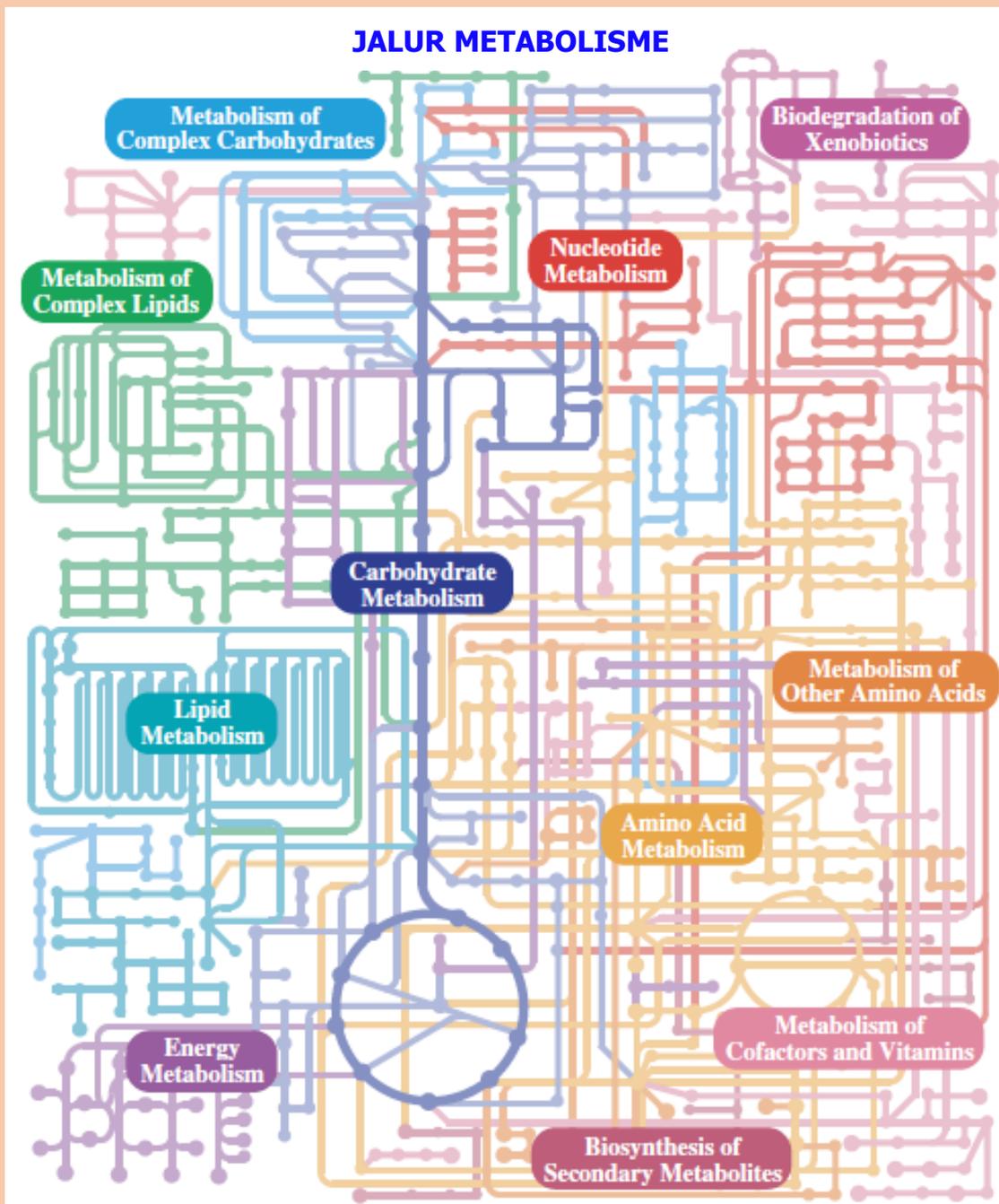


# BUKU AJAR BIOKIMIA 2

## METABOLISME

BERBASIS KONSTRUKTIVISME 5 FHASSE NEEDHAM



Disusun Oleh:  
Drs. Made Sukaryawan, M.Si., Ph.D  
Dr. Diah Kartika Sari, M.Si

**Buku Ajar Biokimia 2**  
**Metabolisme**  
**Berbasis Konstruktivisme 5 Fhase Needham**  
copyright © Januari 2023

---

Penulis : Drs. Made Sukaryawan, M.Si., Ph.D  
Dr. Diah Kartika Sari, M.Si  
Setting Dan Layout : Ardatia Murty, S.Pd  
Desain Cover : Sri Antika Ramadani

Hak Penerbitan ada pada © Bening media Publishing 2023  
Anggota IKAPI No. 019/SMS/20

Hakcipta © 2022 pada penulis  
Isi diluar tanggung jawab percetakan

Ukuran 21 cm x 29,7 cm  
Halaman : vi + 259 hlm

Hak cipta dilindungi Undang-undang  
Dilarang mengutip, memperbanyak dan menerjemahkan sebagian atau seluruh isi buku ini  
tanpa izin tertulis dari Bening media Publishing

Cetakan I, Januari 2023



Jl. Padat Karya  
Palembang – Indonesia  
Telp. 0823 7200 8910  
E-mail : [bening.mediapublishing@gmail.com](mailto:bening.mediapublishing@gmail.com)  
Website: [www.bening-mediapublishing.com](http://www.bening-mediapublishing.com)

ISBN : 978-623-8006-57-1

## KATA PENGANTAR

### **Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh**

Puji syukur kehadirat Allah Subhanahu Wata'ala senantiasa kami ucapkan, atas rahmat dan karunia-Nya yang berupa iman dan kesehatan akhirnya kami dapat menyelesaikan buku ajar Biokimia 2 Metabolisme Berbasis Kostruktivisme Lima Fhasa Needham. Pelaksanaan proses pembelajaran Biokimia 2 dapat dilakukan baik secara luring maupun daring dengan melakukan beberapa inovasi, sehingga mahasiswa memperoleh pengalaman belajar yang kontekstual. Walaupun dilakukan secara daring proses pembelajaran untuk meningkatkan kemampuan berpikir kreatif dan inovatif tetap terus dikembangkan dengan memperkaya pengalaman yang bermakna melalui persoalan pemecahan masalah.

Kimia sebagai produk merupakan pengetahuan kimia yang berupa fakta, konsep, hukum dan prinsip. Kimia sebagai proses berkaitan dengan bagaimana proses penemuan pengetahuan. Dengan demikian, apabila kimia disajikan secara utuh sebagai produk, proses dan sikap, maka akan dihasilkan mahasiswa yang terampil dalam berpikir tingkat tinggi. Berpikir tingkat tinggi adalah salah satu kemampuan yang harus dimiliki mahasiswa sebagai bekal untuk menghadapi perkembangan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi (IPTEK). Proses berpikir tingkat tinggi mahasiswa seperti berpikir kritis, kreatif dan inovatif terus dikembangkan agar mampu bersaing di era digital. Mahasiswa saat ini merupakan era *digital natives* yaitu generasi yang lahir pada era digital, lebih banyak di dalam kehidupannya mengisi dengan menggunakan komputer, dan berbagai macam perangkat yang diproduksi di abad digital. Generasi *digital natives* menganggap perangkat komunikasi sebagai bagian integral dari kehidupan yang tidak dapat dipisahkan dengan teknologi. Pengembangan inovasi pembelajaran yang berbasis digital sudah menjadi kebutuhan untuk berlangsungnya proses pembelajaran.

Pada proses pembelajaran biokimia 2 mahasiswa diminta untuk merencanakan, merancang dan melaksanakan proyek yang berhubungan dengan kehidupan sehari-hari yang ada pada lingkungan daerahnya masing-masing. Kemudian mahasiswa menyelesaikan dan membahas permasalahan tersebut,

sehingga dapat menguji hipotesis mereka sendiri. Data hasil proyek yang telah dilakukan digunakan sebagai bahan diskusi untuk memperoleh suatu kesimpulan melalui elaborasi baik secara luring maupun daring. Selanjutnya mahasiswa membuat laporan hasil proyek, dan mensubmit ke Link yang sudah di tentukan. Mahasiswa dalam melaksanakan proyek diharapkan dapat mematuhi standar operasional prosedur yang telah ditetapkan. Dengan demikian diharapkan proses pelaksanaan pembelajaran biokimia 2 dapat berjalan lancar, tertib, aman dan terkendali. Akhirnya kami pengampu mata kuliah biokimia 2 mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah mendukung serta membantu dalam kegiatan dari persiapan sampai selesainya penyusunan buku ini.

Palembang, Januari 2023,  
Penulis,

Drs. Made Sukaryawan, M.Si., Ph.D

Dr. Diah Kartika Sari, M.Si

## DAFTAR ISI

1. Kata Pengantar	1
2. Daftar Isi	3
3. BAB 12 GLIKOLISIS	5
A. Glikolisis	5
1) Glukosa	5
2) Produk Glikolisis	19
3) Regulasi Glikolisis	20
4) Jalur Penyedia Glikolisis	21
5) Metabolisme gula lainnya	28
B. Glukoneogenesis	31
C. Jalur Pentosa Posfat	41
4. BAB 13 GLIKOGENESIS DAN GLIKOGENOLISIS	50
A. Glikogenesis	50
B. Glikogenolisis	53
C. Regulasi Metabolisme Glikogen	54
5. BAB 14 SIKLUS ASAM SITRAT	63
A. Siklus Asam Sitrat	63
B. Energi Oksidasi dalam Siklus Asam Sitrat	79
C. Regulasi Siklus Asam Sitrat	83
D. Siklus Gliksilat	86
E. Transport Elektron dan Posforilasi Oksidatif	90
F. Sintesis ATP	102
G. Sistem Shuttle NADH Sitosol Ke Mitokondria	106
H. Regulasi Posforilasi Oksidatif	109
6. BAB 15 KATABOLISME ASAM LEMAK	117
A. Katabolisme Asam Lemak	117
B. Oksidasi Asam Lemak Jenuh Berkarbon Genap	123
C. Oksidasi Asam Lemak tak jenuh	131
D. Oksidasi Asam Lemak Berkarbon Ganjil	134

E. Regulasi Oksidasi Asam Lemak	135
F. Oksidasi dalam Piroksisom	137
G. Badan Keton	138
7. BAB 16 KATABOLISME ASAM AMINO	145
A. Katabolisme Asam Amino	145
B. Degradasi Nukleotida	163
1) Katabolisme Purin	163
2) Katabolisme Pirimidin	166
C. Siklus Urea	168
D. Regulasi Siklus Urea	174
E. Gangguan Katabolisme Asam Amino	175
8. BAB 17 BIOSINTESIS LIPID	182
A. Biosintesis Lipid	182
B. Regulasi Biosintesa Lipid	189
C. Asam lemak jenuh rantai panjang disintesis dari palmitat	190
D. Biosintesis Triasilgliserol	194
E. Biosintesis, Regulasi, dan Transportasi: Kolesterol, Steroid, Isoprenoid	196
9. BAB 18 BIOSINTESIS ASAM AMINO DAN NUKLEOTIDA	208
A. Biosintesis Asam Amino	208
B. Biosintesis Nukleotida	224
1) Biosintesis Nukleotida Purin	224
2) Biosintesis Nukleotida Pirimidin	229
10. Rencana Pembelajaran Semester	243

## **BAB 12 GLIKOLISIS DAN GLUKONEOGENESIS**

### **1. ORIENTASI**

Capaian Pembelajaran Mata Kuliah yang direncanakan adalah mahasiswa mampu bertanggungjawab atas pekerjaan di bidang keahliannya secara mandiri (CPMK-1), sedangkan kemampuan akhir pada pokok bahasan ini adalah Mahasiswa mampu menunjukkan sikap tanggungjawab untuk memahami glikolisis (Sub-CPMK1). Pengalaman belajar yang diperoleh mahasiswa merencanakan, melaksanakan dan melaporkan proyek, presentasi tugas kelompok, mengerjakan lembar kerja mahasiswa, membuat dan mensubmit Laporan di <https://elearning.unsri.ac.id>

### **A. GLIKOLISIS**

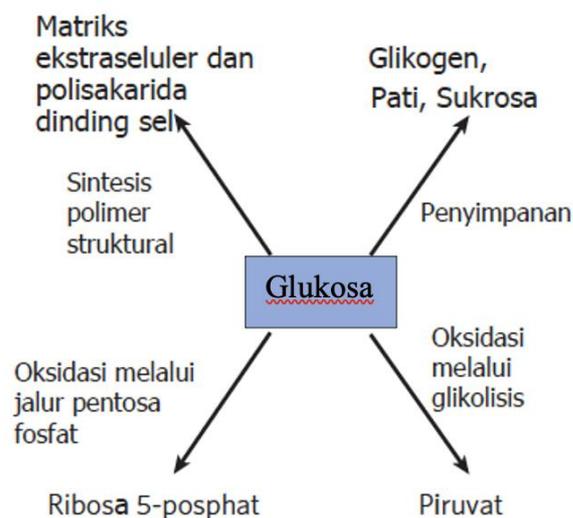
Metabolisme adalah proses biokimiawi pembentukan molekul kompleks atau penguraiannya menjadi molekul sederhana di dalam sel makhluk hidup. Metabolisme dapat dibedakan menjadi 2 macam proses yaitu anabolisme (penyusunan) dan katabolisme (penguraian). Anabolisme adalah sintesis makromolekul seperti protein, polisakarida, lipid, dan asam nukleat dari molekul kecil atau sederhana. Sedangkan katabolisme adalah proses penguraian makromolekul menjadi molekul sederhana. Proses anabolisme dapat berlangsung di dalam sel makhluk hidup dengan menggunakan energi dalam bentuk adenosin triposfat (ATP), sedangkan proses katabolisme yang terjadi di dalam sel makhluk hidup menghasilkan energi. Seluruh proses metabolisme di dalam sel merupakan reaksi enzimatik.

#### **1) Glukosa**

Glukosa menempati posisi sentral dalam metabolisme tumbuhan, hewan, dan banyak mikroorganisme. Hal ini relatif kaya energi potensial, dengan demikian merupakan bahan bakar yang baik; oksidasi lengkap glukosa menjadi karbon dioksida dan air berlangsung dengan perubahan energi bebas standar sebesar 22.840 kJ/mol. Menyimpan glukosa sebagai polimer seperti pati atau glikogen, sel dapat menimbun sejumlah besar unit heksosa sambil mempertahankan osmolaritas

sitosol yang relatif rendah. Ketika kebutuhan energi meningkat, glukosa dapat dilepaskan dari polimer penyimpanan intraseluler ini dan digunakan untuk memproduksi energi (ATP) baik secara aerob maupun anaerob.

Glukosa tidak hanya bahan bakar yang sangat baik, tetapi juga merupakan prekursor yang sangat serbaguna, yang mampu memasok sejumlah besar zat antara metabolisme untuk reaksi biosintetik. Bakteri seperti *Escherichia Coli* dapat memperoleh kerangka karbon dari glukosa untuk setiap asam amino, nukleotida, koenzim, asam lemak, atau zat antara metabolisme lainnya yang dibutuhkan untuk pertumbuhan. Pada hewan dan tumbuhan berpembuluh, glukosa memiliki empat jalur utama: 1) Glukosa dapat digunakan dalam sintesis polisakarida kompleks yang ditujukan untuk ruang ekstraseluler; 2) Disimpan dalam sel (sebagai polisakarida atau sebagai sukrosa); 3) Dioksidasi menjadi senyawa tiga karbon (piruvat) melalui glikolisis untuk menyediakan ATP dan zat antara metabolisme; 4) Dioksidasi melalui jalur pentosa fosfat (fosfoglukonat) menghasilkan ribosa 5-fosfat untuk sintesis asam nukleat dan NADPH untuk proses biosintesis reduktif. Organisme fotosintetik membuat glukosa dengan terlebih dahulu mereduksi CO<sub>2</sub> atmosfer menjadi triosa, kemudian mengubah triosa menjadi glukosa. Sel nonfotosintetik membuat glukosa dari prekursor tiga dan empat karbon yang lebih sederhana melalui proses glukoneogenesis, secara efektif membalikkan glikolisis dalam jalur yang menggunakan banyak enzim glikolitik.



Gambar 1 Jalur utama pemanfaatan glukosa.

Meskipun bukan satu-satunya kemungkinan jalur glukosa, keempat jalur ini adalah yang paling signifikan dalam hal jumlah glukosa yang mengalir di sebagian besar sel. Dalam glikolisis (dari bahasa Yunani glykys, "manis" atau "gula," dan lisis, "pembelahan"), sebuah molekul glukosa didegradasi dalam serangkaian reaksi yang dikatalisis enzim untuk menghasilkan dua molekul senyawa piruvat. Selama reaksi glikolisis berurutan, beberapa energi bebas yang dilepaskan dari glukosa disimpan dalam bentuk ATP dan NADH. Glikolisis adalah jalur metabolisme pertama yang dijelaskan dan mungkin yang paling dipahami. Pemecahan glukosa enam karbon menjadi dua molekul piruvat tiga karbon terjadi dalam 10 langkah reaksi enzimatik, 5 langkah reaksi enzimatik yang pertama merupakan fase persiapan, yang memerlukan energi. Sedangkan 5 langkah reaksi enzimatik berikutnya merupakan fase penghasil energi hasil dari glikolisis.

Adapun reaksi fase persiapan glikolisis adalah sebagai berikut:

Langkah 1: Glukosa difosforilasi pada gugus hidroksil pada C-6 menjadi D-glukosa 6-fosfat, memerlukan 1 ATP dan dikatalisis enzim heksokinase.

Langkah 2: D-glukosa 6-fosfat yang terbentuk diubah menjadi D-fruktosa 6-fosfat, dikatalisis enzim posfoheksosa isomerase.

Langkah 3: D-fruktosa 6-fosfat yang terbentuk difosforilasi pada C-1, menghasilkan D-fruktosa 1,6-bifosfat, memerlukan 1 ATP dikatalisis enzim posfofruktokinase.

Langkah 4: D-fruktosa 1,6-bifosfat dipecah menghasilkan dua molekul tiga karbon, dihidroksi aseton posfat (DHAP) dan Gliseraldehida 3-posfat, dikatalisis enzim aldolase. Hal ini adalah langkah "lisis" yang memberi nama jalur tersebut.

Langkah 5: Dihidroksiaseton fosfat diisomerisasi menjadi molekul kedua gliseraldehida 3-fosfat, dikatalisis enzim triosa posfat isomerase.

Adapun reaksi fase penghasil energi glikolisis adalah sebagai berikut:

Langkah 6: 2 molekul Gliseraldehida 3-fosfat dioksidasi dan difosforilasi oleh fosfat anorganik membentuk 2 molekul 1,3-bisfosfoglisarat, dan menghasilkan 2 NADH dikatalisis oleh enzim gliseraldehida 3-posfat dehidrogenase.

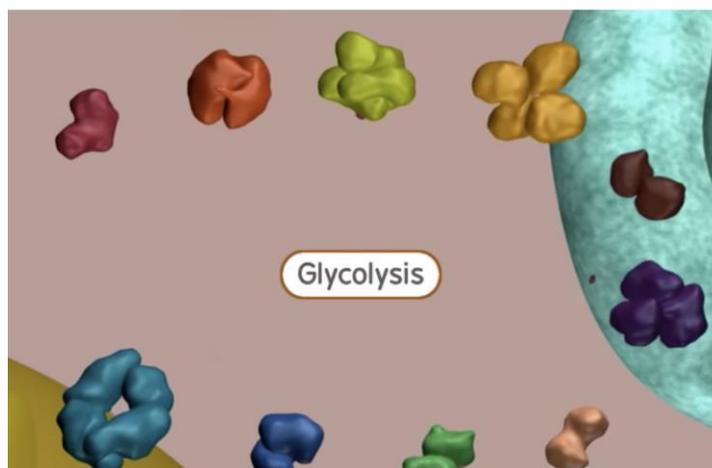
Langkah 7: 2 molekul 1,3-bisfosfoglisarat diubah menjadi 2 molekul 3 posfoglisarat yang menghasilkan 2 ATP dikatalisis enzim posfoglisarat kinase.

Langkah 8: 2 molekul 3 posfoglisarat di ubah menjadi 2 molekul 2 posfoglisarat dikatalisis enzim posfoglisarat mutase

Langkah 9: 2 molekul 2 posfoglisarat di ubah menjadi 2 molekul posfoenol piruvat dikatalisis enzim enolase.

Langkah 10: 2 molekul posfoenol piruvat di ubah menjadi 2 molekul piruvat, dan menghasilkan 2 ATP, dikatalisis oleh enzim piruvat kinase.

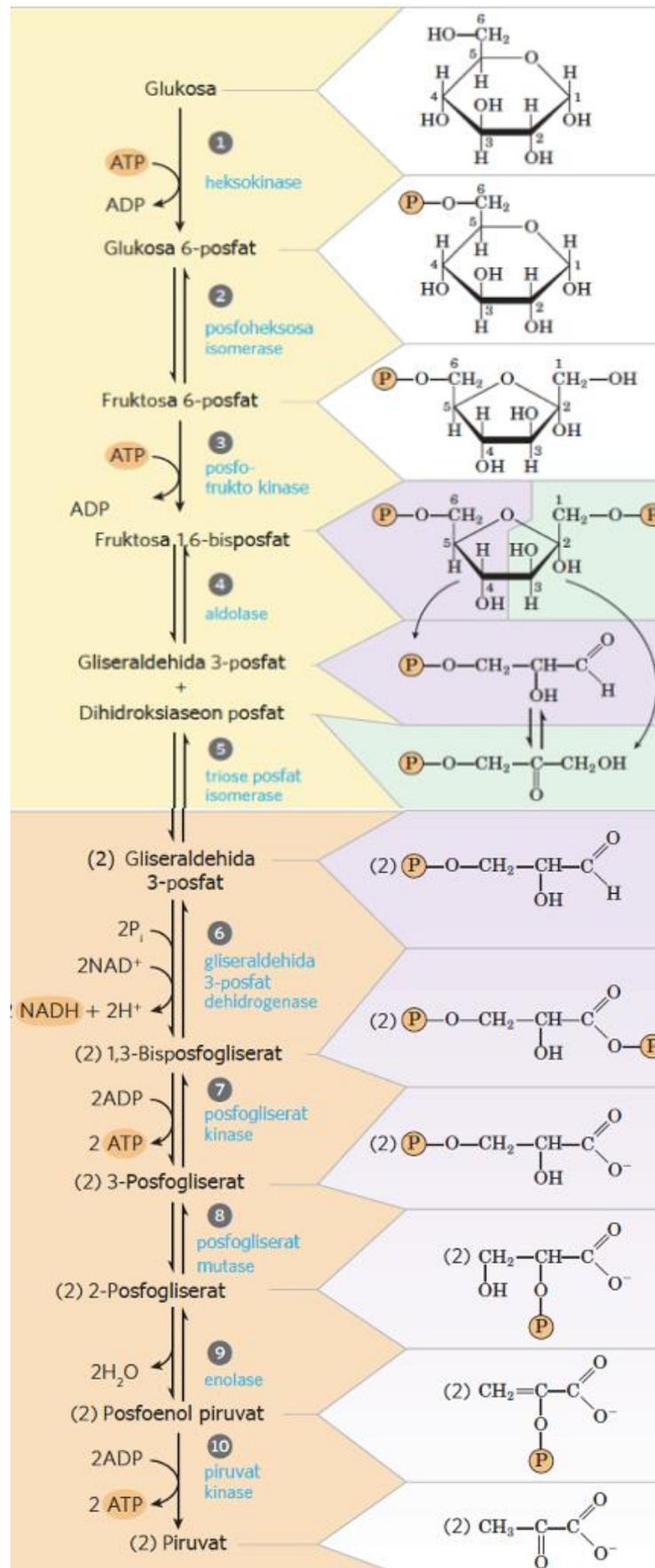
Untuk lebih jelasnya reaksi glikolisis dapat di lihat pada video berikut ini



Gambar 2 Video Reaksi Glikolisis  
Sumber: <https://youtu.be/8Kn6BVGqKd8>

Reaksi glikolisis secara molekular dapat dilihat sebagai berikut:

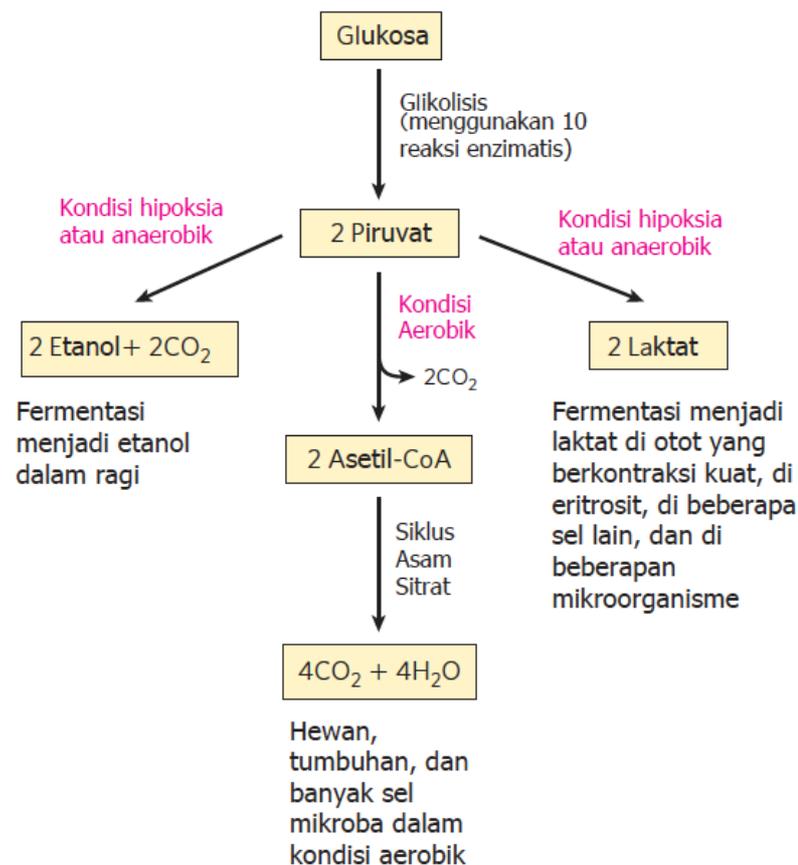
Tahap Persiapan



Gambar 3 Glikolisis  
(Sumber: Nelson & Cox, 2013)

Dalam reaksi glikolisis, tiga jenis transformasi kimia sangat penting: (1) Degradasi kerangka karbon glukosa menghasilkan piruvat; (2) Fosforilasi ADP menjadi ATP oleh senyawa posfat berenergi tinggi, yang terbentuk selama glikolisis; dan (3) Transfer ion hidrida ke  $\text{NAD}^+$ , membentuk NADH.

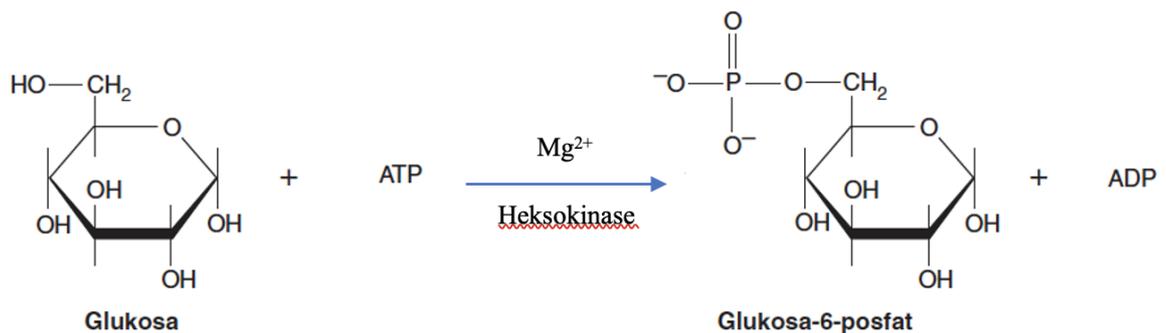
Piruvat yang terbentuk oleh glikolisis selanjutnya dimetabolisme melalui salah satu dari tiga rute katabolik. Dalam organisme atau jaringan aerob, dalam kondisi aerob, glikolisis hanyalah tahap pertama dalam degradasi lengkap glukosa. Piruvat dioksidasi, dengan kehilangan gugus karboksilnya sebagai  $\text{CO}_2$ , menghasilkan asetil-koenzim A, selanjutnya gugus asetil kemudian dioksidasi sempurna menjadi  $\text{CO}_2$  oleh siklus asam sitrat. Selanjutnya oksidasi dengan  $\text{O}_2$  melalui rantai pembawa elektron di mitokondria, untuk membentuk  $\text{H}_2\text{O}$ . Energi dari reaksi transfer elektron mendorong sintesis ATP di mitokondria.



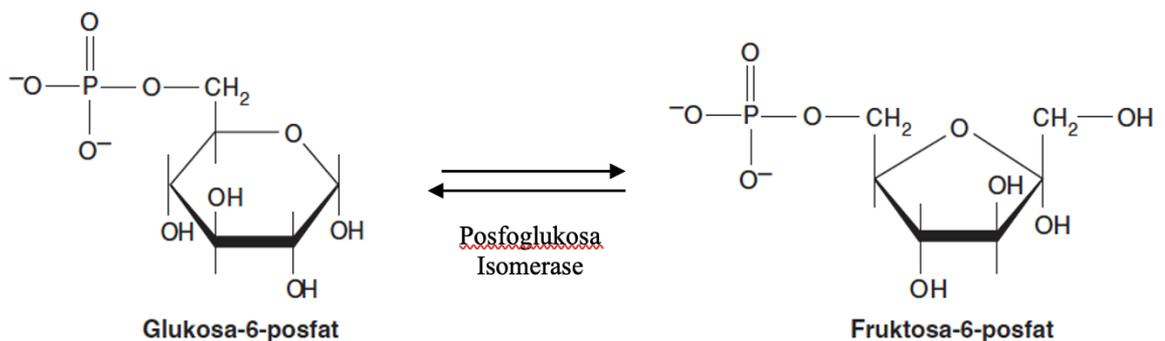
Gambar 4 Tiga kemungkinan katabolik piruvat yang terbentuk dalam glikolisis. (Sumber: Nelson & Cox, 2013)

Berikut ini tahapan pada reaksi Glikolisis yang berlangsung secara aerobik yang menghasilkan 2 molekul piruvat.

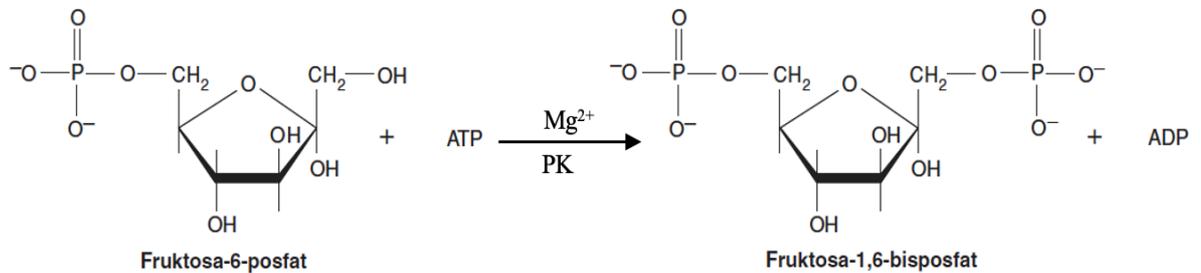
2. Sintesis glukosa-6-fosfat segera setelah memasuki sel, glukosa dan molekul gula lainnya terfosforilasi. Fosforilasi mencegah pengangkutan glukosa keluar sel dan meningkatkan reaktivitas oksigen dalam ester fosfat yang dihasilkan. Beberapa enzim heksokinase, mengkatalisis fosforilasi heksosa di semua sel dalam tubuh. ATP, suatu kosubstrat dalam reaksi, dikomplekskan dengan  $Mg^{2+}$  (Kompleks  $ATP-Mg^{2+}$  umum terjadi dalam reaksi yang dikatalisis kinase).



2. Konversi glukosa-6-fosfat menjadi fruktosa-6-fosfat. Selama reaksi glikolisis, bentuk rantai terbuka dari glukosa-6-fosfat aldosa diubah menjadi bentuk rantai terbuka dari ketosa fruktosa-6-fosfat oleh fosfoglukosa isomerase (PGI) dalam reaksi reversibel yang mudah:

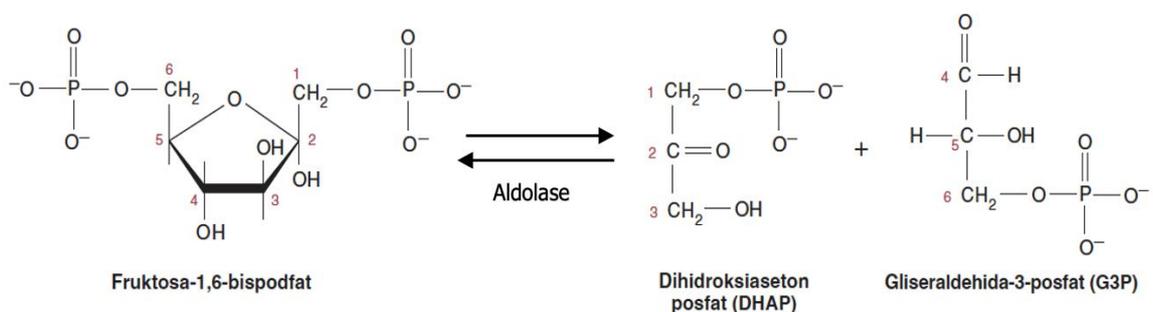


3. Fosforilasi fruktosa-6-fosfat, Posfofruktokinase (PK) secara ireversibel mengkatalisis fosforilasi fruktosa-6-fosfat untuk membentuk fruktosa-1,6 bifosfat:

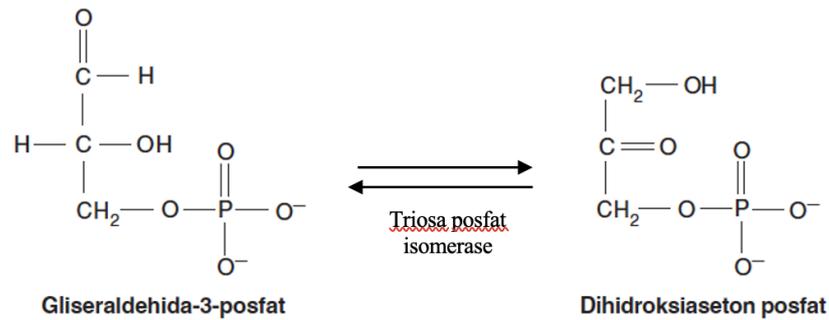


Reaksi yang dikatalisis Posfofruktokinase tidak dapat diubah dalam kondisi seluler. Oleh karena itu, ini merupakan langkah komitmen pertama dalam glikolisis. Tidak seperti glukosa-6-fosfat dan fruktosa-6-fosfat, substrat dan produk, masing-masing dari reaksi sebelumnya, fruktosa-1,6-bifosfat tidak dapat dialihkan ke jalur lain. Investasi molekul kedua ATP melayani beberapa tujuan. Pertama-tama, karena ATP digunakan sebagai agen fosforilasi, reaksi berlangsung dengan penurunan energi bebas yang besar. Setelah fruktosa-1,6-bifosfat disintesis, sel berkomitmen untuk glikolisis. Karena fruktosa-1,6-bifosfat akhirnya terpecah menjadi dua triosa, tujuan lain untuk fosforilasi adalah untuk mencegah produk selanjutnya menyebar keluar dari sel karena molekul bermuatan tidak dapat dengan mudah melintasi membran.

4. Pemecahan fruktosa-1,6-bifosfat, tahap persiapan glikolisis berakhir dengan pemecahan fruktosa-1,6-bifosfat menjadi dua molekul tiga karbon: gliseraldehida-3-fosfat (G-3-P) dan dihidroksiaseton fosfat (DHAP). Reaksi ini adalah pembelahan aldol, maka nama enzim adalah aldolase.

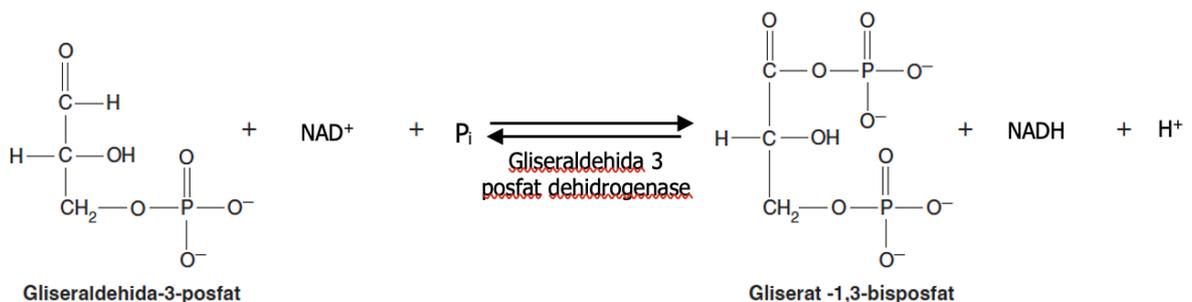


5. Interkonversi gliseraldehida-3-fosfat (G- 3-P) dan dihidroksiaseton posfat. Dari dua produk reaksi aldolase, hanya G- 3-P berfungsi sebagai substrat untuk reaksi selanjutnya dalam glikolisis. Untuk mencegah hilangnya unit tiga karbon lainnya dari jalur glikolitik, triosa fosfat isomerase mengkatalisis konversi reversibel DHAP menjadi G-3-P:



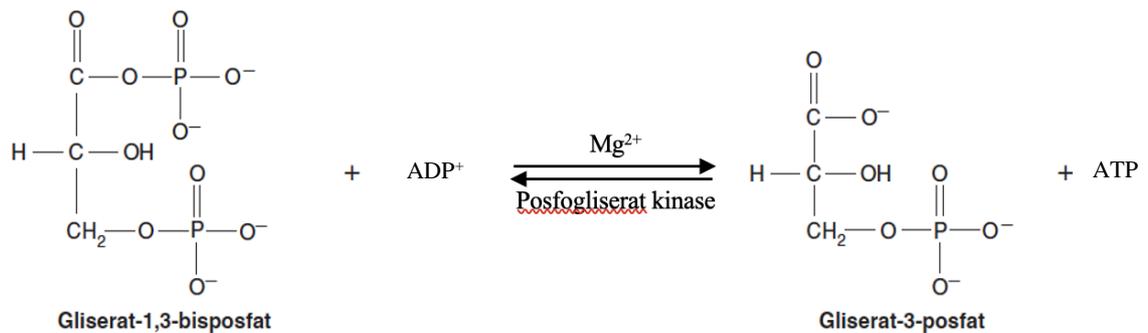
Setelah reaksi ini molekul asli glukosa telah diubah menjadi dua molekul G-3-P.

6. Oksidasi gliseraldehida-3-fosfat, Tahapan reaksi 6 glikolisis, G-3-P mengalami oksidasi dan fosforilasi. Produk, gliserat-1,3-bifosfat, mengandung ikatan fosfoanhidrida berenergi tinggi, yang dapat digunakan dalam reaksi berikutnya untuk menghasilkan ATP:



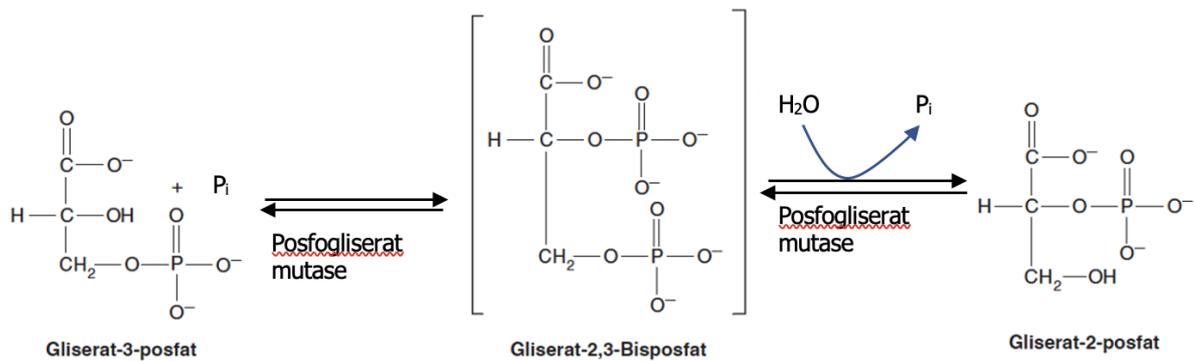
Proses kompleks ini dikatalisis oleh enzim gliseraldehida-3-fosfat dehidrogenase, suatu tetramer yang terdiri dari empat sub unit yang identik. Setiap sub unit berisi satu sisi pengikatan untuk G-3-P dan satu lagi untuk  $\text{NAD}^+$ , suatu oksidator. Saat enzim membentuk ikatan tioester kovalen dengan substrat, ion hidrida ( $\text{H}^-$ ) ditransfer ke  $\text{NAD}^+$  di sisi aktif.  $\text{NADH}$  bentuk tereduksi dari  $\text{NAD}^+$ , kemudian meninggalkan sisi aktif dan digantikan oleh  $\text{NAD}^+$  yang masuk. Hasil adisi enzim asil diserang oleh fosfat anorganik dan produk meninggalkan sisi aktif.

7. Transfer gugus fosforil. Dalam reaksi ini ATP disintesis, dikatalisis oleh enzim fosfoglisarat kinase mentransfer gugus fosforil berenergi tinggi dari gliserat-1,3-bifosfat ke ADP menjadi ATP.

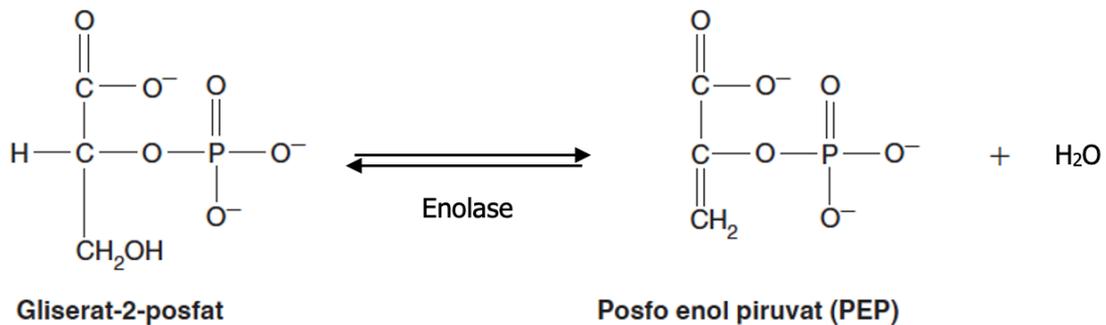


Reaksi 7 adalah contoh fosforilasi tingkat substrat. Karena sintesis ATP bersifat endergonik, maka diperlukan sumber energi. Dalam fosforilasi tingkat substrat, ATP diproduksi dengan transfer gugus fosforil dari substrat fosforil berenergi tinggi (gliserat-1,3-bifosfat) untuk menghasilkan senyawa dengan potensial lebih rendah (Gliserat 3 posfat) dan menghasilkan ATP. Karena dua molekul gliserat-1,3-bifosfat terbentuk untuk setiap molekul glukosa, reaksi ini menghasilkan dua molekul ATP.

8. Interkonversi 3-fosfoglisarat dan 2-fosfoglisarat. Gliserat-3-fosfat memiliki potensi transfer gugus fosforil yang rendah. Dengan demikian, ini adalah kandidat yang buruk untuk sintesis ATP lebih lanjut. Sel mengubah gliserat 3-fosfat dengan ester fosfat yang miskin energi menjadi fosfoenolpiruvat (PEP), yang memiliki potensi transfer gugus fosforil yang sangat tinggi. Pada langkah pertama dalam konversi ini (reaksi 8), fosfoglisarat mutase mengkatalisis konversi C -3 senyawa terfosforilasi menjadi senyawa terfosforilasi C-2 melalui siklus adisi/eliminasi dua langkah.

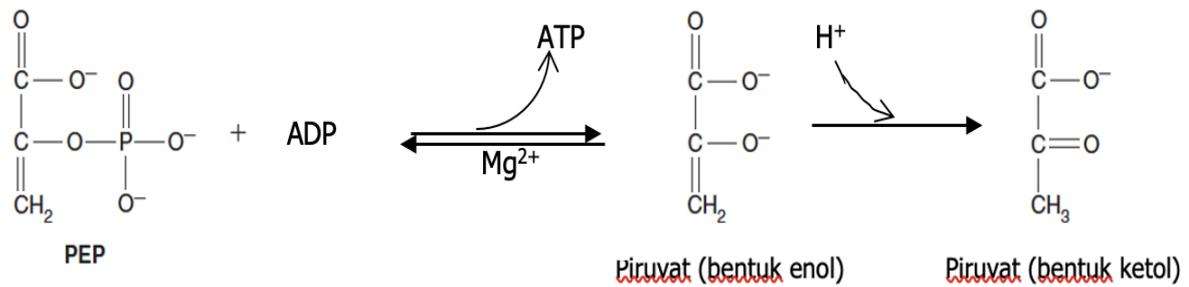


9. Dehidrasi 2-fosfogliserat. Enzim enolase mengkatalisis dehidrasi gliserat-2-fosfat untuk membentuk posfo enol piruvat (PEP):

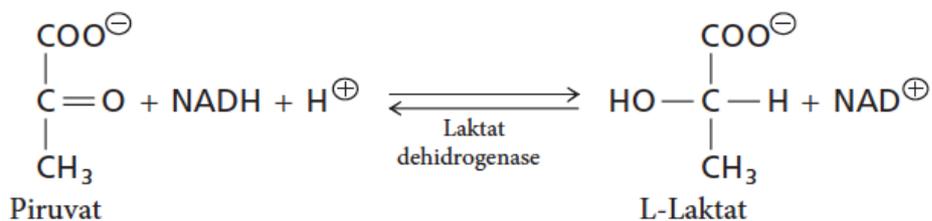


PEP memiliki potensi transfer gugus fosforil yang lebih tinggi daripada gliserat-2-fosfat karena mengandung gugus enol-fosfat dan bukan ester fosfat sederhana. Aldehid dan keton memiliki dua bentuk isomer, bentuk enol mengandung ikatan rangkap karbon-karbon dan gugus hidroksil. Enol berada dalam kesetimbangan dengan bentuk keto yang mengandung karbonil yang lebih stabil. Interkonversi bentuk keto dan enol, juga disebut tautomer, disebut sebagai tautomerisasi:

10. Sintesis piruvat, Dalam reaksi akhir glikolisis, enzim piruvat kinase mengkatalisis transfer gugus fosforil dari PEP ke ADP. Dua molekul ATP dibentuk untuk setiap molekul glukosa.



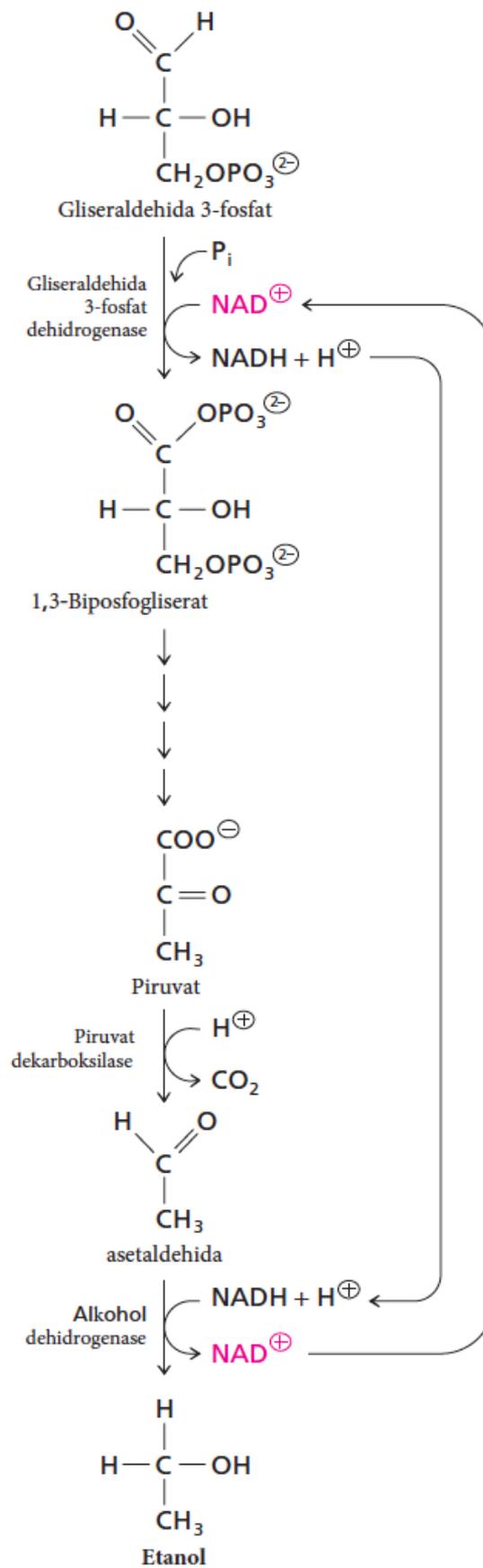
Rute kedua untuk piruvat adalah reduksi menjadi laktat melalui fermentasi asam laktat. Ketika otot rangka yang berkontraksi dengan kuat dalam kondisi oksigen rendah (hipoksia), NADH tidak dapat dioksidasi ulang menjadi NAD<sup>+</sup>, tetapi NAD<sup>+</sup> diperlukan sebagai akseptor elektron untuk oksidasi piruvat lebih lanjut. Dalam kondisi ini piruvat direduksi menjadi laktat, menerima elektron dari NADH dan dengan demikian meregenerasi NAD<sup>+</sup> yang diperlukan untuk melanjutkan glikolisis. Reduksi Piruvat menjadi Laktat, dalam reaksi reversibel yang dikatalisis oleh laktat dehidrogenase. Reaksi ini umum terjadi pada bakteri anaerobik dan juga pada mamalia.



Laktat dehidrogenase adalah dehidrogenase klasik yang menggunakan NAD<sup>+</sup> sebagai koenzim, Ini adalah reaksi oksidasi-reduksi di mana piruvat direduksi menjadi laktat melalui transfer ion hidrida dari NADH. Reaksi dehidrogenase laktat mengoksidasi ekuivalen pereduksi yang dihasilkan dalam reaksi gliseraldehida 3-fosfat dan menurunkan perolehan energi potensial dari glikolisis. Ini memainkan peran yang sama dengan produksi etanol pada spesies lain. Efek bersihnya adalah mempertahankan fluks dalam jalur glikolitik dan produksi ATP. Pada bakteri, laktat disekresikan atau diubah menjadi produk akhir lainnya, seperti propionat. Pada mamalia, laktat hanya dapat diubah menjadi piruvat.

Produksi laktat dalam sel mamalia sangat penting dalam jaringan di mana glukosa adalah sumber karbon utama dan ekuivalen pereduksi (NADH) tidak diperlukan dalam reaksi biosintesis atau tidak dapat digunakan untuk menghasilkan ATP melalui fosforilasi oksidatif. Contoh yang baik adalah pembentukan laktat dalam sel otot rangka selama olahraga berat. Laktat yang terbentuk di sel otot diangkut keluar sel dan dibawa melalui aliran darah ke hati, di mana ia diubah menjadi piruvat oleh aksi dehidrogenase laktat hati. Metabolisme piruvat lebih lanjut membutuhkan oksigen. Ketika suplai oksigen ke jaringan tidak mencukupi, semua jaringan menghasilkan laktat melalui glikolisis anaerobik.

Rute ketiga dari katabolisme piruvat mengarah ke etanol. Pada beberapa jaringan tumbuhan dan pada invertebrata tertentu, protista, dan mikroorganisme seperti ragi pembuat bir atau ragi roti, piruvat diubah dalam kondisi hipoksia atau anaerobik menjadi etanol dan  $\text{CO}_2$ , suatu proses yang disebut fermentasi etanol (alkohol). Metabolisme Piruvat menjadi Etanol, banyak bakteri, dan beberapa eukariota, mampu bertahan hidup tanpa oksigen. Mereka mengubah piruvat menjadi berbagai senyawa yang disekresikan, salah satunya senyawa etanol. Sel ragi mengubah piruvat menjadi etanol dan  $\text{CO}_2$  dan mengoksidasi NADH menjadi  $\text{NAD}^+$ . Diperlukan dua reaksi. Pertama, piruvat didekarboksilasi menjadi asetaldehida dalam reaksi yang dikatalisasi oleh piruvat dekarboksilase. Enzim ini membutuhkan koenzim tiamin difosfat (TDP). Alkohol dehidrogenase mengkatalisis reduksi asetaldehida menjadi etanol. Reaksi oksidasi-reduksi ini digabungkan dengan oksidasi NADH. Reaksi-reaksi ini dan siklus reduksi dan oksidasi NAD/NADH dalam fermentasi alkohol ditunjukkan pada Gambar dibawah ini. Fermentasi mengacu pada proses di mana elektron dari glikolisis dalam bentuk NADH dilewatkan ke molekul organik seperti etanol diteruskan ke rantai transpor elektron terkait membran dan akhirnya oksigen (respirasi). Reaksi perubahan piruvat menjadi etanol dapat di lihat pada gambar di bawah ini.



Gambar 5 Konversi anaerobik piruvat menjadi etanol dalam ragi.  
 (Sumber: Nelson & Cox, 2013)

## 2) Produk Glikolisis

Dalam hal energi, hasil glikolisis adalah produksi dua ATP dan dua NADH per molekul glukosa. Piruvat, produk lain dari glikolisis, masih merupakan molekul kaya energi, yang dapat menghasilkan sejumlah besar ATP. Akan tetapi, apakah energi lebih lanjut dapat dihasilkan atau tidak, bergantung pada jenis sel dan ketersediaan oksigen. Dalam kondisi aerobik, sebagian besar sel dalam tubuh mengubah piruvat menjadi asetil-KoA, sebagai substrat untuk siklus asam sitrat, jalur amfibolik yang sepenuhnya mengoksidasi dua karbon asetil untuk membentuk CO<sub>2</sub> dan molekul tereduksi NADH dan FADH<sub>2</sub>. (Jalur amfibolik berfungsi dalam proses anabolik dan katabolik). Sistem transport elektron, serangkaian reaksi oksidasi-reduksi, mentransfer elektron dari NADH dan FADH<sub>2</sub> ke O<sub>2</sub> untuk membentuk air. Energi yang dilepaskan selama transport elektron digabungkan dengan mekanisme yang mensintesis ATP. Dalam kondisi anaerobik, oksidasi piruvat lebih lanjut terhambat. Sejumlah sel dan organisme mengimbangi dengan mengubah molekul ini menjadi senyawa organik yang lebih tereduksi dan meregenerasi NAD<sup>+</sup> yang diperlukan untuk melanjutkan glikolisis.

Energi yang dihasilkan pada proses glikolisis:

1. Energi yang diperlukan pada saat fase persiapan adalah 2 ATP
2. Energi yang dihasilkan pada fase penghasil energi adalah 4 ATP dan 2 NADH

Jadi energi yang dihasilkan pada glikolisis adalah 2ATP dan 2 NADH.

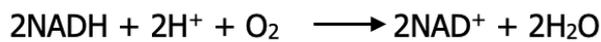
Neraca Keseluruhan Menunjukkan Keuntungan Bersih ATP. Kita sekarang dapat membuat neraca untuk glikolisis untuk menjelaskan (1) nasib kerangka karbon glukosa, (2) input Pi dan ADP dan output ATP, dan (3) jalur elektron dalam reaksi oksidasi-reduksi. Sisi kiri persamaan berikut menunjukkan semua input ATP, NAD<sup>+</sup>, ADP, dan Pi, dan sisi kanan menunjukkan semua keluaran (perlu diingat bahwa setiap molekul glukosa menghasilkan dua molekul piruvat):



Membatalkan istilah umum di kedua sisi persamaan memberikan persamaan keseluruhan untuk glikolisis dalam kondisi aerobik:



Dua molekul NADH yang dibentuk oleh glikolisis di sitosol, dalam kondisi aerobik, dioksidasi ulang menjadi NAD<sup>+</sup> dengan mentransfer elektronnya ke rantai transfer elektron, yang dalam sel eukariotik terletak di mitokondria. Rantai transfer elektron melewatkan elektron-elektron ini ke tujuan akhirnya, O<sub>2</sub>:



Transfer elektron dari NADH ke O<sub>2</sub> di mitokondria menyediakan energi untuk sintesis ATP melalui fosforilasi terkait respirasi. Dalam keseluruhan proses glikolitik, satu molekul glukosa diubah menjadi dua molekul piruvat (jalur karbon). Dua molekul ADP dan dua Pi diubah menjadi dua molekul ATP (jalur gugus fosforil). Empat elektron, sebagai dua ion hidrida, ditransfer dari 2 molekul gliseraldehida 3-fosfat ke 2 NAD<sup>+</sup> (jalur elektron).

### 3) Regulasi Glikolisis.

Selama studinya tentang fermentasi glukosa oleh ragi, Louis Pasteur menemukan bahwa laju dan jumlah total konsumsi glukosa berkali-kali lebih besar di bawah kondisi anaerobik daripada aerobik. Studi selanjutnya tentang otot menunjukkan perbedaan besar yang sama dalam tingkat glikolisis anaerobik dan aerobik. Dasar biokimia dari "efek Pasteur" ini sekarang jelas. Hasil ATP dari glikolisis dalam kondisi anaerob (2 ATP per molekul glukosa) jauh lebih kecil daripada dari oksidasi lengkap glukosa menjadi CO<sub>2</sub> dalam kondisi aerobik (30 atau 32 ATP per glukosa). Oleh karena itu, sekitar 15 kali lebih banyak glukosa harus dikonsumsi secara anaerobik daripada aerobik untuk menghasilkan jumlah ATP yang sama.

Fluks glukosa melalui jalur glikolitik diatur untuk mempertahankan tingkat ATP yang hampir konstan (serta pasokan intermediet glikolitik yang memadai yang melayani peran biosintetik). Penyesuaian yang diperlukan dalam laju glikolisis dicapai dengan interaksi kompleks antara konsumsi ATP, regenerasi NADH, dan regulasi alosterik beberapa enzim glikolitik termasuk heksokinase, PFK-1, dan piruvat kinase dan oleh fluktuasi detik ke detik. Dalam konsentrasi metabolit kunci yang mencerminkan keseimbangan seluler antara produksi dan konsumsi ATP. Pada skala

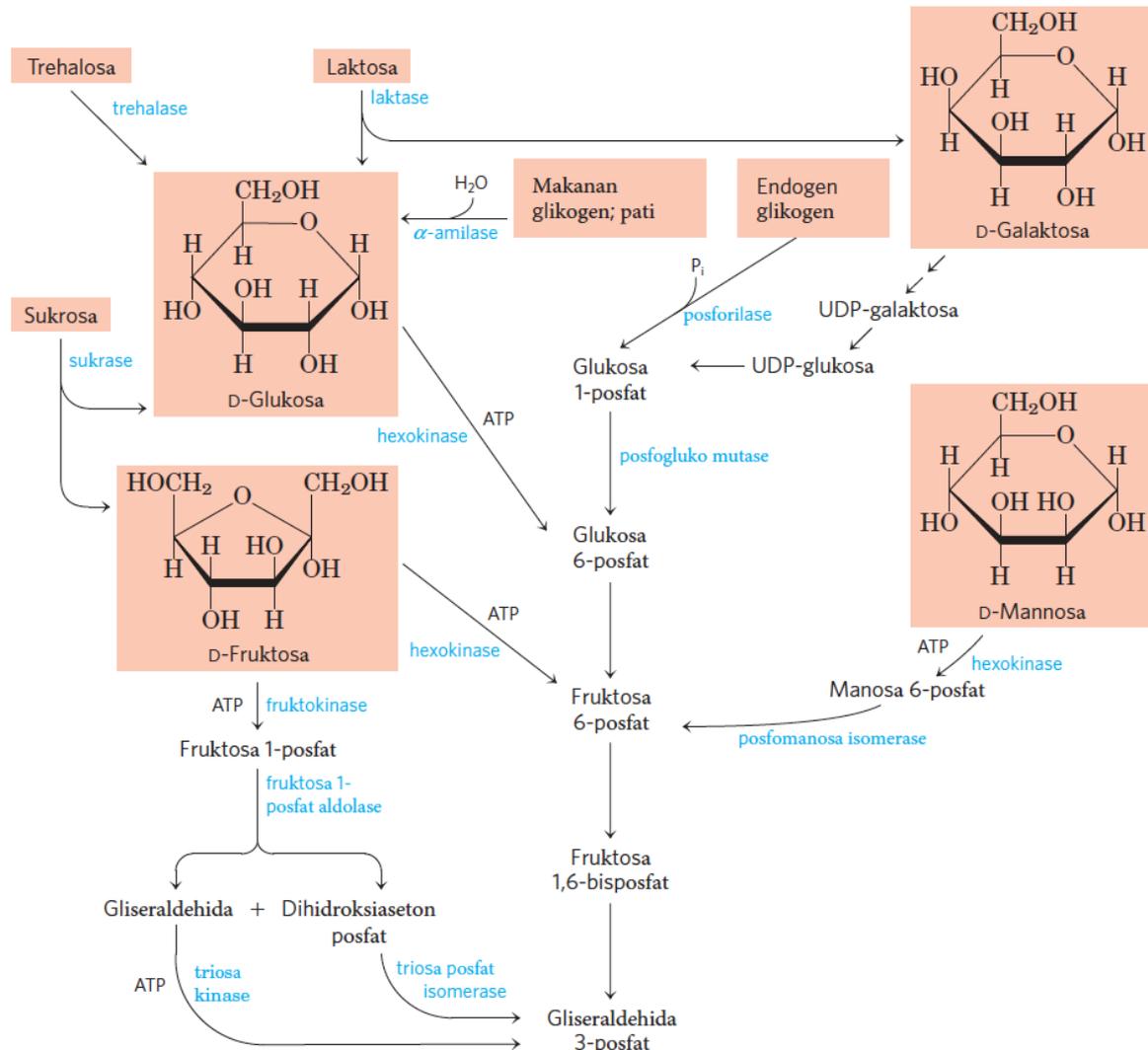
waktu yang sedikit lebih lama, glikolisis diatur oleh hormon glukagon, epinefrin, dan insulin, dan oleh perubahan ekspresi gen untuk beberapa enzim glikolitik. Kasus yang sangat menarik dari regulasi abnormal glikolisis terlihat pada kanker. Ahli biokimia Jerman Otto Warburg pertama kali mengamati pada tahun 1928 bahwa tumor dari hampir semua jenis melakukan glikolisis pada tingkat yang jauh lebih tinggi daripada jaringan normal, bahkan ketika oksigen tersedia. "Efek Warburg" ini merupakan dasar dari beberapa metode untuk mendeteksi dan mengobati kanker.

#### 4) Jalur Penyedia Glikolisis

Banyak karbohidrat selain glukosa melakukan kataboliknya dalam glikolisis, setelah diubah menjadi salah satu zat antara glikolitik. Yang paling signifikan adalah penyimpanan polisakarida glikogen dan pati, baik di dalam sel (endogen) atau diperoleh dalam makanan; disakarida maltosa, laktosa, trehalosa, dan sukrosa; dan monosakarida fruktosa, manosa, dan galaktosa. Makanan polisakarida dan disakarida menjalani hidrolisis menjadi monosakarida. Bagi kebanyakan manusia, pati adalah sumber utama karbohidrat dalam makanan. Pencernaan dimulai di mulut, di mana amilase saliva menghidrolisis ikatan glikosidik internal ( $\alpha$  1 $\rightarrow$ 4) pati, menghasilkan fragmen polisakarida pendek atau oligosakarida. (Perhatikan bahwa dalam reaksi hidrolisis ini, air, bukan Pi, adalah spesies yang menyerang.) Di lambung,  $\alpha$ -amilase saliva dinonaktifkan oleh pH rendah, tetapi bentuk kedua dari  $\alpha$ -amilase, disekresikan oleh pankreas ke dalam usus kecil. Usus melanjutkan proses pemecahan  $\alpha$  amilase pankreas terutama menghasilkan maltosa dan maltotriosa (di dan trisakarida glukosa) dan oligosakarida yang disebut dekstrin batas, fragmen titik cabang yang mengandung amilopektin ( $\alpha$  1 $\rightarrow$ 6). Maltosa dan dekstrin didegradasi menjadi glukosa oleh enzim dari usus (mikrovili sel epitel usus yang mirip jari, yang sangat meningkatkan luas permukaan usus). Glikogen makanan pada dasarnya memiliki struktur yang sama dengan pati, dan pencernaannya berlangsung melalui jalur yang sama.

Kebanyakan hewan tidak dapat mencerna selulosa karena kekurangan enzim selulase, yang menyerang ikatan glikosidik ( $\beta$  1 $\rightarrow$ 4) selulosa. Pada hewan ruminansia,

perut yang diperpanjang mencakup ruang di mana mikroorganisme simbiosis yang menghasilkan selulase memecah selulosa menjadi molekul glukosa. Mikroorganisme ini menggunakan glukosa yang dihasilkan dalam fermentasi anaerobik yang menghasilkan propionat dalam jumlah besar. Propionat ini berfungsi sebagai bahan awal untuk glukoneogenesis, yang menghasilkan banyak laktosa dalam susu.



Gambar 6 Masuknya glikogen makanan, pati, disakarida, dan heksosa ke dalam tahap persiapan glikolisis, (Sumber: Nelson & Cox, 2013).

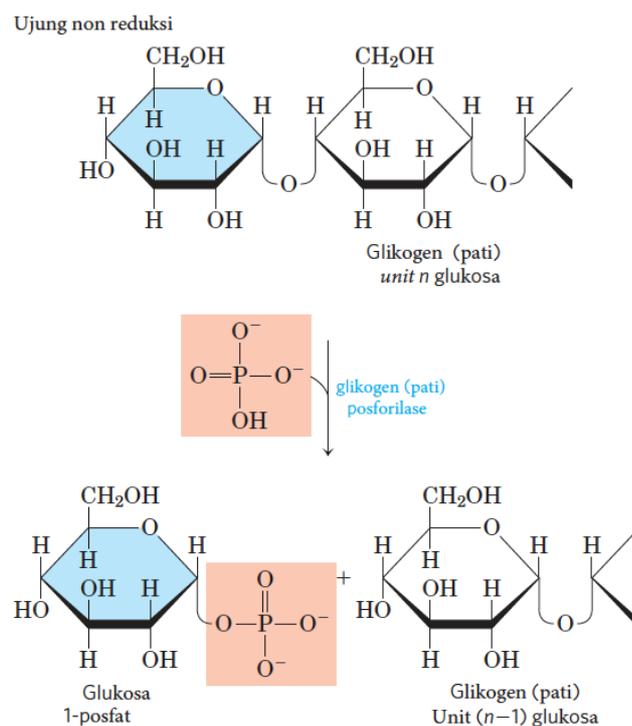
Glikogen yang disimpan dalam jaringan hewan (terutama hati dan otot rangka), dalam mikroorganisme, atau dalam jaringan tumbuhan dapat dimobilisasi untuk digunakan dalam sel yang sama melalui reaksi fosforolitik yang dikatalisis oleh glikogen fosforilase (pati fosforilase pada tanaman). Enzim-enzim ini mengkatalisis

serangan oleh Pi pada ikatan glikosidik ( $\alpha$  1 $\rightarrow$ 4) yang menggabungkan dua residu glukosa terakhir pada ujung yang tidak mereduksi, menghasilkan glukosa 1-fosfat dan polimer satu unit glukosa lebih pendek. Fosforolisis mempertahankan sebagian energi ikatan glikosidik dalam ester fosfat glukosa 1-fosfat. Glikogen fosforilase (atau fosforilase pati) bekerja berulang-ulang sampai mendekati titik cabang ( $\alpha$  1 $\rightarrow$ 6), di mana aksinya berhenti.

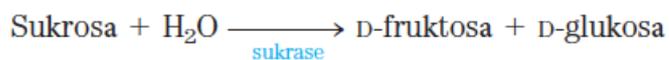
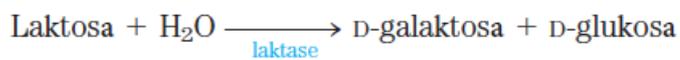
Glukosa 1-fosfat yang dihasilkan oleh glikogen fosforilase diubah menjadi glukosa 6-fosfat oleh fosfoglukomutase, yang mengkatalisis reaksi reversible:



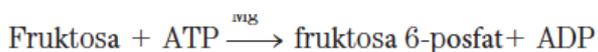
Fosfoglukomutase pada dasarnya menggunakan mekanisme yang sama dengan fosfogliserat mutase, keduanya memerlukan zat antara bifosfat, dan enzim difosforilasi sementara dalam setiap siklus katalitik. Nama umum mutase diberikan kepada enzim yang mengkatalisis transfer gugus fungsi dari satu posisi ke posisi lain dalam molekul yang sama. Mutase adalah subkelas dari isomerase, enzim yang mengubah stereoisomer atau isomer struktural atau posisi. Glukosa 6-fosfat yang terbentuk dalam reaksi fosfoglukomutase dapat memasuki glikolisis atau jalur lain seperti jalur pentosa fosfat.



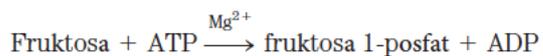
Enzim mengkatalisis serangan oleh fosfat anorganik (merah muda) pada residu glukosil terminal (biru) pada ujung nonreduksi dari molekul glikogen, melepaskan glukosa 1-fosfat dan menghasilkan molekul glikogen yang diperpendek oleh satu residu glukosa, reaksi yang terjadi adalah fosforolisis. Pemecahan polisakarida makanan seperti glikogen dan pati di saluran pencernaan oleh fosforolisis daripada hidrolisis tidak akan menghasilkan perolehan energi: gula fosfat tidak diangkut ke dalam sel yang melapisi usus, tetapi harus terlebih dahulu didefosforilasi menjadi gula bebas.



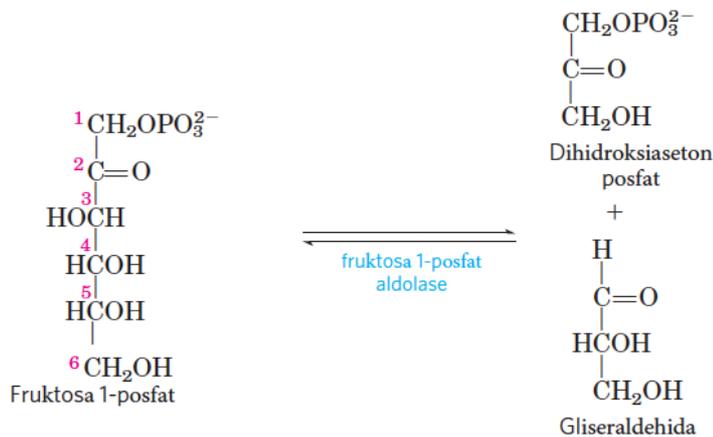
Monosakarida yang terbentuk secara aktif diangkut ke dalam sel epitel, kemudian diteruskan ke dalam darah untuk dibawa ke berbagai jaringan, di mana mereka difosforilasi dan disalurkan ke urutan glikolitik. Pada sebagian besar organisme, heksosa selain glukosa dapat mengalami glikolisis setelah diubah menjadi turunan terfosforilasi. D-Fruktosa, hadir dalam bentuk bebas di banyak buah-buahan dan dibentuk oleh hidrolisis sukrosa di usus kecil vertebrata, difosforilasi oleh heksokinase:



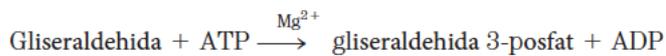
Ini adalah jalur utama masuknya fruktosa ke dalam glikolisis di otot dan ginjal. Di hati, fruktosa masuk melalui jalur yang berbeda. Enzim hati fruktokinase mengkatalisis fosforilasi fruktosa pada C-1 daripada C-6:



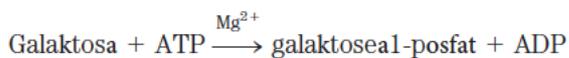
Fruktosa 1-fosfat kemudian dipecah menjadi gliseraldehida dan dihidroksiaseton fosfat oleh fruktosa 1-fosfat aldolase:



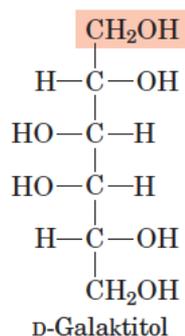
Dihidroksiaseton fosfat diubah menjadi gliseraldehidat 3-fosfat oleh enzim glikolitik triosa fosfat isomerase. Gliseraldehida difosforilasi oleh ATP dan triose kinase menjadi gliseraldehida 3-fosfat:



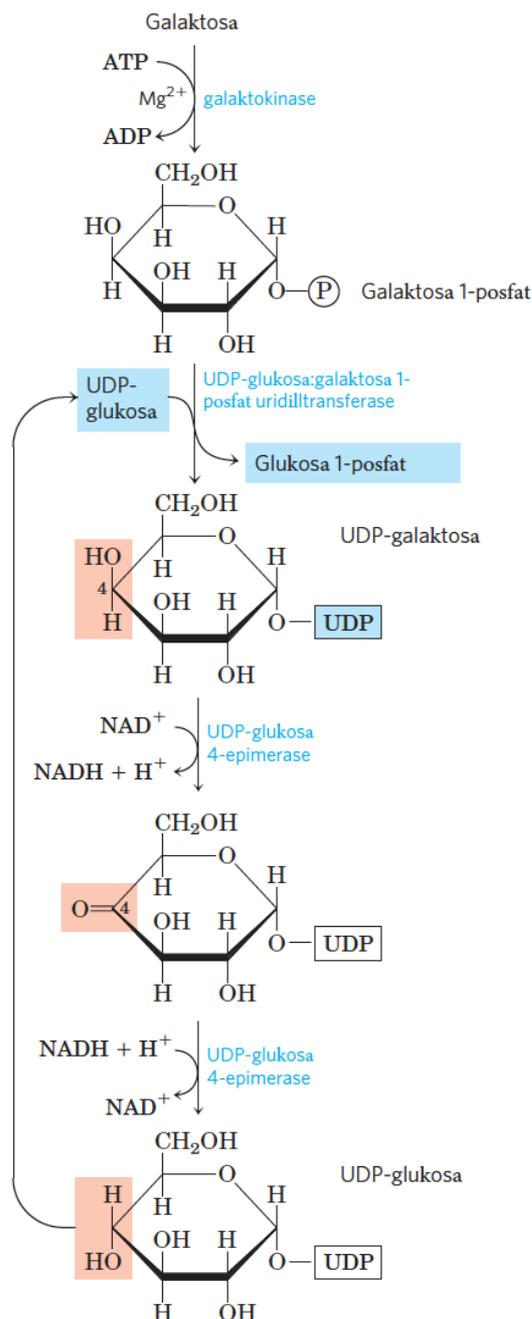
Jadi kedua produk hidrolisis fruktosa 1-fosfat memasuki jalur glikolitik sebagai gliseraldehida 3-fosfat. D-Galaktosa, produk hidrolisis laktosa (gula susu), mengalir dalam darah dari usus ke hati, di mana ia pertama kali difosforilasi pada C-1, dengan mengorbankan ATP, oleh enzim galaktokinase:



Galaktosa 1-fosfat kemudian diubah menjadi epimernya di C-4, glukosa 1-fosfat, melalui serangkaian reaksi di mana uridin difosfat (UDP) berfungsi sebagai pembawa gugus heksosa seperti koenzim. Epimerisasi pertama-tama melibatkan oksidasi gugus C-4 -OH menjadi keton, kemudian reduksi keton menjadi -OH, dengan inversi konfigurasi pada C-4. NAD adalah kofaktor untuk oksidasi dan reduksi. Kekurangan pada salah satu dari tiga enzim di jalur ini menyebabkan galaktosemia pada manusia. Pada galaktosemia defisiensi galaktokinase, konsentrasi galaktosa tinggi ditemukan dalam darah dan urin. Individu yang terkena mengembangkan katarak pada masa bayi, yang disebabkan oleh pengendapan galaktosa metabolit galaktitol di lensa.



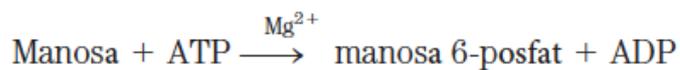
Gejala lain pada gangguan ini relatif ringan, dan pembatasan ketat galaktosa dalam makanan sangat mengurangi keparahannya. Galaktosemia defisiensi transferase lebih serius; hal ini ditandai dengan pertumbuhan yang buruk di masa kanak-kanak, kelainan bicara, defisiensi mental, dan kerusakan hati. Dapat berakibat fatal, bahkan jika galaktosa tidak disertakan dalam makanan. Galaktosemia defisiensi epimerase menyebabkan gejala yang serupa, tetapi kurang parah bila galaktosa makanan dikontrol dengan hati-hati.



Gambar 7 Konversi galaktosa menjadi glukosa 1-fosfat.  
(Sumber: Nelson & Cox, 2013)

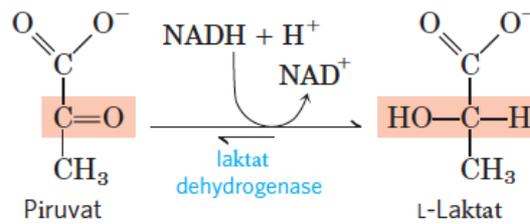
Konversi berlangsung melalui turunan gula nukleotida, UDP-galaktosa, yang terbentuk ketika galaktosa 1-fosfat menggantikan glukosa 1-fosfat dari UDP-glukosa. UDP-galaktosa kemudian diubah oleh UDP-glukosa 4-epimerase menjadi UDP-glukosa, dalam reaksi yang melibatkan oksidasi C-4 (merah muda) oleh  $\text{NAD}^+$ , kemudian reduksi C-4 oleh  $\text{NADH}$ ; hasilnya adalah inversi konfigurasi di C-4. UDP-glukosa didaur ulang melalui putaran lain dari reaksi yang sama. Efek bersih dari siklus ini adalah konversi galaktosa 1-fosfat menjadi glukosa 1-fosfat; tidak ada produksi bersih atau konsumsi UDP-galaktosa atau UDP-glukosa.

D-Mannose, dilepaskan dalam pencernaan berbagai polisakarida dan glikoprotein makanan, dapat difosforilasi pada C-6 oleh heksokinase:

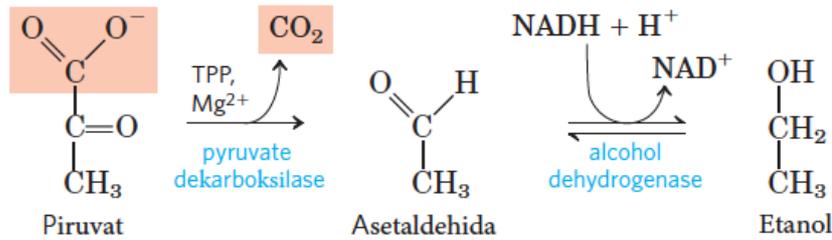


Manosa 6-fosfat diisomerisasi oleh fosfomannosa isomerase untuk menghasilkan fruktosa 6-fosfat, zat antara glikolisis.

Piruvat di bawah kondisi anaerobik: Fermentasi. Dalam kondisi aerobik, piruvat yang terbentuk pada langkah akhir glikolisis dioksidasi menjadi asetat (asetil-KoA), yang memasuki siklus asam sitrat dan dioksidasi menjadi  $\text{CO}_2$  dan  $\text{H}_2\text{O}$ .  $\text{NAD}^+$  yang dibentuk oleh dehidrogenasi gliseraldehida 3-fosfat akhirnya dioksidasi ulang menjadi  $\text{NAD}^+$  dengan melewatkan elektronnya ke  $\text{O}_2$  dalam respirasi mitokondria. Namun, dalam kondisi hipoksia (rendah oksigen), seperti pada otot rangka yang sangat aktif, jaringan tanaman yang terendam, tumor padat, atau bakteri asam laktat  $\text{NADH}$  yang dihasilkan oleh glikolisis tidak dapat dioksidasi ulang oleh  $\text{O}_2$ . Kegagalan untuk meregenerasi  $\text{NAD}^+$  akan meninggalkan sel tanpa akseptor elektron untuk oksidasi gliseraldehida 3-fosfat, dan reaksi glikolisis yang menghasilkan energi akan berhenti. Oleh karena itu,  $\text{NAD}^+$  harus diregenerasi dengan cara lain. Sel-sel paling awal hidup di atmosfer yang hampir tanpa oksigen dan harus mengembangkan strategi untuk memperoleh energi dari molekul bahan bakar dalam kondisi anaerobik. Sebagian besar organisme modern telah mempertahankan kemampuan untuk terus meregenerasi  $\text{NAD}^+$  selama glikolisis anaerobik dengan mentransfer elektron dari  $\text{NADH}$  untuk membentuk produk akhir tereduksi seperti laktat atau etanol. Adapun perubahan Piruvat menjadi L-Laktat adalah sebagai berikut:

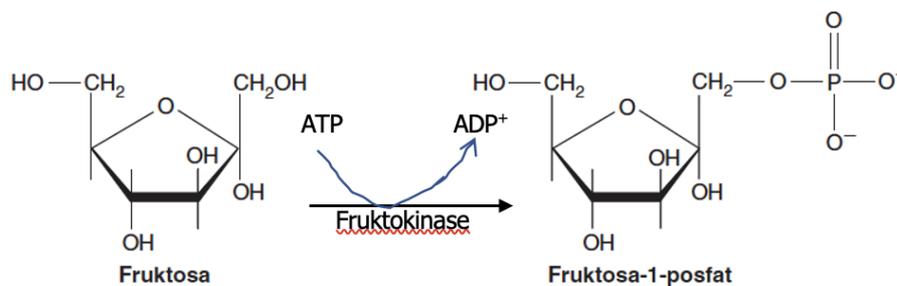


Sedangkan perubahan piruvat menjadi etanol melibatkan enzim piruvat dehydrogenase dan enzim alkohol dehydrogenase dapat dilihat sebagai berikut:



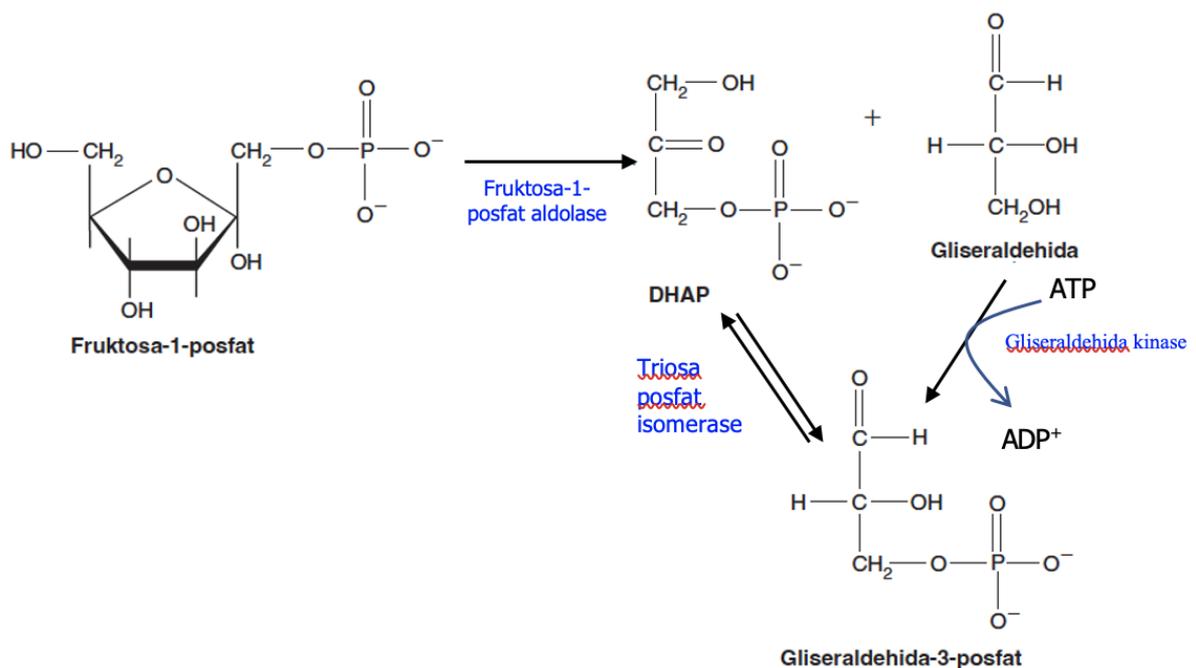
### 5) Metabolisme gula Lainnya

Beberapa gula selain glukosa penting dalam vertebrata. Yang paling menonjol dari ini adalah fruktosa, galaktosa, dan manosa. Selain glukosa, molekul-molekul ini adalah gula yang paling umum ditemukan dalam oligosakarida dan polisakarida. Mereka juga sumber energi, reaksi dimana gula ini diubah menjadi zat antara glikolitik diilustrasikan pada reaksi dibawah ini. metabolisme fruktosa, komponen penting dari makanan manusia, dibahas. Sumber makanan fruktosa termasuk buah, madu, sukrosa, dan sirup jagung fruktosa tinggi, pemanis murah yang digunakan dalam berbagai macam makanan dan minuman olahan. Fruktosa merupakan kedua setelah glukosa sebagai sumber karbohidrat dalam makanan manusia modern, dapat memasuki jalur glikolitik melalui dua rute.

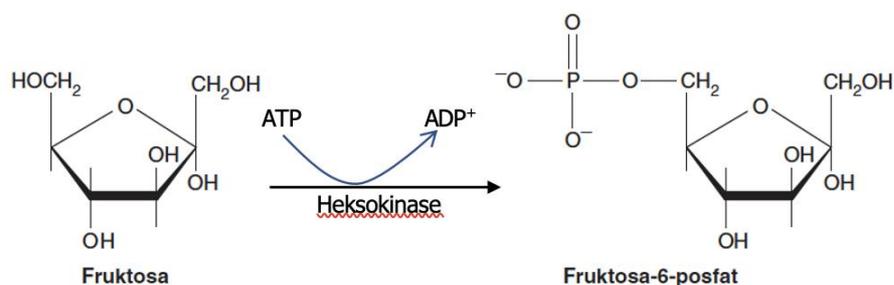


Di hati, fruktosa diubah menjadi fruktosa-1-fosfat oleh fruktokinase: Ketika fruktosa-1-fosfat memasuki jalur glikolitik, fruktosa pertama dipecah menjadi

dihidroksiaseton fosfat (DHAP) dan gliseraldehida oleh fruktosa-1-fosfat aldolase. DHAP kemudian diubah menjadi gliseraldehida-3-fosfat oleh triose fosfat isomerase. Gliseraldehida-3-fosfat dihasilkan dari gliseraldehida dan ATP oleh gliseraldehida kinase. Dalam otot dan jaringan adiposa, fruktosa difosforilasi oleh heksokinase untuk membentuk fruktosa-6-fosfat antara glikolitik. Galaktosa diubah menjadi galaktosa-1-fosfat, yang kemudian bereaksi dengan UDP-glukosa membentuk UDP-galaktosa. UDP-galaktosa diubah menjadi epimernya, UDP-glukosa, substrat untuk sintesis glikogen. Manosa difosforilasi oleh heksokinase untuk membentuk mannose-6-fosfat, yang kemudian diisomerisasi menjadi fruktosa-6-fosfat.

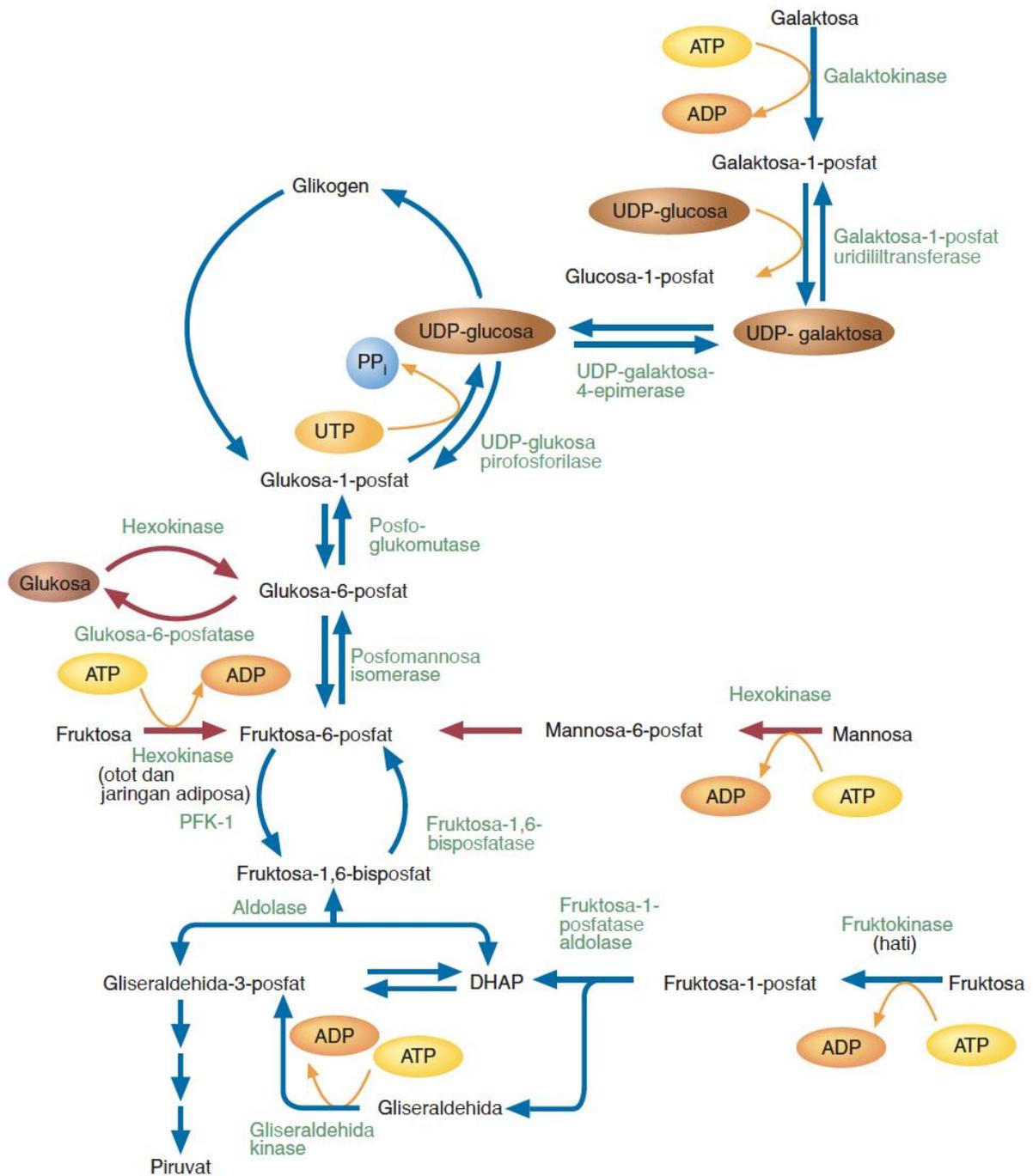


Konversi fruktosa-1-fosfat menjadi zat antara glikolitik melewati dua langkah pengaturan (reaksi yang dikatalisis oleh heksokinase dan PFK-1); sehingga dibandingkan dengan glukosa, masuknya fruktosa ke dalam jalur glikolitik pada dasarnya tidak diatur.



Dalam otot dan jaringan adiposa, fruktosa diubah menjadi fruktosa-6-fosfat intermediat glikolitik oleh heksokinase. Karena heksokinase memiliki afinitas rendah

terhadap fruktosa, reaksi ini tidak terlalu penting kecuali jika konsumsi fruktosa sangat tinggi.



Gambar 8 Metabolisme Karbohidrat:  
(Sumber: McKee, 2019)

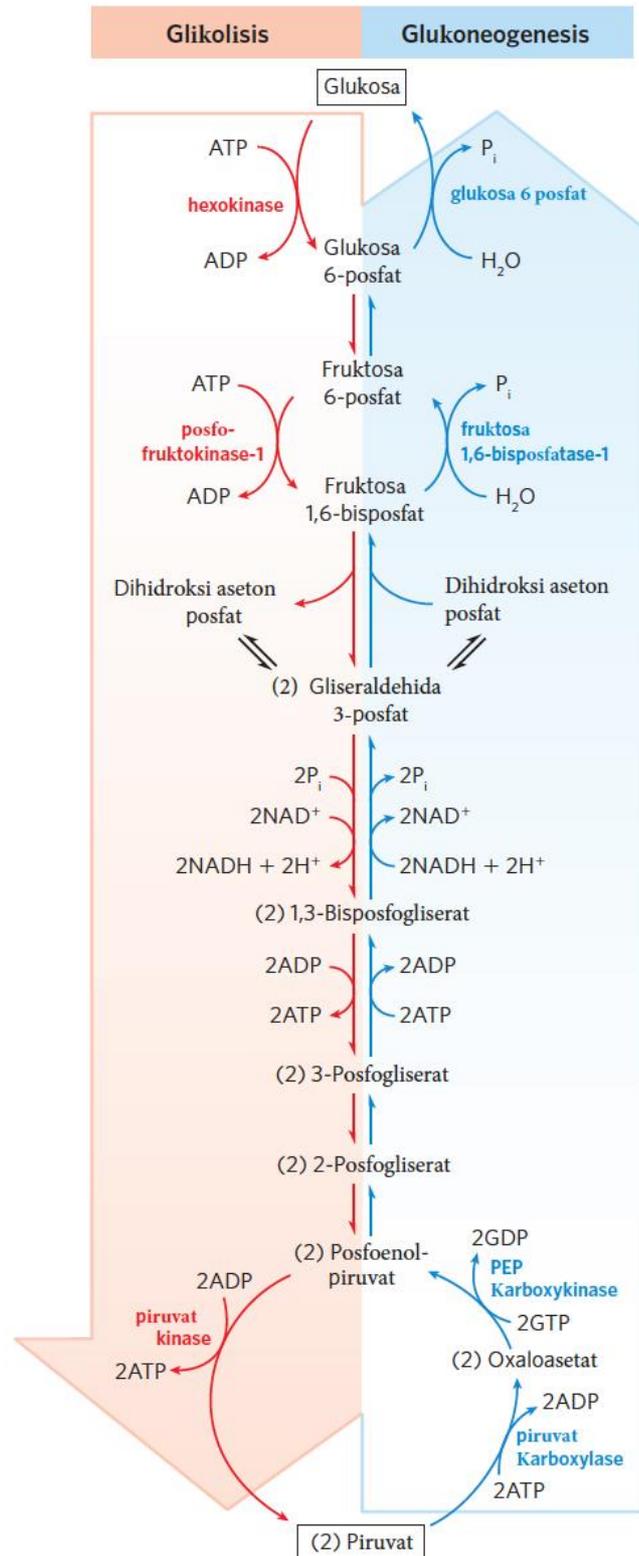
## B. Glukoneogenesis

Peran sentral glukosa dalam metabolisme muncul di awal evolusi, dan gula ini tetap menjadi bahan bakar dan bahan bangunan yang hampir universal dalam organisme modern, dari mikroba hingga manusia. Pada mamalia, beberapa jaringan hampir sepenuhnya bergantung pada glukosa untuk energi metabolismenya. Untuk otak manusia dan sistem saraf, serta eritrosit, testis, medula ginjal, dan jaringan embrio, glukosa dari darah adalah satu-satunya atau sumber bahan bakar utama. Otak saja membutuhkan sekitar 120 g glukosa setiap hari lebih dari setengah dari semua glukosa yang disimpan sebagai glikogen di otot dan hati. Namun, pasokan glukosa dari simpanan ini tidak selalu mencukupi, antara waktu makan dan selama puasa yang lebih lama, atau setelah olahraga berat, glikogen habis. Untuk saat ini, organisme membutuhkan metode untuk mensintesis glukosa dari prekursor nonkarbohidrat. Ini dicapai oleh jalur yang disebut glukoneogenesis ("pembentukan gula baru"), yang mengubah piruvat dan senyawa tiga dan empat karbon terkait menjadi glukosa.

