2) menunjukkan bahwa tahap awal dimulai dari molekul glukosa yang dikonversi melalui proses glikogenesis. Ketika glukosa dibutuhkan sebagai sumber energi atau sebagai molekul prekursor dalam proses biosintesis, molekul glikogen akan didegradasi melalui glikogenolisis menjadi glukosa. Selanjutnya glukosa dapat diubah menjadi ribosa-5-fosfat (komponen nukleotida) dan NADPH (zat pereduksi kuat) melalui jalur pentosa fosfat [12]. Perubahan asam piruvat dapat terjadi melalui dua tahap yakni dalam kondisi an-aerob dan aerob. Pada kondisi an-aerob asam piruvat akan dirubah menjadi asam laktat dan sebaliknya ketika dalam kondisi aerob asam piruvat lebih lanjut didegradasi dan membentuk asetil-KoA. Asetil-KoA atau biasa disebut Koenzim-A Asetil, KoA-asetil (Acetyl-CoA) merupakan molekul penting yang menyediakan sejumlah atom karbon pada gugus asetil yang dipergunakan dalam siklus asam sitrat untuk dioksidasi guna memperoleh energi dalam bentuk ATP [13]. Selain proses oksidasi yang terjadi pada siklus asam sitrat juga terjadi proses transfor elektron. Transfor elektron tersebut mengalir melintasi rantai elektron hingga terjadi reaksi eksergonik yang dapat digunakan untuk mendorong sintesis ATP. Perhatikan, bahwa metabolisme karbohidrat juga berkaitan erat dengan metabolisme nutrisi lain. Misalnya, asetil-KoA juga dihasilkan dari pemecahan asam lemak dan asam amino tertentu. Ketika asetil-KoA hadir secara

berlebihan, maka terdapat jalur yang berbeda yang dapat mengubahnya menjadi asam lemak.

Metabolime lipid

Lipid merupakan salah satu makro molekul heterogen yang sangat berperan dalam fungsi biologis pada organisme. Fungsi utama lipid berkaitan dengan pembentukan membran biologis (fosfolipid dan kolesterol), penyimpanan dan transportasi energi (triasilgliserol), makromolekul pengikat glikolipid, sinyal hormon steroid dan salah satu sumber utama metabolisme asam lemak, keton dan vitamin D [14]. Lipid memiliki sifat tidak larur air dan larut dalam pelarut non polar misalnya eter dan kloroform. Lipid secara biomedis tidak hanya sebagai sumber energi tetapi juga memiliki sifat esensial misalnya terdapat kandungan vitamin larut lemak serta mikronutrien lipofilik lainnya. Suplementasi asam lemak esensial dapat memberikan manfaat dalam mengobati penyakit kardiovaskular, rematoid arthritis, dan demensia. Sebagian besar asam lemak yang dibutuhkan manusia dapat diperoleh melalui makanan dan asam lemak tersebut sangat berperan dalam jaringan sel untuk mengubah sebagian kelebihan gula dalam tubuh untuk pembentukan molekul lipid. Hubungan antara gula dan asam lemak/lipid pada proses metabolisme terlihat pada asetil koenzim A (CoA), yang menjadi perantara antara proses glikolisis dan siklus asam sitrat (Gambar 3). Proses sintesis lipid pertama kali dalam tubuh diawali dengan penambahan gugus karboksil (CO_2^-), yang diperoleh dari senyawa bikarbonat (HCO_3^-) lalu asetil-KoA terkarboksilase dan menghasilkan malonil-KoA [15]. Proses karboksilase pada Asetil-KoA sangat bergantung pada jumlah ATP yang memerlukan kofaktor Mn^{2+} dan biotin sebagai element aktivasi.

