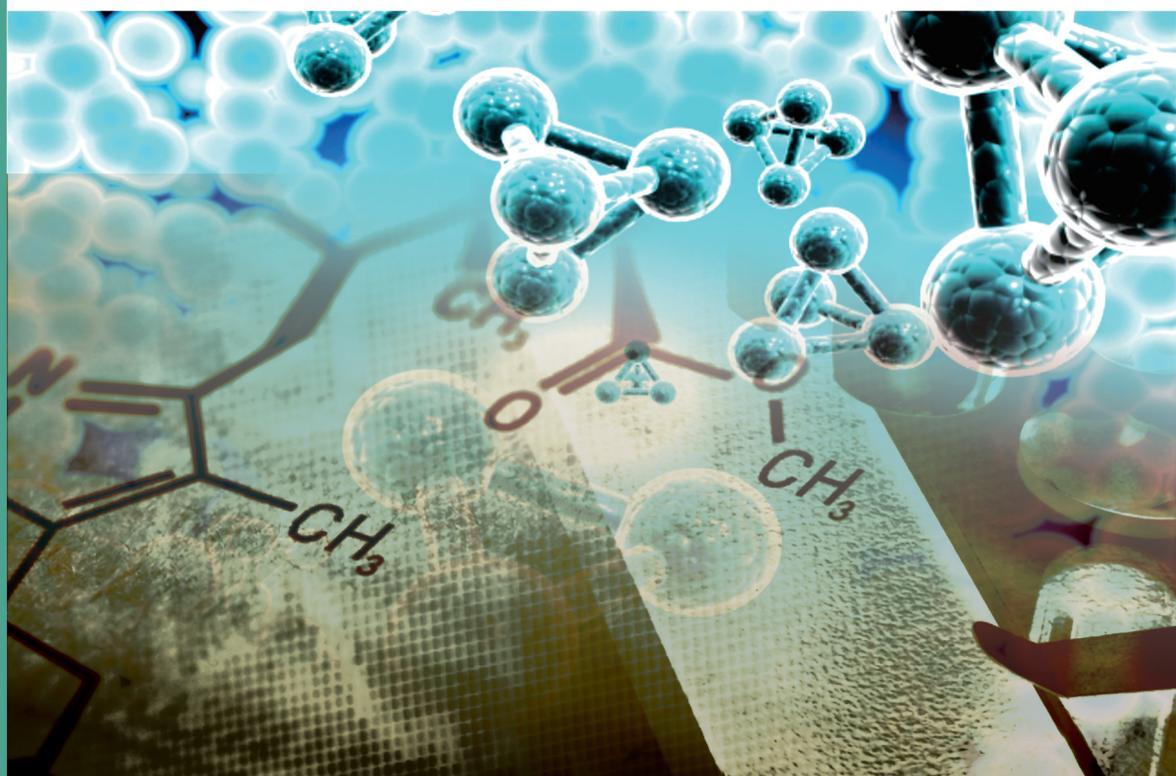


dr. Sri Wahyuni, M.Sc.

BIOKIMIA **ENZIM**

DAN KARBOHIDRAT



UNIMAL PRESS

BIOKIMIA ENZIM DAN KARBOHIDRAT



universitas
MALIKUSSALEH

Dr. Sri Wahyuni, M.Sc.

BIOKIMIA ENZIM DAN KARBOHIDRAT

UNIMAL PRESS

Judul: **BIOKIMIA ENZIM DAN KARBOHIDRAT**

viii + 82 hal., 15 cm x 23 cm

Cetakan Pertama: Juni, 2017

Hak Cipta © dilindungi Undang-undang. *All Rights Reserved*

Penulis:

dr. Sri Wahyuni, M.Sc.

Perancang Sampul dan

Penata Letak: Eriyanto

Pracetak dan Produksi: **UNIMAL PRESS**

Penerbit:

UNIMAL PRESS

Unimal Press

Jl. Sulawesi No.1-2

Kampus Bukit Indah Lhokseumawe 24351

PO.Box. 141. Telp. 0645-41373. Fax. 0645-44450

Laman: www.unimal.ac.id/unimalpress.

Email: unimalpress@gmail.com

ISBN 978-602-1373-96-5



Dilarang keras memfotocopy atau memperbanyak sebahagian atau seluruh buku ini tanpa seizin tertulis dari Penerbit

Kata Pengantar

Dengan mengucapkan syukur ke hadirat Allah SWT, akhirnya penulis dapat menyelesaikan sebuah Buku Ajar yang berjudul “**Biokimia Enzim dan Karbohidrat**”. Buku Ajar ini berisikan pengantar tentang aspek biokimia enzim dan karbohidrat. Dimulai dari enzimologi dan klasifikasi enzim dan kegunaannya secara medis, serta pembahasan mengenai metabolisme karbohidrat, glukosa dan glikogen.

Buku ajar ini diperuntukkan bagi mahasiswa semester II Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Unimal untuk menunjang pembelajaran dalam mata kuliah Blok 1.4 (Blok Nutrisi, Pencernaan Dan Metabolisme). Salah satu modul dalam mata kuliah ini membahas mengenai metabolisme makromolekul dan enzimologi yang dijabarkan dalam tujuan pembelajaran tutorial dan kuliah pengantar. Buku ini juga dimaksudkan untuk memberikan dasar-dasar pemahaman tentang enzimologi dan metabolisme makronutrient utama serta kaitannya dengan bidang kedokteran.

Untuk memudahkan pemahaman mengenai isi buku yang ditulis, bahasa yang digunakan lebih mudah dimengerti dan diperjelas dengan skema dan gambar dari literatur yang sudah tersedia. Uraian tentang substansi buku ajar ini diperoleh dari berbagai literatur, baik dari *texbooks* maupun review jurnal internasional. Walaupun demikian, penulis menyadari mungkin masih banyak terdapat kekurangan sehingga saran dan koreksi masih sangat dibutuhkan untuk meningkatkan kualitas buku ajar ini dalam mentransfer pengetahuan kepada mahasiswa.