Glukoneogenesis terjadi pada semua hewan, tumbuhan, jamur, dan mikroorganisme. Reaksi pada dasarnya sama di semua jaringan dan semua spesies. Prekursor penting glukosa pada hewan adalah senyawa tiga karbon seperti laktat, piruvat, dan gliserol, serta asam amino tertentu. Pada mamalia, glukoneogenesis terjadi terutama di hati, dan pada tingkat lebih rendah di korteks ginjal dan di sel epitel yang melapisi bagian dalam usus kecil. Glukosa yang dihasilkan masuk ke dalam darah untuk memasok jaringan lain. Setelah olahraga berat, laktat yang dihasilkan oleh glikolisis anaerobik di otot rangka kembali ke hati dan diubah menjadi glukosa, yang bergerak kembali ke otot dan diubah menjadi glikogen suatu sirkuit yang disebut siklus Cori. Dalam bibit tanaman, lemak dan protein yang disimpan diubah, melalui jalur yang mencakup glukoneogenesis, ke sukrosa untuk transportasi ke seluruh tanaman yang sedang berkembang. Glukosa dan turunannya merupakan prekursor untuk sintesis dinding sel tumbuhan, nukleotida dan koenzim, serta berbagai metabolit esensial lainnya. Pada banyak mikroorganisme, glukoneogenesis dimulai dari senyawa organik sederhana dari dua atau tiga karbon, seperti asetat,

laktat, dan propionat, dalam media pertumbuhannya. Meskipun reaksi glukoneogenesis sama di semua organisme, konteks metabolisme dan pengaturan jalurnya berbeda dari satu spesies ke spesies lain dan dari jaringan ke jaringan. Pada bagian ini kita fokus pada glukoneogenesis seperti yang terjadi di hati mamalia.

Glukoneogenesis dan glikolisis bukanlah jalur identik yang berjalan dalam arah yang berlawanan, meskipun mereka berbagi beberapa langkah dari 10 reaksi enzimatik glukoneogenesis adalah kebalikan dari reaksi glikolitik. Namun, tiga reaksi glikolisis pada dasarnya tidak dapat diubah secara *in vivo* dan tidak dapat digunakan dalam glukoneogenesis: konversi glukosa menjadi glukosa 6-fosfat oleh heksokinase, fosforilasi fruktosa 6-fosfat menjadi fruktosa 1,6-bisfosfat oleh fosfofruktokinase-1, dan konversi fosfoenolpiruvat menjadi piruvat oleh piruvat kinase. Dalam sel, ketiga reaksi ini dicirikan oleh perubahan energi bebas negatif yang besar, sedangkan reaksi glikolitik lainnya memiliki  $\Delta G$  mendekati 0. Dalam glukoneogenesis, tiga langkah ireversibel dilewati oleh serangkaian enzim yang terpisah, mengkatalisis reaksi yang cukup eksergonik untuk menjadi ireversibel secara efektif ke arah sintesis glukosa. Dengan demikian, baik glikolisis dan glukoneogenesis adalah proses ireversibel dalam sel. Pada hewan, kedua jalur tersebut sebagian besar terjadi di sitosol, yang memerlukan regulasi timbal balik dan terkoordinasi. Regulasi terpisah dari kedua jalur tersebut dilakukan melalui kontrol yang diberikan pada langkah-langkah enzimatik yang unik untuk masing-masing jalur. Kita mulai dengan mempertimbangkan tiga reaksi bypass glukoneogenesis (Perlu diingat bahwa "bypass" mengacu pada bypass reaksi glikolitik ireversibel).



Gambar 9 Jalur glikolisis dan glukoneogenesis di hati tikus.  
(Sumber: Nelson & Cox, 2013)

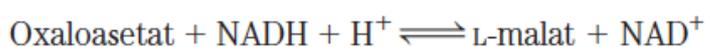
Reaksi glikolisis ada di sisi kiri, berwarna merah; jalur berlawanan dari glukoneogenesis ada di sebelah kanan, dengan warna biru. Konversi Piruvat menjadi

Fosfoenolpiruvat Membutuhkan Dua Reaksi Eksergonik. Reaksi bypass pertama dalam glukoneogenesis adalah konversi piruvat menjadi fosfoenolpiruvat (PEP). Reaksi ini tidak dapat terjadi dengan pembalikan sederhana dari reaksi glikolisis piruvat kinase, yang memiliki perubahan energi bebas negatif yang besar dan oleh karena itu tidak dapat diubah dalam kondisi yang berlaku dalam sel utuh. Sebaliknya, fosforilasi piruvat dicapai dengan urutan reaksi memutar yang pada eukariota membutuhkan enzim baik di sitosol dan mitokondria. Seperti yang akan kita lihat, dan dijelaskan secara rinci di sini adalah salah satu dari dua rute dari piruvat ke PEP; itu adalah jalur utama ketika piruvat atau alanin adalah prekursor glukogenik. Jalur kedua, dijelaskan kemudian, mendominasi ketika laktat adalah prekursor glukogenik.

Piruvat pertama kali diangkut dari sitosol ke mitokondria atau dihasilkan dari alanin dalam mitokondria melalui transaminasi, di mana gugus  $\alpha$ -amino ditransfer dari alanin (meninggalkan piruvat) ke asam  $\alpha$ -keto karboksilat. Kemudian piruvat carboxylase, enzim mitokondria yang membutuhkan koenzim biotin, mengubah piruvat menjadi oksaloasetat:



Piruvat karboksilase adalah enzim pengatur pertama dalam jalur glukoneogenik, yang membutuhkan asetil-KoA sebagai efektor positif. (Asetil-KoA diproduksi oleh oksidasi asam lemak, dan akumulasinya menandakan ketersediaan asam lemak sebagai bahan bakar. Reaksi piruvat karboksilase dapat mengisi kembali zat antara di jalur metabolisme sentral lainnya, siklus asam sitrat. Karena membran mitokondria tidak memiliki transporter untuk oksaloasetat, sebelum diekspor ke sitosol, oksaloasetat yang terbentuk dari piruvat harus direduksi menjadi malat oleh malat dehidrogenase mitokondria, dengan mengorbankan NADH:



Perubahan energi bebas standar untuk reaksi ini cukup tinggi, tetapi dalam kondisi fisiologis (termasuk konsentrasi oksaloasetat yang sangat rendah)  $\Delta G=0$  dan reaksi dapat segera dibalik. Malat dehidrogenase mitokondria berfungsi baik dalam

glukoneogenesis dan siklus asam sitrat, tetapi aliran keseluruhan metabolit dalam kedua proses tersebut berlawanan arah.

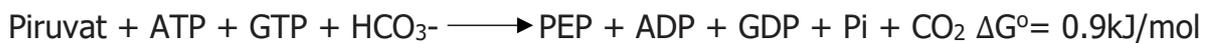
Malat meninggalkan mitokondria melalui transporter spesifik di membran mitokondria bagian dalam, dan di sitosol dioksidasi ulang menjadi oksaloasetat, dengan produksi NADH sitosol:



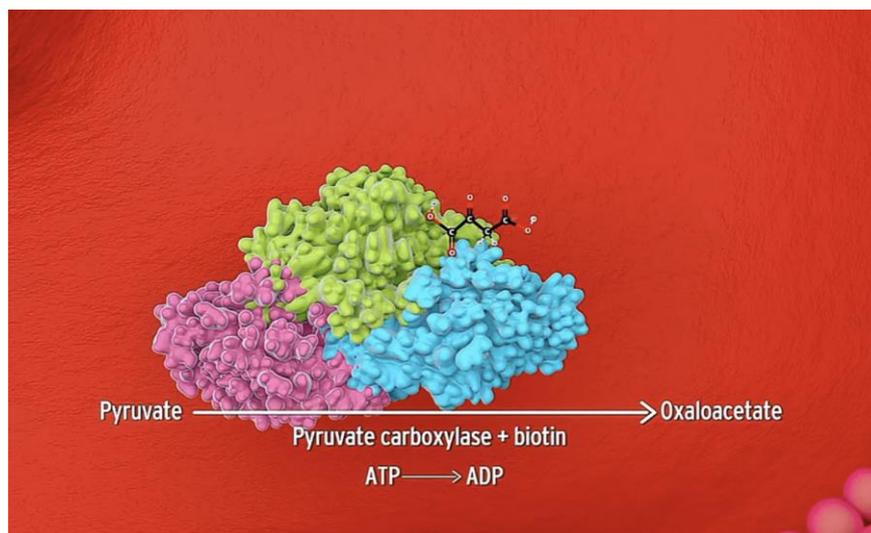
Oxaloasetat kemudian diubah menjadi PEP oleh Posfoenolpiruvat Karboksikinase. Reaksi yang bergantung pada  $\text{Mg}^{2+}$  ini membutuhkan GTP sebagai donor gugus fosforil:



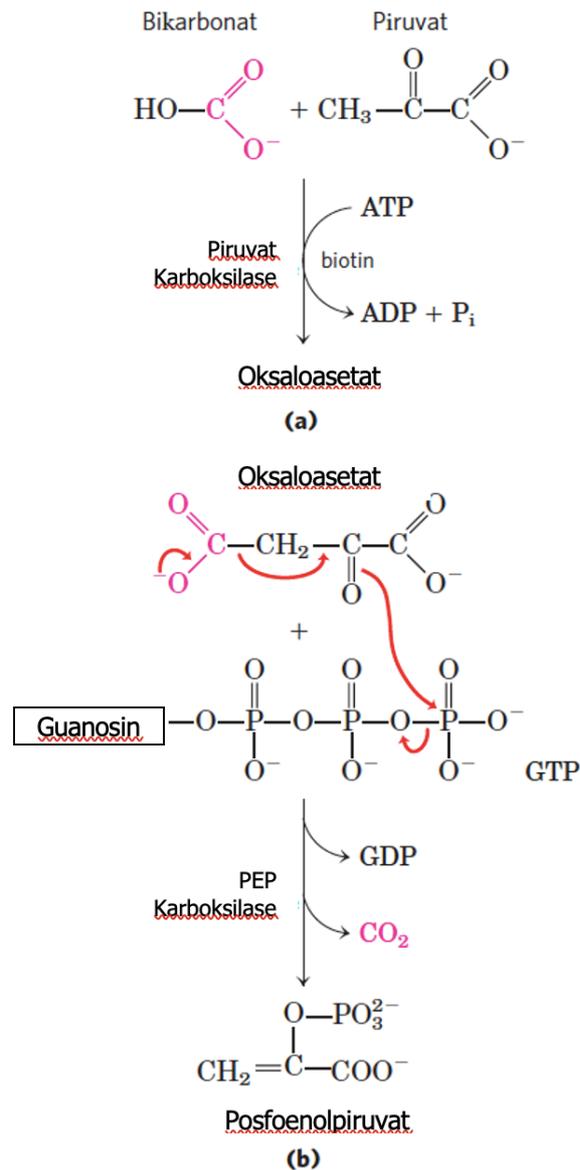
Reaksi ini reversibel dalam kondisi intraseluler; pembentukan satu senyawa fosfat berenergi tinggi (PEP) diimbangi oleh hidrolisis yang lain (GTP). Persamaan keseluruhan untuk rangkaian reaksi bypass ini adalah:



Untuk lebih jelasnya glukoneogenesis dapat di lihat pada video berikut ini.

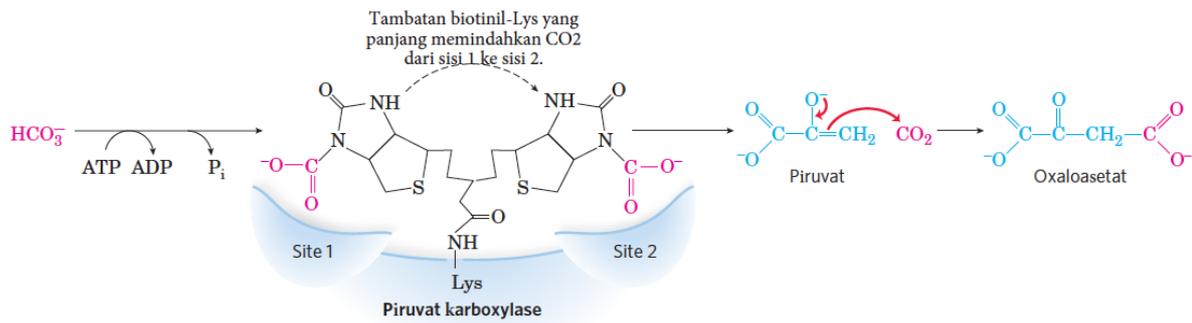


Gambar 10 Glukoneogenesis  
Sumber: <https://youtu.be/WZgOdv1BjDI>



Gambar 11 Sintesis fosfoenolpiruvat dari piruvat.

(a) Dalam mitokondria, piruvat diubah menjadi oksaloasetat dalam reaksi yang membutuhkan biotin yang dikatalisis oleh piruvat karboksilase. (b) Dalam sitosol, oksaloasetat diubah menjadi fosfoenolpiruvat oleh PEP karboksikinase. CO<sub>2</sub> yang tergabung dalam reaksi piruvat karboksilase hilang di sini sebagai CO<sub>2</sub>. Dekarboksilasi menyebabkan penataan ulang elektron yang memfasilitasi serangan oksigen karbonil dari gugus piruvat pada fosfat GTP.

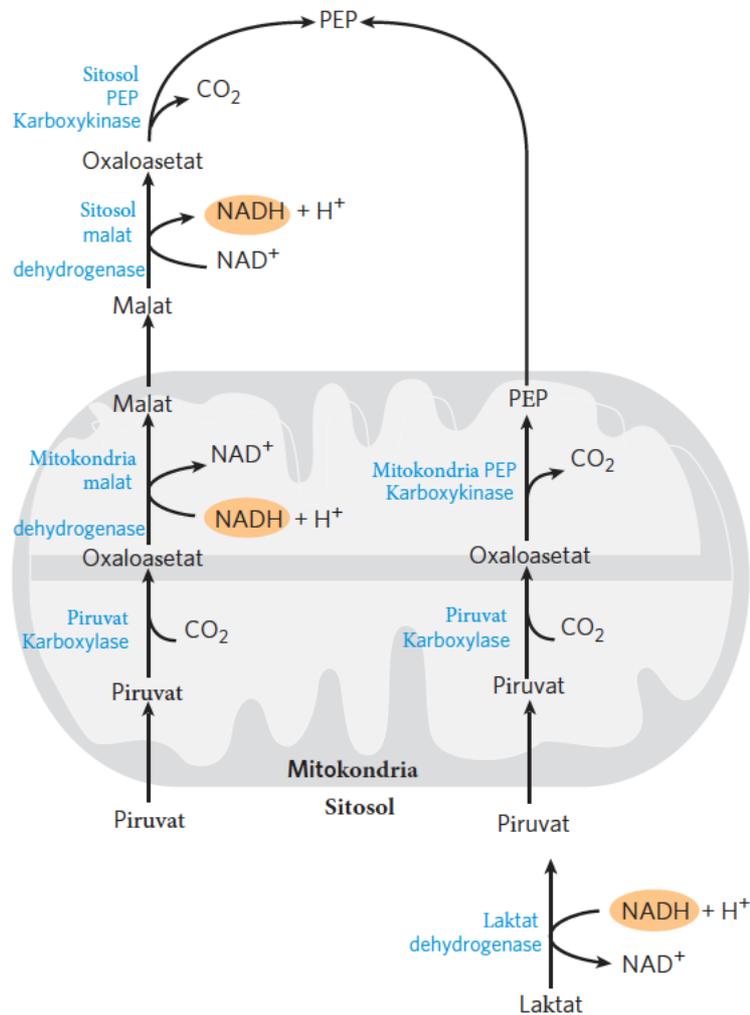


Gambar 12 Peran biotin dalam reaksi piruvat karboksilase.

Kofaktor biotin secara kovalen melekat pada enzim melalui ikatan amida ke gugus amino dari residu Lys, membentuk biotinil-enzim. Reaksi terjadi dalam dua fase, yang terjadi di dua tempat berbeda dalam enzim. Di sisi katalitik 1, ion bikarbonat diubah menjadi CO<sub>2</sub> dengan mengorbankan ATP. Kemudian CO<sub>2</sub> bereaksi dengan biotin, membentuk carboxybiotinyl-enzym. Lengan panjang yang terdiri dari biotin dan rantai samping Lys yang melekat padanya kemudian membawa CO<sub>2</sub> dari enzim karboksibiotinil ke sisi katalitik 2 pada permukaan enzim, di mana CO<sub>2</sub> dilepaskan dan bereaksi dengan piruvat, membentuk oksaloasetat dan meregenerasi biotinil-enzim .

Piruvat kedua menjadi PEP bypass mendominasi ketika laktat adalah prekursor glukogenik. Jalur ini memanfaatkan laktat yang dihasilkan oleh glikolisis dalam eritrosit atau otot anaerob, misalnya, dan sangat penting pada vertebrata besar setelah olahraga berat. Konversi laktat menjadi piruvat dalam sitosol hepatosit menghasilkan NADH, dan ekspor ekuivalen pereduksi (sebagai malat) dari mitokondria oleh karena itu tidak diperlukan. Setelah piruvat yang dihasilkan oleh reaksi dehidrogenase laktat diangkut ke mitokondria, diubah menjadi oksaloasetat oleh piruvat karboksilase, seperti dijelaskan di atas. Oksaloasetat ini, bagaimanapun, diubah langsung menjadi PEP oleh isozim mitokondria dari PEP karboxykinase, dan PEP diangkut keluar dari mitokondria untuk melanjutkan jalur glukoneogenik. Isozim mitokondria dan sitosol dari PEP karboksikinase dikodekan oleh gen terpisah dalam kromosom inti, memberikan contoh lain dari dua enzim berbeda yang mengkatalisis

reaksi yang sama tetapi memiliki lokasi seluler atau peran metabolisme yang berbeda (ingat isozim dari heksokinase).



Gambar 13 Jalur alternatif dari piruvat ke fosfoenolpiruvat.  
(Sumber: Nelson & Cox, 2013)

Kepentingan relatif dari dua jalur tergantung pada ketersediaan laktat atau piruvat dan kebutuhan sitosol untuk NADH untuk glukoneogenesis. Jalur di sebelah kanan mendominasi ketika laktat adalah prekursor, karena NADH sitosol dihasilkan dalam reaksi dehidrogenase laktat dan tidak harus dikeluarkan dari mitokondria.

Konversi Fruktosa 1,6-Bisfosfat menjadi Fruktosa 6-Fosfat, adalah Bypass Kedua. Reaksi glikolitik kedua yang tidak dapat berpartisipasi dalam glukoneogenesis adalah fosforilasi fruktosa 6-fosfat oleh PFK-1 (Tabel 1, langkah 3). Karena reaksi ini sangat eksergonik dan oleh karena itu ireversibel dalam sel utuh, pembentukan fruktosa 6-fosfat dari fruktosa 1,6-bisfosfat dikatalisis oleh enzim yang berbeda,

fruktosa 1,6 yang bergantung pada  $Mg^{2+}$ . -bisphosphatase (FBPase-1), yang mendorong hidrolisis ireversibel C-1 fosfat (bukan transfer gugus fosforil ke ADP):



Tabel 1 Perubahan energi bebas dari reaksi glikolitik dalam eritrosit

Langkah reaksi glikolitik	$\Delta G'^{\circ}$ (kJ/mol)	$\Delta G$ (kJ/mol)
① Glukosa + ATP $\longrightarrow$ Glukosa 6-posfat + ADP	-16.7	-33.4
② Glucose 6-phosphate $\rightleftharpoons$ fructose 6-phosphate	1.7	0 sd 25
③ Fruktosa 6-posfat + ATP $\longrightarrow$ Fruktosa 1,6-bisposfat + ADP	-14.2	-22.2
④ Fruktosa 1,6-bisposfat $\rightleftharpoons$ Dihidroksiaseton posfat + gliseraldehida 3-posfat	23.8	-6 sd 0
⑤ Dihidroksiaseton posfat $\rightleftharpoons$ Gliseraldehida 3-posfat	7.5	0 sd 4
⑥ Gliseraldehida 3-posfat + $P_i$ + $NAD^+$ $\rightleftharpoons$ 1,3-Bisposfatgliserat + $NADH + H^+$	6.3	-2 sd 2
⑦ 1,3-Bisposfatgliserat + ADP $\rightleftharpoons$ 3-Posfogliserat + ATP	-18.8	0 sd 2
⑧ 3-Posfogliserat $\rightleftharpoons$ 2-Posfogliserat	4.4	0 sd 0.8
⑨ 2-Posfogliserat $\rightleftharpoons$ Posfoenolpiruvat + $H_2O$	7.5	0 sd 3.3
⑩ Posfoenolpiruvat + ADP $\longrightarrow$ pyruvate + ATP	-31.4	-16.7

Catatan:  $\Delta G^0$  adalah perubahan energi bebas standar,  $\Delta G$  adalah perubahan energi bebas yang dihitung dari konsentrasi sebenarnya zat antara glikolitik yang ada dalam kondisi fisiologis dalam eritrosit, pada pH 7. Reaksi glikolitik yang dilewati dalam glukoneogenesis ditunjukkan dengan warna merah, (sumber: Nelson & Cox, 2013).

Konversi Glukosa 6-Fosfat menjadi Glukosa. Bypass ketiga adalah reaksi akhir glukoneogenesis, defosforilasi glukosa 6-fosfat untuk menghasilkan glukosa. Pembalikan reaksi heksokinase akan membutuhkan transfer gugus fosforil dari glukosa 6-fosfat ke ADP, membentuk ATP, reaksi yang secara energetik tidak menguntungkan. Reaksi yang dikatalisis oleh glukosa 6-fosfatase tidak memerlukan sintesis ATP; ini adalah hidrolisis sederhana dari ester fosfat:



Enzim yang diaktifkan  $Mg^{2+}$  ini ditemukan di sisi lumen retikulum endoplasma hepatosit, sel ginjal, dan sel epitel usus kecil, tetapi tidak di jaringan lain, yang karenanya tidak dapat mensuplai glukosa ke darah. Jika jaringan lain memiliki glukosa 6-fosfatase, aktivitas enzim ini akan menghidrolisis glukosa 6-fosfat yang dibutuhkan dalam jaringan tersebut untuk glikolisis. Glukosa yang dihasilkan oleh glukoneogenesis di hati atau ginjal atau terbawa dalam makanan dikirim ke jaringan lain ini, termasuk otak dan otot, melalui aliran darah.

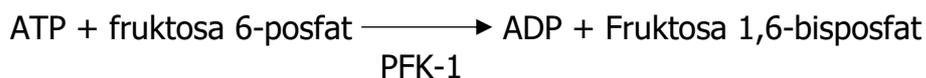
Siklus Asam Sitrat Intermediet dan Beberapa Amino Asam Bersifat Glukogenik. Jalur biosintetik menjadi glukosa yang dijelaskan di atas memungkinkan sintesis bersih glukosa tidak hanya dari piruvat tetapi juga dari intermediet empat, lima, dan enam karbon dari siklus asam sitrat. Sitrat, isositrat, a-ketoglutarat, suksinil-KoA, suksinat, fumarat, dan malat semuanya merupakan perantara siklus asam sitrat yang dapat mengalami oksidasi menjadi oksaloasetat. Beberapa atau semua atom karbon dari sebagian besar asam amino yang diturunkan dari protein pada akhirnya dikatabolisme menjadi piruvat atau menjadi zat antara dari siklus asam sitrat. Oleh karena itu asam amino tersebut dapat mengalami konversi bersih menjadi glukosa dan dikatakan glukogenik. Alanin dan glutamin, molekul utama yang mengangkut gugus amino dari jaringan ekstrahepatik ke hati, merupakan asam amino glukogenik yang sangat penting pada mamalia. Setelah penghapusan gugus amino mereka di mitokondria hati, kerangka karbon yang tersisa (masing-masing piruvat dan a-ketoglutarat) siap disalurkan ke glukoneogenesis.

Mamalia Tidak Dapat Mengubah Asam Lemak Menjadi Glukosa. Tidak ada konversi bersih asam lemak menjadi glukosa yang terjadi pada mamalia. Katabolisme sebagian besar asam lemak hanya menghasilkan asetil-KoA. Mamalia tidak dapat menggunakan asetil-KoA sebagai prekursor glukosa, karena reaksi piruvat dehidrogenase bersifat ireversibel dan sel tidak memiliki jalur lain untuk mengubah asetil-KoA menjadi piruvat. Tumbuhan, ragi, dan banyak bakteri memiliki jalur (siklus glioksilat) untuk mengubah asetil-KoA menjadi oksaloasetat, sehingga organisme ini dapat menggunakan asam lemak sebagai bahan awal untuk glukoneogenesis. Ini penting selama perkecambahan bibit, misalnya; sebelum daun berkembang dan fotosintesis dapat menyediakan energi dan karbohidrat, bibit bergantung pada minyak biji yang disimpan untuk produksi energi dan biosintesis dinding sel.

Meskipun mamalia tidak dapat mengubah asam lemak menjadi karbohidrat, mereka dapat menggunakan sejumlah kecil gliserol yang dihasilkan dari pemecahan lemak (triasilgliserol) untuk glukoneogenesis. Fosforilasi gliserol oleh gliserol kinase, diikuti oleh oksidasi karbon pusat, menghasilkan dihidroksiaseton fosfat, perantara

dalam glukoneogenesis di hati. Gliserol fosfat adalah zat antara esensial dalam sintesis triasilgliserol di adiposit, tetapi sel-sel ini kekurangan gliserol kinase dan karenanya tidak dapat begitu saja memfosforilasi gliserol. Sebaliknya, adiposit melakukan versi glukoneogenesis yang terpotong, yang dikenal sebagai gliseronogenesis: konversi piruvat menjadi dihidroksiaseton fosfat melalui reaksi awal glukoneogenesis, diikuti dengan reduksi dihidroksiaseton fosfat menjadi gliserol fosfat.

Regulasi Glikolisis dan Glukoneogenesis Adalah Diatur secara timbal balik. Jika glikolisis (konversi glukosa menjadi piruvat) dan glukoneogenesis (konversi piruvat menjadi glukosa) dibiarkan berjalan secara simultan dengan kecepatan tinggi, hasilnya adalah konsumsi ATP dan produksi panas. Misalnya, PFK-1 dan FBPase-1 mengkatalisis reaksi yang berlawanan:



Jumlah kedua reaksi tersebut adalah:



Kedua reaksi enzimatik ini, dan beberapa reaksi lainnya dalam dua jalur, diatur secara alosterik dan dengan modifikasi kovalen (fosforilasi). Jalur diatur sehingga ketika fluks glukosa melalui glikolisis naik, fluks piruvat menuju glukosa turun, dan sebaliknya.

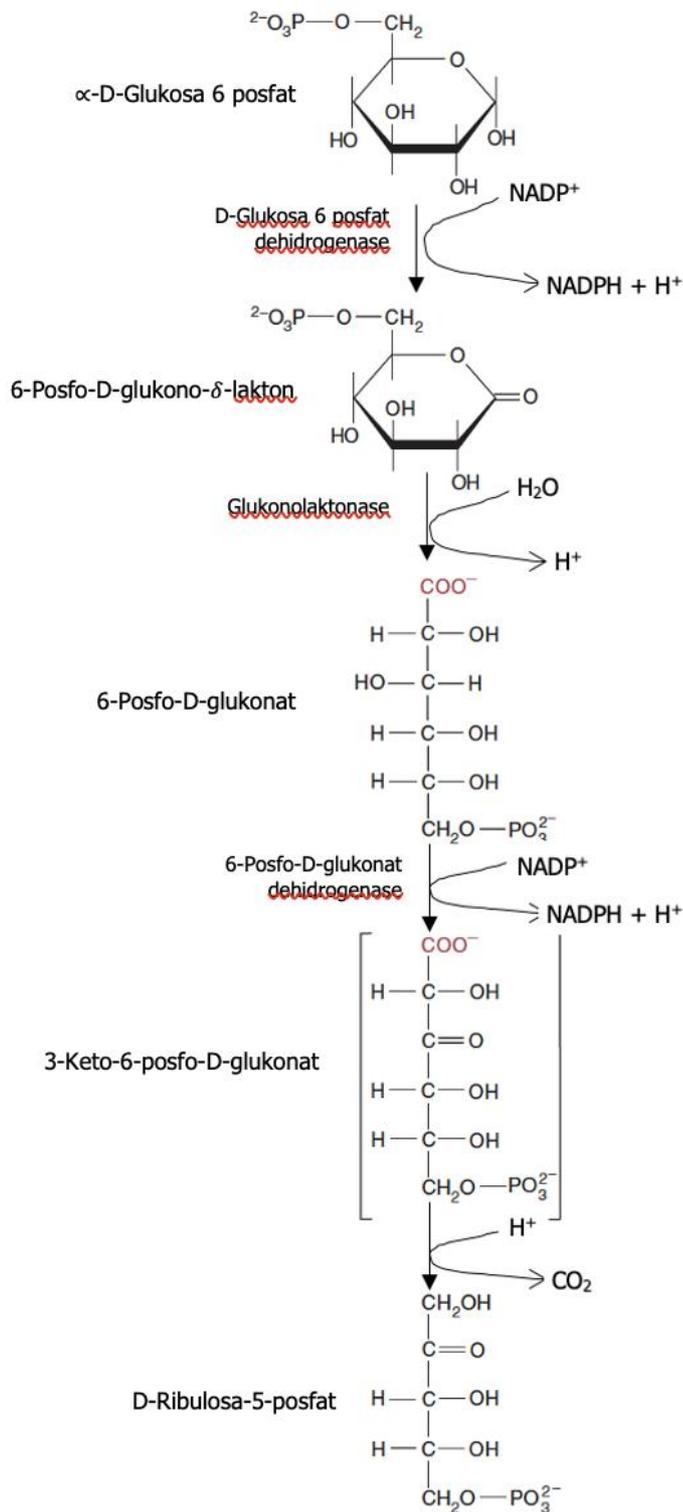
### **C. Jalur Pentosa Posfat**

Jalur pentosa fosfat adalah jalur metabolisme alternatif untuk oksidasi glukosa di mana tidak ada ATP yang dihasilkan. Produk utamanya adalah NADPH, zat pereduksi yang diperlukan dalam beberapa proses anabolik, dan ribosa-5-fosfat, komponen struktural nukleotida dan asam nukleat. Jalur pentosa fosfat terjadi di

sitoplasma dalam dua fase: oksidatif dan nonoksidatif. Pada fase oksidatif jalur, konversi glukosa-6-fosfat menjadi ribulosa-5-fosfat disertai dengan produksi dua molekul NADPH. Fase nonoksidatif melibatkan isomerisasi dan kondensasi sejumlah molekul gula yang berbeda. Tiga zat antara dalam proses ini yang berguna dalam jalur lain adalah ribosa-5-fosfat, fruktosa-6-fosfat, dan gli ceraldehida-3-fosfat.

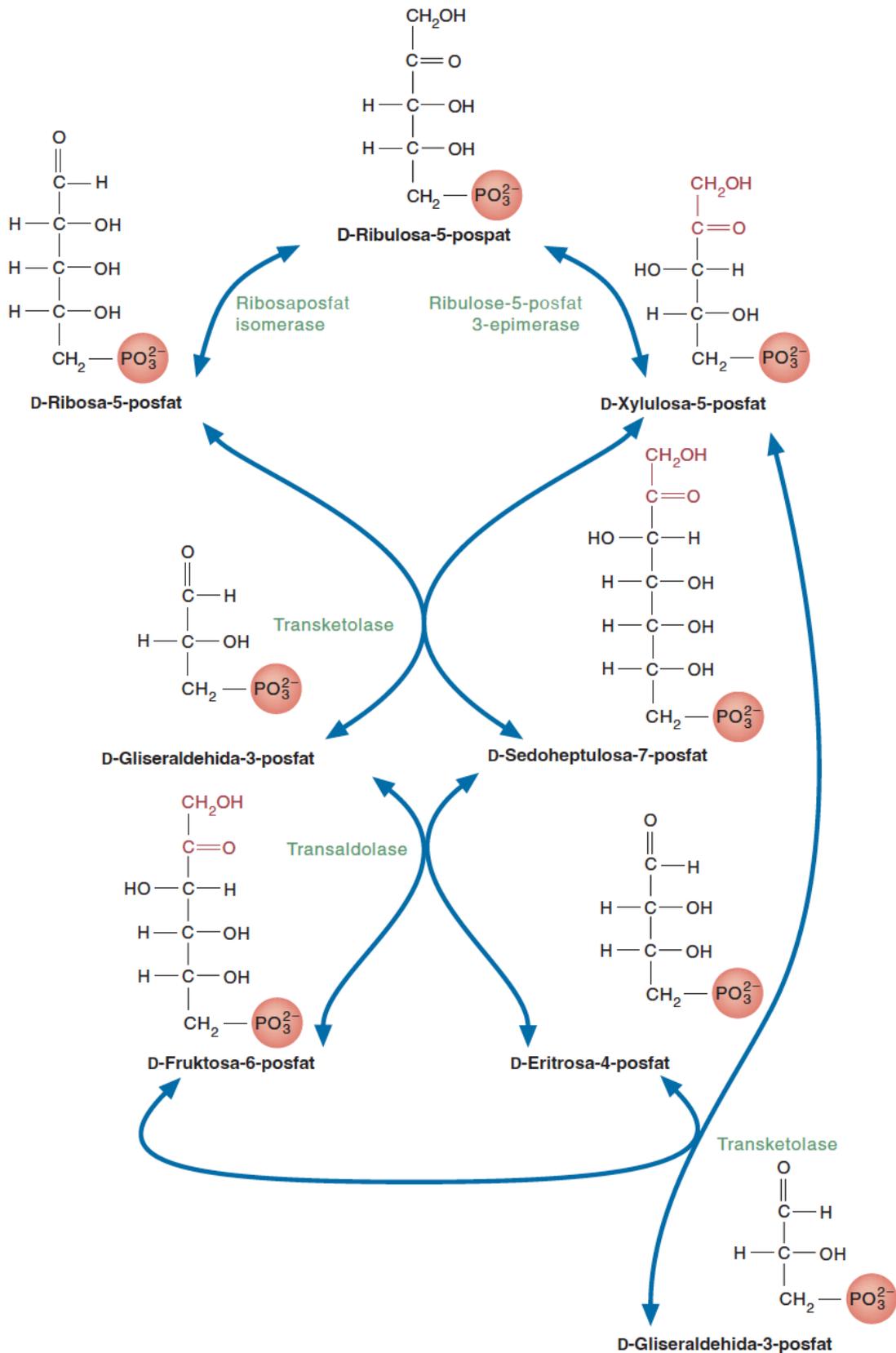
Fase oksidatif dari jalur pentosa fosfat terdiri dari tiga reaksi yaitu pada reaksi pertama, glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G-6-PD) mengkatalisis oksidasi glukosa-6-fosfat menghasilkan 6-Posfoglukonolakton dan NADPH. Selanjutnya 6-Posfoglukonolakton dihidrolisis untuk menghasilkan 6-fosfo-D-glukonat. Molekul kedua NADPH diproduksi selama dekarboksilasi oksidatif 6-fosfoglukonat, suatu reaksi yang menghasilkan ribulosa-5-fosfat. Sejumlah besar NADPH yang diperlukan untuk proses reduktif (yaitu, biosintesis lipid) disuplai oleh reaksi ini. Untuk alasan ini jalur ini paling aktif dalam sel di mana jumlah lipid yang relatif besar disintesis, (misalnya, jaringan adiposa, korteks adrenal, kelenjar susu, dan hati). NADPH juga merupakan antioksidan kuat. Akibatnya, fase oksidatif dari jalur pentosa fosfat juga cukup aktif dalam sel yang berisiko tinggi untuk kerusakan oksidatif, seperti sel darah merah.

Transketolase mengkatalisis dua reaksi. Pada reaksi pertama, enzim mentransfer unit dua karbon dari xilulosa-5-fosfat ke ribosa-5-fosfat, menghasilkan gliseraldehida-3-fosfat dan sedoheptulosa-7-fosfat. Dalam reaksi yang dikatalisis transketolase kedua, unit dua karbon dari molekul xilulosa-5-fosfat lain ditransfer ke eritrosa-4-fosfat untuk membentuk molekul kedua gliseraldehida-3-fosfat dan fruktosa-6-fosfat. Transaldolase mentransfer unit tiga karbon dari ketosa ke aldosa. Dalam reaksi yang dikatalisis oleh transaldolase, unit tiga karbon ditransfer dari sedoheptulosa-7-fosfat menjadi gliseraldehida-3-fosfat. Produk yang terbentuk adalah fruktosa-6-fosfat dan eritrosa-4-fosfat. Hasil dari fase nonoksidatif dari jalur tersebut adalah sintesis ribosa-5-fosfat dan zat antara glikolitik gliseraldehida-3-fosfat dan fruktosa-6-fosfat.



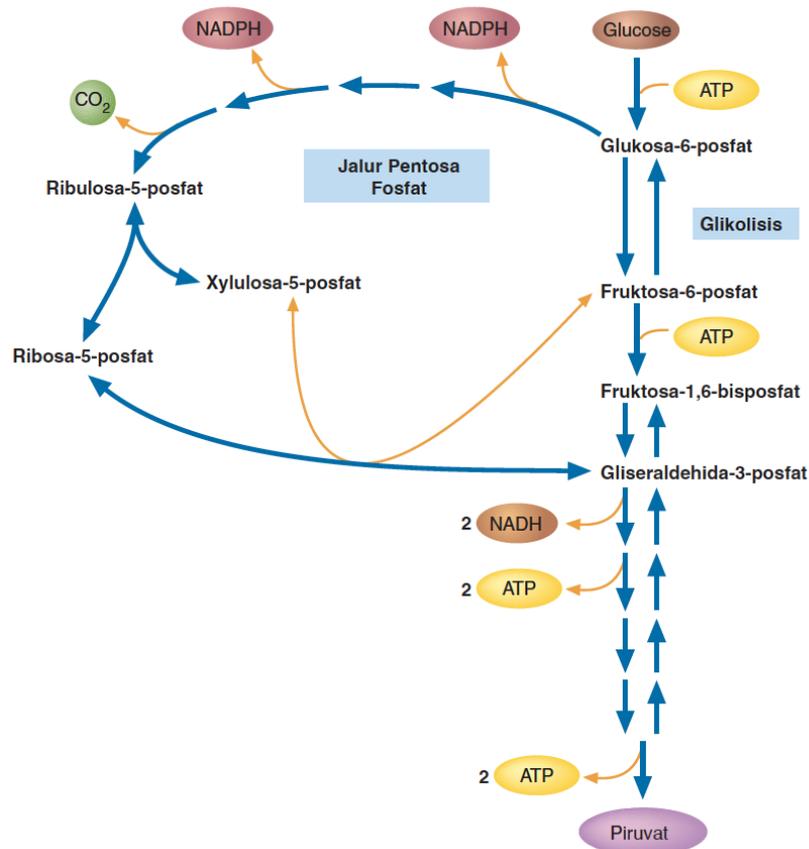
Gambar 14 Jalur Pentosa Fosfat.

Fase oksidatif. NADPH adalah produk penting dari reaksi ini. Fase nonoksidatif dari jalur dimulai dengan konversi ribulosa 5-fosfat menjadi ribosa-5-fosfat oleh ribulosa-5-fosfat isomerase atau menjadi xilulosa-5-fosfat oleh ribulosa-5-fosfat epimerase. Selama sisa reaksi jalur, transketolase dan transaldolase mengkatalisis interkonversi triosa, pentosa, dan heksosa. Transketolase adalah TPP memerlukan enzim yang mentransfer unit dua karbon dari ketosa ke aldosa. (TPP, tiamin pirofosfat, adalah bentuk koenzim tiamin, juga dikenal sebagai vitamin B1).



Gambar 15 Jalur Pentosa Fosfat Fase nonoksidatif (Sumber: McKee, 2019). Ketika sel membutuhkan lebih banyak NADPH daripada pentosa fosfat, enzim dalam fase nonoksidatif mengubah ribosa-5-fosfat menjadi intermediet glikolitik fruktosa-6-fosfat dan gliseraldehida-3-fosfat.

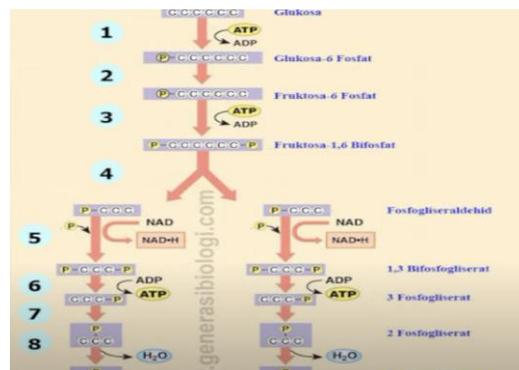
Ketika gula pentosa tidak diperlukan untuk reaksi biosintetik, metabolit di bagian nonoksidatif dari jalur diubah menjadi glikolitik intermediet yang kemudian dapat didegradasi lebih lanjut untuk menghasilkan energi atau diubah menjadi molekul prekursor untuk proses biosintesis. Untuk alasan ini jalur pentosa fosfat juga disebut sebagai heksosa monofosfat. Pada tumbuhan, jalur pentosa fosfat terlibat dalam sintesis glukosa selama reaksi gelap fotosintesis. Jalur pentosa fosfat diatur untuk memenuhi momentum sel kebutuhan momen untuk NADPH dan ribosa-5-fosfat. Oksidatif fase ini sangat aktif dalam sel seperti sel darah merah atau hepatosit di mana: permintaan NADPH tinggi. Sebaliknya, fase oksidatif hampir tidak ada dalam sel (misalnya, sel otot) yang mensintesis sedikit atau tidak ada lipid. (Sintesis lipid) adalah konsumen utama NADPH.) G-6-PD mengkatalisasi langkah regulasi utama dalam jalur pentosa fosfat. Aktivitasnya dihambat oleh NADPH dan dirangsang oleh GSSG, bentuk teroksidasi dari glutathione, antioksidan seluler yang penting dan glukosa-6-fosfat. Selain itu, makanan tinggi karbohidrat meningkatkan sintesis G-6-PD dan fosfoglukonat dehidrogenase.



Gambar 16 Metabolisme Karbohidrat: Glikolisis dan Jalur Pentosa Fosfat. (Sumber: McKee, 2019)

Jika sel membutuhkan lebih banyak NADPH daripada molekul ribosa, sel dapat menyalurkan produk fase nonoksidatif dari jalur pentosa fosfat ke dalam glikolisis. Sebagai gambaran dari dua jalur menggambarkan, kelebihan ribulosa-5-fosfat dapat diubah menjadi intermediet glikolitik fruktosa-6-fosfat dan gliseraldehida-3-fosfat.

Adapun materi Katabolisme Karbohidrat dapat dilihat pada link video berikut ini:



Gambar 17 Katabolisme Karbohidrat  
Sumber: Sukaryawan & Sari, 2021

Berdasarkan materi dan video pembelajaran pada pokok bahasan glikolisis yang telah disajikan, kemudian amatilah bahan pangan karbohidrat sehari-hari disekeliling saudara. Dokumentasikan sumber-sumber karbohidrat disekitar lingkungan saudara.

## 2. PENCETUSAN IDE

Pahamilah orientasi di atas yang telah disajikan, berdasarkan pengamatan saudara diskusikan dengan kelompok saudara hal-hal berikut ini: Setelah saudara cermati sumber-sumber karbohidrat di atas (pada orientasi) bagaimana kandungan karbohidrat pada bahan pangan tersebut? Bagaimana organisme hidup melakukan proses pencernaan karbohidrat tersebut? Apakah penyusun karbohidrat tersebut? Untuk apa organisme membutuhkan karbohidrat dan bagaimana cara memperolehnya?

### **3. PENSTRUKTURAN IDE**

Hasil pencetusan ide bersama dengan kelompok saudara rancanglah proyek tentang glikolisis yang terjadi pada makhluk hidup. Bahaslah naskah rancangan tersebut tulislah/gambarkan/skenariokan video tentang proses glikolisis yang terjadi? bagaimana energi yang dihasilkannya?

### **4. APLIKASI**

Berdasarkan rancangan yang di buat bersama kelompok saudara kerjakan proyek yang sudah saudara tetapkan. Dokumentasikan dengan membuat video dari perencanaan hingga hasil. Proyek dilakukan di luar jam kuliah, sesuai operasional prosedur Program Studi Pendidikan Kimia FKIP Unsri. Kerjakanlah proyek tersebut semenarik mungkin. Lakukanlah kolaborasi bersama teman-teman saudara dalam menyelesaikan proyek tersebut. Kemudian setelah selesai pelaksanaan proyek tersebut, bahaslah hal-hal berikut ini.

- a. Untuk apa makhluk hidup melakukan glikolisis?
- b. Bagaimana mekanisme glikolisis yang terjadi pada makhluk hidup?
- c. Bagaimana pengaturan glikolisis pada makhluk hidup?
- d. Apa yang terjadi pada makhluk hidup, jika ada kelainan dalam mekanisme glikolisis?

### **5. REFLEKSI**

Selanjutnya hasil elaborasi dengan dosen, saat proses pembelajaran jika ada perbaikan ditindaklanjuti dengan perbaikan, kemudian dituangkan dalam "Laporan 1 Glikolisis". Laporan tersebut di buat sesuai dengan format Lembar Kerja Mahasiswa yang telah di sediakan, kemudian di submit ke <https://elearning.unsri.ac.id>. Laporan 1 Glikolisis minimal memuat hal-hal sebagai berikut yaitu: orientasi, pencetusan ide, penstrukturan ide, aplikasi, refleksi, dan daftar pustaka.

## Latihan Soal

1. Jelaskan hal-hal berikut ini:
  - a. Glikolisis
  - b. Glukoneogenesis
  - c. Regulasi Glikolisis
  - d. Regulasi Glukoneogenesis
2. Tulis persamaan biokimia yang seimbang untuk semua reaksi dalam katabolisme glukosa menjadi dua molekul gliseraldehidat 3-fosfat (fase persiapan glikolisis), termasuk perubahan energi bebas standar untuk setiap reaksi. Kemudian tulis persamaan keseluruhan atau bersih untuk fase persiapan glikolisis, dengan perubahan energi bebas standar bersih.
3. Pada saat kerja otot rangka dalam kondisi anaerobik, gliseraldehida 3-fosfat diubah menjadi piruvat (fase hasil glikolisis), dan piruvat direduksi menjadi laktat. Tulis persamaan biokimia yang seimbang untuk semua reaksi dalam proses ini, dengan perubahan energi bebas standar untuk setiap reaksi. Kemudian tulis persamaan keseluruhan atau bersih untuk fase hasil glikolisis (dengan laktat sebagai produk akhir), termasuk perubahan energi bebas standar bersih.
4. Produksi Etanol dalam Ragi Ketika ditumbuhkan secara anaerob pada glukosa, ragi (*S. cerevisiae*) mengubah piruvat menjadi asetaldehida, kemudian mereduksi asetaldehida menjadi etanol menggunakan elektron dari NADH. Tulis persamaan untuk reaksi kedua, dan hitung konstanta kesetimbangannya pada 25°C, berdasarkan potensial reduksi standar.
5. Transformasi glukosa menjadi laktat di miosit hanya melepaskan sekitar 7% dari energi bebas yang dilepaskan ketika glukosa dioksidasi sempurna menjadi CO<sub>2</sub> dan H<sub>2</sub>O. Apakah ini berarti bahwa glikolisis anaerobik di otot adalah pemborosan penggunaan glukosa? Menjelaskan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Bio Addiction. (2021). Gluconeogenesis . <https://youtu.be/WZgOdv1BjDI>. diakses pada tanggal 6 Juli 2022.
2. McKEE,T., McKEE, J., 2019. *Biochemistry The Molecular Basis of life seventh edition*. New York: Oxford University Press.
3. NDSU VCell. (2013). Glycolysis: An Overview. <https://youtu.be/8Kn6BVGqKd8>, diakses pada tanggal 15 Juli 2020.
4. Murray, R.K., Bender, D.A., Bottham, K.M., Kennelly, P.J., Rodwell, V.W., Weil, P.A. (2009). *Harper's Illustrated Biochemistry Twenty-Eighth Edition*. New York: McGraw-Hill Companies
5. Nelson, D.L., Cox, M.M. 2013. *Lehninger Principles of Biochemistry sixth edition*. New York: W.H. Freeman and Company.
6. Sukaryawan, M., Sari, D.K. 2022. *Video Pembelajaran Biokimia 2*. Indralaya: Prodi Pendidikan Kimia FKIP Unsri.
7. Sukaryawan, M., Sari, D.K. 2020. Lembar Kerja Mahasiswa Biokimia 2. Indralaya: Prodi Pendidikan Kimia FKIP Unsri.
8. Thenawidjaja, M. 1990. *Dasar-dasar Biokimia*. Jakarta: Erlangga
9. Wirahadikusumah, M. 1985. *Protein, Enzim dan Asam Nukleat*. Bandung: ITB
10. Won Chan Kim. *Principles of Biochemistry*. <https://www.kaznaru.edu.kz> . diakses pada tanggal 25 september 2020.

## BAB 13 GLIKOGENESIS, GLIKOGENOLISIS

### 1. ORIENTASI

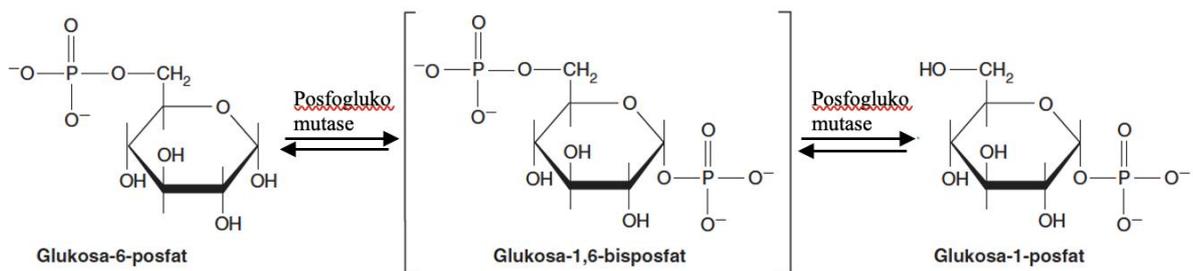
Capaian Pembelajaran Mata Kuliah yang direncanakan adalah mahasiswa mampu bertanggungjawab atas pekerjaan di bidang keahliannya secara mandiri (CPMK-1), sedangkan kemampuan akhir pada pokok bahasan ini adalah Mahasiswa mampu menunjukkan sikap tanggungjawab untuk memahami glikogenesis dan glikogenolisis (Sub-CPMK1). Pengalaman belajar yang diperoleh mahasiswa merencanakan, melaksanakan dan melaporkan proyek, presentasi tugas kelompok, mengerjakan lembar kerja mahasiswa, membuat dan mensubmit Laporan di <https://elearning.unsri.ac.id>

Glikogen adalah bentuk penyimpanan glukosa. Sintesis dan degradasi glikogen diatur dengan hati-hati sehingga glukosa yang cukup tersedia untuk kebutuhan energi tubuh. Baik glikogenesis dan glikogenolisis dikendalikan terutama oleh tiga hormon: insulin, glukagon, dan epinefrin.

#### A. Glikogenesis

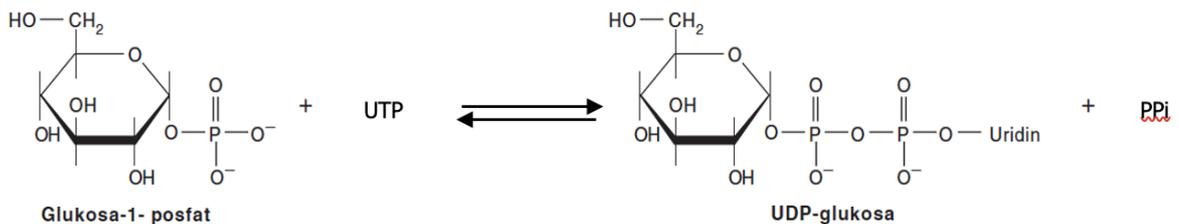
Sintesis glikogen terjadi setelah makan, ketika kadar glukosa darah tinggi. Telah lama diketahui bahwa konsumsi makanan berkarbohidrat segera diikuti oleh glikogenesis hati. Sintesis glikogen dari glukosa-6-fosfat melibatkan rangkaian reaksi berikut.

1. Sintesis glukosa-1-fosfat. Glukosa-6-fosfat diubah secara reversibel menjadi glukosa-1-fosfat oleh fosfoglukomutase, suatu enzim yang mengandung gugus fosforil yang terikat pada residu serin reaktif:

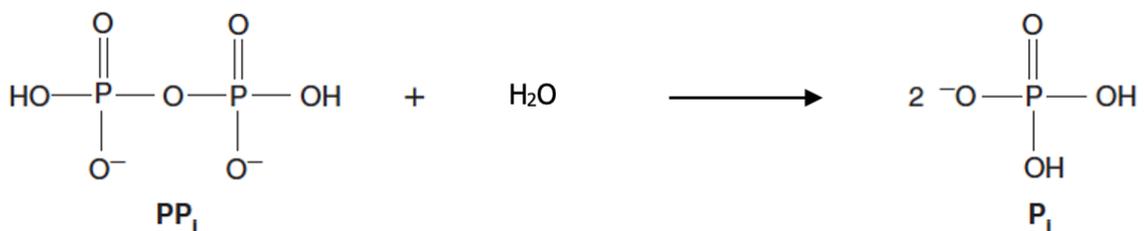


Gugus fosforil enzim dipindahkan ke glukosa-6-fosfat, membentuk glukosa-1,6-bifosfat. Saat glukosa-1-fosfat terbentuk, gugus fosforil yang melekat pada C-6 ditransfer ke residu serin enzim.

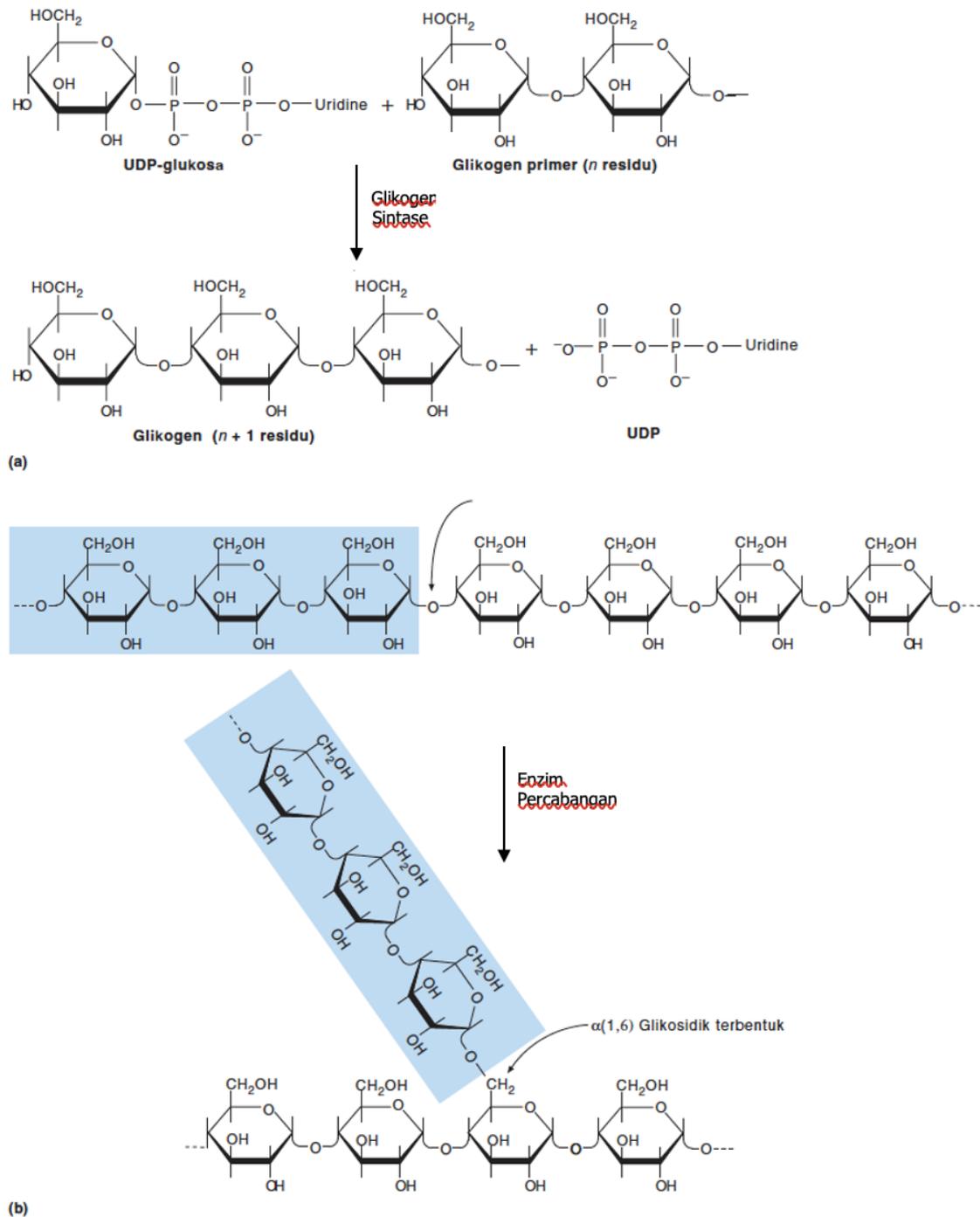
2. Sintesis UDP-glukosa, pembentukan ikatan glikosidik adalah proses endergonik. Derivatisasi gula dengan gugus pergi yang baik memberikan kekuatan pendorong untuk sebagian besar reaksi transfer gula. Untuk alasan ini, sintesis gula nukleotida adalah reaksi umum yang mendahului transfer gula dan proses polimerisasi. Glukosa uridin difosfat (UDP-glukosa) lebih reaktif daripada glukosa dan ditahan lebih aman di tempat aktif enzim yang mengkatalisis reaksi transfer (disebut sebagai kelompok glikosil transferase). Karena UDP-glukosa mengandung dua ikatan fosforil, maka sangat reaktif. Pembentukan UDP-glukosa, yang nilai  $\Delta G^0$ nya mendekati nol, adalah reaksi reversibel yang dikatalisis oleh UDP-glukosa pirofosforilasi:



Namun, reaksi didorong sampai selesai karena pirofosfat (PPi) segera dan ireversibel dihidrolisis oleh pirofosfatase dengan kehilangan energi bebas yang besar ( $\Delta G^0 = -33,5 \text{ kJ/mol}$ ):



3. Sintesis glikogen dari UDP-glukosa, membutuhkan dua enzim: (a) glikogen sintase, yang mengkatalisis transfer gugus glukosil dari UDP-glukosa ke ujung glikogen yang tidak mereduksi, dan (b) amilo-(1,4  $\rightarrow$  1,6)-glukosil transferase (enzim percabangan), yang menciptakan ikatan (1,6) untuk cabang-cabang dalam molekul.



Gambar 18 Sintesis Glikogen

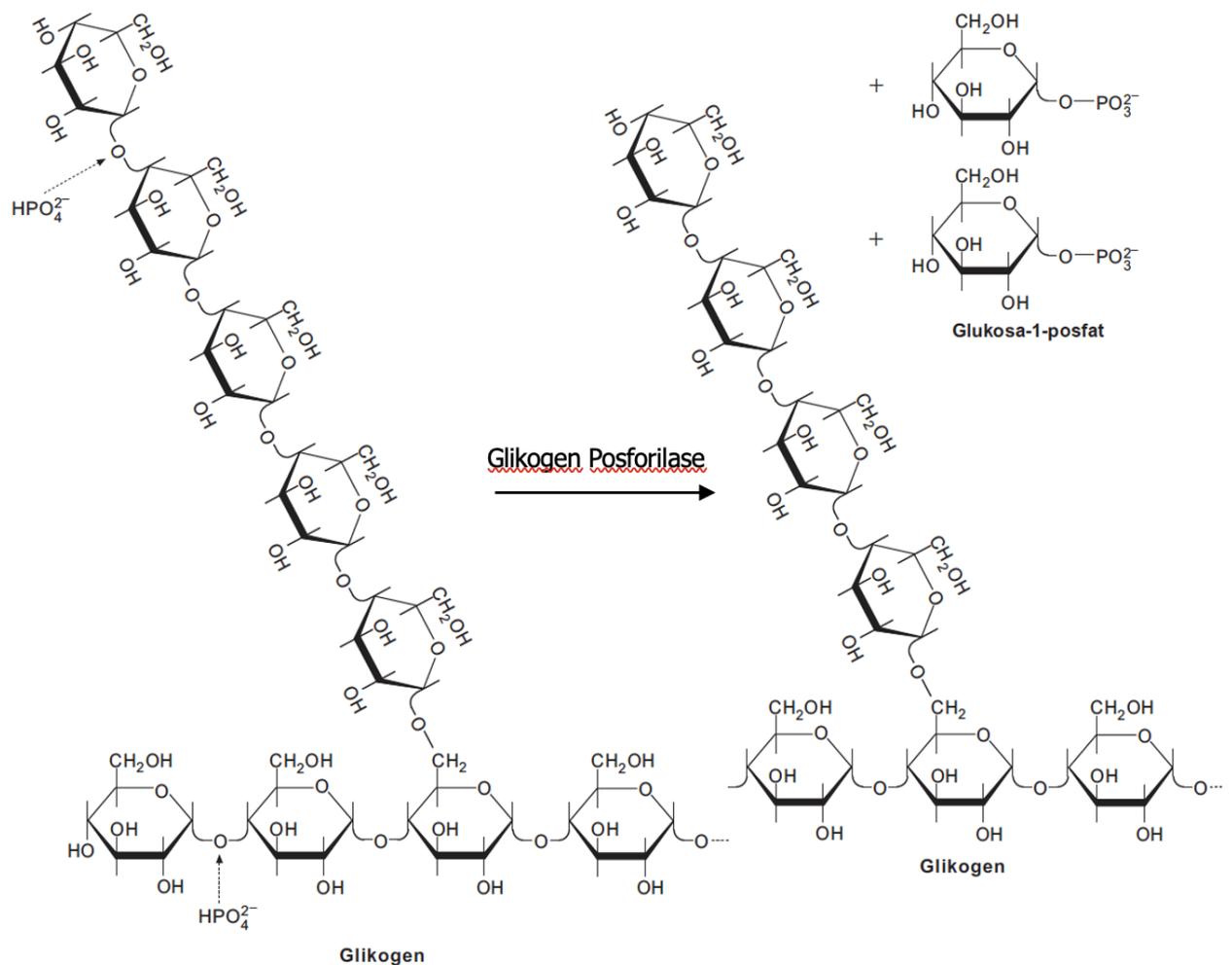
Enzim glikogen sintase memotong ikatan ester dari UDP-glukosa dan membentuk ikatan glikosidik (1,4) antara glukosa dan rantai glikogen yang sedang tumbuh. (b) Enzim percabangan bertanggung jawab untuk sintesis (1,6) ikatan dalam glikogen.

Sintesis glikogen membutuhkan tetrasakarida yang sudah ada sebelumnya yang terdiri dari empat (1,4)-linked residu glukosil. Yang pertama dari residu ini terkait dengan residu tirosin spesifik dalam protein "primer" yang disebut glikogenin. Rantai glikogen kemudian diperpanjang oleh glikogen sintase dan enzim percabangan. Butiran glikogen besar, masing-masing terdiri dari satu molekul glikogen bercabang tinggi, dapat diamati di sitoplasma sel hati dan otot hewan yang cukup makan. Enzim yang bertanggung jawab untuk sintesis dan degradasi glikogen melapisi setiap permukaan granula.

## **B. Glikogenolisis**

Degradasi glikogen memerlukan dua reaksi berikut.

1. Penghapusan glukosa non reduksi dari ujung glikogen. Glikogen fosforilase menggunakan fosfat anorganik (Pi) untuk memotong ikatan  $\alpha(1,4)$  pada cabang luar glikogen untuk menghasilkan glukosa-1-fosfat. Glikogen fosforilase berhenti ketika mencapai empat residu glukosa dari titik cabang. (Sebuah molekul glikogen yang telah terdegradasi ke titik cabangnya disebut dekstrin batas).
2. Hidrolisis ikatan glikosidik  $\alpha(1,6)$  pada titik cabang glikogen. Amylo  $\alpha(1,6)$  glukosidase, juga disebut enzim pemutus cabang, memulai penghilangan (1,6) titik cabang dengan mentransfer tiga terluar dari empat residu glukosa yang melekat pada titik cabang ke ujung nonreduksi terdekat. Kemudian pemutusan residu glukosa tunggal yang melekat pada setiap titik cabang. Produk dari reaksi terakhir ini adalah glukosa bebas. Glukosa-1-fosfat, produk utama glikogenolisis, dialihkan ke glikolisis dalam sel otot untuk menghasilkan energi untuk kontraksi otot. Dalam hepatosit, glukosa-1-fosfat diubah menjadi glukosa, oleh fosfoglukomutase dan glukosa-6-fosfatase, yang kemudian dilepaskan ke dalam darah.



Gambar 19 Degradasi Glikogen

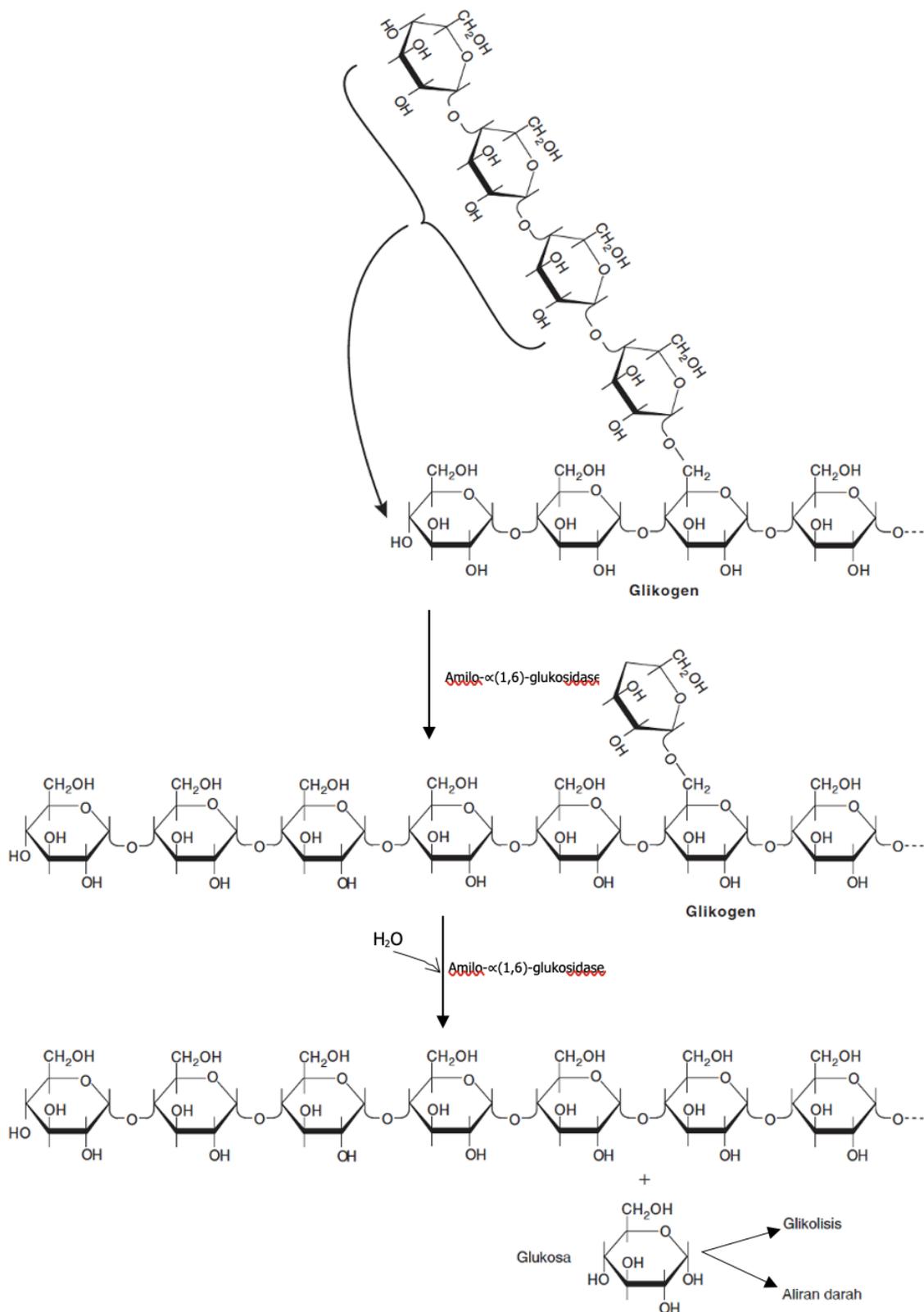
Glikogen fosforilase mengkatalisis pemutusan residu glukosa dari ujung rantai glikogen yang tidak mereduksi untuk menghasilkan glukosa-1-fosfat. Dalam ilustrasi ini satu residu glukosa dikeluarkan dari masing-masing dari dua ujung yang tidak mereduksi. Pemutusan residu glukosa berlanjut sampai ada empat residu pada titik cabang.

### C. Regulasi Metabolisme Glikogen

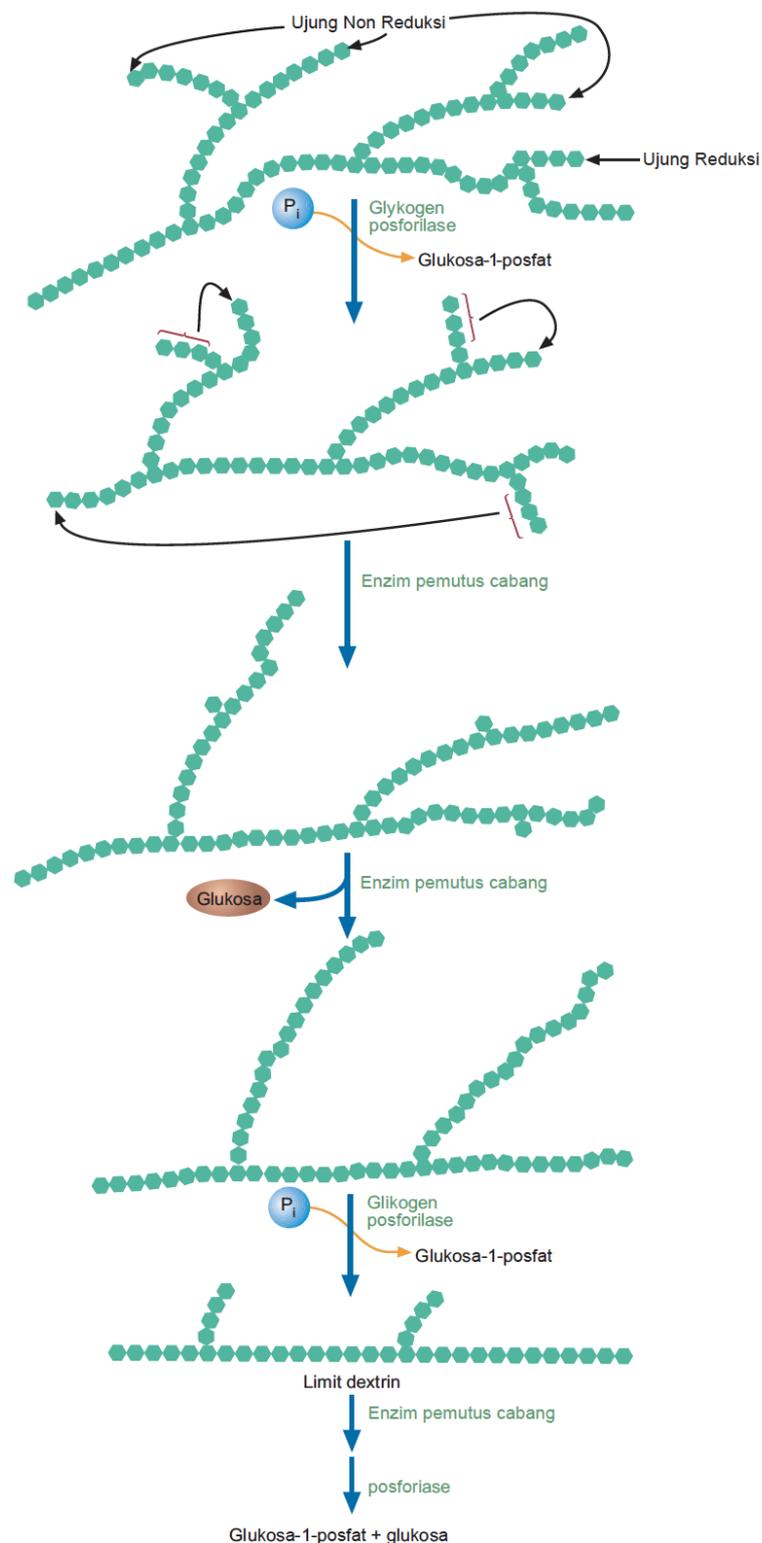
Metabolisme glikogen diatur dengan hati-hati untuk menghindari pemborosan energi. Baik sintesis dan degradasi dikendalikan melalui mekanisme kompleks yang melibatkan insulin, glukagon, dan epinefrin, serta regulator alosterik. Glukagon dilepaskan dari pankreas ketika kadar glukosa darah turun beberapa jam setelah makan. Ini mengikat reseptor pada hepatosit dan memulai proses transduksi sinyal yang meningkatkan tingkat cAMP intraseluler. cAMP memperkuat sinyal glukagon asli dan memulai kaskade fosforilasi yang mengarah pada aktivasi glikogen fosforilase bersama dengan sejumlah protein lainnya. Dalam hitungan detik, glikogenolisis

menyebabkan pelepasan glukosa ke dalam aliran darah. Ketika ditempati reseptor insulin enzim tirosin kinase menjadi aktif yang menyebabkan kaskade fosforilasi yang pada akhirnya memiliki efek kebalikan dari sistem glukagon/cAMP: enzim glikogenolisis dihambat dan enzim glikogenesis diaktifkan. Insulin juga meningkatkan kecepatan pengambilan glukosa ke beberapa jenis sel target, tetapi tidak ke sel hati atau otak. Keadaan emosional atau stres fisik melepaskan hormon epinefrin dari medula adrenal. Epinefrin meningkatkan glikogenolisis dan menghambat glikogenesis. Dalam situasi darurat, ketika epinefrin dilepaskan dalam jumlah yang relatif besar, produksi besar glukosa menyediakan energi yang dibutuhkan untuk mengelola situasi tersebut. Epinefrin memulai proses dengan mengaktifkan adenilat siklase di sel hati dan otot. Ion kalsium dan inositol trisposfat juga diyakini terlibat dalam aksi epinefrin.

Glikogen sintase (GS) dan glikogen fosforilase memiliki konformasi aktif dan inaktif yang saling terkonversi dengan modifikasi kovalen. Bentuk aktif glikogen sintase, yang dikenal sebagai bentuk I (independen), diubah menjadi bentuk tidak aktif atau D (tergantung) melalui fosforilasi. Aktivitas GS dapat dimodulasi secara halus sebagai respons terhadap berbagai intensitas sinyal karena tidak aktif oleh reaksi fosforilasi yang dikatalisis oleh sejumlah besar kinase. Secara fisiologis, kinase yang paling penting adalah glikogen sintase kinase 3 (GSK3) dan kasein kinase 1 (CK1). Berbeda dengan GS, bentuk tidak aktif dari glikogen fosforilase (fosforilase b) diubah menjadi bentuk aktif (fosforilase a) oleh fosforilasi residu serin tertentu. Enzim fosforilasi disebut fosforilase kinase. Fosforilasi baik glikogen sintase (menonaktifkan) dan fosforilase kinase (mengaktifkan) dikatalisis oleh PKA, protein kinase yang diaktifkan oleh cAMP. Sintesis glikogen terjadi ketika glikogen sintase dan glikogen fosforilase telah mengalami defosforilasi. Konversi ini dikatalisis oleh fosfoprotein fosfatase 1 (PP1), yang juga menonaktifkan fosforilase kinase. Beberapa regulator alosterik juga mengatur metabolisme glikogen. Dalam sel otot, baik ion kalsium yang dilepaskan selama kontraksi otot dan AMP berikatan dengan sisi pada glikogen fosforilase b dan mendorong konversinya menjadi fosforilase a. Proses sebaliknya, konversi glikogen fosforilase a menjadi fosforilase b, didorong oleh tingkat ATP dan glukosa-6-fosfat yang tinggi. Aktivitas glikogen sintase dirangsang oleh glukosa-6-fosfat. Dalam hepatosit, glukosa adalah pengatur alosterik yang mendorong penghambatan glikogen fosforilase.

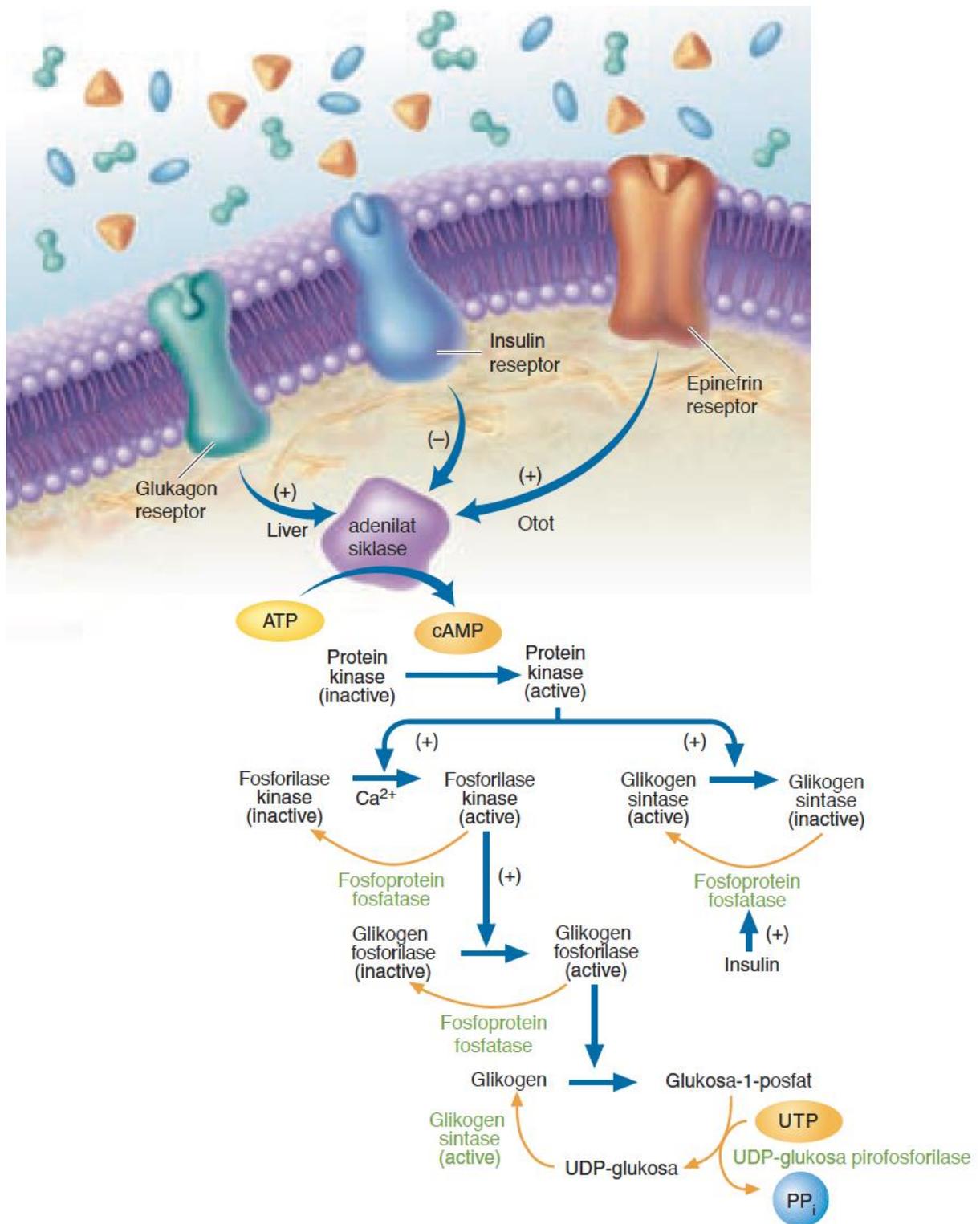


Gambar 20 Degradasi Glikogen melalui Enzim pemutus cabang Titik cabang dalam glikogen dihilangkan oleh enzim debranching amylo- $\alpha(1,6)$ -glukosidase. Setelah mentransfer unit tiga residu yang mendahului titik cabang ke ujung molekul glikogen yang tidak mereduksi di dekatnya, enzim memutuskan ikatan  $\alpha(1,6)$ , melepaskan molekul glukosa.



Gambar 21 Ringkasan Degradasi Glikogen:

Glikogen fosforilase memotong ikatan (1,4) glikogen untuk menghasilkan glukosa-1-fosfat sampai tersisa empat residu glukosa dari titik cabang. Enzim pemutus cabang mentransfer tiga residu ini ke ujung non reduksi terdekat dan melepaskan residu keempat sebagai glukosa bebas. Tindakan berulang dari kedua enzim dapat menyebabkan degradasi lengkap glikogen.

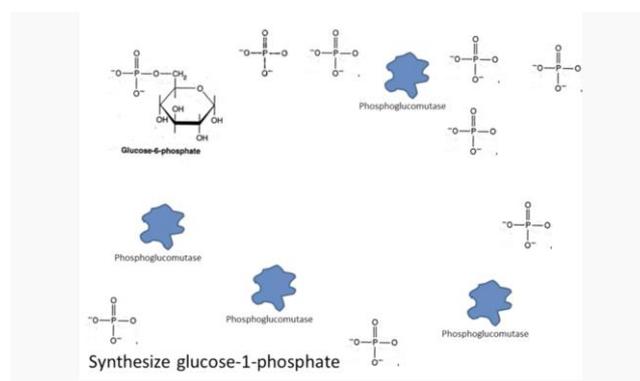


Gambar 22 Faktor Utama yang Mempengaruhi Metabolisme Glikogen.  
(Sumber: McKee, 2019)

Pengikatan glukagon (dilepaskan dari pankreas sebagai respons terhadap gula darah rendah) dan/atau epinefrin (dilepaskan dari kelenjar adrenal sebagai respons terhadap stres) ke reseptor serumpunnya pada permukaan sel target memulai

kaskade reaksi yang mengubah glikogen menjadi glukosa -1-fosfat dan menghambat glikogenesis. Insulin menghambat glikogenolisis dan merangsang glikogenesis sebagian dengan menurunkan sintesis cAMP dan mengaktifkan fosfo-protein fosfatase. Perhatikan bahwa adenilat siklase adalah protein transmembran dengan domain fungsionalnya menonjol ke dalam sitoplasma. Dalam ilustrasi ini, demi kejelasan, adenilat siklase tampaknya merupakan protein sitoplasma.

Adapun mekanisme glikogenesis dapat dilihat pada link video berikut ini:



Gambar 23 Glikogenesis

Sumber: [https://youtu.be/WKwLpZ\\_VEpw](https://youtu.be/WKwLpZ_VEpw)

Berdasarkan materi dan video pembelajaran pada pokok bahasan glikogenesis dan glikogenolisis yang telah disajikan, kemudian bahaslah bersama kelompok saudara cermatilah, amatilah bagaimana hasil pencernaan makanan selanjutnya berlaku untuk organisme.

## 2. PENCETUSAN IDE

Pahamilah orientasi di atas yang telah disajikan, berdasarkan pengamatan saudara diskusikan dengan kelompok saudara hal-hal berikut ini: Setelah saudara cermati hasil akhir dari pencernaan karbohidrat pada makhluk hidup, bagaimana proses selanjutnya terjadi? Apa yang terjadi jika organisme mengkonsumsi karbohidrat berlebih? Jika monosakarida tidak digunakan untuk sumber energi pada makhluk hidup proses apa yang berlangsung?

### 3. PENSTRUKTURAN IDE

Hasil pencetusan ide bersama dengan kelompok saudara rancanglah proyek tentang glikogenesis dan glikogenolisis yang terjadi pada mahluk hidup. Bahaslah naskah rancangan tersebut tulislah/gambarkan/skenariokan video tentang proses glikogenesis dan glikogenolisis yang terjadi?

### 4. APLIKASI

Berdasarkan rancangan yang di buat bersama kelompok saudara Kerjakan proyek yang sudah saudara tetapkan. Dokumentasikan dengan membuat video dari perencanaan hingga hasil. Proyek dilakukan di luar jam kuliah, sesuai operasional prosedur Program Studi Pendidikan Kimia FKIP Unsri. Kerjakanlah proyek tersebut semenarik mungkin. Lakukanlah kolaborasi bersama teman-teman saudara dalam menyelesaikan proyek tersebut. Kemudian setelah selesai pelaksanaan proyek tersebut, bahaslah hal-hal berikut ini.

- a. Untuk apa mahluk hidup melakukan glikogenesis dan glikogenolisis?
- b. Bagaimana mekanisme glikogenesis dan glikogenolisis yang terjadi pada mahluk hidup?
- c. Bagaimana pengaturan glikogenesis dan glikogenolisis pada mahluk hidup?
- d. Apa yang terjadi pada mahluk hidup, jika ada kelainan dalam mekanisme glikogenesis dan glikogenolisis?
- e. Berapa energi yang diperlukan untuk membentuk 1 mol glukosa dari senyawa penyusunnya?

### 5. REFLEKSI

Selanjutnya hasil elaborasi dengan dosen, saat proses pembelajaran jika ada perbaikan ditindaklanjuti dengan perbaikan, kemudian dituangkan dalam "Laporan 2 glikogenesis dan glikogenolisis". Laporan tersebut di buat sesuai dengan format Lembar Kerja Mahasiswa yang telah di sediakan, kemudian di submit ke <https://elearning.unsri.ac.id>. Laporan 2 glikogenesis dan glikogenolisis minimal memuat hal-hal sebagai berikut yaitu: orientasi, pencetusan ide, penstrukturan ide, aplikasi, refleksi, dan daftar pustaka.

## Latihan Soal

1. Tuliskan dan jelaskan hal berikut ini.
  - a. Glikogenesis
  - b. Glikogenolisis
  - c. Regulasi glikogen sintase
2. Regulasi Glikogen Fosforilase Dalam jaringan otot, laju konversi glikogen menjadi glukosa 6-fosfat ditentukan oleh rasio fosforilase a (aktif) terhadap fosforilase b (kurang aktif). Tentukan apa yang terjadi pada kecepatan pemecahan glikogen jika preparat otot yang mengandung glikogen fosforilase diperlakukan dengan (a) fosforilase kinase dan ATP; (b) PP1; (c) epinefrin.
3. Konsentrasi glukosa dalam plasma darah manusia dipertahankan pada sekitar 5 mM. Konsentrasi glukosa bebas di dalam miosit jauh lebih rendah. Mengapa konsentrasinya sangat rendah di dalam sel? Apa yang terjadi pada glukosa setelah masuk ke dalam sel? Glukosa diberikan secara intravena sebagai sumber makanan dalam situasi klinis tertentu. Mengingat bahwa transformasi glukosa menjadi glukosa 6-fosfat membutuhkan ATP, mengapa tidak memberikan glukosa 6-fosfat intravena saja?
4. Prediksi dan jelaskan efek pada metabolisme glikogen dari masing-masing cacat berikut yang disebabkan oleh mutasi: (a) hilangnya sisi pengikatan cAMP pada subunit pengatur protein kinase A (PKA); (b) hilangnya protein fosfatase inhibitor (c) ekspresi berlebih dari fosforilase b kinase di hati; (d) reseptor glukagon yang rusak di hati.

## DAFTAR PUSTAKA

1. McKEE,T., McKEE, J., 2019. *Biochemistry The Molecular Basis of life seventh edition*. New York: Oxford University Press.
2. Murray, R.K., Bender, D.A., Bottham, K.M., Kennelly, P.J., Rodwell, V.W., Weil, P.A. (2009). *Harper's Illustrated Biochemistry Twenty-Eighth Edition*. New York: McGraw-Hill Companies
3. Nelson, D.L., Cox, M.M. 2013. *Lehninger Principles of Biochemistry sixth edition*. New York: W.H. Freeman and Company.
4. Ren, J. 2013. Animation of Glycogenesis. [https://youtu.be/WKwLpZ\\_VEpw](https://youtu.be/WKwLpZ_VEpw). diakses pada tanggal 6 Juli 2022.
5. Sukaryawan, M., Sari, D.K. 2022. *Video Pembelajaran Biokimia 2*. Indralaya: Prodi Pendidikan Kimia FKIP Unsri.
6. Sukaryawan, M., Sari, D.K. 2020. Lembar Kerja Mahasiswa Biokimia 2. Indralaya: Prodi Pendidikan Kimia FKIP Unsri.
7. Thenawidjaja, M. 1990. *Dasar-dasar Biokimia*. Jakarta: Erlangga
8. Wirahadikusumah, M. 1985. *Protein, Enzim dan Asam Nukleat*. Bandung: ITB
9. Won Chan Kim. *Principles of Biochemistry*. <https://www.kaznaru.edu.kz> . diakses pada tanggal 25 september 2020.

## BAB 14 SIKLUS ASAM SITRAT

### 1. ORIENTASI

Capaian Pembelajaran Mata Kuliah yang direncanakan adalah mahasiswa mampu bertanggungjawab atas pekerjaan di bidang keahliannya secara mandiri (CPMK-1), sedangkan kemampuan akhir pada pokok bahasan ini adalah mahasiswa mampu menunjukkan sikap tanggungjawab untuk memahami siklus asam sitrat (Sub-CPMK1). Pengalaman belajar yang diperoleh mahasiswa merencanakan, melaksanakan dan melaporkan proyek, presentasi tugas kelompok, mengerjakan lembar kerja mahasiswa, membuat dan mensubmit Laporan di <https://elearning.unsri.ac.id>

### A. SIKLUS ASAM SITRAT

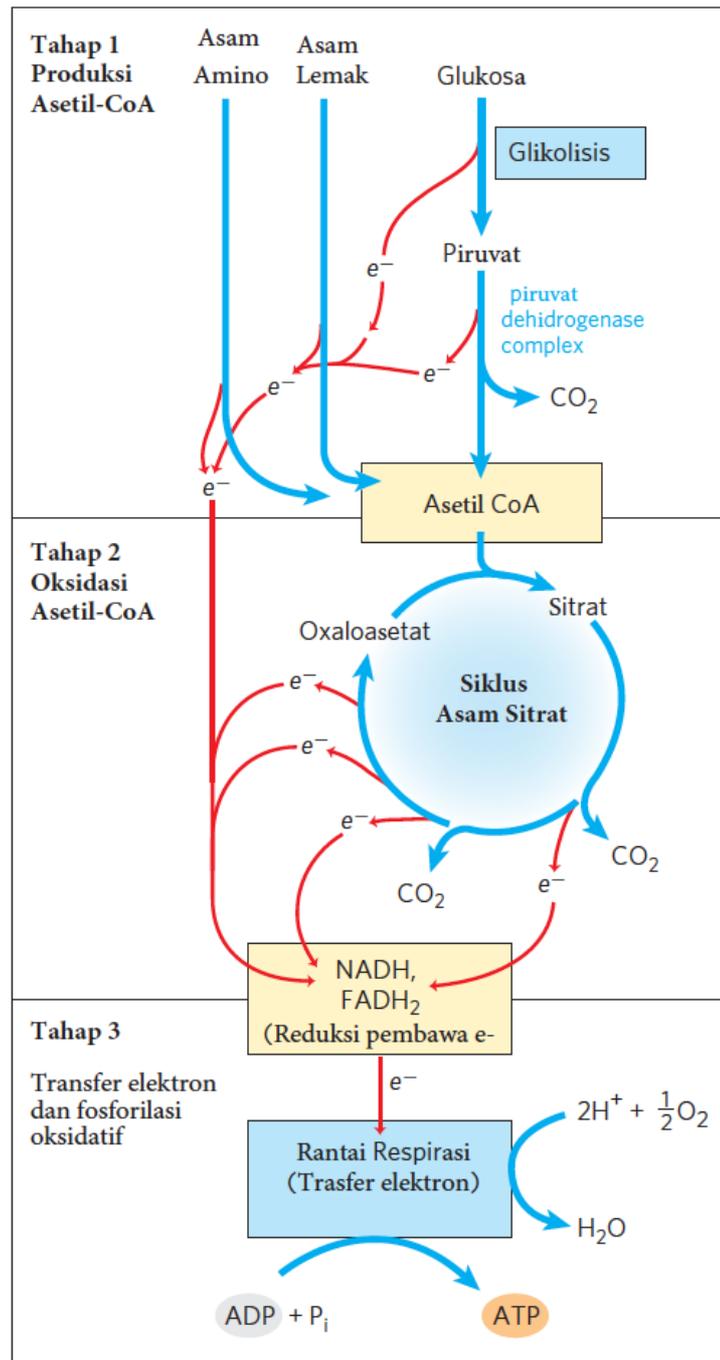
Respirasi sel terjadi dalam tiga tahap utama: Pertama, molekul bahan bakar glukosa, asam lemak, dan beberapa asam amino dioksidasi untuk menghasilkan fragmen dua karbon dalam bentuk gugus asetil dari asetil-koenzim A (asetil-KoA). Pada tahap kedua, gugus asetil dimasukkan ke dalam siklus asam sitrat, yang secara enzimatik mengoksidasinya menjadi  $\text{CO}_2$ ; energi yang dilepaskan disimpan dalam pembawa elektron tereduksi NADH dan  $\text{FADH}_2$ . Pada tahap ketiga respirasi, koenzim ini sendiri teroksidasi, melepaskan proton ( $\text{H}^+$ ) dan elektron. Elektron ditransfer ke  $\text{O}_2$  akseptor elektron terakhir melalui rantai molekul pembawa elektron yang dikenal sebagai rantai pernapasan. Selama transfer elektron, sejumlah besar energi yang dilepaskan disimpan dalam bentuk ATP, melalui proses yang disebut fosforilasi oksidatif.

Dalam organisme aerobik, glukosa dan gula lainnya, asam lemak, dan sebagian besar asam amino akhirnya dioksidasi menjadi  $\text{CO}_2$  dan  $\text{H}_2\text{O}$  melalui siklus asam sitrat dan rantai pernapasan. Sebelum memasuki siklus asam sitrat, kerangka karbon dari gula dan asam lemak didegradasi menjadi gugus asetil dari asetil-KoA, bentuk di mana siklus menerima sebagian besar input bahan bakarnya. Banyak karbon asam amino juga memasuki siklus dengan cara ini, meskipun beberapa asam amino terdegradasi menjadi intermediet siklus lainnya. Fokus pada Piruvat, yang

berasal dari glukosa dan gula lain melalui glikolisis, dioksidasi menjadi asetil-KoA dan CO<sub>2</sub> oleh kompleks piruvat dehidrogenase (PDH), sekelompok enzim dari masing-masing tiga enzim terletak di mitokondria sel eukariotik dan di sitosol bakteri.

Reaksi keseluruhan yang dikatalisis oleh kompleks piruvat dehidrogenase adalah dekarboksilasi oksidatif, suatu proses oksidasi ireversibel di mana gugus karboksil dikeluarkan dari piruvat sebagai molekul CO<sub>2</sub> dan dua karbon yang tersisa menjadi gugus asetil dari asetil-KoA. NADH yang terbentuk dalam reaksi ini melepaskan ion hidrida (:H<sup>-</sup>) ke rantai respirasi, yang membawa dua elektron ke oksigen atau, dalam mikroorganisme anaerob, ke akseptor elektron alternatif seperti nitrat atau sulfat. Transfer elektron dari NADH ke oksigen pada akhirnya menghasilkan 2,5 molekul ATP per pasang elektron. Ireversibilitas reaksi kompleks PDH telah ditunjukkan oleh eksperimen dengan pelabelan isotop: kompleks PDH tidak dapat mengikat kembali CO<sub>2</sub> berlabel radioaktif ke asetil-KoA untuk menghasilkan piruvat berlabel karboksil.