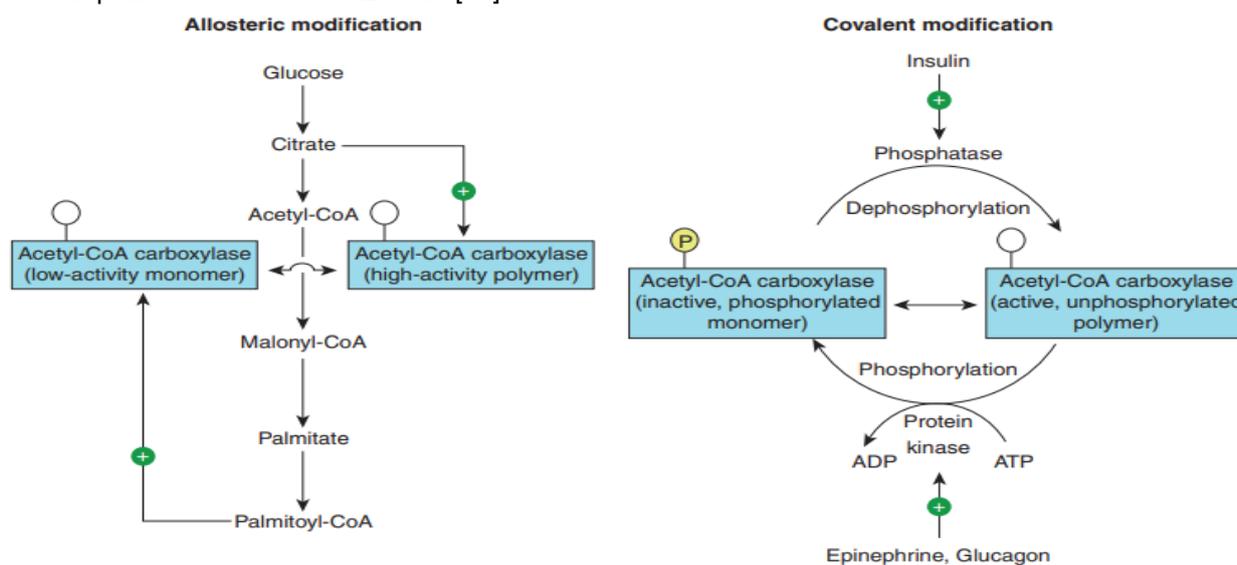


Gambar 3 Tahap awal proses sintesis lipid [10]

Meskipun reaksi sistesis lipid cukup sederhana, namun proses produksi energi yang bersumber dari karbohidrat untuk menghasilkan molekul

lipid mencerminkan beberapa prinsip penting secara biologis yang terdapat pada metabolisme secara umum pada manusia. Enzim yang mengkatalisis reaksi ini ialah asetil-KoA karboksilase yang merupakan enzim sederhana dan cenderung membutuhkan kofaktor untuk aktivasi [16]. Ketika kondisi konsentrasi sitrat tinggi (siklus asam sitrat) dan kelimpahan glukosa, maka secara biologis asetil-KoA karboksilase akan memerlukan kofaktor (Mn^{2+} dan biotin) untuk membentuk polimer enzimatik yang aktif dan dapat melakukan aktivitas katalisnya (Gambar 4a). Reaksi yang dihasilkan dari proses ini dapat meningkatkan sitrat dalam mensintesis asam lemak ketika tubuh memiliki banyak energi dan perlu menyimpan cadangan energi agar lebih efisien. Namun, apabila simpanan lipid yang cukup tinggi dalam tubuh yang juga berbanding positif dengan peningkatan konsentrasi palmitol-CoA, maka dapat menurunkan sintesis asam lemak melalui proses depolimerisasi secara enzimatik [17].

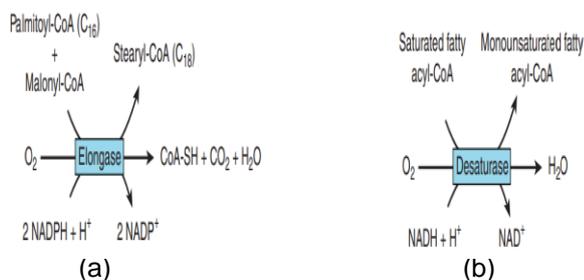
meningkatkan produksi malonil KoA [10]. Jika mengamati proses pembentukan malonil-KoA, proses ini umumnya terjadi pada sitoplasma yang dibantu oleh sintase asam lemak. Sintase asam lemak merupakan protein multi-enzim yang membantu proses katalisis pembentukan asam lemak. Berdasarkan strukturnya sintase asam lemak terdiri atas dua polipeptida tertentu dengan rata-rata berat molekul polipeptida mencapai 272 kDa [16]. Fungsi utama keterlibatan sintase asam lemak ialah pembentukan asam lemak palmitat (C16:0), ATP dan NADPH yang bersumber dari asetil-KoA dan malonil-KoA. Proses dasar pembentukan asam lemak bergantung pada kofaktor nikotinamida adenin dinukleotida fosfat (NADPH). Reaksi pembentukan tersebut terjadi di retikulum endoplasma melalui proses empat langkah yang dikatalisis oleh enzim elongase yang terus memanfaatkan NADPH sebagai sumber energi dalam sintesis asam lemak (Gambar 5a).