Semoga buku ajar ini bermanfaat bagi para mahasiswa yang kuliah di Fakultas Kedokteran ataupun bidang kesehatan lainnya. Akhir kata, penulis tidak lupa memberikan apresiasi kepada Penerbit Unimal Press Universitas Malikussaleh yang membuka kesempatan mengikuti hibah Buku Ajar sehingga buku dapat diterbitkan dengan kualitas yang sangat baik.

Lhokseumawe, Juni 2017
Penulis,

dr. Sri Wahyuni, M.Sc.

This page is intentionally left blank

Daftar Isi

Kata Pengantar	v
Daftar Isi	vii
Daftar Gambar	viii
Daftar Table	viii
BAB I BIODINAMIA ENZIM	1
A. Sifat-Sifat Umum Enzim	1
B. Klasifikasi Enzim	5
C. Kinetika Enzim	6
D. Makna Km	11
E. Inhibitor Kerja Enzim	13
F. Koenzim Dan Kofaktor	18
G. Isoenzim	23
BAB II MAKROMOLEKUL KARBOHIDRAT	25
A. Monosakarida	25
B. Glikosida	32
C. Oligosakarida	33
D. Polisakarida	34
BAB III DIGESTI DAN PENCERNAAN KARBOHIDRAT	35
A. Digesti Karbohidrat	35
B. Absorpsi Glukosa	38
BAB IV METABOLISME KARBOHIDRAT	43
A. Pengantar	44
B. Transport Glukosa Melewati Membran Sel (Stifanuk, 2000)	46
C. Glikolisis	46
D. Reaksi Glikolisis	47
E. Glikolisis Anaerobik (Marks, 2013)	56
F. Metabolisme Fruktosa	57
G. Metabolisme Galaktosa	58
H. Metabolisme Glikogen	59
I. Glikogenesis (Fase Sintesis/Pembentukan Glikogen)	60
J. Glukoneogenesis	62
DAFTAR PUSTAKA	67
SOAL-SOAL LATIHAN	69
KUNCI JAWABAN	77
RIWAYAT PENULIS	78

Daftar Gambar

Gambar 1.	Spesifisitas reaksi dan substrat (Koolman et al, 2003).....	2
Gambar 2.	Model lock and key (Gilbert, 2000).....	3
Gambar 3.	Model Induced Fit (Gilbert, 2000).....	4
Gambar 4.	Kurva Michaelis-Menten (Murray, 2013).....	10
Gambar 5.	Inhibisi kompetitif pada enzim (Stryer, 2000).....	16
Gambar 6.	Glukosa D dan L (Gilbert, 2000).....	28
Gambar 7.	Stereoisomer glukosa, manosa dan galaktosa (Gilbert, 2000).....	29
Gambar 8.	Gula pereduksi (Gilbert, 2000).....	31
Gambar 9.	Jenis dan struktur kimia disakarida.....	33
Gambar 10.	Mekanisme kerja α -amilase saliva dan pankreas (Smith, 2005).....	36
Gambar 11.	Transport glukosa melewati endotelium kapiler jaringan neuron dan non-neuron (Marks, 2013).....	42
Gambar 12.	Reaksi yang khas untuk glukoneogenesis (Jorde, 2002).....	65

Daftar Table

Tabel 1.	Tabel klasifikasi enzim.....	5
Tabel 2.	Aplikasi komersial dari inhibitor-inhibitor enzim.....	17
Tabel 3.	Koenzim, precursor vitamin dan penyakit akibat defisiensi.....	22
Tabel 4.	Vitamin dan koenzim serta penyakit.....	22
Tabel 5.	Bentuk glikosidase di <i>brush border</i>	37
Tabel 6.	Karbohidrat, enzim dan produk akhir pencernaan.....	38
Tabel 7.	Sifat dari isoform protein transport glukosa.....	40
Tabel 8.	Perbedaan antara enzim heksokinase dan glukokinase.....	50



BAB I

BIOKIMIA ENZIM

Tujuan Instruksional Umum

Pada akhir pembelajaran, mahasiswa mampu menjelaskan tentang biokimia enzim

Tujuan Instruksional Khusus

Pada akhir pembelajaran, mahasiswa mampu:

- 1) Menjelaskan sifat-sifat umum enzim
- 2) Menjelaskan klasifikasi enzim
- 3) Menjelaskan kinetika enzim
- 4) Menjelaskan inhibitor kerja enzim
- 5) Menjelaskan koenzim dan kofaktor
- 6) Menjelaskan isoenzim

PENGANTAR

Topik dalam bab ini mencakup jenis-jenis reaksi yang dikatalisis oleh enzim dan aspek spesifisitas enzim, klasifikasi enzim/koenzim dan inhibitor kerja enzim. Banyak sifat kinetik enzim diturunkan secara logis dari konsep yang dibawa oleh kinetik reaksi kimia yang tidak dikatalisis. Mekanisme katalisis enzim sangat menyerupai reaksi kimia yang berbeda dengan katalisator organik yang lebih sederhana. Mekanisme kontrol terhadap berbagai proses metabolisme dengan mengubah kuantitas atau efisiensi katalitik enzim juga penting dipelajari.