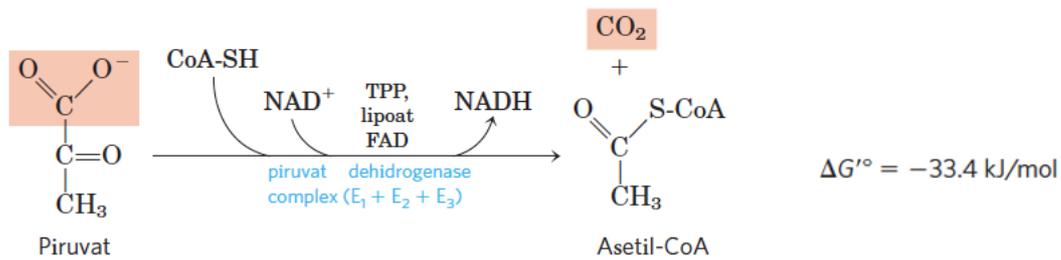
Gabungan dehidrogenasi dan dekarboksilasi piruvat menjadi gugus asetil-KoA memerlukan aksi berurutan dari tiga enzim berbeda dan lima koenzim atau gugus prostetik yang berbeda, tiamin pirofosfat (TPP), flavin adenin dinukleotida (FAD), koenzim A (CoA, kadang-kadang dilambangkan CoA-SH, untuk menekankan peran kelompok -SH), nikotinamida adenin dinukleotida (NAD), dan lipoat. Empat vitamin berbeda yang dibutuhkan dalam nutrisi manusia merupakan komponen penting dari sistem ini: tiamin (dalam TPP), riboflavin (dalam FAD), niasin (dalam NAD), dan pantotenat (dalam CoA).



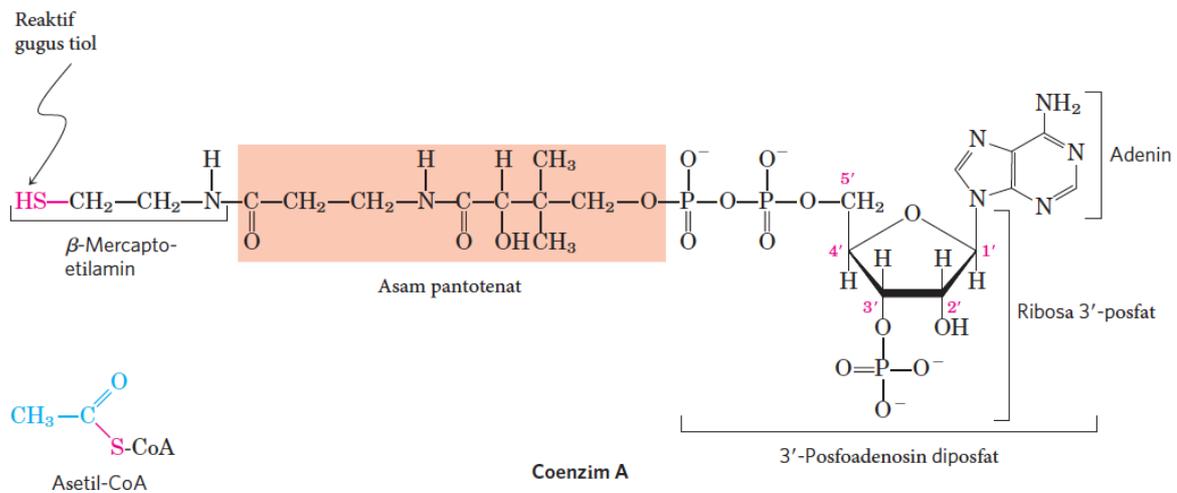
Gambar 24 Katabolisme protein, lemak, dan karbohidrat dalam tiga tahap respirasi seluler. (Sumber: Nelson & Cox, 2013)

Tahap 1: oksidasi asam lemak, glukosa, dan beberapa asam amino menghasilkan asetil-KoA. Tahap 2: oksidasi gugus asetil dalam siklus asam sitrat mencakup empat langkah di mana elektron diabstraksikan. Tahap 3: elektron yang dibawa oleh NADH dan FADH<sub>2</sub> disalurkan ke dalam rantai pembawa elektron mitokondria (atau, pada bakteri, terikat membran plasma) rantai pernapasan yang pada akhirnya mereduksi O<sub>2</sub> menjadi H<sub>2</sub>O. Aliran elektron ini mendorong produksi ATP.

Adapun reaksi keseluruhan dikatalisis oleh kompleks piruvat dehydrogenase adalah sebagai berikut.



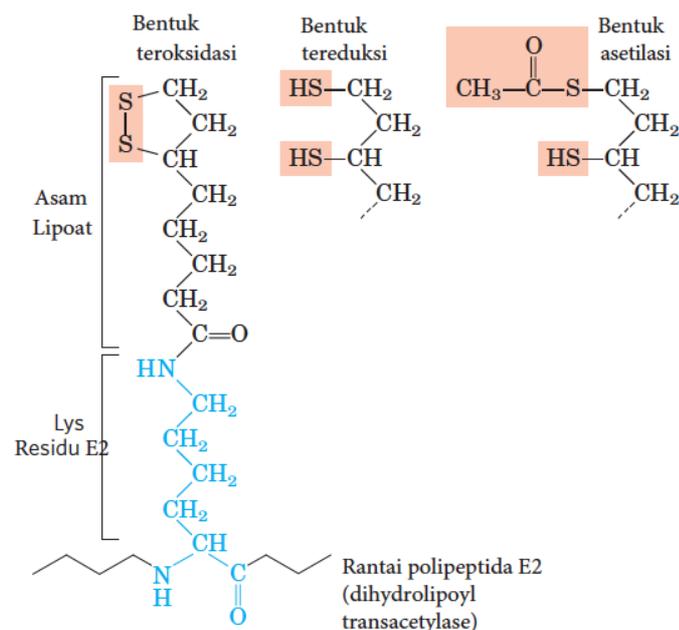
Selanjutnya gugus hidroksil asam pantotenat bergabung dengan bagian ADP yang dimodifikasi oleh ikatan ester fosfat, dan gugus karboksilnya terikat pada β-merkaptotetilamin dalam ikatan amida. Gugus hidroksil pada posisi 3' dari bagian ADP memiliki gugus fosforil yang tidak ada dalam ADP bebas. Gugus —SH dari bagian merkaptotetil-amina membentuk tioester dengan asetat dalam asetil-koenzim A (asetil-KoA), reaksi dapat di lihat sebagai berikut.



Pada gambar di atas koenzim A memiliki gugus tiol (-SH) reaktif yang penting untuk peran KoA sebagai pembawa asil dalam sejumlah reaksi metabolik. Gugus asil terikat secara kovalen dengan gugus tiol, membentuk tioester. Karena energi bebas hidrolisis standar yang relatif tinggi, tioester memiliki potensi transfer gugus asil yang tinggi dan dapat menyumbangkan gugus asilnya ke berbagai molekul akseptor. Dengan demikian gugus asil yang melekat pada koenzim A dapat dianggap sebagai "diaktifkan" untuk transfer gugus. Kompleks piruvat dehydrogenase terdiri dari dari

tiga enzim berbeda. Kompleks PDH mengandung tiga enzim, pyruvat dehydrogenase (E1), dihydrolipoyl transacetylase (E2), dan dihydrolipoyl dehydrogenase (E3) masing-masing terdapat dalam banyak salinan. Jumlah salinan smasing-masing enzim dan ukuran kompleks bervariasi di antara spesies. Kompleks PDH yang diisolasi dari mamalia berdiameter sekitar 50 nm, lebih dari lima kali ukuran seluruh ribosom dan cukup besar untuk divisualisasikan dengan mikroskop elektron.

Dalam enzim sapi, 60 salinan identik E2 membentuk dodekahedron pentagonal (inti) dengan diameter sekitar 25 nm. Inti dari enzim *Escherichia coli* mengandung 24 salinan E2. E2 adalah titik koneksi untuk gugus prostetik lipoat, yang dilekatkan melalui ikatan amida ke gugus  $\epsilon$ -amino dari residu Lys. E2 memiliki tiga domain yang berbeda secara fungsional: domain lipoyl terminal amino, yang mengandung residu lipoyl-Lys; domain pengikat E1 dan E3 pusat; dan domain asiltransferase inti dalam, yang berisi sisi aktif asil transferase. Kompleks PDH ragi memiliki domain lipoil tunggal dengan lipoat yang melekat, tetapi kompleks mamalia memiliki dua, dan *E. coli* memiliki tiga. Domain E2 dipisahkan oleh penghubung, urutan 20 hingga 30 residu asam amino, kaya akan Ala dan Pro dan diselingi dengan residu bermuatan; penghubung ini cenderung mengambil bentuk yang diperpanjang, memisahkan ketiga domain.

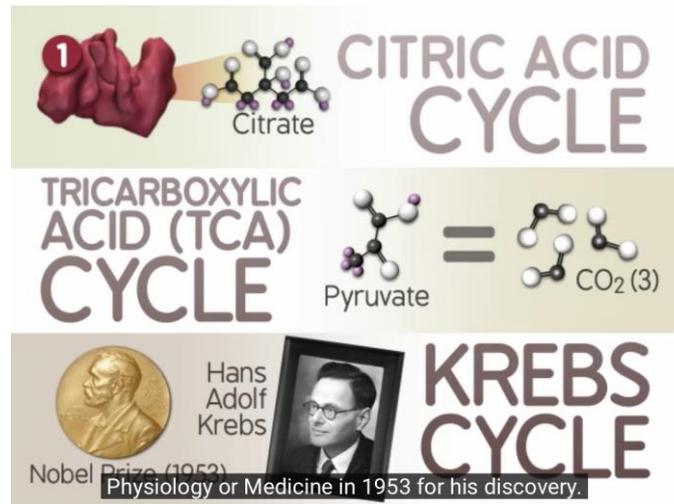


Gambar 25 Asam lipoat (lipoat) dalam ikatan amida dengan residu Lys.

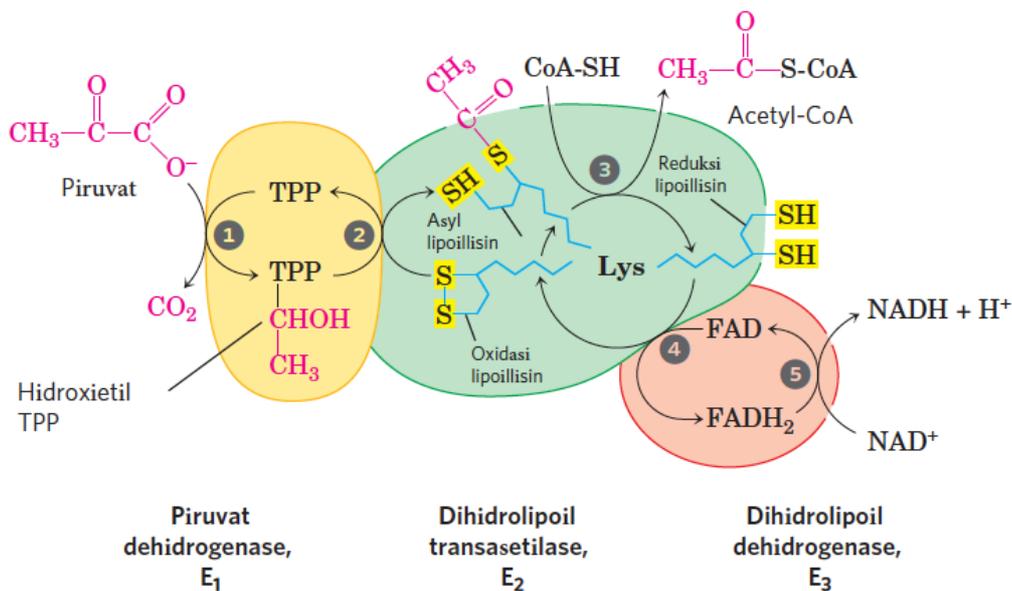
Bagian lipoilisil adalah gugus prostetik dari dihydrolipoyl transacetylase (E2 dari kompleks PDH). Gugus lipoil terjadi dalam bentuk teroksidasi (disulfida) dan tereduksi (ditiol) dan bertindak sebagai pembawa hidrogen dan gugus asetil (atau asil lainnya). Sisi aktif E1 telah mengikat TPP, dan sisi E3 telah mengikat FAD. Juga bagian dari kompleks dua protein pengatur, protein kinase dan fosfoprotein fosfatase. Struktur dasar E1–E2–E3 ini telah dipertahankan selama evolusi dan digunakan dalam sejumlah reaksi metabolisme serupa, termasuk oksidasi  $\alpha$  ketoglutarat dalam siklus asam sitrat dan oksidasi  $\alpha$  keto asam yang berasal dari pemecahan asam amino rantai cabang valin, isoleusin, dan leusin. Dalam spesies tertentu, E3 dari PDH identik dengan E3 dari dua kompleks enzim lainnya. Perlekatan lipoat ke ujung rantai samping Lys di E2 menghasilkan lengan yang panjang dan fleksibel yang dapat berpindah dari sisi aktif E1 ke sisi aktif E2 dan E3, dengan jarak mungkin 5 nm atau lebih.

Permukaan Enzim menunjukkan secara skematis bagaimana kompleks piruvat dehidrogenase melakukan lima reaksi berurutan dalam dekarboksilasi dan dehidrogenasi piruvat. Langkah 1 pada dasarnya identik dengan reaksi yang dikatalisis oleh piruvat dekarboksilase C-1 piruvat dilepaskan sebagai  $\text{CO}_2$ , dan  $\text{C}_2$ , yang dalam piruvat memiliki gugus aldehida, terikat pada TPP sebagai gugus hidroksietil. Langkah pertama ini adalah yang paling lambat dan karena itu membatasi laju reaksi keseluruhan. Ini juga merupakan titik di mana kompleks PDH melatih spesifisitas substratnya. Pada langkah 2 gugus hidroksietil dioksidasi ke tingkat asam karboksilat (asetat). Dua elektron yang dilepaskan dalam reaksi ini mereduksi  $-\text{S}-\text{S}-$  gugus lipoil pada E2 menjadi dua gugus tiol ( $-\text{SH}$ ). Bagian asetil yang dihasilkan dalam reaksi oksidasi-reduksi ini pertama-tama diesterifikasi ke salah satu gugus lipoil  $-\text{SH}$ , kemudian ditransesterifikasi menjadi CoA untuk membentuk asetil-KoA (langkah 3). Jadi energi oksidasi mendorong pembentukan tioester asetat berenergi tinggi. Reaksi sisa yang dikatalisis oleh kompleks PDH (oleh E3, pada langkah 4 dan 5) adalah transfer elektron yang diperlukan untuk meregenerasi bentuk teroksidasi (disulfida) dari kelompok lipoil E2 untuk menyiapkan kompleks enzim untuk putaran oksidasi lainnya. Elektron

yang dikeluarkan dari gugus hidroksietil yang berasal dari piruvat melewati FAD ke NAD<sup>+</sup>.



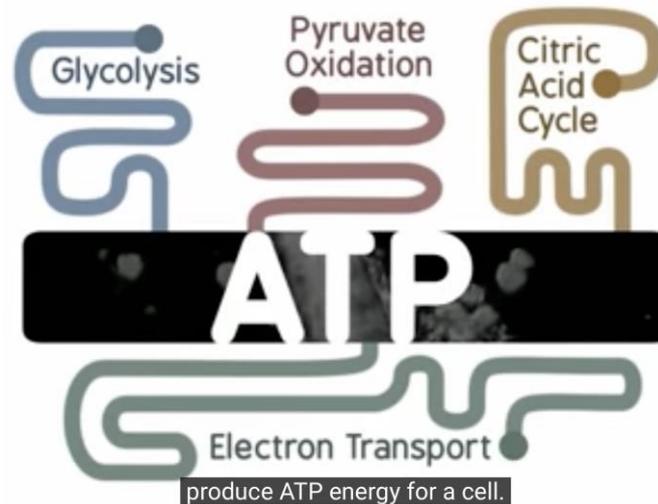
Gambar 26 Siklus Asam Sitrat  
Sumber: <https://youtu.be/cXVleFtzeE>.



Gambar 27 Dekarboksilasi oksidatif piruvat menjadi asetil-KoA oleh kompleks PDH.  
(Sumber: Nelson & Cox, 2013)

Nasib piruvat dilacak dengan warna merah. Pada langkah 1 piruvat bereaksi dengan ikatan tiamin pirofosfat (TPP) dari piruvat dehidrogenase (E1), mengalami dekarboksilasi menjadi turunan hidroksietil. Piruvat dehidrogenase juga melakukan langkah 2, transfer dua elektron dan gugus asetil dari TPP ke bentuk teroksidasi dari

gugus lipoilsil dari enzim inti, dihidrolipoil transacetylase (E2), untuk membentuk asetil tioester dari gugus lipoil tereduksi. Langkah 3 adalah transesterifikasi di mana gugus —SH dari CoA menggantikan gugus —SH dari E2 untuk menghasilkan asetil-KoA dan bentuk gugus lipoil yang tereduksi sepenuhnya (ditiol). Pada langkah 4 dihidrolipoil dehydrogenase (E3) mendorong transfer dua atom hidrogen dari gugus lipoil tereduksi E2 ke gugus prostetik FAD E3, memulihkan bentuk teroksidasi gugus lipoilsil E2. Pada langkah 5, FADH<sub>2</sub> tereduksi dari E3 mentransfer ion hidrida ke NAD<sup>+</sup>, membentuk NADH. Kompleks enzim sekarang siap untuk siklus katalitik lain.



Gambar 28 Siklus Asam Sitrat  
Sumber: <https://youtu.be/F6vQKrRjQcQ>.

Pusat mekanisme kompleks PDH adalah lengan lipoilsil yang berayun dari E2, yang menerima dari E1 dua elektron dan gugus asetil yang diturunkan dari piruvat, meneruskannya ke E3. Semua enzim dan koenzim ini dikelompokkan, memungkinkan zat antara bereaksi dengan cepat tanpa menyebar jauh dari permukaan kompleks enzim. Urutan lima reaksi yang ditunjukkan pada Gambar di atas merupakan contoh penyaluran substrat. Perantara dari urutan multi langkah tidak pernah meninggalkan kompleks, dan konsentrasi substrat E2 disimpan sangat tinggi. Penyaluran juga mencegah pengambilan gugus asetil yang diaktifkan oleh enzim lain yang menggunakan gugus ini sebagai substrat. Mekanisme penambatan serupa untuk penyaluran substrat antara sisi aktif digunakan dalam beberapa enzim lain, dengan lipoat, biotin, atau bagian seperti CoA yang berfungsi sebagai kofaktor.

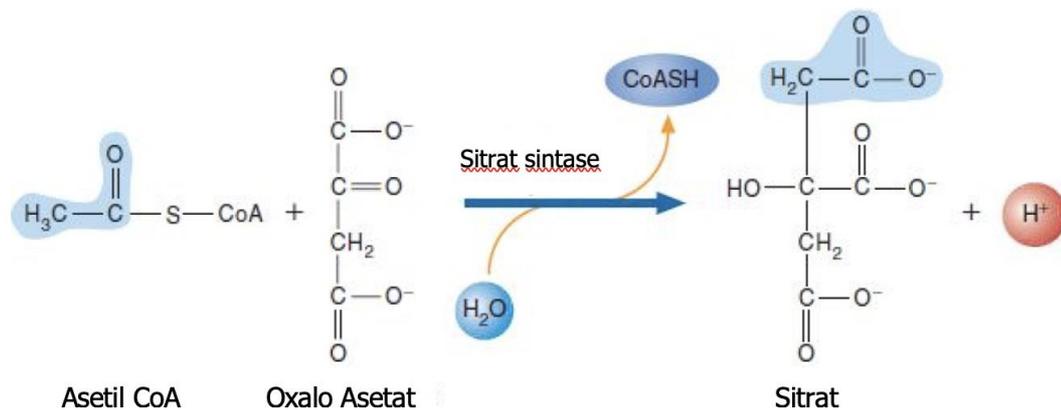
## Reaksi Siklus Asam Sitrat

Siklus asam sitrat terdiri dari delapan reaksi yang terjadi dalam dua tahap:

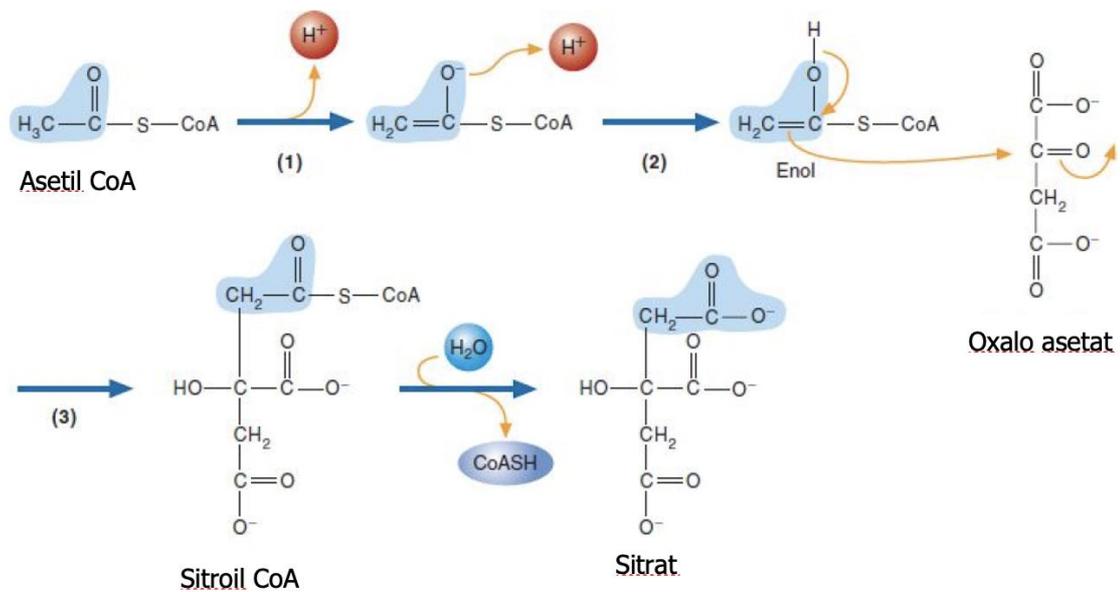
1. Gugus asetil dua karbon dari asetil-KoA memasuki siklus dengan bereaksi senyawa empat karbon oksaloasetat (OAA); Selanjutnya 2 molekul CO<sub>2</sub> dibebaskan.
2. Oksaloasetat (OAA) diregenerasi, sehingga dapat bereaksi dengan asetil-KoA lain. Enzim-enzim yang mengkatalisis reaksi-reaksi ini bergabung melalui interaksi nonkovalen, kompleks multienzim yang memastikan penyaluran yang efisien dari produk setiap reaksi ke enzim berikutnya dalam jalur tersebut.

Reaksi siklus asam sitrat adalah sebagai berikut.

1. Pengenalan 2 karbon sebagai asetil-KoA. Siklus asam sitrat dimulai dengan kondensasi Asetil-KoA dengan oksaloasetat untuk membentuk sitrat:



Enzim sitrat sintase adalah homodimer di mana sisi aktif adalah celah antara dua subunit. Pengikatan oksaloasetat dalam bentuk enzim terbuka menyebabkan perubahan struktural yang menginduksi transisi ke bentuk tertutup sekaligus membentuk sisi pengikatan asetil-KoA. Dalam reaksi ini enzim menghilangkan proton dari gugus metil asetil-KoA, dengan demikian mengubahnya menjadi enol. Enol selanjutnya menyerang karbon karbonil C2 dari oksaloasetat. Produk, citroyl-CoA, dengan cepat terhidrolisis untuk membentuk sitrat dan CoASH. Karena hidrolisis ikatan tioester berenergi tinggi, perubahan energi bebas standar keseluruhan adalah - 33,5 kJ/mol, dan pembentukan sitrat sangat eksergonik.

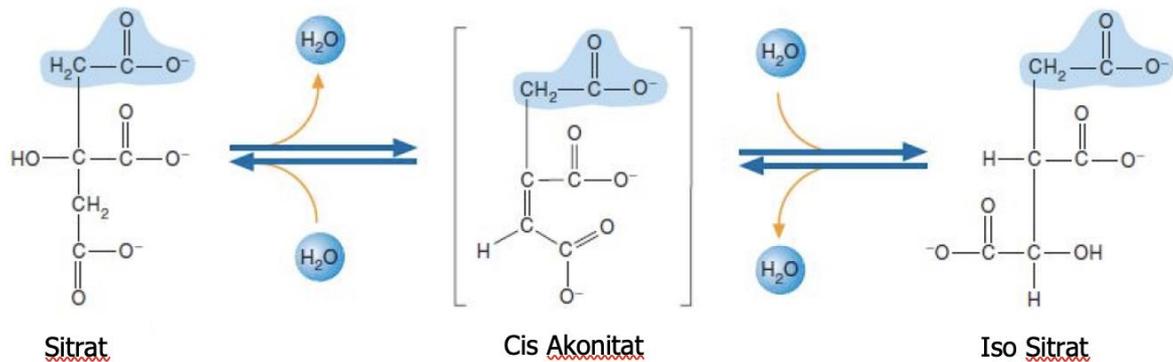


Gambar 29 Sintesis Sitrat

(1) Gugus karboksilat rantai samping (Asp) dari enzim sitrat sintase, yang bertindak sebagai basa, melepaskan proton dari gugus metil asetil-KoA untuk membentuk enol. (2) Secara bersamaan, gugus NH rantai samping dari residu histidin menyumbangkan proton ke oksigen karbonil, sehingga menghasilkan zat antara enol. (3) Rantai samping histidin yang sama kemudian mendeponasi enol untuk menghasilkan anion enolat yang melancarkan serangan nukleofilik pada karbon karbonil oksaloasetat. (4) Produk, citroyl-CoA, kemudian dihidrolisis dalam reaksi substitusi asil nukleofilik ketika oksigen dari molekul air terdekat (dideprotonasi oleh rantai samping histidin kedua) menyerang ikatan tioester, untuk menghasilkan sitrat dan CoASH.

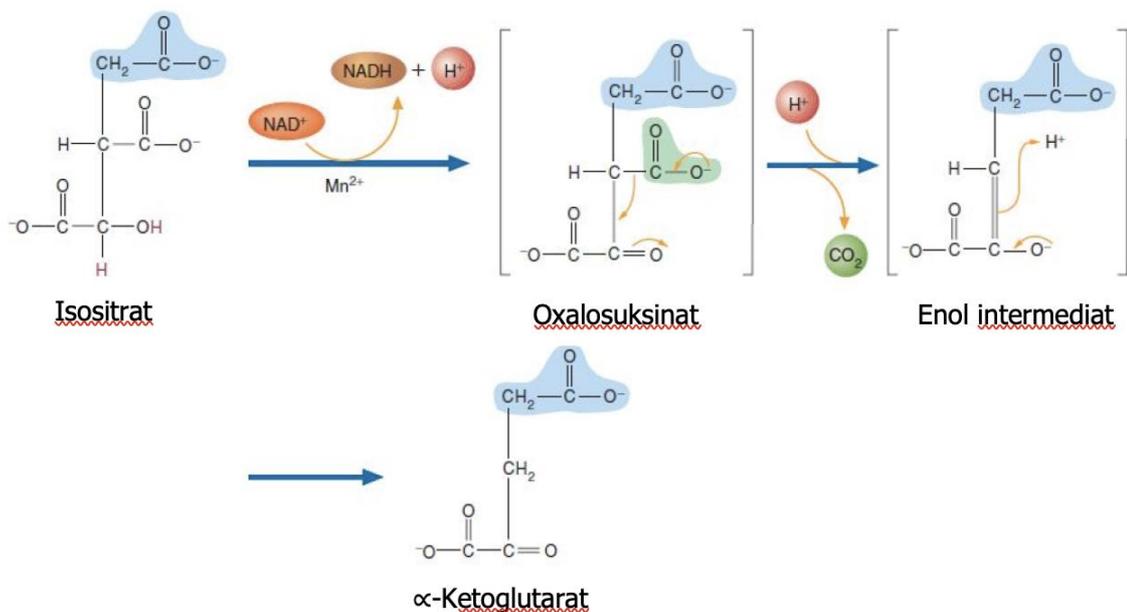
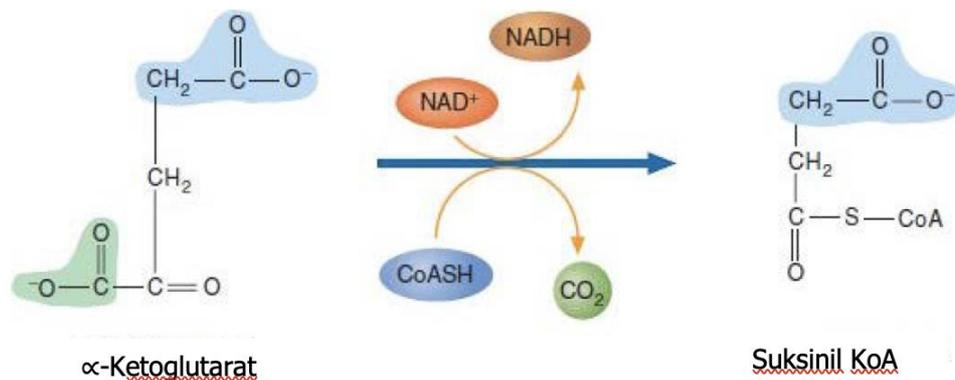
2. Sitrat diisomerisasi untuk membentuk alkohol sekunder yang mudah teroksidasi. Pada reaksi siklus berikutnya, sitrat yang mengandung alkohol tersier, diubah secara reversibel menjadi isositrat oleh akonitase. Reaksi dimulai dengan protonasi gugus hidroksil C 3 oleh rantai samping histidin, yang mendorong pelepasan molekul air. Residu serin kemudian mengabstraksikan proton dari C 2 untuk membentuk ikatan rangkap dari cis-akonitat antara. Setelah membalik zat antara di dalam sisi aktif, enzim membalikkan langkah-langkahnya. Ini mengkatalisis hidrasi ikatan rangkap ketika histidin yang sekarang basa mengabstraksi proton

dari molekul air, sehingga memicu serangan nukleofilik pada C 2, dan serin terprotonasi dideprotonasi oleh ikatan rangkap untuk menghasilkan produk isositrat, molekul yang lebih reaktif. Meskipun perubahan energi bebas standar dari isomerisasi sitrat adalah positif ( $\Delta G^{\circ} = 13,3 \text{ kJ}$ ), reaksi ditarik ke depan dengan penghilangan cepat isositrat oleh reaksi berikutnya.



3. Isositrat dioksidasi menjadi  $\alpha$ -ketoglutarat dan  $\text{CO}_2$ . Dekarboksilasi oksidatif dari isositrat, yang dikatalisis oleh isositrat dehidrogenase, berlangsung dengan  $G^{\circ}$  sebesar  $-8.4 \text{ kJ/mol}$ . Ada tiga bentuk isoenzim dari isositrat dehidrogenase pada mamalia. Isozim (IDH3) yang membutuhkan  $\text{NAD}^+$  hanya ditemukan di dalam mitokondria. Isozim lainnya, IDH1 (sitoplasma) dan IDH2 (mitokondria), menggunakan  $\text{NADP}^+$  sebagai kofaktor.  $\text{NADPH}$  diperlukan dalam proses biosintetik. Perhatikan bahwa  $\text{NADH}$  yang dihasilkan dalam konversi isositrat menjadi  $\alpha$ -ketoglutarat adalah penghubung pertama antara siklus asam sitrat dan rantai transpor elektron (ETC) dan fosforilasi oksidatif. Reaksi dimulai ketika gugus hidroksi  $\alpha$  karbon (C2) dari isositrat dideprotonasi untuk membentuk gugus karbonil dari oksalosuksinat antara. Saat gugus karbonil terbentuk, ion hidrida diekstraksi dari  $\alpha$  karbon dan kemudian disumbangkan ke  $\text{NAD(P)}^+$  untuk menghasilkan  $\text{NAD(P)H}$ . Kofaktor mangan ( $\text{Mn}^{2+}$ ) memfasilitasi polarisasi gugus keton yang baru terbentuk dalam oksalosuksinat. Dekarboksilasi oksalosuksinat dimulai ketika gugus rantai samping tirosin mempolarisasi gugus karboksil C-3, menyebabkan pembentukan zat antara enol (yaitu, elektron mengalir menuju karbon untuk membentuk ikatan rangkap antara karbon 2 dan 3). Zat antara enol dengan cepat menyusun ulang untuk membentuk molekul  $\alpha$ -ketoglutarat yang lebih stabil, suatu asam  $\alpha$  keto.

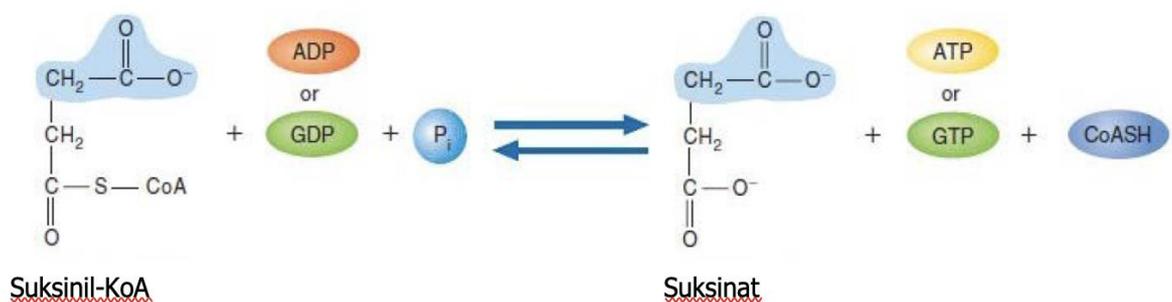
4.  $\alpha$  Ketoglutarat dioksidasi membentuk molekul kedua masing-masing NADH dan  $\text{CO}_2$ . Konversi  $\alpha$  ketoglutarat menjadi suksinil-KoA dikatalisis oleh aktivitas enzim  $\alpha$  ketoglutarat dehidrogenase kompleks:  $\alpha$  ketoglutarat dehidrogenase, dihidrolipoil transsuksinilase, dan dihidrolipoil dehidrogenase.



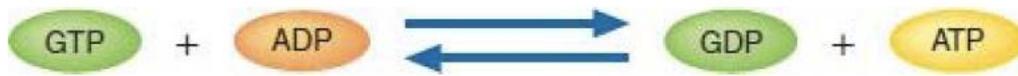
Reaksi yang sangat eksergonik ini ( $\Delta G^{\circ} = -33,5 \text{ kJ/mol}$ ), suatu dekarboksilasi oksidatif, analog dengan konversi piruvat menjadi asetil-KoA yang dikatalisis oleh kompleks piruvat dehidrogenase. Kedua reaksi memiliki molekul tioester yang kaya energi sebagai produk, yaitu asetil-KoA dan suksinil-KoA. Kesamaan lain antara dua multienzim kompleks adalah bahwa kofaktor yang sama (TPP, CoASH, asam lipoat,  $\text{NAD}^+$ , dan FAD) diperlukan, dan efektor alosterik yang sama atau

serupa adalah inhibitor.  $\alpha$  Ketoglutarat dehidrogenase dihambat oleh suksinil-KoA, NADH, ATP, dan GTP. Perbedaan penting antara kedua kompleks adalah bahwa mekanisme kontrol kompleks  $\alpha$  ketoglutarat dehidrogenase tidak melibatkan modifikasi kovalen.

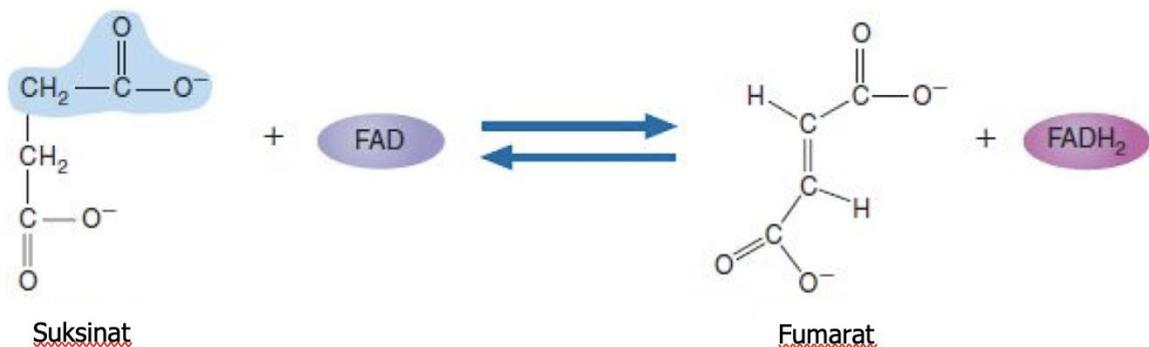
5. Pembelahan Suksinil-KoA digabungkan ke fosforilasi tingkat substrat. Suksinil-KoA mengandung ikatan tioester dengan energi bebas nilai hidrolisis ( $\Delta G^\circ$ ) sebesar  $-36$  kJ/mol. Pemutusan ikatan energi tinggi Suksinil-KoA untuk membentuk suksinat merupakan reaksi reversibel yang dikatalisis oleh suksinil-KoA sintetase (juga disebut suksinat tiokinase). Reaksi dimulai dengan perpindahan nukleofilik CoASH untuk menghasilkan suksinil fosfat. Fosfat selanjutnya dihilangkan oleh enzim dengan pembentukan ikatan kovalen antara rantai samping histidin dan gugus fosfat. Gugus fosfat kemudian ditransfer ke nukleosida difosfat. Pada mamalia, reaksi digabungkan dengan fosforilasi tingkat substrat dari ADP atau GDP. Karena fosforilasi tingkat substrat memiliki nilai  $G^\circ$   $+32,2$  kJ/mol, reaksi keseluruhan adalah reversibel, dengan nilai bersih  $G^\circ$  sekitar  $3,8$  kJ/mol. Ada dua bentuk suksinil-KoA sintetase: satu khusus untuk ATP dan yang lainnya untuk GTP. Di banyak jaringan, kedua enzim diproduksi, meskipun jumlah relatifnya bervariasi.



Arah reaksi tergantung pada konsentrasi relatif nukleosida difosfat (ADP dan/atau GDP) dan nukleotida trifosfat (ATP dan/atau GTP). GTP digunakan untuk RNA, DNA, dan sintesis protein dalam mitokondria. Gugus fosforil dari GTP juga dapat disumbangkan ke ADP dalam reaksi reversibel yang dikatalisis oleh nukleosida difosfat kinase.



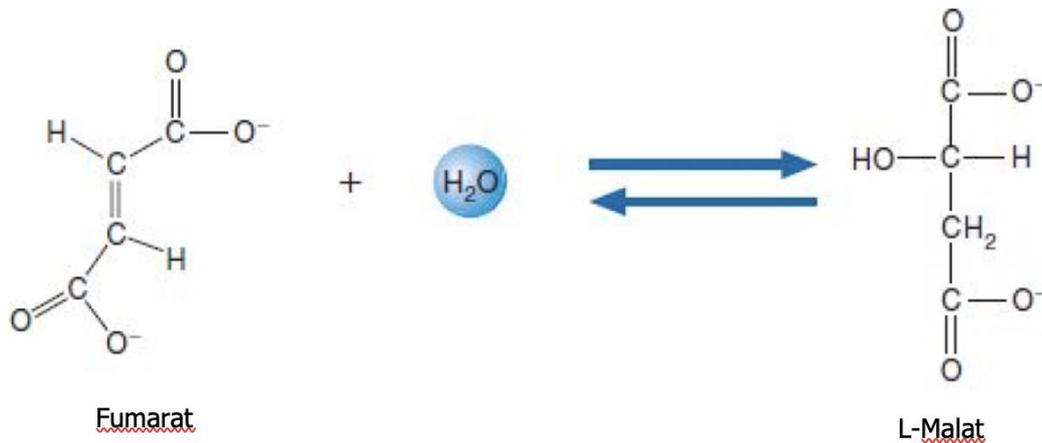
6. Molekul empat karbon suksinat dioksidasi untuk membentuk fumarat dan FADH<sub>2</sub>. Suksinat dehidrogenase mengkatalisis oksidasi reversibel suksinat untuk membentuk fumarat:



Basa dalam sisi aktif enzim menghilangkan proton dari C-2 untuk membentuk ikatan rangkap C-2-C-3 diikuti dengan pelepasan hidrida C-3 ke FAD untuk menghasilkan FADH<sub>2</sub> dan fumarat. Tidak seperti enzim siklus asam sitrat lainnya, suksinat dehidrogenase tidak ditemukan dalam matriks mitokondria. Sebaliknya, terikat erat pada membran mitokondria bagian dalam. Suksinat dehidrogenase adalah flavoprotein yang menggunakan FAD untuk mendorong oksidasi suksinat menjadi fumarat. (Perhatikan bahwa FAD digunakan sebagai pengganti NAD<sup>+</sup> karena merupakan oksidator yang lebih kuat; dengan kata lain, potensi reduksi FAD yang lebih positif memungkinkan oksidasi ikatan tunggal karbon-karbon untuk membentuk ikatan rangkap). Suksinat dehidrogenase terdiri dari empat subunit: (1) ShdA, yang berisi sisi pengikatan suksinat dan FAD yang terikat secara kovalen; (2) ShdB, yang memiliki tiga gugus besi-sulfur yang berfungsi sebagai pembawa elektron antara FADH<sub>2</sub> dan koenzim Q, sebuah komponen dari ETC; dan subunit ShdC dan ShdD, yang merupakan molekul hidrofobik yang mengikat kompleks enzim ke dalam membran dalam.  $\Delta G^{\circ'}$  untuk oksidasi suksinat adalah -5,6 kJ/mol. Suksinat dehidrogenase diaktifkan oleh konsentrasi tinggi suksinat, ADP, dan Pi dan dihambat oleh OAA. Enzim juga dihambat oleh malonat, analog

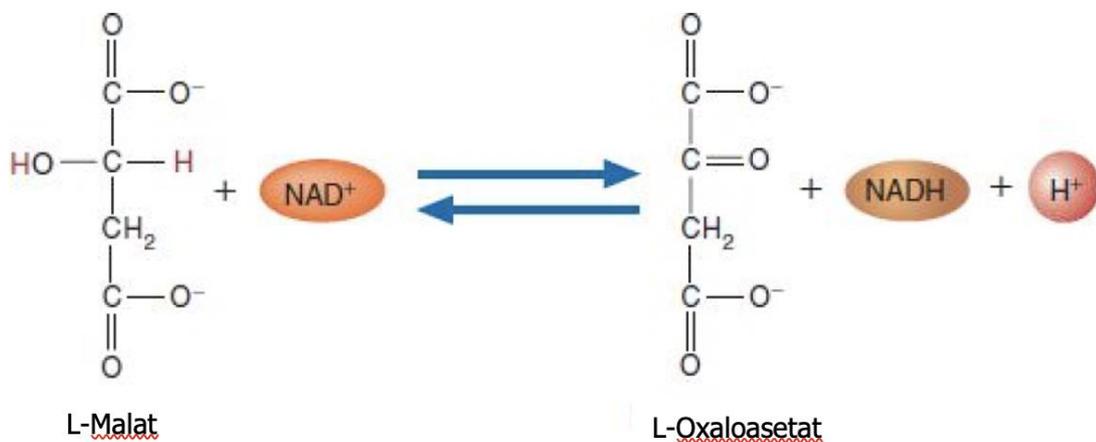
struktural suksinat, yang akumulasinya mengalihkan energi ke sintesis asam lemak. Hans Krebs (1900–1981) menggunakan inhibitor ini dalam karya perintisnya pada siklus asam sitrat.

7. Fumarat terhidrasi. Fumarat diubah menjadi L-malat dalam reaksi hidrasi stereospesifik reversibel ( $\Delta G^{\circ} = -3,8 \text{ kJ/mol}$ ) yang dikatalisis oleh fumarase (juga disebut sebagai fumarat hidratase):



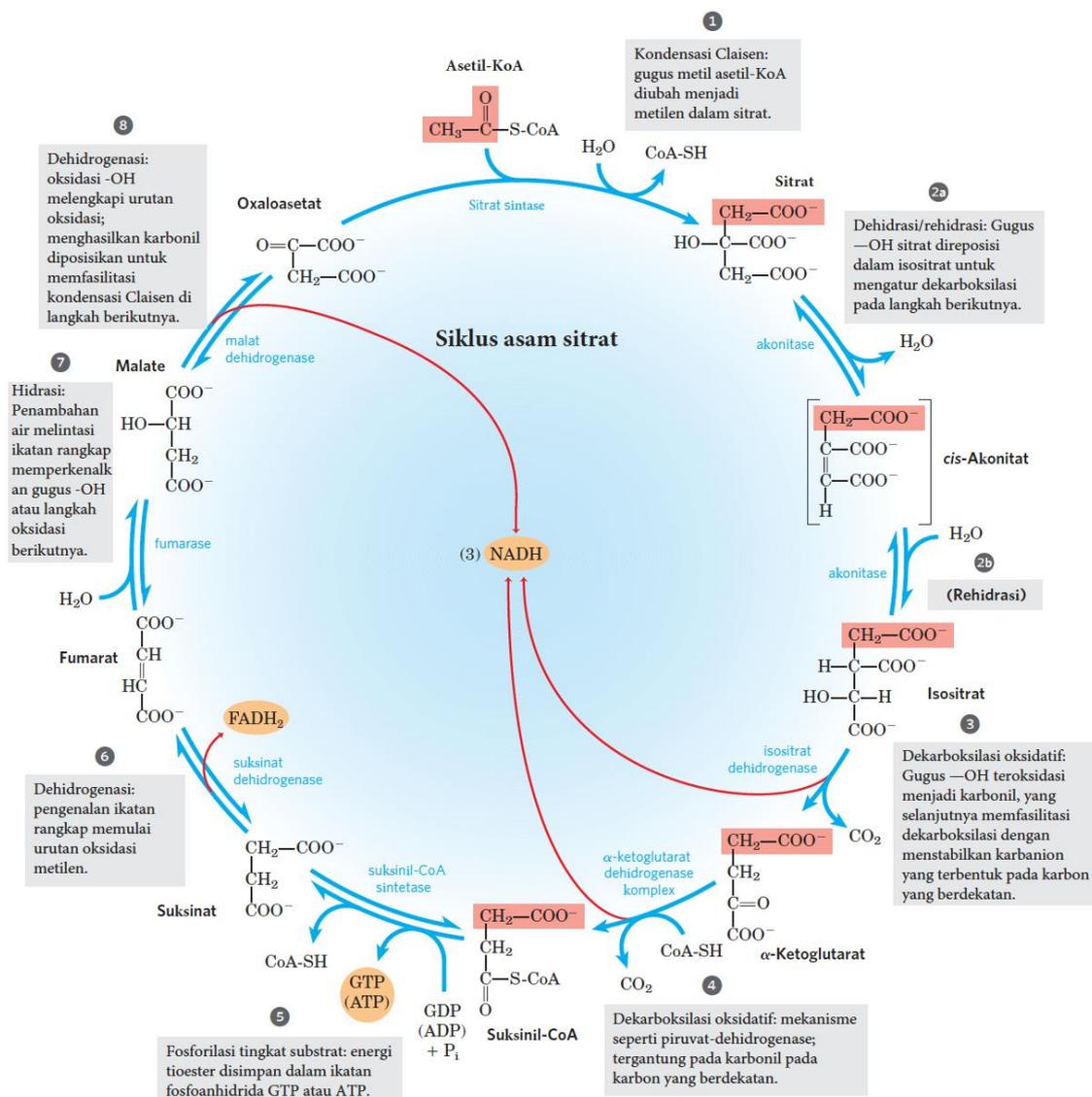
Fumarase adalah liase yang mengkatalisis hidrasi stereospesifik. Basa umum enzim mendeponasi molekul air yang kemudian menyerang ikatan rangkap untuk membentuk gugus hidroksil pada C-2 dan karbanion pada C-3. Selanjutnya, asam umum memprotonasi karbanion untuk menghasilkan L-malat.

8. Malat dioksidasi untuk membentuk OAA dan NADH ketiga. Akhirnya, OAA diregenerasi dengan oksidasi L-malat oleh malat dehidrogenase:



Sebuah rantai samping histidin di sisi aktif enzim menghilangkan hidrogen dari gugus hidroksil pada C-2 dari L-malat. Bersamaan dengan pembentukan gugus karbonil, ion hidrida ditransfer ke  $\text{NAD}^+$  untuk menghasilkan  $\text{NADH}$ . Penggunaan malat dehidrogenase  $\text{NAD}^+$  sebagai oksidator dalam reaksi yang sangat endergonik ( $\Delta G^\circ = +29 \text{ kJ/mol}$ ). Reaksi ditarik sampai selesai karena penghapusan oksaloasetat di putaran berikutnya dari siklus. Ada dua bentuk isoenzim malat dehidrogenase. Satu terletak di matriks mitokondria, sedangkan yang lain, ditemukan di sitoplasma, terlibat dalam *shuttle* (antar-jemput) malat-aspartat.

### Nasib Atom Karbon dalam Siklus Asam Sitrat



Gambar 30 Reaksi siklus asam sitrat.  
(Sumber: Nelson & Cox, 2013)

Atom karbon yang diarsir dalam warna merah muda adalah yang berasal dari asetat asetil-KoA pada putaran pertama siklus; ini bukan karbon yang dilepaskan sebagai CO<sub>2</sub> pada putaran pertama. Perhatikan bahwa dalam suksinat dan fumarat, gugus dua karbon yang diturunkan dari asetat tidak dapat lagi dinyatakan secara khusus; karena suksinat dan fumarat adalah molekul simetris, C-1 dan C-2 tidak dapat dibedakan dari C-4 dan C-3. Nomor di samping setiap langkah reaksi sesuai dengan judul bernomor. Panah merah menunjukkan di mana energi dilestarikan dengan transfer elektron ke FAD atau NAD<sup>+</sup>, membentuk FADH<sub>2</sub> atau NADH + H<sup>+</sup>. Langkah 1, 3, dan 4 pada dasarnya tidak dapat diubah di dalam sel; semua langkah lainnya dapat dibalik. Produk nukleosida trifosfat dari langkah 5 dapat berupa ATP atau GTP, tergantung pada isozim suksinil-KoA sintetase mana yang menjadi katalis.

Pada setiap putaran siklus asam sitrat, dua atom karbon masuk sebagai gugus asetil dari asetil-KoA, dan dua molekul CO<sub>2</sub> dilepaskan. Tinjauan cermat terhadap Gambar di atas mengungkapkan bahwa dua atom karbon yang dilepaskan sebagai molekul CO<sub>2</sub> bukanlah dua karbon yang sama yang baru saja memasuki siklus. Sebaliknya, atom karbon yang dilepaskan berasal dari OAA, yang bereaksi dengan asetil-KoA yang masuk. Atom karbon yang masuk selanjutnya membentuk setengah suksinat. Karena struktur simetris suksinat, atom karbon yang berasal dari gugus asetil yang masuk menjadi terdistribusi secara merata di semua molekul yang berasal dari suksinat. Akibatnya, atom karbon yang masuk dilepaskan sebagai CO<sub>2</sub> hanya setelah dua atau lebih putaran siklus.

## **B. ENERGI OKSIDASI DALAM SIKLUS TCA**

Gugus asetil dua karbon memasuki siklus dengan menggabungkan oksaloasetat. Dua atom karbon muncul dari siklus sebagai CO<sub>2</sub> dari oksidasi isositrat dan αketoglutarat. Energi yang dilepaskan oleh oksidasi ini disimpan dalam reduksi tiga NAD<sup>+</sup> dan satu FAD dan produksi satu ATP atau GTP. Pada akhir siklus, satu mol oksaloasetat diregenerasi. Perhatikan bahwa dua atom karbon yang muncul sebagai CO<sub>2</sub> tidak sama dengan dua karbon yang masuk dalam bentuk gugus asetil; putaran tambahan di sekitar siklus diperlukan untuk melepaskan karbon ini sebagai CO<sub>2</sub>.

Meskipun siklus asam sitrat secara langsung hanya menghasilkan satu ATP per putaran (dalam konversi suksinil-KoA ke suksinat), empat langkah oksidasi dalam siklus memberikan aliran elektron yang besar ke dalam rantai pernapasan melalui NADH dan FADH<sub>2</sub> dan dengan demikian mengarah pada pembentukan sejumlah besar molekul ATP selama fosforilasi oksidatif.

Kita melihat bahwa energi yang dihasilkan dari produksi dua molekul piruvat dari satu mol glukosa dalam glikolisis adalah 2 ATP dan 2 NADH. Dalam fosforilasi oksidatif, perjalanan dua elektron dari NADH ke O<sub>2</sub> mendorong pembentukan sekitar 2,5 ATP, dan perjalanan dua elektron dari FADH<sub>2</sub> ke O<sub>2</sub> menghasilkan sekitar 1,5 ATP. Stoikiometri ini memungkinkan kita untuk menghitung hasil keseluruhan ATP dari oksidasi lengkap glukosa. Ketika kedua molekul piruvat dioksidasi menjadi 6 CO<sub>2</sub> melalui kompleks piruvat dehidrogenase dan siklus asam sitrat, dan elektron ditransfer ke O<sub>2</sub> melalui fosforilasi oksidatif, sebanyak 32 ATP diperoleh per glukosa. Dalam bilangan bulat, ini menunjukkan kekekalan 32 x 30,5 kJ/mol = 976 kJ/mol atau 34% dari maksimum teoritis sekitar 2.840 kJ/mol yang tersedia dari oksidasi lengkap glukosa. Perhitungan ini menggunakan perubahan energi bebas standar:

$$\Delta G_p = \Delta G'^{\circ} + RT \ln \frac{[\text{ADP}][\text{P}_i]}{[\text{ATP}]}$$

Ketika dikoreksi untuk energi bebas aktual yang diperlukan untuk membentuk ATP di dalam sel, efisiensi proses yang dihitung mendekati 65%.

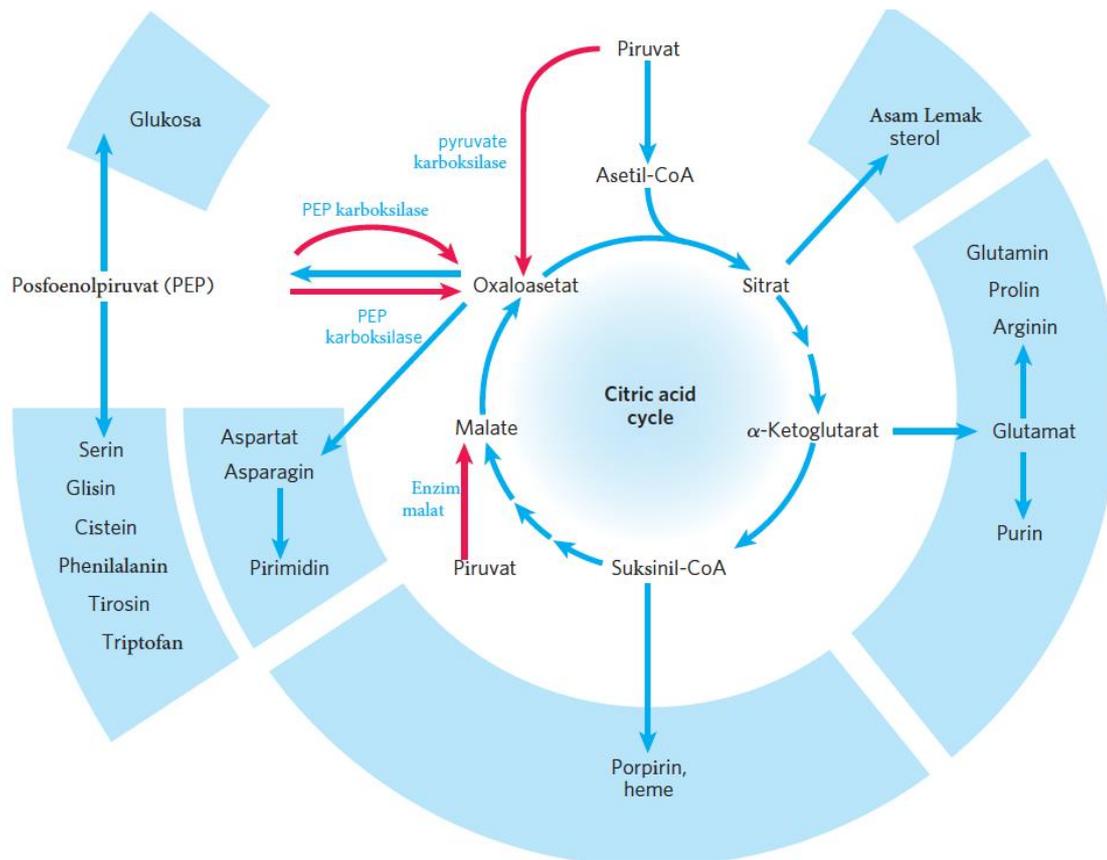
Tabel 2 Stoikiometri Reduksi Koenzim dan Pembentukan ATP dalam oksidasi aerobik Glukosa melalui Glikolisis, Reaksi Kompleks Piruvat Dehidrogenase, Siklus Asam Sitrat, dan Fosforilasi Oksidatif.

Reaksi	Jumlah ATP atau Koenzim tereduksi langsung terbentuk	Jumlah ATP yang akhirnya terbentuk
Glukosa $\longrightarrow$ glukosa 6-posfat	-1 ATP	-1
Fruktosa 6-posfat $\longrightarrow$ fruktosa 1,6-bisposfat	-1 ATP	-1
2 Gliseraldehida 3-posfat $\longrightarrow$ 2 1,3-bisposfatgliserat	2 NADH	3 or 5 <sup>†</sup>
2 1,3-Bisposfatgliserat $\longrightarrow$ 2 3-posfatgliserat	2 ATP	2
2 Posfoenolpiruvat $\longrightarrow$ 2 piruvat	2 ATP	2
2 Piruvat $\longrightarrow$ 2 asetil-CoA	2 NADH	5
2 Isositrat $\longrightarrow$ 2 $\alpha$ -ketoglutarat	2 NADH	5
2 $\alpha$ -Ketoglutarat $\longrightarrow$ 2 suksiinil-CoA	2 NADH	5
2 Suksiinil-CoA $\longrightarrow$ 2 suksiinat	2 ATP (or 2 GTP)	2
2 Suksiinat $\longrightarrow$ 2 fumarat	2 FADH <sub>2</sub>	3
2 Malat $\longrightarrow$ 2 oksaloasetat	2 NADH	5
Total		30–32

\*Ini dihitung sebagai 2,5 ATP per NADH dan 1,5 ATP per FADH<sub>2</sub>. Nilai negatif menunjukkan konsumsi.

†Angka ini adalah 3 atau 5, tergantung pada mekanisme yang digunakan untuk memindahkan ekuivalen NADH dari sitosol ke matriks mitokondria (Sumber: Nelson & Cox, 2013).

Komponen Siklus Asam Sitrat Itu Penting Zat antara Biosintetik. Dalam organisme aerobik, siklus asam sitrat adalah jalur amfibolik, yang berfungsi dalam proses katabolik dan anabolik. Selain perannya dalam katabolisme oksidatif karbohidrat, asam lemak, dan asam amino, siklus ini menyediakan prekursor untuk banyak jalur biosintetik (gambar di bawah), melalui reaksi yang memiliki tujuan yang sama pada nenek moyang anaerobik.  $\alpha$ -Ketoglutarat dan oksaloasetat, misalnya, dapat berfungsi sebagai prekursor asam amino aspartat dan glutamat melalui transaminasi sederhana. Melalui aspartat dan glutamat, karbon oksaloasetat dan  $\alpha$ ketoglutarat kemudian digunakan untuk membangun asam amino lain, serta nukleotida purin dan pirimidin. Oksaloasetat diubah menjadi glukosa dalam glukoneogenesis. Suksinil-KoA adalah perantara sentral dalam sintesis cincin porfirin dari gugus heme, yang berfungsi sebagai pembawa oksigen (dalam hemoglobin dan mioglobin) dan pembawa elektron (dalam sitokrom).



Gambar 31 Peran siklus asam sitrat dalam anabolisme.  
(Sumber: Nelson & Cox, 2013)

Perantara dari siklus asam sitrat ditarik sebagai prekursor di banyak jalur biosintetik. Ditampilkan dalam warna merah adalah empat reaksi anaplerotik yang mengisi kembali zat antara siklus yang habis. Reaksi anaplerotik mengisi siklus asam sitrat sebagai intermediet untuk melayani sebagai prekursor biosintetik. Dalam keadaan normal, reaksi dimana zat antara siklus ditarik ke jalur lain dan reaksi yang diisi ulang berada dalam keseimbangan dinamis, sehingga konsentrasi zat antara siklus asam sitrat tetap hampir konstan.

Tabel dibawah ini menunjukkan reaksi anaplerotik yang paling umum, yang semuanya di berbagai jaringan dan organisme, mengubah piruvat atau fosfoenolpiruvat menjadi oksaloasetat atau malat. Reaksi anaplerotik yang paling penting dalam hati dan ginjal mamalia adalah karboksilasi reversibel piruvat oleh CO<sub>2</sub> untuk membentuk oksaloasetat, yang dikatalisis oleh piruvat karboksilase. Ketika siklus asam sitrat kekurangan oksaloasetat atau zat antara lainnya, piruvat dikarboksilasi untuk menghasilkan lebih banyak oksaloasetat. Penambahan enzimatik

gugus karboksil ke piruvat membutuhkan energi, yang disuplai oleh ATP energi bebas yang dibutuhkan untuk mengikat gugus karboksil ke piruvat kira-kira sama dengan energi bebas yang tersedia dari ATP. Piruvat Karboksilase adalah enzim pengatur dan hampir tidak aktif tanpa adanya asetil-KoA, modulator alosterik positifnya. Setiap kali asetil-KoA, bahan bakar untuk siklus asam sitrat hadir secara berlebihan, ia merangsang reaksi piruvat karboksilase untuk menghasilkan lebih banyak oksaloasetat, memungkinkan siklus untuk menggunakan lebih banyak asetil-KoA dalam reaksi sitrat sintase.

Tabel 3 Reaksi Anaplerotik

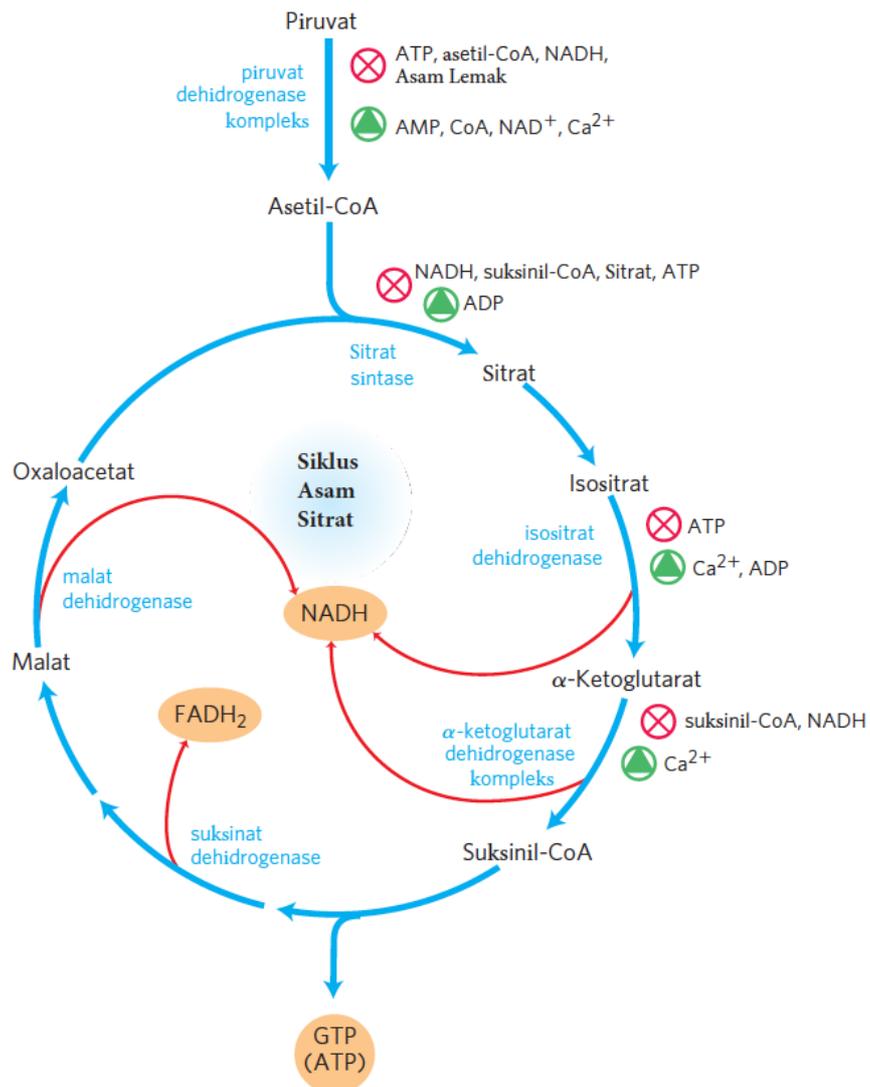
Reaksi	Jaringan(s)/organisme(s)
$\text{Piruvat} + \text{HCO}_3^- + \text{ATP} \xrightleftharpoons{\text{piruvat karboksilase}} \text{oxaloasetat} + \text{ADP} + \text{P}_i$	Hati, Ginjal
$\text{Posfoenolpiruvat} + \text{CO}_2 + \text{GDP} \xrightleftharpoons{\text{PEP Karboksikinase}} \text{oxaloasetat} + \text{GTP}$	Jantung, oot rangka
$\text{Posfoenolpiruvat} + \text{HCO}_3^- \xrightleftharpoons{\text{PEP karboksilase}} \text{oxaloasetat} + \text{P}_i$	Tumbuhan tingkat tinggi, ragi, bakteri
$\text{Piruvat} + \text{HCO}_3^- + \text{NAD(P)H} \xrightleftharpoons{\text{enzim malat}} \text{malat} + \text{NAD(P)}^+$	Didistribusikan luas di eukariota dan bakteri

### C. REGULASI SIKLUS ASAM SITRAT

Regulasi enzim kunci dalam jalur metabolisme, oleh efektor alosterik dan modifikasi kovalen, memastikan produksi zat antara pada tingkat yang diperlukan untuk menjaga sel dalam keadaan stabil, sambil menghindari produksi berlebihan yang sia-sia. Aliran atom karbon dari piruvat ke dan melalui siklus asam sitrat berada di bawah regulasi ketat pada dua tingkat: konversi piruvat menjadi asetil-KoA, bahan awal untuk siklus (reaksi piruvat dehidrogenase kompleks), dan masuknya asetil-KoA ke dalam siklus (reaksi sitrat sintase). Asetil-KoA juga diproduksi oleh jalur selain reaksi kompleks PDH sebagian besar sel memproduksi asetil-KoA dari oksidasi asam lemak dan asam amino tertentu dan ketersediaan perantara dari jalur lain ini penting dalam regulasi oksidasi piruvat dan siklus asam sitrat. Siklus ini juga diatur pada reaksi isositrat dehidrogenase dan  $\alpha$  ketoglutarat dehidrogenase.

Produksi Asetil-KoA oleh Piruvat dehidrogenase Kompleks diatur oleh Allosterik dan Mekanisme Kovalen. Kompleks PDH mamalia dihambat oleh ATP dan oleh asetil-KoA dan NADH, produk dari reaksi yang dikatalisis oleh kompleks tersebut. Penghambatan alosterik oksidasi piruvat meningkat ketika asam lemak rantai panjang tersedia. AMP, CoA, dan  $\text{NAD}^+$ , yang semuanya terakumulasi ketika terlalu sedikit asetat yang mengalir ke dalam siklus asam sitrat, secara alosterik mengaktifkan kompleks PDH. Dengan demikian, aktivitas enzim ini dimatikan ketika bahan bakar yang cukup tersedia dalam bentuk asam lemak dan asetil-KoA dan ketika rasio  $[\text{ATP}]/[\text{ADP}]$  dan  $[\text{NADH}]/[\text{NAD}^+]$  sel tinggi, dan aktif lagi ketika kebutuhan energi tinggi dan sel membutuhkan fluks asetil-KoA yang lebih besar ke dalam siklus asam sitrat.

Pada mamalia, mekanisme regulasi alosterik ini dilengkapi dengan regulasi tingkat kedua: modifikasi protein kovalen. Kompleks PDH dihambat oleh fosforilasi reversibel dari residu Ser spesifik pada salah satu dari dua subunit E1. Seperti disebutkan sebelumnya, selain enzim E1, E2, dan E3, kompleks PDH mamalia mengandung dua protein pengatur yang tujuan utamanya adalah mengatur aktivitas kompleks tersebut. Piruvat dehidrogenase kinase memfosforilasi dan dengan demikian menonaktifkan E1, dan Posfo protein fosfatase spesifik menghilangkan gugus fosforil dengan hidrolisis dan dengan demikian mengaktifkan E1. Kinase diaktifkan secara alosterik oleh ATP: ketika  $[\text{ATP}]$  tinggi (mencerminkan pasokan energi yang cukup), kompleks PDH diinaktivasi oleh fosforilasi E1. Ketika  $[\text{ATP}]$  menurun, aktivitas kinase menurun dan aksi fosfatase menghilangkan gugus fosforil, mengaktifkan kompleks E1.



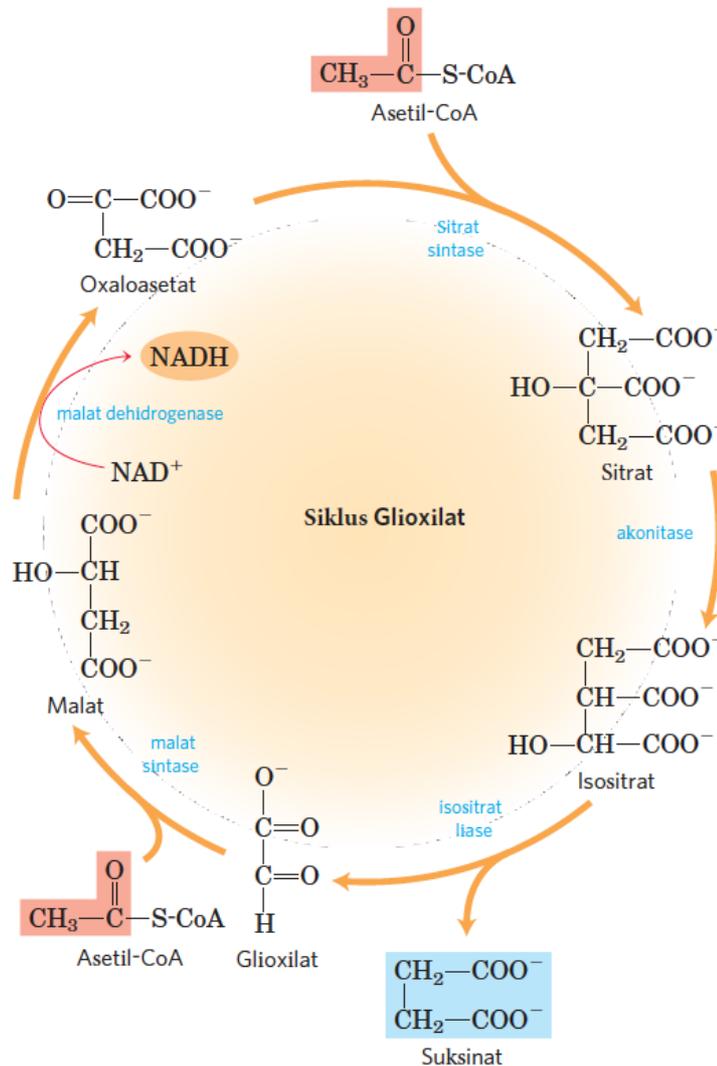
Gambar 32 Regulasi metabolit kompleks PDH melalui siklus TCA pada mamalia. (Sumber: Nelson & Cox, 2013)

Kompleks PDH dihambat secara alosterik ketika rasio  $[ATP]/[ADP]$ ,  $[NADH]/[NAD^+]$ , dan  $[asetil-KoA]/[CoA]$  tinggi, menunjukkan keadaan metabolisme yang cukup energi. Ketika rasio ini menurun, aktivasi alosterik dari hasil oksidasi piruvat. Laju aliran melalui siklus asam sitrat dapat dibatasi oleh ketersediaan substrat sitrat sintase, oksaloasetat dan asetil-KoA, atau  $NAD^+$ , yang habis dikonversi menjadi NADH, memperlambat tiga langkah oksidasi yang bergantung pada NAD. Penghambatan umpan balik oleh suksinil-KoA, sitrat, dan ATP juga memperlambat siklus dengan menghambat langkah-langkah awal. Dalam jaringan otot,  $Ca^{2+}$  memberi sinyal kontraksi dan, seperti yang ditunjukkan di sini, merangsang metabolisme yang menghasilkan energi untuk menggantikan ATP yang dikonsumsi oleh kontraksi.

## D. SIKLUS GLIOKSILAT

Tumbuhan dan beberapa jamur, alga, protozoa, dan bakteri dapat tumbuh menggunakan senyawa dua karbon. Molekul seperti etanol, asetat, dan asetil-KoA, yang berasal dari asam lemak, adalah substrat yang paling umum. Serangkaian reaksi yang bertanggung jawab untuk kemampuan ini, disebut sebagai siklus glioksilat, adalah versi modifikasi dari siklus asam sitrat. Pada tumbuhan, siklus glioksilat terjadi di organel yang disebut glioksisom, sejenis peroksisom yang ditemukan dalam biji yang berkecambah. Dengan tidak adanya fotosintesis, pertumbuhan benih yang berkecambah didukung oleh konversi minyak cadangan (triasilgliserol) menjadi karbohidrat. Pada organisme eukariotik lain dan pada bakteri, enzim glioksilat terjadi di sitoplasma.

Siklus glioksilat terdiri dari lima reaksi. Dua reaksi pertama (sintesis sitrat dan isositrat) sudah dikenal karena mereka juga terjadi dalam siklus asam sitrat. Namun, pembentukan sitrat dari OAA dan asetil-KoA dan isomerisasi sitrat untuk membentuk isositrat dikatalisis oleh isozim spesifik glioksisom. Dua reaksi berikutnya unik ke siklus glioksilat. Isositrat dipecah menjadi dua molekul (suksinat dan glioksilat) oleh isositrat liase, (Reaksi ini adalah pembelahan aldol.) Suksinat, molekul empat karbon, akhirnya diubah menjadi malat oleh enzim mitokondria. Molekul dua karbon glioksilat bereaksi dengan molekul kedua asetil-KoA untuk membentuk malat dalam reaksi yang dikatalisis oleh malat sintase. Siklus selesai sebagai malat diubah menjadi OAA oleh malat dehidrogenase. Siklus glioksilat memungkinkan sintesis bersih molekul yang lebih besar dari dua karbon molekul. Reaksi dekarboksilasi dari siklus asam sitrat, di mana dua molekul CO<sub>2</sub> dilepaskan. Menggunakan dua molekul asetil-KoA, siklus glioksilat menghasilkan satu molekul masing-masing suksinat dan OAA. Produk suksinat digunakan dalam sintesis molekul penting secara metabolik seperti glukosa. Produk oksaloasetat digunakan untuk mempertahankan siklus glioksilat. Pada organisme, seperti hewan, yang tidak memiliki isositrat liase dan malat sintase, substrat glukoneogenesis selalu berupa molekul dengan setidaknya tiga atom karbon. Dalam organisme ini, tidak ada sintesis bersih glukosa dari asam lemak.



Gambar 33 Siklus glioksilat  
(Sumber: Nelson & Cox, 2013)

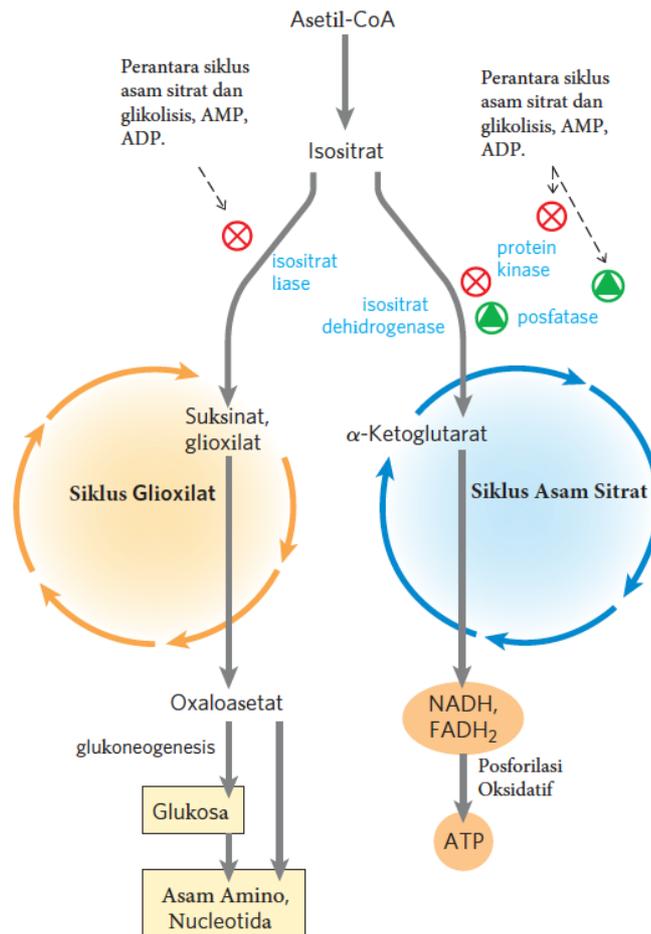
Sitrat sintase, akonitase, dan malat dehidrogenase dari siklus glioksilat adalah isozim dari enzim siklus asam sitrat; isositrat liase dan malat sintase adalah unik untuk siklus glioksilat. Perhatikan bahwa dua gugus asetil (merah muda) memasuki siklus dan empat karbon keluar sebagai suksinat (biru). Siklus glioksilat dijelaskan oleh Hans Kornberg dan Neil Madsen di laboratorium Hans Krebs.

Siklus Asam Sitrat dan Glioksilat Adalah diatur secara terkoordinir. Dalam perkecambahan biji, transformasi enzimatik asam dikarboksilat dan trikarboksilat terjadi di tiga kompartemen intraseluler: mitokondria, glioksisom, dan sitosol. Ada pertukaran metabolit yang terus menerus di antara kompartemen-kompartemen ini. Kerangka karbon oksaloasetat dari siklus asam sitrat (dalam mitokondria) dibawa ke

glioksi dalam bentuk aspartat. Aspartat diubah menjadi oksaloasetat, yang mengembun dengan asetil-KoA yang berasal dari pemecahan asam lemak. Sitrat yang terbentuk kemudian diubah menjadi isositrat oleh akonitase, kemudian dipecah menjadi glioksilat dan suksinat oleh isositrat liase. Suksinat kembali ke mitokondria, di mana ia memasuki kembali siklus asam sitrat dan diubah menjadi malat, yang memasuki sitosol dan dioksidasi (oleh sitosolik malat dehidrogenase) menjadi oksaloasetat. Oksaloasetat diubah melalui glukoneogenesis menjadi heksosa dan sukrosa, yang dapat diangkut ke akar dan tunas yang sedang tumbuh. Empat jalur berbeda berpartisipasi dalam konversi ini: pemecahan asam lemak menjadi asetil-KoA (dalam glioksisom), siklus glioksilat (dalam glioksisom), siklus asam sitrat (dalam mitokondria), dan glukoneogenesis (dalam sitosol).

Pembagian intermediet umum mengharuskan jalur ini diatur secara terkoordinasi. Isositrat adalah zat antara yang penting, pada titik cabang antara siklus glioksilat dan asam sitrat. Dehidrogenase isositrat diatur oleh modifikasi kovalen: protein kinase memfosforilasi dan dengan demikian menonaktifkan dehidrogenase. Inaktivasi ini mengarahkan isositrat ke siklus glioksilat, di mana ia memulai rute sintetik menuju glukosa. Fosfo-protein fosfatase menghilangkan gugus fosforil dari isositrat dehidrogenase, mengaktifkan kembali enzim dan mengirimkan lebih banyak isositrat melalui siklus asam sitrat yang menghasilkan energi. Protein kinase pengatur dan fosfoprotein fosfatase adalah aktivitas enzimatik yang terpisah dari polipeptida tunggal. Beberapa bakteri, termasuk *E. coli*, memiliki enzim yang lengkap untuk siklus glioksilat dan asam sitrat dalam sitosol dan oleh karena itu dapat tumbuh pada asetat sebagai satu-satunya sumber karbon dan energi mereka. Fosfoprotein fosfatase yang mengaktifkan isositrat dehidrogenase dirangsang oleh zat antara dari siklus asam sitrat dan glikolisis dan oleh indikator berkurangnya suplai energi seluler. Metabolit yang sama menghambat aktivitas protein kinase dari polipeptida bifungsional. Dengan demikian, akumulasi zat antara dari jalur penghasil energi pusat yang menunjukkan penipisan energi menghasilkan aktivasi isositrat dehidrogenase. Ketika konsentrasi regulator ini turun, menandakan fluks yang cukup melalui siklus asam sitrat yang menghasilkan energi, isositrat dehidrogenase dinonaktifkan oleh protein kinase. Zat antara glikolisis dan siklus asam sitrat yang sama yang mengaktifkan

isositrat dehidrogenase adalah penghambat alosterik isositrat liase. Ketika metabolisme yang menghasilkan energi cukup cepat untuk menjaga konsentrasi intermediet siklus glikolitik dan asam sitrat rendah, dehidrogenase isositrat dinonaktifkan, penghambatan isositrat liase dihilangkan, dan isositrat mengalir ke jalur glioksilat, untuk digunakan dalam biosintesis karbohidrat, asam amino, dan komponen seluler lainnya.

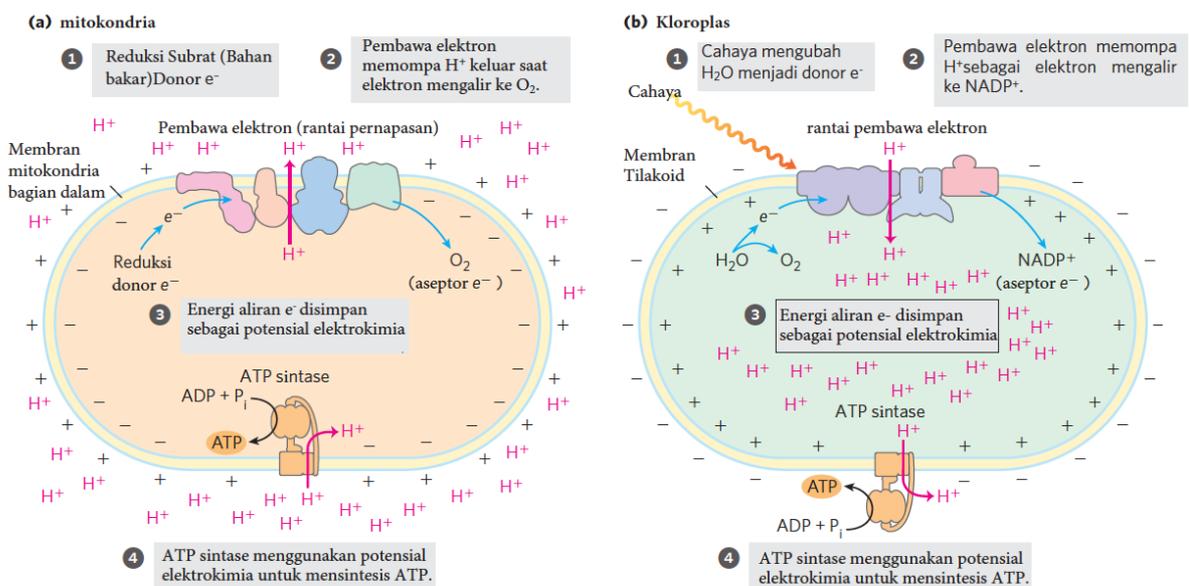


Gambar 34 Regulasi terkoordinasi dari siklus glioksilat dan asam sitrat.  
(Sumber: Nelson & Cox, 2013)

Regulasi aktivitas isositrat dehidrogenase menentukan pembagian isositrat antara siklus glioksilat dan asam sitrat. Ketika enzim dinonaktifkan oleh fosforilasi (oleh protein kinase spesifik), isositrat diarahkan ke dalam reaksi biosintetik melalui siklus glioksilat. Ketika enzim diaktifkan oleh defosforilasi (oleh fosfatase spesifik), isositrat memasuki siklus asam sitrat dan ATP diproduksi.

## E. TRANSPORT ELEKTRON DAN POSFORILASI OKSIDATIF

Fosforilasi oksidatif adalah puncak dari metabolisme yang menghasilkan energi dalam organisme aerobik. Semua langkah oksidatif dalam degradasi karbohidrat, lemak, dan asam amino bertemu pada tahap akhir respirasi seluler ini, di mana energi oksidasi mendorong sintesis ATP. Fotofosforilasi adalah cara organisme fotosintesis menangkap energi sinar matahari sumber energi utama dalam biosfer dan memanfaatkannya untuk membuat ATP. Bersama-sama, fosforilasi oksidatif dan fotofosforilasi bertanggung jawab atas sebagian besar ATP yang disintesis oleh sebagian besar organisme hampir sepanjang waktu. Pada eukariota, fosforilasi oksidatif terjadi di mitokondria, fotofosforilasi di kloroplas. Fosforilasi oksidatif dan fotofosforilasi secara mekanis serupa dalam tiga hal (Gambar di bawah): (1) Kedua proses tersebut melibatkan aliran elektron melalui rantai pembawa terikat membran. (2) Energi bebas yang disediakan oleh aliran elektron "menurun" (exergonik) ini digabungkan dengan pengangkutan proton "menanjak" melintasi membran ke dalam proton, menghemat energi bebas oksidasi bahan bakar sebagai potensial elektrokimia transmembran. Aliran transmembran proton kembali menuruni gradien konsentrasinya melalui saluran protein spesifik menyediakan energi bebas untuk sintesis ATP, dikatalisis oleh kompleks protein membran (ATP sintase) yang menggabungkan aliran proton ke fosforilasi ADP.

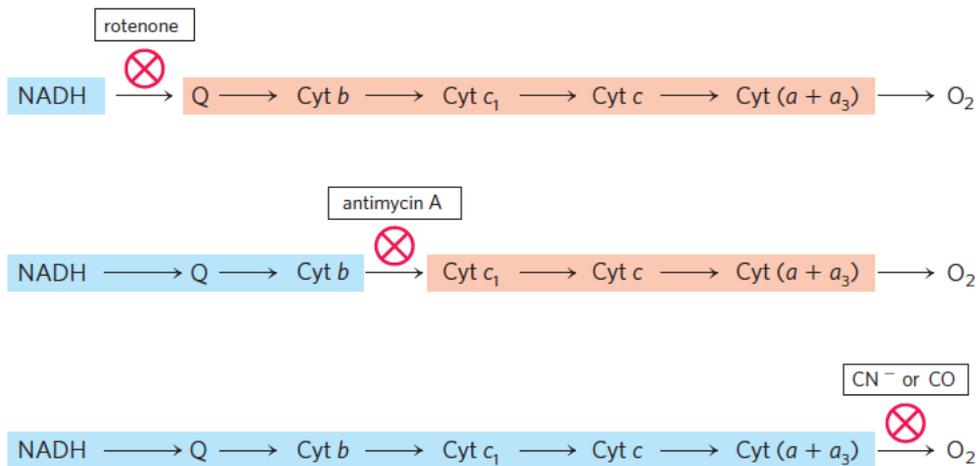


Gambar 35 Mekanisme kemiosmotik untuk sintesis ATP  
(Sumber: Nelson & Cox, 2013)

(a) Dalam mitokondria, elektron bergerak melalui rantai pembawa elektron (rantai pernapasan) secara spontan, didorong oleh potensial reduksi oksigen yang tinggi dan potensial reduksi yang relatif rendah dari berbagai substrat tereduksi (bahan bakar) yang mengalami oksidasi di dalam mitokondria. (b) Dalam kloroplas, pergerakan elektron melalui rantai pembawa elektron didorong oleh energi foton yang diserap oleh pigmen hijau klorofil. Di kedua organel, aliran elektron menciptakan potensial elektrokimia oleh pergerakan transmembran proton dan muatan positif. Dalam kedua kasus, potensial elektrokimia ini mendorong sintesis ATP oleh enzim yang terikat membran, ATP sintase, yang pada dasarnya serupa di mitokondria dan kloroplas, dan juga pada bakteri dan archaea.

Reaksi transfer elektron di mitokondria, penemuan pada tahun 1948 oleh Eugene Kennedy dan Albert Lehninger bahwa mitokondria adalah tempat fosforilasi oksidatif pada eukariota menandai awal dari fase modern studi dalam transduksi energi biologis. Mitokondria, seperti bakteri gram negatif, memiliki dua membran. Membran luar mitokondria mudah ditembus oleh molekul kecil ( $M_r$  ,5,000) dan ion, yang bergerak bebas melalui saluran transmembran yang dibentuk oleh kelompok protein membran integral yang disebut porin. Membran dalam tidak dapat ditembus oleh sebagian besar molekul dan ion kecil, termasuk proton ( $H^+$ ); satu-satunya spesies yang melintasi membran ini melakukannya melalui pengangkut tertentu. Membran bagian dalam mengandung komponen rantai pernapasan dan ATP sintase.

Fungsi pembawa elektron dalam kompleks multienzim, pembawa elektron dari rantai pernapasan diatur menjadi kompleks membran supramolekul yang dapat dipisahkan secara fisik. Percobaan membran mitokondria bagian dalam dengan deterjen memungkinkan resolusi empat kompleks pembawa elektron yang unik, masing-masing mampu mengkatalisis transfer elektron melalui sebagian rantai (Gambar dan tabel dibawah). Kompleks I dan II mengkatalisis transfer elektron ke ubiquinone dari dua donor elektron yang berbeda: NADH (Kompleks I) dan suksinat (Kompleks II). Kompleks III membawa elektron dari ubikuinon tereduksi ke sitokrom c, dan Kompleks IV melengkapi urutan dengan mentransfer elektron dari sitokrom c ke  $O_2$ .



Gambar 36 Metode untuk menentukan urutan pembawa elektron.

Tabel 4 Komponen Protein dari Rantai Transfer Elektron Mitokondria

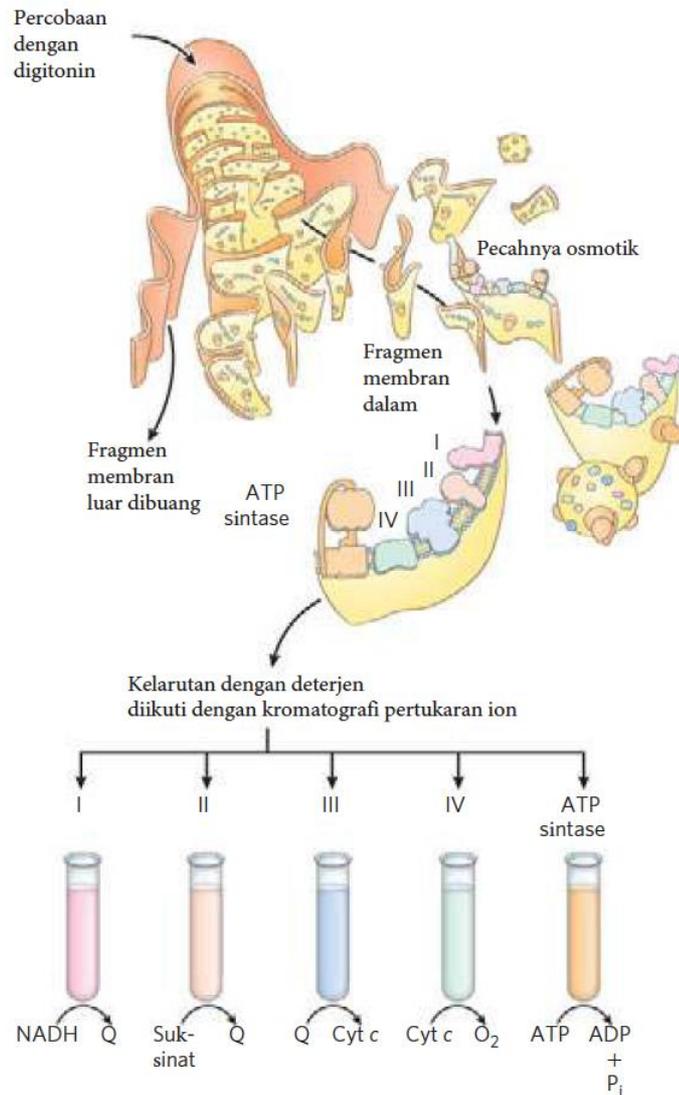
Kompleks enzim/protein	Massa(kDa)	Jumlah subunit*	Gugus prostetik(s)
I NADH dehidrogenase	850	43 (14)	FMN, Fe-S
II Suksinat dehidrogenase	140	4	FAD, Fe-S
III Ubiquinon: Sitochrom <i>c</i> oxidoreduktase	250	11	Hemes, Fe-S
Sitokrom <i>c</i> <sup>†</sup>	13	1	Heme
IV Sitokrom oxidase	160	13 (3-4)	Hemes; Cu <sub>A</sub> , Cu <sub>B</sub>

\*Jumlah subunit dalam ekuivalen bakteri dalam tanda kurung.

<sup>†</sup>Sitokrom *c* bukan bagian dari kompleks enzim; ia bergerak di antara Kompleks III dan IV sebagai protein yang larut secara bebas.

(Sumber: Nelson & Cox, 2013)

Metode ini mengukur efek penghambat transfer elektron pada keadaan oksidasi masing-masing pembawa elektron. Dengan adanya donor elektron dan O<sub>2</sub>, masing-masing inhibitor menyebabkan pola karakteristik pembawa teroksidasi/tereduksi: sebelum blok menjadi tereduksi (biru), dan setelah blok teroksidasi (merah muda).



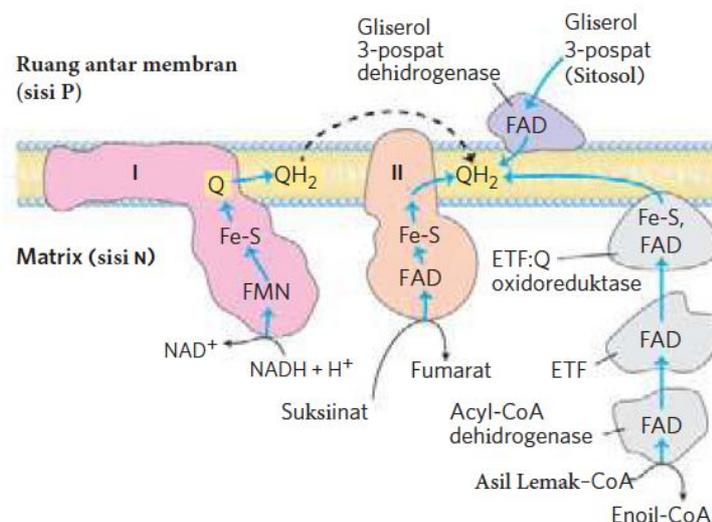
Gambar 37 Reaksi yang dikatalisis oleh fraksi terisolasi secara in vitro (Sumber: Nelson & Cox, 2013)

Pemisahan kompleks fungsional dari rantai pernapasan. Membran luar mitokondria pertama kali dihilangkan (dalam percobaan) dengan deterjen digitonin. Fragmen membran dalam kemudian diperoleh dengan pecahnya mitokondria secara osmotik, dan fragmen dilarutkan dengan lembut dalam deterjen kedua. Campuran yang dihasilkan dari protein membran bagian dalam diselesaikan dengan kromatografi pertukaran ion menjadi kompleks yang berbeda (I sampai IV) dari rantai pernapasan, masing-masing dengan komposisi protein yang unik, dan enzim ATP sintase (kadang-kadang disebut Kompleks V). Kompleks I hingga IV yang terisolasi mengkatalisis transfer antara donor (NADH dan suksinat), pembawa perantara (Q dan sitokrom c), dan O<sub>2</sub>, seperti yang ditunjukkan. Secara in vitro, ATP sintase yang diisolasi hanya memiliki aktivitas ATP-hidrolisis (ATPase), bukan sintesis ATP.