Gambar 4 (a) Alur kerja Asetil-KoA karboksilase dan (b) produksi Malonil-KoA oleh Hormon [10]

Glukagon merupakan salah satu hormon yang mendorong pemecahan glikogen menjadi glukosa, dan/atau epinefrin. Hormon tersebut dilepaskan saat stres dan saat kebutuhan energi tubuh lebih tinggi. Kondisi ini dapat mengaktifkan fosforilasi asetil-KoA karboksilase dan berdampak terhadap penghambatan sintesis asam lemak (Gambar 4b). Disisi lain, keterlibatan hormon insulin dapat mendorong penyerapan dan penyimpanan gula sehingga menyebabkan defosforilasi yang dapat

Penambahan ikatan rangkap asam lemak juga terjadi pada mitokondria (tergantung ketersediaan NADH). Proses pembentukan asam lemak pada mitokondria dibantu oleh enzim desaturasi (Gambar 5b). Sintesis asam lemak pada tubuh manusia terjadi di hati, jaringan adiposa, ginjal, otak, dan kelenjar susu. Selain itu, jaringan adiposa berperan dalam penyimpanan lipid dalam bentuk molekul triasilgliserol [18].



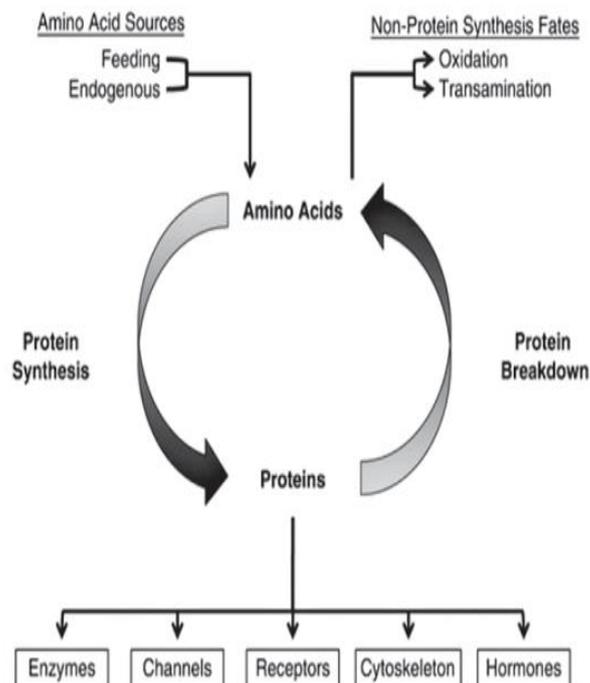
Gambar 5 (a) pembentukan asam lemak dengan bantuan enzim elongase; (b) Pembentukan asam lemak dengan bantuan enzim desaturase [17]

Keberadaan triasilgliserol lebih efektif dalam menyimpan 9 kilokalori energi per gram (kkal/g) dibandingkan karbohidrat yang hanya mampu menyimpan 4 kkal/g [10].