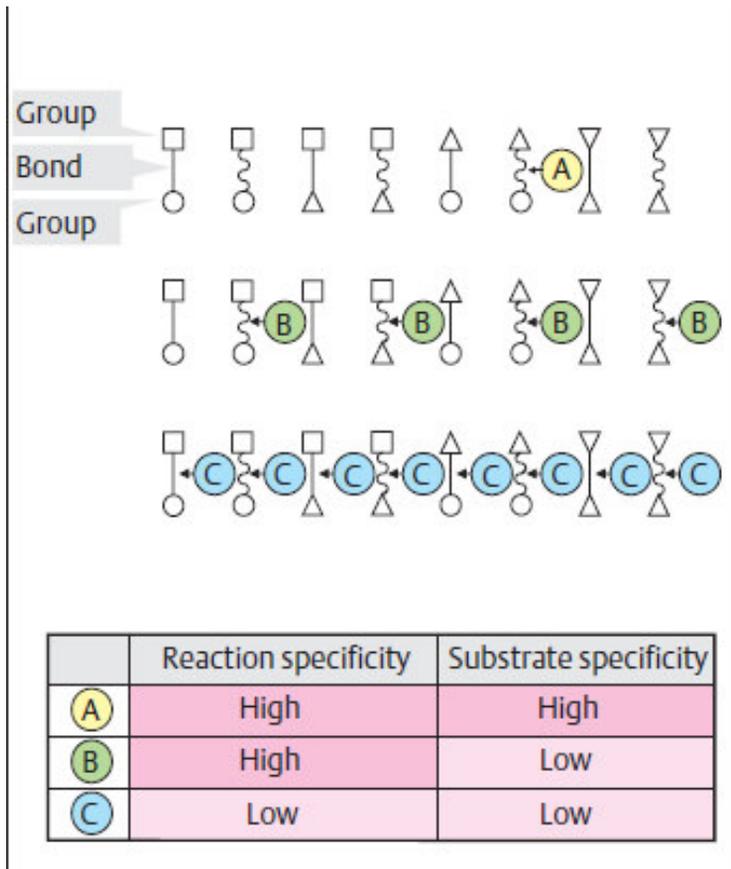
A. SIFAT-SIFAT UMUM ENZIM

Enzim merupakan polimer biologis yang mengkatalisis reaksi kimia yang esensial untuk merombak nutrient sehingga mampu menyediakan energi dan *chemical building blocks*. Penyatuan dari

chemical building blocks ini menjadi protein, DNA, membran, sel dan jaringan serta energi yang dapat digunakan untuk motilitas sel dan kontraksi otot. Defisiensi dari kuantitas dan kualitas enzim utama dapat menyebabkan defek genetik, defisit nutrisi atau menjadi toksin.

1. Spesifisitas reaksi enzimatis dan substrat

Mekanisme kerja enzim bersifat sangat spesifik. Hal ini berlaku tidak hanya pada tipe reaksi yang dikatalisis (spesifisitas reaksi), tetapi juga sifat dari reaktan (substrat) yang terlibat.



Gambar 1. Spesifisitas reaksi dan substrat (Koolman *et al.*, 2003)

Enzim A mengkatalisis pemutusan 1 jenis ikatan dan hanya terjadi apabila struktur substrat tepat. Enzim B memiliki spesifisitas reaksi yang rendah, namun spesifisitas substrat yang tinggi. Sedangkan enzim C dengan spesifisitas reaksi dan substrat yang rendah jarang dijumpai.

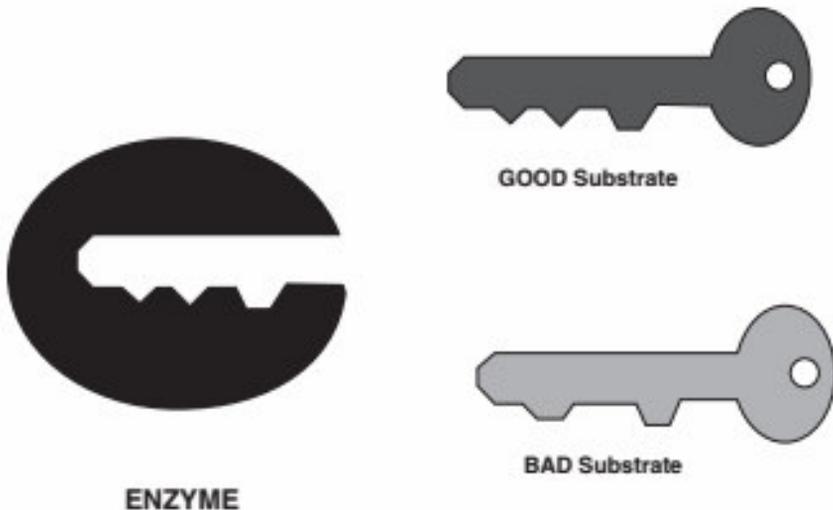
2. Pembentukan kompleks enzim-substrat (E-S)

Kemampuan katalisis enzim diawali dengan pembentukan *transition state* dalam kompleks enzim-substrat. Substrat akan terikat pada region spesifik dari enzim yang disebut sisi aktif (*active site*).

Model sisi aktif pada interaksi/kompleks enzim-substrat dibagi atas 2, yaitu:

1. Model *Lock and key*

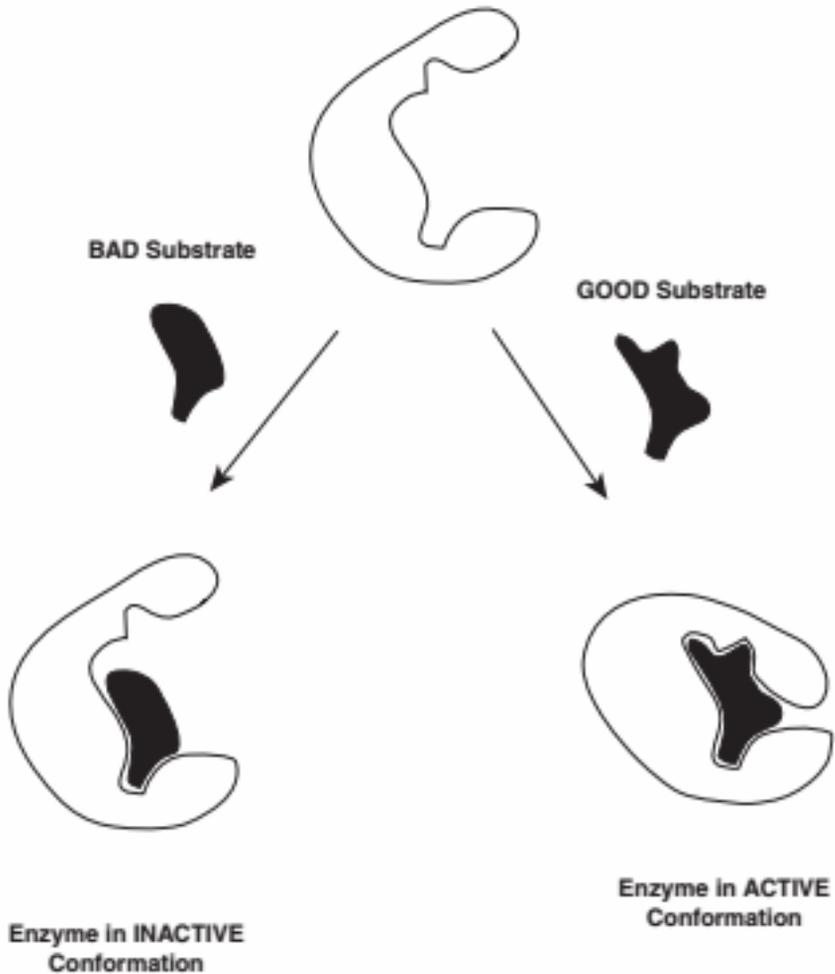
- Model ini diajukan oleh Emil Fisher
- Sisi aktif pada enzim yang belum terikat komplementer dengan bentuk dari substrat