Kompleks I: NADH ke Ubiquinone (Gambar dibawah) mengilustrasikan hubungan antara Kompleks I dan II, dan enzim  $\beta$  oksidasi asam lemak, dan ubiquinone. Kompleks I, juga disebut NADH: Ubiquinone oksidoreduktase atau NADH dehydrogenase, adalah enzim besar yang terdiri dari 42 rantai polipeptida yang berbeda, termasuk flavoprotein yang mengandung FMN dan setidaknya enam pusat besi sulfur. Kompleks I berbentuk L, dengan satu lengan L pada membran dan lengan lainnya memanjang ke dalam matriks. Seperti yang ditunjukkan pada Gambar dibawah ini Kompleks I mengkatalisis dua proses yang digabungkan secara simultan dan wajib: (1) transfer eksergonik ke ubiquinon ion hidrida dari NADH dan proton dari matriks, yang dinyatakan oleh



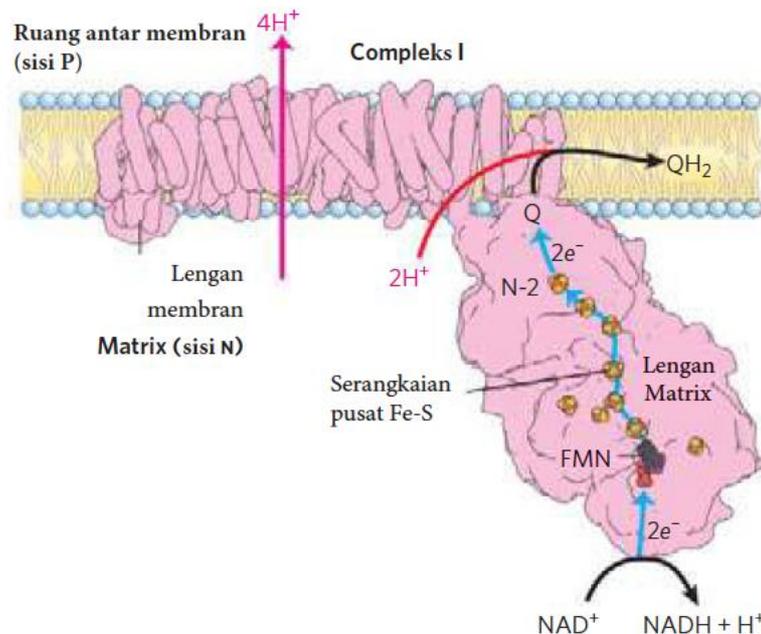
*Amytal* (obat barbiturat), *rotenone* (produk tanaman yang biasa digunakan sebagai insektisida), dan piericidin A (antibiotik) menghambat aliran elektron dari pusat Fe-S Kompleks I ke Ubiquinon dan karena itu memblokir keseluruhan proses fosforilasi oksidatif.



Gambar 38 Jalur elektron dari NADH, suksinat, asil-KoA lemak, dan gliserol 3-fosfat ke ubiquinone (Sumber: Nelson & Cox, 2013)

Ubiquinone (Q) adalah titik masuk elektron yang berasal dari reaksi di sitosol, dari oksidasi asam lemak, dan dari oksidasi suksinat (dalam siklus asam sitrat). Elektron dari NADH melewati flavoprotein dengan kofaktor FMN ke serangkaian pusat Fe-S (di Kompleks I) dan kemudian ke Q. Elektron dari suksinat melewati flavoprotein dengan kofaktor FAD dan beberapa pusat Fe-S (dalam Kompleks II) dalam perjalanan ke Q.

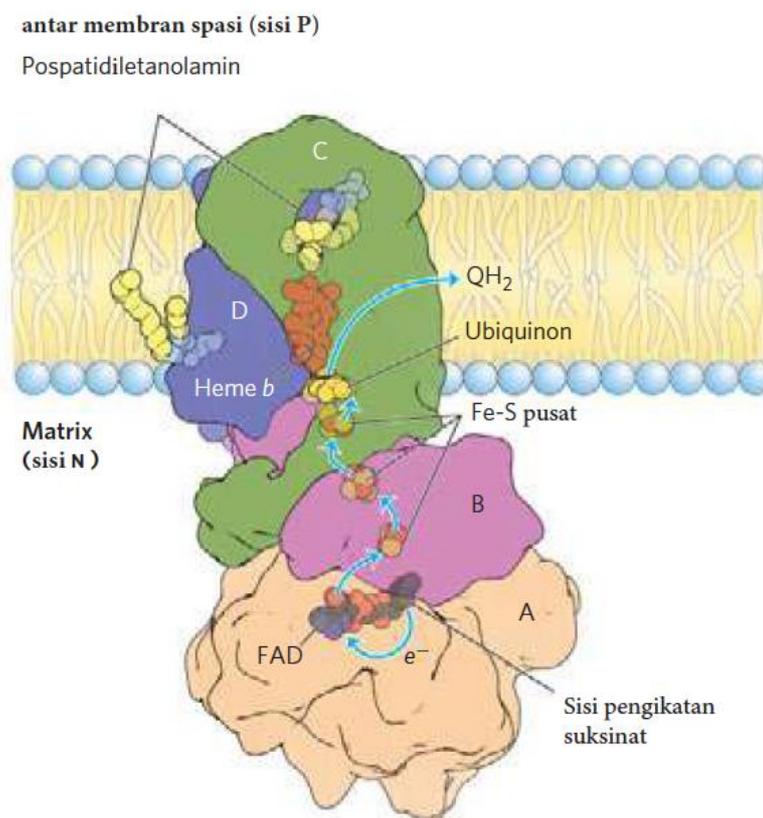
Gliserol 3-fosfat menyumbangkan elektron ke flavoprotein (gliserol 3-fosfat dehidrogenase) di permukaan luar membran mitokondria bagian dalam, dari mana mereka lolos ke Q. Asil-KoA dehidrogenase (enzim pertama  $\beta$  oksidasi) mentransfer elektron ke "flavoprotein transfer electron" (ETF), dari mana mereka lolos ke Q melalui ETF : ubiquinone oksidoreduktase.



Gambar 39 NADH : ubiquinone oksidoreduktase (Kompleks I)  
(Sumber: Nelson & Cox, 2013)

(PDB ID 3M9S) Kompleks I (struktur kristal dari bakteri *Thermus thermophilus* ditunjukkan) mengkatalisis transfer ion hidrida dari NADH ke FMN, dari mana dua elektron melewati serangkaian pusat Fe-S ke Fe-S pusat N-2 di lengan matriks kompleks. Transfer elektron dari N-2 ke ubiquinone pada lengan membran membentuk  $QH_2$ , yang berdifusi ke dalam lapisan ganda lipid. Transfer elektron ini juga mendorong pengusiran dari matriks empat proton per pasangan elektron. Mekanisme rinci pasangan elektron dan transfer proton di Kompleks I belum diketahui, tetapi mungkin melibatkan siklus Q yang serupa dengan yang terjadi di Kompleks III di mana  $QH_2$  berpartisipasi dua kali per pasangan elektron. Fluks proton menghasilkan potensial elektrokimia melintasi membran mitokondria bagian dalam (sisi N negatif, sisi P positif).

Kompleks II: Suksinat menjadi Ubiquinone, Kompleks sebagai suksinat dehidrogenase, satu-satunya enzim yang terikat membran dalam siklus asam sitrat. Meskipun lebih kecil dan lebih sederhana daripada Kompleks I, ia mengandung lima kelompok prostetik dari dua jenis dan empat subunit protein yang berbeda. Sub-unit C dan D adalah protein membran integral, masing-masing dengan tiga heliks transmembran. Mereka mengandung gugus heme, heme b, dan sisi pengikatan untuk ubiquinone, akseptor elektron terakhir dalam reaksi yang dikatalisis oleh Kompleks II. Subunit A dan B meluas ke dalam matriks; mereka mengandung tiga pusat 2Fe-2S, FAD terikat, dan sisi pengikatan untuk substrat, suksinat. Jalur transfer elektron dari sisi pengikatan suksinat ke FAD, kemudian melalui pusat Fe-S ke sisi pengikatan Q, panjangnya lebih dari 40 Å, tetapi tidak ada jarak transfer elektron individu yang melebihi sekitar 11 Å jarak yang wajar untuk transfer elektron yang cepat. Heme b dari Kompleks II tampaknya tidak ada di jalur langsung transfer elektron; mungkin berfungsi untuk mengurangi frekuensi elektron "bocor" keluar dari sistem, berpindah dari suksinat ke molekul oksigen untuk menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS) hidrogen peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) dan radikal superoksida (•O<sub>2</sub><sup>-</sup>).

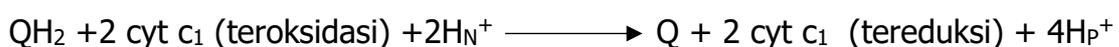


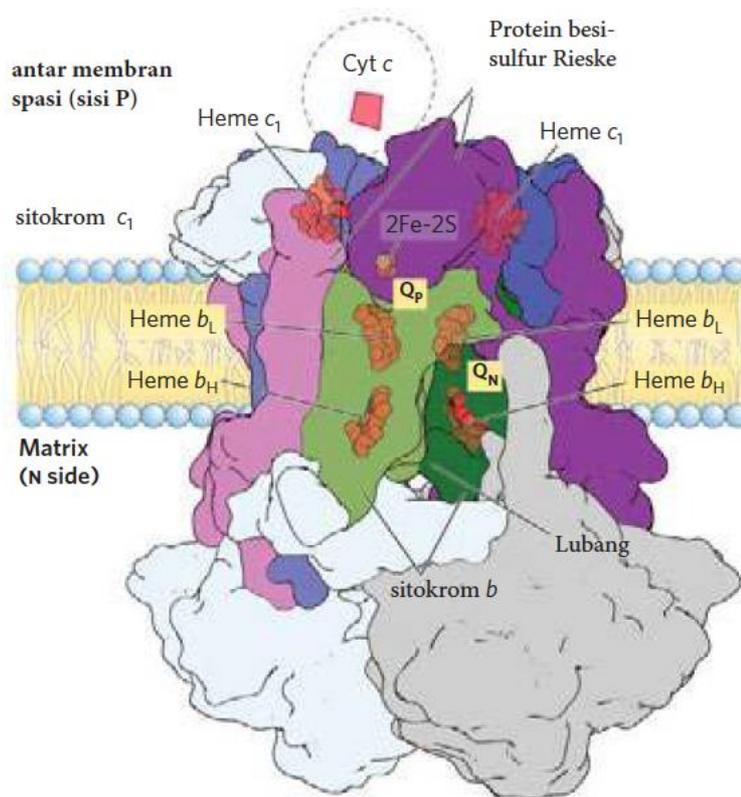
Gambar 40 Struktur Kompleks II (suksinat dehidrogenase).  
(Sumber: Nelson & Cox, 2013)

(PDB ID 1ZOY) Kompleks ini memiliki dua subunit transmembran, C dan D; ekstensi sitoplasma mengandung subunit A dan B. Tepat di belakang FAD di subunit A adalah sisi pengikatan suksinat. Subunit B memiliki tiga pusat Fe-S, ubiquinon terikat pada subunit B, dan heme b diapit di antara subunit C dan D. Dua molekul fosfatidiletanolamin terikat erat pada subunit D sehingga muncul dalam struktur kristal. Elektron bergerak (panah biru) dari suksinat ke FAD, kemudian melalui tiga pusat Fe-S ke ubiquinone. Heme b tidak berada di jalur utama transfer elektron tetapi melindungi terhadap pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) oleh elektron yang tersesat.

Kompleks III: Ubiquinone ke Sitokrom c Kompleks pernapasan berikutnya, Kompleks III, juga disebut kompleks sitokrom bc<sub>1</sub> atau ubiquinone : sitokrom c oksidoreduktase, menggabungkan transfer elektron dari ubiquinol (QH<sub>2</sub>) ke sitokrom c dengan transport proton dari matriks ke ruang antar membran. Penentuan struktur lengkap kompleks besar ini, dan Kompleks IV dengan kristalografi sinar-x, yang dicapai antara 1995 dan 1998, merupakan tanda penting dalam studi transfer elektron mitokondria, menyediakan kerangka struktural untuk mengintegrasikan banyak pengamatan biokimia pada fungsi kompleks pernapasan.

Unit fungsional Kompleks III adalah dimer, dengan dua unit monomer sitokrom b mengelilingi sebuah "gua" di tengah membran, di mana ubiquinon bebas bergerak dari sisi matriks membran (sisi QN pada satu monomer) ke ruang antarmembran (sisi QP dari monomer lain) saat mengangkut elektron dan proton melintasi membran mitokondria bagian dalam. Berdasarkan struktur Kompleks III dan studi biokimia terperinci dari reaksi redoks, model yang masuk akal, siklus Q, telah diusulkan untuk lintasan elektron dan proton melalui kompleks. Persamaan bersih untuk reaksi redoks siklus Q adalah:





Gambar 41 Kompleks sitokrom bc1 (Kompleks III).  
(Sumber: Nelson & Cox, 2013)

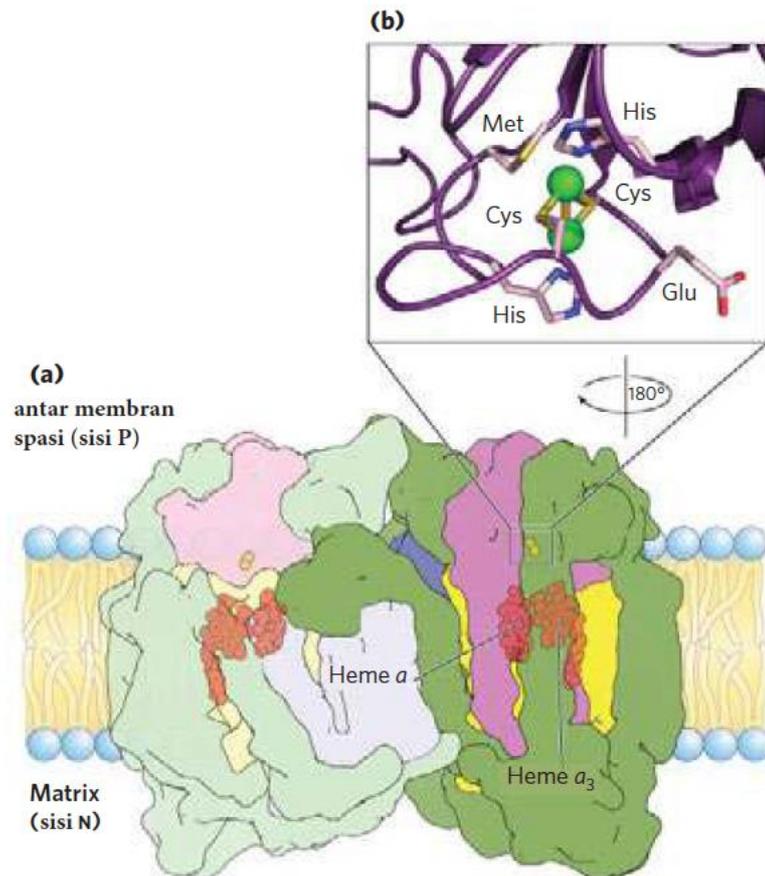
(PDB ID 1BGY) Kompleks adalah dimer dari monomer identik, masing-masing dengan 11 subunit yang berbeda. Inti fungsional dari setiap monomer adalah tiga subunit: sitokrom b (hijau) dengan dua heme (bH dan bL), protein besi-sulfur Rieske (ungu) dengan pusat 2Fe-2S, dan sitokrom c1 (biru) dengan hemyanya. Tampilan kartun kompleks ini menunjukkan bagaimana sitokrom c1 dan proyek protein besi-sulfur Rieske dari permukaan P dan dapat berinteraksi dengan sitokrom c (bukan bagian dari kompleks fungsional) di ruang bran-sela. Kompleks ini memiliki dua sisi pengikatan yang berbeda untuk ubiquinone, QN dan QP, yang sesuai dengan sisi penghambatan oleh dua obat yang memblokir fosforilasi oksidatif. Antimisin A, yang menghalangi aliran elektron dari heme bH ke Q, berikatan di QN, dekat dengan heme bH di sisi N (matriks) membran. Myxothiazol, yang mencegah aliran elektron dari QH<sub>2</sub> ke protein besi-sulfur Rieske, berikatan di QP, dekat pusat 2Fe-2S dan heme bL di sisi P. Struktur dimer sangat penting untuk fungsi Kompleks III. Antarmuka antara monomer membentuk dua gua, masing-masing berisi sisi QP dari satu monomer dan sisi QN dari yang lain. Perantara ubiquinone bergerak di dalam gua-gua terlindung

ini. Kompleks III mengkristal dalam dua konformasi yang berbeda. Dalam satu, pusat Rieske Fe-S dekat dengan akseptor elektronnya, heme sitokrom c<sub>1</sub>, tetapi relatif jauh dari sitokrom b dan sisi pengikatan QH<sub>2</sub> di mana pusat Rieske Fe-S menerima elektron. Di sisi lain, pusat Fe-S telah pindah dari sitokrom c<sub>1</sub> dan menuju sitokrom b. Protein Rieske diperkirakan berosilasi di antara dua konformasi ini karena pertamanya direduksi, kemudian dioksidasi.

Siklus Q mengakomodasi peralihan antara pembawa dua elektron ubiquinol (bentuk tereduksi dari ubiquinone) dan pembawa satu electron heme b<sub>L</sub> dan b<sub>H</sub> dari sitokrom b dan sitokrom c<sub>1</sub> dan c dan menghasilkan pengambilan dua proton di sisi N, dan pelepasan empat proton di sisi P per pasangan elektron yang melewati Kompleks III ke sitokrom c. Dua dari proton yang dilepaskan pada sisi P bersifat elektrogenik; dua lainnya adalah elektroneutral, seimbang dengan dua muatan (elektron) yang diteruskan ke sitokrom c di sisi P. Meskipun jalur elektron melalui segmen rantai pernapasan ini rumit, efek bersih dari transfer sederhana: QH<sub>2</sub> dioksidasi menjadi Q, dua molekul sitokrom c direduksi, dan proton dipindahkan dari sisi P ke sisi N. Sitokrom c adalah protein larut dari ruang antar membran. Setelah heme tunggal menerima elektron dari Kompleks III, sitokrom c pindah ke Kompleks IV untuk menyumbangkan elektron ke pusat tembaga binuklir.

Kompleks IV: Sitokrom c ke O<sub>2</sub> Pada langkah terakhir dari rantai pernapasan, Kompleks IV, juga disebut sitokrom oksidase, membawa elektron dari sitokrom c ke molekul oksigen, mereduksinya menjadi H<sub>2</sub>O. Kompleks IV adalah enzim besar (13 subunit; Mr 204.000) dari membran mitokondria bagian dalam. Bakteri mengandung bentuk yang jauh lebih sederhana, dengan hanya tiga atau empat subunit, tetapi masih mampu mengkatalisis transfer elektron dan pemompaan proton. Perbandingan kompleks mitokondria dan bakteri menunjukkan bahwa tiga subunit sangat penting untuk fungsi tersebut. Subunit II mitokondria mengandung dua ion Cu yang dikomplekskan dengan gugus —SH dari dua residu Cys di pusat binuklir (CuA; Gambar b dibawah ini) yang menyerupai pusat 2Fe-2S protein besi-sulfur. Subunit I berisi dua kelompok heme, ditunjuk a dan a<sub>3</sub>, dan satu lagi ion tembaga (CuB). Heme

$a_3$  dan CuB membentuk pusat binuklir kedua yang menerima elektron dari heme a dan mentransfernya ke  $O_2$  yang terikat pada heme  $a_3$ .



Gambar 42 Struktur sitokrom oksidase (Kompleks IV)  
(Sumber: Nelson & Cox, 2013)

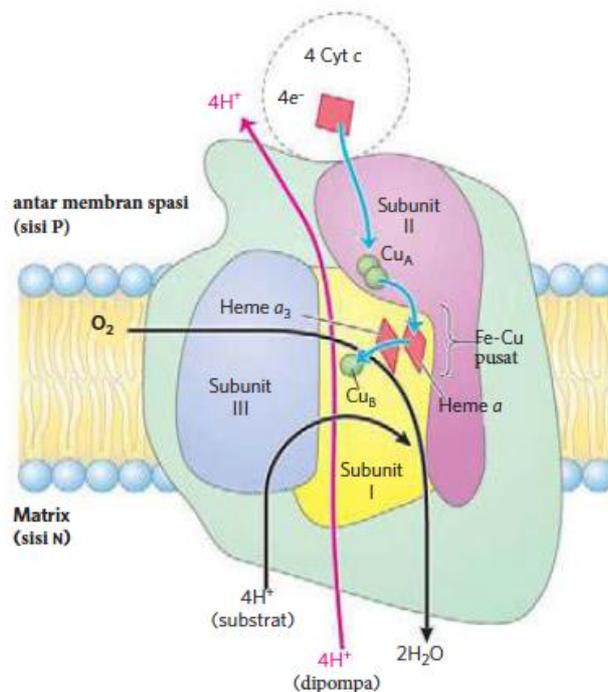
Kompleks dari mitokondria sapi ini memiliki 13 subunit, tetapi hanya empat protein inti yang ditampilkan di sini (PDB ID 1OCC). (a) Kompleks IV, dengan empat subunit di masing-masing dari dua unit dimer yang identik. Subunit I (kuning) memiliki dua gugus heme, a dan  $a_3$ , di dekat ion tembaga tunggal, CuB (tidak terlihat di sini). Heme  $a_3$  dan CuB membentuk pusat Fe-Cu binuklir. Subunit II (ungu) mengandung dua ion Cu yang dikomplekskan dengan gugus —SH dari dua residu Cys di pusat binuklir, Cu<sub>A</sub>, yang menyerupai pusat 2Fe-2S protein besi-sulfur. Pusat binuklir ini dan sisi pengikatan sitokrom c terletak di domain subunit II yang menonjol dari sisi P membran dalam (ke dalam ruang antarmembran). Subunit III (biru) sangat penting untuk pergerakan proton yang cepat melalui subunit II. Peran subunit IV (hijau) belum diketahui. (b) Pusat binuklir Cu<sub>A</sub>. Ion Cu (bola hijau) berbagi elektron secara merata. Ketika pusat berkurang, ion memiliki muatan formal  $Cu^+Cu^+$ ; ketika

teroksidasi,  $\text{Cu}^{+1,5} \text{Cu}^{+1,5}$ . Enam residu asam amino adalah ligan di sekitar ion Cu: dua His, dua Cys, Glu, dan Met.

Transfer elektron melalui Kompleks IV adalah dari sitokrom c ke pusat  $\text{Cu}_A$ , ke heme a, ke pusat heme  $a_3\text{-Cu}_B$ , dan akhirnya ke  $\text{O}_2$ . Untuk setiap empat elektron yang melewati kompleks ini, enzim mengkonsumsi empat "substrat"  $\text{H}^+$  dari matriks (sisi N) dalam mengubah  $\text{O}_2$  menjadi  $2\text{H}_2\text{O}$ . Ia juga menggunakan energi dari reaksi redoks ini untuk memompa satu proton keluar ke ruang antarmembran (sisi P) untuk setiap elektron yang melewatinya, menambah potensial elektrokimia yang dihasilkan oleh transpor proton yang digerakkan oleh redoks melalui Kompleks I dan III. Reaksi keseluruhan yang dikatalisis oleh Kompleks IV adalah:

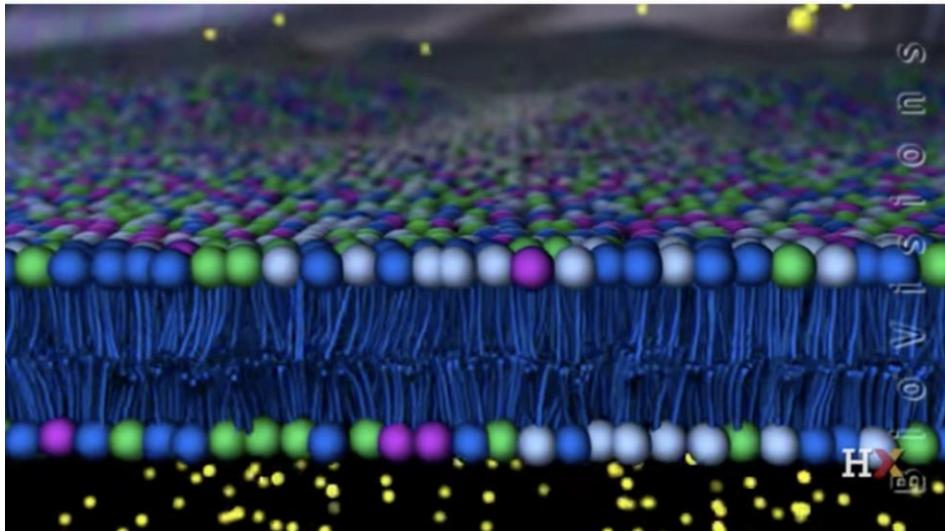


Reduksi empat elektron  $\text{O}_2$  ini melibatkan pusat redoks yang hanya membawa satu elektron pada satu waktu, dan itu harus terjadi tanpa pelepasan zat antara yang tereduksi tidak sempurna seperti hidrogen peroksida atau radikal bebas hidroksil—spesies yang sangat reaktif yang akan merusak sel. komponen. Zat antara tetap terikat erat pada kompleks sampai benar-benar diubah menjadi air.



Gambar 43 Jalur elektron melalui Kompleks IV.  
(Sumber: Nelson & Cox, 2013)

Tiga protein penting untuk aliran elektron adalah subunit I, II, dan III. Struktur hijau yang lebih besar mencakup 10 protein lain dalam kompleks. Transfer elektron melalui Kompleks IV dimulai dengan sitokrom c (atas). Dua molekul sitokrom c tereduksi masing-masing menyumbangkan elektron ke pusat binuklir  $\text{Cu}_A$ . Dari sini elektron melewati heme a ke pusat Fe-Cu (heme  $a_3$  dan  $\text{Cu}_B$ ). Oksigen sekarang mengikat heme  $a_3$  dan direduksi menjadi turunan peroksinya ( $\text{O}_2^{2-}$ , tidak diperlihatkan di sini) oleh dua elektron dari pusat Fe-Cu. Pengiriman dua elektron lagi dari sitokrom c (atas, membuat empat elektron seluruhnya) mengubah  $\text{O}_2^{2-}$  menjadi dua molekul air, dengan konsumsi empat proton "substrat" dari matriks. Pada saat yang sama, empat proton dipompa dari matriks dengan mekanisme yang belum diketahui.



Gambar 44 Transport electron  
Sumber: <https://youtu.be/LQmTKxI4Wn4>

## F. SINTESIS ATP

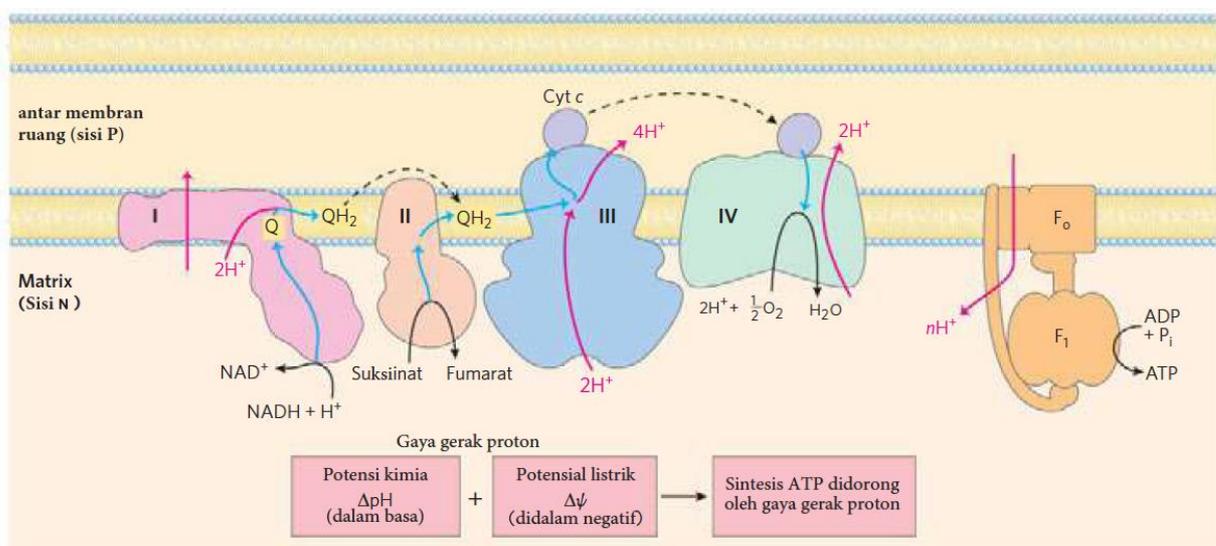
Bagaimana gradien konsentrasi proton diubah menjadi ATP? Diketahui bahwa transfer elektron, dan gaya gerak proton menghemat lebih dari cukup energi bebas (sekitar 200 kJ) per "mol" pasangan elektron untuk mendorong pembentukan satu mol ATP, yang membutuhkan sekitar 50 kJ. Oleh karena itu, fosforilasi oksidatif mitokondria tidak menimbulkan masalah termodinamika. Tapi apa mekanisme kimia yang menggabungkan fluks proton dengan fosforilasi?

Model kemiosmotik, yang diusulkan oleh Peter Mitchell, adalah paradigma untuk mekanisme ini. Menurut model ini (Gambar dibawah), energi elektrokimia yang melekat pada perbedaan konsentrasi proton dan pemisahan muatan melintasi membran mitokondria bagian dalam dalam gaya gerak proton mendorong sintesis ATP sebagai proton mengalir secara pasif kembali ke matriks melalui pori proton di ATP sintase.

Untuk menekankan peran penting dari gaya gerak proton, persamaan untuk sintesis ATP kadang-kadang ditulis:



Mitchell menggunakan "chemiosmotic" untuk menggambarkan reaksi enzimatik yang melibatkan reaksi kimia dan proses transportasi secara bersamaan, dan proses keseluruhan yang disebut sebagai "kopel chemios-motik." Kopling mengacu pada hubungan wajib antara sintesis ATP mitokondria dan aliran elektron melalui rantai pernapasan; tak satu pun dari dua proses dapat melanjutkan tanpa yang lain. Ketika mitokondria terisolasi disuspensikan dalam buffer yang mengandung ADP,  $\text{P}_i$ , dan substrat yang dapat dioksidasi seperti suksinat, tiga proses yang mudah diukur terjadi: (1) substrat dioksidasi (suksinat menghasilkan fumarat), (2)  $\text{O}_2$  dikonsumsi, dan (3) ATP disintesis. Konsumsi oksigen dan sintesis ATP bergantung pada keberadaan substrat yang dapat dioksidasi (dalam hal ini suksinat) serta ADP dan  $\text{P}_i$ .



Gambar 45 Model kemiosmotik.  
(Sumber: Nelson & Cox, 2013)

Dalam representasi sederhana dari teori kemiosmotik yang diterapkan pada mitokondria, elektron dari NADH dan substrat teroksidasi lainnya melewati rantai pembawa yang disusun secara asimetris di membran dalam. Aliran elektron disertai dengan transfer proton melintasi membran, menghasilkan gradien kimia ( $\Delta\text{pH}$ ) dan gradien listrik ( $\Delta\varphi$ ) (gabungan, gaya gerak proton). Membran mitokondria bagian dalam tidak dapat ditembus oleh proton; proton dapat masuk kembali ke matriks hanya melalui saluran khusus proton ( $\text{F}_o$ ). Gaya gerak proton yang mendorong proton kembali ke dalam matriks menyediakan energi untuk sintesis ATP, yang dikatalisis oleh kompleks  $\text{F}_1$  yang terkait dengan  $\text{F}_o$ .

Teori kemiosmotik dengan mudah menjelaskan ketergantungan transfer elektron pada sintesis ATP di mitokondria. Ketika aliran proton ke dalam matriks melalui saluran proton ATP sintase diblokir (dengan oligomisin, misalnya), tidak ada jalur untuk kembalinya proton ke matriks, dan ekstrusi proton yang berkelanjutan didorong oleh aktivitas rantai pernapasan menghasilkan gradien proton yang besar. Gaya gerak proton bertambah sampai (energi bebas) dari pemompaan proton keluar dari matriks melawan gradien ini sama atau melebihi energi yang dilepaskan oleh transfer elektron dari NADH ke  $\text{O}_2$ . Pada titik ini aliran elektron harus berhenti; energi bebas untuk keseluruhan proses aliran elektron yang digabungkan dengan pemompaan proton menjadi nol, dan sistem berada pada kesetimbangan.

Prediksi teori kemiosmotik adalah bahwa, karena peran transfer elektron dalam sintesis ATP mitokondria hanya untuk memompa proton untuk menciptakan potensi elektrokimia dari gaya gerak proton, gradien proton yang dibuat secara artifisial harus dapat menggantikan transfer elektron dalam mengatur sintesis ATP. Ini telah dikonfirmasi secara eksperimental. Mitokondria dimanipulasi sedemikian rupa untuk memaksakan perbedaan konsentrasi proton dan pemisahan muatan melintasi membran dalam mensintesis ATP tanpa adanya substrat yang dapat dioksidasi; gaya gerak proton saja sudah cukup untuk mendorong sintesis ATP.

Sebelum model kemiosmotik untuk fosforilasi oksidatif diterima secara umum, asumsinya adalah bahwa persamaan reaksi keseluruhan akan berbentuk sebagai berikut:



dengan nilai  $x$  disebut rasio P/O atau rasio  $\text{P}/2\text{e}^-$  selalu bilangan bulat. Ketika mitokondria utuh disuspensikan dalam larutan dengan substrat yang dapat dioksidasi seperti suksinat atau NADH dan dilengkapi dengan  $\text{O}_2$ , sintesis ATP mudah diukur, seperti penurunan  $\text{O}_2$ . Pada prinsipnya, kedua pengukuran ini harus menghasilkan jumlah ATP yang disintesis per  $\text{O}_2$  yang dikonsumsi, rasio P/O. Pengukuran P/O, bagaimanapun, diperumit oleh fakta bahwa mitokondria utuh mengkonsumsi ATP dalam banyak reaksi yang tidak terkait yang terjadi dalam matriks, dan mereka mengkonsumsi  $\text{O}_2$  untuk tujuan selain fosforilasi oksidatif. Kontribusi dari reaksi yang mengganggu ini harus diukur dengan hati-hati, dan perhitungan P/O harus dikoreksi untuk kontribusinya. Sebagian besar percobaan telah menghasilkan rasio P/O (ATP terhadap  $\text{O}_2$ ) antara 2 dan 3 ketika NADH adalah donor elektron, dan antara 1 dan 2 ketika suksinat adalah donor. Mengingat asumsi bahwa P/O harus memiliki nilai integral, sebagian besar eksperimen setuju bahwa rasio P/O harus 3 untuk NADH dan 2 untuk suksinat, dan selama bertahun-tahun nilai tersebut muncul di makalah penelitian dan buku teks.

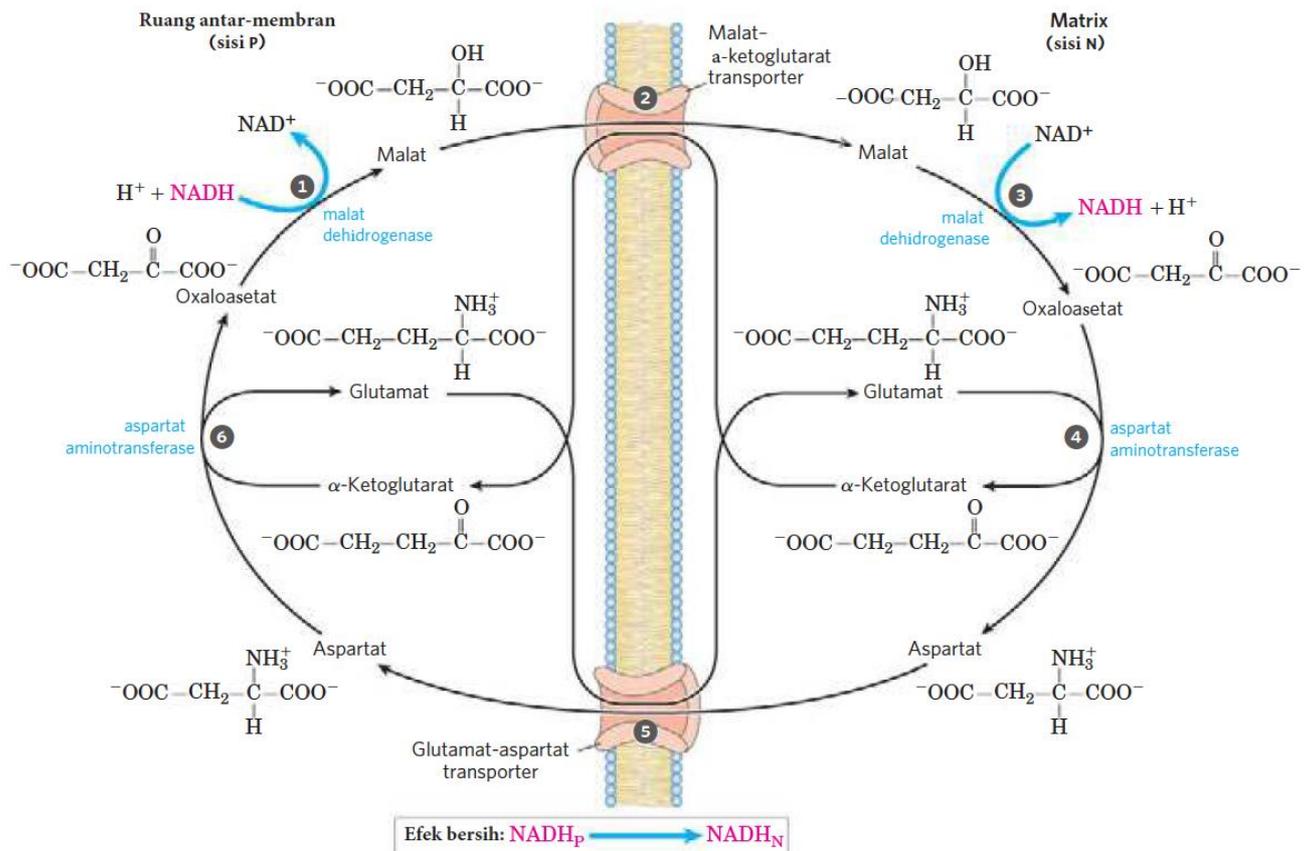
Dengan diperkenalkannya paradigma kemiosmotik untuk menggabungkan sintesis ATP ke transfer elektron, tidak ada persyaratan teoritis untuk P/O menjadi integral. Pertanyaan yang relevan tentang stoikiometri menjadi, berapa banyak proton yang dipompa keluar oleh transfer elektron dari satu NADH ke  $\text{O}_2$ , dan berapa banyak proton yang harus mengalir ke dalam melalui kompleks FoF1 untuk mendorong sintesis satu ATP? Pengukuran fluks proton rumit secara teknis; penyelidik harus memperhitungkan kapasitas buffer mitokondria, kebocoran proton nonproduktif melintasi membran dalam, dan penggunaan gradien proton untuk fungsi selain sintesis ATP, seperti mendorong pengangkutan substrat melintasi membran mitokondria bagian dalam.

Nilai eksperimental konsensus untuk jumlah proton yang dipompa keluar per pasangan elektron adalah 10 untuk NADH dan 6 untuk suksinat (yang mengirimkan elektron ke rantai pernapasan pada tingkat ubikuinon). Nilai eksperimental yang paling banyak diterima untuk jumlah proton yang diperlukan untuk mendorong sintesis molekul ATP adalah 4, di mana 1 digunakan dalam mengangkut Pi, ATP, dan ADP melintasi membran mitokondria. Jika 10 proton dipompa keluar per NADH dan 4 harus mengalir masuk untuk menghasilkan 1 ATP, rasio P/O berbasis proton adalah 2,5 untuk NADH sebagai donor elektron dan 1,5 (6/4) untuk suksinat.

## **G. SISTEM SHUTTLE NADH SITOSOL KE MITOKONDRIA**

NADH dehidrogenase dari membran mitokondria bagian dalam sel hewan dapat menerima elektron hanya dari NADH dalam matriks. Mengingat bahwa membran bagian dalam tidak permeabel terhadap NADH, bagaimana NADH yang dihasilkan oleh glikolisis dalam sitosol dapat dioksidasi ulang menjadi  $\text{NAD}^+$  oleh  $\text{O}_2$  melalui rantai pernapasan? Sistem shuttle khusus membawa ekuivalen pereduksi dari NADH sitosol ke mitokondria melalui rute tidak langsung. Shuttle NADH yang paling aktif, yang berfungsi di mitokondria hati, ginjal, dan jantung, adalah shuttle malat-aspartat.

Ekuivalen pereduksi NADH sitosol pertama-tama ditransfer ke oksaloasetat sitosol untuk menghasilkan malat, yang dikatalisis oleh malat dehidrogenase sitosol. Malat yang terbentuk melewati membran dalam melalui transporter malat  $\alpha$ -ketoglutarat. Di dalam matriks, ekuivalen pereduksi diteruskan ke  $\text{NAD}^+$  melalui kerja matriks malat dehidrogenase, membentuk NADH; NADH ini dapat melewatkan elektron langsung ke rantai pernapasan. Sekitar 2,5 molekul ATP dihasilkan saat pasangan elektron ini berpindah ke  $\text{O}_2$ . Oksaloasetat sitosolik harus diregenerasi melalui reaksi transaminasi dan aktivitas transporter membran untuk memulai siklus shuttle lainnya.



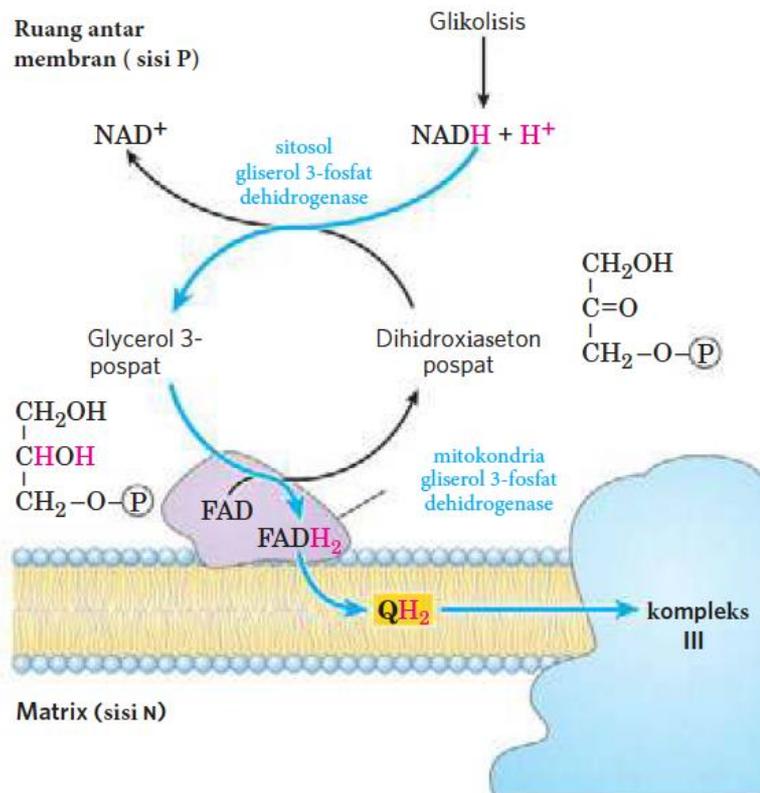
Gambar 46 shuttle aspartat-malat  
(Sumber: Nelson & Cox, 2013)

Shuttle ini untuk mengangkut ekuivalen pereduksi dari NADH sitosol ke dalam matriks mitokondria digunakan di hati, ginjal, dan jantung. 1) NADH dalam sitosol memasuki ruang antar membran melalui lubang di membran luar (porin), kemudian melewati dua ekuivalen pereduksi ke oksaloasetat, menghasilkan malat. 2) Malat melintasi membran dalam melalui transporter malat- $\alpha$ -ketoglutarat. 3) Dalam matriks, malat melewati dua ekuivalen pereduksi ke  $\text{NAD}^+$ , dan NADH yang dihasilkan dioksidasi oleh rantai respirasi; oksaloasetat yang terbentuk dari malat tidak dapat langsung masuk ke sitosol. 4) Oksaloasetat ditransaminasi menjadi aspartat, dan 5) aspartat dapat keluar melalui transporter glutamat-aspartat. 6 Oksaloasetat diregenerasi di sitosol, menyelesaikan siklus.

Otot rangka dan otak menggunakan shuttle NADH yang berbeda, shuttle gliserol 3-fosfat (Gambar di bawah). Ini berbeda dari shuttle aspartat-malat dalam hal memberikan ekuivalen pereduksi dari NADH ke ubiquinone dan dengan demikian

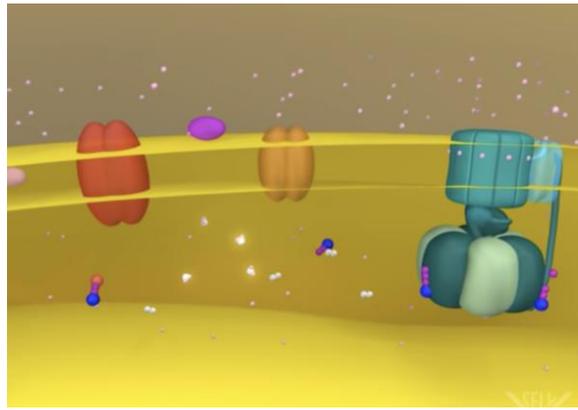
menjadi Kompleks III, bukan Kompleks I (Gbr dibawah), yang menyediakan energi yang cukup untuk mensintesis 1,5 molekul ATP per pasangan elektron.

Mitokondria tanaman memiliki NADH dehidrogenase berorientasi eksternal yang dapat mentransfer elektron langsung dari NADH sitosol ke dalam rantai pernapasan pada tingkat ubiquinone. Karena jalur ini melewati NADH dehidrogenase dari Kompleks I dan pergerakan proton yang terkait, hasil ATP dari NADH sitosol kurang dari NADH yang dihasilkan dalam matriks.



Gambar 47 shuttle gliserol 3-fosfat.  
(Sumber: Nelson & Cox, 2013)

Cara alternatif untuk memindahkan ekuivalen pereduksi dari sitosol ke matriks mitokondria bekerja di otot rangka dan otak. Di sitosol, dihidroksi aseton fosfat menerima dua ekuivalen pereduksi dari NADH dalam reaksi yang dikatalisis oleh gliserol 3-fosfat dehidrogenase sitosol. Sebuah isozim gliserol 3-fosfat dehidrogenase terikat pada permukaan luar membran dalam kemudian mentransfer dua ekuivalen pereduksi dari gliserol 3-fosfat di ruang antarmembran ke ubiquinon. Perhatikan bahwa sistem ulang-alik ini tidak melibatkan sistem transportasi membrane.



Gambar 48 Respirasi Sel  
 Sumber: <https://youtu.be/xbJ0nbzt5Kw>

### H. REGULASI POSFORILASI OKSIDATIF

Fosforilasi oksidatif menghasilkan sebagian besar ATP yang dibuat dalam sel aerobik. Oksidasi lengkap molekul glukosa menjadi  $\text{CO}_2$  menghasilkan 30 atau 32 ATP. Sebagai perbandingan, glikolisis dalam kondisi anaerob (fermentasi laktat) hanya menghasilkan 2 ATP per glukosa. Jelas, evolusi fosforilasi oksidatif memberikan peningkatan yang luar biasa dalam efisiensi energi katabolisme. Oksidasi lengkap menjadi  $\text{CO}_2$  dari koenzim Sebuah turunan palmitat (16:0), yang juga terjadi dalam matriks mitokondria, menghasilkan 108 ATP per palmitoil-KoA. Perhitungan serupa dapat dilakukan untuk hasil ATP dari oksidasi masing-masing asam amino. Jalur oksidatif aerobik yang menghasilkan transfer elektron ke  $\text{O}_2$  disertai dengan fosforilasi oksidatif oleh karena itu merupakan sebagian besar ATP yang dihasilkan dalam katabolisme, sehingga regulasi produksi ATP oleh fosforilasi oksidatif untuk mencocokkan kebutuhan sel yang berfluktuasi akan ATP mutlak penting.

Tabel 5 Hasil ATP dari Oksidasi Lengkap Glukosa

Proses	Produk langsung	Final ATP
Glikolisis	2 NADH (cytosolic)	3 or 5*
	2 ATP	2
Oksidasi piruvat (dua per glukosa)	2 NADH (mitochondrial matrix)	5
Oksidasi asetil-KoA dalam siklus asam sitrat (dua per glukosa)	6 NADH (mitochondrial matrix)	15
	2 $\text{FADH}_2$	3
	2 ATP or 2 GTP	2
Hasil total per glukosa		30 or 32

\*Jumlahnya tergantung pada sistem shuttle mana yang mentransfer ekivalen pereduksi ke dalam mitokondria.

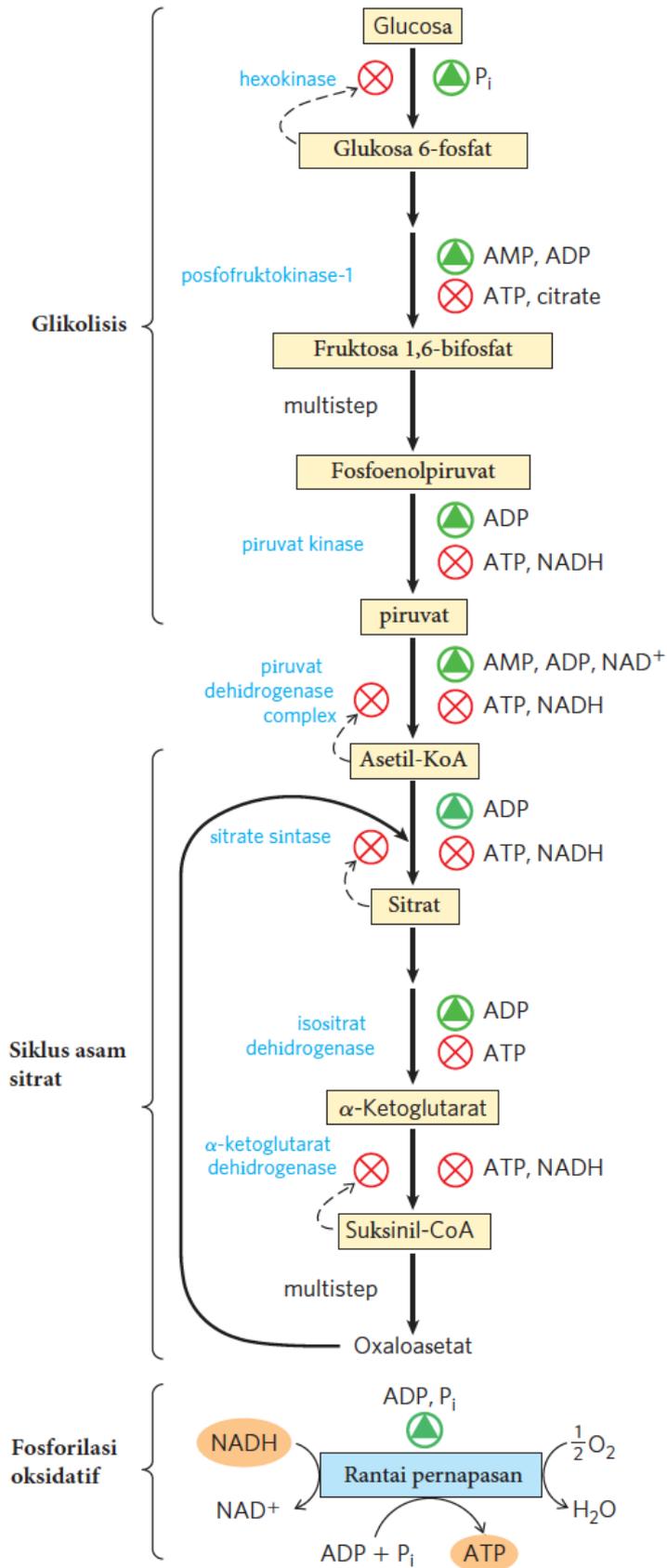
Fosforilasi Oksidatif Diatur oleh Seluler Kebutuhan Energi. Laju respirasi (konsumsi  $O_2$ ) di mitochondria diatur dengan ketat; umumnya dibatasi oleh ketersediaan ADP sebagai substrat untuk fosforilasi. Ketergantungan tingkat konsumsi  $O_2$  pada ketersediaan akseptor  $P_i$ , ADP, kontrol akseptor respirasi, dapat menjadi luar biasa. Pada beberapa jaringan hewan, rasio kontrol akseptor, rasio maksimal konsumsi  $O_2$  yang diinduksi ADP dengan kecepatan basal tanpa adanya ADP, setidaknya 10.

Konsentrasi intraseluler ADP adalah salah satu ukuran status energi sel. Ukuran lain yang terkait adalah rasio aksi massa sistem ATP-ADP,  $[ATP]/([ADP][P_i])$ . Biasanya rasio ini sangat tinggi, sehingga sistem ATP-ADP hampir sepenuhnya terfosforilasi. Ketika laju beberapa proses yang membutuhkan energi (sintesis protein, misalnya) meningkat, laju pemecahan ATP menjadi ADP dan  $P_i$  meningkat, menurunkan rasio aksi massa. Dengan lebih banyak ADP tersedia untuk fosforilasi oksidatif, laju respirasi meningkat, menyebabkan regenerasi ATP. Ini berlanjut sampai rasio aksi massa kembali ke tingkat normal yang tinggi, di mana respirasi melambat lagi. Tingkat oksidasi bahan bakar seluler diatur dengan sensitivitas dan presisi seperti itu bahwa rasio  $[ATP]/([ADP][P_i])$  hanya sedikit berfluktuasi di sebagian besar jaringan, bahkan selama variasi ekstrim dalam permintaan energi. Singkatnya, ATP terbentuk hanya secepat digunakan dalam aktivitas seluler yang membutuhkan energi.

Protein Inhibitor Mencegah Hidrolisis ATP selama Hipoksia. Diketahui bahwa ATP sintase sebagai pompa proton yang digerakkan oleh ATP, mengkatalisis kebalikan dari sintesis ATP. Ketika sel hipoksia (kekurangan oksigen), seperti pada serangan jantung atau stroke, transfer elektron ke oksigen melambat, dan begitu juga pemompaan proton. Gaya gerak proton segera runtuh. Dalam kondisi ini, ATP sintase dapat beroperasi secara terbalik, menghidrolisis ATP untuk memompa proton keluar dan menyebabkan penurunan tingkat ATP yang berbahaya. Ini dicegah oleh inhibitor protein kecil IF1, yang secara bersamaan mengikat dua molekul ATP sintase, menghambat aktivitas ATPase mereka. IF1 adalah penghambatan hanya dalam bentuk dimer, yang disukai pada pH lebih rendah dari 6,5. Dalam sel yang

kekurangan oksigen, sumber utama ATP menjadi glikolisis, dan asam piruvat atau asam laktat yang terbentuk menurunkan pH dalam sitosol dan matriks mitokondria. Ini mendukung dimerisasi IF<sub>1</sub>, menyebabkan penghambatan aktivitas ATPase dari ATP sintase dan dengan demikian mencegah hidrolisis ATP yang sia-sia. Ketika metabolisme aerobik dilanjutkan, produksi asam piruvat melambat, pH sitosol meningkat, dimer IF<sub>1</sub> tidak stabil, dan penghambatan ATP sintase diangkat. IF<sub>1</sub> adalah salah satu dari protein yang jumlahnya terus bertambah yang diketahui tidak teratur secara intrinsik, ia memperoleh konformasi yang disukai hanya pada interaksi dengan ATP sintase.

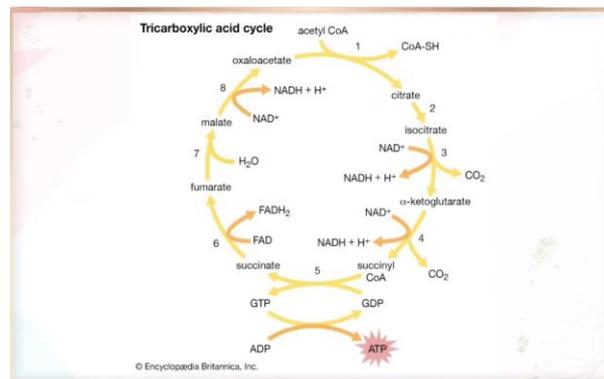
Jalur Produksi ATP Diatur Secara Terkoordinasi. Jalur katabolik utama memiliki mekanisme pengaturan yang saling terkait dan terpadu yang memungkinkan mereka berfungsi bersama secara ekonomis dan mengatur diri sendiri untuk menghasilkan ATP dan prekursor biosintetik. Konsentrasi relatif ATP dan ADP mengontrol tidak hanya kecepatan transfer elektron dan fosforilasi oksidatif tetapi juga kecepatan siklus asam sitrat, oksidasi piruvat, dan glikolisis. Setiap kali konsumsi ATP meningkat, laju transfer elektron dan fosforilasi oksidatif meningkat. Secara bersamaan, laju oksidasi piruvat melalui siklus asam sitrat meningkat, meningkatkan aliran elektron ke dalam rantai pernapasan. Peristiwa ini pada gilirannya dapat membangkitkan peningkatan laju glikolisis, meningkatkan laju pembentukan piruvat. Ketika konversi ADP menjadi ATP menurunkan konsentrasi ADP, kontrol akseptor memperlambat transfer elektron dan dengan demikian terjadi fosforilasi oksidatif. Glikolisis dan siklus asam sitrat juga diperlambat, karena ATP adalah penghambat alosterik dari enzim glikolitik fosfofruktokinase-1 dan piruvat dehidrogenase. Fosfofruktokinase-1 juga dihambat oleh sitrat, zat antara pertama dari siklus asam sitrat. Ketika siklus "idling", sitrat terakumulasi dalam mitokondria, kemudian diangkut ke dalam sitosol. Ketika konsentrasi ATP dan sitrat meningkat, mereka menghasilkan penghambatan alosterik terpadu fosfofruktokinase-1 yang lebih besar dari jumlah efek masing-masing, memperlambat glikolisis.



Gambar 49 Regulasi jalur penghasil ATP. (Sumber: Nelson & Cox, 2013)

Diagram ini menunjukkan regulasi saling mengunci (*interlocking*) dari glikolisis, oksidasi piruvat, siklus asam sitrat, dan fosforilasi oksidatif oleh konsentrasi relatif ATP, ADP, AMP, dan oleh NADH. Tinggi [ATP] (atau rendah [ADP] dan [AMP]) menghasilkan tingkat rendah glikolisis, oksidasi piruvat, oksidasi asetat melalui siklus asam sitrat, dan fosforilasi oksidatif. Keempat jalur dipercepat ketika penggunaan ATP dan pembentukan ADP, AMP, dan Pi meningkat. Peningkatan kadar NADH dan asetil-KoA juga menghambat oksidasi piruvat menjadi asetil-KoA, dan rasio  $[NADH]/[NAD^+]$  tinggi menghambat reaksi dehidrogenase dari siklus asam sitrat.

Adapun contoh proyek pada materi siklus asam sitrat dapat dilihat dalam video berikut ini.



Gambar 50 Siklus Asam Sitrat  
Sumber: Sukaryawan & Sari, 2021

Berdasarkan materi dan video pembelajaran pada pokok bahasan siklus asam sitrat yang telah disajikan, kemudian bahaslah bersama kelompok saudara cermatilah, amatilah bagaimana makhluk hidup memperoleh energi untuk melakukan aktivitas keberlangsungan hidupnya?

## 2. PENCETUSAN IDE

Pahamilah orientasi di atas yang telah disajikan, berdasarkan pengamatan saudara diskusikan dengan kelompok saudara hal-hal berikut ini: Setelah saudara cermati proses glikolisis pada makhluk hidup, bagaimana proses selanjutnya terjadi? Bagaimana persediaan energi jika seseorang dalam keadaan berpuasa? Bagaimana proses memperoleh energi yang dibutuhkan makhluk hidup?

### 3. PENSTRUKTURAN IDE

Hasil pencetusan ide bersama dengan kelompok saudara rancanglah proyek tentang siklus asam sitrat yang terjadi pada makhluk hidup. Bahaslah naskah rancangan tersebut tulislah/gambarkan/skenariokan video tentang proses siklus asam sitrat yang terjadi? Bagaimana tahapan proses yang terjadi pada organisme hidup?

### 4. APLIKASI

Berdasarkan rancangan yang di buat bersama kelompok saudara kerjakan proyek yang sudah saudara tetapkan. Dokumentasikan dengan membuat video dari perencanaan hingga hasil. Proyek dilakukan di luar jam kuliah, sesuai operasional prosedur Program Studi Pendidikan Kimia FKIP Unsri. Kerjakanlah proyek tersebut semenarik mungkin. Lakukanlah kolaborasi bersama teman-teman saudara dalam menyelesaikan proyek tersebut. Kemudian setelah selesai pelaksanaan proyek tersebut, bahaslah hal-hal berikut ini.

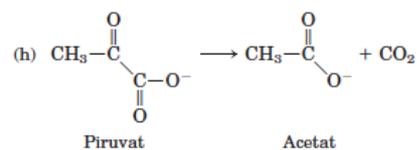
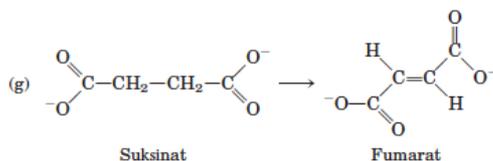
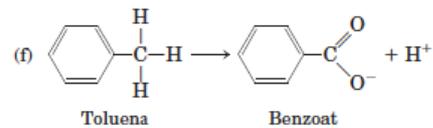
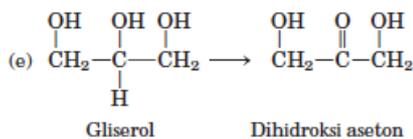
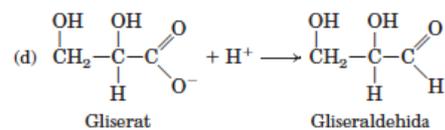
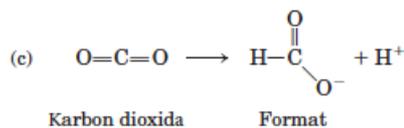
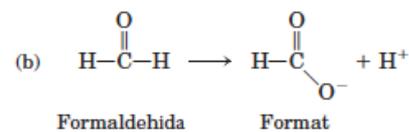
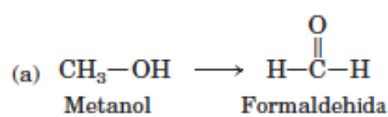
- a. Apa kepentingan makhluk hidup melakukan siklus Krebs?
- b. Bagaimana pengaturan glikolisis pada makhluk hidup?
- c. Bagaimana perhitungan bahwa 1NADH menghasilkan 2,5 ATP dan 1FADH<sub>2</sub> menghasilkan 1,5 ATP?
- d. Apa yang terjadi pada makhluk hidup, jika ada kelainan dalam mekanisme Siklus krebs?
- e. Apa yang terjadi pada makhluk hidup, jika ada kelainan dalam transport elektron pada posforilasi oksidatif?

### 5. REFLEKSI

Selanjutnya hasil elaborasi dengan dosen, saat proses pembelajaran jika ada perbaikan ditindaklanjuti dengan perbaikan, kemudian dituangkan dalam "Laporan 3 Siklus Asam Sitrat". Laporan tersebut di buat sesuai dengan format Lembar Kerja Mahasiswa yang telah di sediakan, kemudian di submit ke <https://elearning.unsri.ac.id>. Laporan 3 Siklus Asam Sitrat minimal memuat hal-hal sebagai berikut yaitu: orientasi, pencetusan ide, penstrukturan ide, aplikasi, refleksi, dan daftar pustaka.

## Latihan Soal

- Jelaskan dan tuliskan hal berikut ini:
  - Reaksi-reaksi yang terjadi pada siklus krebs
  - Regulasi siklus krebs
  - Energi yang di hasilkan oksidasi lengkap 1 mol glukosa menjadi  $\text{CO}_2$  dan  $\text{H}_2\text{O}$  melalui shuttle aspartate-malat dan shuttle gliserol Posfat.
- Untuk setiap transformasi metabolik reaksi di bawah ini tentukan apakah oksidasi atau reduksi telah terjadi. Setarakan setiap transformasi dengan memasukkan  $\text{H}_2$  dan, jika perlu,  $\text{H}_2\text{O}$ .



- Sintesis Oksaloasetat oleh Siklus Asam Sitrat. Oksaloasetat dibentuk pada langkah terakhir dari siklus asam sitrat oleh oksidasi L-malat yang bergantung pada  $\text{NAD}^+$ . Dapatkah sintesis bersih oksaloasetat dari asetil-KoA terjadi hanya dengan menggunakan enzim dan kofaktor dari siklus asam sitrat, tanpa menghabiskan zat antara siklus? Jelaskan. Bagaimana oksaloasetat yang hilang dari siklus (ke reaksi biosintesis) diisi ulang?
- $\alpha$ -Ketoglutarat memainkan peran sentral dalam biosintesis beberapa asam amino. Tuliskan urutan reaksi enzimatik yang dapat menghasilkan sintesis bersih  $\alpha$ -ketoglutarat dari piruvat. Urutan yang Anda usulkan tidak boleh melibatkan konsumsi bersih zat antara siklus asam sitrat lainnya. Tulis persamaan untuk reaksi keseluruhan dan identifikasi sumber masing-masing reaktan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Bio Vision. 2017. Electron transport chain. <https://youtu.be/LQmTKxI4Wn4>. Diakses pada tanggal 15 Juli 2020.
2. McKEE, T., McKEE, J., 2019. *Biochemistry The Molecular Basis of life seventh edition*. New York: Oxford University Press.
3. NDSU VCell. 2014. The Citric Acid Cycle: The Reactions. <https://youtu.be/cXVleFtzeE>. Diakses pada tanggal 15 Juli 2020.
4. NDSU VCell. 2013. The Citric Acid Cycle: An Overview. <https://youtu.be/F6vQKrRjQcQ>. Diakses pada tanggal 15 Juli 2020.
5. NDSU VCell. 2008. Cellular Respiration (Electron Transport Chain). <https://youtu.be/xbJ0nbzt5Kw>. Diakses pada tanggal 15 Juli 2020.
6. Murray, R.K., Bender, D.A., Bottham, K.M., Kennelly, P.J., Rodwell, V.W., Weil, P.A. 2009. *Harper's Illustrated Biochemistry Twenty-Eighth Edition*. New York: McGraw-Hill Companies
7. Nelson, D.L., Cox, M.M. 2013. *Lehninger Principles of Biochemistry sixth edition*. New York: W.H. Freeman and Company.
8. Sukaryawan, M., Sari, D.K. 2022. *Video Pembelajaran Biokimia 2*. Indralaya: Prodi Pendidikan Kimia FKIP Unsri.
9. Sukaryawan, M., Sari, D.K. 2020. Lembar Kerja Mahasiswa Biokimia 2. Indralaya: Prodi Pendidikan Kimia FKIP Unsri.
10. Thenawidjaja, M. 1990. *Dasar-dasar Biokimia*. Jakarta: Erlangga
11. Wirahadikusumah, M. 1985. *Protein, Enzim dan Asam Nukleat*. Bandung: ITB
12. Won Chan Kim. *Principles of Biochemistry*. <https://www.kaznaru.edu.kz> . diakses pada tanggal 25 september 2020.

## BAB 15 KATABOLISME ASAM LEMAK

### 1. ORIENTASI

Capaian Pembelajaran Mata Kuliah yang direncanakan adalah mahasiswa mampu bertanggungjawab atas pekerjaan di bidang keahliannya secara mandiri (CPMK-1), sedangkan kemampuan akhir pada pokok bahasan ini adalah mahasiswa mampu menunjukkan sikap tanggungjawab untuk memahami katabolisme asam lemak (Sub-CPMK1). Pengalaman belajar yang diperoleh mahasiswa merencanakan, melaksanakan dan melaporkan proyek, presentasi tugas kelompok, mengerjakan lembar kerja mahasiswa, membuat dan mensubmit Laporan di <https://elearning.unsri.ac.id>

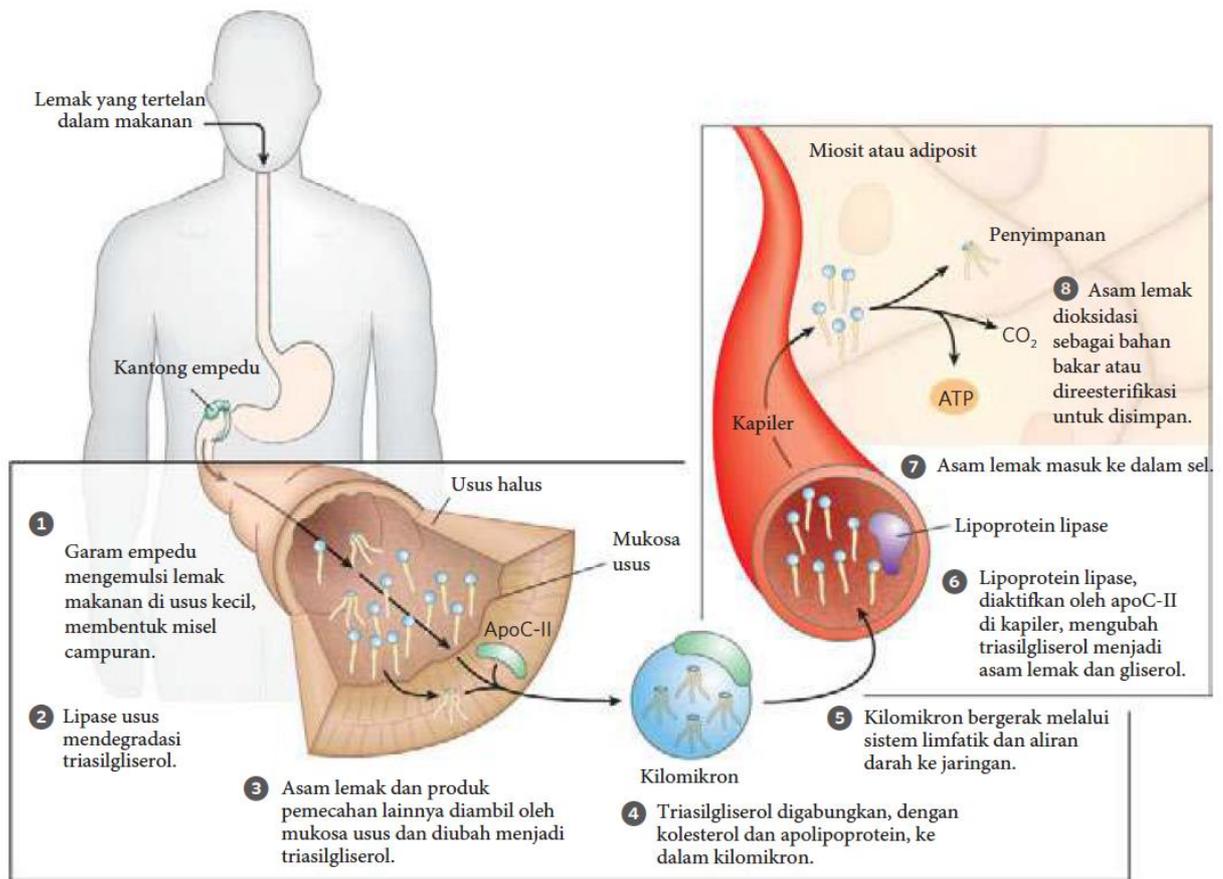
### A. KATABOLISME ASAM LEMAK

Oksidasi asam lemak rantai panjang menjadi asetil-KoA adalah jalur penghasil energi sentral di banyak organisme dan jaringan. Di jantung dan hati mamalia, misalnya, ia menyediakan sebanyak 80% kebutuhan energi dalam semua keadaan fisiologis. Elektron yang dikeluarkan dari asam lemak selama oksidasi melewati rantai pernapasan, mendorong sintesis ATP; asetil-KoA yang dihasilkan dari asam lemak dapat teroksidasi sempurna menjadi CO<sub>2</sub> dalam siklus asam sitrat, menghasilkan konservasi energi lebih lanjut. Pada beberapa spesies dan beberapa jaringan, asetil-KoA memiliki nasib alternatif. Di hati, asetil-KoA dapat diubah menjadi keton bahan bakar yang larut dalam air yang diekspor ke otak dan jaringan lain ketika glukosa tidak tersedia. Pada tumbuhan tingkat tinggi, asetil-KoA berfungsi terutama sebagai prekursor biosintetik, hanya sebagai bahan bakar sekunder. Meskipun peran biologis oksidasi asam lemak berbeda dari organisme ke organisme, mekanismenya pada dasarnya sama. Proses empat langkah berulang, yang disebut  $\beta$  oksidasi, di mana asam lemak diubah menjadi asetil-KoA.

Sel dapat memperoleh bahan bakar asam lemak dari tiga sumber: lemak yang dikonsumsi dalam makanan, lemak yang disimpan dalam sel sebagai tetesan lipid, dan lemak yang disintesis dalam satu organ untuk diekspor ke organ lain. Beberapa

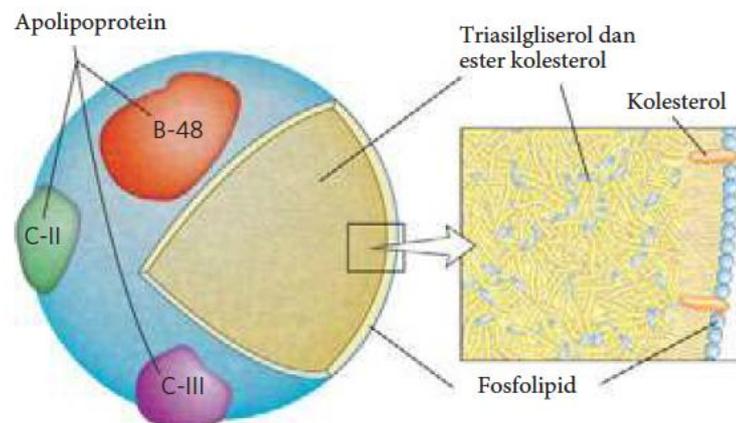
spesies menggunakan ketiga sumber dalam berbagai keadaan, yang lain menggunakan satu atau dua. Vertebrata, misalnya, memperoleh lemak dalam makanan, memobilisasi lemak yang disimpan dalam jaringan khusus (jaringan adiposa, terdiri dari sel-sel yang disebut adiposit), dan di hati, mengubah kelebihan karbohidrat makanan menjadi lemak untuk diekspor ke jaringan lain. Rata-rata, 40% atau lebih dari kebutuhan energi harian manusia di negara-negara industri maju dipasok oleh triasilgliserol makanan (walaupun sebagian besar pedoman nutrisi merekomendasikan tidak lebih dari 30% asupan kalori harian dari lemak). Triasilgliserol menyediakan lebih dari setengah kebutuhan energi beberapa organ, terutama hati, jantung, dan otot rangka. Triasilgliserol yang tersimpan sebenarnya merupakan satu-satunya sumber energi pada hewan yang berhibernasi dan burung yang bermigrasi. Protista memperoleh lemak dengan memakan organisme yang lebih rendah dalam rantai makanan, dan beberapa juga menyimpan lemak sebagai tetesan lipid sitosol. Tumbuhan berpembuluh memobilisasi lemak yang disimpan dalam biji selama perkecambahan, tetapi sebaliknya tidak bergantung pada lemak untuk energi.

Pada vertebrata, sebelum triasilgliserol yang dicerna dapat diserap melalui dinding usus, mereka harus diubah dari partikel lemak makroskopik yang tidak larut menjadi misel mikroskopis yang tersebar halus. Pelarutan ini dilakukan oleh garam empedu, seperti asam taurokolat, yang disintesis dari kolesterol di hati, disimpan di kantong empedu, dan dilepaskan ke usus kecil setelah menelan makanan berlemak. Adapun pemrosesan lipid makanan pada vertebrata mengikuti delapan langkah sebagai berikut. Langkah 1) garam empedu adalah senyawa amfipatik yang bertindak sebagai deterjen biologis, mengubah lemak makanan menjadi misel campuran garam empedu dan triasilgliserol. Langkah 2) Pembentukan misel sangat meningkatkan fraksi molekul lipid yang dapat diakses oleh kerja lipase yang larut dalam air di usus, dan aksi lipase mengubah triasilgliserol menjadi monoasilgliserol (monogliserida) dan diasilgliserol (digliserida), asam lemak bebas, dan gliserol. Langkah 3) Produk kerja lipase ini berdifusi ke dalam sel epitel yang melapisi permukaan usus (mukosa usus). Langkah 4) Selanjutnya produk tersebut diubah menjadi triasilgliserol dan dikemas dengan kolesterol makanan dan protein spesifik menjadi agregat lipoprotein yang disebut kilomikron.



Gambar 51 Pemrosesan lipid makanan pada vertebrata  
(Sumber: Nelson & Cox, 2013)

Pencernaan dan penyerapan lemak makanan terjadi di usus kecil, dan asam lemak yang dilepaskan dari triasilgliserol dikemas dan dikirim ke otot dan jaringan adiposa. Delapan langkah dibahas dalam teks.



Gambar 52 Struktur molekul kilomikron.  
(Sumber: Nelson & Cox, 2013)

Struktur kilomikron permukaannya adalah lapisan fosfolipid, dengan kelompok kepala menghadap fase air. Triasilgliserol yang berada di bagian dalam (kuning) membentuk lebih dari 80% massa. Beberapa apolipoprotein yang menonjol dari permukaan bertindak sebagai sinyal dalam penyerapan dan metabolisme kandungan kilomikron. Diameter kilomikron berkisar antara 100 hingga 500 nm.

Apolipoprotein adalah protein pengikat lipid dalam darah, bertanggung jawab untuk pengangkutan triasilgliserol, fosfolipid, kolesterol, dan ester kolesterol antar organ. Apolipoprotein ("apo" berarti "terlepas" atau "terpisah," menunjuk protein dalam bentuk bebas lipidnya) bergabung dengan lipid untuk membentuk beberapa kelas partikel lipoprotein, agregat bulat dengan lipid hidrofobik pada inti dan rantai samping protein hidrofilik dan kelompok kepala lipid di permukaan. Berbagai kombinasi lipid dan protein menghasilkan partikel dengan densitas yang berbeda, mulai dari kilomikron dan very-low-density lipoprotein (VLDL) hingga very-high-density lipoprotein (VHDL), yang dapat dipisahkan dengan ultrasentrifugasi.

Langkah 5) Bagian protein lipoprotein dikenali oleh reseptor pada permukaan sel. Dalam pengambilan lipid dari usus, kilomikron yang mengandung apolipoprotein C-II (apoC-II), bergerak dari mukosa usus ke dalam sistem limfatik, dan kemudian masuk ke dalam darah, yang membawanya ke otot dan jaringan adiposa. Langkah 6) Di kapiler jaringan ini, enzim ekstraseluler lipoprotein lipase, yang diaktifkan oleh apoC-II, menghidrolisis triasilgliserol menjadi asam lemak dan gliserol. Selanjutnya Langkah 7) Pengambilan oleh sel-sel di jaringan target. Langkah 8) Di otot, asam lemak dioksidasi untuk energi; di jaringan adiposa, mereka diesterifikasi ulang untuk disimpan sebagai triasilgliserol.

Sisa kilomikron, yang sebagian besar triasilgliserolnya habis tetapi masih mengandung kolesterol dan apolipoprotein, berjalan dalam darah ke hati, di mana mereka diambil oleh endositosis, yang diperantarai oleh reseptor untuk apolipoproteinnya. Triasilgliserol yang masuk ke hati melalui jalur ini dapat dioksidasi untuk menyediakan energi atau menyediakan prekursor untuk sintesis keton. Ketika bahan makanan mengandung lebih banyak asam lemak daripada yang dibutuhkan

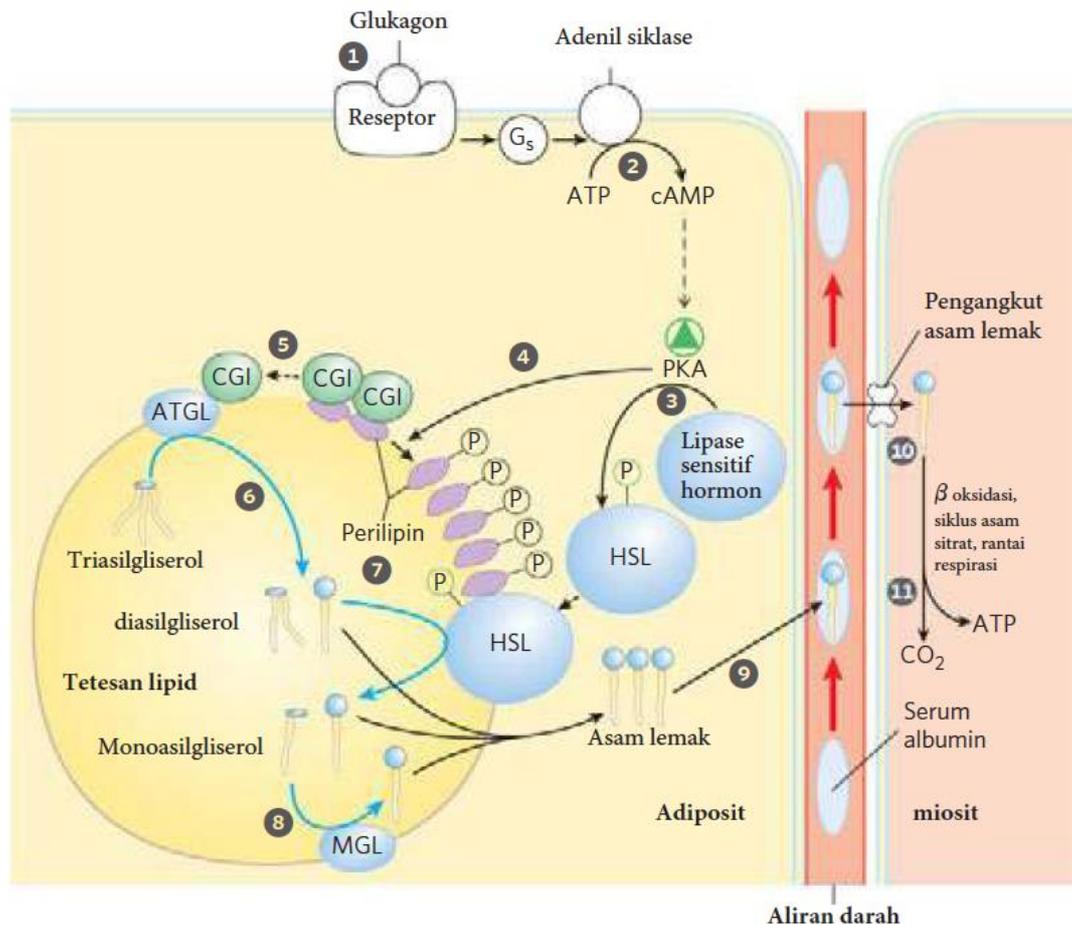
segera untuk bahan bakar atau sebagai prekursor, hati mengubahnya menjadi triasilgliserol, yang dikemas dengan apolipoprotein spesifik menjadi VLDL. VLDL diangkut dalam darah ke jaringan adiposa, di mana triasilgliserol dikeluarkan dan disimpan dalam tetesan lipid di dalam adiposit.

Ketika hormon menandakan kebutuhan energi metabolik, triasilgliserol yang disimpan dalam jaringan adiposa dimobilisasi (dibawa keluar dari penyimpanan) dan diangkut ke jaringan (otot rangka, jantung, dan korteks ginjal) di mana asam lemak dapat dioksidasi untuk produksi energi. Hormon epinefrin dan glukagon, yang disekresi sebagai respons terhadap kadar glukosa darah rendah, merangsang enzim adenilat siklase dalam membran plasma adiposit, untuk menghasilkan cAMP. Cyclic AMP-dependent protein kinase (PKA) memicu perubahan yang membuka tetesan lipid hingga aksi tiga lipase, yang bekerja pada tri-, di-, dan monoasilgliserol, melepaskan asam lemak dan gliserol.

Asam lemak yang dilepaskan melewati adiposit ke dalam darah, di mana mereka mengikat albumin serum protein darah. Asam lemak yang tidak larut dibawa ke jaringan seperti otot rangka, jantung, dan korteks ginjal. Dalam jaringan ini, asam lemak terdisosiasi dari albumin dan dipindahkan oleh transporter membran plasma ke dalam sel untuk digunakan sebagai bahan bakar. Gliserol yang dibebaskan oleh aksi lipase difosforilasi dan dioksidasi menjadi dihidroksiaseton fosfat, yang dapat memasuki jalur glikolitik atau glukoneogenik, atau, gliserol fosfat dapat digunakan dalam sintesis triasilgliserol atau fosfolipid.



Gambar 53 Katabolisme Lipid  
Sumber: <https://youtu.be/ppqpUvaasNc>



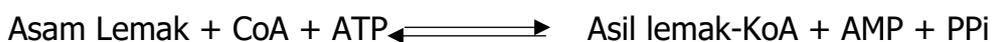
Gambar 54 Mobilisasi triasilgliserol yang disimpan dalam jaringan adiposa.  
(Sumber: Nelson & Cox, 2013)

Ketika kadar glukosa yang rendah dalam darah memicu pelepasan glukagon, 1) hormon mengikat reseptornya di membran adiposit dan dengan demikian 2) merangsang adenil siklase, melalui protein G, untuk menghasilkan cAMP. Ini mengaktifkan PKA, yang memfosforilasi 3) hormon-sensitif lipase (HSL) dan 4) molekul perilipin pada permukaan tetesan lipid. Fosforilasi perilipin menyebabkan 5) disosiasi protein CGI dari perilipin. CGI kemudian berasosiasi dengan enzim adiposa triasilgliserol lipase (ATGL), mengaktifkannya. ATGL 6) aktif mengubah triasilgliserol menjadi diasilgliserol. 7) Perilipin terfosforilasi bergabung dengan HSL terfosforilasi, memungkinkannya mengakses permukaan tetesan lipid, di mana ia mengubah diasilgliserol menjadi monoasilgliserol. Lipase ketiga, monoasilgliserol lipase (MGL) 8) menghidrolisis monoasilgliserol. 9) Asam lemak meninggalkan adiposit, mengikat albumin serum dalam darah, dan dibawa dalam darah; mereka dilepaskan dari albumin dan 10) memasuki miosit melalui transporter asam lemak tertentu. 11)

Dalam miosit, asam lemak dioksidasi menjadi CO<sub>2</sub>, dan energi oksidasi disimpan dalam ATP, yang memicu kontraksi otot dan metabolisme lain yang membutuhkan energi di miosit.

## B. Oksidasi Asam Lemak Jenuh Berkarbon Genap

Asam Lemak Diaktifkan dan Diangkut ke dalam Mitokondria. Enzim oksidasi asam lemak dalam sel hewan terletak di matriks mitokondria, asam lemak dengan panjang rantai 12 karbon atau lebih sedikit memasuki mitokondria tanpa bantuan transporter membran. Asam lemak yang memiliki 14 karbon atau lebih yang merupakan mayoritas FFA yang diperoleh dalam makanan atau dilepaskan dari jaringan adiposa, tidak dapat melewati membran mitokondria secara langsung, harus terlebih dahulu menjalani tiga reaksi enzimatik shuttle karnitin. Reaksi pertama dikatalisis oleh kelompok isozim (isozim berbeda yang spesifik untuk asam lemak yang memiliki rantai karbon pendek, menengah, atau panjang) yang ada di membran luar mitokondria asil-KoA sintetase, yang mendorong reaksi umum.



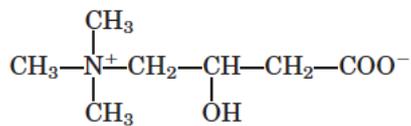
Jadi, asil-KoA sintetase mengkatalisis pembentukan ikatan tioester antara gugus karboksil asam lemak dan gugus tiol koenzim A untuk menghasilkan Lemak asil-KoA, yang digabungkan dengan pembelahan ATP menjadi AMP dan PPi.

Asil Lemak-KoA, seperti asetil-KoA, adalah senyawa berenergi tinggi; hidrolisisnya menjadi FFA dan CoA memiliki perubahan energi bebas standar negatif yang besar ( $\Delta G^0 = -31 \text{ kJ/mol}$ ). Pembentukan lemak-asil-KoA dibuat lebih disukai dengan hidrolisis dua ikatan energi tinggi dalam ATP; pirofosfat yang terbentuk dalam reaksi aktivasi segera dihidrolisis oleh pirofosfatase anorganik, yang menarik reaksi aktivasi sebelumnya ke arah pembentukan asil Lemak-KoA.

$\text{Asam Lemak} + \text{CoA} + \text{ATP} \rightleftharpoons \text{Asil lemak-KoA} + \text{AMP} + 2\text{Pi} \quad \Delta G^0 = -34 \text{ kJ/mol}$   
Ester Lemak Asil-KoA yang terbentuk di sisi sitosol dari membran luar mitokondria dapat diangkut ke dalam mitokondria dan dioksidasi untuk menghasilkan ATP, atau mereka dapat digunakan di sitosol untuk mensintesis lipid membran. Asam lemak

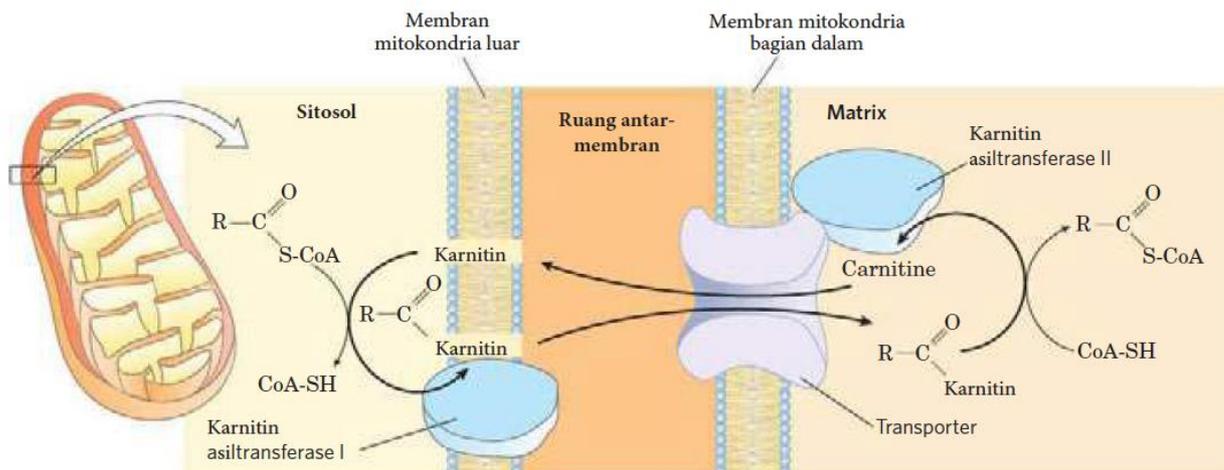
yang ditujukan untuk oksidasi mitokondria secara sementara melekat pada gugus hidroksil karnitin untuk membentuk Lemak-asil-karnitin melalui reaksi shuttle:

### Struktur Karnitin



Transesterifikasi ini dikatalisis oleh karnitin asiltransferase I, di membran luar perjalanan ke ruang antarmembran (ruang antara membran luar dan dalam) terjadi melalui pori-pori besar (dibentuk oleh protein porin) di membran luar. Ester asil Lemak karnitin kemudian memasuki matriks dengan difusi terfasilitasi melalui transporter asil-karnitin/karnitin dari membran mitokondria bagian dalam. Pada langkah ketiga dan terakhir dari shuttle karnitin, gugus asil lemak ditransfer secara enzimatik dari karnitin ke koenzim A mitokondria oleh karnitin asil-transferase II. Isozim ini, terletak di permukaan dalam membran mitokondria bagian dalam, meregenerasi asil-KoA lemak dan melepaskannya, bersama dengan karnitin bebas, ke dalam matriks. Karnitin masuk kembali ke ruang antar membran melalui transporter asilkarnitin/karnitin.

Proses tiga langkah untuk mentransfer asam lemak ke dalam mitokondria esterifikasi menjadi KoA, trans-esterifikasi menjadi karnitin diikuti oleh transportasi, dan transesterifikasi kembali ke KoA menghubungkan dua kumpulan koenzim A dan asil lemak-KoA yang terpisah, satu di sitosol, yang lain di mitokondria. Koenzim A dalam matriks mitokondria sebagian besar digunakan dalam degradasi oksidatif piruvat, asam lemak, dan beberapa asam amino, sedangkan koenzim A sitosol digunakan dalam biosintesis asam lemak. Asil lemak-KoA di kolam sitosol dapat digunakan untuk sintesis lipid membran atau dapat dipindahkan ke matriks mitokondria untuk oksidasi dan produksi ATP. Proses masuk yang dimediasi karnitin adalah langkah pembatas laju untuk oksidasi asam lemak dalam mitokondria.

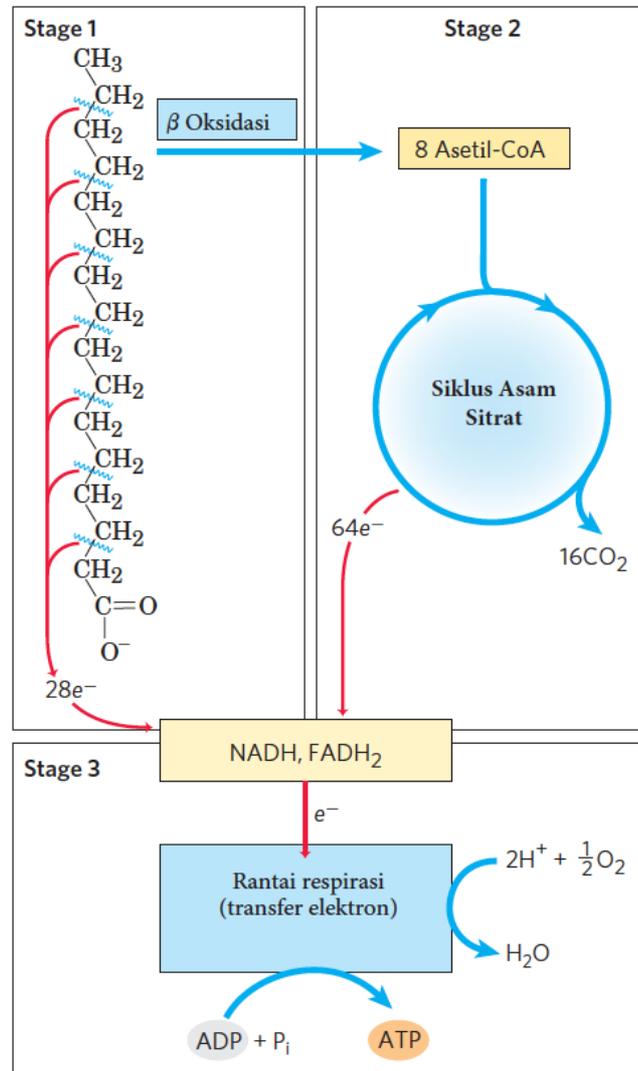


Gambar 55 Masuknya asam lemak ke mitokondria melalui transporter asil-karnitin/karnitin (Sumber: Nelson & Cox, 2013)

Setelah asil lemak-karnitin terbentuk di membran luar atau di ruang antarmembran, ia bergerak ke dalam matriks dengan difusi terfasilitasi melalui transporter di membran dalam. Dalam matriks, gugus asil ditransfer ke koenzim A mitokondria, membebaskan karnitin untuk kembali ke ruang antarmembran melalui transporter yang sama. Asiltransferase I dihambat oleh malonil-KoA, perantara pertama dalam sintesis asam lemak. Penghambatan ini mencegah sintesis simultan dan degradasi asam lemak.