Metabolisme Protein

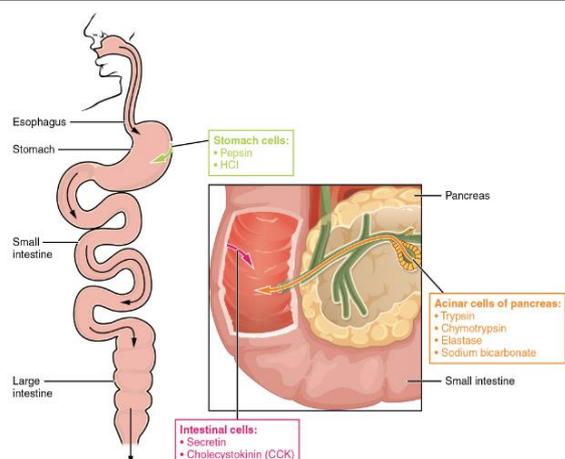
Protein merupakan salah satu makromolekul kompleks yang terdapat pada tubuh organisme yang berperan sebagai reseptor pensinyalan sel, enzim, hormon, saluran ion, oksigen, pengangkut CO₂ pada hemoglobin, pembentuk otot, pengikat jaringan dan masih terdapat fungsi lainnya. Secara metabolik protein dapat berfungsi sebagai sumber energi dalam bentuk glukosa dan trigliserida. Berdasarkan strukturnya protein terbagi atas 4 struktur utama yakni struktur primer, sekunder, tersier dan kuartener [19]. Struktur-struktur tersebut tersusun atas sejumlah residu asam amino yang membentuk ikatan peptida dan memberikan ciri khusus pada setiap struktur protein. Meskipun tubuh organisme secara internal dapat melakukan sintesis protein dari asam amino, namun perlu diketahui bahwa secara biologis residu asam amino esensial dapat diperoleh dari makanan. Sintesis asam amino sangat penting bagi tubuh manusia. Setelah disintesis atau dicerna, asam amino digunakan sebagai salah satu sumber penyusun makromolekul protein dalam tubuh. Tidak hanya untuk protein tetapi juga untuk beberapa molekul biologis penting lainnya seperti asam nukleat (purin dan pirimidin), hormon, neurotransmitter, antioksidan, dan berbagai molekul pemberi sinyal. Ilustrasi proses metabolisme protein pada tubuh manusia dapat dilihat pada Gambar 7. Salah satu contoh proses katabolisme protein ialah ketika makanan (sumber protein) terdistribusi dilambung dan

terjadi reaksi secara enzimatik (enzim pepsin dan asam klorida (HCl; 0,5 persen) yang akan menghasilkan pH lambung berkisar antara pH 1,5-3,5 (kondisi asam) [20]. Kondisi tersebut berdampak terhadap perubahan sifat protein makanan dalam lambung dan menyebabkan terjadi hidrolisis protein secara enzimatik. Saat proses hidrolisis protein telah berakhir, kondisi keasaman lambung akan dinetralkan oleh natrium bikarbonat yang sekresikan oleh pankreas.



Gambar 7 Ilustrasi metabolisme secara umum [20]

Pelepasan senyawa basa oleh pankreas sangat berfungsi untuk melindungi lapisan usus akibat kondisi pH asam saat hidrolisis. Pankreas juga berperan untuk melepaskan sebagian besar enzim pencernaan, termasuk protease tripsin, kimotripsin, dan elastase yang dapat membantu pencernaan protein. Hasil hidrolisis protein akan menghasilkan derivat asam amino yang kemudian diangkut melintasi mukosa usus untuk digunakan dalam proses anabolisme atau diubah menjadi asam lemak (asetil KoA) yang digunakan sebagai salah satu sumber energi pada siklus Krebs [4]. Adapun ilustrasi proses katabolisme protein yang bersumber dari makanan dapat dilihat pada Gambar 8.

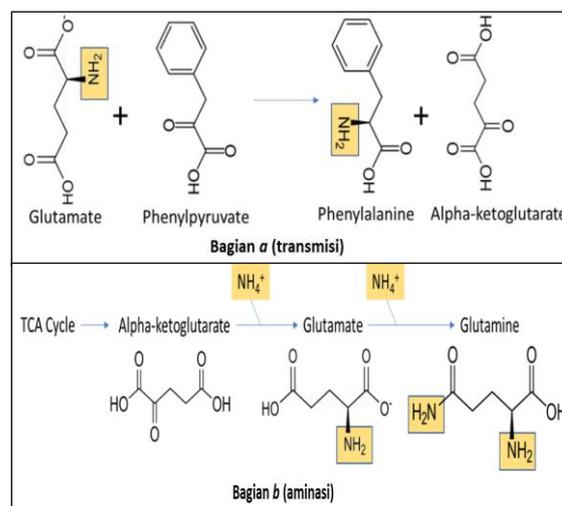


Gambar 8 Jalur pencernaan yang membantu proses katabolisme protein [10]