Gambar 2. Model *lock and key* (Gilbert, 2000)

2. Model *Induced Fit*

- Model ini diajukan oleh Daniel Koshland
- Ketika substrat terikat pada enzim, maka substrat akan memicu perubahan konformasi dari enzim



Gambar 3. Model *Induced Fit* (Gilbert, 2000)

B. KLASIFIKASI ENZIM

Lebih dari 2000 jenis enzim berbeda yang telah diketahui. Sistem klasifikasi ditentukan dari spesifisitas reaksi dan substrat enzim itu sendiri. Masing-masing enzim dimasukkan dalam *Enzyme Catalogue* dengan 4 digit angka *enzyme commission (EC number)*. Angka pertama menunjukkan kelas dari enzim, dua angka kedua menunjukkan subkelas dan sub-subkelas. Angka terakhir menunjukkan enzim tersebut masuk dalam subkelas (nama enzim) yang mana. Contoh: enzim laktat dehydrogenase (LDH) memiliki EC number 1.1.1.28 (klas 1, oksidoreduktase; subkelas 1.1, CH-OH sebagai donor elektron; sub-subkelas 1.1.1, NAD(P)⁺ sebagai akseptor elektron).

Enzim dikelompokkan dalam 6 klas utama secara internasional yaitu:

Tabel 1. Tabel klasifikasi enzim

Klas	Nama Enzim	Tipe Reaksi		Contoh
1	Oksidoreduktase	Oksidasi-reduksi (transfer elektron)	$A^- + B \rightarrow A + B^-$	Laktat dehidrogenase (LDH), Alkohol dehidrogenase
2	Transferase	Transfer gugus fungsional dari satu molekul ke molekul lain	$A-B + C \rightarrow A + B-C$	Nukleosida monofosfat kinase (NMP)
3	Hidrolase	Reaksi hidrolisis (transfer gugus fungsional ke molekul air)	$A-B + H_2O \rightarrow A-H + B-OH$	Kimotripsin, tripsin
4	Liase	Penambahan atau pengurangan gugus untuk membentuk ikatan rangkap	$A-B \rightarrow A=B + X-Y$ $\begin{array}{ c } \hline \\ \hline X \quad Y \end{array}$	Fumarase, piruvat dekarboksilase

		(pemutusan ikatan C-C, C-O, C-N dan ikatan lain untuk membentuk ikatan ganda)		
5	Isomerase	Isomerisasi (perubahan struktur dan geometrik dalam molekul tunggal/substrat tanpa merubah komposisi substrat)	$A-B \rightarrow A-B$ $\begin{array}{ c } \hline \\ \hline \\ \hline \end{array}$ $X \ Y$ $X \ Y$	Triose fosfat isomerase, maleat isomerase
6	Ligase (Sintase)	Ligasi 2 substrat yang diikuti hidrolisis gugus pirofosfat atau nukleosida trifosfat yang sejenis.	$A + B \rightarrow A-B$	Aminoacyl-tRNA sintetase, piruvat karboksilase

C. KINETIKA ENZIM

Kinetika enzim merupakan perhitungan kuantitatif dari kecepatan reaksi katalisis enzim dan faktor-faktor yang mempengaruhinya. Keseimbangan aktifitas enzim ini penting untuk mempertahankan homeostasis. Pemahaman mengenai kinetika enzim penting untuk memahami stress fisiologi seperti anoksia, asidosis/alkalosis metabolik, toksin dan obat farmakologi yang mempengaruhi keseimbangan enzim tersebut.

Semua faktor mayor yang mempengaruhi kecepatan reaksi yang dikatalisis enzim (konsentrasi enzim, konsentrasi substrat, suhu, pH, dan inhibitor) mempunyai makna klinis yang penting.

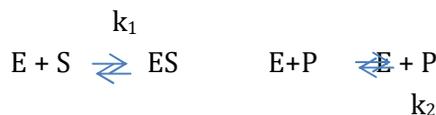
a) Kadar enzim

Kecepatan awal suatu reaksi : kecepatan yang diukur sebelum produk terbentuk dalam jumlah yang cukup untuk memungkinkan suatu reaksi balik. **Kecepatan awal** suatu reaksi yang dikatalisis enzim selalu berbanding lurus dengan kadar enzim. Pada kondisi kadar substrat sudah tersaturasi (semua molekul enzim diikat substrat), suatu penggandaan kadar enzim akan meningkatkan 2 kali lipat V_0 sehingga akan menunjukkan grafik lurus antara V_0 dan kadar enzim.

b) Kadar substrat

Jika kadar substrat meningkat sementara semua kondisi lain dipertahankan konstan, kecepatan awal (v_0 = kecepatan yang diukur ketika masih sedikit sekali substrat yang sudah bereaksi), akan meningkat hingga mencapai nilai maksimum (V_{maks}). Kecepatan reaksi akan bertambah seiring meningkatnya kadar substrat ($[S]$) hingga tercapai suatu keadaan enzim menjadi jenuh oleh substrat.