Oksidasi asam lemak mengalami penghilangan oksidatif unit dua karbon berturut-turut dalam bentuk asetil-KoA, mulai dari ujung karboksil rantai asil lemak. Misalnya, asam palmitat 16-karbon (palmitat pada pH 7) mengalami tujuh lintasan melalui urutan oksidatif, di setiap lintasan kehilangan dua karbon sebagai asetil-KoA. Pada akhir tujuh siklus, dua karbon terakhir palmitat (awalnya C-15 dan C-16) tetap sebagai asetil-KoA. Hasil keseluruhannya adalah konversi rantai 16-karbon palmitat menjadi delapan gugus asetil dua-karbon dari molekul asetil-KoA. Pembentukan setiap asetil-KoA membutuhkan penghilangan empat atom hidrogen (dua pasang elektron dan empat  $H^+$ ) dari bagian asil lemak oleh dehidrogenase. Pada tahap kedua oksidasi asam lemak, gugus asetil dari asetil-KoA dioksidasi menjadi  $CO_2$  dalam siklus asam sitrat, yang juga terjadi di matriks mitokondria. Asetil-KoA yang diturunkan dari asam lemak dengan demikian memasuki jalur oksidasi akhir bersama dengan asetil-KoA yang diturunkan dari glukosa melalui glikolisis dan oksidasi piruvat. Dua tahap

pertama oksidasi asam lemak menghasilkan pembawa elektron tereduksi NADH dan  $\text{FADH}_2$ , yang pada tahap ketiga menyumbangkan elektron ke rantai pernapasan mitokondria, melalui elektron berpindah ke oksigen dengan fosforilasi ADP menjadi ATP. Energi yang dilepaskan oleh oksidasi asam lemak dilestarikan sebagai ATP.



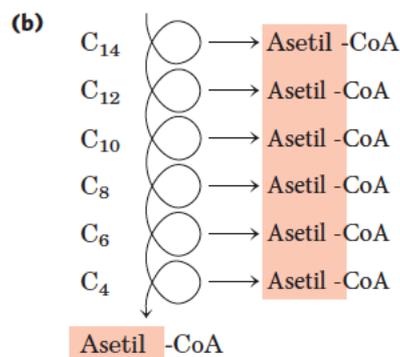
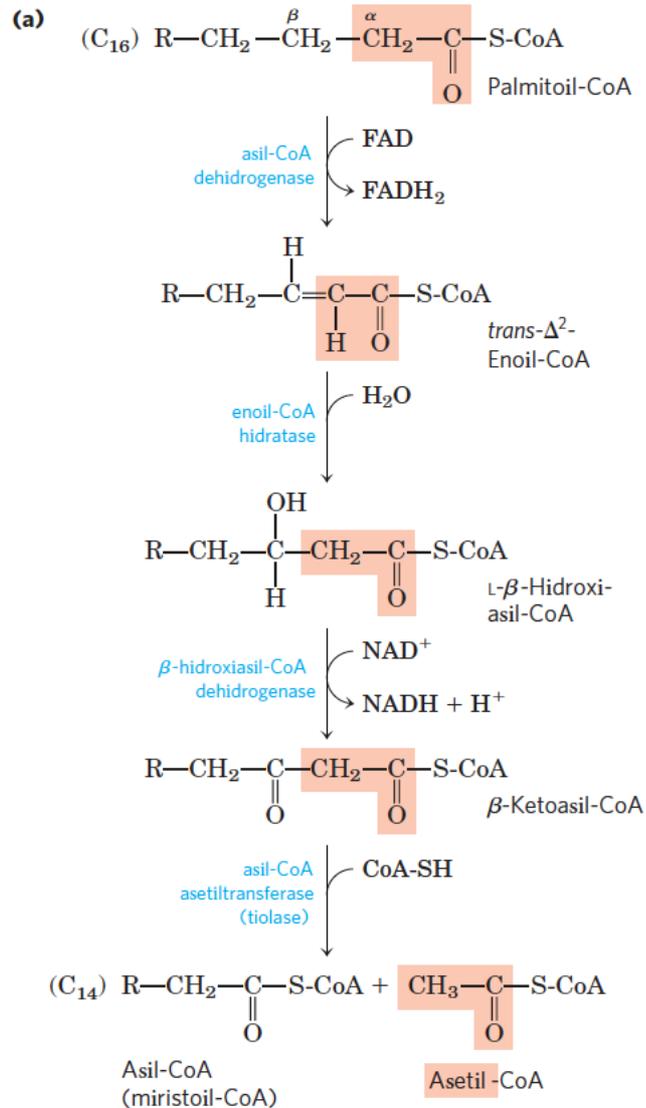
Gambar 56 Tahapan oksidasi asam lemak.  
(Sumber: Nelson & Cox, 2013)

Tahap 1: Asam lemak rantai panjang dioksidasi untuk menghasilkan residu asetil dalam bentuk asetil-KoA, proses ini disebut oksidasi. Tahap 2: Gugus asetil dioksidasi menjadi  $\text{CO}_2$  melalui siklus asam sitrat. Tahap 3: Elektron yang berasal dari oksidasi tahap 1 dan 2 lolos ke  $\text{O}_2$  melalui rantai pernapasan mitokondria, menyediakan energi untuk sintesis ATP melalui fosforilasi oksidatif. Oksidasi asam lemak jenuh berkarbon genap (oksidasi asam palmitat).

Reaksi di sitosol



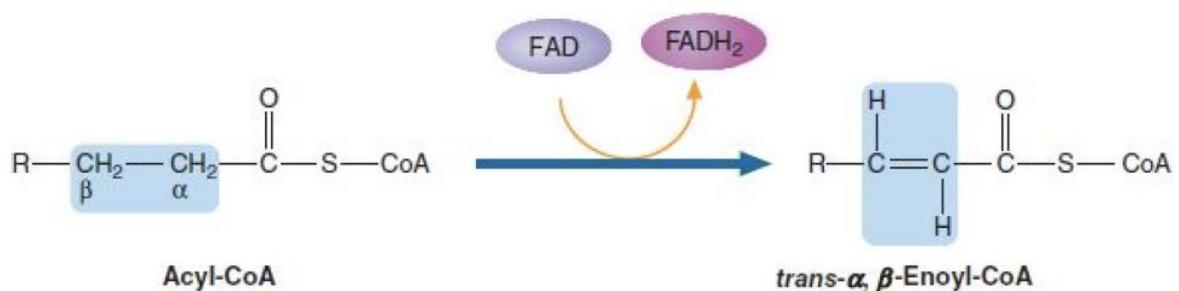
Reaksi di Mitokondria



Gambar 57 Jalur β-oksidasi.

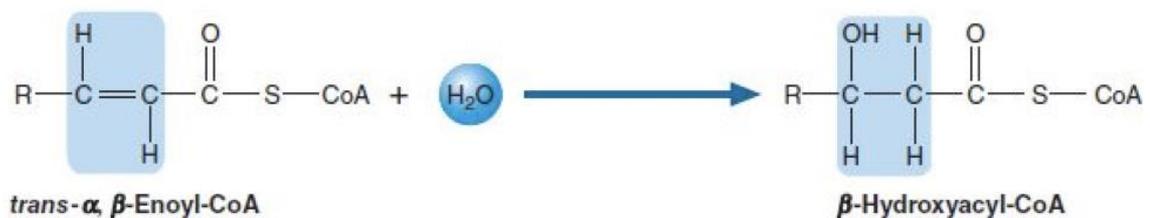
(a) Dalam setiap lintasan melalui urutan empat langkah ini, satu residu asetil (berwarna merah muda) dikeluarkan dalam bentuk asetil-KoA dari ujung karboksil rantai asil lemak—dalam contoh ini palmitat (C16), yang masuk sebagai palmitoil-KoA. (b) Enam lintasan lagi melalui jalur menghasilkan tujuh molekul asetil-KoA lagi, yang ketujuh muncul dari dua atom karbon terakhir dari rantai 16-karbon. Delapan molekul asetil-KoA terbentuk seluruhnya.

Jalur dimulai dengan reaksi oksidasi-reduksi, dikatalisis oleh asil-CoA dehidrogenase (flavoprotein yang terkait dengan sisi matriks membran dalam), di mana satu atom hidrogen masing-masing dikeluarkan dari  $\alpha$  dan  $\beta$  karbon dan dipindahkan ke FAD terikat enzim:

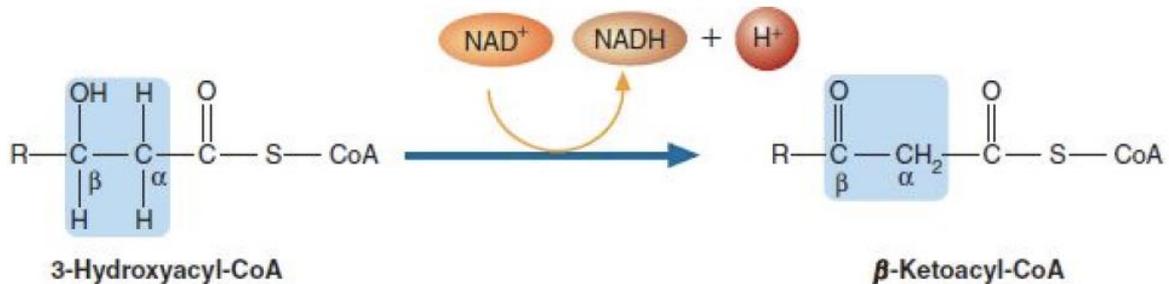


FADH<sub>2</sub> yang dihasilkan dalam reaksi ini kemudian menyumbangkan dua elektron ke ubiquinone (UQ) dalam rantai transpor elektron mitokondria (ETC). Ada beberapa isozim asil-KoA dehidrogenase, masing-masing spesifik untuk panjang rantai asam lemak yang berbeda. Produk dari reaksi ini adalah *trans*- $\alpha$ , $\beta$ -enoyl-CoA.

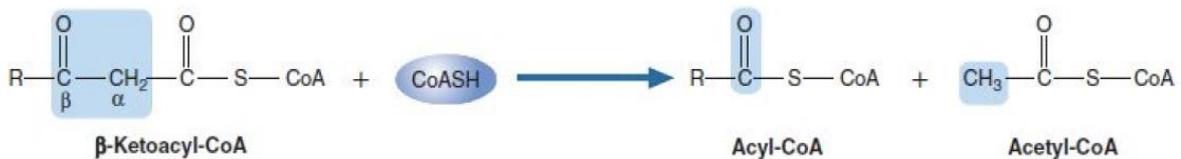
Reaksi kedua, dikatalisis oleh enoyl-CoA hidratase, melibatkan hidrasi ikatan rangkap antara  $\alpha$  dan  $\beta$  karbon:



Karbon sekarang terhidroksilasi. Pada reaksi berikutnya, dikatalisis oleh  $\beta$  hidroksiasil-KoA dehidrogenase, gugus hidroksil yang baru terbentuk ini dioksidasi untuk menghasilkan  $\beta$  ketoasil-KoA:

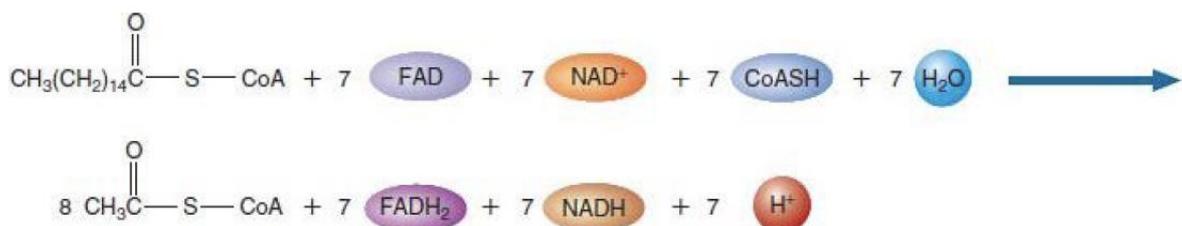


Elektron yang ditransfer ke  $\text{NAD}^+$  kemudian disumbangkan ke kompleks I dari ETC. Akhirnya, tiolase (kadang-kadang disebut sebagai  $\beta$  ketoasil-CoA tiolase) mengkatalisis pembelahan  $\text{C}\alpha\text{-C}\beta$ :



Dalam reaksi ini, kadang-kadang disebut pembelahan tiolitik, enzim tiolase dengan adanya CoASH mengubah  $\beta$  ketoasil-KoA menjadi molekul asetil-KoA dan asil-KoA dengan dua atom C yang lebih sedikit. Empat langkah yang baru saja diuraikan merupakan satu siklus  $\beta$  oksidasi. Selama setiap siklus selanjutnya, fragmen dua karbon dihilangkan. Dalam proses yang disebut spiral  $\beta$  oksidasi, siklus  $\beta$  oksidasi diulang sampai pada siklus terakhir, asil-KoA empat karbon dibelah untuk membentuk dua molekul asetil-KoA.

Persamaan berikut merangkum oksidasi palmitoil-KoA:



Di otot, laju  $\beta$  oksidasi tergantung pada ketersediaan substratnya (yaitu, konsentrasi asam lemak dalam darah) dan kebutuhan energi jaringan saat ini. Ketika rasio NADH/NAD<sup>+</sup> tinggi,  $\beta$  hidroxiasil-CoA dehydrogenase dihambat. Kadar asetil-KoA yang tinggi menekan aktivitas tiolase. Di hati, di mana asam lemak juga digunakan dalam sintesis triasilgliserol dan fosfolipid, laju  $\beta$  oksidasi tergantung pada seberapa cepat molekul-molekul ini diangkut ke mitokondria. Ketika kadar glukosa tinggi dan molekul glukosa berlebih diubah menjadi asam lemak, malonil-KoA, produk dari langkah pertama yang dilakukan dalam sintesis asam lemak, mencegah siklus yang sia-sia dengan menghambat CAT-I. Molekul asetil-KoA yang dihasilkan oleh oksidasi asam lemak diubah melalui siklus asam sitrat menjadi CO<sub>2</sub> dan H<sub>2</sub>O saat NADH dan FADH<sub>2</sub> tambahan terbentuk. Sebagian energi yang dilepaskan sebagai NADH dan FADH<sub>2</sub> dioksidasi oleh ETC dan kemudian ditangkap dalam sintesis ATP melalui fosforilasi oksidatif.

Asetil-KoA yang dihasilkan dari oksidasi asam lemak dapat dioksidasi menjadi CO<sub>2</sub> dan H<sub>2</sub>O melalui siklus asam sitrat. Tabel 6 merangkum hasil NADH, FADH<sub>2</sub>, dan ATP dalam langkah-langkah berturut-turut oksidasi palmitoil-KoA. Perhatikan bahwa karena aktivasi palmitat menjadi palmitoil-KoA memutuskan kedua ikatan fosfoanhidrida di ATP, biaya energi untuk mengaktifkan asam lemak setara dengan 2 ATP, dan perolehan bersih per molekul palmitat adalah 106 ATP. Energi bebas standar perubahan oksidasi palmitat menjadi CO<sub>2</sub> dan H<sub>2</sub>O adalah sekitar 9.800 kJ/mol. Dalam kondisi standar, energi yang diperoleh kembali sebagai energi ikatan fosfat ATP adalah  $106 \times 30,5 \text{ kJ/mol} = 3,230 \text{ kJ/mol}$ , sekitar 33% dari dari maksimum teoritis. Namun, ketika perubahan energi bebas dihitung dari konsentrasi aktual reaktan dan produk dalam kondisi intraseluler perolehan energi bebas lebih dari 60%; konservasi energi sangat efisien. Energi yang dihasilkan oksidasi Lengkap dari Asam Lemak dapat di lihat tabel 6 berikut ini.

Tabel 6 Hasil ATP Oksidasi Satu Molekul Palmitoyl-CoA Menjadi CO<sub>2</sub> dan H<sub>2</sub>O

Enzim mengkatalisis langkah oksidasi	Jumlah NADH atau FADH <sub>2</sub> yang terbentuk	Jumlah ATP yang terbentuk*
Asil-KoA dehidrogenase	7 FADH <sub>2</sub>	10.5
$\beta$ -Hidroksiasil-KoA dehidrogenase	7 NADH	17.5
Isositrat dehidrogenase	8 NADH	20
$\alpha$ -Ketoglutarat dehidrogenase	8 NADH	20
suksinil-KoA sintetase		8†
Suksinat dehidrogenase	8 FADH <sub>2</sub>	12
Malat dehidrogenase	8 NADH	20
Total		108

\*Perhitungan ini mengasumsikan bahwa fosforilasi oksidatif mitokondria menghasilkan 1,5 ATP per FADH<sub>2</sub> teroksidasi dan 2,5 ATP per NADH teroksidasi.

†GTP yang diproduksi secara langsung pada langkah ini menghasilkan ATP dalam reaksi yang dikatalisis oleh nukleosida difosfat kinase.

(Sumber: Nelson & Cox, 2013)

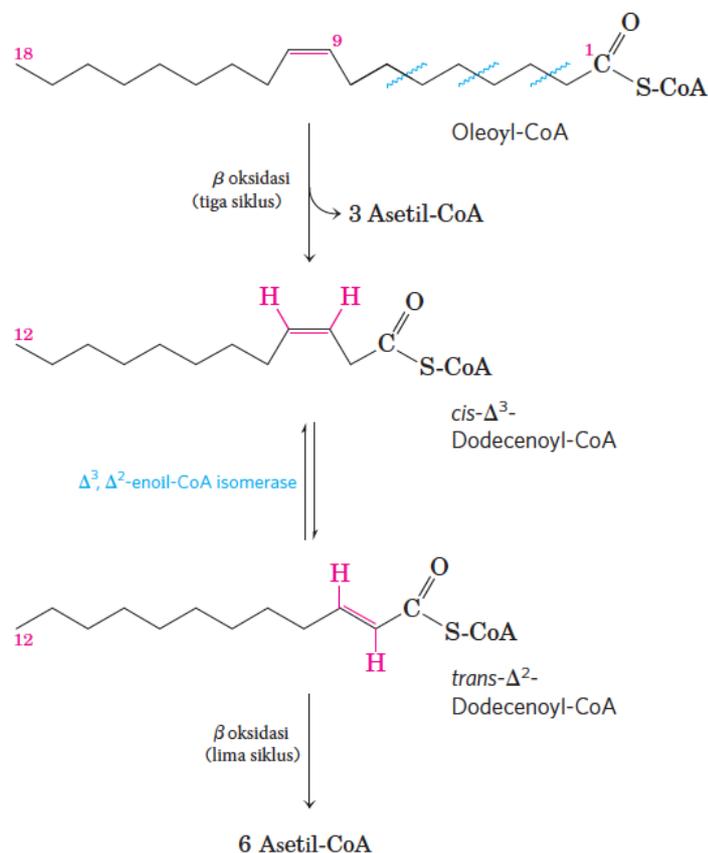
### C. Oksidasi Asam Lemak Tak Jenuh

Sebagian besar asam lemak dalam triasilgliserol dan fosfolipid hewan dan tumbuhan tidak jenuh, memiliki satu atau lebih ikatan rangkap. Ikatan ini berada dalam konfigurasi cis dan tidak dapat ditindaklanjuti oleh enoil-KoA hidratase, enzim yang mengkatalisis penambahan H<sub>2</sub>O ke ikatan rangkap trans dari  $\Delta^2$ -enoil-KoA yang dihasilkan selama oksidasi. Dua enzim bantu diperlukan untuk oksidasi asam lemak tak jenuh yang umum: isomerase dan reduktase.

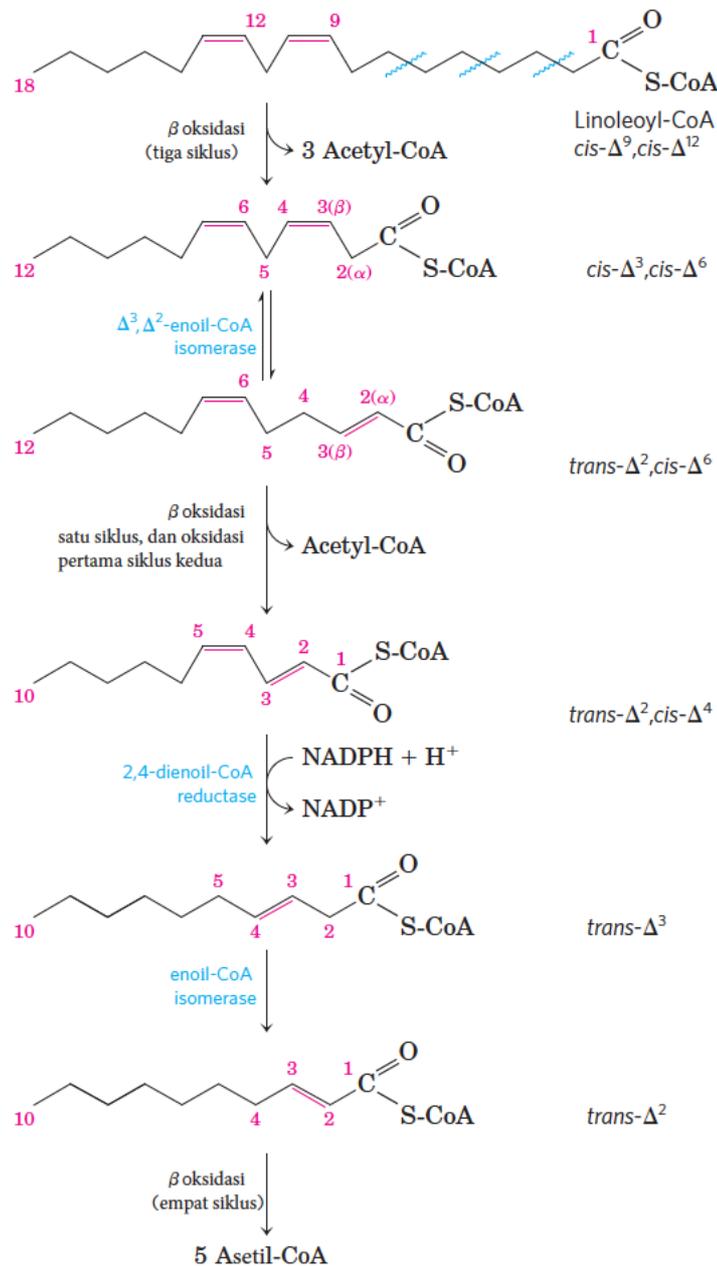
Oleat adalah asam lemak tak jenuh tunggal 18-karbon yang berlimpah dengan ikatan rangkap cis antara C-9 dan C-10 (dilambangkan  $\Delta^9$ ). Pada langkah pertama oksidasi, oleat diubah menjadi oleoyl-CoA, seperti asam lemak jenuh, memasuki matriks mitokondria melalui suthel karnitin. Oleoyl-CoA kemudian melewati tiga kali siklus oksidasi asam lemak untuk menghasilkan tiga molekul asetil-KoA dan ester koenzim A dari asam lemak tak jenuh  $\Delta^3$ , 12-karbon, cis- $\Delta^3$ -dodecenoyl-CoA. Produk ini tidak dapat berfungsi sebagai substrat untuk enoil-CoA hidratase, yang hanya bekerja pada ikatan rangkap trans. Enzim tambahan  $\Delta^3, \Delta^2$ -enoil-CoA isomerase isomerizes cis- $\Delta^3$ -enoil-CoA menjadi trans- $\Delta^2$ -enoil-CoA, yang diubah oleh enoil-CoA hidratase menjadi L- $\beta$ -hydroxyacyl-CoA yang sesuai (trans- $\Delta^2$ -dodecenoyl-CoA). Zat

antara ini sekarang ditindaklanjuti oleh enzim yang tersisa dari oksidasi untuk menghasilkan asetil-KoA dan koenzim A ester dari asam lemak jenuh 10-karbon, dekanoil-KoA. Yang terakhir melewati empat lagi melewati jalur  $\beta$ -oksidasi untuk menghasilkan lima molekul asetil-KoA. Secara keseluruhan, sembilan asetil-KoA dihasilkan dari satu molekul oleat 18-karbon.

Enzim tambahan lainnya (reduktase) diperlukan untuk oksidasi asam lemak tak jenuh ganda, misalnya, linoleat 18-karbon, yang memiliki konfigurasi  $cis-\Delta^9, cis-\Delta^{12}$ . Linoleoil-CoA mengalami tiga lintasan melalui urutan  $\beta$  oksidasi untuk menghasilkan tiga molekul asetil-KoA dan koenzim A ester dari asam lemak tak jenuh 12-karbon dengan konfigurasi  $cis-\Delta^3, cis-\Delta^6$ . Zat antara ini tidak dapat digunakan oleh enzim dari jalur  $\beta$ -oksidasi; ikatan rangkapnya berada pada posisi yang salah dan memiliki konfigurasi yang salah ( $cis$ , bukan  $trans$ ). Namun, aksi gabungan dari enoil-CoA isomerase dan 2,4-dienoil-CoA reduktase, memungkinkan masuknya kembali zat antara ini ke jalur  $\beta$ -oksidasi dan degradasinya menjadi enam asetil-KoA. Hasil keseluruhan adalah konversi linoleat menjadi sembilan mol asetil-KoA. Sebagai contoh oksidasi asam lemak tak jenuh tunggal oleoyl-CoA ( $\Delta^9$ ), sebagai berikut.



Oksidasi membutuhkan enzim tambahan, enoyl-CoA isomerase, untuk mereposisi ikatan rangkap, mengubah isomer cis menjadi isomer trans, zat antara normal dalam oksidasi. Selanjutnya contoh oksidasi asam lemak tak jenuh ganda asam linoleat, linoleoyl-CoA ( $\Delta^9,12$ ), sebagai berikut.

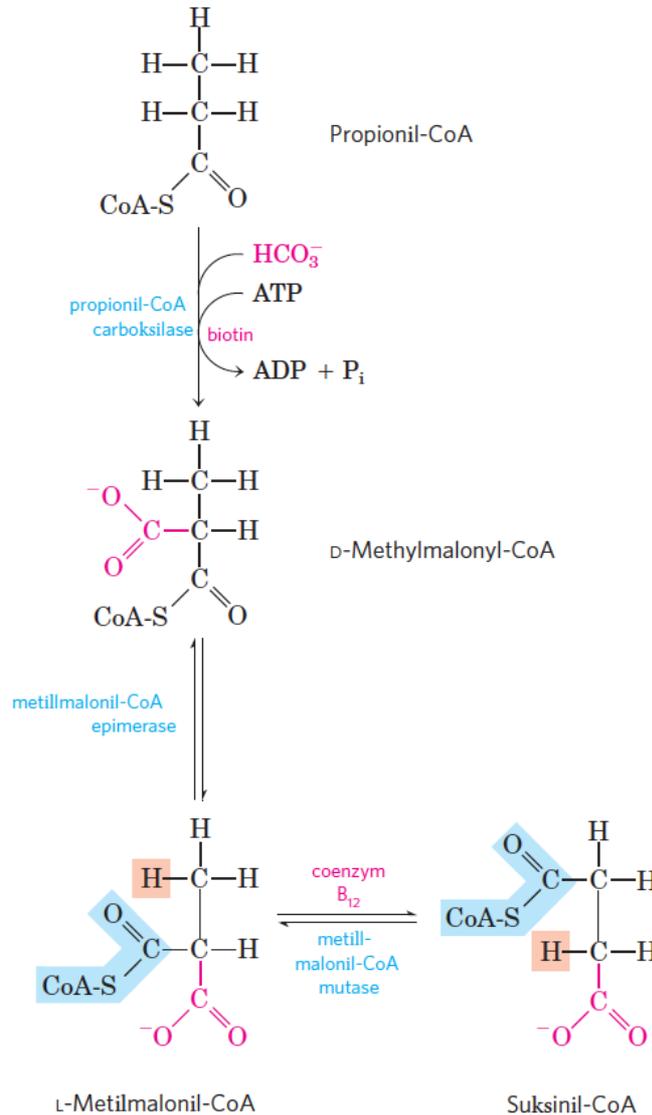


Oksidasi membutuhkan enzim tambahan kedua selain enoyl-CoA isomerase: 2,4-dienoyl-CoA reduktase yang bergantung pada NADPH. Kerja gabungan kedua enzim ini mengubah zat antara  $\text{trans-}\Delta^2, \text{cis-}\Delta^4$ -dienoyl-CoA menjadi substrat  $\text{trans-}\Delta^2$ -enoyl-CoA yang diperlukan untuk oksidasi.

#### D. Oksidasi Asam Lemak Berkarbon Ganjil

Meskipun sebagian besar lipid alami mengandung asam lemak dengan jumlah atom karbon genap, asam lemak dengan jumlah karbon ganjil umum ditemukan pada lipid banyak tumbuhan dan beberapa organisme laut. Sapi dan hewan ruminansia lainnya membentuk sejumlah besar propionat tiga karbon ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-COO}_2$ ) selama fermentasi karbohidrat dalam rumen. Propionat diserap ke dalam darah dan dioksidasi oleh hati dan jaringan lain. Asam lemak bilangan ganjil rantai panjang dioksidasi dalam jalur yang sama dengan asam bilangan genap, dimulai dari ujung karboksil rantai. Namun, substrat untuk lintasan terakhir melalui urutan  $\beta$ -oksidasi adalah lemak-asil-KoA dengan asam lemak lima karbon. Ketika ini dioksidasi dan dibelah, produknya adalah asetil-KoA dan propionil-KoA. Tentu saja, asetil-KoA dapat dioksidasi dalam siklus asam sitrat, tetapi propionil-KoA memasuki jalur berbeda yang memiliki tiga enzim.

Propionil-KoA pertama kali dikarboksilasi untuk membentuk stereoisomer D dari metilmalonil-KoA oleh propionil-KoA karboksilase, yang mengandung kofaktor biotin. Dalam reaksi enzimatik ini, seperti pada reaksi piruvat karboksilase,  $\text{CO}_2$  (atau ion terhidrasinya,  $\text{HCO}_3^-$ ) diaktifkan dengan menempel pada biotin sebelum ditransfer ke substrat, dalam hal ini bagian propionat. Pembentukan intermediet karboksibiotin membutuhkan energi, yang disediakan oleh ATP. D-metilmalonil-KoA yang terbentuk secara enzimatik di-epimerisasi ke stereoisomer L-nya oleh metilmalonil-KoA epimerase. L-metilmalonil-KoA kemudian mengalami penataan ulang intramolekul untuk membentuk suksinil-KoA, yang dapat memasuki siklus asam sitrat. Penataan ulang ini dikatalisis oleh metil-malonil-KoA mutase, yang membutuhkan sebagai koenzim *5'-deoxyadenosylcobalamin*, atau koenzim B12, yang berasal dari vitamin B12 (cobalamin).



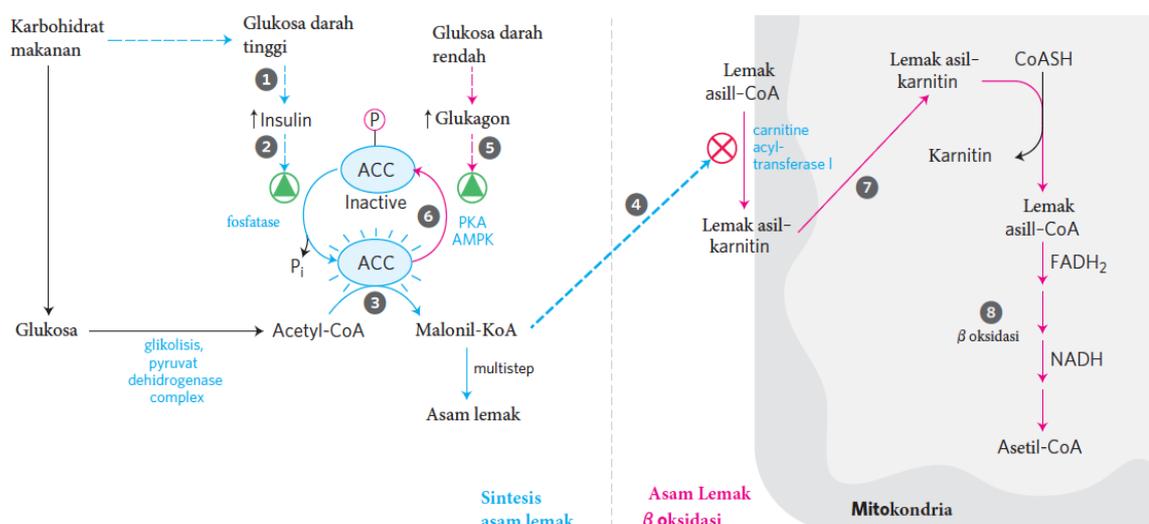
Oksidasi propionil-KoA yang dihasilkan oleh oksidasi asam lemak bilangan ganjil. Urutannya melibatkan karboksilasi propionil-KoA menjadi D-metilmalonyl-KoA dan konversi yang terakhir menjadi suksinil-KoA.

### E. Regulasi Oksidasi Asam Lemak

Oksidasi asam lemak diatur sedemikian rupa sehingga terjadi hanya ketika kebutuhan energi membutuhkannya. Di hati, asil-KoA lemak yang terbentuk di sitosol memiliki dua jalur utama yang terbuka untuk itu: (1) oksidasi oleh enzim di mitokondria atau (2) konversi menjadi triasilgliserol dan fosfolipid oleh enzim di sitosol. Jalur yang diambil tergantung pada kecepatan transfer asil-KoA lemak rantai panjang ke dalam mitokondria. Proses tiga langkah (shuttle karnitin) di mana gugus asil lemak dibawa dari asil lemak-CoA sitosol ke dalam matriks mitokondria adalah

pembatas kecepatan untuk oksidasi asam lemak dan merupakan titik regulasi yang penting. Setelah gugus asil lemak memasuki mitokondria, mereka berkomitmen untuk oksidasi menjadi asetil-KoA. Malonil-KoA, zat antara pertama dalam biosintesis sitosol asam lemak rantai panjang dari asetil-KoA, meningkat konsentrasinya bila hewan mendapat suplai karbohidrat yang baik; kelebihan glukosa yang tidak dapat dioksidasi atau disimpan sebagai glikogen diubah dalam sitosol menjadi asam lemak untuk disimpan sebagai triasilgliserol. Penghambatan karnitin asiltransferase I oleh malonil-KoA, memastikan bahwa oksidasi asam lemak dihambat setiap kali hati disuplai dengan glukosa sebagai bahan bakar dan secara aktif membuat triasilgliserol dari kelebihan glukosa.

Dua dari enzim  $\beta$  oksidasi juga diatur oleh metabolit yang menandakan kecukupan energi. Ketika rasio  $[NADH]/[NAD^+]$  tinggi,  $\beta$ -hidroksiasil KoA dehidrogenase dihambat; selain itu, konsentrasi tinggi asetil-KoA menghambat tiolase. Sudah dijelaskan bahwa selama periode kontraksi otot yang kuat atau selama puasa, penurunan  $[ATP]$  dan peningkatan  $[AMP]$  mengaktifkan AMPK protein kinase oleh AMP. AMPK memfosforilasi beberapa enzim target, termasuk asetil-KoA karboksilase, yang mengkatalisis sintesis malonil-KoA. Fosforilasi ini membuat penghambatan asetil-KoA karboksilase menurunkan konsentrasi malonil-KoA, menghilangkan penghambatan transportasi asil-karnitin lemak ke mitokondria dan memungkinkan oksidasi untuk mengisi kembali pasokan ATP.



Gambar 58 Regulasi terkoordinasi dari sintesis dan degradasi asam lemak (Sumber: Nelson & Cox, 2013)

Ketika makanan menyediakan sumber karbohidrat siap pakai sebagai bahan bakar, oksidasi asam lemak tidak diperlukan dan oleh karena itu diatur ke bawah. Dua enzim adalah kunci untuk koordinasi metabolisme asam lemak: asetil-KoA karboksilase (ACC), enzim pertama dalam sintesis asam lemak, dan karnitin asiltransferase I, yang membatasi pengangkutan asam lemak ke dalam matriks mitokondria untuk  $\beta$  oksidasi. Mengonsumsi makanan tinggi karbohidrat meningkatkan kadar glukosa darah dan dengan demikian: 1) memicu pelepasan insulin. 2) Protein Insulin fosfatase mendefosforilasi ACC, mengaktifkannya. 3) ACC mengkatalisis pembentukan malonil-KoA (perantara pertama sintesis asam lemak), dan 4) malonil-KoA menghambat karnitin asiltransferase I, sehingga mencegah masuknya asam lemak ke dalam matriks mitokondria. Ketika kadar glukosa darah turun di antara waktu makan, pelepasan 5) glukagon mengaktifkan protein kinase (PKA) yang bergantung pada cAMP, yang 6) memfosforilasi dan menonaktifkan ACC. Konsentrasi malonil-KoA turun, penghambatan masuknya asam lemak ke mitokondria dihilangkan, dan 7) asam lemak masuk ke matriks mitokondria dan 8) menjadi bahan bakar utama. Karena glukagon juga memicu mobilisasi asam lemak di jaringan adiposa, suplai asam lemak mulai masuk ke dalam darah.

#### **F. Oksidasi Dalam Peroksisom**

Oksidasi asam lemak juga terjadi di dalam peroksisom. Pada hewan,  $\beta$ -oksidasi peroksisomal memperpendek asam lemak rantai sangat panjang (22 atau lebih atom karbon) tanpa sintesis ATP, menghasilkan asam lemak rantai menengah. Membran peroksisomal memiliki aktivitas asil-KoA sintetase yang spesifik untuk asam lemak rantai sangat panjang. Mitokondria rupanya tidak dapat mengaktifkan asam lemak rantai sangat panjang seperti asam tetracosanoic (24:0) dan hexacosanoic (26:0). Peroksisomal karnitin asiltransferase mengkatalisis transfer molekul-molekul ke dalam peroksisom, di mana mereka dioksidasi untuk membentuk molekul asetil-KoA dan asil-CoA rantai menengah yang selanjutnya terdegradasi melalui  $\beta$ -oksidasi dalam mitokondria.

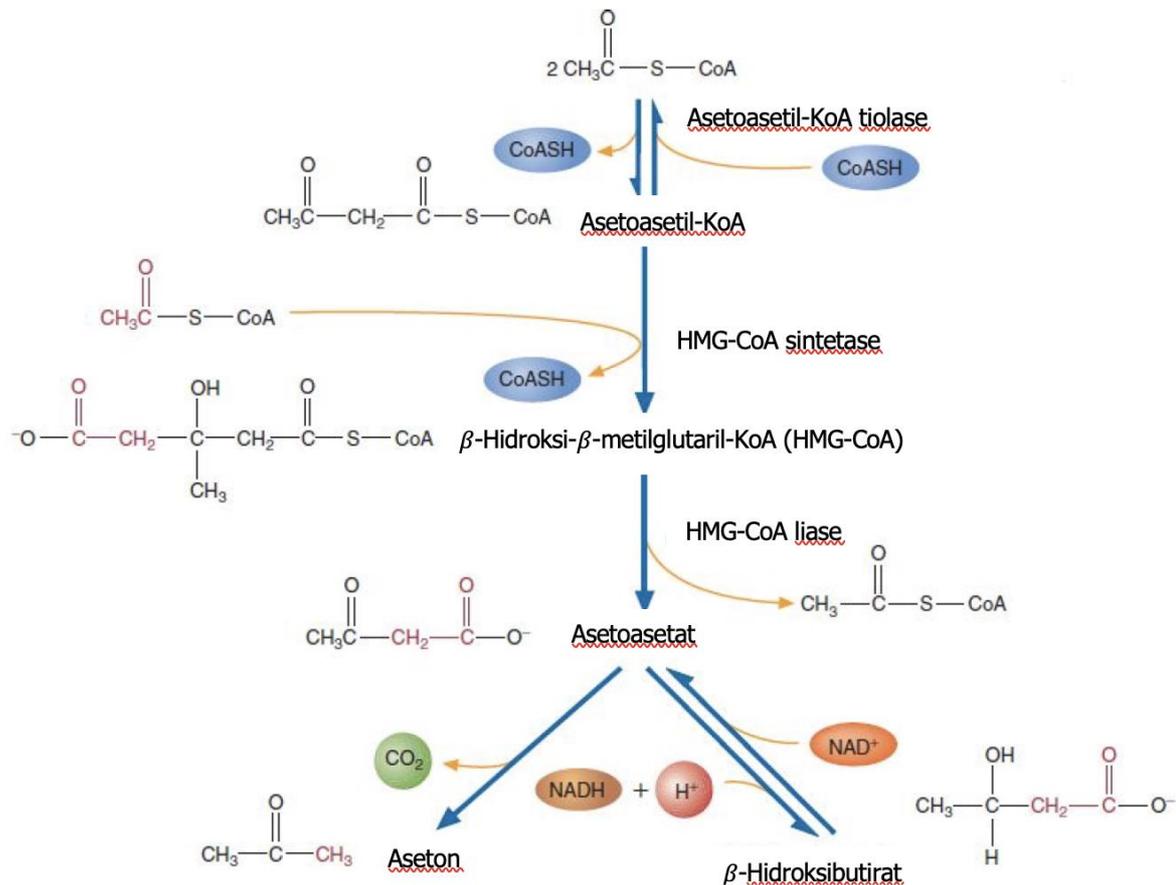
Meskipun reaksi  $\beta$ -oksidasi peroksisomal mirip dengan yang terjadi di mitokondria, ada beberapa perbedaan penting. Pertama, reaksi awal dalam jalur peroksisomal dikatalisis oleh asil-CoA oksidase. Koenzim tereduksi FADH<sub>2</sub> kemudian menyumbangkan elektronnya langsung ke O<sub>2</sub>, bukan UQ. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> yang dihasilkan ketika FADH<sub>2</sub> dioksidasi diubah menjadi H<sub>2</sub>O oleh katalase. Kedua, dua reaksi berikutnya dalam  $\beta$ -oksidasi peroksisomal dikatalisis oleh dua aktivitas enzim (enoyl-CoA hidrase dan 3-hidroksiasil KoA dehidrogenase) ditemukan pada molekul protein yang sama. Terakhir, enzim terakhir dalam jalur tersebut ( $\beta$ -ketoacyl-CoA tiolase) dan versi mitokondrianya memiliki spesifisitas substrat yang berbeda.

### G. Badan Keton

Sebagian besar asetil-KoA yang dihasilkan selama oksidasi asam lemak digunakan oleh siklus asam sitrat atau dalam sintesis isoprenoid. Dalam kondisi normal, metabolisme asam lemak diatur dengan sangat hati-hati sehingga hanya sejumlah kecil asetil-KoA yang diproduksi. Pada Proses yang disebut ketogenesis, kelebihan molekul asetil-KoA diubah menjadi asetoasetat,  $\beta$ -hidroksibutirat, dan aseton. Bersama-sama, molekul-molekul ini disebut badan keton.

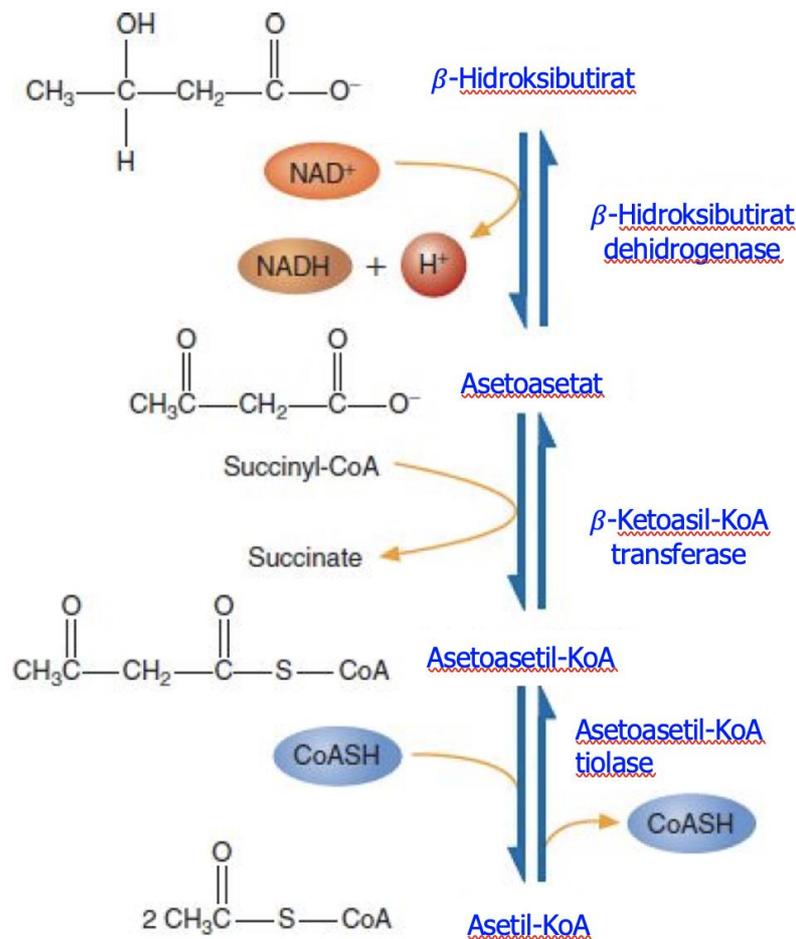
Badan keton terbentuk di dalam matriks mitokondria hati. Prosesnya dimulai ketika dua asetil-KoA berkondensasi membentuk asetoasetil-KoA. Asetoasetil-KoA kemudian mengembun dengan asetil-KoA lain untuk membentuk  $\beta$ -hidroksi- $\beta$ -metilglutaril-KoA (HMG-CoA). Pada reaksi selanjutnya, HMG-CoA dipecah menjadi asetoasetat dan asetil-KoA. Asetoasetat kemudian direduksi menjadi  $\beta$ -hidroksibutirat. Aseton dibentuk oleh dekarboksilasi spontan asetoasetat ketika konsentrasi molekul yang terakhir tinggi. Kondisi ini, disebut sebagai ketosis, terjadi selama kelaparan dan diabetes yang tidak terkontrol. Karena dua badan keton mengandung gugus karboksilat, kelebihan badan keton dalam tubuh juga disebut sebagai ketoasidosis. Baik dalam kelaparan maupun diabetes, ada ketergantungan yang besar pada simpanan lemak dan  $\beta$ -oksidasi asam lemak untuk memasok energi. Pada orang sehat, aseton dibentuk dalam jumlah yang sangat kecil dari asetoasetat, yang mudah didekarboksilasi, baik secara spontan atau dengan aksi asetoasetat

dekarboksilase. Jika individu dengan diabetes yang tidak diobati menghasilkan sejumlah besar asetoasetat, darah mereka mengandung sejumlah besar aseton, yang beracun. Aseton mudah menguap dan menimbulkan bau khas pada napas, yang terkadang berguna dalam mendiagnosis diabetes.



Gambar 59 Pembentukan Badan Keton  
(Sumber: McKee, 2019)

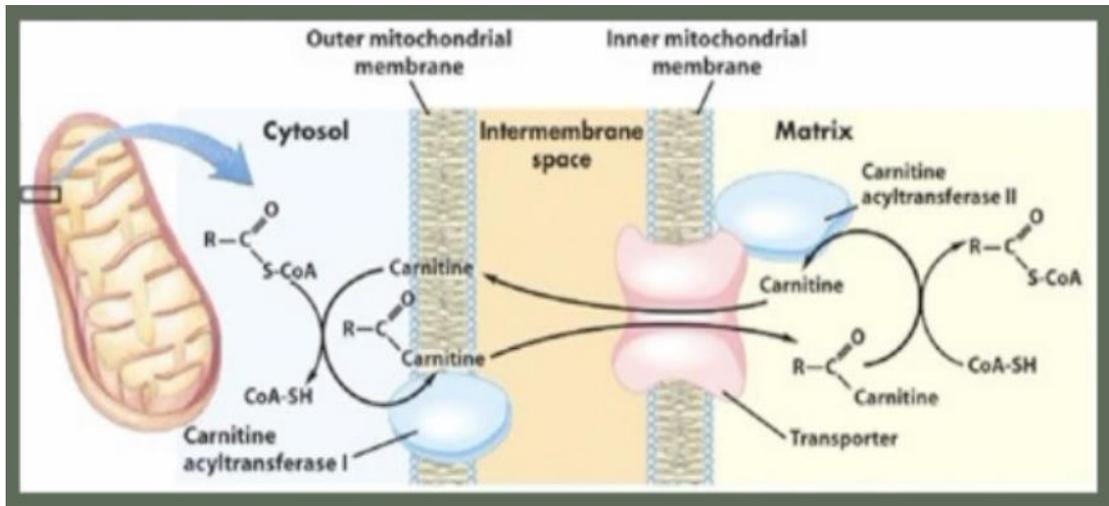
Badan keton (asetoasetat,  $\beta$ -hidroksibutirat, dan aseton) diproduksi di dalam mitokondria hati ketika asetil-KoA berlebih tersedia. Dalam keadaan normal, hanya sejumlah kecil badan keton yang diproduksi.



Gambar 60 Konversi Badan Keton Menjadi Asetil-KoA  
(Sumber: McKee, 2019)

Beberapa organ (misalnya, jantung dan otot rangka) dapat menggunakan badan keton ( $\beta$ -hidroksibutirat dan asetoasetat) sebagai sumber energi dalam kondisi normal. Namun, selama kelaparan, badan keton menjadi sumber bahan bakar penting bagi otak. Karena hati tidak memiliki  $\beta$ -asamketo-CoA transferase, hati tidak dapat menggunakan badan keton sebagai sumber energi, reaksi-reaksi ini reversibel. Hasil energi dari katabolisme  $\beta$ -hidroksibutirat, 21,5 ATP, dihitung sebagai berikut. Dua produk asetil KoA menghasilkan 20 ATP dalam siklus asam sitrat, transpor elektron, dan fosforilasi oksidatif. NADH tambahan, yang dihasilkan oleh oksidasi  $\beta$ -hidroksibutirat untuk membentuk asetoasetat, menghasilkan 2,5 ATP. Karena aktivasi asetoasetat oleh suksinil KoA, satu ekuivalen ATP dikurangi dari jumlah 22,5 ATP sehingga menghasilkan 21,5 ATP.

Adapun contoh proyek pada materi Katabolisme Asam Lemak dapat melihat pada link video berikut ini:



Gambar 61 Katabolisme Asam Lemak  
Sumber: Sukaryawan & Sari, 2021

Berdasarkan materi dan video pembelajaran pada pokok bahasan Katabolisme Asam Lemak yang telah disajikan, kemudian amatilah bahan pangan yang banyak mengandung asam lemak (atau lipid) disekeliling saudara. Dokumentasikan sumber-sumber asam lemak tersebut disekitar lingkungan saudara.

## 2. PENCETUSAN IDE

Pahamilah orientasi di atas yang telah disajikan, berdasarkan pengamatan saudara diskusikan dengan kelompok saudara hal-hal berikut ini: Setelah saudara cermati sumber-sumber asam lemak di atas bagaimana kandungan asam lemak pada bahan pangan tersebut? bagaimana organisme hidup melakukan proses pencernaan lipid? Untuk kepentingan apa mahluk hidup membutuhkan asam lemak?

## 3. PENSTRUKTURAN IDE

Hasil pencetusan ide bersama dengan kelompok saudara rancanglah proyek tentang Katabolisme Asam Lemak yang terjadi pada mahluk hidup. Bahaslah naskah rancangan tersebut tulislah/gambarkan/skenariokan video tentang proses

Katabolisme Asam Lemak yang terjadi? Bandingkan energi yang dihasilkan dengan katabolisme glukosa?

#### **4. APLIKASI**

Berdasarkan rancangan yang di buat bersama kelompok saudara kerjakan proyek yang sudah saudara tetapkan. Dokumentasikan dengan membuat video dari perencanaan hingga hasil. Proyek dilakukan di luar jam kuliah, sesuai operasional prosedur Program Studi Pendidikan Kimia FKIP Unsri. Kerjakanlah proyek tersebut semenarik mungkin. Lakukanlah kolaborasi bersama teman-teman saudara dalam menyelesaikan proyek tersebut. Kemudian setelah selesai pelaksanaan proyek tersebut, bahaslah hal-hal berikut ini.

- a. Untuk apa mahluk hidup melakukan katabolisme asam lemak?
- b. Kapan katabolisme asam lemak terjadi pada mahluk hidup?
- c. Apa yang terjadi jika seseorang diet dengan bahan yang mengandung asam lemak?
- d. Bagaimana pengaturan katabolisme asam lemak pada mahluk hidup?
- e. Apa yang terjadi pada mahluk hidup, jika ada kelainan dalam mekanisme katabolisme asam lemak?

#### **5. REFLEKSI**

Selanjutnya hasil elaborasi dengan dosen, saat proses pembelajaran jika ada perbaikan ditindaklanjuti dengan perbaikan, kemudian dituangkan dalam "Laporan 4 katabolisme asam lemak". Laporan tersebut di buat sesuai dengan format Lembar Kerja Mahasiswa yang telah di sediakan, kemudian di submit ke <https://elearning.unsri.ac.id>. Laporan 4 katabolisme asam lemak minimal memuat hal-hal sebagai berikut yaitu: orientasi, pencetusan ide, penstrukturan ide, aplikasi, refleksi, dan daftar pustaka.

## Latihan Soal

- a. Tuliskan dan jelaskan hal berikut.
  - a. Reaksi oksidasi lengkap 1mol asam palmitat dan energi yang dihasilkannya.
  - b. Reaksi oksidasi lengkap 1mol asam oleat dan energi yang dihasilkannya.
  - c. Reaksi oksidasi lengkap 1mol asam linoleat dan energi yang dihasilkannya.
  - d. Regulasi oksidasi asam lemak.
- b.  $\beta$ -Oksidasi Asam Lemak Rantai Ganjil. Apa produk langsung dari oksidasi asam lemak rantai lurus jenuh dari 17 karbon?
- c. Zat antara dalam Oksidasi Asam Oleat. Bagaimana struktur gugus asil lemak yang teroksidasi sebagian yang terbentuk ketika asam oleat, 18:1( $\Delta^9$ ), telah mengalami tiga siklus  $\beta$ -oksidasi? Apa dua langkah selanjutnya dalam oksidasi lanjutan zat antara ini?
- d. Asam Lemak Sebagai Sumber Air. Bertentangan dengan legenda, unta tidak menyimpan air di punuknya, yang sebenarnya terdiri dari timbunan lemak yang besar. Bagaimana timbunan lemak ini dapat berfungsi sebagai sumber air? Hitung jumlah air (dalam liter) yang dapat dihasilkan unta dari 1,0 kg lemak. Asumsikan secara sederhana bahwa lemak seluruhnya terdiri dari tripalmitoilgliserol.
- e. Metabolisme Asam Fitinat. Ketika asam fitinat berlabel seragam dengan  $^{14}\text{C}$  diumpankan ke tikus, radioaktivitas dapat dideteksi dalam malat, zat antara siklus asam sitrat, dalam beberapa menit. Gambarkan jalur metabolisme yang dapat menjelaskan hal ini. Manakah dari atom karbon dalam malat yang mengandung label  $^{14}\text{C}$ ?
- f. Nasib Propionat Berlabel. Jika  $[3\text{-}^{14}\text{C}]$  propionat ( $^{14}\text{C}$  dalam gugus metil) ditambahkan ke dalam homogenat hati, oksaloasetat berlabel  $^{14}\text{C}$  akan diproduksi dengan cepat. Gambarlah diagram alir untuk jalur transformasi propionat menjadi oksaloasetat, dan tunjukkan lokasi  $^{14}\text{C}$  dalam oksaloasetat.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Media, A.M. 2020. Lipid Metabolism Overview, Animation <https://youtu.be/ppqpUVaasNc>. Diakses pada tanggal 5 Maret Juli 2022.
2. McKEE,T., McKEE, J., 2019. *Biochemistry The Molecular Basis of life seventh edition*. New York: Oxford University Press.
3. Murray, R.K., Bender, D.A., Bottham, K.M., Kennelly, P.J., Rodwell, V.W., Weil, P.A. 2009. *Harper's Illustrated Biochemistry Twenty-Eighth Edition*. New York: McGraw-Hill Companies
4. Nelson, D.L., Cox, M.M. 2013. *Lehninger Principles of Biochemistry sixth edition*. New York: W.H. Freeman and Company.
5. Sukaryawan, M., Sari, D.K. 2022. *Video Pembelajaran Biokimia 2*. Indralaya: Prodi Pendidikan Kimia FKIP Unsri.
6. Sukaryawan, M., Sari, D.K. 2020. Lembar Kerja Mahasiswa Biokimia 2. Indralaya: Prodi Pendidikan Kimia FKIP Unsri.
7. Thenawidjaja, M. 1990. *Dasar-dasar Biokimia*. Jakarta: Erlangga
8. Wirahadikusumah, M. 1985. *Protein, Enzim dan Asam Nukleat*. Bandung: ITB
9. Won Chan Kim. *Principles of Biochemistry*. <https://www.kaznaru.edu.kz> . diakses pada tanggal 25 september 2020.

## BAB 16 KATABOLISME ASAM AMINO

### 1. ORIENTASI

Capaian Pembelajaran Mata Kuliah yang direncanakan adalah mahasiswa mampu bertanggungjawab atas pekerjaan di bidang keahliannya secara mandiri (CPMK-1), sedangkan kemampuan akhir pada pokok bahasan ini adalah mahasiswa mampu menunjukkan sikap tanggungjawab untuk memahami katabolisme asam amino (Sub-CPMK1). Pengalaman belajar yang diperoleh mahasiswa merencanakan, melaksanakan dan melaporkan proyek, presentasi tugas kelompok, mengerjakan lembar kerja mahasiswa, membuat dan mensubmit Laporan di <https://elearning.unsri.ac.id>

### A. KATABOLISME ASAM AMINO

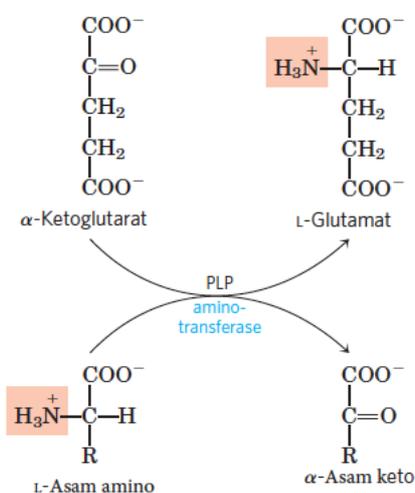
Pada hewan, asam amino mengalami degradasi oksidatif dalam tiga keadaan metabolik yang berbeda:

1. Selama sintesis normal degradasi protein seluler beberapa asam amino yang dilepaskan dari pemecahan protein, tidak diperlukan untuk sintesis protein baru mengalami degradasi oksidatif.
2. Ketika diet kaya protein dan asam amino yang dicerna melebihi kebutuhan tubuh untuk sintesis protein, kelebihan dikatabolisme; asam amino tidak dapat disimpan.
3. Selama kelaparan atau pada diabetes mellitus yang tidak terkontrol, ketika karbohidrat tidak tersedia atau tidak digunakan dengan benar, protein seluler digunakan sebagai bahan bakar.

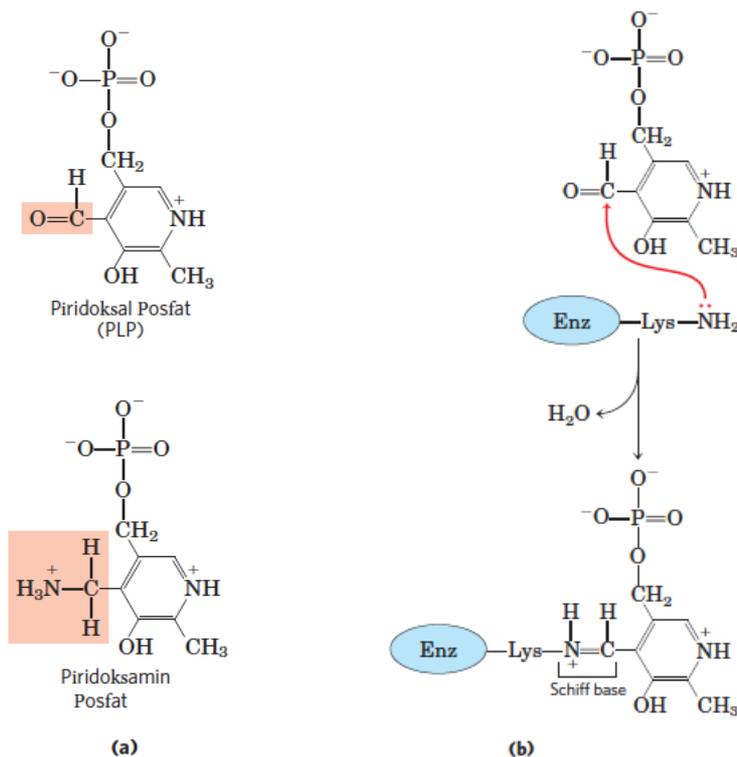
Katabolisme asam amino biasanya dimulai dengan pemutusan gugus amino. Gugus amino kemudian dapat dibuang dalam sintesis urea. Kerangka karbon yang dihasilkan kemudian didegradasi untuk membentuk satu atau lebih dari tujuh produk metabolisme yang mungkin: asetil-KoA, asetoasetil-KoA, piruvat,  $\alpha$ -ketoglutarat,

suksinil-KoA, fumarat, atau oksaloasetat. Tergantung pada kebutuhan metabolisme hewan saat ini, molekul-molekul ini digunakan untuk mensintesis asam lemak atau glukosa atau untuk menghasilkan energi. Asam amino yang terdegradasi menjadi asetil-KoA atau asetoasetil-KoA disebut ketogenik karena dapat diubah menjadi asam lemak atau badan keton. Kerangka karbon dari asam amino glukogenik, yang didegradasi menjadi piruvat atau zat antara siklus asam sitrat, kemudian dapat digunakan dalam glukoneogenesis. Sebagian besar asam amino bersifat glukogenik.

Pemutusan gugus  $\alpha$ -amino dari asam  $\alpha$ -amino melibatkan dua jenis reaksi biokimia: transaminasi dan deaminasi oksidatif. Karena reaksi ini reversibel, gugus amino dengan mudah digeser dari asam amino yang melimpah dan digunakan untuk mensintesis asam amino yang langka. Langkah pertama dalam katabolisme sebagian besar asam L-amino, setelah mencapai hati, adalah penghilangan gugus  $\alpha$ -amino, yang dipromosikan oleh enzim yang disebut amino-transferase atau transaminase. Dalam reaksi transaminasi ini, gugus  $\alpha$ -amino ditransfer ke atom  $\alpha$ -karbon dari  $\alpha$ -ketoglutarat, meninggalkan analog asam  $\alpha$ -keto yang sesuai dari asam amino. Tidak ada deaminasi bersih (kehilangan gugus amino) dalam reaksi ini, karena  $\alpha$ -ketoglutarat menjadi aminasi saat asam  $\alpha$ -amino mengalami deaminasi. Efek dari reaksi transaminasi adalah untuk mengumpulkan gugus amino dari berbagai asam amino dalam bentuk L-glutamat. Glutamat kemudian berfungsi sebagai donor gugus amino untuk jalur biosintetik atau untuk jalur ekskresi yang mengarah pada eliminasi produk limbah nitrogen.



Transaminasi yang dikatalisis oleh enzim. Dalam banyak reaksi aminotransferase,  $\alpha$ -Ketoglutarat adalah akseptor gugus amino. Semua aminotransferase memiliki gugus prostetik yang sama dan mekanisme reaksi yang sama. Gugus prostetiknya adalah piridoksal posfat (PLP), bentuk koenzim dari piridoksin, atau vitamin B6. Piridoksal fosfat, sebagai koenzim dalam reaksi glikogen fosforilase, tetapi perannya dalam reaksi itu tidak mewakili fungsi koenzim yang biasa. Peran utamanya dalam sel adalah dalam metabolisme molekul dengan gugus amino. Piridoksal fosfat berfungsi sebagai pembawa perantara gugus amino di tempat aktif amino-transferase. Piridoksal fosfat mengalami transformasi reversibel antara bentuk aldehidnya, piridoksal fosfat, yang dapat menerima gugus amino, dan bentuk aminanya, piridoksin fosfat, yang dapat menyumbangkan gugus aminonya ke asam  $\alpha$ -keto. Pyridoxal phosphate umumnya terikat secara kovalen pada sisi aktif enzim melalui ikatan aldimin (basa Schiff) dengan gugus  $\alpha$ -amino dari residu Lys.



Piridoksal posfat, gugus prostetik dari aminotransferase. (a) Piridoksal posfat (PLP) dan bentuk aminanya piridoksamin posfat, adalah koenzim aminotransferase yang terikat erat. (b) Piridoksal fosfat terikat pada enzim melalui interaksi nonkovalen dan ikatan basa Schiff (aldimina) dengan residu Lys pada sisi aktif. Piridoksal fosfat berpartisipasi dalam berbagai reaksi pada karbon  $\alpha$ ,  $\beta$ , dan  $\gamma$  (C-2 hingga C-4) asam

amino. Reaksi pada karbon meliputi rasemisasi (saling mengubah asam amino L dan D) dan dekarboksilasi, serta transaminasi. Piridoksal fosfat memainkan peran kimia yang sama dalam setiap reaksi ini. Ikatan pada karbon substrat terputus, menghilangkan baik proton atau gugus karboksil. Pasangan elektron yang tertinggal pada karbon akan membentuk karbanion yang sangat tidak stabil, tetapi piridoksal fosfat memberikan stabilisasi resonansi zat antara ini. Struktur PLP yang sangat terkonjugasi (penyerap elektron) memungkinkan delokalisasi muatan negatif.

Aminotransferase adalah contoh klasik dari enzim yang mengkatalisis reaksi Ping-Pong bimolekuler, di mana substrat pertama bereaksi dan produk harus meninggalkan sisi aktif sebelum substrat kedua dapat mengikat. Dengan demikian asam amino yang masuk berikatan dengan sisi aktif, menyumbangkan gugus aminonya ke piridoksal fosfat, dan keluar dalam bentuk asam  $\alpha$ -keto. Asam  $\alpha$ -keto yang masuk kemudian mengikat, menerima gugus amino dari piridoksamin posfat, dan keluar dalam bentuk asam amino. Seperti yang telah dijelaskan bahwa gugus amino dari banyak asam  $\alpha$ -amino dikumpulkan di hati dalam bentuk gugus amino molekul L-glutamat. Gugus amino ini selanjutnya harus dikeluarkan dari glutamat untuk mempersiapkannya untuk ekskresi. Dalam hepatosit, glutamat diangkut dari sitosol ke mitokondria, di mana glutamat mengalami deaminasi oksidatif yang dikatalisis oleh L-glutamat dehidrogenase.

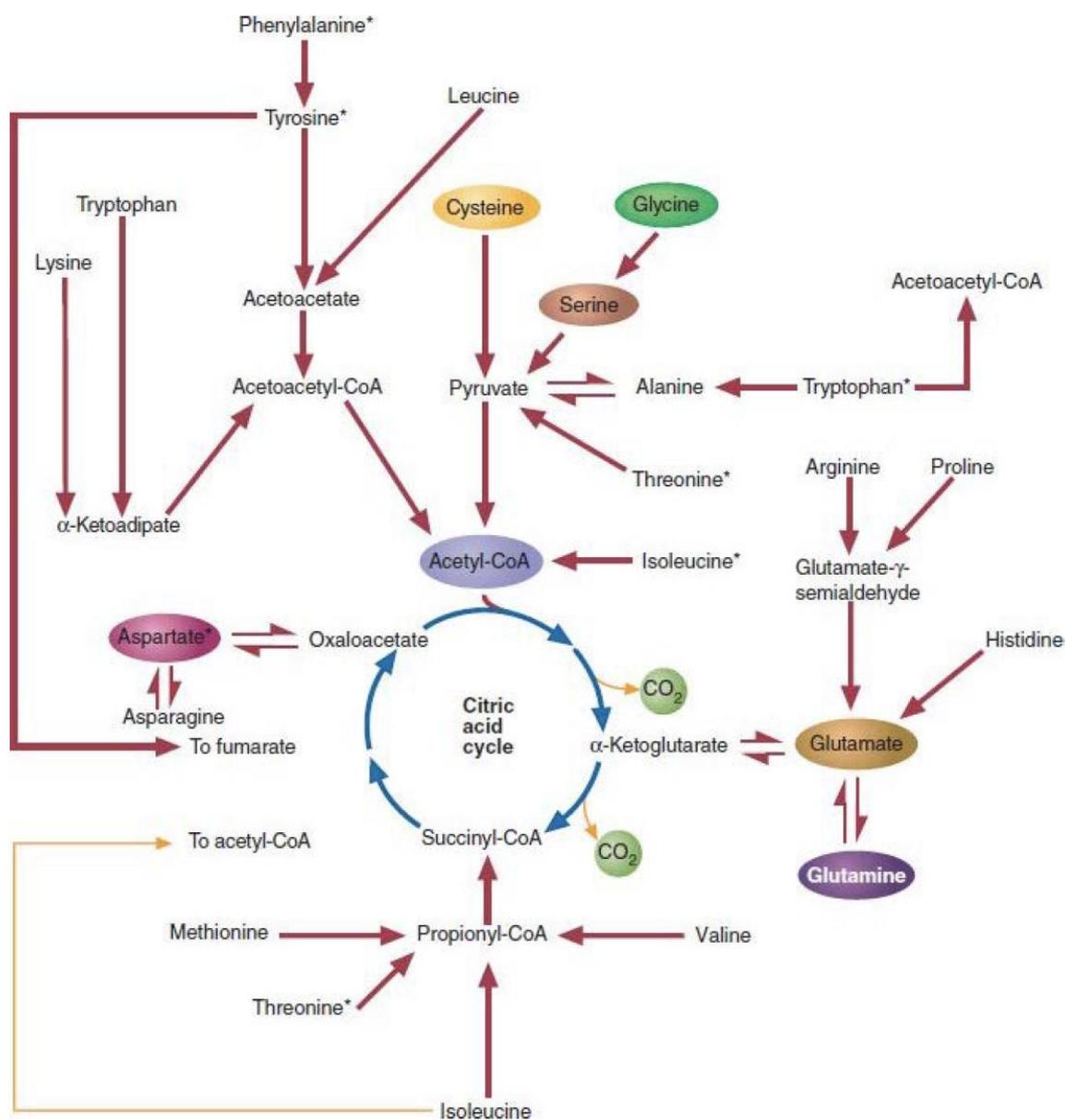
Pada mamalia, enzim dalam matriks mitokondria. Ini adalah satu-satunya enzim yang dapat menggunakan  $\text{NAD}^+$  atau  $\text{NADP}^+$  sebagai akseptor ekuivalen pereduksi. Aksi gabungan dari aminotransferase dan glutamat dehidrogenase disebut sebagai transdeaminasi. Beberapa asam amino melewati jalur transdeaminasi dan mengalami deaminasi oksidatif langsung.  $\alpha$ -ketoglutarat yang terbentuk dari deaminasi glutamat dapat digunakan dalam siklus asam sitrat dan untuk sintesis glukosa. Nasib  $\text{NH}_4^+$  yang dihasilkan oleh salah satu proses deaminasi, pada kebanyakan hewan sebagian besar amonia bebas diubah menjadi senyawa nontoksik sebelum diekspor dari jaringan ekstrahepatik ke dalam darah dan diangkut ke hati atau ginjal. Untuk fungsi transpor ini, glutamat, yang penting untuk metabolisme gugus amino intraselular, digantikan oleh L-glutamin. Amonia bebas yang dihasilkan

dalam jaringan digabungkan dengan glutamat untuk menghasilkan glutamin oleh aksi glutamin sintetase. Glutamin sintetase ditemukan di semua organisme, selalu memainkan peran metabolisme sentral. Dalam mikroorganisme, enzim berfungsi sebagai portal penting untuk masuknya nitrogen tetap ke dalam sistem biologis.

Pada sebagian besar hewan darat, kelebihan glutamin yang dibutuhkan untuk biosintesis diangkut dalam darah ke usus, hati, dan ginjal untuk diproses. Dalam jaringan ini, nitrogen amida dilepaskan sebagai ion amonium di mitokondria, di mana enzim glutaminase mengubah glutamin menjadi glutamat dan  $\text{NH}_4^+$ .  $\text{NH}_4^+$  dari usus dan ginjal diangkut dalam darah ke hati. Di hati, amonia dari semua sumber dibuang melalui sintesis urea. Beberapa glutamat yang dihasilkan dalam reaksi glutaminase dapat diproses lebih lanjut di hati oleh glutamat dehidrogenase, melepaskan lebih banyak amonia dan menghasilkan kerangka karbon untuk bahan bakar metabolisme.

Alanin juga memainkan peran khusus dalam mengangkut gugus amino ke hati dalam bentuk nontoksik, melalui jalur yang disebut siklus glukosa-alanin. Di otot dan jaringan tertentu lainnya yang mendegradasi asam amino untuk bahan bakar, gugus amino dikumpulkan dalam bentuk glutamat melalui transaminasi. Glutamat dapat diubah menjadi glutamin untuk transportasi ke hati, seperti dijelaskan di atas, atau dapat mentransfer gugus  $\alpha$ -aminonya ke piruvat, produk glikolisis otot yang tersedia, oleh aksi alanin aminotransferase. Alanin yang terbentuk masuk ke dalam darah dan berjalan ke hati. Dalam sitosol hepatosit, alanin aminotransferase mentransfer gugus amino dari alanin ke  $\alpha$ -ketoglutarat, membentuk piruvat dan glutamat. Glutamat kemudian dapat memasuki mitokondria, di mana reaksi glutamat dehidrogenase dilepaskan  $\text{NH}_4^+$ , atau dapat menjalani transaminasi dengan oksaloasetat untuk membentuk aspartat, donor nitrogen lain dalam sintesis urea. Penggunaan alanin untuk mengangkut amonia dari otot rangka ke hati adalah contoh lain dari ekonomi intrinsik organisme hidup. Otot rangka yang berkontraksi dengan kuat beroperasi secara anaerobik, menghasilkan piruvat dan laktat dari glikolisis serta amonia dari pemecahan protein. Produk ini harus menemukan jalan mereka ke hati, di mana piruvat dan laktat dimasukkan ke dalam glukosa, yang dikembalikan ke otot, dan amonia diubah menjadi urea untuk ekskresi.

Asam  $\alpha$  amino dapat dikelompokkan ke dalam kelas menurut produk akhirnya: asetil-KoA, asetoasetil-KoA, piruvat, dan beberapa zat antara siklus asam sitrat. Setiap kelompok dibahas secara singkat. Jalur degradasi utama untuk 20 asam  $\alpha$ -amino yang ditemukan dalam protein diuraikan sebagai berikut.

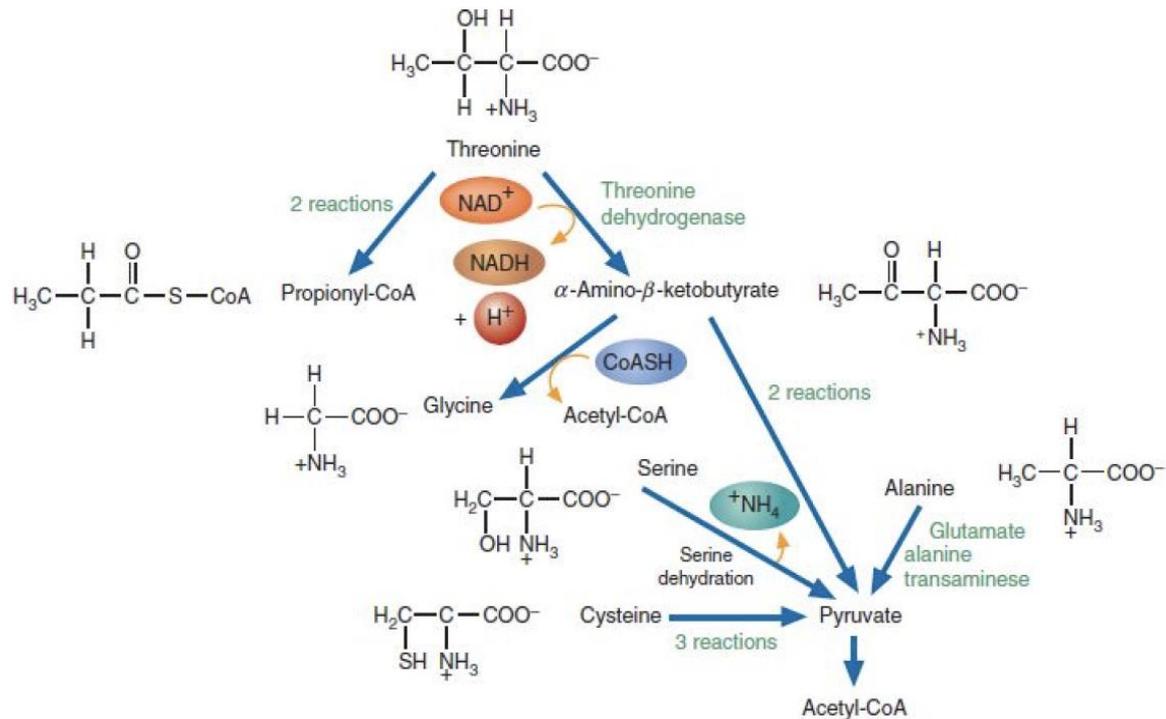


Gambar 62 Degradasi 20 Asam  $\alpha$  Amino.  
(Sumber: McKee, 2019)

Degradasi 20 Asam  $\alpha$  Amino yang ditemukan dalam protein gugus  $\alpha$ -amino dihilangkan pada awal jalur katabolik. Kerangka karbon diubah menjadi zat antara metabolisme umum. Tanda bintang menandai asam amino dengan lebih dari satu jalur degradatif. Perhatikan bahwa beberapa asam amino dapat diklasifikasikan sebagai ketogenik atau glukogenik, tergantung pada jalur katabolik yang digunakan.

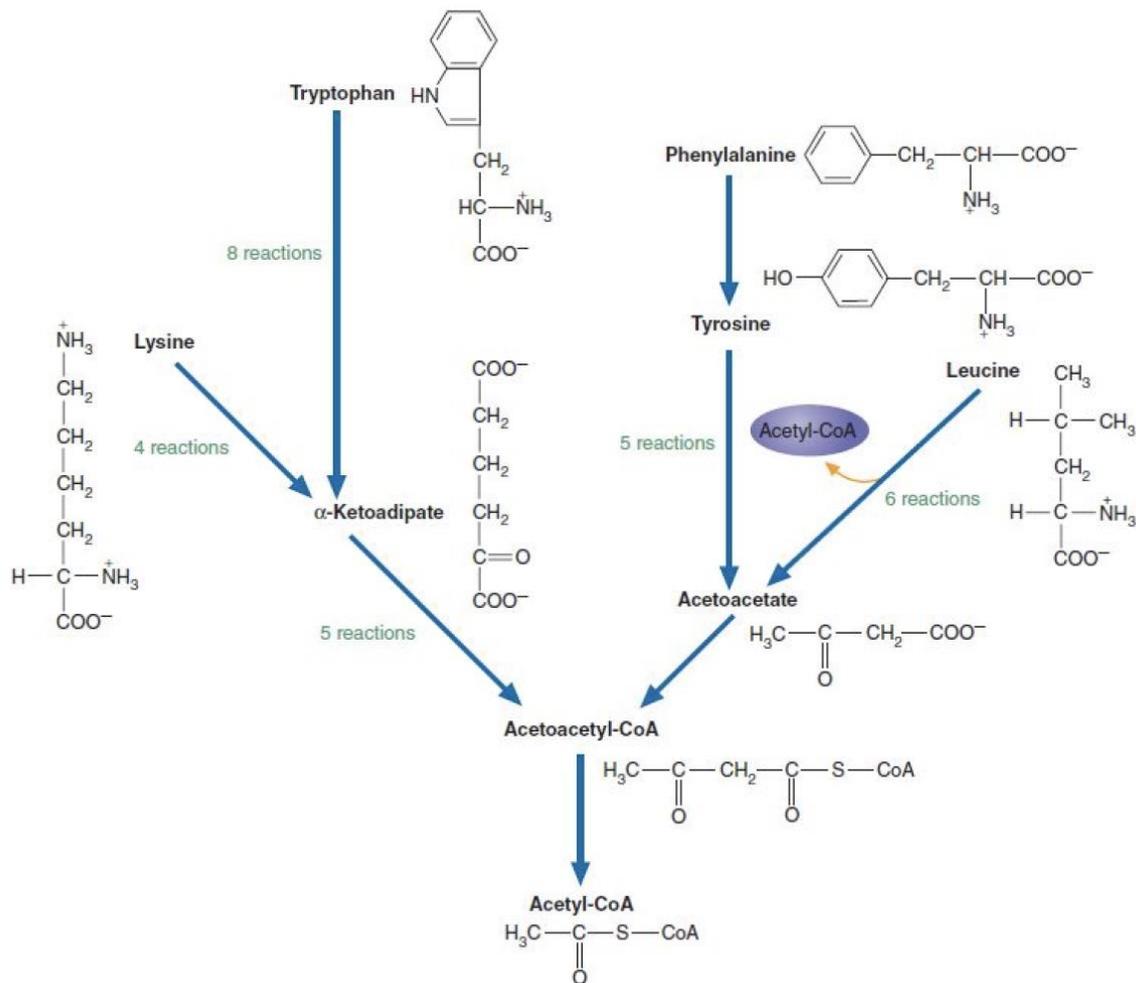
Katabolisme asam  $\alpha$  amino melalui jalur asetil-Koa. Secara keseluruhan, 10 asam  $\alpha$  amino dikatabolisme menghasilkan asetil-KoA. Gugus ini dibagi lebih lanjut menurut apakah piruvat merupakan zat antara dalam pembentukan asetil-KoA. Asam amino yang degradasinya melibatkan piruvat adalah alanin, serin, glisin, sistein, dan treonin. Asam amino ini dapat menjadi ketogenik atau glukogenik, tergantung pada aktivitas relatif piruvat dehidrogenase dan piruvat karboksilase. Tergantung pada kebutuhan metabolisme sel, piruvat dapat diubah menjadi asetil-KoA untuk dioksidasi atau digunakan untuk mensintesis asam lemak, atau dapat diubah menjadi OAA, yang dapat dialihkan ke glukoneogenesis. Lima asam amino lain yang diubah menjadi asetil-KoA melalui jalur yang tidak melibatkan piruvat adalah lisin, triptofan, tirosin, fenilalanin, dan leusin. Jalur katabolik individu untuk molekul-molekul ini adalah sebagai berikut:

1. Alanin, reaksi transaminasi reversibel yang melibatkan alanin dan piruvat merupakan komponen penting dari siklus glukosa-alanin.
2. Serin, seperti yang sudah dijelaskan, serin diubah menjadi piruvat oleh enzim serin dehidratase yang membutuhkan piridoksal fosfat.
3. Glisin, Glisin dapat diubah menjadi serin oleh serin hidrosimetiltransferase. (Gugus hidrosimetil disumbangkan oleh  $N^5, N^{10}$ -metilen THF) Kemudian serin diubah menjadi piruvat, seperti yang dijelaskan sebelumnya. Kebanyakan molekul glisin, bagaimanapun, didegradasi oleh enzim pembelahan glisin menjadi  $CO_2$ ,  $NH_4^+$ , dan  $N^5, N^{10}$ -metilen THF.



Gambar 63 Jalur Katabolik Treonin, Glisin, Serin, Sistein, dan Alanin (Sumber: McKee, 2019)

Piruvat adalah zat antara dalam konversi asam amino ini menjadi asetil-KoA. Treonin dapat didegradasi melalui dua jalur. Dalam satu jalur treonin diubah menjadi piruvat melalui jalur tiga reaksi.  $\alpha$ -amino- $\beta$ -ketobutirat, zat antara dalam jalur ini, juga dapat bereaksi dengan CoASH untuk menghasilkan asetil-KoA dan glisin. Perhatikan bahwa glisin juga didegradasi oleh enzim pembelahan glisin untuk membentuk  $\text{CO}_2$ ,  $\text{NH}_4^+$ , dan  $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -metilen THF dalam reaksi yang memerlukan  $\text{NAD}^+$  (tidak ditampilkan). Pada primata, sebagian besar molekul treonin didegradasi menjadi propionil-KoA, sebuah molekul, yang kemudian diubah menjadi suksinil-KoA antara siklus asam sitrat. Serin diubah menjadi piruvat dengan pelepasan  $\text{NH}_4^+$  oleh serin dehidratase. Jalur utama untuk katabolisme sistein adalah jalur tiga reaksi di mana sistein sulfinat antara teroksidasi mengalami transaminasi dan kemudian desulfurasi untuk menghasilkan piruvat dan bisulfit ( $\text{HSO}_3^-$ ). Reaksi transaminasi mengubah alanin menjadi piruvat.

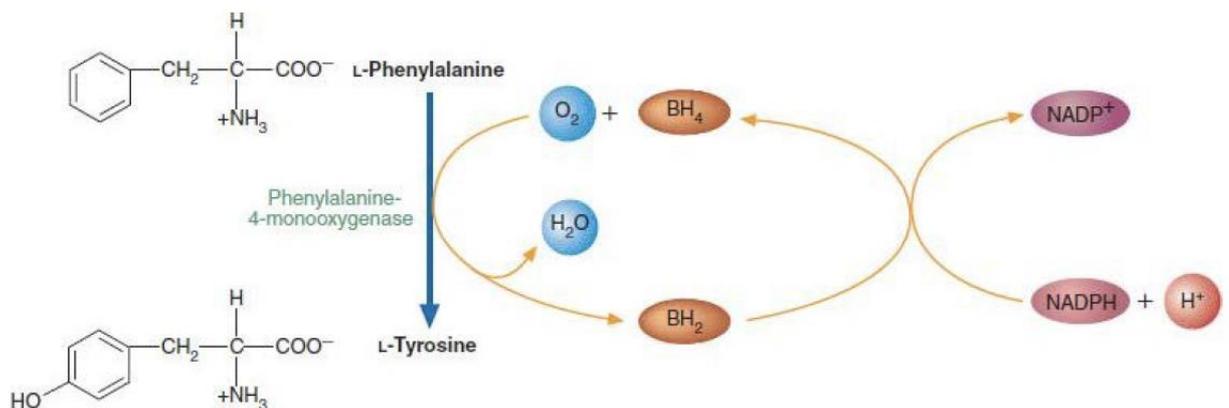


Gambar 64 Jalur Katabolik Lysin, Triptofan, Fenilalanin, Tirosin, dan Leusin.

(Sumber: McKee, 2019)

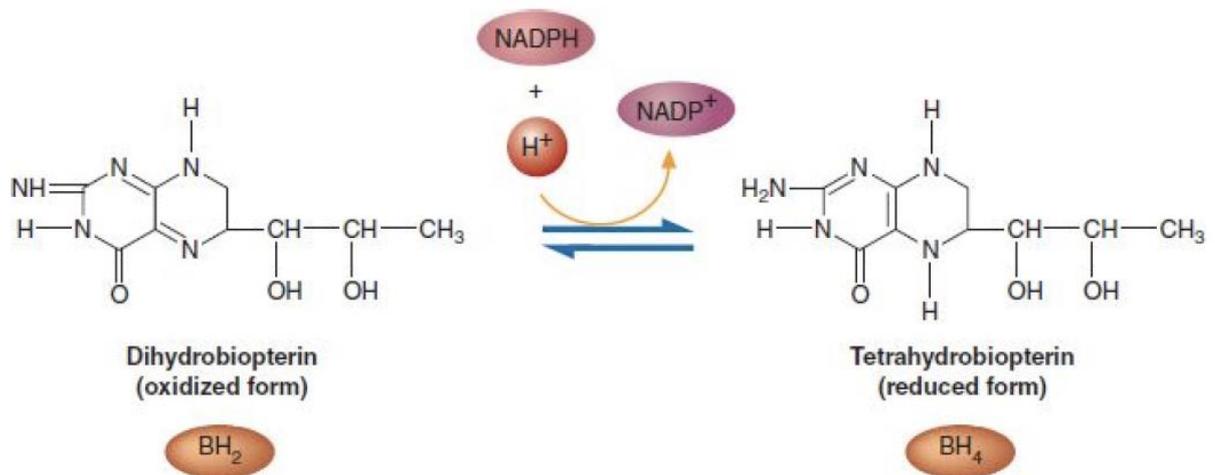
4. Sistein, pada hewan sistein diubah menjadi piruvat melalui beberapa jalur. Pada jalur utama, sistein dioksidasi menjadi sistein sulfinat. Piruvat kemudian diproduksi setelah transaminasi dan reaksi desulfurasi.
5. Treonin, dalam jalur degradatif utama, treonin dioksidasi oleh treonin dehidrogenase untuk membentuk  $\alpha$ -amino- $\beta$ -ketobutirat. Molekul yang terakhir dimetabolisme lebih lanjut untuk membentuk piruvat, atau dapat dipecah oleh  $\alpha$ -amino- $\beta$ -ketobutirat liase untuk membentuk asetil-KoA dan glisin. Atau, treonin dapat didegradasi menjadi  $\alpha$ -ketobutirat oleh treonin dehidratase dan selanjutnya menjadi propionil-KoA. Propionil-KoA kemudian diubah menjadi suksinil-KoA.

6. Lisin, diubah menjadi  $\alpha$ -ketoasidat dalam serangkaian reaksi yang mencakup dua oksidasi, penghilangan gugus amino rantai samping, dan transaminasi. Asetoasetil-KoA diproduksi dalam jalur reaksi yang mencakup beberapa oksidasi, dekarboksilasi, dan hidrasi. Asetoasetil-KoA dapat diubah menjadi asetil-KoA dalam reaksi yang merupakan kebalikan dari langkah pembentukan badan keton.
7. Triptofan, diubah menjadi  $\alpha$ -ketoasidat dalam delapan reaksi, yang juga menghasilkan format dan alanin. Alanin yang diproduksi di jalur ini diubah menjadi asetil-KoA melalui piruvat. Asetil-KoA disintesis dari  $\alpha$ -ketoasidat seperti yang dijelaskan untuk lisin.
8. Tirosin, katabolisme tirosin dimulai dengan transaminasi dan dehidroksilasi. Homogentisat disintesis dalam reaksi terakhir, dikatalisis oleh enzim parahydroxyphenylpyruvate dioxygenase, yang membutuhkan askorbat. Homogentisat diubah menjadi maleilasetoasetat oleh homogentisat oksidase. Asetoasetat dan fumarat kemudian dihasilkan dalam reaksi isomerisasi dan hidrasi.
9. Fenilalanin, fenilalanin dihidroksilasi untuk membentuk tirosin oleh fenilalanin-4-monooksigenase dalam reaksi yang membutuhkan  $O_2$  dan tetrahydrobiopterin ( $BH_4$ ). Tirosin terdegradasi menjadi asetoasetat dan fumarat.



Gambar 65 Konversi Fenilalanin ke Tirosin

Reaksi yang dikatalisis oleh fenilalanin-4-monooksigenase bersifat ireversibel. Elektron yang diperlukan untuk hidroksilasi fenilalanin dibawa ke  $O_2$  dari NADPH oleh tetrahydrobiopterin ( $BH_4$ ).



Gambar 66 Tetrahydrobiopterin

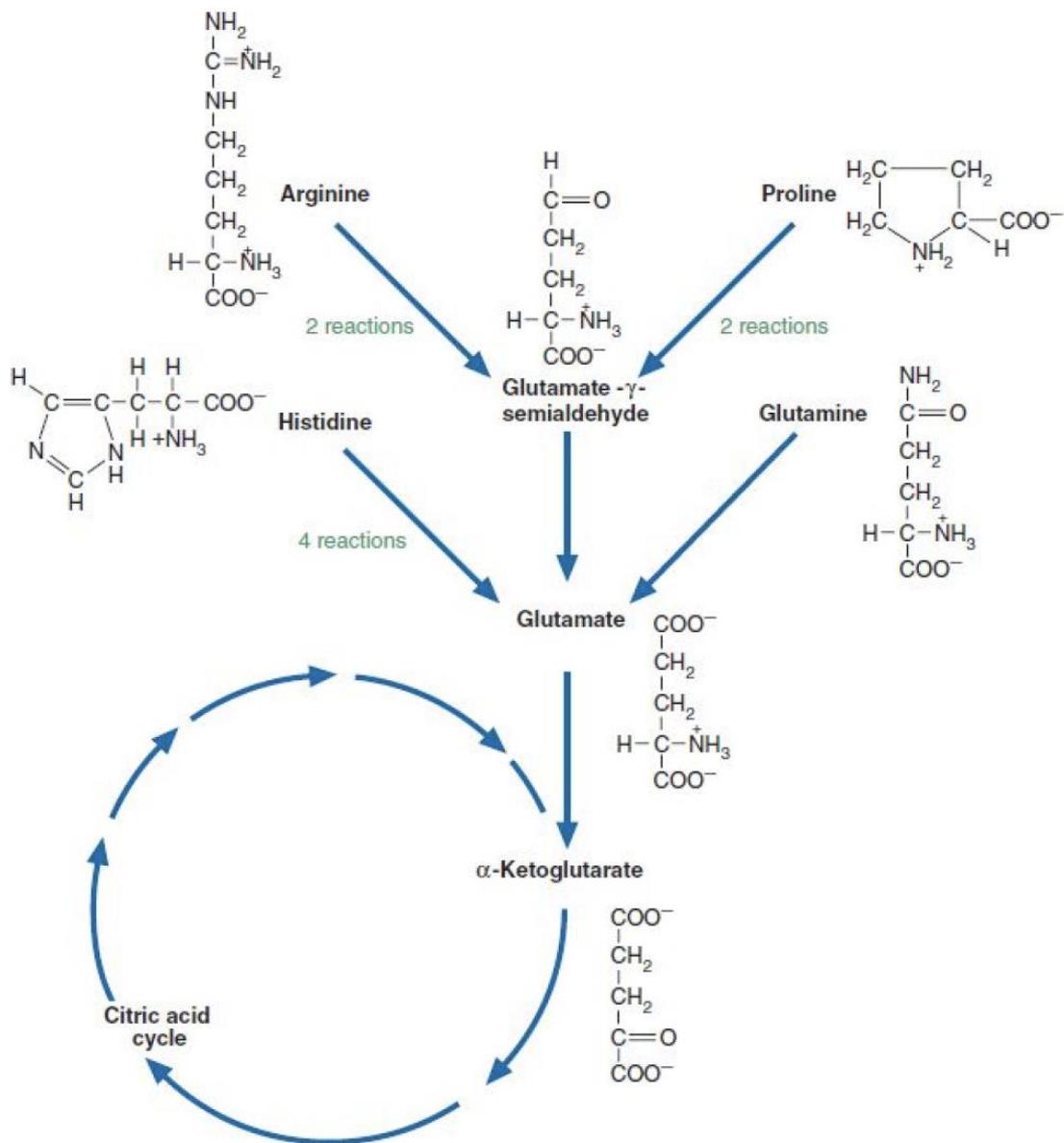
Tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>), berasal dari GTP, merupakan kofaktor penting dalam hidroksilasi fenilalanin untuk membentuk tirosin dan dalam biosintesis beberapa neurotransmitter (katekolamin dan serotonin) serta melatonin (hal. 549) dan oksida nitrat (hal. 552). BH<sub>4</sub> (bentuk tereduksi) diregenerasi dari dihydrobiopterin (BH<sub>2</sub>) (bentuk teroksidasi) melalui reduksi dengan NADPH.

10. Leusin, Leusin, salah satu asam amino rantai cabang, diubah menjadi HMG-CoA dalam serangkaian reaksi yang mencakup transaminasi, dua oksidasi, karboksilasi, dan hidrasi. HMG-CoA kemudian diubah menjadi asetil-CoA dan asetoasetat oleh HMG-CoA lyase.

Degradasi asam amino melalui  $\alpha$  ketoglutarat. Lima asam amino (glutamat, glutamin, arginin, prolin, dan histidin) didegradasi menjadi  $\alpha$ -ketoglutarat. Garis besar katabolisme asam amino tersebut dapat dilihat sebagai berikut:

1. Glutamat dan glutamin. Glutamin diubah menjadi glutamat dan NH<sub>4</sub><sup>+</sup> oleh glutaminase. Seperti dijelaskan sebelumnya, asam amino glutamat diubah menjadi  $\alpha$ -ketoglutarat oleh glutamat dehidrogenase atau dengan transaminasi.
2. Arginin. Ingat bahwa arginin dipecah oleh arginase untuk membentuk ornitin dan urea. Dalam reaksi transaminasi berikutnya, ornitin diubah menjadi glutamat- $\gamma$ -semialdehida. Glutamat kemudian diproduksi sebagai glutamat- $\gamma$ -semialdehida

terhidrasi dan teroksidasi.  $\alpha$ -Ketoglutarat diproduksi melalui reaksi transaminasi atau deaminasi oksidatif.