Untuk menghindari pemecahan protein dalam pankreas, maka enzim yang disekresikan oleh pankreas dilepaskan sebagai proenzim tidak aktif yang hanya diaktifkan di usus kecil. Dalam pankreas, vesikel menyimpan tripsin dan kimotripsin sebagai tripsinogen dan kimotripsinogen dan setelah dilepaskan ke usus kecil enzim tersebut disebut enterokinase. Enterokinase dapat mengikat tripsinogen dan mengubahnya menjadi bentuk aktifnya yakni tripsin. Tripsin kemudian berikatan dengan kimotripsinogen untuk mengubahnya menjadi kimotripsin aktif. Tripsin dan kimotripsin memecah protein besar menjadi peptida yang lebih kecil, suatu proses yang disebut proteolisis [19]. Derivat asam amino yang telah dihasilkan dari proses katabolisme lalu diangkut melintasi permukaan apikal mukosa. Proses transporter ini dapat mengikat natrium yang kemudian dapat mengangkut asam amino melintasi membran. Pada permukaan basal sel mukosa, natrium dan asam amino dilepaskan lalu natrium tersebut dapat digunakan kembali dalam transporter, sedangkan asam amino ditransfer ke aliran darah untuk diangkut ke hati dan sel-sel di seluruh tubuh untuk sintesis protein (anabolisme) [21]. Jika asam amino berlebih, tubuh tidak memiliki kapasitas atau mekanisme dalam penyimpanan; dengan demikian, mereka diubah menjadi glukosa atau keton bahkan terurai.

Dekomposisi asam amino menghasilkan hidrokarbon dan limbah nitrogen. Namun, konsentrasi tinggi produk sampingan nitrogen bersifat racun. Oleh sebab itu, melalui siklus urea yang dapat melepaskan nitrogen dan

memfasilitasi ekskresinya dari tubuh. Semua asam amino disintesis dari zat antara dalam glikolisis, siklus asam sitrat atau jalur pentosa fosfat. Kebutuhan nitrogen dalam proses anabolik dapat disediakan melalui transaminasi asam amino glutamat atau glutamin (Gambar 9a). Secara umum anabolisme protein bergantung pada lima proses yakni sintesis asam amino, transkripsi, translasi, modifikasi pasca translasi dan pelipatan protein. Sintesis asam amino bergantung pada pembentukan asam alfa-keto yang sesuai, yang kemudian ditransaminasi menggunakan glutamat atau glutamin untuk membentuk asam amino. Sebagai contoh proses aminasi pada derivat glutamat dan glutamin dapat dibentuk dengan penambahan langsung amonium ke gugus alfa-ketoglutarat atau glutamat untuk masing-masing membentuk glutamat atau glutamin (Gambar 9b).



Gambar 9 Proses anabolisme asam amino (a) transmisi; (b) aminasi) [21]

Selain proses transmisi dan aminasi, proses lain terbentuknya amino reaksi anabolik ialah asimilasi. Asimilasi adalah proses reduktif anorganik nitrogen menjadi menjadi senyawa nitrogen organik seperti asam amino dan nukleotida yang berperan penting dalam reaksi anabolisme makromolekul. Asimilasi amonia terjadi ketika ion amonia (NH_3)/amonium (NH_4^+) yang terbentuk selama fiksasi nitrogen digunakan untuk mengaminasi alfa-ketoglutarat dalam membentuk glutamat. Langkah selanjutnya ialah proses reduksi nitrat asimilatif yang dapat mengubah nitrat menjadi nitrogen seluler, dalam proses multi-langkah nitrat direduksi menjadi nitrit dan amonia dan akhirnya menjadi nitrogen organik [19].