Dalam keadaan sebenarnya, pada makhluk hidup dalam suatu saat tertentu jumlah suatu enzim nisbi tetap, sedangkan jumlah substrat yang harus diolah berubah-ubah sesuai dengan proses metabolisme. Hubungan ini sangat penting, karena sebenarnya atas dasar itulah proses metabolisme berjalan dari waktu ke waktu dan menjadi sasaran kontrol metabolisme. Kontrol tersebut dapat terjadi baik secara alamiah dan buatan dengan menggunakan inhibitor dari luar seperti obat. Untuk membahas hubungan ini lebih rinci, perlu dilihat reaksi umum enzimatik, yaitu:



Pada saat-saat pertama reaksi, laju reaksi pembentukan ES dari E+S tepat sama dengan proses balik dari pembentukan ES dari E+P, oleh karena hanya ada satu kadar ES. Begitu pula, laju penguraian kompleks ES ke arah kiri akan sama dengan arah kanan,

oleh karena seluruh sistem berada dalam keadaan seimbang. Dengan demikian, pada saat-saat yang sangat awal tersebut keadaan tadi dinyatakan dalam bentuk persamaan berikut:

Pada saat-saat pertama reaksi, laju reaksi pembentukan ES dari E+S tepat sama dengan proses balik dari pembentukan ES dari E+P, oleh karena hanya ada satu kadar ES. Begitu pula, laju penguraian kompleks ES ke arah kiri akan sama dengan arah kanan, oleh karena seluruh sistem berada dalam keadaan seimbang. Dengan demikian, pada saat-saat yang sangat awal tersebut keadaan tadi dinyatakan dalam bentuk persamaan berikut:

$$k_1 [E][S] + k_4 [E][P] = k_2 [ES] + k_3 [ES]$$

$$[E] \{ k_1 [S] + k_4 [P] = [ES] (k_2 + k_3) \}$$

$$\frac{[ES]}{[E]} = \frac{k_1 [S] + k_4 [P]}{k_2 + k_3} = \frac{k_1 [S]}{k_1 + k_3} + \frac{k_4 [P]}{k_2 + k_3}$$

Akan tetapi, pada saat-saat yang sangat awal, katakanlah milidetik pertama, nilai [P] sangat kecil dibandingkan dengan [S] dan dapat diabaikan. Dengan demikian, hubungan tersebut dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{[ES]}{[E]} = \frac{k_1 [S]}{k_2 + k_3}$$

k_1 , k_2 , dan k_3 adalah bilangan-bilangan tetap, sehingga $k_2 + k_3 / k_1$ juga mempunyai nilai tetap dan dapat dinyatakan sebagai K_m . Oleh karena itu, persamaan tersebut dapat ditulis sebagai berikut:

$$\frac{[ES]}{[E]} = \frac{k_1 [S]}{K_m}$$

Pembalikan persamaan ini akan menghasilkan persamaan berikut:

$$\frac{[E]}{[ES]} = \frac{K_m}{[S]}$$

Selanjutnya, jika kadar seluruh enzim atau enzim total, dinyatakan sebagai $[E]_T$ didefinisikan sebagai jumlah kadar enzim dalam seluruh bentuk yang ada maka $[E]_T = [E]_{\text{bebas}} + [ES]$, atau $[E]_T = [E] + [ES]$. Dengan sendirinya, $[E] = [E]_T - [ES]$. Jika hal ini disubstitusikan ke persamaan yang terakhir, didapat:

$$\begin{aligned} \frac{[E]_T - [ES]}{[ES]} &= \frac{[E]_T}{[ES]} - 1 = \frac{K_m}{[S]} \\ \frac{[E]_T}{[ES]} &= \frac{K_m}{[S]} + 1 \end{aligned}$$

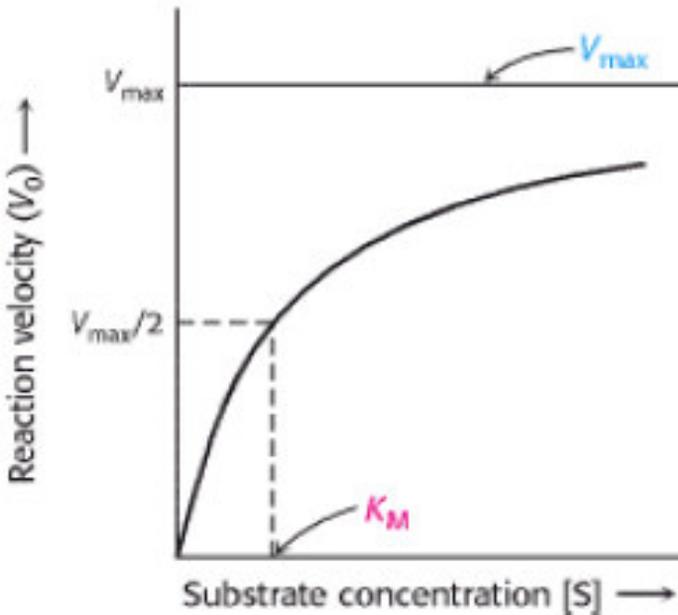
Pada laju reaksi yang maksimum, V semua enzim sudah terikat dalam bentuk kompleks ES. Sedangkan pada tahap yang sangat awal, reaksi berjalan menurut orde pertama, sehingga berbanding lurus dengan jumlah kompleks ES yang baru terbentuk. Oleh karena itu, perbandingan keduanya adalah sebagai berikut:

$$\frac{V}{v} = \frac{[E]_T}{[ES]} = \frac{K_m}{[S]} + 1 = \frac{K_m + [S]}{[S]}$$

Hubungan antara kecepatan atau laju awal dengan konsentrasi substrat dapat dicari dengan menata ulang persamaan yang terakhir ini sehingga diperoleh:

$$v = \frac{V [S]}{K_m + [S]}$$

Persamaan ini dengan jelas memperlihatkan hubungan antara perubahan kadar substrat dan laju reaksi enzimatik. Persamaan ini terkenal dengan nama **Michaelis-Menten** dan jika dialurkan dalam grafik, akan diperoleh kurva berupa suatu hiperbola.