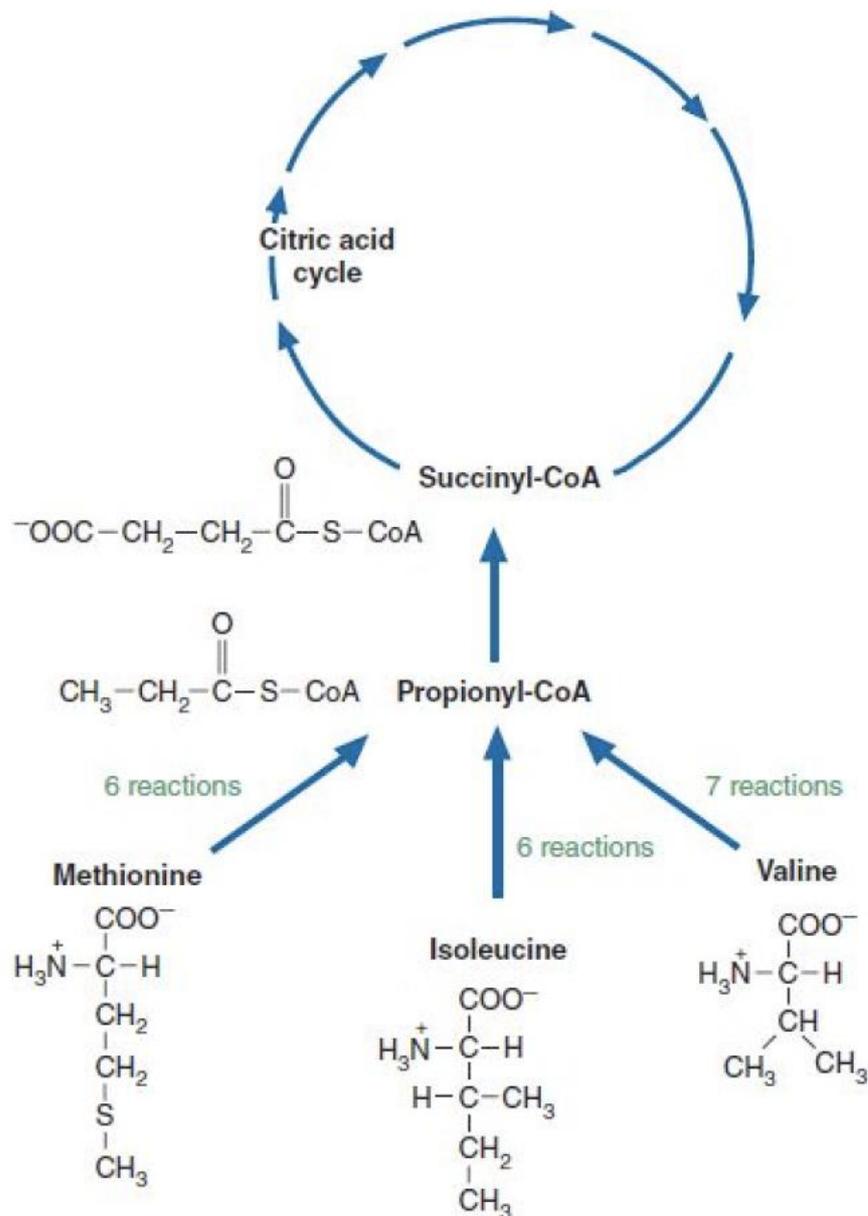


Gambar 67 Jalur Katabolik Glutamat, Glutamin, Arginin, Prolin, dan Histidin Semua asam amino ini akhirnya diubah menjadi  $\alpha$ -ketoglutarat.  
(Sumber: McKee, 2019)

3. Prolin. Katabolisme prolin dimulai dengan reaksi oksidasi yang menghasilkan  $\Delta^1$ -pirolin. Molekul terakhir diubah menjadi glutamat- $\gamma$ -semialdehida melalui reaksi hidrasi. Glutamat kemudian dibentuk oleh reaksi oksidasi lain.

4. Histidin. Histidin diubah menjadi glutamat dalam empat reaksi: deaminasi nonoksidatif, dua hidrasi, dan pelepasan gugus formamino (NH=CH—) oleh THF.

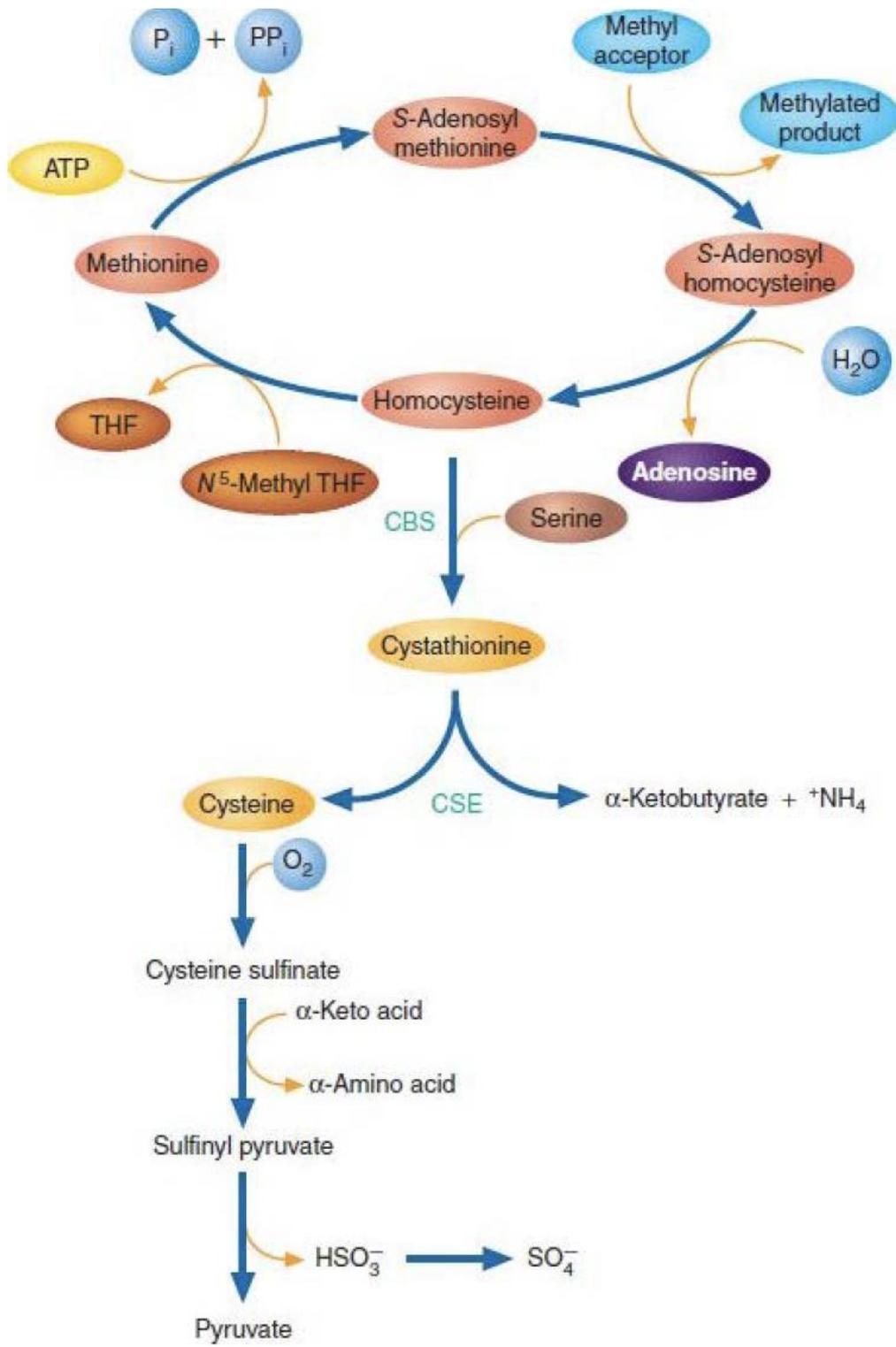
Katabolisme asam amino melalui jalur Suksinil-KoA. Suksinil-KoA terbentuk dari kerangka karbon metionin, isoleusin, valin, dan treonin (dengan salah satu jalur degradatifnya seperti yang telah dibahas). Jalus katabolisme tersebut dapat dilihat sebagai berikut.



Gambar 68 Jalur katabolisme asam amino melalui suksinil-KoA

1. Metionin. Degradasi metionin dimulai dengan pembentukan SAM, yang diikuti dengan reaksi demetilasi. Produk SAH dihidrolisis menjadi adenosin dan homosistein. Homosistein dimetabolisme untuk menghasilkan  $\alpha$ -ketobutirat, sistein, dan  $\text{NH}_4^+$ .  $\alpha$ -Ketobutirat kemudian diubah menjadi propionil-CoA oleh asam  $\alpha$ -keto dehydrogenase. Propionil-KoA diubah menjadi suksinil-KoA dalam tiga langkah. Konversi metionin menjadi sistein kadang-kadang disebut sebagai jalur transsulfurasi. Sejumlah besar sulfat yang dihasilkan dari degradasi sistein diekskresikan dalam urin. Sulfat dalam bentuk 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate (PAPS) juga digunakan dalam sintesis sulfatida dan proteoglikan. Selain itu, molekul seperti steroid dan obat-obatan tertentu diekskresikan sebagai ester sulfat. Juga ingat bahwa gasotransmitter  $\text{H}_2\text{S}$  disintesis dari sistein dalam reaksi yang dikatalisis oleh CBS atau CSE.

Jalur Katabolik Metionin, Isoleusin, dan Valin. Propionil-KoA adalah zat antara yang umum dalam degradasi metionin, isoleusin, dan valin. Metionin pertama diubah menjadi homosistein, yang pada gilirannya menghasilkan sistein dan  $\alpha$ -ketobutirat.  $\alpha$ -Ketobutirat didekarboksilasi untuk menghasilkan propionil-CoA. Produk konversi isoleusin menjadi propionil-KoA termasuk asetil-KoA, tiga NADH, dan satu  $\text{CO}_2$ . Produk degradasi valin meliputi tiga NADH, satu  $\text{FADH}_2$ , dan dua  $\text{CO}_2$ . Konversi propionil-KoA menjadi suksinil-KoA, zat antara siklus asam sitrat. Perhatikan bahwa treonin juga terdegradasi melalui jalur propionil-KoA/suksinil-KoA.



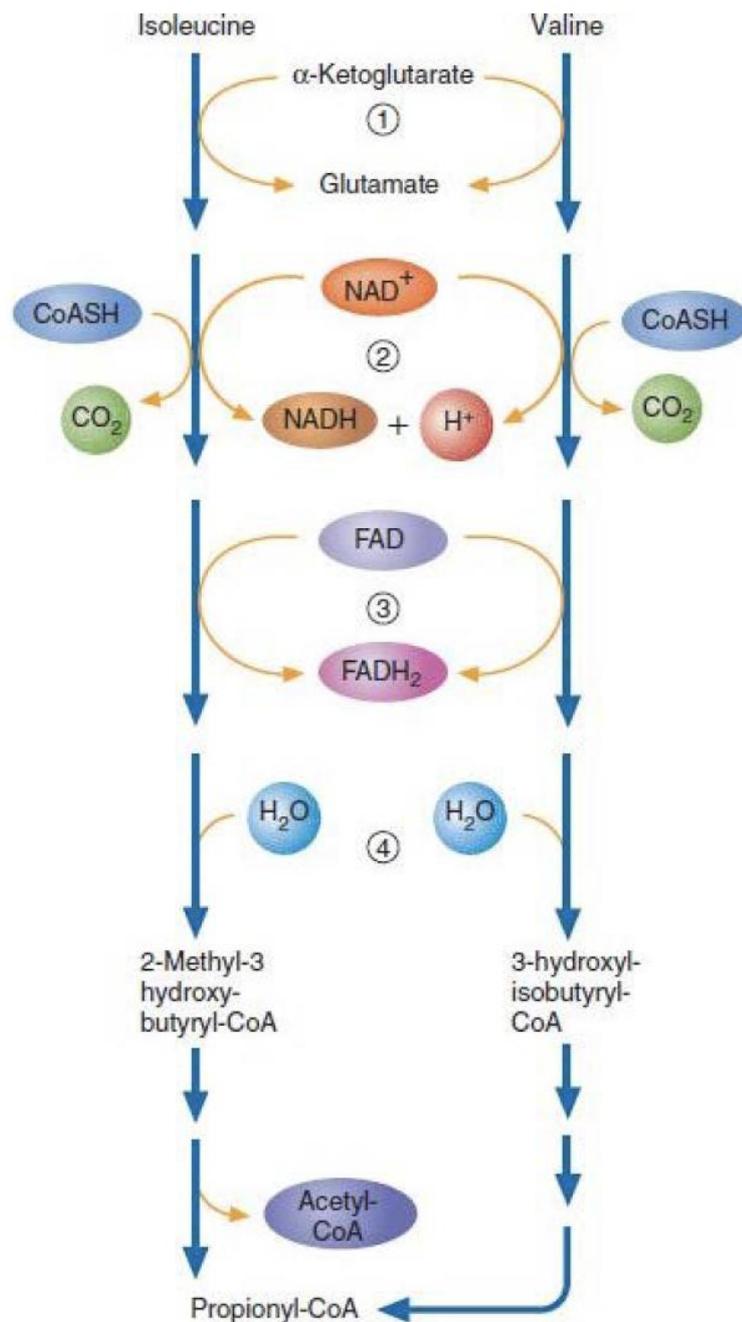
Gambar 69 Jalur Transsulfurasi  
(Sumber: McKee, 2019)

Atom belerang metionin menjadi atom belerang sistein dalam dua reaksi. Systationin  $\beta$ -sintase (CBS) mengubah homocystein dan serin menjadi Systationin.

(Aktivitas CBS ditekan oleh sistein ketika konsentrasi seluler molekul yang terakhir tinggi.) Systationin diubah menjadi sistein,  $\alpha$ -ketobutirat, dan  $\text{NH}_4^+$  oleh  $\gamma$ -systationase (CSE). Sistein kemudian dapat dimasukkan ke dalam glutation (pengatur utama homeostasis redoks seluler), koenzim A, atau protein; atau mungkin dioksidasi oleh sistein dioksigenase untuk membentuk sistein sulfinat. Sistein sulfinat dapat mengalami reaksi transaminasi diikuti oleh desulfurasi untuk menghasilkan piruvat dan sulfit ( $\text{HSO}_3^-$ ). Sulfit kemudian diubah menjadi sulfat ( $\text{SO}_4^-$ ) oleh sulfit oksidase. Sulfat yang dihasilkan dalam katabolisme sistein diekskresikan atau digunakan dalam beberapa jalur biosintetik atau katabolik.

2. Isoleusin dan valin. Empat reaksi pertama dalam degradasi isoleusin dan valin dikatalisis oleh empat enzim yang sama. Beberapa reaksi di kedua jalur mirip dengan reaksi  $\beta$ -oksidasi yang menghasilkan NADH dan  $\text{FADH}_2$ . Produk dari jalur isoleusin adalah asetil-KoA dan propionil-KoA, yang kemudian diubah menjadi suksinil-KoA. Oleh karena itu, isoleusin adalah asam amino ketogenik dan glukogenik. Jalur degradatif valin serupa tetapi hanya menghasilkan suksinil-KoA. Oleh karena itu, valin adalah asam amino glukogenik. Banyak jaringan dapat menggunakan valin, isoleusin, dan leusin, asam amino rantai cabang, untuk menghasilkan energi. Kebanyakan oksidasi BCAA, bagaimanapun, terjadi pada otot rangka selama latihan. BCAA merupakan sumber energi yang penting karena, selain konsentrasinya yang tinggi dalam protein otot, degradasi BCAA menghasilkan NADH dan  $\text{FADH}_2$  dan produk akhirnya (asetil-KoA, suksinil-KoA, dan asetoasetat) dioksidasi oleh siklus asam sitrat.

Katabolisme asam amino melalui jalur oksaloasetat. Asam amino aspartat maupun asparagin didegradasi untuk membentuk OAA. Aspartat diubah menjadi OAA dengan reaksi transaminasi tunggal. Asparagin awalnya dihidrolisis untuk menghasilkan aspartat dan oleh asparaginase.

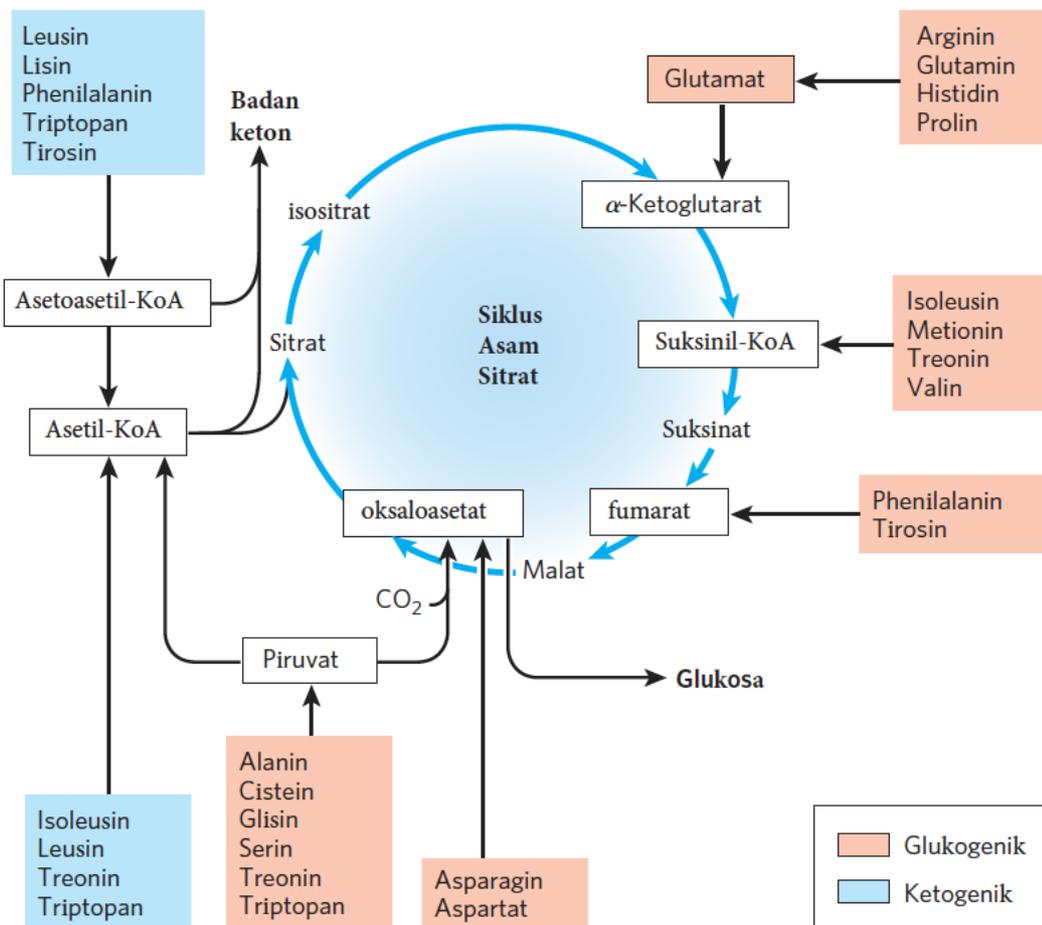


Gambar 70 Degradasi Isoleusin dan Valin

Degradasi isoleusin dan valin dimulai dengan empat reaksi yang sama: transaminasi yang dikatalisis oleh rantai cabang asam amino transaminase (enzim 1), dekarboksilasi oksidatif yang dikatalisis oleh rantai cabang asam  $\alpha$ -keto dehydrogenase (enzim 2), oksidasi yang dikatalisis oleh asil-CoA dehydrogenase (enzim 3) yang membutuhkan FAD, dan hidrasi yang dikatalisis oleh enoil-CoA hidratase (enzim 4). Degradasi isoleusin berlanjut dalam tiga reaksi untuk menghasilkan asetil-KoA dan propionil-KoA. Molekul yang diberi

nama terakhir kemudian diubah menjadi suksinil-KoA. Degradasi valin berlanjut dalam empat reaksi untuk menghasilkan propionil-KoA.

Degradasi semua asam amino akhirnya ada tujuh asam amino dipecah menjadi asetil-KoA. Lima asam amino diubah menjadi  $\alpha$ -ketoglutarat, empat menjadi suksinil-KoA, dua menjadi fumarat, dan dua menjadi oksaloasetat. Selanjutnya ada enam asam amino diubah menjadi piruvat, yang dapat diubah menjadi asetil-KoA atau oksaloasetat. Adapun rangkuman jalur individu untuk 20 asam amino dalam diagram alir, masing-masing mengarah ke titik masuk tertentu ke dalam siklus asam sitrat. Dalam diagram ini atom karbon yang memasuki siklus asam sitrat ditampilkan dalam warna. Perhatikan bahwa beberapa asam amino muncul lebih dari sekali, mencerminkan nasib yang berbeda untuk berbagai bagian kerangka karbonnya.



Gambar 71 Ringkasan katabolisme asam amino  
(Sumber: Nelson & Cox, 2013)

## B. DEGRADASI NUKLEOTIDA

Pada sebagian besar organisme hidup, nukleotida purin dan pirimidin terus menerus terdegradasi dan/atau didaur ulang. Selama pencernaan, asam nukleat dihidrolisis menjadi oligonukleotida oleh enzim yang disebut nuklease. (Segmen asam nukleat pendek yang mengandung kurang dari 50 nukleotida disebut oligonukleotida.) Enzim yang spesifik untuk memutuskan ikatan internukleotida dalam DNA disebut deoksiribonuklease (DNase); yang mendegradasi RNA disebut ribonuklease (RNase). Setelah terbentuk, oligonukleotida selanjutnya dihidrolisis oleh berbagai fosfodiesterase dalam proses yang menghasilkan campuran mononukleotida. Nukleotidase menghilangkan gugus fosfat dari nukleotida, menghasilkan nukleosida. Molekul terakhir ini dihidrolisis oleh nukleosidase menjadi basa bebas dan ribosa atau deoksiribosa, yang kemudian diserap.

Secara umum, basa purin dan pirimidin makanan tidak digunakan dalam jumlah yang signifikan untuk mensintesis asam nukleat seluler. Sebaliknya, mereka terdegradasi dalam enterosit. Purin terdegradasi menjadi asam urat pada manusia dan burung. Pirimidin terdegradasi menjadi  $\beta$ -alanin atau asam  $\beta$ -aminoisobutirat, serta  $\text{NH}_3$  dan  $\text{CO}_2$ . Berbeda dengan proses katabolik untuk kelas utama biomolekul lainnya (misalnya, gula, asam lemak, dan asam amino), katabolisme purin dan pirimidin tidak menghasilkan sintesis ATP. Jalur utama untuk degradasi basa purin dan pirimidin dijelaskan selanjutnya.

### 1) Katabolisme Purin

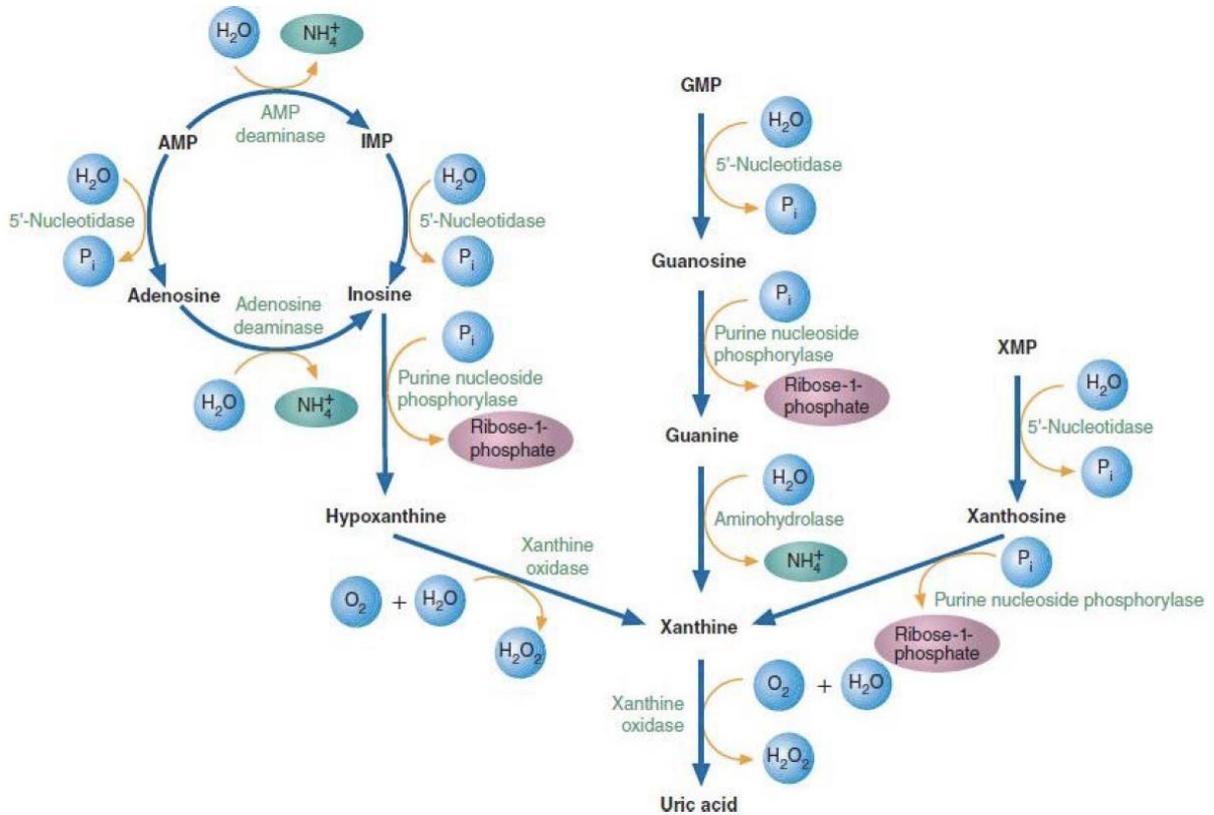
Katabolisme nukleotida purin (gambar dibawah). Ada beberapa variasi dalam spesifikasinya jalur yang digunakan oleh organisme atau jaringan yang berbeda untuk mendegradasi AMP. Di sebagian besar jaringan, AMP dihidrolisis oleh 5'-nukleotidase untuk membentuk adenosin. Adenosin kemudian dideaminasi oleh adenosin deaminase (juga disebut adenosin aminohidrolase) untuk membentuk inosin. Di otot, AMP awalnya diubah menjadi IMP oleh AMP deaminase (juga disebut sebagai adenilat aminohidrolase). IMP selanjutnya dihidrolisis menjadi inosin oleh 5'-nukleotidase. Reaksi deaminase AMP juga merupakan komponen dari siklus nukleotida purin. Dalam jalur ini, IMP bereaksi dengan aspartat untuk menghasilkan adenilosuksinat.

Reaksi yang membutuhkan GTP ini dikatalisis oleh adenilosuksinat sintetase. adenilosuksina kemudian diubah oleh adenylosuccinase menjadi AMP dan fumarat. Siklus nukleotida purin adalah cara mengubah asam amino (melalui aspartat) menjadi zat antara siklus asam sitrat (melalui fumarat). Pada otot rangka, aktivitas AMP deaminase sangat tinggi. Aktivasi otot AMP deaminase (disebut myoadenylate deaminase) dan peningkatan fluks melalui siklus nukleotida purin terjadi selama latihan intensif.

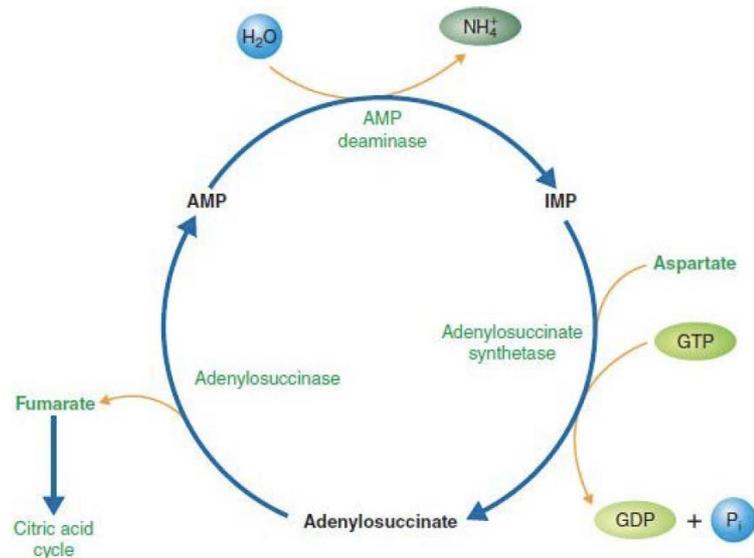
Purin nukleosida fosforilase mengubah inosin, guanosin, dan xanhosin menjadi hipoksantin, guanin, dan xantin, masing-masing. (Ribosa-1-fosfat yang terbentuk selama reaksi ini diubah kembali menjadi PRPP oleh ribosa-5-fosfat pirofosfokinase). Hipoksantin dioksidasi menjadi xantin oleh xantin oksidase, suatu enzim yang mengandung molibdenum, FAD, dan dua Fe-kluster S. (Reaksi yang dikatalisis xantin oksidase menghasilkan selain pembentukan  $H_2O_2$ .) Guanin dideaminasi menjadi xantin oleh guanin deaminase (juga disebut guanin aminohidrolase). Molekul xantin selanjutnya dioksidasi menjadi asam urat oleh xantin oksidase. Xantin oksidase dihambat oleh molekul obat allopurinol, analog struktural hipoksantin. Banyak hewan menurunkan asam urat lebih lanjut. Urate oxidase mengubah asam urat menjadi allantoin, produk ekskretoris di banyak mamalia. Allantoinase mengkatalisis hidrasi allantoin untuk membentuk allantoate, yang diekskresikan oleh ikan bertulang. Ikan lain, serta amfibi menghasilkan allantoicase, yang memecah asam allantoic menjadi glioksilat dan urea. Akhirnya, invertebrata laut mendegradasi urea menjadi  $NH_4^+$  dan  $CO_2$  dalam reaksi yang dikatalisis oleh urease.

Penyakit yang berhubungan dengan katabolisme purin. Beberapa penyakit diakibatkan oleh akibat pada jalur katabolik purin. Asam urat, yang sering ditandai dengan tingginya kadar asam urat dalam darah dan serangan artritis berulang, disebabkan oleh beberapa kelainan metabolisme dan diobati dengan allopurinol. Dua penyakit imunodefisiensi yang berbeda sekarang diketahui sebagai akibat dari defek pada reaksi katabolik purin. Defisiensi adenosin deaminase menghasilkan tingkat deoksiadenosin yang tinggi, yang bersifat toksik, terutama pada limfosit T dan B (atau sel T dan sel B). Anak-anak dengan defisiensi adenosin deaminase biasanya meninggal sebelum usia 2 tahun karena infeksi masif. Pada defisiensi purin nukleosida fosforilase, kadar nukleotida purin tinggi, dan sintesis asam urat menurun.

Tingkat dGTP yang tinggi tampaknya bertanggung jawab atas kerusakan sel T yang merupakan ciri khas penyakit ini. Individu dengan defisiensi myoadenilat deaminase menunjukkan kelelahan otot yang disebabkan oleh olahraga.



Gambar 72 Katabolisme Nukleotida Purin (Sumber: McKee, 2019) Ribosa-1-fosfat dilepaskan dalam katabolisme AMP, GMP, dan xantosine monopospat (XMP). Reaksi yang dikatalisis xantin oksidase menghasilkan  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

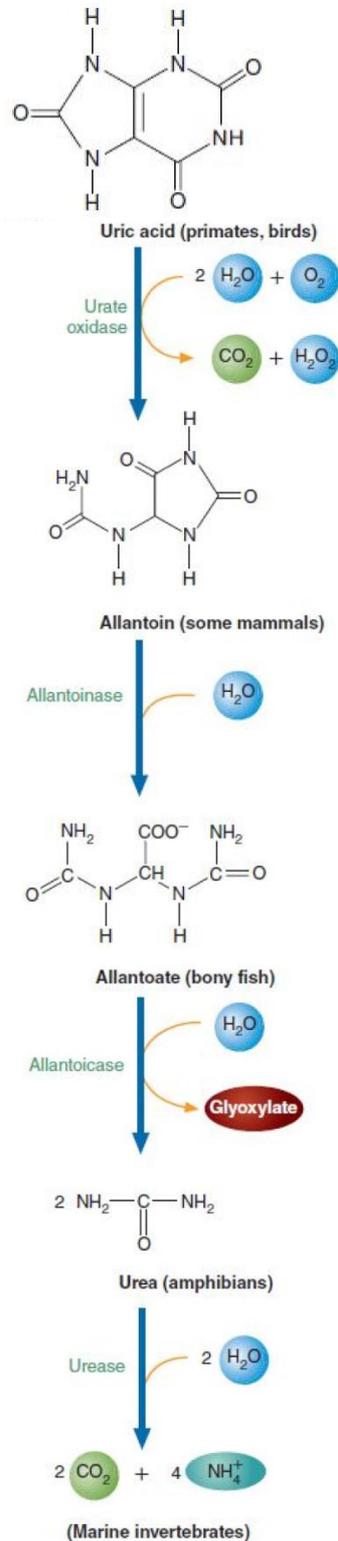


Gambar 73 Siklus Nukleotida Purin

Pada otot rangka, siklus nukleotida purin adalah proses anaplerotik yang mengisi kembali zat antara siklus asam sitrat dengan memproduksi fumarat dari aspartat.

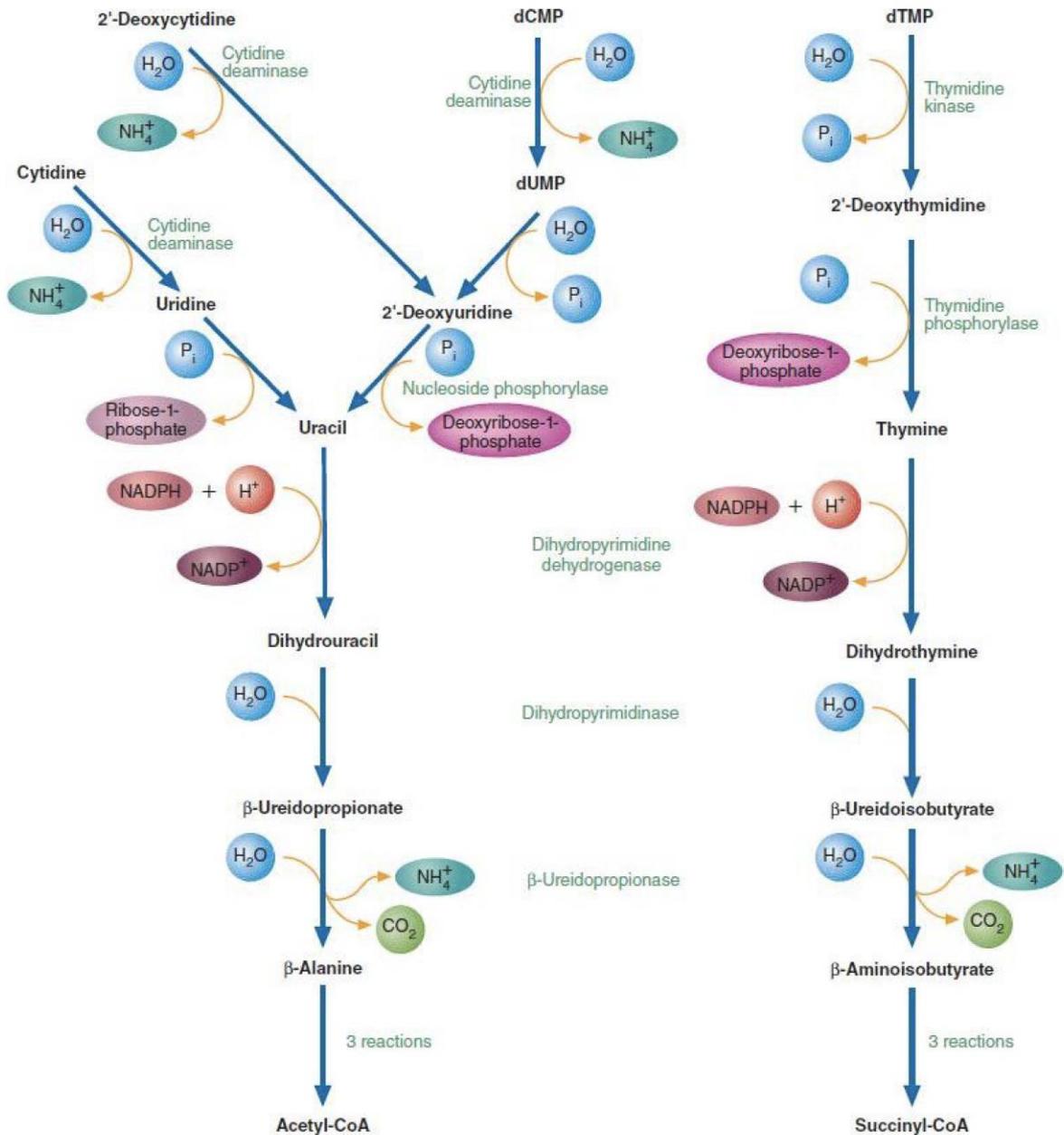
## 2) Katabolisme Pirimidin

Pada manusia, cincin purin tidak dapat terdegradasi, hal ini tidak berlaku untuk cincin pirimidin. Garis besar jalur katabolisme nukleotida pirimidin dapat di lihat pada gambar dibawah ini.



Gambar 74 Katabolisme Asam Urat

Banyak hewan memiliki enzim yang memungkinkan mereka mengubah asam urat menjadi produk ekskresi lainnya. Produk ekskresi akhir dari kelompok hewan tertentu ditunjukkan.



Gambar 75 Degradasi Basa Pirimidin

Urasil dan timin masing-masing terdegradasi menjadi  $\beta$ -alanin dan  $\beta$ -aminoisobutirat, dalam jalur paralel di hati mamalia. Molekul amonia yang dilepaskan oleh reaksi yang dikatalisis oleh  $\beta$ -ureidopropionase diubah menjadi urea.

### C. Siklus urea

Jika tidak digunakan kembali untuk sintesis asam amino baru atau produk nitrogen lainnya, gugus amino disalurkan ke produk akhir ekskretoris tunggal. Sebagian besar spesies akuatik, seperti ikan bertulang, bersifat amonotelik, mengekskresikan nitrogen amino sebagai amonia. Amonia beracun hanya diencerkan di air sekitarnya. Hewan terestrial membutuhkan jalur untuk ekskresi nitrogen yang meminimalkan toksisitas dan kehilangan air. Kebanyakan hewan darat adalah ureotelic, mengekskresikan nitrogen amino dalam bentuk urea; burung dan reptil bersifat uricotelic, mengekskresikan nitrogen amino sebagai asam urat. Tumbuhan mendaur ulang hampir semua gugus amino mereka mengeluarkan nitrogen hanya dalam keadaan yang sangat tidak biasa.

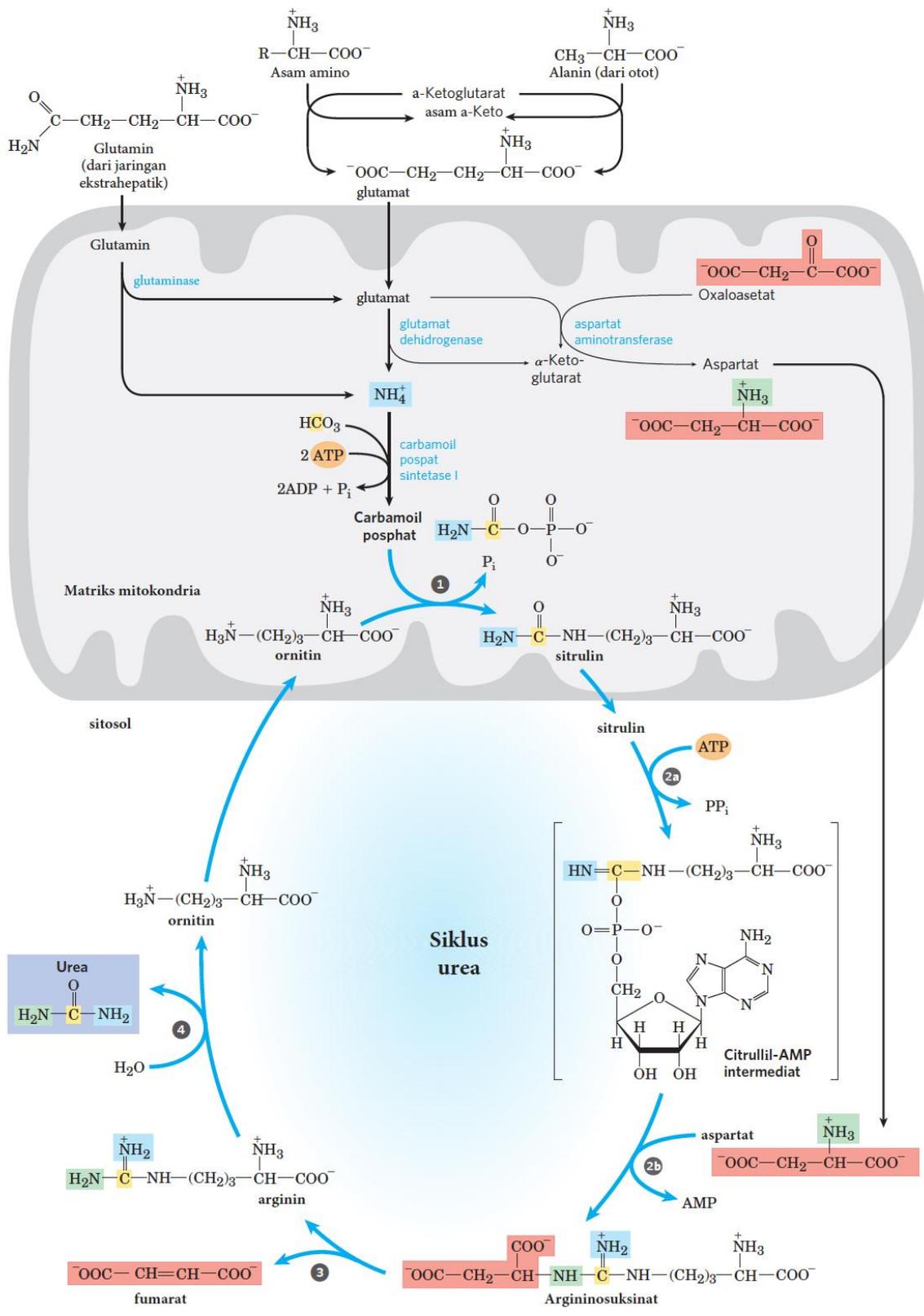
Pada organisme ureotelik, amonia yang disimpan dalam mitokondria hepatosit diubah menjadi urea dalam siklus urea. Jalur ini ditemukan pada tahun 1932 oleh Hans Krebs (yang kemudian juga menemukan siklus asam sitrat) dan rekan mahasiswa kedokteran, Kurt Henseleit. Produksi urea terjadi hampir secara eksklusif di hati dan merupakan nasib sebagian besar amonia yang disalurkan di sana. Urea masuk ke aliran darah dan dengan demikian ke ginjal dan diekskresikan ke dalam urin. Siklus urea dimulai di dalam mitokondria hati, tetapi tiga langkah selanjutnya terjadi di sitosol; siklus demikian mencakup dua kompartemen seluler. Gugus amino pertama yang memasuki siklus urea berasal dari amonia dalam matriks mitokondria, sebagian besar  $\text{NH}_4^+$  ini muncul melalui jalur yang dijelaskan pada bagian sebelumnya. Hati juga menerima beberapa amonia melalui vena portal dari usus, dari oksidasi bakteri asam amino. Apapun sumbernya,  $\text{NH}_4^+$  yang dihasilkan di mitokondria hati segera digunakan, bersama dengan  $\text{CO}_2$  (sebagai  $\text{HCO}_3^-$ ) yang dihasilkan oleh respirasi mitokondria, untuk membentuk karbamoil fosfat dalam matriks. Reaksi yang bergantung pada ATP ini dikatalisis oleh karbamoil fosfat sintetase I, suatu enzim pengatur.

Karbamoil fosfat, yang berfungsi sebagai donor gugus karbamoil yang diaktifkan, sekarang memasuki siklus urea. Siklus hanya memiliki empat langkah enzimatik. Pertama, karbamoil fosfat menyumbangkan gugus karbamoilnya ke ornitin

untuk membentuk sitrulin, dengan pelepasan Pi (langkah 1). Reaksi dikatalisis oleh ornitin transkarbamoylase. Ornitin bukanlah salah satu dari 20 asam amino yang umum ditemukan dalam protein, tetapi merupakan perantara kunci dalam metabolisme nitrogen.

Ornitin memainkan peran yang mirip dengan oksaloasetat dalam siklus asam sitrat, menerima bahan pada setiap putaran siklus urea. Sitrulin yang diproduksi pada langkah pertama siklus urea berpindah dari mitokondria ke sitosol. Dua langkah berikutnya membawa gugus amino kedua. Sumbernya adalah aspartat yang dihasilkan di mitokondria melalui transaminasi dan diangkut ke dalam sitosol. Reaksi kondensasi antara gugus amino aspartat dan gugus ureido (karbonil) dari sitrulin membentuk argininosuksinat (Langkah 2). Reaksi sitosol ini, dikatalisis oleh argininosuksinat sintetase, membutuhkan ATP dan berlangsung melalui zat antara citrullil-AMP.

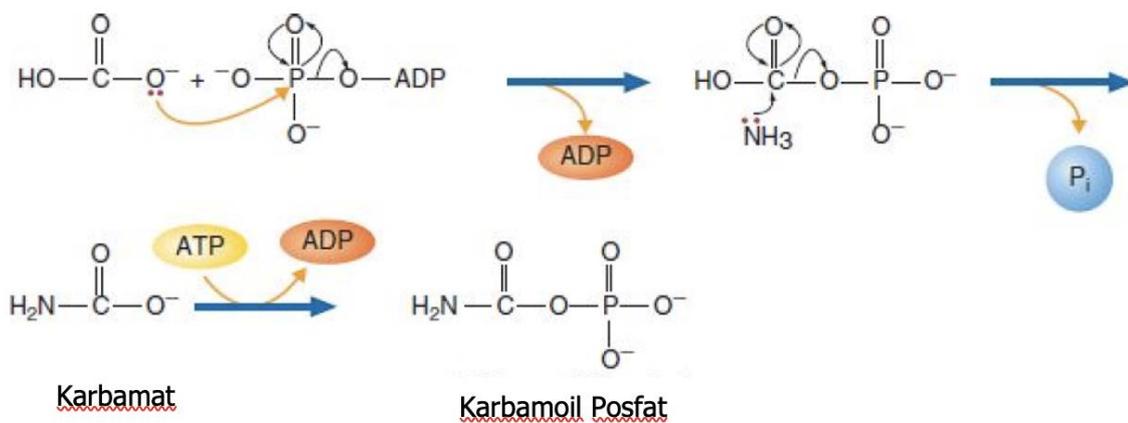
Argininosuksinat kemudian dipecah oleh argininosuksinase (langkah 3) untuk membentuk arginin dan fumarat bebas, yang terakhir diubah menjadi malat sebelum memasuki mitokondria untuk bergabung dengan kelompok zat antara siklus asam sitrat. Ini adalah satu-satunya langkah reversibel dalam siklus urea. Dalam reaksi terakhir dari siklus urea (langkah 4), enzim sitosol arginase memotong arginin untuk menghasilkan urea dan ornitin. Ornitin diangkut ke dalam mitochondrion untuk memulai putaran lain dari siklus urea.



Gambar 76 Siklus urea  
(Sumber: Nelson & Cox, 2013)

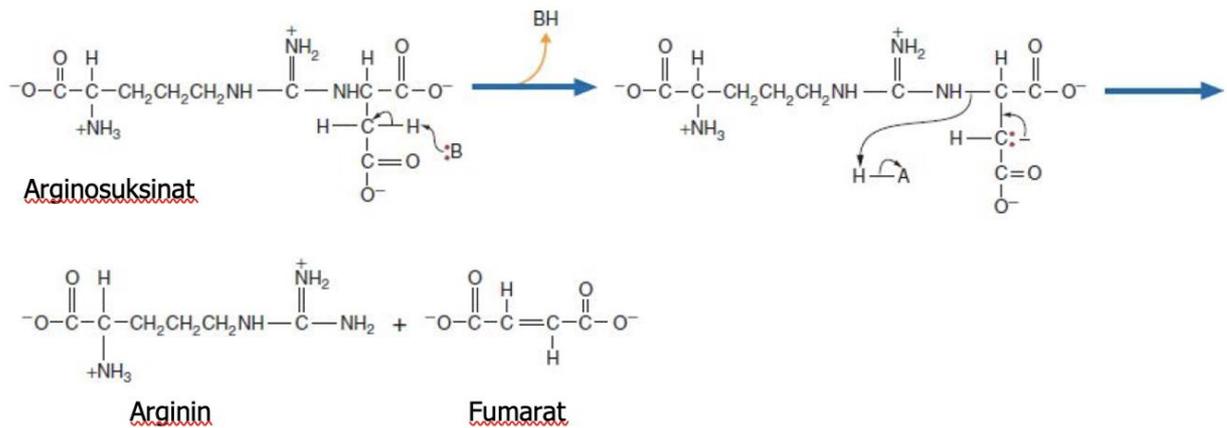
Siklus urea dan reaksi yang memberi gugus amino ke dalam siklus. Enzim yang mengkatalisis reaksi ini (disebutkan dalam teks) didistribusikan antara matriks mitokondria dan sitosol. Satu gugus amino memasuki siklus urea sebagai karbamoil fosfat, terbentuk dalam matriks; yang lain masuk sebagai aspartat, dibentuk dalam matriks oleh trans-aminasi oksaloasetat dan glutamat, dikatalisis oleh aspartat amino-transferase. Siklus urea terdiri dari 4 langkah. 1 Pembentukan sitrulin dari ornitin dan karbamoil fosfat (masuknya gugus amino pertama); sitrulin masuk ke sitosol. 2 Pembentukan arginino-suksinat melalui zat antara Sitrullil-AMP (masuknya gugus amino kedua). 3 Pembentukan arginin dari argininosuksinat; reaksi ini melepaskan fumarat, yang memasuki siklus asam sitrat. 4 Pembentukan urea; reaksi ini juga meregenerasi ornitin.

Sintesis urea, yang terjadi di hepatosit, dimulai dengan pembentukan karbamoil fosfat dalam matriks mitokondria. Substrat untuk reaksi ini, dikatalisis oleh karbamoil fosfat sintetase (CPSI), adalah  $\text{NH}_4^+$  dan  $\text{HCO}_3^-$ .

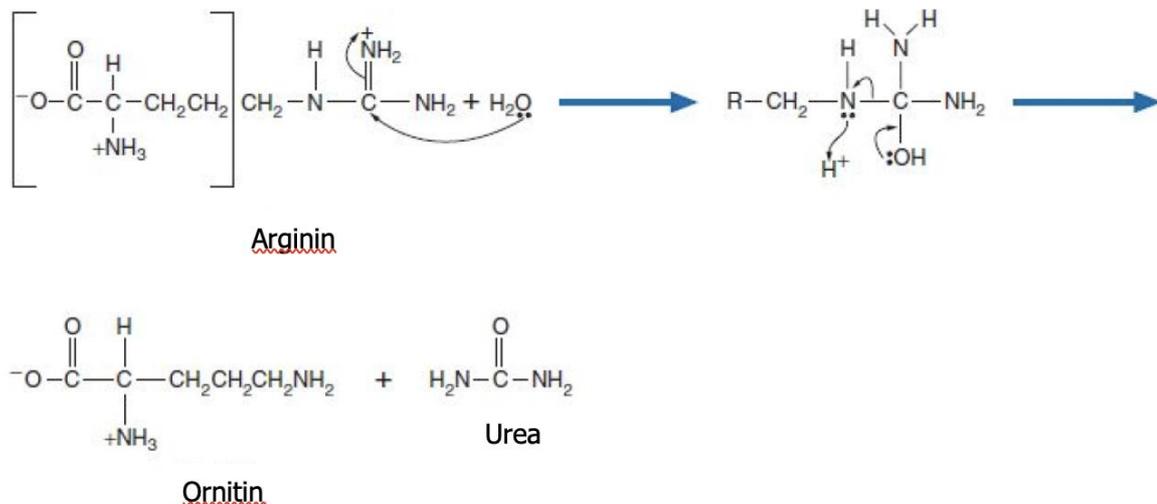


Sintesis karbamoil fosfat pada dasarnya tidak dapat diubah karena dua molekul ATP dikonsumsi. (Satu digunakan untuk mengaktifkan; yang lain digunakan untuk memfosforilasi karbamat.) Karbamoil fosfat selanjutnya bereaksi dengan ornitin untuk membentuk sitrulin. Sitrulin disintesis dalam reaksi substitusi asil nukleofilik di mana gugus amino rantai samping ornitin adalah nukleofil dan fosfat adalah gugus pergi.



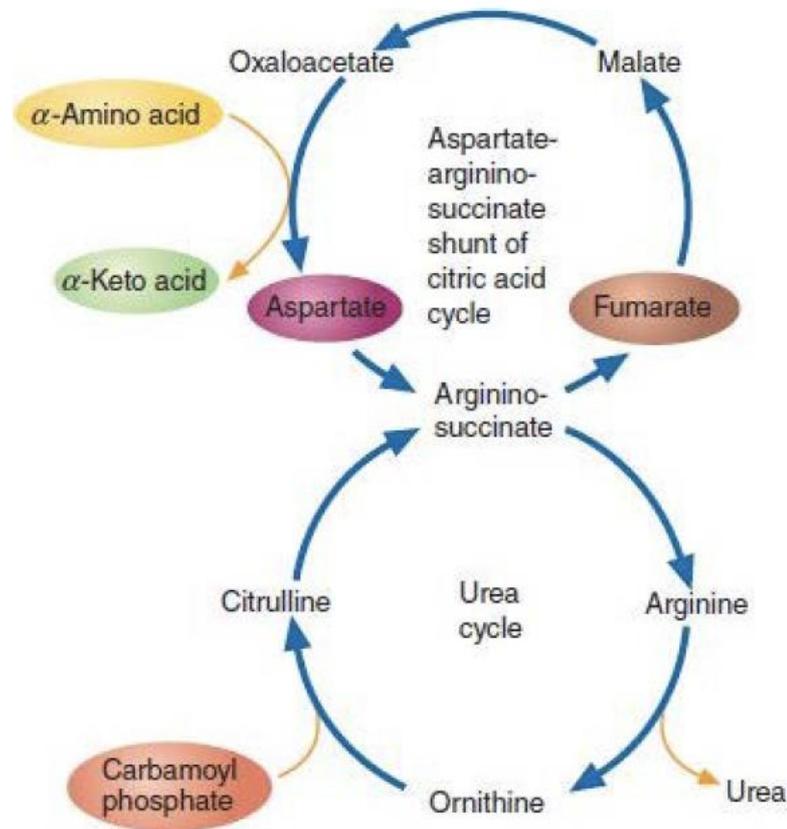


Residu histidin dalam sisi aktif enzim, bertindak sebagai basa (B:), menghilangkan proton dari substrat untuk membentuk karbanion. Karbanion kemudian mengeluarkan nitrogen untuk membentuk karbon-karbon ikatan rangkap. Nitrogen menerima proton dari donor proton (HA) (mungkin histidin terprotonasi). Dalam reaksi akhir siklus urea, arginase mengkatalisis hidrolisis arginin untuk membentuk ornitin dan urea.



Setelah terbentuk, urea berdifusi keluar dari hepatosit dan masuk ke aliran darah. Hal ini pada akhirnya dieliminasi dalam urin oleh ginjal. Ornitin kembali ke mitokondria untuk kondensasi dengan karbamoil fosfat untuk memulai siklus lagi. Karena arginase ditemukan dalam jumlah yang signifikan hanya di hati hewan ureotelik, urea hanya diproduksi di organ ini. Setelah transportasi kembali ke matriks mitokondria, fumarat dihidrogenasi untuk membentuk malat, komponen dari siklus asam sitrat. Produk OAA dari siklus asam sitrat dapat digunakan dalam pembangkitan

energi, atau dapat diubah menjadi glukosa atau aspartat. Hubungan antara siklus urea dan siklus asam sitrat, sering disebut sebagai sepeda Krebs, (gambar dibawah). Hiperamonemia, kondisi yang berpotensi fatal di mana kadar darah menjadi berlebihan ketika kapasitas hati untuk mensintesis urea terganggu.



Gambar 77 Sepeda Krebs

Aspartat yang digunakan dalam sintesis urea dihasilkan dari oksaloasetat, zat antara siklus asam sitrat. Reaksi transaminasi ini menghilangkan nitrogen amino dari banyak asam amino.

#### D. Regulasi Siklus Urea

Urea adalah molekul beracun. Sintesisnya, oleh karena itu, diatur dengan ketat. Ada mekanisme pengaturan jangka panjang dan jangka pendek. Enzim siklus urea dikendalikan dalam jangka pendek oleh konsentrasi substratnya. Misalnya, sintesis urea dirangsang oleh makanan tinggi protein atau dengan puasa. Karbamoiil fosfat sintetase I (CPSI) juga diaktifkan secara alosterik oleh N-asetilglutamat.

Molekul yang disebut terakhir ini adalah indikator sensitif dari konsentrasi sel glutamat, sumber N-Asetilglutamat (NAG) dihasilkan dari glutamat dan asetil-KoA dalam reaksi yang dikatalisis oleh N-asetilglutamat sintetase, yang diaktifkan secara alosterik oleh arginin. Aktivasi CPSI oleh NAG adalah proses regulasi umpan balik positif karena peningkatan konsentrasi arginin menghasilkan peningkatan sintesis NAG. Penyaluran substrat juga meningkatkan efisiensi siklus urea. Dari semua metabolit siklus urea, hanya urea produk dari jalur tersebut, yang telah diamati dapat bercampur secara bebas dengan metabolit sitoplasma lainnya. Regulasi jangka panjang dipengaruhi oleh variasi konsumsi protein makanan. Dalam beberapa hari setelah perubahan pola makan yang signifikan, ada dua hingga tiga kali lipat perubahan tingkat enzim. Beberapa hormon terlibat dalam perubahan kecepatan sintesis enzim. Glukagon dan glukokortikoid mengaktifkan transkripsi enzim siklus urea, sedangkan insulin menekan sintesisnya.

#### **E. Gangguan Katabolisme Asam Amino**

Apa efek pada kesehatan manusia dari kekurangan enzim tunggal dalam metabolisme asam amino? Cacat dalam katabolisme asam amino adalah salah satu penyakit genetik pertama yang diakui dan diselidiki oleh para ilmuwan medis. "Kesalahan metabolisme bawaan" ini dihasilkan dari mutasi (perubahan permanen dalam informasi genetik, yaitu struktur DNA). Paling umum, pada penyakit genetik yang berhubungan dengan metabolisme asam amino, gen yang rusak mengkode suatu enzim. Penyumbatan metabolik yang dihasilkan dari defisit tersebut mengganggu proses seluler dan organisme yang biasanya sangat terkoordinasi, menghasilkan jumlah dan/atau jenis metabolit yang abnormal. Karena metabolit ini (atau konsentrasinya yang meningkat) seringkali beracun, kerusakan permanen atau kematian terjadi kemudian. Beberapa kesalahan bawaan metabolisme asam amino yang paling sering diamati dibahas di bawah ini.

Alkaptonuria, penyakit pertama yang dikaitkan dengan pewarisan genetik yang melibatkan satu enzim, adalah disebabkan oleh defisiensi homogentisat oksidase, suatu enzim yang diperlukan untuk katabolisme cincin aromatik fenilalanin dan tirosin. Pada tahun 1902, Archibald Garrod mengusulkan bahwa satu unit yang dapat diwariskan (kemudian disebut gen) bertanggung jawab atas urin pada pasien

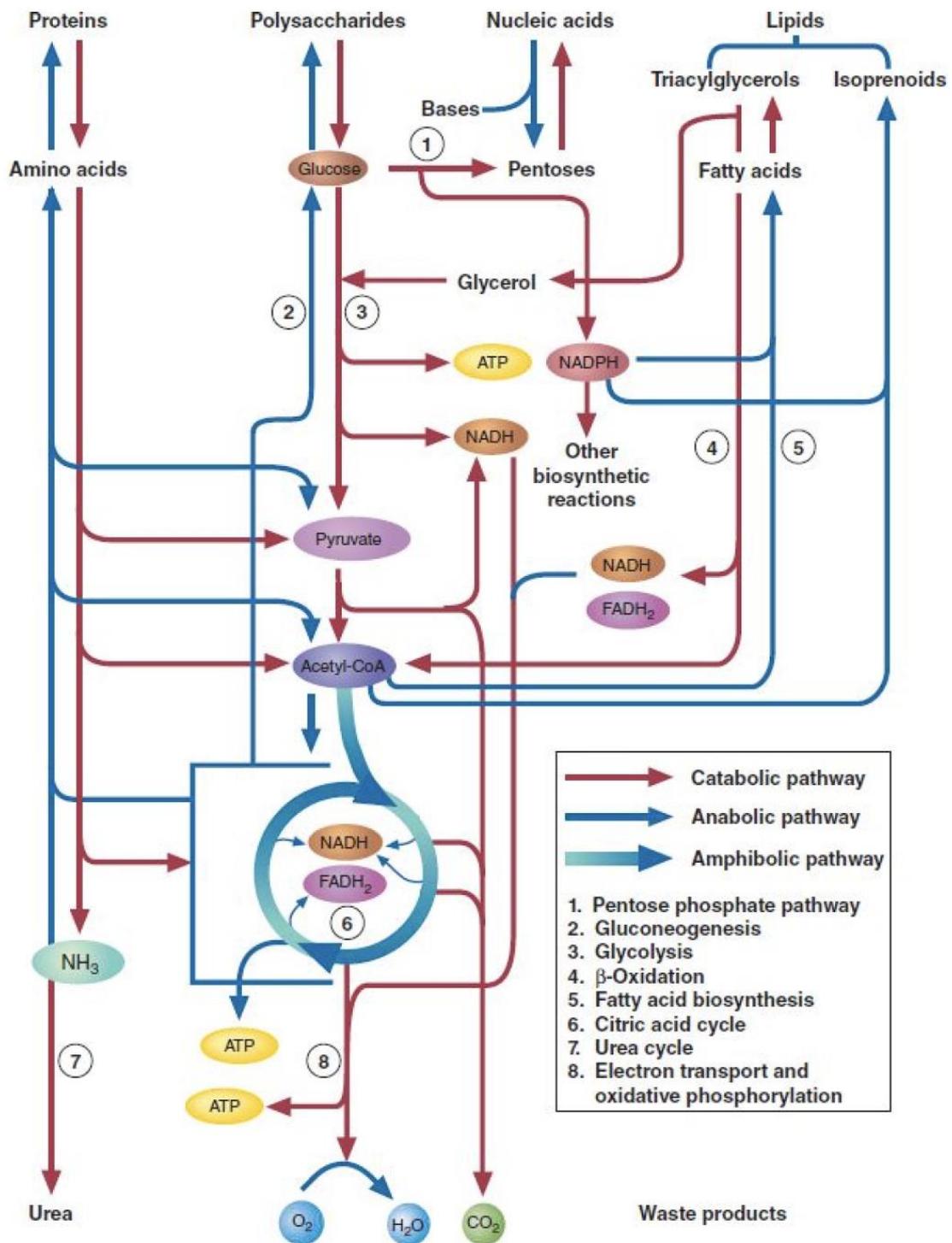
alkaptonuria yang berubah menjadi hitam. Sejumlah besar homogentisat, substrat untuk enzim yang rusak, diekskresikan dalam urin. Homogentisat berubah menjadi hitam ketika teroksidasi saat urin terkena udara. Meskipun urin hitam tampaknya merupakan kondisi yang pada dasarnya jinak, alkaptonuria tidak berbahaya karena pasien alkaptonuria mengembangkan artritis di kemudian hari. Selain itu, pigmen terakumulasi secara bertahap dan menggelapkan kulit secara tidak merata.

Pada albino, enzim tirosinase kurang, akibatnya, melanin pigmen hitam yang ditemukan di kulit, rambut, dan mata yang terbentuk dari tirosin di beberapa jenis sel, tidak diproduksi. Dalam sel tersebut, tirosinase mengubah tirosin menjadi L-DOPA dan L-DOPA menjadi dopakuinon. Sejumlah besar molekul dopakuinone, yang sangat reaktif, memadat untuk membentuk melanin. Akibat kekurangan pigmen, individu yang terkena (disebut albino) sangat sensitif terhadap sinar matahari. Selain kerentanan mereka terhadap kanker kulit dan sengatan matahari, mereka sering memiliki penglihatan yang buruk.

Fenilketonuria (PKU), yang disebabkan oleh defisiensi fenilalanin hidroksilase, adalah salah satu penyakit genetik paling umum yang terkait dengan metabolisme asam amino. Jika kondisi ini tidak diidentifikasi dan diobati segera setelah lahir, keterbelakangan mental dan bentuk lain dari kerusakan otak ireversibel terjadi. Kerusakan ini sebagian besar disebabkan oleh akumulasi fenilalanin. Kadar fenilalanin yang tinggi dalam darah menyebabkan kejenuhan mekanisme transpor asam amino melintasi sawar darah-otak. Kerusakan otak terjadi akibat penurunan kadar protein dan sintesis neurotransmitter. Ketika hadir berlebihan, fenilalanin mengalami transaminasi untuk membentuk fenilpiruvat, yang kemudian diubah menjadi fenillaktat dan fenilasetat. Sejumlah besar molekul ini diekskresikan dalam urin. Fenilasetat memberi urin bau apek yang khas. PKU diobati dengan makanan rendah fenilalanin.

Penyakit urin sirup maple, juga disebut ketoasiduria, adalah gangguan di mana asam  $\alpha$ -keto yang berasal dari BCAA leusin, isoleusin, dan valin terakumulasi dalam jumlah besar dalam darah. Kehadiran mereka dalam urin memberikan bau khas yang memberi nama penyakit itu. Ketiga asam  $\alpha$ -keto terakumulasi karena mutasi pada salah satu dari empat gen yang mengkode subunit kompleks asam  $\alpha$ -keto dehidrogenase. (Aktivitas enzimatik ini bertanggung jawab atas konversi asam  $\alpha$ -

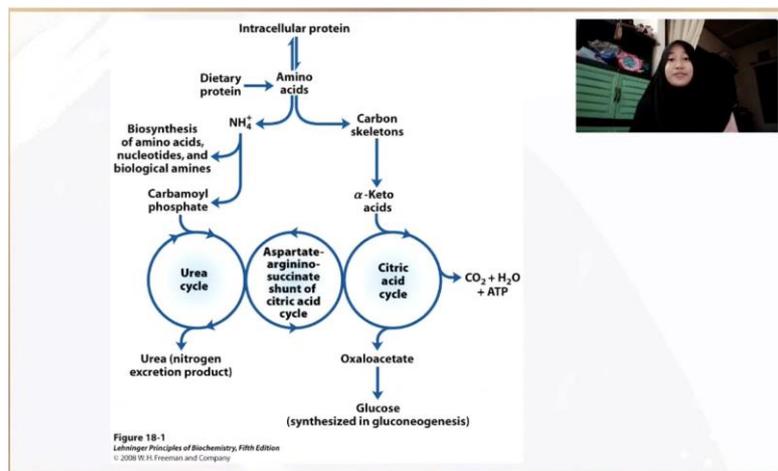
keto menjadi turunan asil-CoA.) Jika tidak diobati, individu yang terkena mengalami muntah, kejang, kerusakan otak parah, dan keterbelakangan mental. Mereka sering meninggal sebelum usia 1 tahun. Seperti halnya fenilketonuria, pengobatan terdiri dari kontrol makanan yang ketat. Ikhtisar jalur anabolik dan katabolik utama dalam heterotrof dapat dilihat pada gambar dibawah ini.



Gambar 78 Ikhtisar Metabolisme  
(Sumber: McKee, 2019)

Gambaran metabolisme yang disederhanakan ini menggambarkan jalur anabolik dan katabolik dari biomolekul utama dalam heterotrof (yaitu, jalur biokimia yang mensintesis, menurunkan, atau mengonversi biomolekul penting dan menghasilkan energi).

Adapun contoh proyek katabolisme asam amino dapat di lihat pada link video berikut ini:



Gambar 79 Katabolisme Asam Amino  
Sumber: Sukaryawan & Sari, 2021

Berdasarkan materi dan video pembelajaran pada pokok bahasan Katabolisme Asam Amino yang telah disajikan, kemudian amatilah bahan pangan yang banyak mengandung Asam Amino (atau Protein) disekeliling saudara. Dokumentasikan sumber-sumber Asam Amino tersebut disekitar lingkungan saudara.

## 2. PENCETUSAN IDE

Pahamilah orientasi di atas yang telah disajikan, berdasarkan pengamatan saudara diskusikan dengan kelompok saudara hal-hal berikut ini: Setelah saudara cermati sumber-sumber asam amino di atas bagaimana kandungan asam amino pada bahan pangan tersebut? bagaimana organisme hidup melakukan proses pencernaan protein? Untuk kepentingan apa mahluk hidup membutuhkan asam amino? Pada keadaan seperti apa asam amino dikatabolisme oleh mahluk hidup?

### 3. PENSTRUKTURAN IDE

Hasil pencetusan ide bersama dengan kelompok saudara rancanglah proyek tentang katabolisme asam amino yang terjadi pada makhluk hidup. Bahaslah naskah rancangan tersebut tulislah/gambarkan/skenariokan video tentang proses Katabolisme asam amino yang terjadi? Bandingkan energi yang dihasilkan dengan katabolisme glukosa dan katabolisme asam palmitat?

### 4. APLIKASI

Berdasarkan rancangan yang di buat bersama kelompok saudara kerjakan proyek yang sudah saudara tetapkan. Dokumentasikan dengan membuat video dari perencanaan hingga hasil. Proyek dilakukan di luar jam kuliah, sesuai operasional prosedur Program Studi Pendidikan Kimia FKIP Unsri. Kerjakanlah proyek tersebut semenarik mungkin. Lakukanlah kolaborasi bersama teman-teman saudara dalam menyelesaikan proyek tersebut. Kemudian setelah selesai pelaksanaan proyek tersebut, bahaslah hal-hal berikut ini.

- a. Untuk apa makhluk hidup membutuhkan asam amino?
- b. Kapan dan bagaimana 20 asam amino di katabolisme pada makhluk hidup?
- c. Apa yang terjadi jika seseorang diet dengan bahan yang mengandung asam amino?
- d. Bagaimana pengaturan katabolisme asam amino pada makhluk hidup?
- e. Apa yang terjadi pada makhluk hidup, jika ada kelainan dalam mekanisme katabolisme asam amino?

### 5. REFLEKSI

Selanjutnya hasil elaborasi dengan dosen, saat proses pembelajaran jika ada perbaikan ditindaklanjuti dengan perbaikan, kemudian dituangkan dalam "Laporan 5 katabolisme asam amino". Laporan tersebut di buat sesuai dengan format Lembar Kerja Mahasiswa yang telah di sediakan, kemudian di submit ke <https://elearning.unsri.ac.id>. Laporan 5 katabolisme asam amino minimal memuat hal-hal sebagai berikut yaitu: orientasi, pencetusan ide, penstrukturan ide, aplikasi, refleksi, dan daftar pustaka.

## Latihan Soal

1. Jelaskan dan tuliskan hal berikut ini
  - a. Reaksi katabolisme 20 asam amino
  - b. Regulasi katabolisme asam amino
  - c. Reaksi pada siklus urea
  - d. Regulasi siklus urea
2. Pengukuran Aktivitas Alanin Aminotransferase. Aktivitas (laju reaksi) alanin aminotransferase biasanya diukur dengan memasukkan kelebihan laktat dehidrogenase murni dan NADH dalam sistem reaksi. Laju hilangnya alanin sama dengan laju hilangnya NADH yang diukur secara spektrofotometri. Jelaskan cara kerja pengujian ini.
3. Alanin dan Glutamin dalam Darah Plasma darah manusia normal mengandung semua asam amino yang diperlukan untuk sintesis protein tubuh, tetapi tidak dalam konsentrasi yang sama. Alanin dan glutamin hadir dalam konsentrasi yang jauh lebih tinggi daripada asam amino lainnya. Sarankan mengapa.
4. Toksisitas amonia akibat makanan defisiensi arginin. Dalam sebuah penelitian yang dilakukan kucing dipuaskan semalaman kemudian diberi satu kali makan lengkap dengan semua asam amino kecuali arginin. Dalam 2 jam, kadar amonia darah meningkat dari tingkat normal 18 g/L menjadi 140 g/L, dan kucing menunjukkan gejala klinis keracunan amonia. Kelompok kontrol yang diberi makanan asam amino lengkap atau makanan asam amino di mana arginin diganti dengan ornitin tidak menunjukkan gejala klinis yang tidak biasa.
  - a. Apa peran puasa dalam percobaan?
  - b. Apa yang menyebabkan kadar amonia meningkat pada kelompok eksperimen? Mengapa tidak adanya arginin menyebabkan keracunan amonia? Apakah arginin merupakan asam amino esensial pada kucing?
  - c. Mengapa ornitin dapat menggantikan arginin?
5. Peran Piridoksal Posfat dalam Metabolisme Glisin. Enzim serin hidrosimetiltransferase membutuhkan piridoksal posfat sebagai kofaktor. Usulkan mekanisme reaksi yang dikatalisis oleh enzim ini, ke arah degradasi serin (produksi glisin).

## DAFTAR PUSTAKA

1. McKEE,T., McKEE, J., 2019. *Biochemistry The Molecular Basis of life seventh edition*. New York: Oxford University Press.
2. Murray, R.K., Bender, D.A., Bottham, K.M., Kennelly, P.J., Rodwell, V.W., Weil, P.A. 2009. *Harper's Illustrated Biochemistry Twenty-Eighth Edition*. New York: McGraw-Hill Companies
3. Nelson, D.L., Cox, M.M. 2013. *Lehninger Principles of Biochemistry sixth edition*. New York: W.H. Freeman and Company.
4. Sukaryawan, M., Sari, D.K. 2022. *Video Pembelajaran Biokimia 2*. Indralaya: Prodi Pendidikan Kimia FKIP Unsri.
5. Sukaryawan, M., Sari, D.K. 2020. *Lembar Kerja Mahasiswa Biokimia 2*. Indralaya: Prodi Pendidikan Kimia FKIP Unsri.
6. Thenawidjaja, M. 1990. *Dasar-dasar Biokimia*. Jakarta: Erlangga
7. Wirahadikusumah, M. 1985. *Protein, Enzim dan Asam Nukleat*. Bandung: ITB
8. Won Chan Kim. *Principles of Biochemistry*. <https://www.kaznaru.edu.kz> . diakses pada tanggal 25 september 2020.

## BAB 17 BIOSINTEIS LIPID

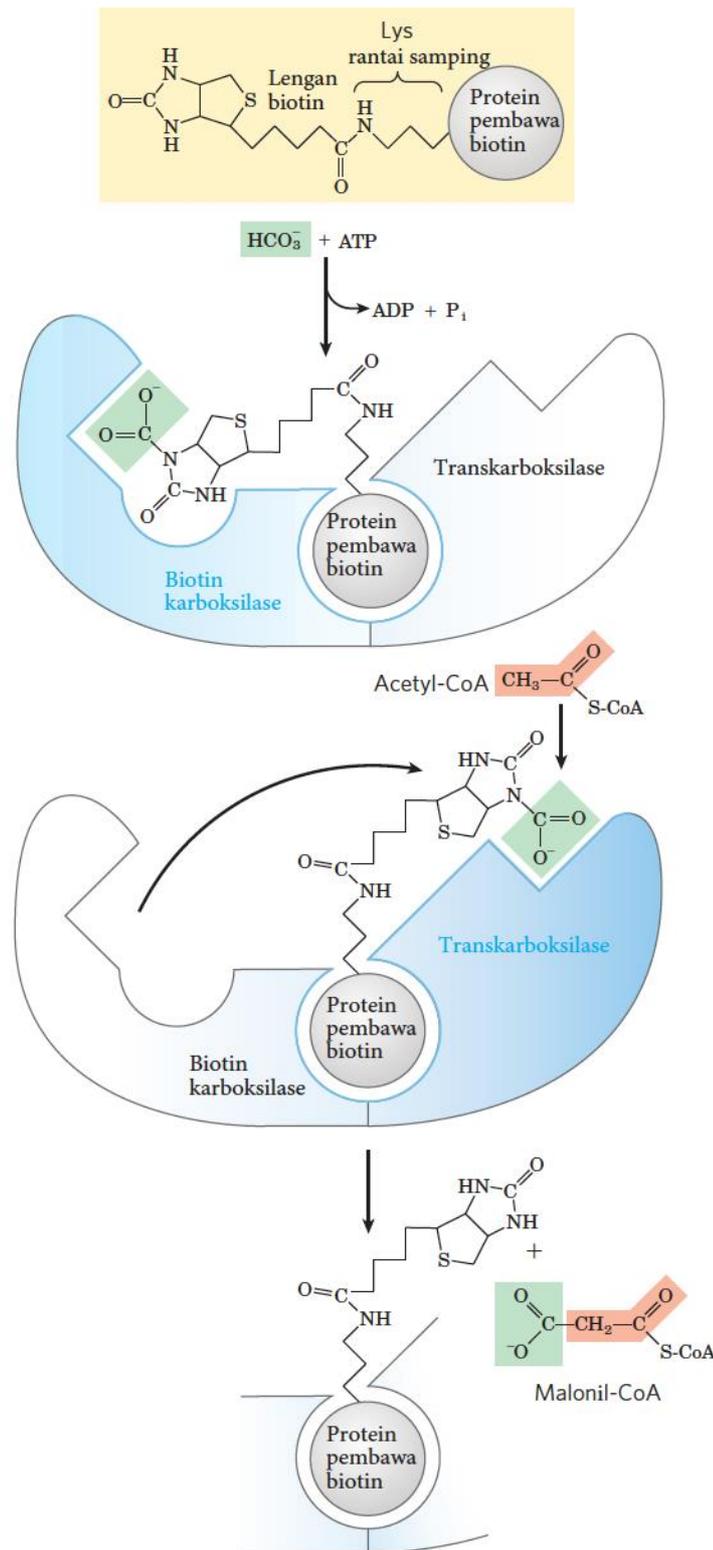
### 1. ORIENTASI

Capaian Pembelajaran Mata Kuliah yang direncanakan adalah mahasiswa mampu menerapkan pemikiran logis, kritis, sistematis, inovatif, dalam konteks pengembangan atau implementasi ilmu pengetahuan dan teknologi yang memperhatikan dan menerapkan nilai humaniora yang sesuai dengan bidang keahliannya (CPMK-2), sedangkan kemampuan akhir pada pokok bahasan ini adalah mahasiswa mampu menerapkan pemikiran logis, kritis, sistematis, inovatif, dalam konteks peranan metabolisme asam lemak dalam kehidupan sehari-hari (Sub-CPMK2). Pengalaman belajar yang diperoleh mahasiswa merencanakan, melaksanakan dan melaporkan proyek, presentasi tugas kelompok, mengerjakan lembar kerja mahasiswa, membuat dan mensubmit Laporan pada laman <https://elearning.unsri.ac.id>

#### A Biosintesis Lipid

Setelah penemuan bahwa oksidasi asam lemak terjadi dengan penghilangan oksidatif unit dua karbon (asetil-KoA) berturut-turut, ahli biokimia berpikir biosintesis asam lemak dapat dilanjutkan dengan pembalikan sederhana dari langkah enzim yang sama. Namun, seperti diketahui, biosintesis dan pemecahan asam lemak terjadi melalui jalur yang berbeda, dikatalisis oleh enzim yang berbeda, dan berlangsung di bagian sel yang berbeda. Selain itu, biosintesis memerlukan partisipasi intermediet tiga karbon, malonil-KoA, yang tidak terlibat dalam pemecahan asam lemak.

Pembentukan malonil-KoA dari asetil-KoA adalah proses ireversibel, dikatalisis oleh asetil-KoA karboksilase. Enzim bakteri memiliki tiga subunit polipeptida yang terpisah; dalam sel hewan, ketiga aktivitas tersebut merupakan bagian dari satu pasang polipeptida multifungsi. Sel tumbuhan mengandung kedua jenis asetil-KoA carboxylase. Dalam semua kasus, enzim mengandung gugus prostetik biotin yang terikat secara kovalen dalam ikatan amida dengan gugus  $\alpha$ -amino dari residu Lys di salah satu dari tiga polipeptida atau domain molekul enzim.



Gambar 80 Reaksi asetil-KoA karboksilase  
(Sumber: Nelson & Cox, 2013)

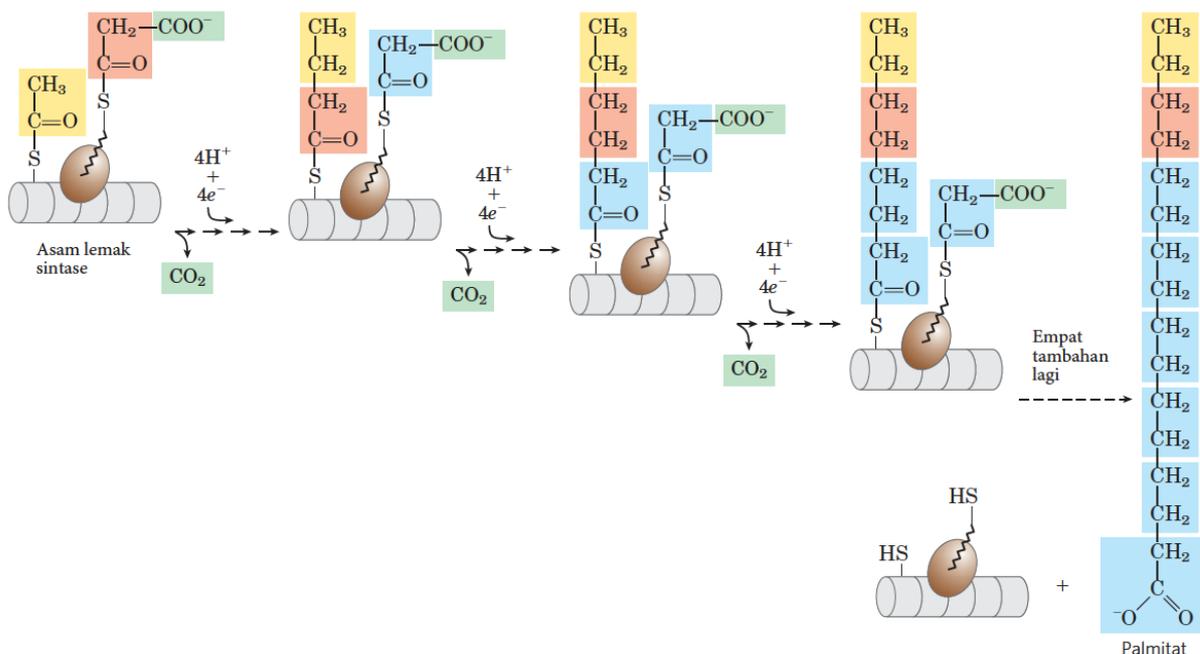
Asetil-KoA karboksilase memiliki tiga wilayah fungsional: protein pembawa biotin (abu-abu); biotin karboksilase, yang mengaktifkan  $\text{CO}_2$  dengan mengikatnya ke nitrogen di cincin biotin dalam reaksi yang bergantung pada ATP dan

transkarboksilase, yang mentransfer CO<sub>2</sub> teraktivasi (hijau teduh) dari biotin ke asetil-KoA, menghasilkan malonil-KoA. Lengan biotin yang panjang dan fleksibel membawa CO<sub>2</sub> teraktivasi dari daerah biotin karboksilase ke sisi aktif transkarboksilase. Enzim aktif di setiap langkah diarsir dengan warna biru.

Reaksi dua langkah yang dikatalisis oleh enzim ini sangat mirip dengan reaksi karboksilasi lain yang bergantung pada biotin, seperti yang dikatalisis oleh piruvat dan propionil-KoA karboksilase. Gugus karboksil, yang diturunkan dari bikarbonat (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), pertama-tama ditransfer ke biotin dalam reaksi yang bergantung pada ATP. Gugus biotinil berfungsi sebagai pembawa sementara molekul CO<sub>2</sub>, mentransfernya ke asetil-KoA pada langkah kedua untuk menghasilkan malonil-KoA.

Pada semua organisme, rantai karbon panjang asam lemak dirakit dalam urutan empat langkah yang berulang, dikatalisis oleh sistem yang secara kolektif disebut sebagai asam lemak sintase. Gugus asil jenuh yang dihasilkan oleh setiap rangkaian reaksi empat langkah menjadi substrat untuk kondensasi berikutnya dengan gugus malonil teraktivasi. Setiap siklus, rantai asil lemak diperpanjang oleh dua karbon. Baik kofaktor pembawa elektron dan gugus pengaktif dalam urutan anabolik reduktif berbeda dari yang ada dalam proses katabolik oksidatif. Ingat bahwa dalam oksidasi, NAD<sup>+</sup> dan FAD berfungsi sebagai akseptor elektron dan gugus pengaktifnya adalah gugus tiol (-SH) dari koenzim A. Sebaliknya, zat pereduksi dalam sekuens sintetik adalah NADPH dan gugus pengaktif adalah dua gugus -SH yang terikat enzim yang berbeda, seperti yang dijelaskan pada bagian berikut. Ada dua varian utama asam lemak sintase: asam lemak sintase I (FAS I), ditemukan pada vertebrata dan jamur, dan asam lemak sintase II (FAS II), ditemukan pada tumbuhan dan bakteri. Dengan sistem FAS I, sintesis asam lemak menghasilkan satu produk, dan tidak ada zat antara yang dilepaskan. Ketika panjang rantai mencapai 16 karbon, produk tersebut (palmitat, 16:0;) meninggalkan siklus. Karbon C-16 dan C-15 dari palmitat diturunkan dari atom karbon metil dan karboksil, masing-masing, dari asetil-KoA yang digunakan secara langsung untuk membentuk sistem pada awalnya, sisa atom karbon dalam rantai diturunkan dari asetil-KoA melalui malonil-KoA.

FAS II, pada tumbuhan dan bakteri, adalah sistem terdisosiasi; setiap langkah dalam sintesis dikatalisis oleh enzim yang terpisah dan dapat berdifusi secara bebas. Zat antara juga dapat berdifusi dan dapat dialihkan ke jalur lain (seperti sintesis asam lemak jenuh dengan beberapa panjang, serta asam lemak tak jenuh, bercabang, dan hidroksi). Sistem FAS II juga ditemukan di mitokondria vertebrata. Sintase asam lemak mamalia memiliki beberapa sisi aktif. Beberapa domain FAS I mamalia berfungsi sebagai enzim yang berbeda tetapi terkait. Sisi aktif untuk setiap enzim ditemukan dalam domain terpisah dalam polipeptida yang lebih besar. Sepanjang proses sintesis asam lemak, zat antara tetap terikat secara kovalen sebagai tioester pada salah satu dari dua gugus tiol. Satu titik perlekatan adalah gugus —SH dari residu Cys di salah satu domain sintase ( $\beta$ -ketoasil-ACP sintase; KS); yang lainnya adalah gugus —SH dari protein pembawa asil, domain terpisah dari polipeptida yang sama. Hidrolisis tioester sangat eksergonik, dan energi yang dilepaskan membantu dalam sintesis asam lemak (kondensasi) secara termodinamika menguntungkan. Protein pembawa asil (ACP) adalah senyawa ulang-alik (shuttle) yang menyatukan system dalam sintesis asam lemak.



Gambar 81 Proses keseluruhan sintesis palmitat.  
(Sumber: Nelson & Cox, 2013)

Rantai asil lemak tumbuh oleh unit dua karbon yang disumbangkan oleh malonat teraktivasi, dengan hilangnya  $\text{CO}_2$  pada setiap langkah. Gugus asetil awal diarsir kuning, C-1 dan C-2 malonat diarsir merah muda, dan karbon yang dilepaskan sebagai  $\text{CO}_2$  diarsir hijau. Setelah setiap penambahan dua karbon, reduksi mengubah rantai yang tumbuh menjadi asam lemak jenuh yang terdiri dari empat, enam, delapan karbon, dan seterusnya. Produk akhir adalah palmitat (16:0).

Asam lemak sintase menerima asetil dan grup malonil. Sebelum reaksi kondensasi yang membangun rantai asam lemak dapat dimulai, dua gugus tiol pada kompleks enzim harus diisi dengan gugus asil. Pertama, gugus asetil dari asetil-KoA ditransfer ke ACP dalam reaksi yang dikatalisis oleh domain malonil/asetil-KoA-ACP transferase dari polipeptida multifungsi. Gugus asetil kemudian ditransfer ke gugus Cys —SH dari  $\beta$ -ketoasil-ACP sintase (KS).

Reaksi kedua, transfer gugus malonil dari malonil-KoA ke gugus—SH ACP, juga dikatalisis oleh malonil/asetil-KoA-ACP transferase. Dalam kompleks sintase bermuatan, gugus asetil dan malonil diaktifkan untuk proses pemanjangan rantai.

Langkah 1 kondensasi. Reaksi pertama dalam pembentukan rantai asam lemak adalah kondensasi, yang melibatkan gugus asetil dan malonil teraktivasi untuk membentuk asetoasetil-ACP, gugus asetoasetil yang terikat pada ACP melalui gugus fosfopantetein—SH; secara bersamaan, satu molekul  $\text{CO}_2$  dihasilkan. Dalam reaksi ini, dikatalisis oleh  $\beta$ -ketoasil-ACP sintase, gugus asetil dipindahkan dari gugus Cys —SH enzim ke gugus malonil pada —SH ACP, menjadi unit dua-karbon terminal metil dari gugus asetoasetil. Atom karbon dari  $\text{CO}_2$  yang terbentuk dalam reaksi ini adalah karbon yang sama yang awalnya dimasukkan ke dalam malonil KoA dari  $\text{HCO}_3^-$  melalui reaksi asetil-KoA karboksilase. Jadi  $\text{CO}_2$  hanya sementara dalam ikatan kovalen selama biosintesis asam lemak; kemudian dilepaskan setiap unit dua karbon ditambahkan. Mengapa sel bersusah payah menambahkan  $\text{CO}_2$  untuk membuat gugus malonil dari gugus asetil, hanya untuk kehilangan  $\text{CO}_2$  selama pembentukan asetoasetat? Penggunaan gugus malonil teraktivasi dari gugus asetil inilah yang membuat reaksi kondensasi secara termodinamika menguntungkan.

Karbon metilen (C-2) dari gugus malonil, diapit di antara karbon karbonil dan karboksil, membentuk nukleofil yang baik. Pada langkah kondensasi (langkah 1), dekarboksilasi gugus malonil memfasilitasi serangan nukleofilik karbon metilen pada tioester yang menghubungkan gugus asetil dengan  $\beta$ -ketoasil-ACP sintase, menggantikan gugus —SH enzim. Menggabungkan kondensasi ke dekarboksilasi gugus malonil membuat keseluruhan proses menjadi sangat eksergonik. Urutan karboksilasi-dekarboksilasi yang serupa memfasilitasi pembentukan fosfoenolpiruvat dari piruvat dalam glukoneogenesis. Dengan menggunakan gugus malonil teraktivasi dalam sintesis asam lemak dan asetat teraktivasi dalam degradasinya, sel membuat kedua proses tersebut menguntungkan secara energetik, meskipun yang satu secara efektif kebalikan dari yang lain. Energi ekstra yang diperlukan untuk membuat sintesis asam lemak menguntungkan disediakan oleh ATP yang digunakan untuk mensintesis malonil-KoA dari asetil-KoA dan  $\text{HCO}_3^-$ .

Langkah 2 reduksi gugus karbonil asetoasetil-ACP yang terbentuk pada tahap kondensasi sekarang mengalami reduksi gugus karbonil pada C-3 untuk membentuk D- $\beta$ -hidroksibutiril-ACP. Reaksi ini dikatalisis oleh  $\beta$ -ketoasil-ACP reduktase dan donor elektronnya adalah NADPH. Perhatikan bahwa gugus D- $\beta$ -hidroksibutiril tidak memiliki bentuk stereoisomer yang sama dengan zat antara L- $\beta$ -hidroksiasil dalam oksidasi asam lemak.

Langkah 3 dehidrasi unsur-unsur air sekarang dihilangkan dari C-2 dan C-3 dari D- $\beta$ -hydroxybutyryl-ACP untuk menghasilkan ikatan rangkap dalam produk, trans- $\Delta^2$ -butenoyl-ACP. Enzim yang mengkatalisis dehidrasi ini adalah  $\beta$ -hidroksiasil-ACP dehidratase (DH).

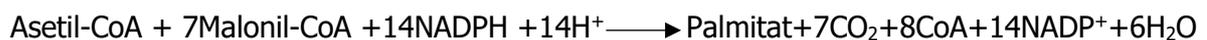
Langkah 4 reduksi ikatan ganda, ikatan rangkap trans- $\Delta^2$ -butenoyl-ACP direduksi (jenuh) untuk membentuk butiril-ACP oleh aksi enoil-ACP reduktase (ER); lagi, NADPH adalah donor elektron.

Produksi empat karbon, asil-ACP lemak jenuh menandai selesainya satu lintasan melalui kompleks asam lemak sintase. Pada langkah 5, gugus butiril dipindahkan dari gugus fosfopantetein—SH dari ACP ke gugus Cys—SH dari  $\beta$ -ketoasil-ACP sintase, yang awalnya mengandung gugus asetil. Untuk memulai siklus berikutnya dari empat

reaksi yang memperpanjang rantai dengan dua karbon lagi (langkah 6), gugus malonil lain dihubungkan ke gugus fosfopantetheine—SH dari ACP yang sekarang kosong. Kondensasi terjadi ketika gugus butiril, yang bertindak seperti gugus asetil pada siklus pertama, terikat pada dua karbon dari gugus malonil-ACP dengan kehilangan CO<sub>2</sub> secara bersamaan. Produk dari kondensasi ini adalah gugus asil enam karbon, yang terikat secara kovalen dengan gugus phosphopantetheine—SH. Gugus  $\beta$ -ketonya direduksi dalam tiga langkah berikutnya dari siklus sintase untuk menghasilkan gugus asil jenuh, persis seperti pada reaksi putaran pertama dalam hal ini membentuk produk enam karbon. Tujuh siklus kondensasi dan reduksi menghasilkan gugus palmitoil jenuh 16-karbon, masih terikat pada ACP. Pemanjangan rantai oleh kompleks sintase umumnya berhenti pada titik ini dan palmitat bebas dilepaskan dari ACP oleh aktivitas hidrolitik (tioesterase; TE) dalam protein multi fungsi. Reaksi keseluruhan untuk sintesis palmitat dari asetil-KoA dalam dua bagian. Pertama, pembentukan tujuh molekul malonil-KoA:



Kemudian tujuh siklus kondensasi dan reduksi:



Perhatikan bahwa hanya enam molekul air bersih yang dihasilkan, karena satu digunakan untuk menghidrolisis tioester yang menghubungkan produk palmitat dengan enzim. Proses keseluruhan adalah:



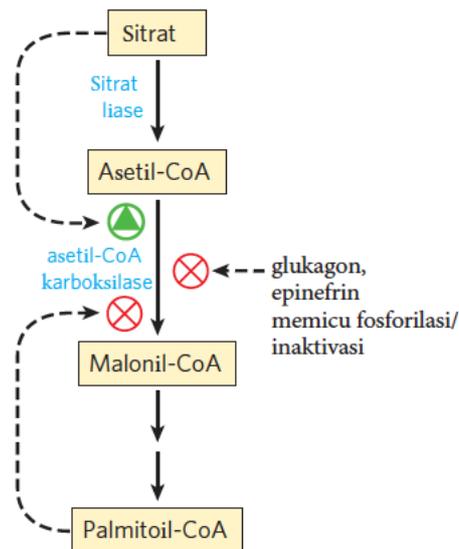
Biosintesis asam lemak seperti palmitat dengan demikian membutuhkan asetil-KoA dan masukan energi kimia dalam dua bentuk: potensial transfer gugus ATP dan daya pereduksi NADPH. ATP diperlukan untuk mengikat CO<sub>2</sub> ke asetil-KoA untuk membuat malonil-KoA; molekul NADPH diperlukan untuk mereduksi gugus  $\beta$ -keto dan ikatan rangkap.