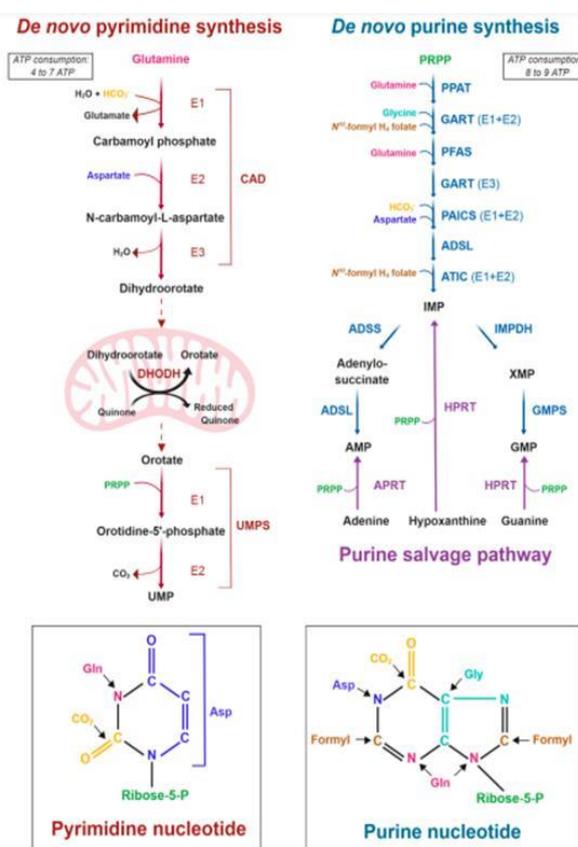
Metabolisme Asam Nukleat

Metabolisme asam nukleat merupakan proses sintesis dan degradasi asam nukleat (DNA dan RNA) yang sebagian besar terjadi secara *de novo*. Proses ini melibatkan reaksi fosfat, gula pentosa, dan basa nitrogen. Sintesis nukleotida bukan hanya penting karena peranan yang krusial dalam sintesis protein dan penyimpanan informasi genetik, tetapi juga karena perannya dalam pembentukan FAD, NAD(P)H, CoASH, Camp dan UDP-glukosa dalam metabolisme [22]. Basa nitrogen nukleotida dipisahkan menjadi dua bagian yakni purin dan pirimidin. Pada hewan multiseluler yang lebih kompleks, keduanya (purin dan pirimidin) diproduksi dihati. Keduanya mengandung gula dan fosfat, tetapi memiliki basa nitrogen yang ukurannya berbeda. Karena itu, kedua kelompok basa nitrogen tersebut disintesis dengan cara yang berbeda. Akan tetapi, dalam proses sintesis, nukleotida memerlukan penggunaan fosforibosil pirofosfat (PRPP) yang menyumbangkan ribosa dan fosfat yang diperlukan untuk membuat nukleotida [23].

Adenin dan guanin merupakan dua nukleotida yang diklasifikasikan sebagai purin [24]. Dalam sintesis purin, PRPP diubah menjadi inosin monofosfat (IMP). Produksi IMP dari PRPP membutuhkan derivat asam amino seperti glutamin, glisin, aspartat dan 6 ATP. IMP yang telah terbentuk dari fosforibosil pirofosfat kemudian diubah menjadi AMP (adenosin monofosfat) menggunakan GTP (guanosin triphosphat). Sedangkan sintesis GMP (guanosin monofosfat) memerlukan langkah perantara yakni NAD^+ yang dapat digunakan untuk membentuk zat antara xantosine monophosphate (XMP). XMP yang telah terbentuk kemudian menggunakan 1 ATP untuk mengkonversi glutamin menjadi glutamat. Keberadaan AMP dan GMP pada proses sintesis purin dapat membentuk ATP dan GTP melalui proses fosfotransferase. Senyawa ATP dapat merangsang produksi GTP, demikian sebaliknya. Regulasi silang ini dapat menjaga jumlah relatif ATP dan GTP tetap sama. Keseimbangan ATP dan GTP perlu dijaga dan apabila terjadi kelebihan salah satu nukleotida akan menyebabkan kemungkinan terjadi mutas DNA [23]. Secara struktur purin terdiri atas 4 struktur yakni adenin yang tersusun atas 6-amino purin, guanin (2-amino-6-oxy purin),

hipoxantin (6-oksi purin) dan xantin (2,6-dioksi purin) [21].