Gambar 4. Kurva Michaelis-Menten (Murray, 2013)

Pada kurva ini, secara garis besar dapat dibedakan dua daerah, yaitu:

1. Daerah yang pertama adalah daerah dengan harga $[S] \lll K_m$. Jika harga ini dimasukkan ke dalam persamaan, harga $[S]$ dapat diabaikan terhadap K_m , sehingga $K_m + [S] \approx K_m$. Secara praktis, persamaan Michaelis-Menten akan menjadi,

$$v = \frac{V}{K_m} [S]$$

2. Daerah yang kedua ialah daerah dengan nilai $[S] \gggg K_m$. Nilai K_m dapat diabaikan terhadap nilai $[S]$ yang sangat besar, atau $K_m +$

$[S] \sim [S]$. Secara praktis, persamaan Michaelis-Menten akan menjadi,

$$v = \frac{V[S]}{[S]} = V$$

Jadi, pada konsentrasi substrat yang tinggi, jauh melampaui nilai K_m , penambahan konsentrasi substrat tidak lagi menyebabkan kenaikan laju reaksi. Dalam keadaan itu, reaksi berjalan menurut orde nol. Pada saat itu, seluruh tempat untuk mengikat dan mengolah substrat di molekul enzim sudah diduduki oleh substrat, sehingga substrat yang datang kemudian harus “antri” menunggu giliran untuk diolah enzim yang bekerja dengan kapasitas penuh.

D. MAKNA K_m

Pada persamaan Michaelis-Menten ini, jika $v = \frac{1}{2} V$, akan diperoleh hasil sebagai berikut:

$$\frac{1}{2} V = \frac{V[S]}{K_m + [S]} \text{ sehingga } \frac{1}{2} = \frac{[S]}{K_m + [S]}$$

Ini berarti, $2[S] = K_m + [S]$, atau $K_m = [S]$. Dengan kata lain, K_m adalah konsentrasi substrat yang menyebabkan laju reaksi (v) sama dengan separuh laju reaksi maksimum ($\frac{1}{2} V$).

Jika ada dua substrat yang dapat diolah oleh suatu enzim, substrat dengan nilai K_m yang lebih kecil mempunyai afinitas yang lebih besar terhadap enzim tersebut. Hal yang sebaliknya, jika ada dua enzim mengkatalisis reaksi yang sama terhadap substrat yang sama, enzim yang memperlihatkan K_m yang lebih kecil mempunyai afinitas yang lebih besar terhadap substrat tersebut.

a) Pengaruh pH

Terdapat dua alasan untuk mengetahui tingkat keasaman atau pH terhadap aktivitas enzim. Pertama, sebagai produk makhluk hidup secara teori selalu ada kemungkinan dari pengaruh pH ini terhadap aktivitas biologis dari enzim ini. Kedua, sebagai suatu

protein enzim tidak berbeda dengan protein lainnya. Masing-masing enzim memiliki pH optimum yaitu kecepatan reaksi yang dikatalisis adalah pada kondisi maksimum. Pergeseran kecil pH dari nilai optimum menurunkan aktivitas karena perubahan ionisasi gugus dari sisi aktif enzim. Deviasi besar pH menyebabkan denaturasi dari protein enzim itu sendiri, oleh karena gangguan dengan banyaknya ikatan non kovalen lemah mempertahankan struktur 3 dimensi enzim. Kebanyakan enzim memiliki suhu optimum sekitar 6,8, namun ada perbedaan besar dalam pH optimal enzim karena perbedaan lingkungan tempat enzim tersebut bekerja. Sebagai contoh, enzim pencernaan pepsin mampu bekerja pada pH sangat asam dari lambung (pH sekitar 2,0).

b) Pengaruh suhu

Suhu mempengaruhi reaksi katalisis enzim melalui dua cara. Pertama, peningkatan suhu meningkatkan energi termal dari molekul substrat yang bereaksi. Akan tetapi, pada akhirnya, energi kinetik enzim akan melampaui rintangan energi sehingga akan meningkatkan kecepatan reaksi. Energi kinetik enzim ini mampu memutuskan ikatan hidrogen dan hidrofobik yang lemah, yang mempertahankan struktur sekunder-tersiernya. Pada suhu ini, terutama terjadi denaturasi disertai hilangnya aktivitas katalitik secara cepat. Kisaran suhu yang suatu enzim akan mempertahankan konfirmasi yang stabil serta memiliki kemampuan katalisis umumnya akan bergantung pada suhu sel tempat enzim itu didapat dan sedikit melebihi suhu sel tersebut.

Enzim dari manusia yang mempertahankan suhu tubuh pada 37 °C, umumnya memperlihatkan stabilitas hingga suhu setinggi 45–55 °C. Enzim dari mikroorganisme yang hidup di dalam mata air panas alam atau pada suhu tempat-tempat ventilasi hipertermal di dasar samudera dapat stabil pada suhu 100 °C atau lebih. Sebagai contoh, *Taq polymerase* yang digunakan dalam teknik *polymerase chain reaction* (PCR) ditemukan pada bakteri yang hidup pada suhu tinggi dan dapat bekerja optimal pada suhu yang tinggi.

Faktor yang menyebabkan peningkatan kecepatan proses biologis untuk kenaikan suhu sebesar 10 °C adalah koefisien suhu atau Q_{10} . Kecepatan kontraksi jantung yang dieksisi akan meningkat kurang lebih dua kali lipat dengan kenaikan suhu sebesar 10 °C ($Q_{10} = 2$). Perubahan pada kecepatan banyak reaksi yang dikatalisis enzim yang menyertai kenaikan atau penurunan suhu tubuh merupakan gambaran mendasar upaya mempertahankan hidup. Bagi manusia, perubahan kecepatan reaksi akibat perubahan suhu memiliki makna fisiologi terbatas, kecuali dalam kondisi demam atau hipotermia.