## B. Regulasi Biosintesis Asam Lemak

Ketika sel atau organisme memiliki lebih dari cukup bahan bakar metabolisme untuk memenuhi kebutuhannya, kelebihannya umumnya diubah menjadi asam lemak dan disimpan sebagai lipid seperti triasilgliserol. Reaksi yang dikatalisis oleh asetil-KoA karboksilase adalah langkah pembatas kecepatan dalam biosintesis asam lemak, dan enzim ini merupakan tempat regulasi yang penting. Pada vertebrata, palmitoil-KoA, produk utama sintesis asam lemak, adalah penghambat umpan balik enzim; sitrat adalah aktivator alosterik meningkatkan  $V_{max}$ . Sitrat memainkan peran sentral dalam mengalihkan metabolisme sel dari konsumsi (oksidasi) bahan bakar metabolik ke penyimpanan bahan bakar sebagai asam lemak.

Ketika konsentrasi asetil-KoA mitokondria dan ATP meningkat, sitrat diangkut keluar dari mitokondria; kemudian menjadi prekursor asetil-KoA sitosol dan sinyal alosterik untuk aktivasi asetil-KoA karboksilase. Pada saat yang sama, sitrat menghambat aktivitas fosfofruktokinase-1, mengurangi aliran karbon melalui glikolisis. Asetil-KoA karboksilase juga diatur oleh modifikasi kovalen. Fosforilasi, dipicu oleh hormon glukagon dan epinefrin, menonaktifkan enzim dan mengurangi sensitivitasnya terhadap aktivasi oleh sitrat, sehingga memperlambat sintesis asam lemak. Dalam bentuk aktifnya (defosforilasi), asetil-KoA karboksilase berpolimerisasi menjadi filamen panjang; fosforilasi disertai dengan disosiasi menjadi subunit monomer dan hilangnya aktivitas.

Asetil-KoA karboksilase tanaman dan bakteri tidak diatur oleh sitrat atau oleh siklus fosforilasi defosforilasi. Enzim tanaman diaktifkan oleh peningkatan pH stroma dan  $[Mg^{2+}]$ , yang terjadi pada penerangan tanaman. Bakteri tidak menggunakan triasilgliserol sebagai penyimpan energi. Dalam *E. coli*, peran utama sintesis asam lemak adalah menyediakan prekursor untuk lipid membran; regulasi proses ini kompleks, melibatkan nukleotida guanin yang mengkoordinasikan pertumbuhan sel dengan pembentukan membran.

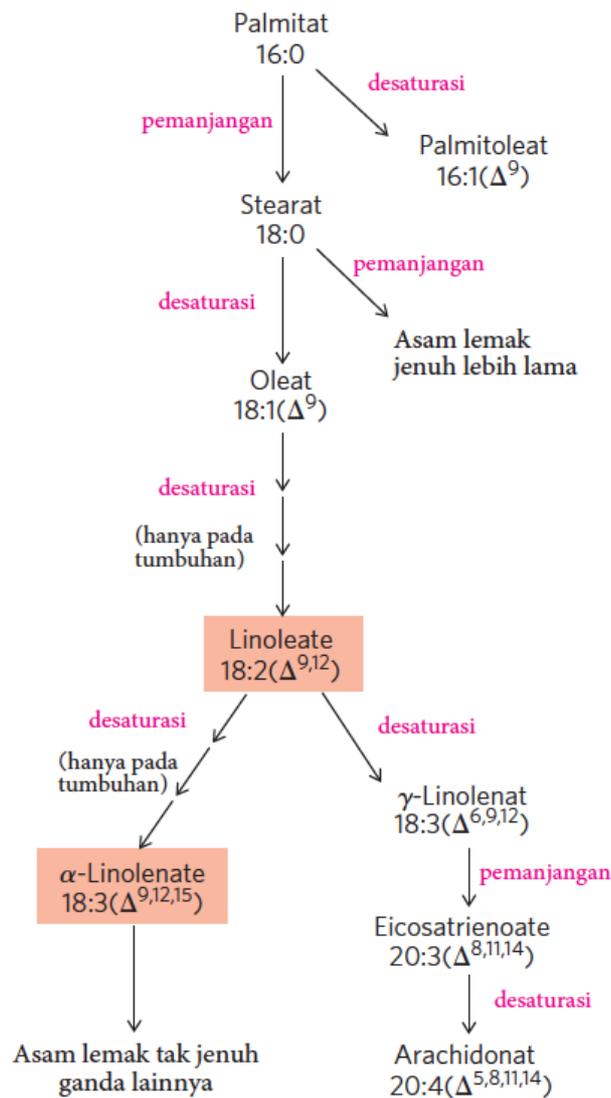


Gambar 82 Regulasi sintesis asam lemak.

Dalam sel-sel vertebrata, regulasi alosterik dan modifikasi kovalen yang bergantung pada hormon mempengaruhi aliran prekursor ke dalam malonil-KoA. Pada tumbuhan, asetil-KoA karboksilase diaktifkan oleh perubahan  $[Mg^{2+}]$  dan pH yang menyertai iluminasi.

### C. Asam lemak jenuh rantai panjang disintesis dari palmitat.

Asam palmitat, produk utama sistem asam lemak sintase dalam sel hewan, adalah prekursor asam lemak rantai panjang lainnya. Ini dapat diperpanjang untuk membentuk stearat (18:0) atau bahkan asam lemak jenuh yang lebih lama dengan penambahan lebih lanjut gugus asetil, melalui aksi sistem pemanjangan asam lemak yang ada dalam retikulum endoplasma halus dan di mitokondria. Sistem pemanjangan aktif pada RE memperpanjang rantai 16-karbon palmitoil-KoA dengan dua karbon, membentuk stearyl-CoA. Meskipun sistem enzim yang berbeda terlibat, dan koenzim A dari ACP adalah pembawa asil dalam reaksi, mekanisme perpanjangan di RE identik dengan yang di sintesis palmitat: sumbangan dua karbon oleh malonil-CoA, diikuti oleh reduksi, dehidrasi, dan reduksi menjadi produk 18-karbon jenuh, stearyl-CoA.



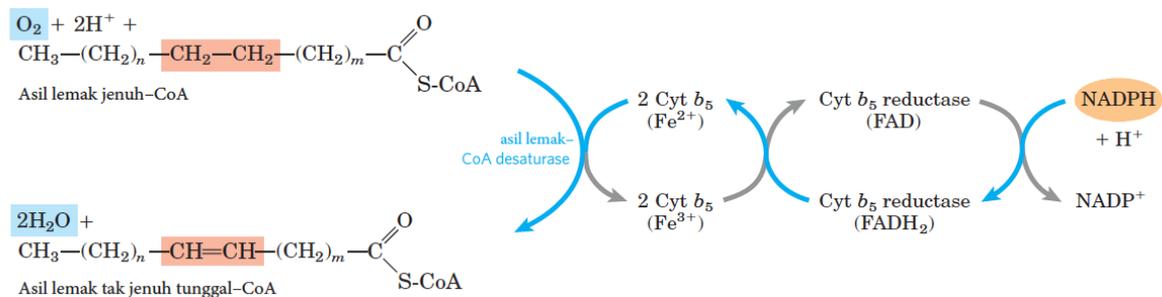
Gambar 83 Rute sintesis asam lemak lainnya.

Asam palmitat adalah prekursor stearat dan asam lemak jenuh rantai lebih panjang, serta asam tak jenuh tunggal palmitoleat dan oleat. Mamalia tidak dapat mengubah oleat menjadi linoleat atau α-linolenat (diarsir merah muda), yang karenanya diperlukan dalam makanan sebagai asam lemak esensial. Konversi linoleat ke asam lemak tak jenuh ganda lainnya dan eikosanoid diuraikan. Asam lemak tak jenuh dilambangkan dengan menunjukkan jumlah karbon dan jumlah serta posisi ikatan rangkap.

Asam palmitat dan asam stearat berfungsi sebagai prekursor dari dua asam lemak tak jenuh tunggal yang paling umum dari jaringan hewan: palmitoleat, 16:1(Δ<sup>9</sup>), dan oleat, 18:1(Δ<sup>9</sup>), kedua asam lemak ini memiliki ikatan rangkap cis

tunggal antara C-9 dan C-10. Ikatan rangkap dimasukkan ke dalam rantai asam lemak melalui reaksi oksidatif yang dikatalisis oleh asam lemak-CoA desaturase.

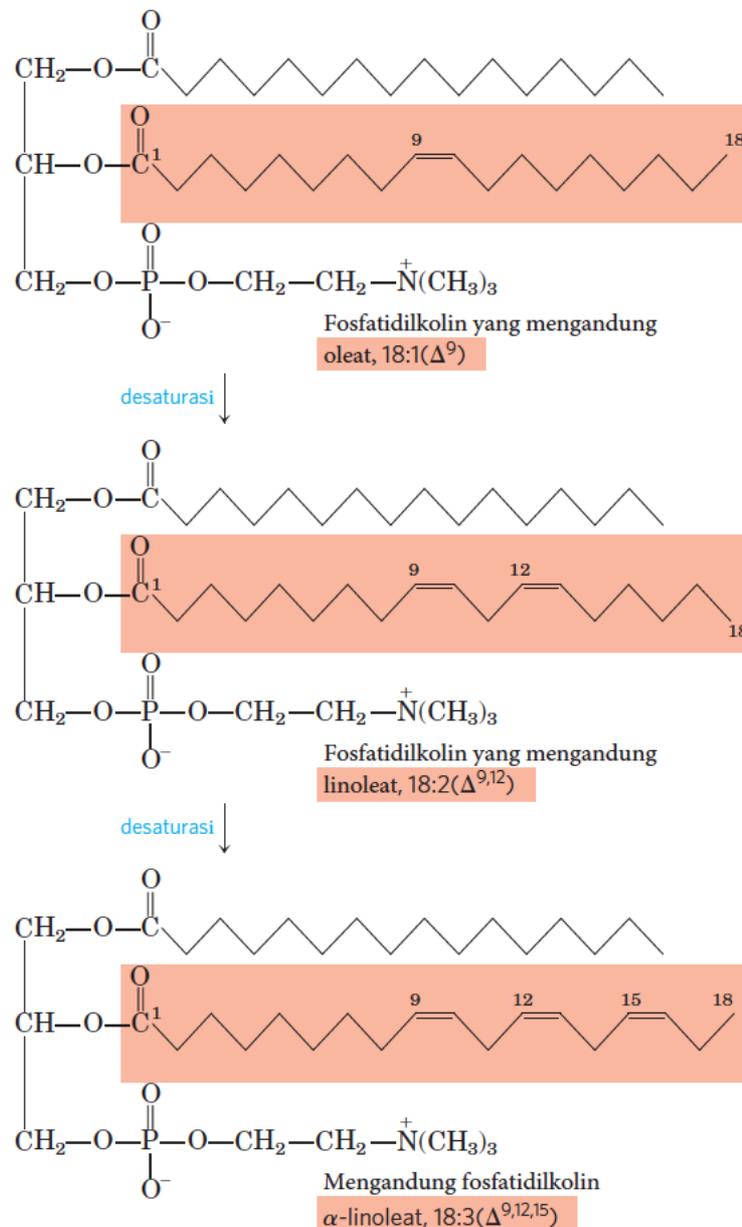
Dua substrat yang berbeda, asam lemak dan NADPH, secara bersamaan mengalami oksidasi dua elektron. Jalur aliran elektron meliputi sitokrom (sitokrom b5) dan flavoprotein (sitokrom b5 reduktase), keduanya, seperti asil lemak-CoA desaturase, berada di RE halus. Pada tumbuhan, oleat (18:1( $\Delta^9$ )) diproduksi oleh stearoyl-ACP desaturase (SCD) yang menggunakan ferredoxin tereduksi sebagai donor elektron dalam stroma kloroplas.



Gambar 84 Transfer elektron dalam desaturasi asam lemak pada vertebrata. Panah biru menunjukkan jalur elektron sebagai dua substrat—asam lemak-KoA dan NADPH—mengalami oksidasi oleh molekul oksigen. Reaksi ini terjadi pada permukaan lumen dari RE halus. Jalur serupa, tetapi dengan pembawa elektron yang berbeda, terjadi pada tumbuhan.

Mamalia tidak dapat mensintesis linoleat, 18:2( $\Delta^{9,12}$ ), atau  $\alpha$ -linolenat, 18:3( $\Delta^{9,12,15}$ ). Tanaman, bagaimanapun, dapat mensintesis keduanya; desaturase yang memperkenalkan ikatan rangkap pada posisi  $\Delta^{12}$  dan  $\Delta^{15}$  terletak di RE dan kloroplas. Enzim ER tidak bekerja pada asam lemak bebas tetapi pada fosfolipid, fosfatidilkolin, yang mengandung setidaknya satu oleat yang terkait dengan gliserol. Tanaman dan bakteri mensintesis asam lemak tak jenuh ganda untuk memastikan fluiditas membran.

Karena mereka adalah prekursor yang diperlukan untuk sintesis produk lain, linoleat dan  $\alpha$ -linolenat adalah asam lemak esensial untuk mamalia; mereka harus diperoleh dari bahan makanan tanaman. Setelah dicerna, linoleat dapat diubah menjadi asam tak jenuh ganda tertentu lainnya, terutama  $\alpha$ -linolenat, eicosatrienoate, dan arakidonat (eicosatetraenoate), yang semuanya hanya dapat dibuat dari linoleat. Arachidonate, 20:4( $\Delta^{5,8,11,14}$ ), merupakan prekursor penting dari lipid pengatur, eikosanoid. Asam lemak 20-karbon disintesis dari linoleat (dan  $\alpha$ -linolenat) melalui reaksi pemanjangan asam lemak.



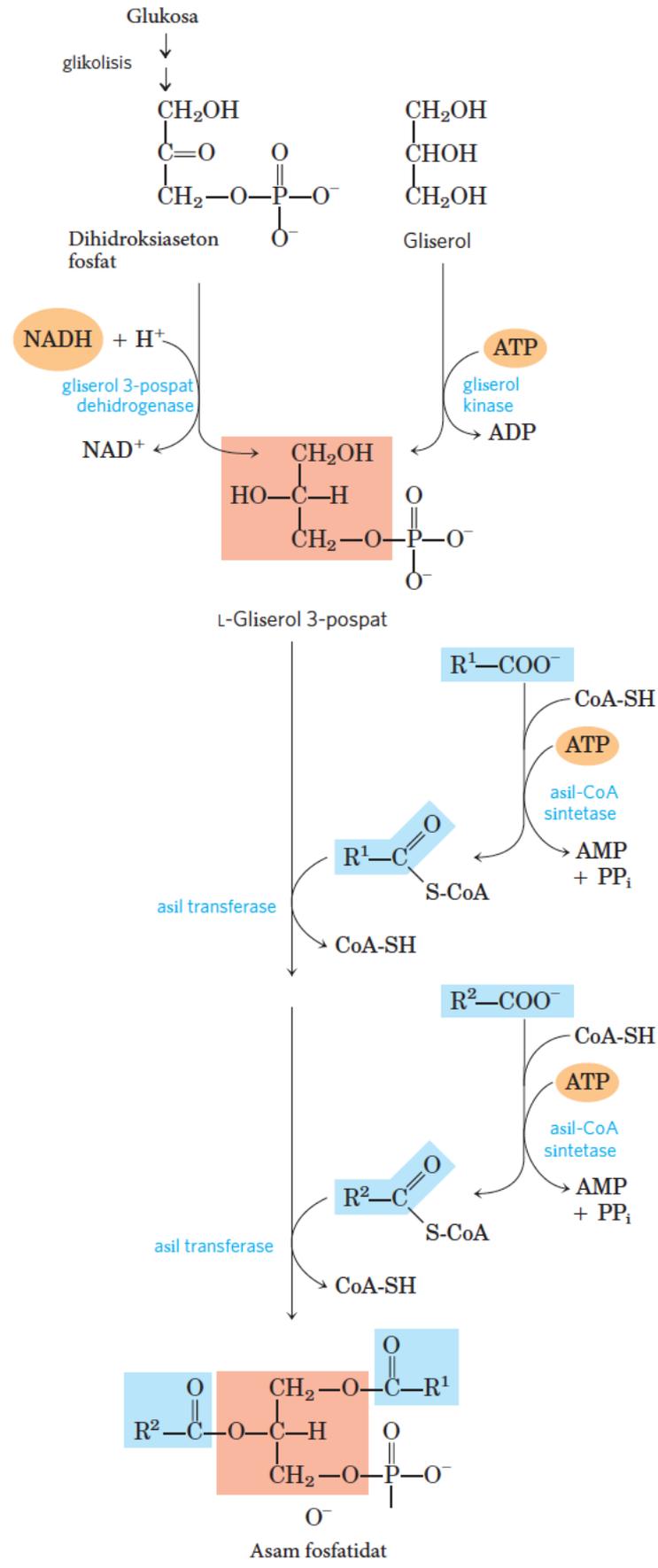
Gambar 85 Aksi desaturasi tanaman.

Desaturasi pada tanaman mengoksidasi oleat yang terikat fosfatidilkolin menjadi asam lemak tak jenuh ganda. Beberapa produk dilepaskan dari fosfatidilkolin melalui hidrolisis.

#### **D. Biosintesis Triasilgliserol**

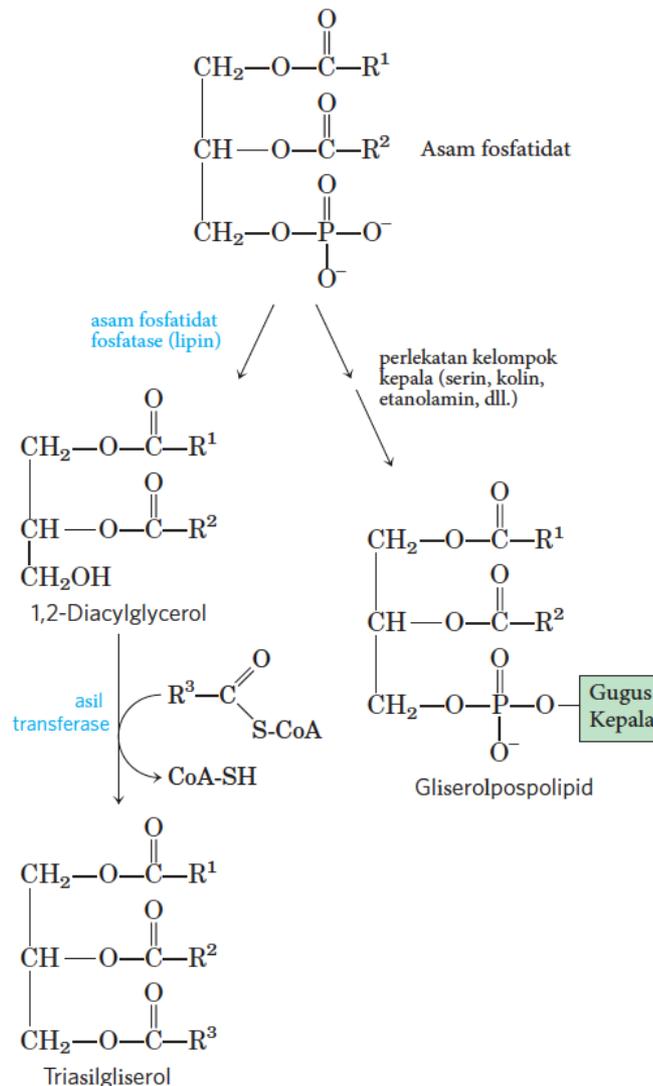
Triasilgliserol dibentuk oleh reaksi dua molekul lemak asil-KoA dengan gliserol 3-fosfat untuk membentuk asam fosfatidat; produk ini didefosforilasi menjadi diasilgliserol, kemudian diasilasi oleh molekul ketiga lemak asil-KoA untuk menghasilkan triasilgliserol. Dalam jaringan hewan, triasilgliserol dan gliserofosfolipid seperti fosfatidiletanolamin memiliki dua prekursor (asam lemak-KoA dan L-gliserol 3-fosfat) dan beberapa langkah biosintetik. Sebagian besar gliserol 3-fosfat berasal dari glikolitik intermediate dihydroxyacetone phosphate (DHAP) melalui aksi gliserol 3-fosfat dehidrogenase sitosolik; di hati dan ginjal, sejumlah kecil gliserol 3-fosfat juga dibentuk dari gliserol oleh aksi gliserol kinase. Prekursor lain dari triasilgliserol adalah asil lemak-KoA, dibentuk dari asam lemak oleh asil-KoA sintetase, enzim yang sama yang bertanggung jawab untuk aktivasi asam lemak untuk oksidasi.

Tahap pertama dalam biosintesis triasilgliserol adalah asilasi dua gugus hidroksil bebas L-gliserol 3-fosfat oleh dua molekul asil-KoA lemak untuk menghasilkan diasilgliserol 3-fosfat, yang lebih umum disebut asam fosfatidat atau fosfatidat. Asam fosfatidat hadir hanya dalam jumlah sedikit dalam sel tetapi merupakan perantara sentral dalam biosintesis lipid; dapat diubah menjadi triasilgliserol atau gliserofosfolipid. Dalam jalur ke triasil gliserol, asam fosfatidat dihidrolisis oleh asam fosfatidat fosfatase (juga disebut lipin) untuk membentuk 1,2-diasilgliserol. Diasilgliserol kemudian diubah menjadi triasilgliserol melalui transesterifikasi dengan asil-KoA lemak ketiga.



Gambar 86 Biosintesis asam fosfatidat.

Gugus asil lemak diaktifkan dengan pembentukan asil lemak-KoA, kemudian ditransfer ke ikatan ester dengan L-gliserol 3-fosfat, dibentuk dengan salah satu dari dua cara yang ditunjukkan. Asam fosfatidat ditunjukkan di sini dengan stereokimia pada C-2 dari molekul gliserol. (Produk antara dengan hanya satu gugus asil lemak teresterifikasi adalah asam lisofosfatidat).



Gambar 87 Asam fosfatidat dalam biosintesis lipid. Asam fosfatidat adalah prekursor triasilgliserol dan gliserofosfolipid.

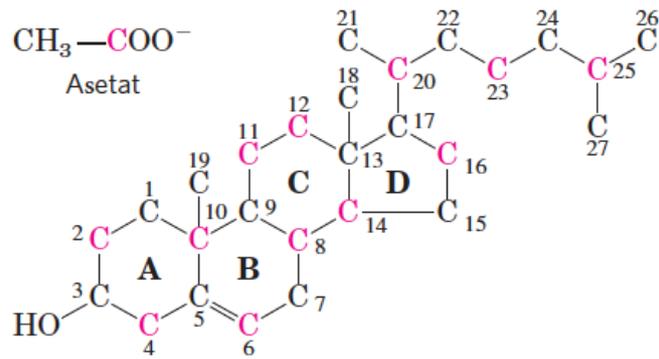
### E. Biosintesis, Regulasi, dan Transportasi: Kolesterol, Steroid, Isoprenoid

Kolesterol tidak diragukan lagi merupakan lipid yang paling banyak dipublikasikan, terkenal karena korelasi yang kuat antara kadar kolesterol yang tinggi dalam darah dan kejadian penyakit kardiovaskular pada manusia. Kurang dikenal

dengan baik adalah peran penting kolesterol sebagai komponen membran sel dan sebagai prekursor hormon steroid dan asam empedu. Kolesterol adalah molekul penting pada banyak hewan, termasuk manusia, tetapi tidak diperlukan dalam makanan mamalia semua sel dapat mensintesisnya dari prekursor sederhana. Struktur senyawa 27-karbon ini menunjukkan jalur biosintetik yang kompleks, tetapi semua atom karbonnya disediakan oleh satu precursor asetat. Unit isoprena yang merupakan intermediat esensial yang diturunkan dari kolesterol, seperti asam empedu dan hormon steroid. Akhirnya, garis besar jalur biosintetik dari banyak senyawa yang diturunkan dari unit isoprena, yang berbagi langkah awal dengan jalur menuju kolesterol, menggambarkan keserbagunaan luar biasa dari kondensasi isoprenoid dalam biosintesis.

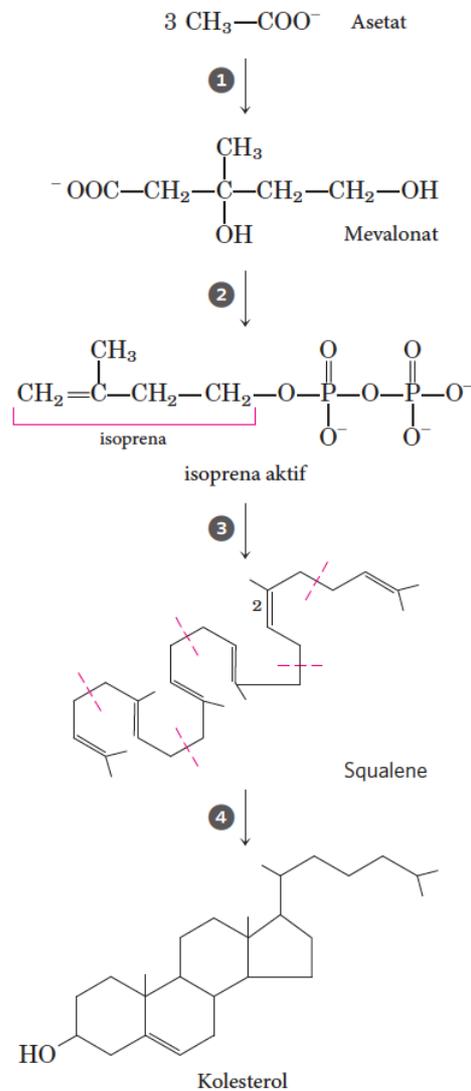
Kolesterol, seperti asam lemak rantai panjang, dibuat dari asetil-KoA. Tetapi perakitan kolesterol sangat berbeda dari asam lemak rantai panjang. Sintesis berlangsung dalam empat tahap, (Gambar dibawah). 1) kondensasi tiga unit asetat untuk membentuk zat antara enam karbon, mevalonat; 2) konversi mevalonat menjadi unit isoprena teraktivasi; 3) polimerisasi enam unit isoprena 5-karbon untuk membentuk skualena linier 30-karbon; dan 4) siklisasi skualen untuk membentuk empat cincin inti steroid, dengan serangkaian perubahan lebih lanjut (oksidasi, penghilangan atau migrasi gugus metil) untuk menghasilkan kolesterol.

Tahap 1 sintesis mevalonat dari asetat. Tahap pertama dalam biosintesis kolesterol mengarah ke mevalonat perantara. Dua molekul asetil-KoA menggabung membentuk asetoasetil-KoA, yang berkondensasi dengan molekul ketiga asetil-KoA untuk menghasilkan senyawa enam karbon  $\beta$ -hidroksi- $\beta$ -metilglutaril-CoA (HMG-CoA). Kedua reaksi pertama ini masing-masing dikatalisis oleh asetil-KoA asetil transferase dan HMG-KoA sintase. Sintase HMG-CoA sitosol dalam jalur ini berbeda dari isozim mitokondria yang mengkatalisis sintesis HMG-CoA dalam pembentukan badan keton. Reaksi ketiga adalah langkah komitmen: reduksi HMG-CoA menjadi mevalonat, di mana masing-masing dari dua molekul NADPH menyumbangkan dua elektron. HMG-CoA reduktase, protein membran integral dari RE halus, adalah titik utama regulasi jalur menuju kolesterol.



Gambar 88 Asal atom karbon kolesterol.

Hal ini dapat disimpulkan dari percobaan pelacak dengan asetat berlabel dalam metil karbon (hitam) atau karbon karboksil (merah). Cincin-cincin individu dalam sistem cincin ditunjuk A sampai D.



Gambar 89 Ringkasan biosintesis kolesterol. Unit isoprena dalam squalene ditandai dengan garis putus-putus merah.

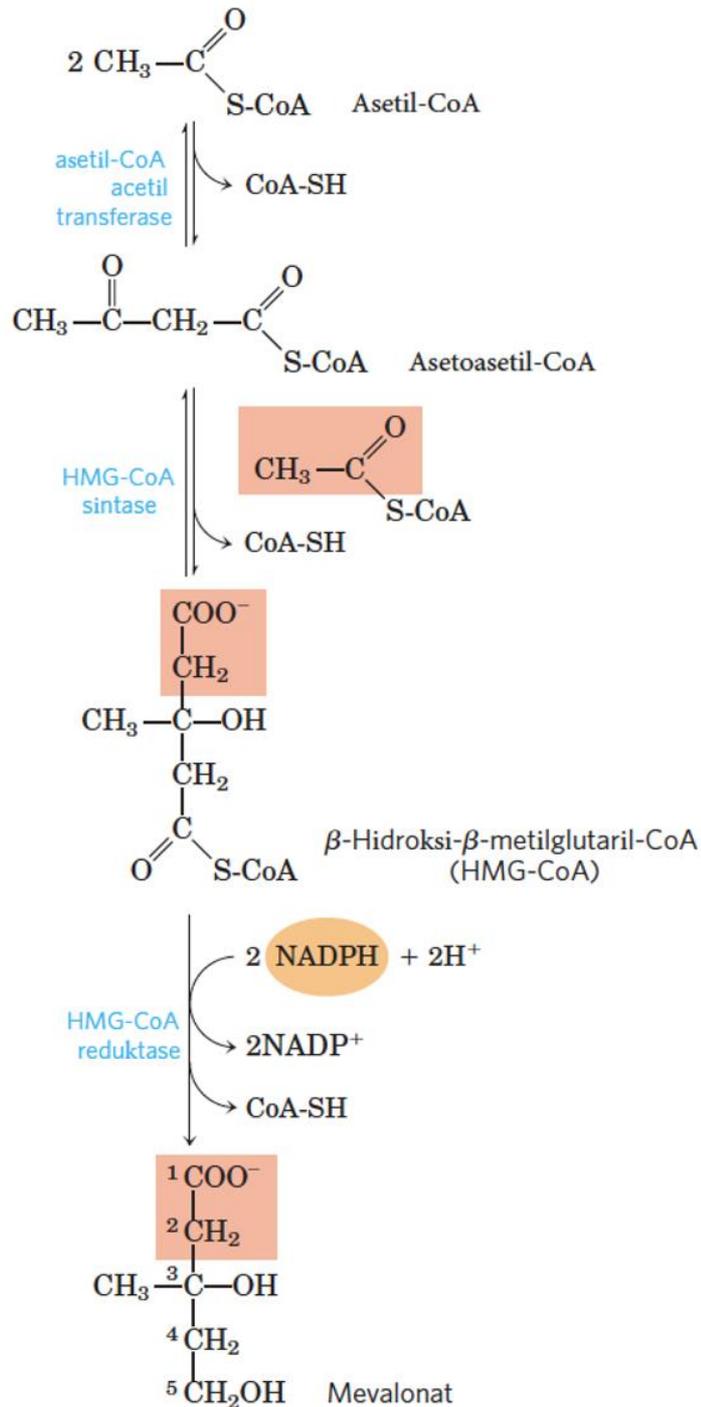
Tahap 2 Konversi mevalonat menjadi dua isoprena teraktivasi pada tahap berikutnya dari sintesis kolesterol, tiga gugus fosfat ditransfer dari tiga molekul ATP ke mevalonat. Fosfat yang terikat pada gugus hidroksil C-3 dari mevalonat dalam zat antara 3-fosfo-5-pirofosfomevalonat adalah gugus pergi yang baik; pada langkah berikutnya, baik fosfat ini dan gugus karboksil di dekatnya pergi, menghasilkan ikatan rangkap dalam produk berkarbon lima,  $\Delta^3$ -isopentenil pirofosfat.

Ini adalah yang pertama dari dua isoprena aktif yang menjadi pusat pembentukan kolesterol. Isomerisasi  $\Delta^3$ -isopentenil pirofosfat menghasilkan isoprena teraktivasi kedua, dimetilalil pirofosfat. Sintesis isopentenil pirofosfat dalam sitoplasma sel tumbuhan mengikuti jalur yang dijelaskan di sini. Namun, kloroplas tumbuhan dan banyak bakteri menggunakan jalur independen mevalonat. Jalur alternatif ini tidak terjadi pada hewan, sehingga menjadi target yang menarik untuk pengembangan antibiotik baru.

Tahap 3 Kondensasi enam isoprena yang diaktifkan. Satuan untuk membentuk squalene isopentenil piropospat dan dimetilalil piropospat sekarang mengalami kondensasi *head-to-tail*, di mana satu gugus pirofosfat dipindahkan dan rantai 10-karbon, terbentuk geranil piropospat ("Kepala" adalah ujung tempat piropospat bergabung.) Geranil piropospat mengalami kondensasi head-to-tail lain dengan isopentenil piropospat, menghasilkan farnesil piropospat antara 15-karbon. Akhirnya, dua molekul farnesil piropospat bergabung head to head, dengan eliminasi kedua gugus pirofosfat, untuk membentuk squalene.

Nama umum dari zat antara ini berasal dari sumber dari mana mereka pertama kali diisolasi. Geraniol, komponen minyak mawar, memiliki aroma geranium, dan farnesol adalah senyawa aromatik yang ditemukan di bunga pohon akasia Farnese. Banyak aroma alami yang berasal dari tumbuhan disintesis dari unit isoprena. Squalene, pertama kali diisolasi dari hati ikan hiu (genus *Squalus*), memiliki 30 karbon, 24 rantai utama dan 6 dalam bentuk cabang gugus metil.

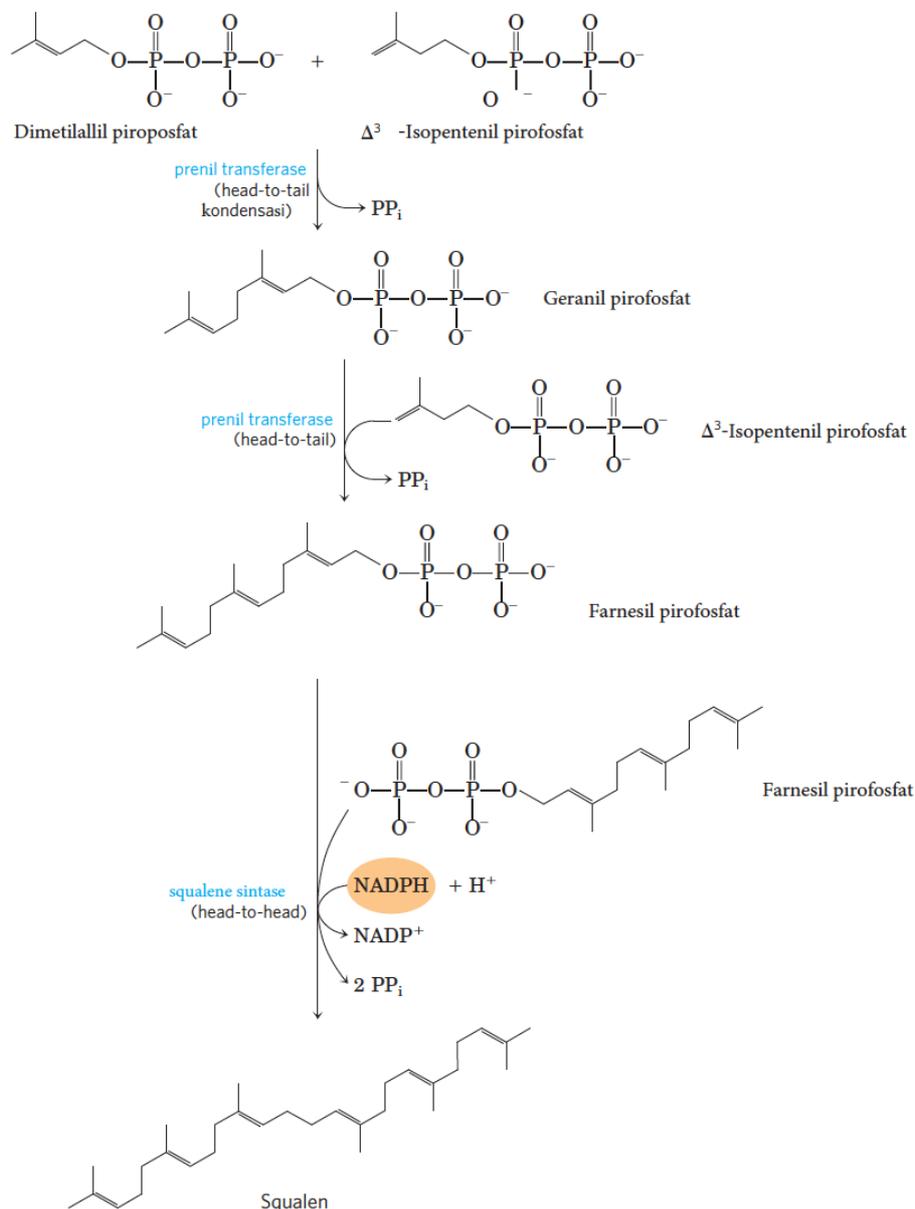
Tahap 4 Konversi Squalene ke Inti Steroid Empat Cincin Ketika molekul squalene direpresentasikan seperti pada Gambar dibawah, hubungan struktur liniernya dengan struktur siklik sterol menjadi jelas. Semua sterol memiliki empat cincin menyatu yang membentuk inti steroid, dan semuanya adalah alkohol, dengan gugus hidroksil pada C-3—dengan demikian dinamakan "sterol."

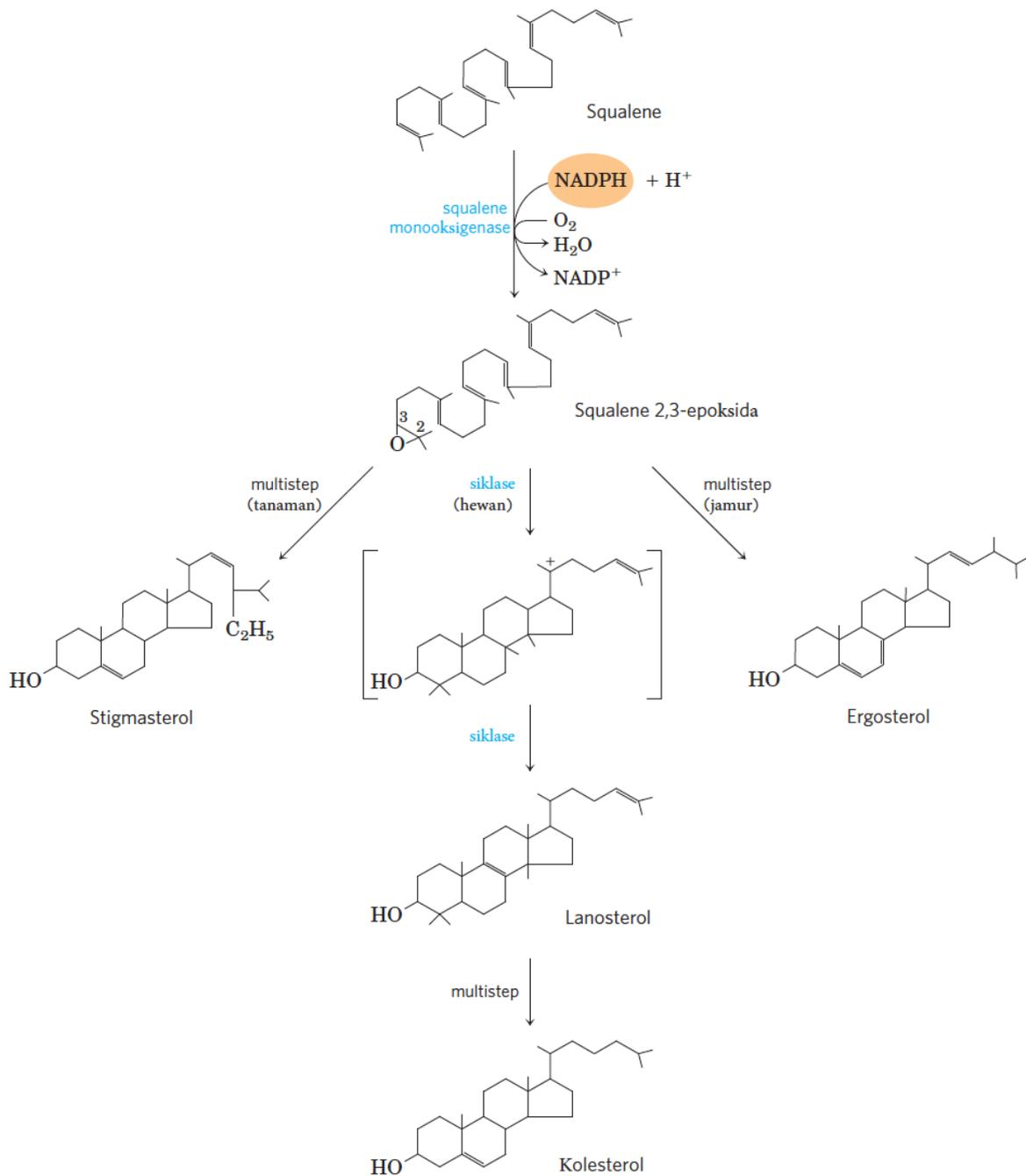


Gambar 90 Pembentukan mevalonat dari asetil-KoA. Asal C-1 dan C-2 mevalonat dari asetil-KoA diarsir merah muda



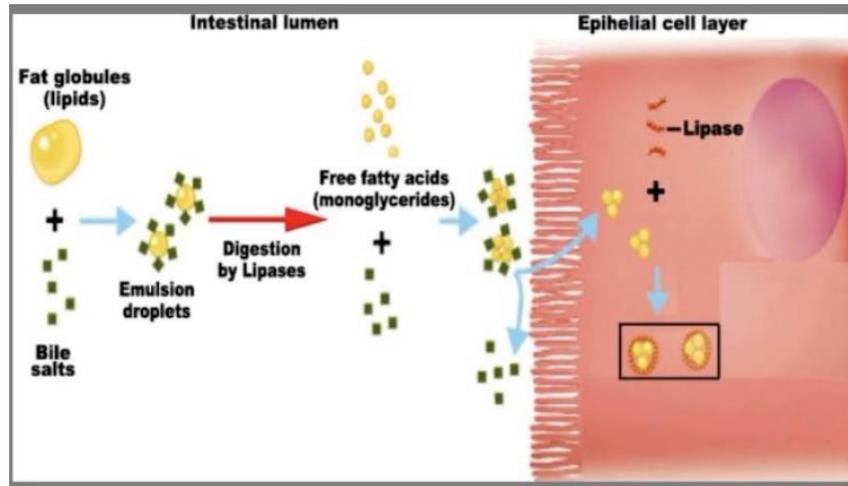
Aksi squalene monooksigenase menambahkan satu atom oksigen dari  $O_2$  ke ujung rantai squalene, membentuk epoksida. Enzim ini adalah oksidase fungsi campuran lainnya, NADPH mereduksi atom oksigen lain dari  $O_2$  menjadi  $H_2O$ . Ikatan rangkap dari produk, squalene 2,3-epoksida, ditempatkan sedemikian rupa sehingga reaksi terpadu yang luar biasa dapat mengubah squalena epoksida linier menjadi struktur siklik. Pada sel hewan, siklisasi ini menghasilkan pembentukan lanosterol, yang mengandung karakteristik empat cincin inti steroid. Lanosterol akhirnya diubah menjadi kolesterol dalam serangkaian sekitar 20 reaksi yang mencakup migrasi beberapa gugus metil dan penghilangan yang lain. Pembentukan squalene (Gambar dibawah) Struktur 30 karbon ini muncul melalui kondensasi berturut-turut dari unit isoprena aktif (lima karbon).





Gambar 92 Penutupan cincin mengubah squalene linier menjadi inti steroid yang terkondensasi. Langkah pertama dalam urutan ini dikatalisis oleh oksidase fungsi campuran (monooksigenase), yang kosubstratnya adalah NADPH. Produknya adalah epoksida, yang pada langkah berikutnya disikliskan ke inti steroid. Produk akhir dari reaksi ini dalam sel hewan adalah kolesterol, pada organisme lain sterol yang sedikit berbeda diproduksi, seperti yang ditunjukkan.

Adapun contoh proyek biosintesis asam lemak dapat dilihat pada link video berikut ini:



Gambar 93 Karakteristik Mahluk Hidup  
Sumber: Sukaryawan & Sari, 2021

Berdasarkan materi dan video pembelajaran pada pokok bahasan Biosintesis Lipid yang telah disajikan, kemudian bahaslah bersama kelompok saudara cermatilah, amatilah bagaimana hasil pencernaan makanan yang mengandung lipid selanjutnya berlaku untuk organisme.

## 1. PENCETUSAN IDE

Pahamilah orientasi di atas yang telah disajikan, berdasarkan pengamatan saudara diskusikan dengan kelompok saudara hal-hal berikut ini: Setelah saudara cermati hasil akhir dari pencernaan lipid pada mahluk hidup, bagaimana proses selanjutnya terjadi? Apa yang terjadi jika organisme mengkonsumsi bahan pangan yang mengandung lipid berlebih? Apa yang terjadi jika organisme diet bahan pangan yang mengandung lipid?

## 2. PENSTRUKTURAN IDE

Hasil pencetusan ide bersama dengan kelompok saudara rancanglah proyek tentang biosintesis lipid yang terjadi pada mahluk hidup. Bahaslah naskah rancangan tersebut tulislah/gambarkan/skenariokan video tentang proses biosintesis lipid yang terjadi pada mahluk hidup?

### 3. APLIKASI

Berdasarkan rancangan yang di buat bersama kelompok saudara kerjakan proyek yang sudah saudara tetapkan. Dokumentasikan dengan membuat video dari perencanaan hingga hasil. Proyek dilakukan di luar jam kuliah, sesuai operasional prosedur Program Studi Pendidikan Kimia FKIP Unsri. Kerjakanlah proyek tersebut semenarik mungkin. Lakukanlah kolaborasi bersama teman-teman saudara dalam menyelesaikan proyek tersebut. Kemudian setelah selesai pelaksanaan proyek tersebut, bahaslah hal-hal berikut ini.

- a. Kapan biosintesis triasil gliserol terjadi pada mahluk hidup?
- b. Mengapa mahluk hidup membutuhkan kolesterol? Bagaimana proses pembentukan kolesterol pada mahluk hidup?
- c. Bagaimana pengaturan biosintesis triasil gliserol pada mahluk hidup?
- d. Apa yang terjadi pada mahluk hidup, jika ada kelainan dalam mekanisme sintesis triasil gliserol?

#### b. REFLEKSI

Selanjutnya hasil elaborasi dengan dosen, saat proses pembelajaran jika ada perbaikan ditindaklanjuti dengan perbaikan, kemudian dituangkan dalam "Laporan 6 Biosintesis Lipid". Laporan tersebut di buat sesuai dengan format Lembar Kerja Mahasiswa yang telah di sediakan, kemudian di submit ke <https://elearning.unsri.ac.id>. Laporan 6 Biosintesis Lipid minimal memuat hal-hal sebagai berikut yaitu: orientasi, pencetusan ide, penstrukturan ide, aplikasi, refleksi, dan daftar pustaka.

## Latihan Soal

1. Tuliskan dan Jelaskan hal berikut di bawah ini:
  - a. Tuliskan reaksi biosintesis asam palmitat,
  - b. Tuliskan reaksi biosintesis asam oleat,
  - c. Tuliskan reaksi biosintesis asam linoleat,
  - d. Tuliskan reaksi biosintesis squalen,
  - e. Tuliskan reaksi biosintesis kolesterol.
2. Sintesis Asam Lemak dari Glukosa Setelah seseorang menelan sukrosa dalam jumlah besar, glukosa dan fruktosa yang melebihi kebutuhan kalori diubah menjadi asam lemak untuk sintesis triasilgliserol. Sintesis asam lemak ini menggunakan asetil-KoA, ATP, dan NADPH. Bagaimana zat ini dihasilkan dari glukosa?
3. Energi  $\beta$ -Ketoasil-ACP Sintase, dalam reaksi kondensasi yang dikatalisis oleh  $\beta$ -ketoasil-ACP sintase, unit empat karbon disintesis oleh kombinasi unit dua karbon dan unit tiga karbon, dengan pelepasan CO<sub>2</sub>. Apa keuntungan termodinamika dari proses ini dibandingkan proses yang hanya menggabungkan dua unit dua karbon?
4. Biaya Energi Sintesis Triasilgliserol, Gunakan persamaan bersih untuk biosintesis tripalmitoilgliserol (tripalmitin) dari gliserol dan palmitat untuk menunjukkan berapa banyak ATP yang dibutuhkan per molekul tripalmitin yang terbentuk.
5. Donor Teraktivasi dalam Sintesis Lipid, Dalam biosintesis lipid kompleks, komponen dirakit dengan mentransfer gugus yang sesuai dari donor teraktivasi. Misalnya, donor aktif gugus asetil adalah asetil-KoA. Untuk masing-masing kelompok berikut, berikan bentuk donor teraktivasi: (a) fosfat; (b) D-glukosil; (c) fosfoetanolamina; (d) D-galaktosil; (e) asil lemak; (f) metil; (g) gugus dua karbon dalam biosintesis asam lemak; (h)  $\Delta^3$ -isopentenil.
6. Biaya Energi Sintesis Fosfatidilkolin, Tuliskan urutan langkah dan reaksi bersih untuk biosintesis fosfatidilkolin melalui jalur penghematan dari oleat, palmitat, dihidroksiaseton fosfat, dan kolin. Mulai dari prekursor ini, berapa biaya (dalam jumlah ATP) dari sintesis fosfatidilkolin melalui jalur penghematan?

## DAFTAR PUSTAKA

1. McKEE,T., McKEE, J., 2019. *Biochemistry The Molecular Basis of life seventh edition*. New York: Oxford University Press.
2. Murray, R.K., Bender, D.A., Bottham, K.M., Kennelly, P.J., Rodwell, V.W., Weil, P.A. 2009. *Harper's Illustrated Biochemistry Twenty-Eighth Edition*. New York: McGraw-Hill Companies
3. Nelson, D.L., Cox, M.M. 2013. *Lehninger Principles of Biochemistry sixth edition*. New York: W.H. Freeman and Company.
4. Sukaryawan, M., Sari, D.K. 2022. *Video Pembelajaran Biokimia 2*. Indralaya: Prodi Pendidikan Kimia FKIP Unsri.
5. Sukaryawan, M., Sari, D.K. 2020. Lembar Kerja Mahasiswa Biokimia 2. Indralaya: Prodi Pendidikan Kimia FKIP Unsri.
6. Thenawidjaja, M. 1990. *Dasar-dasar Biokimia*. Jakarta: Erlangga
7. Wirahadikusumah, M. 1985. *Protein, Enzim dan Asam Nukleat*. Bandung: ITB
8. Voet, D., Voet, J.G. 2011. *Amino Acid, Biochemistry*. 4th. USA: John Wiley & Sons Incorporated.
9. Won Chan Kim. Principles of Biochemistry. <https://www.kaznaru.edu.kz> . diakses pada tanggal 25 september 2020.

## **BAB 18 BIOSINTESIS ASAM AMINO DAN NUKLEOTIDA**

### **1. ORIENTASI**

Capaian Pembelajaran Mata Kuliah yang direncanakan adalah Mahasiswa mampu menerapkan pemikiran logis, kritis, sistematis, inovatif, dalam konteks pengembangan atau implementasi ilmu pengetahuan dan teknologi yang memperhatikan dan menerapkan nilai humaniora yang sesuai dengan bidang keahliannya (CPMK-2), sedangkan kemampuan akhir pada pokok bahasan ini adalah mahasiswa mampu menerapkan pemikiran logis, kritis, sistematis, inovatif, dalam konteks peranan metabolisme asam amino dan nukleotida dalam kehidupan sehari-hari (Sub-CPMK2). Pengalaman belajar yang diperoleh mahasiswa merencanakan, melaksanakan dan melaporkan proyek, presentasi tugas kelompok, mengerjakan lembar kerja mahasiswa, membuat dan mensubmit Laporan pada laman <https://elearning.unsri.ac.id>

#### **A. Biosintesis Asam Amino**

Organisme hidup berbeda dalam kapasitasnya untuk mensintesis asam amino yang diperlukan untuk sintesis protein. Meskipun tanaman dan banyak mikroorganisme dapat menghasilkan semua asam amino dari prekursor yang tersedia, organisme lain harus memperoleh beberapa asam amino dari lingkungan mereka. Hewan hanya dapat mensintesis sekitar setengah dari asam amino yang mereka butuhkan. Asam amino nonesensial (NAA) ini disintesis dari molekul yang tersedia seperti gliserat-3-fosfat (suatu zat antara glikolitik) dan oksaloasetat (suatu zat antara siklus asam sitrat). Asam amino yang harus disediakan dalam makanan disebut sebagai asam amino esensial (EAA). Jaringan mamalia dapat mensintesis NAA melalui jalur reaksi yang relatif sederhana. Sebaliknya, EAA harus diperoleh dari makanan karena mamalia tidak memiliki jalur reaksi rumit yang diperlukan untuk sintesisnya.

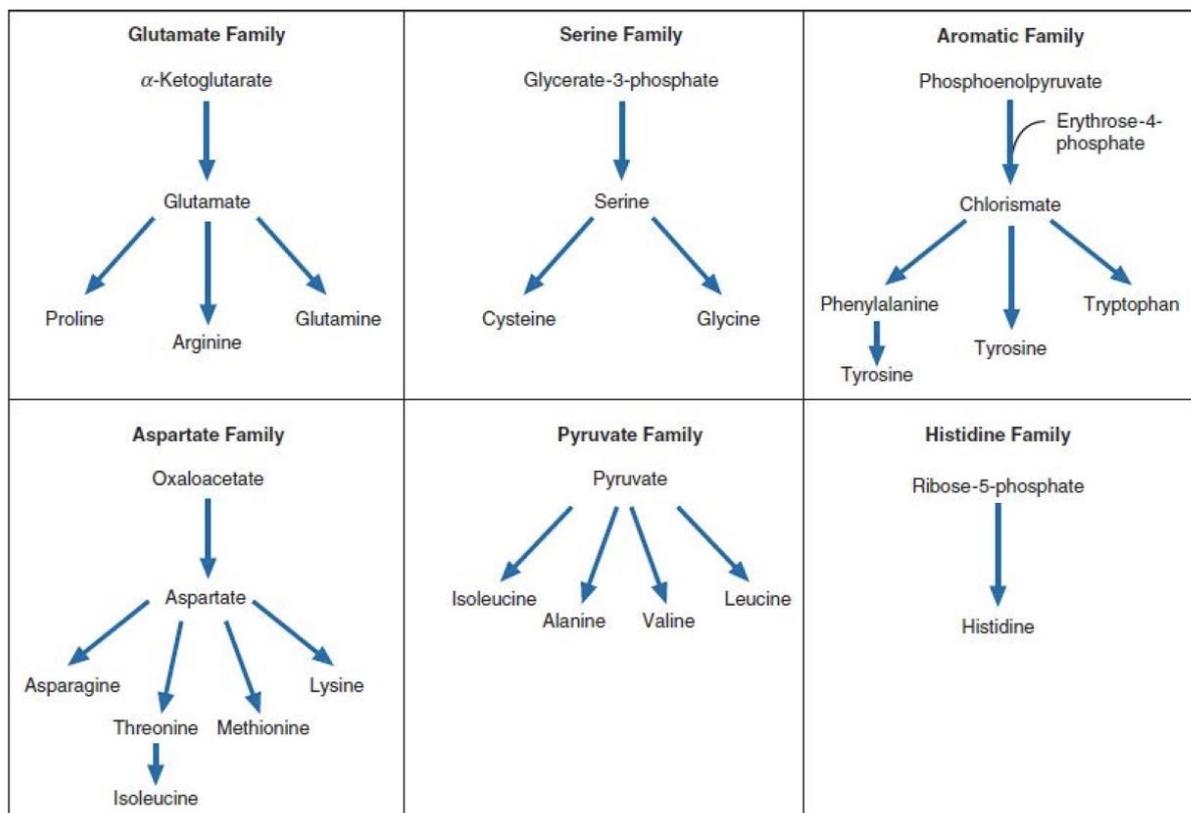
Tabel 7 Asam Amino Esensial Dan Non Esensial Pada Manusia

<b>Esensial</b>	<b>Nonessential</b>
Isoleusin	Alanin
Leusin	Arginin*
Lisin	Asparagin
Metionin	Aspartat
Fenilalanin	Sistein*
Treonin	Glutamat
Triptofan	Glutamin
Valin	Glisin
Histidin	Prolin
	Serin
	Tirosin*

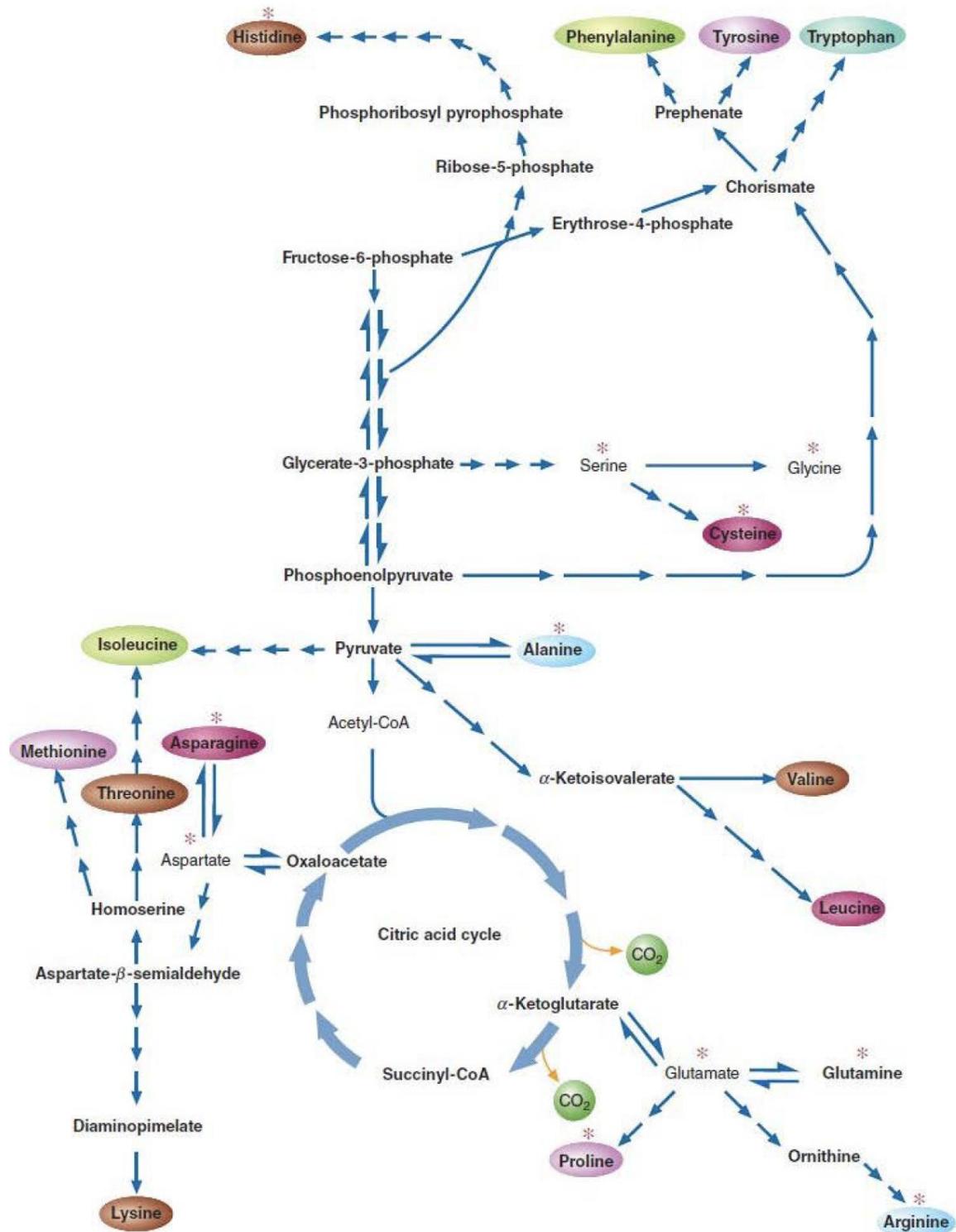
\* Disebut sebagai asam amino semi esensial, molekul-molekul ini penting untuk bayi dan anak-anak hingga usia lima tahun.

Jalur sintesis asam amino sangat beragam, tetapi mereka memiliki satu fitur umum. Kerangka karbon masing-masing asam amino berasal dari zat antara metabolik yang tersedia secara umum. Jadi, pada hewan, molekul NAA adalah turunan dari gliserat-3-fosfat, piruvat,  $\alpha$ -ketoglutarat, atau OAA. Tirosin, yang disintesis dari fenilalanin EAA, merupakan pengecualian untuk aturan ini. Berdasarkan kesamaan dalam jalur sintetikanya, asam amino dapat dikelompokkan menjadi enam keluarga: glutamat, serin, aspartat, piruvat, aromatik, dan histidin. Asam amino dalam setiap keluarga pada akhirnya berasal dari satu molekul prekursor. Dalam diskusi sintesis asam amino berikut, hubungan erat antara metabolisme asam amino dan beberapa jalur metabolisme lainnya tampak jelas. Biosintesis asam amino diuraikan pada Gambar dibawah ini.

Kelompok Glutamat, termasuk glutamin, prolin, dan arginin. Seperti yang dijelaskan,  $\alpha$ -ketoglutarat dapat diubah menjadi glutamat melalui aminasi reduktif dan melalui reaksi transaminasi yang melibatkan sejumlah asam amino. Meskipun kelompok reaksi-reaksi ini terhadap sintesis glutamat bervariasi menurut jenis sel dan keadaan metabolik, transaminasi tampaknya memainkan peran utama dalam sintesis sebagian besar molekul glutamat dalam sel eukariotik.



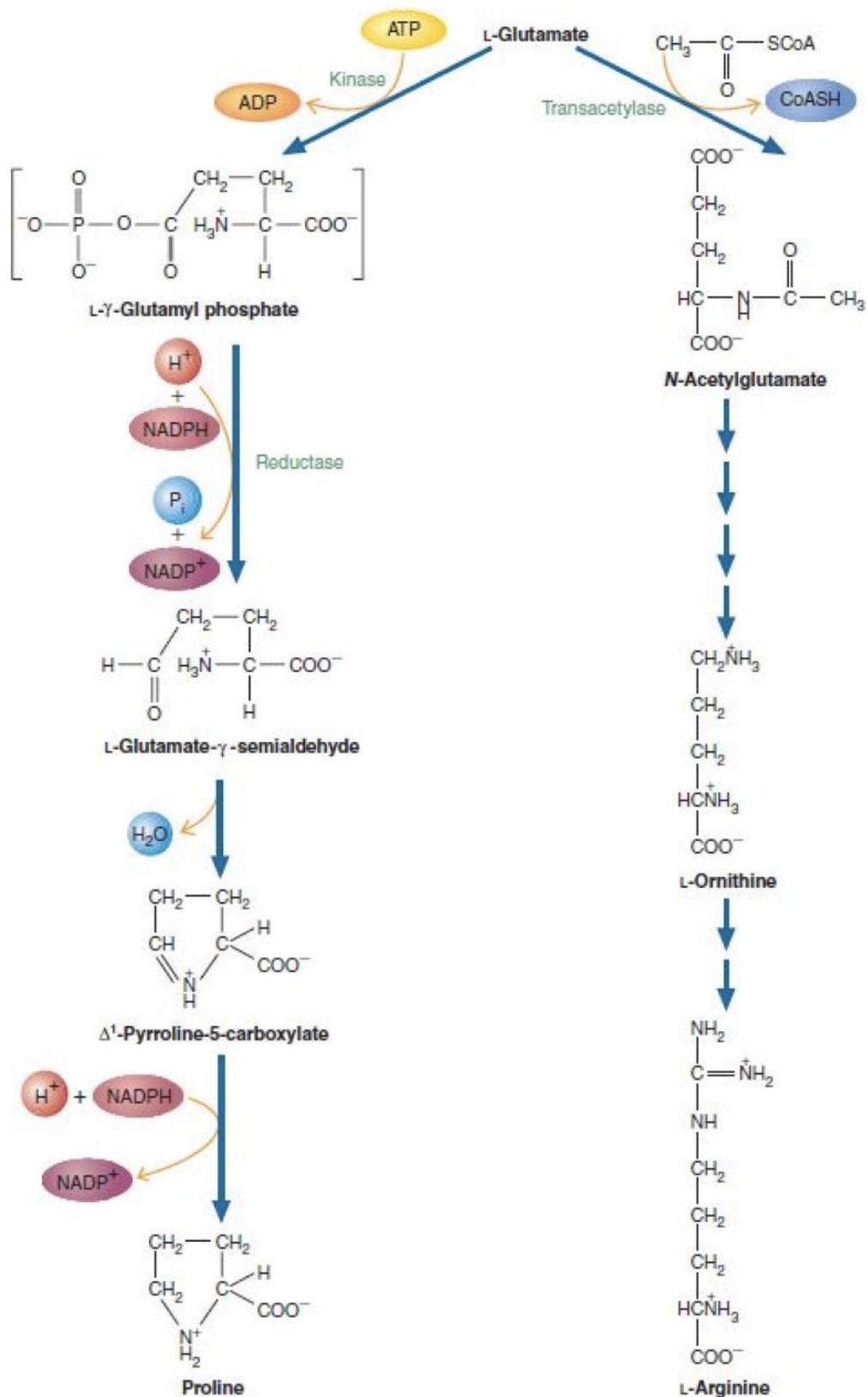
Gambar 94 Keluarga Biosintetik Asam Amino. Setiap kelompok asam amino berasal dari molekul prekursor yang sama (Sumber: McKee, 2019).



Gambar 95 Biosintesis Asam Amino (Sumber: McKee, 2019). Perantara dalam jalur metabolisme pusat menyediakan molekul prekursor kerangka karbon yang diperlukan untuk sintesis setiap asam amino. Jumlah reaksi di setiap jalur ditunjukkan. Asam amino nonesensial untuk mamalia ditunjukkan dengan tanda bintang. (Pada mamalia, tirosin dapat disintesis dari fenilalanin.)

BCAA merupakan sumber penting gugus amino dalam sintesis glutamin. Seperti disebutkan, darah yang meninggalkan hati secara selektif diperkaya BCAA. Lebih banyak BCAA diambil oleh jaringan periferi daripada yang dibutuhkan untuk sintesis protein. Gugus amino BCAA dapat digunakan terutama untuk sintesis glutamat. Konversi glutamat menjadi glutamin, dikatalisis oleh glutamin sintetase, terjadi di hati, otak, ginjal, otot, dan usus. Selain perannya dalam sintesis protein, glutamin adalah donor gugus amino dalam berbagai reaksi biosintesis (misalnya purin, pirimidin, dan sintesis gula amino) dan, seperti yang disebutkan sebelumnya, sebagai bentuk penyimpanan dan transportasi yang aman dari  $\text{NH}_4^+$ . Oleh karena itu, glutamin merupakan metabolit utama dalam organisme hidup. Fungsi lain dari glutamin bervariasi, tergantung pada jenis sel yang dipertimbangkan. Misalnya, di ginjal dan usus kecil, glutamin adalah sumber energi utama. Dalam enterosit usus halus, sekitar 55% karbon glutamin dioksidasi menjadi  $\text{CO}_2$ .

Prolin adalah turunan siklis dari glutamate, zat antara  $\gamma$ -glutamil fosfat direduksi menjadi glutamat- $\gamma$ -semialdehida. Enzim yang mengkatalisis fosforilasi glutamat ( $\gamma$ -glutamil kinase) diatur oleh inhibisi umpan balik negatif oleh prolin. Glutamat- $\gamma$ -semialdehida bersiklisasi secara spontan membentuk 1-pirolin-5-karboksilat. Kemudian 1-pirolin-5-karboksilat reduktase mengkatalisis reduksi 1-pirolin-5-karboksilat untuk membentuk prolin. Interkonversi 1-pirolin-5-karboksilat dan prolin dapat bertindak sebagai mekanisme ulang-alik untuk mentransfer ekuivalen pereduksi yang diturunkan dari jalur pentosa fosfat ke mitokondria. Proses ini sebagian dapat menjelaskan pergantian prolin di banyak jenis sel. Prolin juga dapat disintesis dari ornitin, zat antara siklus urea. Enzim yang mengkatalisis konversi ornitin menjadi glutamat- $\gamma$ -semialdehid, ornitin aminotransferase, ditemukan dalam konsentrasi yang relatif tinggi dalam fibroblas di mana permintaan untuk penggabungan prolin ke dalam kolagen tinggi.

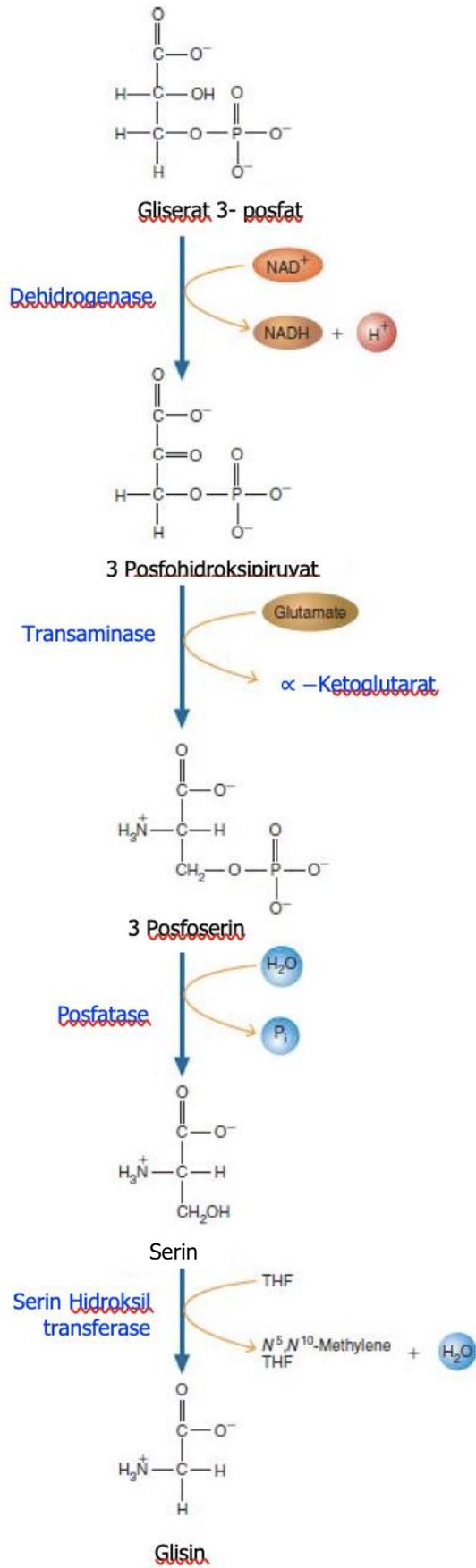


Gambar 96 Biosintesis Prolin dan Arginin dari Glutamat. Prolin disintesis dari glutamat dalam empat langkah. Langkah ketiga adalah reaksi siklisasi spontan. Dalam sintesis arginin, asetilasi glutamat mencegah reaksi siklisasi. Pada mamalia, reaksi yang

mengubah ornitin menjadi arginin adalah bagian dari siklus urea. Sintesis arginin dimulai dengan asetilasi gugus  $\alpha$ -amino glutamat. N-asetilglutamat kemudian diubah menjadi ornitin dalam serangkaian reaksi yang mencakup fosforilasi, reduksi, transaminasi, dan deasetilasi (penghilangan gugus asetil). Reaksi selanjutnya di mana ornitin diubah menjadi arginin adalah bagian dari siklus urea.

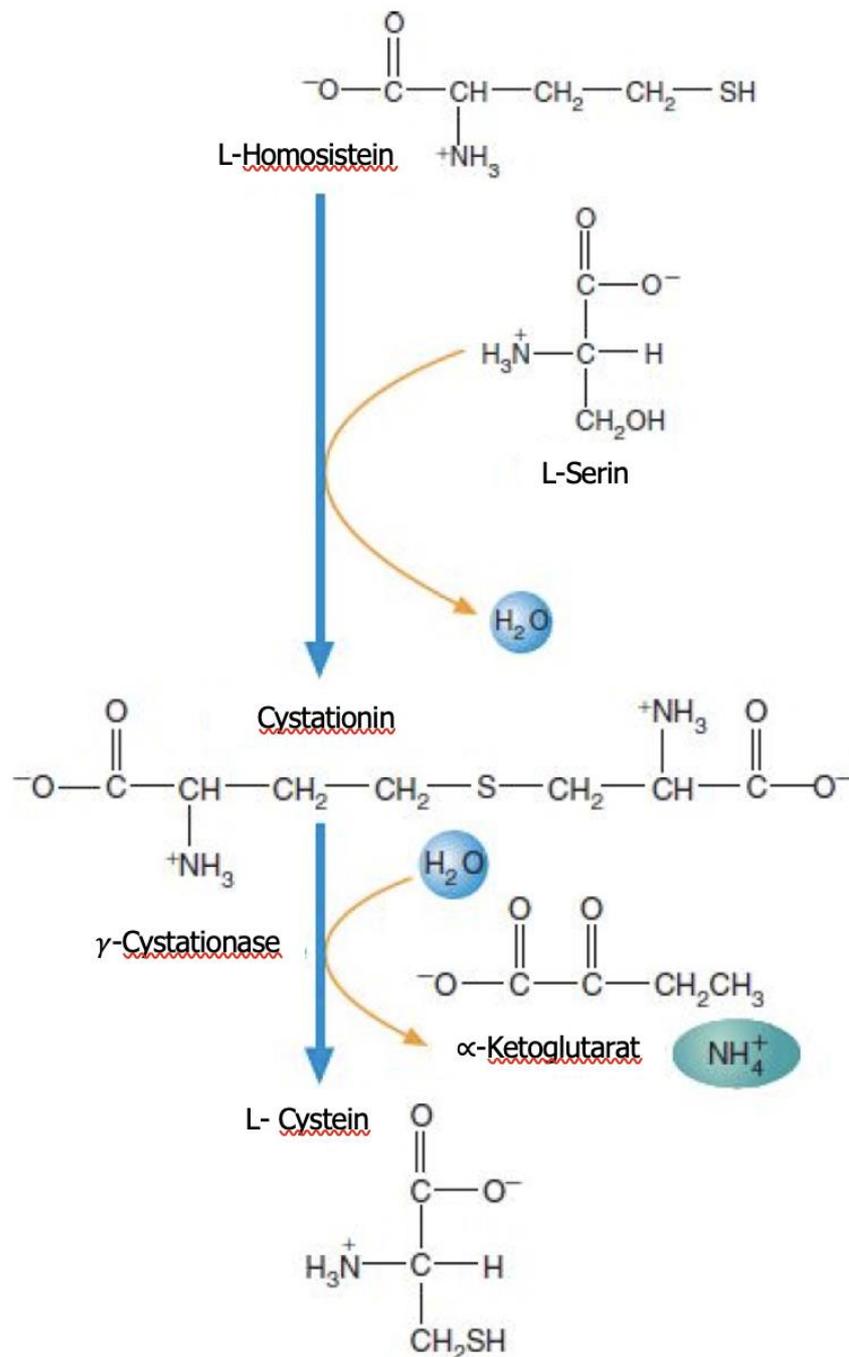
Kelompok Serin, anggota kelompok ini adalah: serin, glisin, dan sistein mendapatkan kerangka karbon mereka dari zat antara glikolitik gliserat-3-fosfat. Anggota kelompok ini memainkan peran penting dalam berbagai jalur anabolik. Serin adalah prekursor etanolamin dan sfingosin. Glisin digunakan dalam jalur sintesis purin, porfirin, dan glutathione. Bersama-sama, serin dan glisin berkontribusi pada serangkaian jalur biosintetik yang secara kolektif disebut sebagai metabolisme satu karbon. Sistein memainkan peran penting dalam metabolisme belerang.

Serin disintesis dalam jalur langsung dari gliserat-3-fosfat yang melibatkan dehidrogenasi, transaminasi, dan hidrolisis oleh fosfatase. Konsentrasi serin seluler mengontrol jalur melalui penghambatan umpan balik fosfoglisarat dehidrogenase dan fosfoserin fosfatase. Enzim terakhir mengkatalisis satu-satunya langkah ireversibel dalam jalur tersebut. Konversi serin menjadi glisin terdiri dari reaksi kompleks tunggal yang dikatalisis oleh serin hidrosimetiltransferase, suatu enzim yang membutuhkan piridoksal fosfat. Selama reaksi, yang merupakan pembelahan aldol, serin berikatan dengan piridoksal fosfat. Reaksi menghasilkan glisin dan gugus formaldehida reaktif secara kimia yang ditransfer ke koenzim tetrahydrofolat (THF) untuk membentuk N<sup>5</sup>,N<sup>10</sup>-metilen THF. Serin adalah sumber utama glisin. Sejumlah kecil glisin dapat diturunkan dari kolin ketika kolin hadir secara berlebihan. Sintesis glisin dari kolin terdiri dari dua dehidrogenasi dan serangkaian demetilasi. Sintesis sistein adalah komponen utama metabolisme belerang. Kerangka karbon sistein berasal dari serin. Pada hewan, gugus sulfhidril dipindahkan dari metionin melalui turunan homosistein yang didemetilasi. Kedua enzim yang terlibat dalam konversi serin menjadi sistein (cystathionine  $\beta$ -synthase, atau CBS, dan  $\gamma$ -cystathionase, atau CSE) membutuhkan piridoksal fosfat.



Gambar 97 Biosintesis Serin dan Glisin

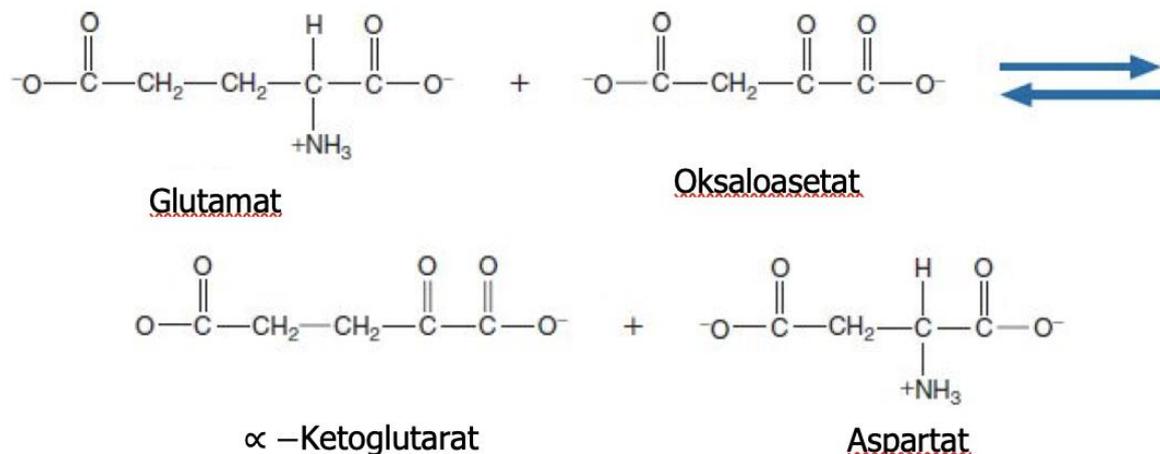
Biosintesis serin dimulai dengan oksidasi gliserat-3-fosfat. Produk yang mengandung karbonil 3-fosfohidroksipiruvat kemudian mengalami reaksi transaminasi dengan glutamat untuk menghasilkan 3-fosfoserin. Hidrolisis 3-fosfoserin menghasilkan serin. Serin hidroksimetil transferase mengkatalisis konversi serin menjadi glisin dan N<sup>5</sup>,N<sup>10</sup>-metilen THF. Serin menghambat gliserat-3-fosfat dehidrogenase, reaksi pertama dalam jalur tersebut.



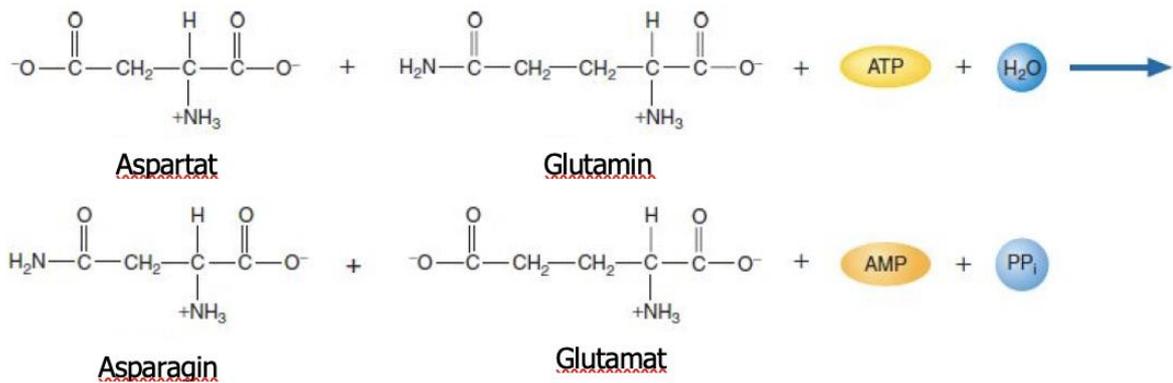
Gambar 98 Biosintesis Sistein

Pada hewan, serin mengembun dengan homosistein (berasal dari metionin) untuk membentuk Cystationin dalam reaksi yang dikatalisis oleh Cystationin  $\beta$ -sintase (CBS).  $\gamma$ -Cystathionase (CSE) mengkatalisis pemutusan cystationin untuk menghasilkan sistein,  $\alpha$ -ketobutirat, dan  $\text{NH}_4^+$ .

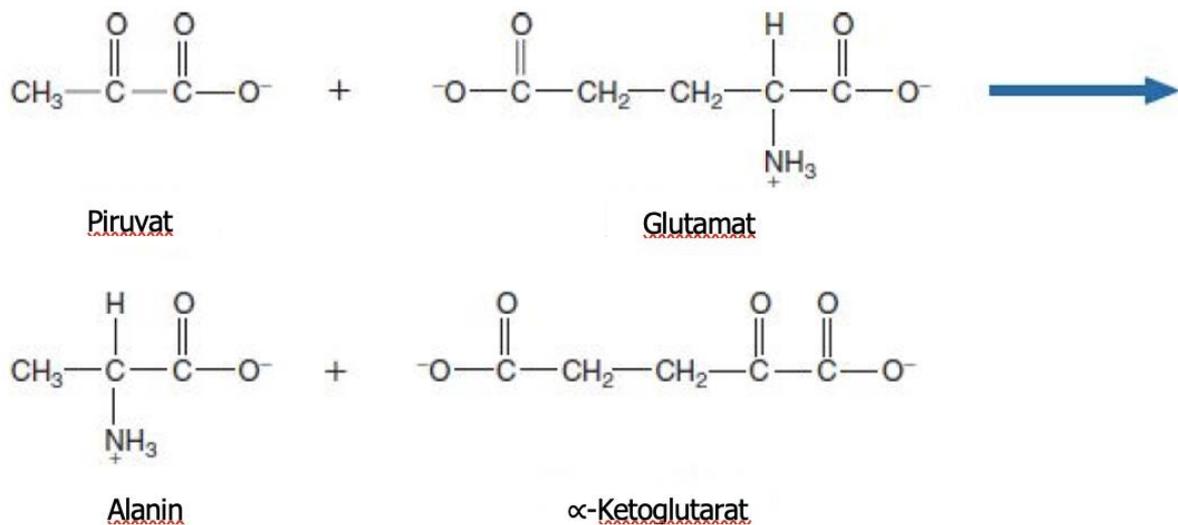
Keluarga aspartat, anggota pertama dari keluarga asam amino aspartat, diturunkan dari OAA dalam reaksi transaminasi:



Aspartat transaminase (AST; juga dikenal sebagai glutamat oksaloasetat transaminase, atau GOT) adalah aminotransferase yang paling aktif, ditemukan di sebagian besar sel di mitokondria dan sitoplasma. Reaksi yang dikatalisis AST bersifat reversibel dan secara signifikan mempengaruhi aliran karbon dan nitrogen di dalam sel. Misalnya, kelebihan glutamat diubah melalui AST menjadi aspartat. Aspartat kemudian digunakan sebagai sumber nitrogen (untuk pembentukan urea) dan OAA perantara siklus asam sitrat. Aspartat juga merupakan prekursor penting dalam sintesis nukleotida. Kelompok aspartat juga mengandung asparagin dan asam amino esensial lisin, metionin, dan treonin. Asparagin, amida aspartat, tidak dibentuk langsung dari aspartat dan  $\text{NH}_4^+$ . Gugus amida glutamin ditransfer melalui transfer gugus amida selama reaksi yang memerlukan ATP yang dikatalisis oleh asparagin sintase:



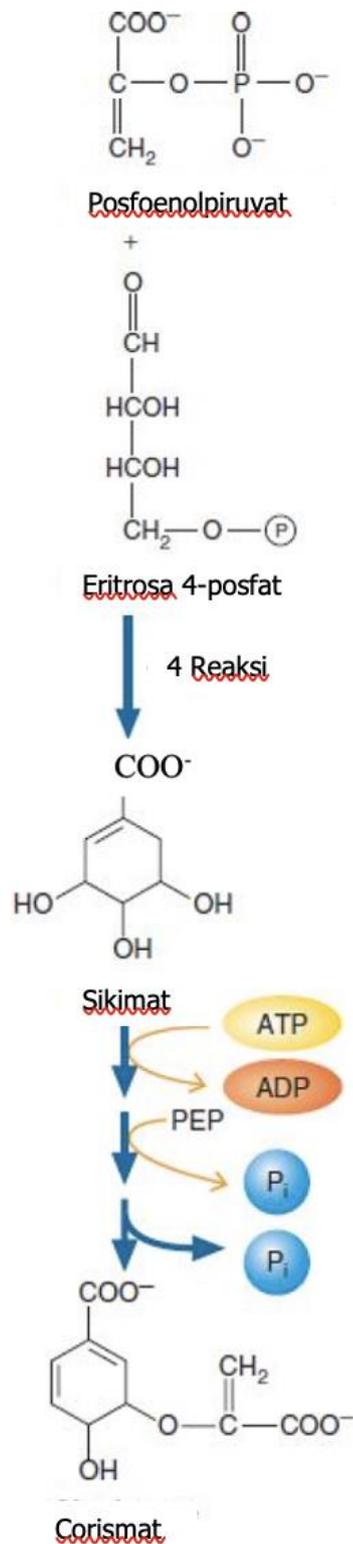
Kelompok piruvat terdiri dari alanin, valin, leusin, dan isoleusin. Alanin disintesis dari piruvat dalam satu langkah:



Meskipun enzim yang mengkatalisis reaksi ini, alanin aminotransferase, memiliki bentuk sitoplasma dan mitokondria, sebagian besar aktivitasnya ditemukan di sitoplasma. Ingat bahwa siklus glukosa-alanin berkontribusi pada pemeliharaan glukosa darah. BCAA (leusin, isoleusin, dan valin) adalah sumber utama dari banyak gugus amino yang ditransfer dari glutamat dalam siklus alanin.

Keluarga asam amino aromatik meliputi fenilalanin, tirosin, dan triptofan. Dari jumlah tersebut, hanya tirosin yang dianggap tidak penting pada mamalia. Baik fenilalanin atau tirosin diperlukan untuk sintesis dopamin, epinefrin, dan norepinefrin,

kelas penting dari molekul biologis kuat yang disebut sebagai katekolamin. Triptofan adalah prekursor dalam sintesis  $\text{NAD}^+$ ,  $\text{NADP}^+$ , dan neurotransmitter serotonin.

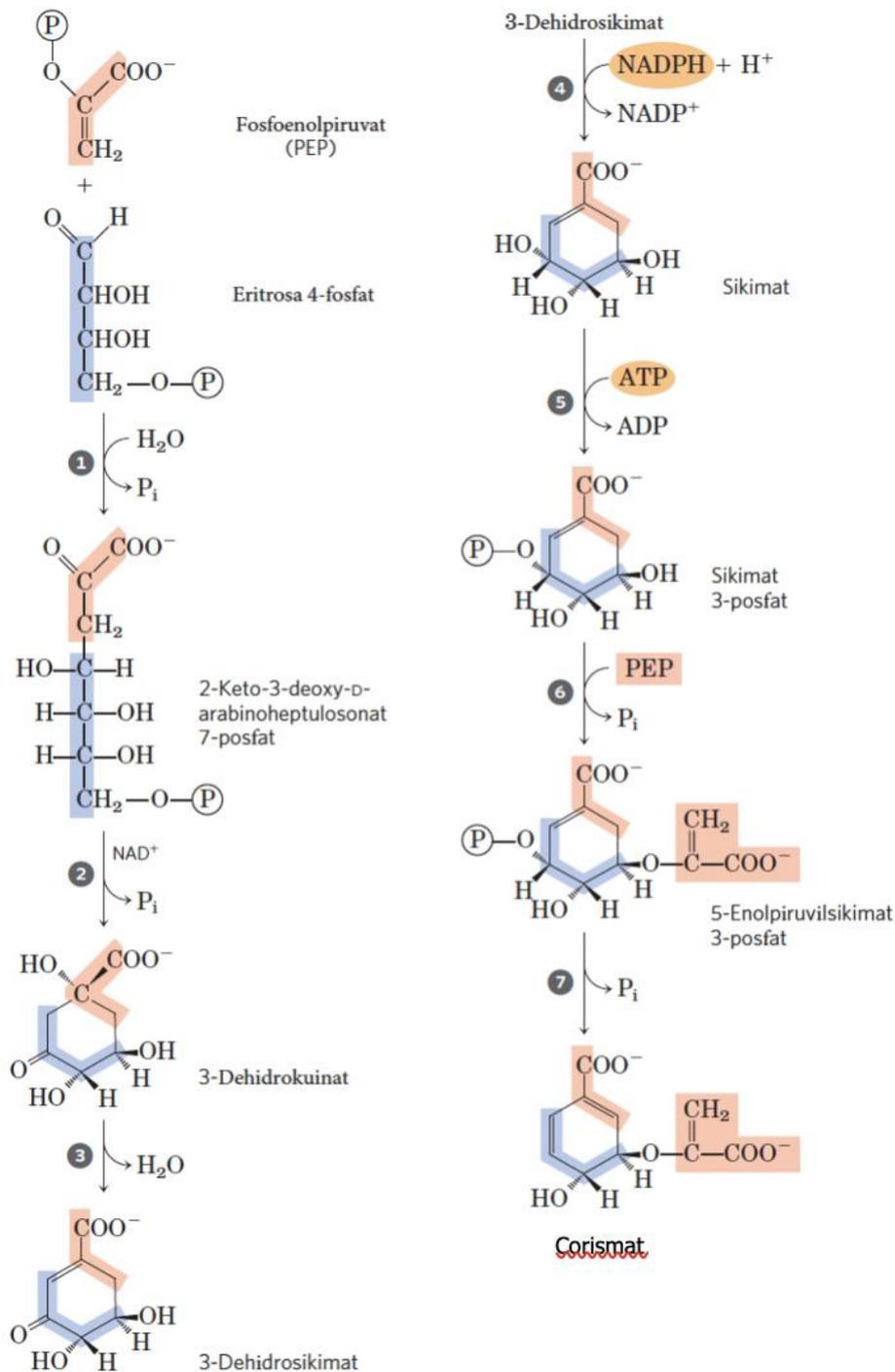


Gambar 99 Biosintesis Corismat

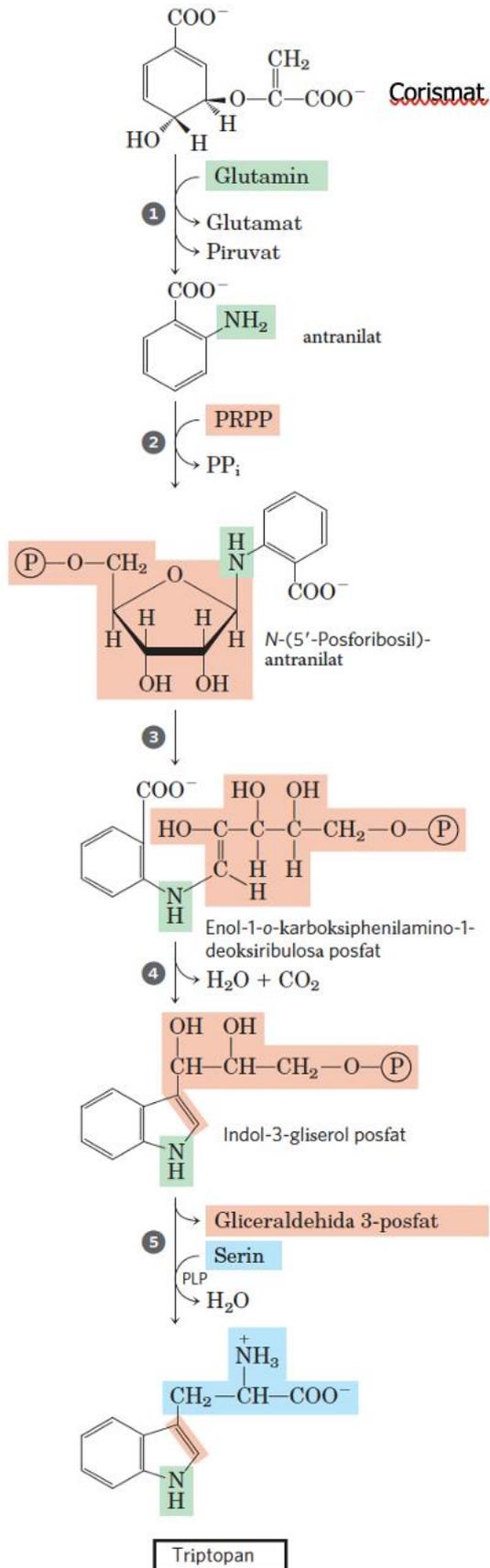
*Chorismate* adalah perantara dalam jalur *shikimate*. Pembentukan *chorismate* melibatkan penutupan cincin dari perantara dan terbentuknya dari dua ikatan rangkap. Rantai samping *chorismate* berasal dari posfoenolpyruvat (PEP).

Tirosin bukan merupakan EAA pada hewan karena disintesis dari fenilalanin dalam reaksi hidroksilasi. Enzim yang terlibat, fenilalanin-4-monooksigenase, membutuhkan koenzim tetrahydrobiopterin, molekul mirip asam folat yang berasal dari GTP. Histidin dianggap tidak penting dalam prokariota dan tumbuhan. Pada manusia dan banyak hewan, histidin harus disediakan oleh makanan. Histidin berkontribusi besar pada struktur dan fungsi protein karena sifat kimianya yang unik. Ingat, misalnya, bahwa residu histidin mengikat gugus prostetik heme dalam hemoglobin. Selain itu, histidin sering bertindak sebagai asam umum selama reaksi yang dikatalisis enzim. Histidin dianggap tidak penting dalam prokariota dan tumbuhan.

Pada manusia dan banyak hewan, histidin harus disediakan oleh makanan. Histidin berkontribusi besar pada struktur dan fungsi protein karena sifat kimianya yang unik. Ingat, misalnya, bahwa residu histidin mengikat gugus prostetik heme dalam hemoglobin. Selain itu, histidin sering bertindak sebagai asam umum selama reaksi yang dikatalisis enzim. transaminasi, fosforolisis, dan oksidasi.