Sintesis nukleotida pirimidin dimulai dengan pembentukan uridin. Reaksi ini membutuhkan derivat aspartat, glutamin, bikarbonat dan 2 molekul ATP (untuk menyediakan energi) serta PRPP yang menyediakan ribosa-monofosfat. Mekanisme sintesis pirimidin tidak sama dengan sintesis purin. Setelah uridin-monofosfat disintesis dan bereaksi dengan 2 ATP untuk membentuk uridin-trifosfat (UTP). UTP dapat diubah menjadi CTP (cytidine-triphosphate) dalam reaksi yang dikatalisis oleh CTP sintetase. Sintesis timidin pada tahap awal membutuhkan reduksi uridin menjadi deoksiuridin. ATP dan nukleotida purin merupakan aktivator sintesis pirimidin, sedangkan CTP dapat menghambat sintesis pirimidin apabila sintesisnya berlebihan. Interaksi reaksi ATP dan CTP mampu menjaga stabilitas purin dan pirimidin tetap sama. Hal ini sangat bermanfaat untuk sintesis asam deoksiribunukleat (DNA) [23]. Gambaran sintesis "*de novo*" pembentukan nukleotida sebagai berikut



Gambar 10 Jalur *de novo* pembentukan nukleotida [24]

Proses enzimatik terhadap jalur *de novo* pembentukan nukleotida purin dan pirimidin pada tahap "awal" menggunakan molekul sederhana seperti CO₂, asam amino dan tetrahydrofolate. Rute sintesis nukleotida ini memiliki kebutuhan energi yang tinggi dibandingkan dengan *salvage pathway*, misalnya terdapat 5 sampai 12 langkah dalam sintesis *de novo* purin maupun pirimidin yang memerlukan hidrolisis ATP atau GTP [21]. Namun, hanya *salvage pathway* yang banyak menggunakan ATP. Lebih lanjut dijelaskan bahwa enzim-enzim yang terlibat dalam kedua jalur biosintetik ini diklasifikasikan sebagai enzim "*housekeeping*" yang sangat bertanggungjawab terhadap fungsi metabolisme.

KESIMPULAN

Lintasan metabolisme umumnya terjadi pada mitokondria melalui siklus Krebs. Katabolisme protein, karbohidrat dan lemak dapat menjadi derivat asam amino, glukosa, gliserol dan asam lemak yang mampu dikonversi menjadi energi maupun cadangan energi untuk proses pertumbuhan dan perkembangan sel. Demikian sebaliknya proses anabolisme dapat memanfaatkan derivat makro molekul (asam amino, glukosa, fruktosa, asam lemak) menjadi makro molekul (protein, karbohidrat dan lipid). Proses metabolisme karbohidrat secara khusus melalui glikolisis, glikogenesis dan glukoneogenesis. Sedangkan metabolisme lemak melalui proses asetil-KoA terkarboksilase dan menghasilkan malonil-KoA hingga berlanjut pada proses pembentukan asam lemak melalui proses enzimatik (*elongase* dan *desaturase*). Demikian pula pada metabolisme protein yang diawali dengan pemecahan makro molekul dalam bentuk peptida menjadi monomer terkecil (asam amino) secara enzimatik (melibatkan enzim protease) dan menjadi salah satu sumber energi dalam pembentukan ATP untuk perkembangan sel. Sebaliknya anabolisme protein tersebut didasari oleh proses transmisi dan aminasi. Metabolisme asam nukleat melibatkan proses sintesis purin dan pirimidin sebagai nukleotida secara *de novo*. Proses metabolisme asam nukleat melalui proses enzimatik (*housekeeping*) yang sangat bertanggungjawab terhadap fungsi katabolisme dan anabolisme.