Karena upaya meningkatkan jumlah molekul yang memiliki cukup energi kinetik untuk mengatasi rintangan energi bagi terjadinya reaksi memberikan pilihan fisiologik yang terbatas bagi organisme homeotermik seperti manusia, bagaimana enzim dapat benar-benar menaikkan kecepatan reaksi? Jawabannya terletak pada kemampuan enzim mengurangi rintangan energi bagi terjadinya reaksi dan menaikkan konsentrasi lokal reaktan.

E. INHIBITOR KERJA ENZIM

Aktifitas dari enzim dapat dihambat dengan terikatnya molekul atau ion spesifik. Suatu molekul yang bekerja secara langsung pada sebuah enzim untuk menurunkan kecepatan katalitik disebut sebagai inhibitor. Beberapa inhibitor enzim adalah metabolit normal tubuh yang menghambat enzim tertentu sebagai bagian dari kontrol metabolik normal. Inhibitor dapat juga berupa substansi asing seperti obat-obatan atau toksin yang efek inhibisinya dapat berupa terapeutik atau bahkan letal.

Inhibisi kerja enzim dibagi atas dua (2) jenis, yaitu irreversibel dan reversibel. Inhibisi reversibel dapat dibagi lagi menjadi kompetitif dan non kompetitif.

1) Inhibisi Irreversibel

Inhibitor irreversibel terdisosiasi (terpisah) dengan sangat lambat dari enzim targetnya karena terikat erat dengan enzim baik secara kovalen maupun nonkovalen. Inhibitor jenis ini memodifikasi enzim target secara permanen. Inhibitor yang terikat secara

irreversibel dengan enzim biasanya membentuk ikatan kovalen dengan residu asam amino pada atau dekat sisi aktif enzim dan secara permanen menginaktivasi enzim. Residu asam amino yang rentan yaitu residu Ser dan Cys yang masing-masing memiliki gugus $-OH$ reaktif dan $-SH$. Contoh inhibitor irreversibel antara lain:

- Komponen dari gas saraf **diisopropylphosphofluoridate** (DIFT) bereaksi dengan residu Ser dari sisi aktif enzim asetilkolinesterase sehingga secara permanen menghambat enzim dan mencegah transmisi impuls saraf.
- **Iodocetamide** mengubah residu Cys dan kemudian digunakan sebagai alat diagnostik untuk menentukan berapa banyak residu Cys yang dibutuhkan oleh suatu enzim.

Beberapa jenis inhibitor irreversibel adalah obat-obat penting, antara lain:

- **Penisilin** bekerja secara ikatan kovalen dengan memodifikasi enzim transpeptidase sehingga menghambat sintesis dinding sel bakteri sehingga membunuh bakteri tersebut.
- **Streptomisin** menghalangi aktivitas ribosom bakteri dengan menyekat sintesis protein.
- **Allopurinol** menurunkan produksi urat dengan menghambat xantin oksidase. Fungsi fisiologis dari enzim ini adalah oksidasi hipoxantin menjadi xantin dan xantin menjadi asam urat dalam jalur degradasi purin. Enzim ini mengandung kompleks molybdenum-sulfida (Mo-S) yang terikat substrat dan memindahkan elektron yang dibutuhkan untuk reaksi oksidasi. Xantin oksidase mengoksidasi obat allopurinol menjadi oksipurinol, suatu komponen yang terikat kuat kepada kompleks molybdenum-sulfida (Mo-S) pada sisi aktifnya. Akibatnya, enzim akan akan “bunuh diri” dan tidak mampu melakukan fungsi normalnya yaitu menghasilkan asam urat.

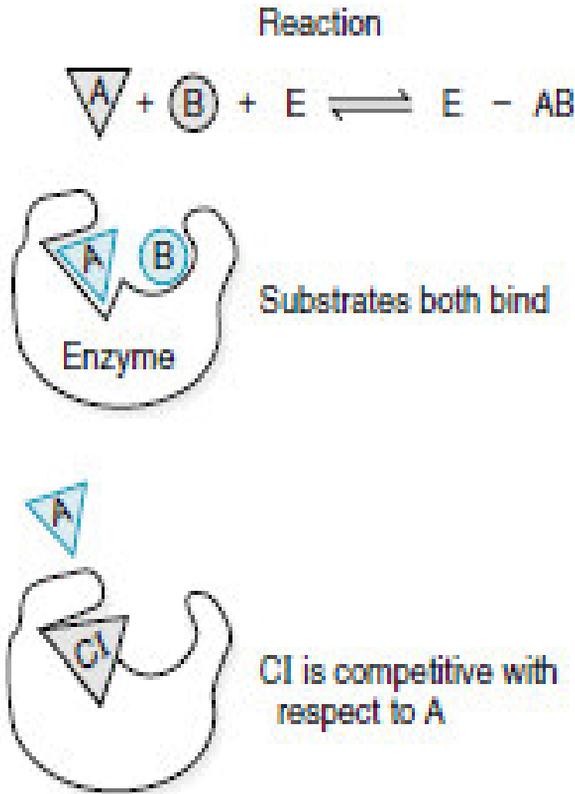
- **Aspirin (asam asetilsalisilat):** asetilasi kovalen serin di sisi aktif dari enzim prostaglandin endoperoksida sintase (siklooksigenase). Aspirin menyerupai prekursor prostaglandin yang merupakan substrat fisiologis dari enzim sehingga mengurangi sintesis sinyal inflamasi.
- ***Suicide inhibitor/mechanism-based inhibitors*** : gugus prostetik flavin dari monoamine oxidase (MAO) mengoksidasi **N,N-dimethylpropargylamine** yang akan menginaktifkan enzim dengan memodifikasi secara kovalen gugus prostetik flavin dengan mengalkilasi N-5. MAO mendemaminasi neurotransmitter seperti dopamin dan serotonin dan menurunkan kadarnya dalam otak. Penyakit Parkinson dikaitkan dengan rendahnya kadar dopamin dan depresi berkaitan dengan rendahnya kadar serotonin.