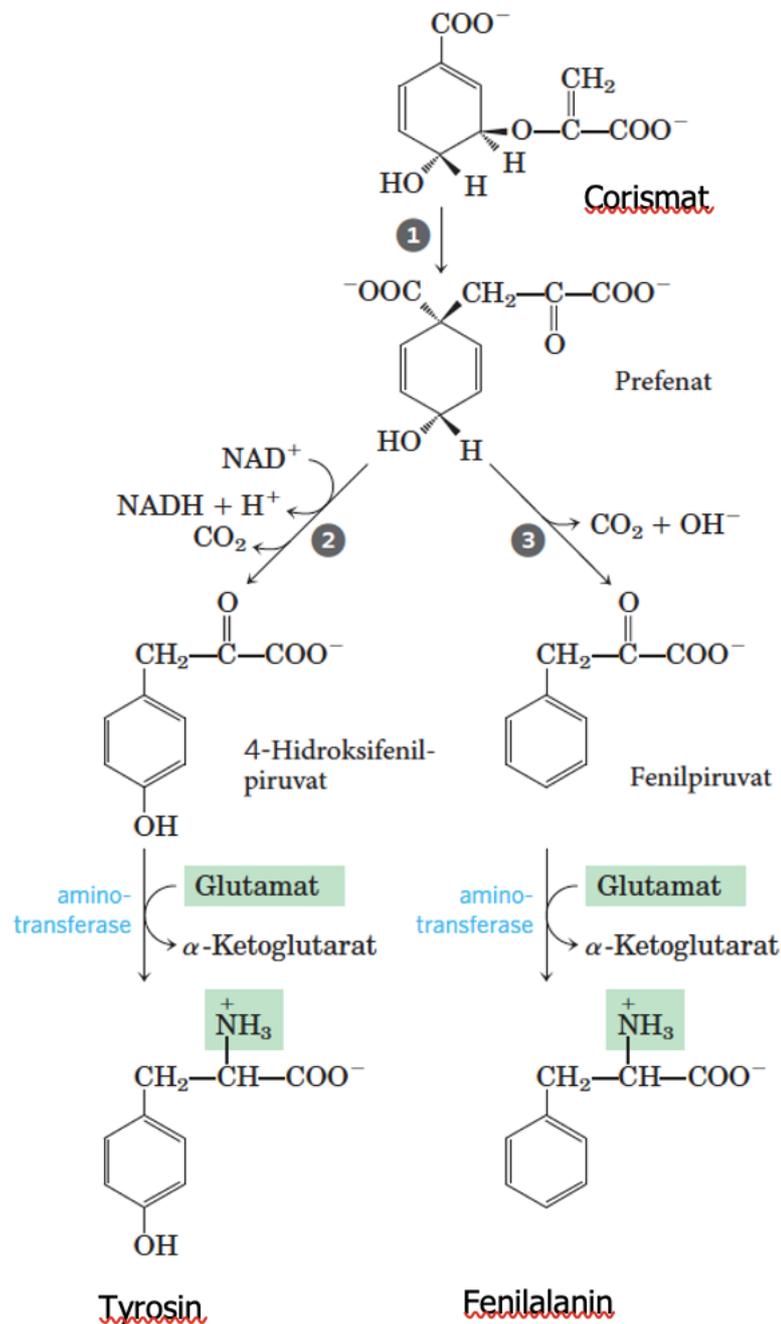


Gambar 100 Biosintesis corismat, zat antara dalam sintesis asam amino aromatic pada bakteri dan tumbuhan. Semua karbon berasal dari eritrosa 4-fosfat (ungu muda) atau fosfoenolpiruvat (merah muda). Perhatikan bahwa  $\text{NAD}^+$  yang diperlukan sebagai kofaktor pada langkah 2 dilepaskan tidak berubah; itu dapat direduksi secara sementara menjadi  $\text{NADH}$  selama reaksi, dengan pembentukan zat antara reaksi teroksidasi. Langkah 6 secara kompetitif dihambat oleh glifosat ( $^-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{PO}_3^{2-}$ ), bahan aktif dalam Roundup herbisida yang banyak digunakan. Herbisida relatif tidak beracun bagi mamalia, yang tidak memiliki jalur biosintetik ini. Nama kimia quinate, shikimate, dan chorismate berasal dari nama tanaman di mana zat antara ini ditemukan terakumulasi



Gambar 101 Biosintesis tryptophan dari chorismate pada bakteri dan tanaman.

Dalam *E. coli*, enzim yang mengkatalisis langkah 1 dan 2 adalah subunit dari kompleks tunggal. 1) Antranilat sintase, 2) Antranilat posforibosiltransferase, 3) N-(5'-posforibosil)-Antranilat isomerase, 4) indol-3-gliserol posfat sintase, 5) triptofan sintase.

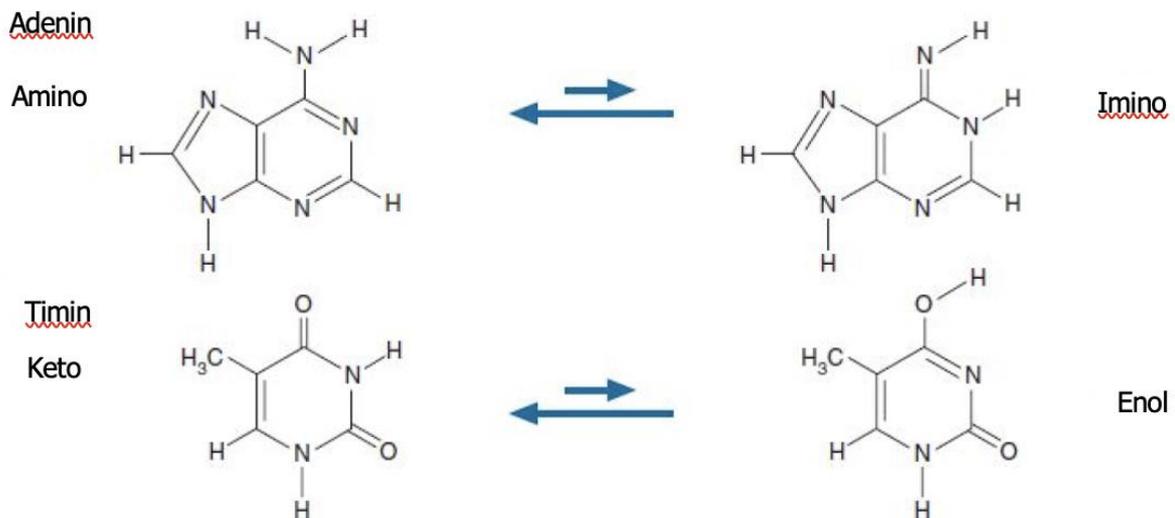


Gambar 102 Biosintesis fenilalanin dan tirosin dari korismat pada bakteri dan tumbuhan. Konversi chorismate menjadi prephenat adalah contoh biologis langka dari penataan ulang Claisen. Enzim yang berperan adalah sebagai berikut: 1) chorismate mutase, 2) prephenat dehydrogenase 3) prephenat dehidratase.

## B. Biosintesis Nukleotida

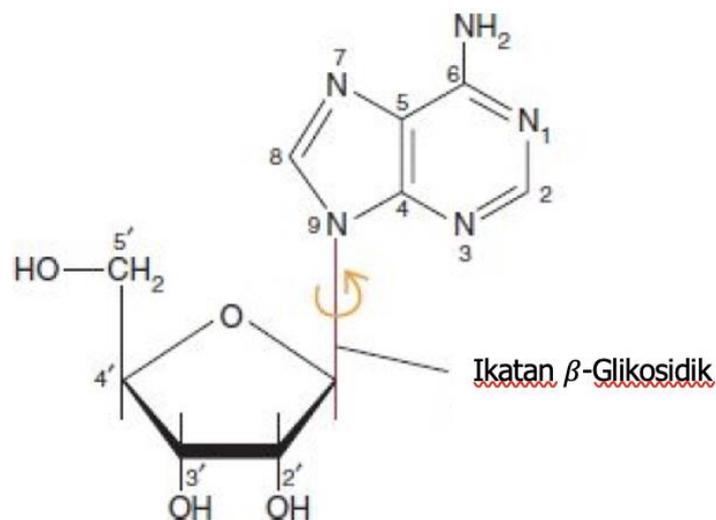
### 1) Biosintesis Purin

Biosintesis nukleotida purin dimulai dengan pembentukan 5-posfo- $\alpha$ -D-ribosil-1-piropospat (PRPP) dikatalisis oleh ribosa-5-fosfat pirofosfokinase (PRPP sintetase). (Substrat untuk reaksi ini, -D-ribosa-5-fosfat, adalah produk dari jalur pentosa fosfat.) Jalur di mana PRPP diubah menjadi inosin monofosfat (inosinat), nukleotida purin pertama, asal usul atom cincin purin diilustrasikan pada Gambar dibawah ini.



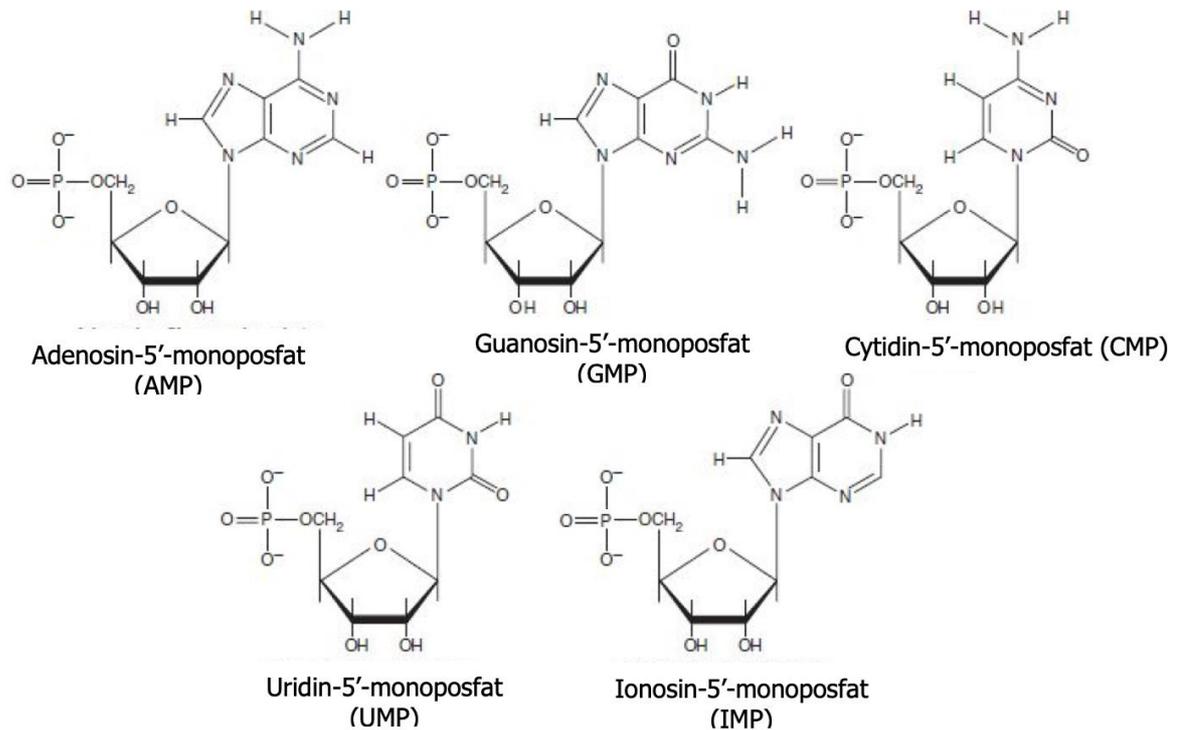
Gambar 103 Tautomer dari Adenin dan Timin

Pada pH fisiologis, tautomer amino dan keto dari basa nitrogen adalah bentuk yang dominan. Sifat pengikatan hidrogen dari tautomer basa nukleotida memiliki konsekuensi penting dalam replikasi DNA.



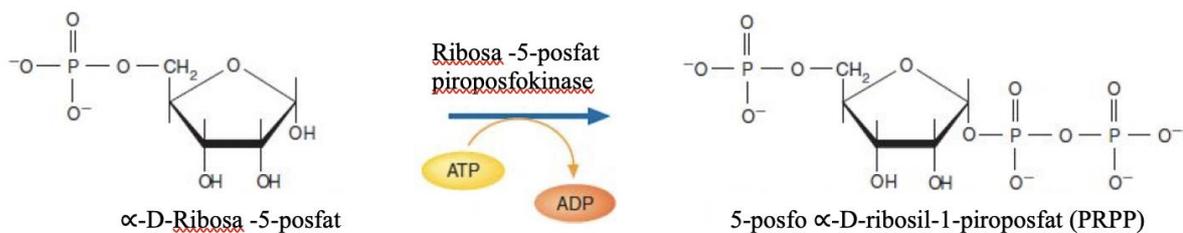
Gambar 104 Struktur Nukleosida

Nukleosida adalah molekul di mana basa nitrogen seperti adenin (ditunjukkan) dihubungkan melalui ikatan  $\beta$ -glikosidik ke C-1' dari gula pentosa, dalam hal ini ribosa.



Gambar 105 Ribonukleotida Umum

Ribonukleotida mengandung ribosa. Ketika nukleotida mengandung deoksiribosa dan bukan ribosa, namanya termasuk awalan deoksi. Inosin-5'-monofosfat (IMP) adalah zat antara dalam sintesis nukleotida purin. Komponen dasar IMP adalah hipoksantin.



Gambar 106 Sintesis PRPP

Jalur nukleotida purin de novo dimulai dengan sintesis PRPP (5-phospho- $\alpha$ -D-ribosyl-1-pyrophosphate), yang dikatalisis oleh ribose-5-posfat pirofosfatase.

Konversi inosin-5'-monofosfat (IMP) menjadi AMP (atau adenilat) atau guanosin monofosfat (GMP atau guanilat) membutuhkan dua reaksi. AMP berbeda dari IMP hanya dalam satu hal: gugus amino menggantikan oksigen keto pada posisi 6 basa purin. Nitrogen amino yang disediakan oleh aspartat menjadi terkait dengan

IMP dalam reaksi yang membutuhkan GTP yang dikatalisis oleh adenilosuksinat sintetase. Pada langkah ini, produk adenilosuksinat menghilangkan fumarat untuk membentuk AMP. (Enzim yang mengkatalisis reaksi ini juga mengkatalisis langkah serupa dalam sintesis IMP.) Konversi IMP ke GMP dimulai dengan dehidrogenasi menggunakan NAD<sup>+</sup>, yang dikatalisis oleh IMP dehidrogenase. Produk, yang disebut sebagai xanthosine monophosphate (XMP), kemudian diubah menjadi GMP dengan sumbangan nitrogen amino oleh glutamin dalam reaksi yang membutuhkan ATP yang dikatalisis oleh GMP sintase.

Nukleosida trifosfat adalah nukleotida yang paling umum digunakan dalam metabolisme. Mereka terbentuk dengan cara berikut. Ingatlah bahwa ATP disintesis dari ADP dan Pi selama reaksi tertentu dalam glikolisis dan metabolisme aerobik. ADP disintesis dari AMP dan ATP dalam reaksi yang dikatalisis oleh adenilat kinase:



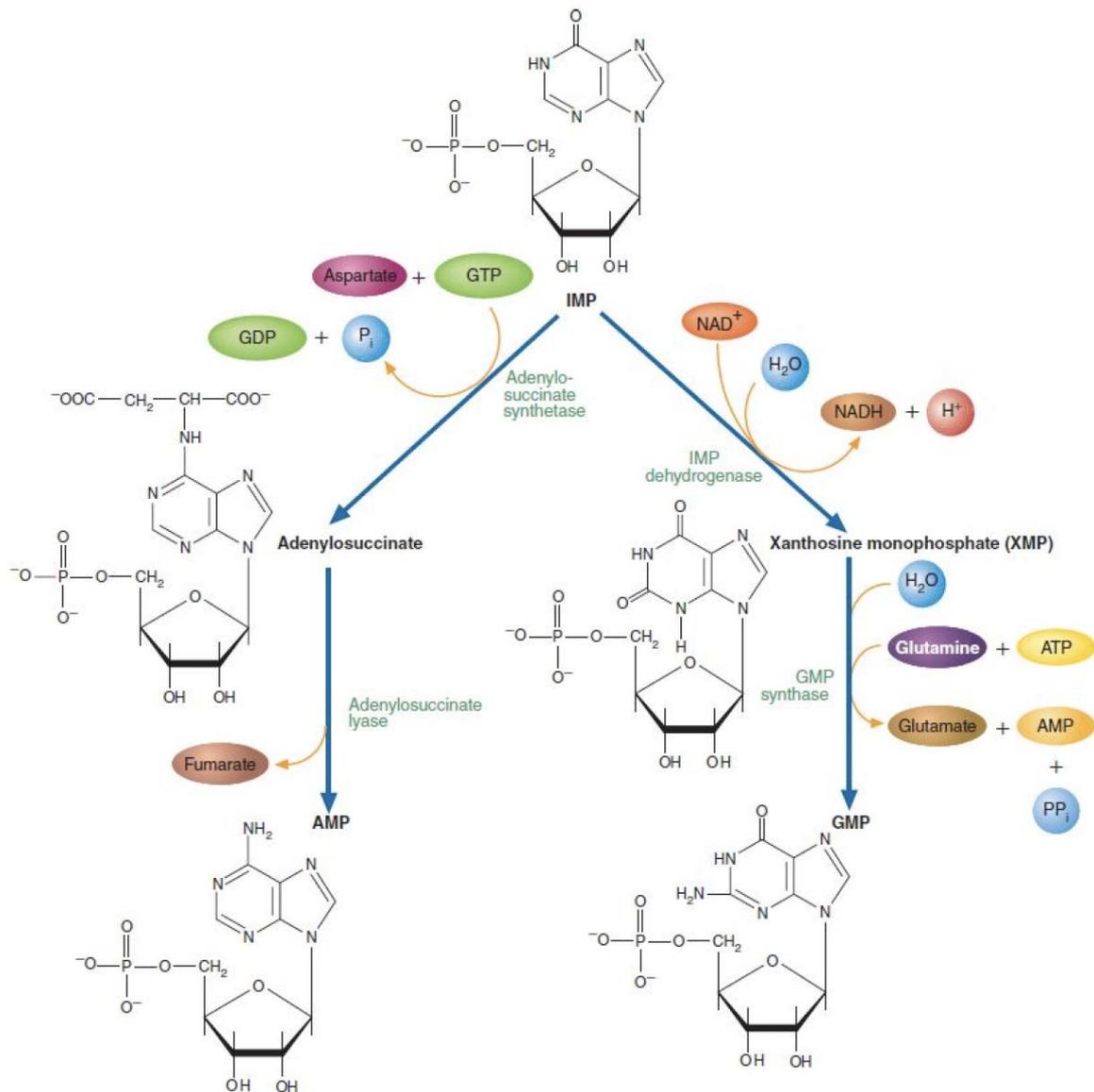
Nukleosida trifosfat lainnya disintesis dalam reaksi yang membutuhkan ATP yang dikatalisis oleh serangkaian kinase nukleosida monofosfat:



Nukleosida difosfat kinase mengkatalisis pembentukan nukleosida trifosfat.



dimana N<sub>1</sub> dan N<sub>2</sub> adalah basa purin atau pirimidin. Dalam jalur penyelamatan purin, basa purin yang diperoleh dari pergantian normal asam nukleat seluler atau (pada tingkat lebih rendah) dari makanan diubah kembali menjadi nukleotida. Karena sintesis de novo nukleotida secara metabolik mahal (yaitu, jumlah ikatan fosforil yang relatif besar energi digunakan), banyak sel memiliki mekanisme untuk mengambil basa purin. *Hypoxanthine-guaninephosphoribosyltransferase* (HGPRT) mengkatalisis sintesis nukleotida menggunakan PRPP dan baik hipoksantin atau guanin. Hidrolisis pirofosfat membuat reaksi ini ireversibel.



Gambar 107 Biosintesis AMP dan GMP dari IMP  
(Sumber: McKee, 2019)

Pada langkah pertama sintesis AMP, gugus amino aspartat menggantikan oksigen keto C-6 dari bagian basa hipoksantin dari IMP. Pada langkah kedua, produk dari reaksi pertama, adenilosuksinat, dihidrolisis untuk membentuk AMP dan fumarat. Sintesis GMP dimulai dengan oksidasi IMP untuk membentuk XMP. GMP diproduksi sebagai nitrogen amida glutamin menggantikan oksigen keto C-2 dari XMP. Perhatikan bahwa pembentukan AMP membutuhkan GTP dan pembentukan GMP membutuhkan ATP.



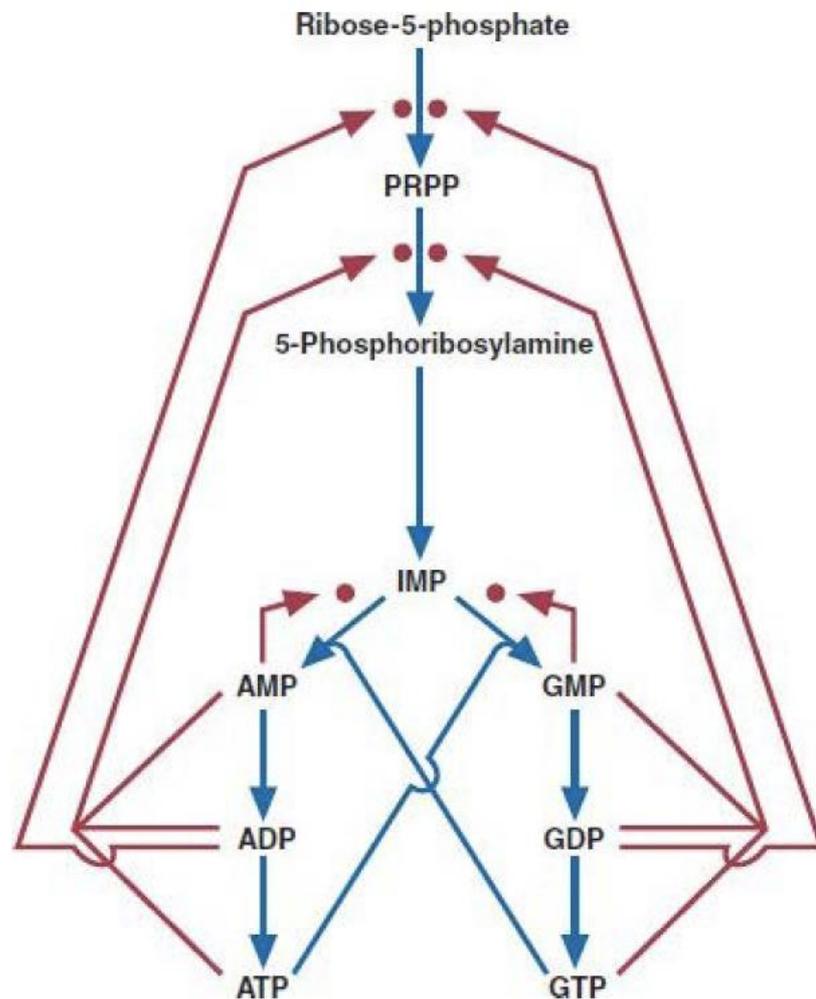
Defisiensi HGPRT menyebabkan sindrom Lesch-Nyhan, penyakit terkait-X yang menghancurkan yang terjadi terutama pada pria. Hal ini ditandai dengan produksi asam urat yang berlebihan, produk degradasi nukleotida purin, dan gejala neurologis tertentu (mutilasi diri, gerakan tak sadar, dan keterbelakangan mental). Meskipun merupakan antioksidan kuat, asam urat dapat bertindak sebagai prooksidan bila hadir dalam jumlah besar. Stres oksidatif sekarang diyakini berkontribusi pada gejala sindrom Lesch-Nyhan. Anak-anak yang terkena tampak normal saat lahir tetapi mulai memburuk pada usia sekitar 3 sampai 4 bulan. Kematian, biasanya disebabkan oleh gagal ginjal, terjadi pada masa kanak-kanak. Enzim HGPRT yang rusak sebagian menyebabkan salah satu bentuk asam urat (suatu kondisi di mana konsentrasi asam urat darah yang tinggi mengakibatkan akumulasi kristal natrium urat di persendian, terutama di kaki).

Adenin posforibosiltransferase (ARPT) mengkatalisis transfer adenin ke PRPP, sehingga membentuk AMP:



Gejala defisiensi HGPRT herediter menunjukkan bahwa jalur penyelamatan purin sangat penting. Selain itu, jalur penyelamatan purin memiliki fungsi penting dalam neuron yang terdiferensiasi secara terminal di otak orang dewasa. Penyelidikan inhibitor sintesis nukleotida purin untuk mengobati kanker menunjukkan bahwa kedua jalur harus dihambat untuk penekanan pertumbuhan tumor yang signifikan. Regulasi biosintesis nukleotida purin dirangkum dalam Gambar dibawah ini. Jalur dikendalikan sampai tingkat yang cukup besar oleh ketersediaan PRPP. Beberapa produk dari jalur menghambat ribosa-5-fosfat pirofosfokinase dan glutamin-PRPP amidotransferase (enzim pembatas kecepatan dalam sintesis IMP). Efek penghambatan gabungan dari produk akhir adalah sinergis (yaitu, penghambatan bersih lebih besar daripada penghambatan setiap nukleotida yang bekerja sendiri). Pada titik cabang IMP, baik AMP dan GMP mengatur sintesisnya masing-masing dengan penghambatan umpan balik dari adenilosuksinat sintetase dan IMP dehidrogenase. Hidrolisis GTP mendorong sintesis adenilosuksinat, sedangkan ATP

mendorong sintesis XMP. Pengaturan timbal balik ini memfasilitasi pemeliharaan konsentrasi seluler yang sesuai dari nukleotida adenin dan guanin.



Gambar 108 Regulasi Biosintesis Nukleotida Purin  
(Sumber: McKee, 2019)

Penghambatan umpan balik ditunjukkan oleh panah merah. Stimulasi sintesis AMP oleh GTP dan sintesis GMP oleh ATP memastikan sintesis yang seimbang dari kedua keluarga nukleotida purin.

## 2) Biosintesis Pirimidin.

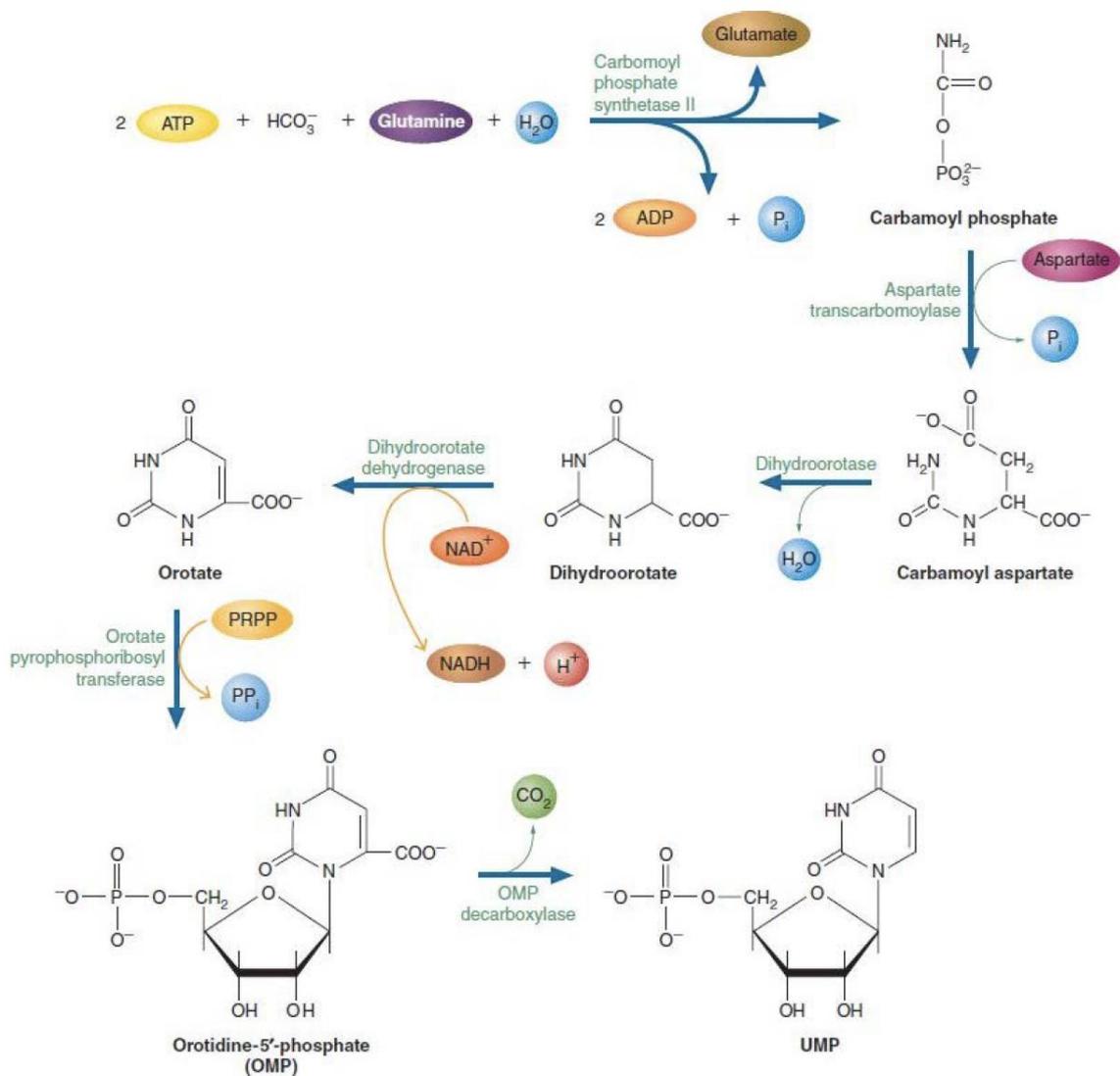
Sintesis nukleotida pirimidin terjadi di sitoplasma di mana cincin pirimidin dirakit terlebih dahulu dan kemudian dihubungkan dengan ribosa fosfat. Atom karbon dan nitrogen dalam cincin pirimidin berasal dari bikarbonat, aspartat, dan glutamin.

Sintesis dimulai dengan pembentukan karbamoil fosfat dalam reaksi yang membutuhkan ATP dikatalisis oleh karbamoil fosfat sintetase II (CPSII). Karbamoil fosfat sintetase I adalah enzim mitokondria yang terlibat dalam siklus urea. Satu molekul ATP menyediakan gugus fosfat, sedangkan hidrolisis ATP lain mendorong reaksi. Aspartat transkarbamoilase (ATCase) mengkatalisis reaksi karbamoil fosfat dengan aspartat menjadi karbamoil aspartat. Penutupan cincin pirimidin kemudian dikatalisis oleh dihidroorotase. Produk, dihidroorotase, dioksidasi untuk membentuk orotase. Dihidroorotase dehidrogenase, enzim ini mengkatalisis reaksi flavoprotein FMN yang terkait dengan membran mitokondria bagian dalam. (NADH yang dihasilkan dalam reaksi ini menyumbangkan elektronnya ke UQ di ETC.) Setelah disintesis pada permukaan sitoplasma membran mitokondria bagian dalam, orotase diubah oleh orotase piroposforibosil transferase menjadi orotidin-5'-posfat (OMP), nukleotida pertama bereaksi dengan PRPP. Uridin-5'-posfat (UMP) diproduksi Ketika OMP didekarboksilasi dalam reaksi yang dikatalisis oleh OMP dekarboksilase. Aktivitas orotase piroposporibosil transferase dan OMP dekarboksilase terjadi pada protein yang disebut sebagai UMP sintase. UMP adalah prekursor untuk nukleotida pirimidin lainnya. Dua reaksi fosforilasi berurutan membentuk UTP, yang kemudian menerima nitrogen amida dari glutamin untuk membentuk CTP.

Semua nukleotida yang dibahas sejauh ini adalah ribonukleotida, molekul yang terutama digunakan sebagai bahan penyusun RNA, sebagai turunan nukleotida dari molekul seperti gula, atau sebagai sumber energi. Nukleotida yang diperlukan untuk sintesis DNA, 2'-deoksiribonukleotida, diproduksi dengan mereduksi ribonukleosida difosfat dalam reaksi yang dikatalisis oleh ribonukleotida reduktase. NADPH akhirnya menyumbangkan elektron yang digunakan dalam sintesis 2'-deoksiribonukleotida. Thioredoxin memediasi transfer atom hidrogen dari NADPH ke ribonukleotida reduktase. Regenerasi tioredoksin tereduksi dikatalisis oleh tioredoksin reduktase.

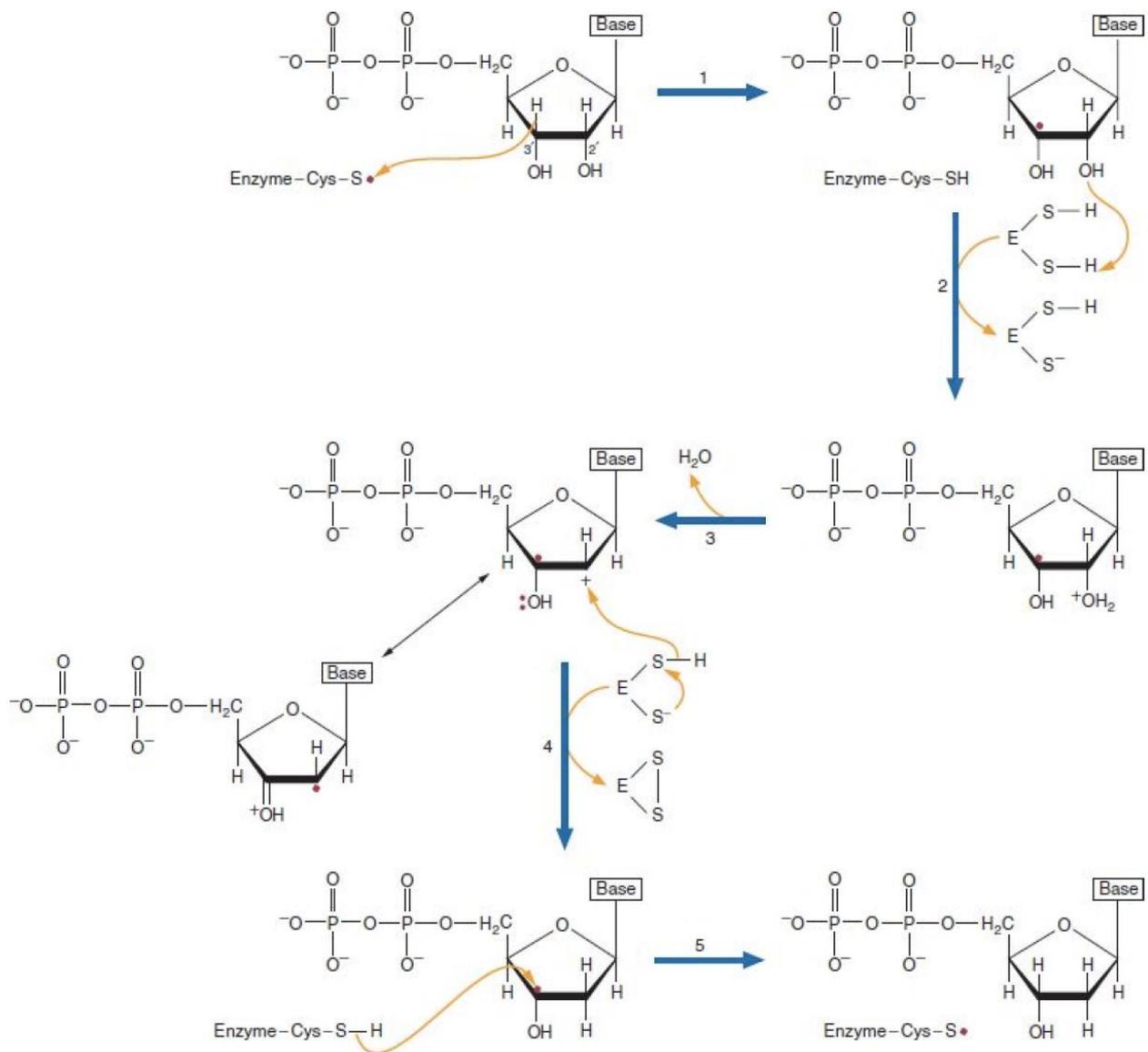
Ribonuklease reduktase I, ditemukan pada mamalia, adalah tetramer dari dua subunit yang berbeda. Subunit 1 memiliki sejumlah tiol reaktif yang diperlukan untuk katalisis ditambah sisi alosterik yang terlibat dalam regulasi. Subunit 2 memiliki pusat Fe(III) binuklir kritis yang menghasilkan dan menstabilkan radikal tirosin yang

esensial untuk fungsi enzim. Antarmuka dari empat subunit membentuk sisi aktif. Radikal tirosin memulai reduksi NDP substrat yang dimediasi radikal dengan mengabstraksi atom H dari salah satu tiol di subunit 1, menghasilkan radikal thiyil sementara. Tiol terdekat memprotonasi gugus C2'—OH, dan ia keluar sebagai H<sub>2</sub>O, meninggalkan karbokation. Pergeseran ion hidrida dari sisi aktif tiol menyelesaikan karbokation, dan jembatan disulfida terbentuk di sisi aktif. Atom H yang diabstraksi oleh radikal thiyil dikembalikan ke C3', dan tirosin mentransfer atom H untuk menyelesaikan radikal thiyil. Produk dNDP meninggalkan sisi aktif, dan enzim dikembalikan ke keadaan tiol bebasnya yang tereduksi melalui transfer elektron dari NADPH yang dimediasi melalui tioredoksin.



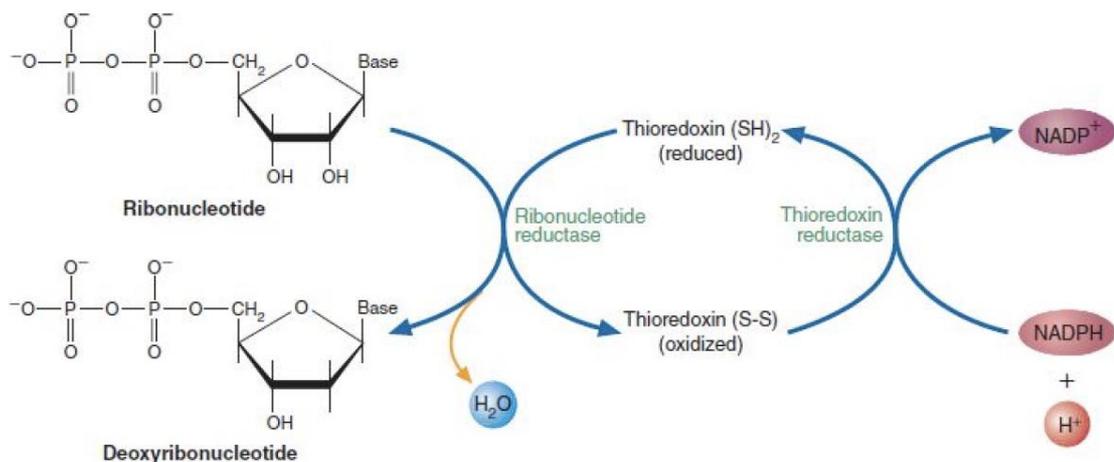
Gambar 109 Sintesis Nukleotida Pirimidin  
(Sumber: McKee, 2019)

Jalur metabolisme di mana UMP disintesis terdiri dari enam reaksi yang dikatalisis enzim. Pada mamalia, tiga aktivitas enzimatik pertama dalam jalur (karbamoil posfat sintetase II, aspartat transkarbamoilase, dan dihidroorotat dehidrogenase) terletak pada polipeptida tunggal, yang disebut sebagai CAD. Berbeda dengan enzim lain dalam biosintesis pirimidin, yang bersifat sitoplasma, CAD terletak di permukaan luar membran mitokondria bagian dalam. Domain karbamoil fosfat sintetase (CPS) II diaktifkan oleh ATP dan dihambat oleh UTP dan CTP. Pada *E. coli*, reaksi pembatas laju dalam sintesis pirimidin dikatalisis oleh 12-subunit kompleks aspartat transkarbamoilase. ATCase bakteri dirangsang oleh ATP dan dihambat UTP dan CTP.



Gambar 110 Mekanisme Ribonukleotida Reduktase

Reaksi dimulai dengan pembentukan radikal tirosil yang diinduksi oleh radikal thiil sementara dan pengikatan NDP. (1) Radikal thiil mengabstraksi atom H dari C3'. C2'—OH (2) diprotonasi oleh tiol reaktif, dan H<sub>2</sub>O dihilangkan, (3) Untuk menghasilkan karbokation. Ditiol mereduksi radikal kation (4) dan (5) sebuah atom H dipindahkan dari thiil S inisiasi ke C3' dan produk dNDP meninggalkan sisi aktif. Reduksi selanjutnya dari disulfida yang dimediasi oleh thioredoxin/NADPH dan regenerasi radikal tirosil mengembalikan enzim ke keadaan siap untuk menerima substrat baru.



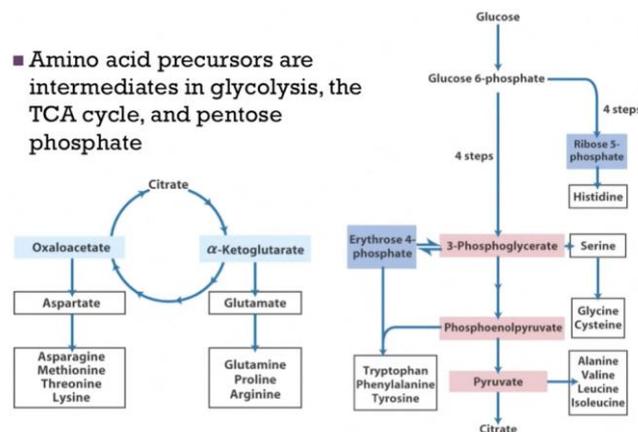
Gambar 111 Biosintesis Deoksiribonukleotida

Elektron untuk reduksi ribonukleotida akhirnya berasal dari NADPH. Tioredoksin, protein kecil dengan dua gugus tiol, memediasi transfer elektron dari NADPH ke ribonukleotida reduktase.

Regulasi ribonukleotida reduktase rumit. Pengikatan deoksiadenosin triposfat ke sisi regulasi pada enzim menurunkan aktivitas katalitik. Pengikatan deoksiribonukleosida trifosfat ke beberapa sisi enzim lain mengubah spesifisitas substrat sehingga ada perbedaan peningkatan konsentrasi masing-masing deoksiribonukleotida. Proses terakhir ini menyeimbangkan produksi 2'-deoksiribonukleotida yang diperlukan untuk proses seluler, terutama sintesis DNA. Deoksiuridilat (dUMP) yang dihasilkan oleh defosforilasi produk dUDP dari ribonukleotida reduktase bukanlah komponen DNA, tetapi deoksitimidilat turunan termetilasinya (dTMP). Metilasi dUMP dikatalisis oleh timidilat sintase, yang menggunakan N<sup>5</sup>,N<sup>10</sup>-metilen THF. Saat gugus metilen ditransfer, ia direduksi menjadi gugus metil, sedangkan koenzim folat dioksidasi menjadi dihidrofolat. THF

diregenerasi dari dihidrofolat oleh dihidrofolat reduktase dan NADPH. (Reaksi ini adalah tempat kerja beberapa obat antikanker, seperti metotreksat). Deoksiuridilat juga dapat disintesis dari dCMP oleh deoksitidilat deaminase. Pada mamalia, karbamoil fosfat sintetase II adalah enzim pengatur utama dalam biosintesis nukleotida pirimidin. Enzim dihambat oleh UTP, produk dari jalur tersebut, dan dirangsang oleh nukleotida purin. Pada banyak bakteri, aspartat karbamoil transferase adalah enzim pengatur utama. Hal ini dihambat oleh CTP dan dirangsang oleh ATP. Jalur penghematan pirimidin, yang menggunakan basa pirimidin yang telah dibentuk sebelumnya dari sumber makanan atau dari pergantian nukleotida, tidak begitu penting pada mamalia.

Adapun materi biosintesis asam dapat dilihat pada link video berikut ini:



Gambar 112 Karakteristik Mahluk Hidup  
Sumber: Sukaryawan & Sari, 2021

Berdasarkan materi dan video pembelajaran pada pokok bahasan biosintesis asam amino dan nukleotida yang telah disajikan, kemudian bahaslah bersama kelompok saudara cermatilah, amatilah mengapa hewan hanya mampu mensintesis setengah dari jumlah asam amino? sedangkan tumbuhan dan beberapa mikroorganisme mampu mensintesis semua asam amino?

## 2. PENCETUSAN IDE

Pahamilah orientasi di atas yang telah disajikan, berdasarkan pengamatan saudara diskusikan dengan kelompok saudara hal-hal berikut ini: Setelah saudara cermati, apa fungsi sebenarnya asam amino pada mahluk hidup? Bagaimana

mahluk hidup dapat memperoleh asam amino yang dibutuhkan? Apa yang terjadi jika organisme diet mengkonsumsi bahan pangan yang mengandung asam amino?

### **3. PENSTRUKTURAN IDE**

Hasil pencetusan ide bersama dengan kelompok saudara rancanglah proyek tentang biosintesis asam amino yang terjadi pada mahluk hidup. Bahaslah naskah rancangan tersebut tulislah/gambarkan/skenariokan video tentang proses bagaimana mahluk hidup dapat memperoleh asam amino yang dibutuhkan?

### **4. APLIKASI**

Berdasarkan rancangan yang di buat bersama kelompok saudara kerjakan proyek yang sudah saudara tetapkan. Dokumentasikan dengan membuat video dari perencanaan hingga hasil. Proyek dilakukan di luar jam kuliah, sesuai operasional prosedur Program Studi Pendidikan Kimia FKIP Unsri. Kerjakanlah proyek tersebut semenarik mungkin. Lakukanlah kolaborasi bersama teman-teman saudara dalam menyelesaikan proyek tersebut. Kemudian setelah selesai pelaksanaan proyek tersebut, bahaslah hal-hal berikut ini.

- a. Bagaimana mahluk hidup dapat memperoleh asam amino yang dibutuhkan?
- b. Bagaimana pengaturan biosintesis asam amino pada mahluk hidup?
- c. Apa yang terjadi pada mahluk hidup, jika ada kelainan dalam mekanisme sintesis asam amino?

### **5. REFLEKSI**

Selanjutnya hasil elaborasi dengan dosen, saat proses pembelajaran jika ada perbaikan ditindaklanjuti dengan perbaikan, kemudian dituangkan dalam "Laporan 7 Biosintesis asam amino". Laporan tersebut di buat sesuai dengan format Lembar Kerja Mahasiswa yang telah di sediakan, kemudian di submit ke <https://elearning.unsri.ac.id>. Laporan 7 Biosintesis asam amino minimal memuat hal-hal sebagai berikut yaitu: orientasi, pencetusan ide, penstrukturan ide, aplikasi, refleksi, dan daftar pustaka.

## Latihan Soal

1. Tuliskan dan Jelaskan hal berikut ini.
  - a. Struktur asamamino esensial
  - b. Struktur asamamino non esensial
  - c. Biosintesis kelompok asamamino prolin
  - d. Biosintesis kelompok asamamino Serin
  - e. Biosintesis kelompok asamamino Cystein
  - f. Biosintesis RNA
  - g. Biosintesis DNA
2. Transformasi Aspartat menjadi Asparagin Ada dua rute untuk mengubah aspartat menjadi asparagin dengan mengorbankan ATP. Banyak bakteri memiliki sintetase asparagin yang menggunakan ion amonium sebagai donor nitrogen. Mamalia memiliki sintetase asparagin yang menggunakan glutamin sebagai donor nitrogen. Mengingat bahwa yang terakhir membutuhkan ATP tambahan (untuk sintesis glutamin), mengapa mamalia menggunakan rute ini?
3. Bakteri *Methylophilus methylotrophus* dapat mensintesis protein berukuran besar dari metanol dan amonia. Teknik DNA rekombinan telah meningkatkan hasil protein dengan memasukkan ke dalam *M. methylotrophus* gen glutamat dehidrogenase dari *E. coli*. Mengapa manipulasi genetik ini meningkatkan hasil protein?
4. Glutamin sintetase *E. coli* dimodulasi secara independen oleh berbagai produk metabolisme glutamin. Dalam penghambatan bersama ini, tingkat penghambatan enzim lebih besar daripada jumlah penghambatan terpisah yang disebabkan oleh masing-masing produk. Untuk *E. coli* yang ditumbuhkan dalam media yang kaya histidin, apa keuntungan dari penghambatan bersama?
5. Defisiensi fenilalanin hidroksilase dan diet tirosin biasanya merupakan asam amino nonesensial, tetapi individu dengan defek genetik pada fenilalanin hidroksilase membutuhkan tirosin dalam makanannya untuk pertumbuhan normal. Jelaskan!

## DAFTAR PUSTAKA

1. McKEE,T., McKEE, J., 2019. *Biochemistry The Molecular Basis of life seventh edition*. New York: Oxford University Press.
2. Murray, R.K., Bender, D.A., Bottham, K.M., Kennelly, P.J., Rodwell, V.W., Weil, P.A. 2009. *Harper's Illustrated Biochemistry Twenty-Eighth Edition*. New York: McGraw-Hill Companies
3. Nelson, D.L., Cox, M.M. 2013. *Lehninger Principles of Biochemistry sixth edition*. New York: W.H. Freeman and Company.
4. Sukaryawan, M., Sari, D.K. 2022. *Video Pembelajaran Biokimia 2*. Indralaya: Prodi Pendidikan Kimia FKIP Unsri.
5. Sukaryawan, M., Sari, D.K. 2020. Lembar Kerja Mahasiswa Biokimia 2. Indralaya: Prodi Pendidikan Kimia FKIP Unsri.
6. Thenawidjaja, M. 1990. *Dasar-dasar Biokimia*. Jakarta: Erlangga
7. Wirahadikusumah, M. 1985. *Protein, Enzim dan Asam Nukleat*. Bandung: ITB
8. Voet, D., Voet, J.G. 2011. *Amino Acid, Biochemistry*. 4th. USA: John Wiley & Sons Incorporated.
9. Won Chan Kim. Principles of Biochemistry. <https://www.kaznaru.edu.kz> . diakses pada tanggal 25 september 2020.

## SINGKATAN UMUM DALAM BIOKIMIA

A	Adenin atau Adenosin
ACP	Protein pembawa asil
ACTH	Hormon adrenokortikotropik
Asil-KoA (asil-S-KoA)	Turunan asil dari koenzim A
AMP	Adenosin 5'-monofosfat
ADP	Adenosin 5'-difosfat
ATP	Adenosin 5'-trifosfat
cAMP	3', 5' – AMP siklik
dAMP, dGMP, dADP, dll	deoksiguanosin 5'-monofosfat, deksiadenosin 5'-difosfat, dan lain lain.
Ala	Alanin
Arg	Arginin
Asn	Asparagin
Asp	Asam aspartat
ATPase	Trifosfatase adenosin
C	Sitosin atau Sitodin
CAP	Protein pengaktif katabolik
cDNA	DNA pasangan
CMP, CDP,CTP	Sitidin 5',-mono-, -di-, -trifosfat
KoA (KoA-SH)	Koenzim A
KoQ	Koenzim Q(ubikuinon)
Sis	Sistein
dATP	2'- Deksiadenosin 5'-trifosfat,
dGTP	2'- deoksiguanosin 5'-trifosfat,
dCTP	2'- deksisitidin5'-trifosfat
dTTP	2'- deksitimidin5'-trifosfat
DFP (DIFP)	Diisopropilfosfofluoridat
DNA	Asam deksiribunokleat
DNAase	Deksiribunoklease

DNP	2,4-Dinitrofenol
DOPA	Dihidroksifenilalanin
EC (diikuti oleh jumlah)	Komisi enzim ( jumlah menunjukkan klasifikasi resmi enzim)
EDTA	Asam etilendiamintetraasetat
ETP	Partikel pemindah elektron (dari membran mitokondria)
FA	Asam lemak
FAD, FADH <sub>2</sub>	Flavin adenin dinukleotida dan bentuk reduksinya
FCCP	Karbonilsianida <i>p</i> -trifluorometoksifenilhidrazon
Fd	Feredoksin
FDNB (DNFB)	1- Fluoro- 2,4-dinitrobenzen
FDP	Fruktosa 1,6-difosfat
FFA	Asam lemak bebas
FH <sub>2</sub> ,FH <sub>4</sub> , (THFA)	Asam dihidro dan tetrahidrofolat
fMet	<i>N</i> -Formilmetionin
FMN, FMNH <sub>2</sub>	Flavin monokleotida dan bentuk reduksinya
FP	Flavoprotein
$\Delta G^{01}$	Perubahan energi bebas baku
$\Delta G$	Perubahan energi bebas
$\Delta G_p$	Perubahan energi bebas dari hidrolisis ATP di bawah kondisi tidak baku
G	Guanin atau guanosin
Gal	D-Galaktosa
GalNAc	N-Asetil-D-Galaktosamin
GDH	Dehidrogenase glutamat
GH	Hormon Pertumbuhan

Glc	D-glukosa
GlcNAc	N-asetil-D-glukosamin
Gln	Glutamin
Glu	Asam Glutamat
Gli	Glisin
cGMP	3', 5' - siklik GMP
GMP	Guanosin 5'-mono fosfat
GDP	Guanosin 5'-difosfat
GTP	Guanosin 5'-trifosfat
G3P	Gliseraldehida 3-fosfat
G6P	Glukosa 6-fosfat
GSH, GSSG	Glutation dan bentuk oksidasinya
Hb, HbO <sub>2</sub> , HbCO, MetHb	Hemoglobin, oksihemoglobin, karbon monosakarida hemoglobin, metemoglobin
His	Histidin
hnRNA	RNA inti heterogen
Hip	Hidroksiprolin
I	Isonin
Ile	Isoleusin
IMP, IDP, ITP	Inosin 5'-mono-, -di-, -trifosfat
αKG	α-Ketoglutarat
LDH	Dehidrogenase laktat
Leu	Leusin
LH	Hormon luteinizing
Lis	Lisin
Mb, MbO <sub>2</sub>	Mioglobin, Oksimioglobin
MDH	Dehidrogenase malat
MtDNA	DNA mitokhondria
Met	Metionin
MSH	Hormon perangsang Melanosit

NAD*, NADH	Nikotinamid adenin dinukleotida dan bentuk reduksinya
NADP*, NADPH	Nikotinamid adenin dinukleotida fosfat dan bentuk reduksinya
NMN*, NMNH	Nikotinamid mononukleotida dan bentuk reduksinya
OAA	Oksaloasetat
P <sub>i</sub>	Ortofosfat inorganik
PAB atau PABA	Asam p-aminobenzoat
PEP	Fosfoenolpiruvat
3PG	3-Fosfoglisarat
PGA	Asam pteroilglutamat (asam folat)
PGP	3-Fosfogliserol fosfat
Phe	Fenilalanin
PP <sub>i</sub>	Pirofosfat anorganik
PQ	Plastokuinon
Pro	Prolin
PRPP	5-Fosforilbosiil 1- pirofosfat
Q	Koenzim Q (ubikuinon)
Rib	D-Ribosa
RNA	Asam ribonukleat
hnRNA	RNA inti heterogen
mRNA	RNA pembawa pesan
rRNA	RNA ribosom
snRNA	RNA inti kecil
tRNA	RNA tranfer
RNase	Ribonuklease
KR	Kuosien respirasi
Ser	Serin

T	Tiamin atau timidin
HT	Hormon tiotropik
Thr	Treonin
TMP	Timidin 5'-mono-fosfat
TDP	Timidin 5'-di-fosfat
TTP	Timidin 5'-trifosfat
TMV	Virus mosaik tembakau
TPP	Tiamin pirofosfat
Tir	Triptofan
U	Urasil atau uridin
UDP-gal	Uridin difosfat galaktosa
UDP-glc	Uridin difosfat glukosa
UMP	Uridin 5' –mono-fosfat
UDP	Uridin 5' –di -fosfat
UTP	Uridin 5' –trifosfat
UV	Sinar ultraviolet
Val	Valin



UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
FAKULTAS KEGURUAN DAN ILMU PENDIDIKAN  
JURUSAN PENDIDIKAN MIPA  
PROGRAM STUDI PENDIDIKAN KIMIA

RENCANA PEMBELAJARAN SEMESTER (RPS)

(Luring 85%)

(Daring 15%)

Mata Kuliah	: Biokimia 2		
Kode / SKS	: GKM328317/3		
Semester	: 6		
Dibuat	: Indralaya, 14 Mei 2021		
Dosen Pengampu		Diperiksa oleh	Disetujui oleh
			
Drs. Made Sukaryawan, M.Si., PhD NIP. 196508051991021001		Dr. Diah Kartika Sari, M.Si NIP.198405202008012010	Drs. K. Anom W., M.Si NIP 195904061984031001 (Penjamin Mutu Prodi PKimia)
Drs. Effendi, M.Si NIP 196010061988031002 (Koordinator Prodi PKimia)			
<b>Kode</b>	<b>CPL Prodi yang dibebankan pada mata kuliah</b>		
CPL-S9	Menunjukkan sikap bertanggungjawab atas pekerjaan di bidang keahliannya secara mandiri;		
CPL-P1	Mampu menerapkan pemikiran logis, kritis, sistematis, inovatif, dalam konteks pengembangan atau implementasi ilmu pengetahuan dan teknologi yang memperhatikan dan menerapkan nilai humaniora yang sesuai dengan bidang keahliannya;		
CPL-P5	Menguasai pondasi metode saintifik dan integritas akademik serta prinsip-prinsip penggunaan Teknologi Informasi dan Komunikasi dalam pembelajaran kimia, penelitian dan karya ilmiah;		
CPL-KU3	Mampu mengkaji implikasi pengembangan atau implementasi ilmu pengetahuan dan teknologi yang memperhatikan dan menerapkan nilai humaniora sesuai dengan keahliannya berdasarkan kaidah, tata cara dan etika ilmiah dalam rangka menghasilkan solusi, gagasan, desain atau kritik seni.		
<b>Kode</b>	<b>Capaian Pembelajaran Mata Kuliah (CPMK)</b>		
CPMK-1	Mahasiswa mampu bertanggungjawab atas pekerjaan di bidang keahliannya secara mandiri (CPL-S9);		
CPMK-2	Mampu menerapkan pemikiran logis, kritis, sistematis, inovatif, dalam konteks pengembangan atau implementasi ilmu pengetahuan dan teknologi yang memperhatikan dan menerapkan nilai humaniora yang sesuai dengan bidang keahliannya (CPL-P1);		
CPMK-3	Mahasiswa menguasai pondasi metode saintifik dan integritas akademik serta prinsip-prinsip penggunaan Teknologi Informasi dan Komunikasi dalam pembelajaran kimia, penelitian dan karya ilmiah (CPL-P5);		
CPMK-4	Mampu mengkaji implikasi pengembangan atau implementasi ilmu pengetahuan dan teknologi yang memperhatikan dan menerapkan nilai humaniora sesuai dengan keahliannya berdasarkan kaidah, tata cara dan etika ilmiah dalam rangka menghasilkan solusi, gagasan, desain atau kritik seni (CPL-KU3).		
<b>Kode</b>	<b>Kemampuan akhir tiap tahapan belajar (Sub-CPMK)</b>		
Sub-CPMK1	Mahasiswa mampu menunjukkan sikap tanggungjawab untuk memahami metabolisme makhluk hidup (CPMK-1);		
Sub-CPMK2	Mahasiswa mampu menerapkan pemikiran logis, kritis, sistematis, inovatif, dalam konteks peranan metabolisme dalam kehidupan sehari-hari (CPMK-2);		
Sub-CPMK3	Mahasiswa menguasai pondasi saintifik dalam materi DNA, Gen dan Kloning (CPMK3);		
Sub-CPMK4	Mampu mengkaji implikasi mutagenesis pada makhluk hiup dalam kehidupan sehari-hari (CPMK4);		
Sub-CPMK5	Mampu mengkaji implikasi kloning gen dalam kehidupan sehari-hari CPMK4);		

Deskripsi Singkat Mata Kuliah	
Perkuliahan ini membahas bagaimana menganalisis konsep bioenergetika anabolisme dan katabolisme dalam pembentukan energi yang berasal dari biomolekul; Menggunakan konsep informasi genetik untuk aplikasi diberbagai bidang kehidupan; dan Menganalisis pengaturan metabolisme biomolekul dan hubungannya dengan gangguan metabolisme yang umum terjadi.	
Pustaka	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lehninger, A.L. 2017. <i>Principles of Biochemistry</i> 7<sup>th</sup> edition</li> <li>2. Denise R. F. 2017. <i>Biochemistry</i> 7<sup>th</sup> edition</li> <li>3. David P.C. 2009. <i>Biotechnology</i></li> <li>4. Wirahadi K.M . 2014. <i>Dasar-dasar Biokimia</i></li> </ol>

PertemuanKe	Kemampuan akhir tiap tahapan belajar		Materi pelajaran	Metode Pembelajaran	Pengalaman Belajar	Teknik Penilaian	Waktu dan Media	Daftar referensi
1	Sub-CPMK1	Mahasiswa mampu menunjukkan sikap tanggungjawab untuk memahami glikolisis.	<b>Katabolisme Glukosa:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glikolisis</li> <li>• Energi Katabolisme</li> <li>• Pengaturan Katabolisme</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran Luring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan membuat laporan</li> </ul>	1. Prates 2. Aktifitas diskusi. 3. Tugas Mandiri: kumpul makalah Postes	<b>Tatap muka</b> Power point/video pembelajaran/LKM (150 menit)	1,2,4
2	Sub-CPMK1	Mahasiswa mampu menunjukkan sikap tanggungjawab untuk memahami glikogenesis dan glikogenolisis	<b>Glikogenesis dan Glikogenolisis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glikogenesis</li> <li>• Glikogenolisis</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran Luring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan membuat laporan</li> </ul>	1. Prates 2. Aktifitas diskusi. 3. Tugas Mandiri: kumpul makalah Postes	<b>Tatap muka</b> Power point/video pembelajaran/LKM (150 menit)	1,2,4
3	Sub-CPMK1	Mahasiswa mampu menunjukkan sikap tanggungjawab untuk memahami siklus asam sitrat	<b>Siklus Asam Sitrat</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mekanisme Siklus Asam Sitrat</li> <li>• Pengaturan Siklus Asam Sitrat</li> <li>• Transport elektron dan Fosforilasi Oksidatif</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran Luring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan membuat laporan</li> </ul>	1. Prates 2. Aktifitas diskusi. 3. Tugas Mandiri: kumpul makalah 4. Postes	<b>Tatap muka</b> Power point/video pembelajaran/LKM (150 menit)	1,2,4
4	Sub-CPMK1	Mahasiswa mampu menunjukkan sikap tanggungjawab untuk memahami katabolisme asam lemak.	<b>Katabolisme Asam Lemak</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Katabolisme Asam lemak berkarbon genap</li> <li>• Katabolisme Asam Lemak berkarbon ganjil</li> <li>• Katabolisme Asam lemak tak jenuh</li> <li>• Energi Katabolisme</li> <li>• Pengaturan Katabolisme</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran Luring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan membuat laporan</li> </ul>	1. Prates 2. Aktifitas diskusi. 3. Tugas Mandiri: kumpul makalah 4. Postes	<b>Tatap muka</b> Power point/video pembelajaran/LKM (150 menit)	1,2,4
5	Sub-CPMK1	Mahasiswa mampu menunjukkan sikap tanggungjawab untuk memahami katabolisme asam amino.	<b>Katabolisme Asam Amino</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Siklus Urea</li> <li>• Energi katabolisme</li> <li>• Pengaturan Katabolisme</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran Luring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan membuat laporan</li> </ul>	1. Prates 2. Aktifitas diskusi. 3. Tugas Mandiri: kumpul makalah Postes	<b>Tatap muka</b> Power point/video pembelajaran/LKM (150 menit)	1,2,3

6	Sub-CPMK2	Mahasiswa mampu menerapkan pemikiran logis, kritis, sistematis, inovatif, dalam konteks peranan metabolisme asam lemak dalam kehidupan sehari-hari.	<b>Biosintesa Asam Lemak</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biosintesis Asam lemak</li> <li>• Pengaturan Metabolisme</li> <li>• Kelainan Metabolisme Asam lemak.</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran Daring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan membuat laporan</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prates</li> <li>2. Aktifitas diskusi.</li> <li>3. Tugas Mandiri: Submit makalah</li> <li>4. Postes</li> </ol>	e-learning Unsri/google classroom/zoom meeting/LKM (150 menit)	1,2,3
7	Sub-CPMK2	Mahasiswa mampu menerapkan pemikiran logis, kritis, sistematis, inovatif, dalam konteks peranan metabolisme asam amino dan nukleotida dalam kehidupan sehari-hari	<b>Biosintesis Asam Amino dan Nukleotida</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mekanisme Biosintesis Asam Amino</li> <li>• Mekanisme Biosintesis Nukleotida</li> <li>• Pengaturan Metabolisme Asam Amino</li> <li>• Pengaturan Metabolisme Nukleotida</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran luring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan membuat laporan</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prates</li> <li>2. Aktifitas diskusi.</li> <li>3. Tugas Mandiri: kumpul makalah</li> <li>4. Postes</li> </ol>	<b>Tatap muka</b> Power point/video pembelajaran/LKM (150 menit)	1,2,3
8	Sub-CPMK3	Mahasiswa menguasai pondasi saintifik materi DNA pada mahluk hidup.	<b>Asam Nukleat</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sejarah Perkembangan DNA</li> <li>• Struktur DNA dan RNA</li> <li>• Replikasi DNA</li> <li>• DNA Sebagai Materi Genetik</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran luring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan membuat laporan</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prates</li> <li>2. Aktifitas diskusi.</li> <li>3. Tugas Mandiri: kumpul makalah</li> <li>4. Postes</li> </ol>	<b>Tatap muka</b> Power point/video pembelajaran/LKM (150 menit)	2,3
9			Ujian Tengah Semester		-		1 Jam	
10	Sub-CPMK3	Mahasiswa menguasai pondasi saintifik materi gen, genom, kromosom, kode genetik, transkripsi dan translasi.	<b>Ekspresi Genetik</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gen</li> <li>• Genom</li> <li>• Kromosom</li> <li>• Kode Genetik</li> <li>• Transkripsi</li> <li>• Translasi</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran Daring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan membuat laporan</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prates</li> <li>2. Aktifitas diskusi.</li> <li>3. Tugas Mandiri: Submit makalah</li> <li>4. Postes</li> </ol>	e-learning Unsri/google classroom/zoom meeting/LKM (150 menit)	1,2,3
11	Sub-CPMK4	Mahasiswa mampu mengkaji implikasi mutagenesis pada mahluk hidup dan dampak yang diakibatkan dalam kehidupan sehari-hari.	<b>Mutagenesis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jenis-jenis Mutasi Gen</li> <li>• Penyakit Kelainan Genetik</li> <li>• Pengendalian Mutasi Gen</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran luring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan membuat laporan</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prates</li> <li>2. Aktifitas diskusi.</li> <li>3. Tugas Mandiri: kumpul makalah</li> <li>4. Postes</li> </ol>	<b>Tatap muka</b> Power point/video pembelajaran/LKM (150 menit)	1,2,3
12	Sub-CPMK3	Mahasiswa menguasai pondasi saintifik materi enzim restriksi dan vector kloning gen.	<b>Enzim Restriksi</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enzim Restriksi</li> <li>• Vektor</li> <li>• Sel Inang</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran luring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan membuat laporan</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prates</li> <li>2. Aktifitas diskusi.</li> <li>3. Tugas Mandiri: kumpul makalah</li> <li>4. Postes</li> </ol>	<b>Tatap muka</b> Power point/video pembelajaran/LKM (150 menit)	1,2,3

13	Sub-CPMK5	Mahasiswa mampu mengkaji implikasi kloning dalam kehidupan sehari-hari.	<b>Kloning Gen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembuatan DNA Rekombinan</li> <li>• Seleksi DNA Rekombinan</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran luring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan membuat laporan</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prates</li> <li>2. Aktifitas diskusi.</li> <li>3. Tugas Mandiri: kumpul makalah</li> <li>4. Postes</li> </ol>	<b>Tatap muka</b> Power point/video pembelajaran/LKM (150 menit)	1,2,3
14	Sub-CPMK5	Mahasiswa mampu mengkaji implikasi sekuensing dan analisis homologi dalam kehidupan sehari-hari.	<b>Sekuensing</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sekuensing DNA</li> <li>• Analisis Homologi</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran luring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan membuat laporan</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prates</li> <li>2. Aktifitas diskusi.</li> <li>3. Tugas Mandiri: kumpul makalah</li> <li>4. Postes</li> </ol>	<b>Tatap muka</b> Power point/video pembelajaran/LKM (150 menit)	1,2,3
15	Sub-CPMK5	Mahasiswa Mampu mengkaji Aplikasi Kloning dalam kehidupan sehari-hari	<b>Aplikasi DNA Rekombinan</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aplikasi Pada Bidang Kesehatan</li> <li>• Aplikasi Pada Bidang Forensik</li> <li>• Aplikasi Pada Bidang Pertanian</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran luring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan membuat laporan</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prates</li> <li>2. Aktifitas diskusi.</li> <li>3. Tugas Mandiri: kumpul makalah</li> <li>4. Postes</li> </ol>	<b>Tatap muka</b> Power point/video pembelajaran/LKM (150 menit)	1,2,3
16			Ujian Akhir Semester				1 Jam	



UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
FAKULTAS KEGURUAN DAN ILMU PENDIDIKAN  
JURUSAN PENDIDIKAN MIPA  
PROGRAM STUDI PENDIDIKAN KIMIA

RENCANA PEMBELAJARAN SEMESTER (RPS)  
(Luring 50%)  
(Daring 50%)

Mata Kuliah	: Biokimia 2		
Kode / SKS	: GKM328317/3		
Semester	: 6		
Dibuat	: Indralaya, 14 Mei 2021		
Dosen Pengampu		Diperiksa oleh	Disetujui oleh
			
Drs. Made Sukaryawan, M.Si., PhD NIP. 196508051991021001		Dr. Diah Kartika Sari, M.Si NIP.198405202008012010	Drs. K. Anom W., M.Si NIP 195904061984031001 (Penjamin Mutu Prodi PKimia)
Drs. Effendi, M.Si NIP 196010061988031002 (Koordinator Prodi PKimia)			
<b>Kode</b>	<b>CPL Prodi yang dibebankan pada mata kuliah</b>		
CPL-S9	Menunjukkan sikap bertanggungjawab atas pekerjaan di bidang keahliannya secara mandiri;		
CPL-P1	Mampu menerapkan pemikiran logis, kritis, sistematis, inovatif, dalam konteks pengembangan atau implementasi ilmu pengetahuan dan teknologi yang memperhatikan dan menerapkan nilai humaniora yang sesuai dengan bidang keahliannya;		
CPL-P5	Menguasai pondasi metode saintifik dan integritas akademik serta prinsip-prinsip penggunaan Teknologi Informasi dan Komunikasi dalam pembelajaran kimia, penelitian dan karya ilmiah;		
CPL-KU3	Mampu mengkaji implikasi pengembangan atau implementasi ilmu pengetahuan dan teknologi yang memperhatikan dan menerapkan nilai humaniora sesuai dengan keahliannya berdasarkan kaidah, tata cara dan etika ilmiah dalam rangka menghasilkan solusi, gagasan, desain atau kritik seni.		
<b>Kode</b>	<b>Capaian Pembelajaran Mata Kuliah (CPMK)</b>		
CPMK-1	Mahasiswa mampu bertanggungjawab atas pekerjaan di bidang keahliannya secara mandiri (CPL-S9);		
CPMK-2	Mampu menerapkan pemikiran logis, kritis, sistematis, inovatif, dalam konteks pengembangan atau implementasi ilmu pengetahuan dan teknologi yang memperhatikan dan menerapkan nilai humaniora yang sesuai dengan bidang keahliannya (CPL-P1);		
CPMK-3	Mahasiswa menguasai pondasi metode saintifik dan integritas akademik serta prinsip-prinsip penggunaan Teknologi Informasi dan Komunikasi dalam pembelajaran kimia, penelitian dan karya ilmiah (CPL-P5);		
CPMK-4	Mampu mengkaji implikasi pengembangan atau implementasi ilmu pengetahuan dan teknologi yang memperhatikan dan menerapkan nilai humaniora sesuai dengan keahliannya berdasarkan kaidah, tata cara dan etika ilmiah dalam rangka menghasilkan solusi, gagasan, desain atau kritik seni (CPL-KU3).		
<b>Kode</b>	<b>Kemampuan akhir tiap tahapan belajar (Sub-CPMK)</b>		
Sub-CPMK1	Mahasiswa mampu menunjukkan sikap tanggungjawab untuk memahami metabolisme makhluk hidup (CPMK-1);		
Sub-CPMK2	Mahasiswa mampu menerapkan pemikiran logis, kritis, sistematis, inovatif, dalam konteks peranan metabolisme dalam kehidupan sehari-hari (CPMK-2);		
Sub-CPMK3	Mahasiswa menguasai pondasi saintifik dalam materi DNA, Gen dan Kloning (CPMK3);		
Sub-CPMK4	Mampu mengkaji implikasi mutagenesis pada makhluk hiup dalam kehidupan sehari-hari (CPMK4);		
Sub-CPMK5	Mampu mengkaji implikasi 248loning gen dalam kehidupan sehari-hari CPMK4);		

Deskripsi Singkat Mata Kuliah	
Perkuliahan ini membahas bagaimana menganalisis konsep bioenergetika anabolisme dan katabolisme dalam pembentukan energi yang berasal dari biomolekul; Menggunakan konsep informasi genetik untuk aplikasi diberbagai bidang kehidupan; dan Menganalisis pengaturan metabolisme biomolekul dan hubungannya dengan gangguan metabolisme yang umum terjadi.	
Pustaka	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lehninger, A.L. 2017. <i>Principles of Biochemistry</i> 7<sup>th</sup> edition</li> <li>2. Denise R. F. 2017. <i>Biochemistry</i> 7<sup>th</sup> edition</li> <li>3. David P.C. 2009. <i>Biotechnology</i></li> <li>4. Wirahadi K.M . 2014. <i>Dasar-dasar Biokimia</i></li> </ol>

PertemuanKe	Kemampuan akhir tiap tahapan belajar	Materi pelajaran	Metode Pembelajaran	Pengalaman Belajar	Teknik Penilaian	Waktu dan Media	Daftar referensi	
1	Sub-CPMK1	Mahasiswa mampu menunjukkan sikap tanggungjawab untuk memahami glikolisis.	<b>Katabolisme Glukosa:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glikolisis</li> <li>• Energi Katabolisme</li> <li>• Pengaturan Katabolisme</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran Daring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan Membuat dan submit laporan</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prates</li> <li>2. Aktifitas diskusi.</li> <li>3. Tugas Mandiri: Submit makalah</li> <li>4. Postes</li> </ol>	e-learning Unsri/google classroom/ zoom meeting/LKM (150 menit)	1,2,4
2	Sub-CPMK1	Mahasiswa mampu menunjukkan sikap tanggungjawab untuk memahami glikogenesis dan glikogenolisis	<b>Glikogenesis dan Glikogenolisis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glikogenesis</li> <li>• Glikogenolisis</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran Daring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan Membuat dan submit laporan</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prates</li> <li>2. Aktifitas diskusi.</li> <li>3. Tugas Mandiri: Submit makalah</li> <li>4. Postes</li> </ol>	e-learning Unsri/google classroom/ zoom meeting/LKM (150 menit)	1,2,4
3	Sub-CPMK1	Mahasiswa mampu menunjukkan sikap tanggungjawab untuk memahami siklus asam sitrat	<b>Siklus Asam Sitrat</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mekanisme Siklus Asam Sitrat</li> <li>• Pengaturan Siklus Asam Sitrat</li> <li>• Transport elektron dan Fosforilasi Oksidatif</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran Daring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan Submit</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prates</li> <li>2. Aktifitas diskusi.</li> <li>3. Tugas Mandiri: Submit makalah</li> <li>4. Postes</li> </ol>	e-learning Unsri/google classroom/ zoom meeting/LKM (150 menit)	1,2,4
4	Sub-CPMK1	Mahasiswa mampu menunjukkan sikap tanggungjawab untuk memahami katabolisme asam lemak.	<b>Katabolisme Asam Lemak</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Katabolisme Asam lemak berkarbon genap</li> <li>• Katabolisme Asam Lemak berkarbon ganjil</li> <li>• Katabolisme Asam lemak tak jenuh</li> <li>• Energi Katabolisme</li> <li>• Pengaturan Katabolisme</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran Daring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan Submit laporan</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prates</li> <li>2. Aktifitas diskusi.</li> <li>3. Tugas Mandiri: k Submit makalah</li> <li>4. Postes</li> </ol>	e-learning Unsri/google classroom/ zoom meeting/LKM (150 menit)	1,2,4

5	Sub-CPMK1	Mahasiswa mampu menunjukkan sikap tanggungjawab untuk memahami katabolisme asam amino.	<b>Katabolisme Asam Amino</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Siklus Urea</li> <li>• Energi katabolisme</li> <li>• Pengaturan Katabolisme</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran Daring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan Membuat dan submit laporan</li> </ul>	1. Prates 2. Aktifitas diskusi. 3. Tugas Mandiri: k 4. Submit makalah Postes	e-learning Unsri/google classroom/ zoom meeting/LKM (150 menit)	1,2,3
6	Sub-CPMK2	Mahasiswa mampu menerapkan pemikiran logis, kritis, sistematis, inovatif, dalam konteks peranan metabolisme asam lemak dalam kehidupan sehari-hari.	<b>Biosintesa Asam Lemak</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biosintesis Asam lemak</li> <li>• Pengaturan Metabolisme Kelainan Metabolisme Asam lemak.</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran Daring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan Membuat dan submit laporan</li> </ul>	1. Prates 2. Aktifitas diskusi. 3. Tugas Mandiri: Submit makalah 4. Postes	e-learning Unsri/google classroom/ zoom meeting/LKM (150 menit)	1,2,3
7	Sub-CPMK2	Mahasiswa mampu menerapkan pemikiran logis, kritis, sistematis, inovatif, dalam konteks peranan metabolisme asam amino dalam kehidupan sehari-hari	<b>Biosintesis Asam Amino dan Nukleotida</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mekanisme Biosintesis Asam Amino</li> <li>• Mekanisme Biosintesis Nuleotida</li> <li>• Pengaturan Metabolisme Asam Amino</li> <li>• Pengaturan Metabolisme Nukleotida</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran Daring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan Membuat dan submit laporan</li> </ul>	1. Prates 2. Aktifitas diskusi. 3. Tugas Mandiri: Submit makalah 4. Postes	e-learning Unsri/google classroom/ zoom meeting/LKM (150 menit)	1,2,3
8	Sub-CPMK3	Mahasiswa menguasai pondasi saintifik materi DNA pada mahluk hidup.	<b>Asam Nukleat</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sejarah Perkembangan DNA</li> <li>• Struktur DNA dan RNA</li> <li>• Replikasi DNA</li> <li>• DNA Sebagai Materi Genetik</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran Daring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan Membuat dan submit laporan</li> </ul>	1. Prates 2. Aktifitas diskusi. 3. Tugas Mandiri: Submit makalah 4. Postes	e-learning Unsri/google classroom/ zoom meeting/LKM (150 menit)	2,3
9			- Ujian Tengah Semester		-		1,5 Jam	

10	Sub-CPMK3	Mahasiswa menguasai pondasi saintifik materi gen, genom, kromosom, kode genetik, transkripsi dan translasi.	<b>Ekspresi Genetik</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gen</li> <li>• Genom</li> <li>• Kromosom</li> <li>• Kode Genetik</li> <li>• Transkripsi</li> <li>• Translasi</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran luring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan Membuat dan submit laporan</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prates</li> <li>2. Aktifitas diskusi.</li> <li>3. Tugas Mandiri: kumpul makalah</li> <li>4. Postes</li> </ol>	<b>Tatap muka</b> Power point/video pembelajaran/LKM (150 menit)	1,2,3
11	Sub-CPMK4	Mahasiswa mampu mengkaji implikasi mutagenesis pada mahluk hidup dan dampak yang diakibatkan dalam kehidupan sehari-hari.	<b>Mutagenesis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jenis-jenis Mutasi Gen</li> <li>• Penyakit Kelainan Genetik</li> <li>• Pengendalian Mutasi Gen</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran luring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan Membuat dan submit laporan</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prates</li> <li>2. Aktifitas diskusi.</li> <li>3. Tugas Mandiri: kumpul makalah</li> <li>4. Postes</li> </ol>	<b>Tatap muka</b> Power point/video pembelajaran/LKM (150 menit)	1,2,3
12	Sub-CPMK3	Mahasiswa menguasai pondasi saintifik materi enzim restriksi dan vector kloning gen.	<b>Enzim Restriksi</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enzim Restriksi</li> <li>• Vektor</li> <li>• Sel Inang</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran luring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan membuat laporan</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prates</li> <li>2. Aktifitas diskusi.</li> <li>3. Tugas Mandiri: kumpul makalah</li> <li>4. Postes</li> </ol>	<b>Tatap muka</b> Power point/video pembelajaran/LKM (150 menit)	1,2,3
13	Sub-CPMK5	Mahasiswa mampu mengkaji implikasi kloning dalam kehidupan sehari-hari.	<b>Kloning Gen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembuatan DNA Rekombinan</li> <li>• Seleksi DNA Rekombinan</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran luring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan membuat laporan</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prates</li> <li>2. Aktifitas diskusi.</li> <li>3. Tugas Mandiri: kumpul makalah</li> <li>4. Postes</li> </ol>	<b>Tatap muka</b> Power point/video pembelajaran/LKM (150 menit)	1,2,3
14	Sub-CPMK5	Mahasiswa mampu mengkaji implikasi sekuensing dan analisis homologi dalam kehidupan sehari-hari.	<b>Sekuensing</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sekuensing DNA</li> <li>• Analisis Homologi</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran luring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan Membuat dan submit laporan</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prates</li> <li>2. Aktifitas diskusi.</li> <li>3. Tugas Mandiri: kumpul makalah</li> <li>4. Postes</li> </ol>	<b>Tatap muka</b> Power point/video pembelajaran/LKM (150 menit)	1,2,3

15	Sub-CPMK5	Mahasiswa Mampu mengkaji Aplikasi Kloning dalam kehidupan sehari-hari	<b>Aplikasi DNA Rekombinan</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aplikasi Pada Bidang Kesehatan</li> <li>• Aplikasi Pada Bidang Forensik</li> <li>• Aplikasi Pada Bidang Pertanian</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran luring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan Membuat dan submit laporan</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prates</li> <li>2. Aktifitas diskusi.</li> <li>3. Tugas Mandiri: kumpul makalah</li> <li>4. Postes</li> </ol>	<b>Tatap muka</b> Power point/video pembelajaran/LKM (150 menit)	1,2,3
16			Ujian Akhir Semester				1,5 Jam	



**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**  
**FAKULTAS KEGURUAN DAN ILMU PENDIDIKAN**  
**JURUSAN PENDIDIKAN MIPA**  
**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN KIMIA**

**RENCANA PEMBELAJARAN SEMESTER (RPS)**  
**(Daring 100%)**

Mata Kuliah	: Biokimia 2
Kode / SKS	: GKM328317/3
Semester	: 6
Dibuat	: Indralaya, 14 Mei 2021

Dosen Pengampu		Diperiksa oleh	Disetujui oleh
			
Drs. Made Sukaryawan, M.Si., PhD NIP. 196508051991021001	Dr. Diah Kartika Sari, M.Si NIP.198405202008012010	Drs. K. Anom W., M.Si NIP 195904061984031001 (Penjamin Mutu Prodi PKimia)	Dr. Effendi, M.Si NIP 196010061988031002 (Koordinator Prodi PKimia)

Kode	CPL Prodi yang dibebankan pada mata kuliah
CPL-S9	Menunjukkan sikap bertanggungjawab atas pekerjaan di bidang keahliannya secara mandiri;
CPL-P1	Mampu menerapkan pemikiran logis, kritis, sistematis, inovatif, dalam konteks pengembangan atau implementasi ilmu pengetahuan dan teknologi yang memperhatikan dan menerapkan nilai humaniora yang sesuai dengan bidang keahliannya;
CPL-P5	Menguasai pondasi metode saintifik dan integritas akademik serta prinsip-prinsip penggunaan Teknologi Informasi dan Komunikasi dalam pembelajaran kimia, penelitian dan karya ilmiah;
CPL-KU3	Mampu mengkaji implikasi pengembangan atau implementasi ilmu pengetahuan dan teknologi yang memperhatikan dan menerapkan nilai humaniora sesuai dengan keahliannya berdasarkan kaidah, tata cara dan etika ilmiah dalam rangka menghasilkan solusi, gagasan, desain atau kritik seni.
Kode	Capaian Pembelajaran Mata Kuliah (CPMK)
CPMK-1	Mahasiswa mampu bertanggungjawab atas pekerjaan di bidang keahliannya secara mandiri (CPL-S9);
CPMK-2	Mampu menerapkan pemikiran logis, kritis, sistematis, inovatif, dalam konteks pengembangan atau implementasi ilmu pengetahuan dan teknologi yang memperhatikan dan menerapkan nilai humaniora yang sesuai dengan bidang keahliannya (CPL-P1);
CPMK-3	Mahasiswa menguasai pondasi metode saintifik dan integritas akademik serta prinsip-prinsip penggunaan Teknologi Informasi dan Komunikasi dalam pembelajaran kimia, penelitian dan karya ilmiah (CPL-P5);
CPMK-4	Mampu mengkaji implikasi pengembangan atau implementasi ilmu pengetahuan dan teknologi yang memperhatikan dan menerapkan nilai humaniora sesuai dengan keahliannya berdasarkan kaidah, tata cara dan etika ilmiah dalam rangka menghasilkan solusi, gagasan, desain atau kritik seni (CPL-KU3).
Kode	Kemampuan akhir tiap tahapan belajar (Sub-CPMK)
Sub-CPMK1	Mahasiswa mampu menunjukkan sikap tanggungjawab untuk memahami metabolisme makhluk hidup (CPMK-1);
Sub-CPMK2	Mahasiswa mampu menerapkan pemikiran logis, kritis, sistematis, inovatif, dalam konteks peranan metabolisme dalam kehidupan sehari-hari (CPMK-2);
Sub-CPMK3	Mahasiswa menguasai pondasi saintifik dalam materi DNA, Gen dan Kloning (CPMK3);
Sub-CPMK4	Mampu mengkaji implikasi mutagenesis pada makhluk hidup dalam kehidupan sehari-hari (CPMK4);
Sub-CPMK5	Mampu mengkaji implikasi kloning gen dalam kehidupan sehari-hari (CPMK4);
Deskripsi Singkat Mata Kuliah	

Perkuliahan ini membahas bagaimana menganalisis konsep bioenergetika anabolisme dan katabolisme dalam pembentukan energi yang berasal dari biomolekul; Menggunakan konsep informasi genetik untuk aplikasi diberbagai bidang kehidupan; dan Menganalisis pengaturan metabolisme biomolekul dan hubungannya dengan gangguan metabolisme yang umum terjadi.

Pustaka	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Lehninger, A.L. 2017. <i>Principles of Biochemistry</i> 7<sup>th</sup> edition</li><li>2. Denise R. F. 2017. <i>Biochemistry</i> 7<sup>th</sup> edition</li><li>3. David P.C. 2009. <i>Biotechnology</i></li><li>4. Wirahadi K.M . 2014. <i>Dasar-dasar Biokimia</i></li></ol>
---------	---

Pertemuan Ke	Kemampuan akhir tiap tahapan belajar		Materi pelajaran	Metode Pembelajaran	Pengalaman Belajar	Teknik Penilaian	Waktu dan Media	Daftar referensi
1	Sub-CPMK1	Mahasiswa mampu menunjukkan sikap tanggungjawab untuk memahami glikolisis.	<b>Katabolisme Glukosa:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glikolisis</li> <li>• Energi Katabolisme</li> <li>• Pengaturan Katabolisme</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran Daring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan Membuat dan submit laporan</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prates</li> <li>2. Aktifitas diskusi.</li> <li>3. Tugas Mandiri: Submit makalah</li> <li>4. Postes</li> </ol>	e-learning Unsri/ google classroom/ zoom meeting/LKM (150 menit)	1,2,4
2	Sub-CPMK1	Mahasiswa mampu menunjukkan sikap tanggungjawab untuk memahami glikogenesis dan glikogenolisis	<b>Glikogenesis dan Glikogenolisis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glikogenesis</li> <li>• Glikogenolisis</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran Daring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan Membuat dan submit laporan</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prates</li> <li>2. Aktifitas diskusi.</li> <li>3. Tugas Mandiri: k Submit makalah</li> <li>4. Postes</li> </ol>	e-learning Unsri/ google classroom/ zoom meeting/LKM (150 menit)	1,2,4
3	Sub-CPMK1	Mahasiswa mampu menunjukkan sikap tanggungjawab untuk memahami siklus asam sitrat	<b>Siklus Asam Sitrat</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mekanisme Siklus Asam Sitrat</li> <li>• Pengaturan Siklus Asam Sitrat</li> <li>• Transport elektron dan Fosforilasi Oksidatif</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran Daring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan Submit laporan</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prates</li> <li>2. Aktifitas diskusi.</li> <li>3. Tugas Mandiri: Submit makalah</li> <li>4. Postes</li> </ol>	e-learning Unsri/ google classroom/ zoom meeting/LKM (150 menit)	1,2,4
4	Sub-CPMK1	Mahasiswa mampu menunjukkan sikap tanggungjawab untuk memahami katabolisme asam lemak.	<b>Katabolisme Asam Lemak</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Katabolisme Asam lemak berkarbon genap</li> <li>• Katabolisme Asam Lemak berkarbon ganjil</li> <li>• Katabolisme Asam lemak tak jenuh</li> <li>• Energi Katabolisme</li> <li>• Pengaturan Katabolisme</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran Daring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan Membuat dan submit laporan</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prates</li> <li>2. Aktifitas diskusi.</li> <li>3. Tugas Mandiri: Submit makalah</li> <li>4. Postes</li> </ol>	e-learning Unsri/ google classroom/ zoom meeting/LKM (150 menit)	1,2,4

5	Sub-CPMK1	Mahasiswa mampu menunjukkan sikap tanggungjawab untuk memahami katabolisme asam amino.	<b>Katabolisme Asam Amino</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Siklus Urea</li> <li>• Energi katabolisme</li> <li>• Pengaturan Katabolisme</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran Daring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan</li> <li>- Membuat dan submit laporan</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prates</li> <li>2. Aktifitas diskusi.</li> <li>3. Tugas Mandiri: Submit makalah</li> <li>4. Postes</li> </ol>	e-learning Unsri/ google classroom/ zoom meeting/LKM (150 menit)	1,2,3
6	Sub-CPMK2	Mahasiswa mampu menerapkan pemikiran logis, kritis, sistematis, inovatif, dalam konteks peranan metabolisme asam lemak dalam kehidupan sehari-hari.	<b>Biosintesa Asam Lemak</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biosintesis Asam lemak</li> <li>• Pengaturan Metabolisme Kelainan Metabolisme Asam lemak.</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran Daring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan</li> <li>- Membuat dan submit laporan</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prates</li> <li>2. Aktifitas diskusi.</li> <li>3. Tugas Mandiri: kumpul makalah</li> <li>4. Postes</li> </ol>	e-learning Unsri/ google classroom/ zoom meeting/LKM (150 menit)	1,2,3
7	Sub-CPMK2	Mahasiswa mampu menerapkan pemikiran logis, kritis, sistematis, inovatif, dalam konteks peranan metabolisme asam amino dan nukleotida dalam kehidupan sehari-hari	<b>Biosintesis Asam Amino dan Nukleotida</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mekanisme Biosintesis Asam Amino</li> <li>• Mekanisme Biosintesis Nucleotida</li> <li>• Pengaturan Metabolisme Asam Amino</li> <li>• Pengaturan Metabolisme Nukleotida</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran Daring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan</li> <li>- Membuat dan submit laporan</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prates</li> <li>2. Aktifitas diskusi.</li> <li>3. Tugas Mandiri: Submit makalah</li> <li>4. Postes</li> </ol>	e-learning Unsri/ google classroom/ zoom meeting/LKM (150 menit)	1,2,3
8	Sub-CPMK3	Mahasiswa menguasai pondasi saintifik materi DNA pada makhluk hidup.	<b>Asam Nukleat</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sejarah Perkembangan DNA</li> <li>• Struktur DNA dan RNA</li> <li>• Replikasi DNA</li> <li>• DNA Sebagai Materi Genetik</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran Daring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan</li> <li>- Membuat dan submit laporan</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prates</li> <li>2. Aktifitas diskusi.</li> <li>3. Tugas Mandiri: Submit makalah</li> <li>4. Postes</li> </ol>	e-learning Unsri/ google classroom/ zoom meeting/LKM (150 menit)	2,3
9			- Ujian Tengah Semester		-		1,5 Jam	

10	Sub-CPMK3	Mahasiswa menguasai pondasi saintifik materi gen, genom, kromosom, kode genetik, transkripsi dan translasi.	<b>Ekspresi Genetik</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gen</li> <li>• Genom</li> <li>• Kromosom</li> <li>• Kode Genetik</li> <li>• Transkripsi</li> <li>• Translasi</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran Daring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan</li> <li>- Membuat dan submit laporan</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prates</li> <li>2. Aktifitas diskusi.</li> <li>3. Tugas Mandiri: Submit makalah</li> <li>4. Postes</li> </ol>	e-learning Unsri/ google classroom/ zoom meeting/LKM (150 menit)	1,2,3
11	Sub-CPMK4	Mahasiswa mampu mengkaji implikasi mutagenesis pada mahluk hidup dan dampak yang diakibatkan dalam kehidupan sehari-hari.	<b>Mutagenesis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jenis-jenis Mutasi Gen</li> <li>• Penyakit Kelainan Genetik</li> <li>• Pengendalian Mutasi Gen</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran Daring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan</li> <li>- Membuat dan submit laporan</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prates</li> <li>2. Aktifitas diskusi.</li> <li>3. Tugas Mandiri: kumpul makalah</li> <li>4. Postes</li> </ol>	e-learning Unsri/ google classroom/ zoom meeting/LKM (150 menit)	1,2,3
12	Sub-CPMK3	Mahasiswa menguasai pondasi saintifik materi enzim restriksi dan vector kloning gen.	<b>Enzim Restriksi</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enzim Restriksi</li> <li>• Vektor</li> <li>• Sel Inang</li> <li>-</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran Daring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan</li> <li>- membuat laporan</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prates</li> <li>2. Aktifitas diskusi.</li> <li>3. Tugas Mandiri: Submit makalah</li> <li>4. Postes</li> </ol>	e-learning Unsri/ google classroom/ zoom meeting/LKM (150 menit)	1,2,3
13	Sub-CPMK5	Mahasiswa mampu mengkaji implikasi kloning dalam kehidupan sehari-hari.	<b>Kloning Gen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembuatan DNA Rekombinan</li> <li>• Seleksi DNA Rekombinan</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran Daring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan</li> <li>- membuat laporan</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prates</li> <li>2. Aktifitas diskusi.</li> <li>3. Tugas Mandiri: Submit makalah</li> <li>4. Postes</li> </ol>	e-learning Unsri/ google classroom/ zoom meeting/LKM (150 menit)	1,2,3
14	Sub-CPMK5	Mahasiswa mampu mengkaji implikasi sekuensing dan analisis homologi dalam kehidupan sehari-hari.	<b>Sekuensing DNA</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sekuensing DNA</li> <li>• Analisis Homologi</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran Daring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan</li> <li>- Membuat dan submit laporan</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prates</li> <li>2. Aktifitas diskusi.</li> <li>3. Tugas Mandiri: Submit makalah</li> <li>4. Postes</li> </ol>	e-learning Unsri/ google classroom/ zoom meeting/LKM (150 menit)	1,2,3

15	Sub-CPMK5	Mahasiswa Mampu mengkaji Aplikasi Kloning dalam kehidupan sehari-hari	<b>Aplikasi DNA Rekombinan</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aplikasi Pada Bidang Kesehatan</li> <li>• Aplikasi Pada Bidang Forensik</li> <li>• Aplikasi Pada Bidang Pertanian</li> </ul>	<b>5 Fhasa Nedham</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientasi</li> <li>- Pencetusan ide</li> <li>- Penstrukturan Ide</li> <li>- Aplikasi</li> <li>- Refleksi</li> </ul>	<b>Pembelajaran Daring:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presentasi tugas klp</li> <li>- Mengamati video/PW/LKM</li> <li>- Pencetusan dan penstrukturan pengetahuan</li> <li>- Mengaplikasikan pengetahuan</li> <li>- Merefleksi dengan</li> <li>- Membuat dan submit laporan</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prates</li> <li>2. Aktifitas diskusi.</li> <li>3. Tugas Mandiri: Submit makalah</li> <li>4. Postes</li> </ol>	e-learning Unsri/ google classroom/ zoom meeting/LKM (150 menit)	1,2,3
16			Ujian Akhir Semester				1,5 Jam	