REFERENSI

- [1] Wali, J. A., Milner, A. J., Luk, A. W., Pulpitel, T. J., Dodgson, T., Facey, H. J., ... & Simpson, S. J. (2021). Impact of dietary carbohydrate type and protein-carbohydrate interaction on metabolic health. *Nature Metabolism*, 3(6), 810-828.
- [2] Staples, J. F. (2016). Metabolic flexibility: hibernation, torpor, and estivation. *Compr. Physiol*, 6(2), 737-71.
- [3] O'Neill, L. A. (2015). A broken krebs cycle in macrophages. *Immunity*, 42(3), 393-394.
- [4] Rajendran, M., Dane, E., Conley, J., & Tantama, M. (2016). Imaging adenosine triphosphate (ATP). *The Biological Bulletin*, 231(1), 73-84.
- [5] Luo, L., & Liu, M. (2016). Adipose tissue in control of metabolism. *Journal of endocrinology*, 231(3), R77-R99.
- [6] Poggiogalle, E., Jamshed, H., & Peterson, C. M. (2018). Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism*, 84, 11-27.
- [7] Purba, D. H., Marzuki, I., Dailami, M., Saputra, H. A., Mawarti, H., Gurning, K., ... & Purba, A. M. V. (2021). *Biokimia*. Bandung (ID): Yayasan Kita Menulis Press
- [8] Park, S., Jeon, J. H., Min, B. K., Ha, C. M., Thoudam, T., Park, B. Y., & Lee, I. K. (2018). Role of the pyruvate dehydrogenase complex in metabolic remodeling: differential pyruvate dehydrogenase complex functions in metabolism. *Diabetes & metabolism journal*, 42(4), 270-281.
- [9] Adeva-Andany, M. M., Pérez-Felpete, N., Fernández-Fernández, C., Donapetry-García, C., & Pazos-García, C. (2016). Liver glucose metabolism in humans. *Bioscience reports*, 36(6).
- [10] Murray, Robert K. Daryl K. Granner; Victor W. Rodwell. *Biokimia Harper Ed.27*. Jakarta. EGC;2009 : 152-94
- [11] Jones, J. G. (2016). Hepatic glucose and lipid metabolism. *Diabetologia*, 59(6), 1098-1103.
- [12] Chen, L., Zhang, Z., Hoshino, A., Zheng, H. D., Morley, M., Arany, Z., & Rabinowitz, J. D. (2019). NADPH production by the

-
- oxidative pentose-phosphate pathway supports folate metabolism. *Nature metabolism*, 1(3), 404-415.
- [13] Shi, L., & Tu, B. P. (2015). Acetyl-CoA and the regulation of metabolism: mechanisms and consequences. *Current opinion in cell biology*, 33, 125-131.
- [14] Chandel, N. S. (2021). Lipid metabolism. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 13(9), a040576.
- [15] Tsikas, D. (2017). Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Analytical biochemistry*, 524, 13-30.
- [16] Merino-Ramos, T., Vázquez-Calvo, Á., Casas, J., Sobrino, F., Saiz, J. C., & Martín-Acebes, M. A. (2016). Modification of the host cell lipid metabolism induced by hypolipidemic drugs targeting the acetyl coenzyme A carboxylase impairs West Nile virus replication. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 60(1), 307-315.
- [17] Schmitt, S., Castelvetti, L. C., & Simons, M. (2015). Metabolism and functions of lipids in *myelin*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1851(8), 999-1005.
- [18] Cerk, I. K., Wechselberger, L., & Oberer, M. (2018). Adipose triglyceride lipase regulation: an overview. *Current Protein and Peptide Science*, 19(2), 221-233.
- [19] Whitford, D. (2013). *Proteins: Structure And Function*. John Wiley & Sons.
- [20] Gropper, S. S., & Smith, J. L. (2012). *Advanced Nutrition And Human Metabolism*. Cengage Learning.
- [21] Bender, D. A. (2012). Amino acid metabolism. *John Wiley & Sons*.
- [22] Chargaff, E. (Ed.). (2012). *The nucleic acids*. Elsevier.
- [23] Kochetkov, N. (Ed.). (2012). Organic Chemistry of Nucleic Acids: Part B. *Springer Science & Business Media*.
- [24] Wang, L. (2016). Mitochondrial purine and pyrimidine metabolism and beyond.
-