2) Inhibisi Reversibel

Inhibitor reversibel berdisosiasi cepat dari kompleks enzim-substrat dan tidak menyebabkan perubahan permanen dari enzim. Inhibisi ini dibagi atas 2 jenis, yaitu:

a. Inhibisi kompetitif

Inhibitor kompetitif memiliki kemiripan struktur dengan substrat normal dari suatu enzim sehingga berkompetisi dengan molekul substrat untuk terikat pada sisi aktif enzim. Enzim dapat terikat pada molekul substrat (membentuk kompleks E-S) atau terikat pada inhibitor (membentuk E-I), tetapi tidak dapat terikat pada keduanya sekaligus. Inhibitor kompetitif terikat secara reversible pada sisi aktif.



Gambar 5. Inhibisi kompetitif pada enzim (Stryer, 2000)

Pada kadar substrat yang tinggi, kerja dari inhibitor kompetitif dapat diatasi karena kadar substrat yang tinggi cukup berhasil terikat pada sisi aktif. Tidak ada perubahan pada V_{maks} enzim namun afinitas enzim terhadap substrat menurun karena adanya inhibitor kompetitif sehingga K_m meningkat.

Contoh dari inhibisi kompetitif adalah enzim suksinat dehidrogenase. Enzim ini menggunakan suksinat sebagai substratnya dan secara kompetitif diinhibisi oleh malonat (malonat memiliki 1 gugus metilen, suksinat memiliki 2 gugus metilen).

Beberapa jenis obat bekerja dengan meniru (*mimicking*) struktur substrat dari enzim target. Metotreksat adalah struktur analog dari tetrahidrofolat, suatu koenzim untuk enzim dihidrofolat reduktase yang berperan dalam biosintesis purin dan pirimidin. Metotreksat terikat 1000 kali lebih erat ke enzim dihidrofolat reduktase dibandingkan substrat alami dan menghambat sintesis basa nukleotida. Obat ini digunakan dalam pengobatan kanker.

b. Inhibisi non kompetitif

Inhibitor non kompetitif terikat secara reversibel pada sisi lain (bukan pada sisi aktif) enzim dan menyebabkan suatu perubahan bentuk 3-dimensi keseluruhan dari enzim sehingga terjadi penurunan aktifitas katalitik. Oleh karena inhibitor terikat pada sisi berbeda dari substrat, enzim dapat mengikat inhibitor, substrat atau keduanya sekaligus. Efek dari inhibitor nonkompetitif tidak dapat diatasi dengan peningkatan kadar substrat, sehingga ada penurunan nilai V_{maks} . Afinitas enzim terhadap substrat tidak berubah jadi nilai K_m tetap sama. Contoh dari inhibitor nonkompetitif adalah kerja **pepstatin** terhadap enzim **renin**.

Tabel 2. Aplikasi komersial dari inhibitor-inhibitor enzim

Agen anti bakterial	Penisilin dan sefalosporin menginaktivasi enzim transpeptidase yang normalnya membentuk cross-links dalam dinding sel bakteri (peptidoglikan). Streptomisin dan kanamisin menghambat sintesis protein pada ribosom bakterial, sedangkan ribosom mamalia tidak terpengaruh.
Agen anti fungal (jamur)	Ketokonazol menghambat lanosterol 14 α -demetilase, suatu enzim untuk biosintesis komponen steroid esensial dari membran

	sel jamur. Nikomisin menghambat sintase, suatu enzim untuk menyusun chitin pada dinding sel jamur.
Agen anti viral	AZT menghambat enzim reverse transkriptase yang dibutuhkan oleh virus HIV untuk replikasi DNAny.

(Sumber: Bugg, 2004)

F. KOENZIM DAN KOFAKTOR

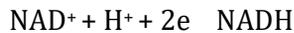
Pada banyak reaksi katalisis enzim, elektron atau atom ditransfer dari satu substrat ke substrat lainnya. Tipe reaksi ini selalu melibatkan molekul tambahan yang secara temporer menerima gugus yang dipindahkan. Banyak enzim membutuhkan unit non protein kecil atau disebut **kofaktor** untuk melakukan reaksi. Kofaktor dapat dibedakan menjadi dua kelompok: molekul organik kecil dan logam. Kofaktor dapat berupa satu atau lebih ion inorganik seperti Zn^{2+} atau Fe^{2+} atau suatu molekul organik kompleks yang disebut **koenzim**. Enzim bersama dengan koenzimnya atau ion-ion logam (kofaktor) disebut **holoenzim**. Bagian protein dari enzim sendiri tanpa kofaktornya disebut **apoenzim**.

Berdasarkan interaksinya dengan enzim, koenzim dibagi atas 2 jenis yaitu koenzim terlarut (*soluble coenzyme*) dan gugus prostetik (*prosthetic group*). Koenzim terlarut terikat seperti substrat selama reaksi, mengalami perubahan kimiawi, kemudian dilepaskan kembali. Bentuk asli dari koenzim dihasilkan kembali dengan reaksi independen. Sedangkan gugus prostetik terikat sangat erat kepada enzim dan tetap terikat selama reaksi. Bagian dari substrat yang diikat oleh koenzim kemudian ditransfer ke substrat lain atau koenzim dari enzim yang sama.

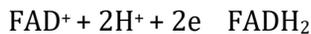
1) *Redox coenzymes*

Semua oksidoreduktase membutuhkan bantuan koenzim yang dapat bekerja dalam bentuk terlarut atau prostetik.

- **NAD⁺ dan NADP⁺** : merupakan koenzim bagi enzim dehidrogenase. Strukturnya terdiri atas basa adenin, 2 gula ribosa terkait dengan gugus fosfat dan sebuah cincin nikotinamid. NADP⁺ berbeda dari NAD⁺ karena mempunyai gugus fosfat tambahan yang melekat pada salah satu gula ribosa. Kedua koenzim ini berfungsi untuk pembawa elektron dan terlibat dalam reaksi oksidasi-reduksi. Koenzim ini mentransport ion hidrida (2e⁻ dan 1 H⁺) dan selalu berbentuk terlarut (*soluble*). NAD⁺ mentransfer *reducing equivalents* dari jalur katabolik ke rantai respirasi dan kemudian ikut berkontribusi dalam menghasilkan energi. Sebaliknya, NADP⁺ tereduksi merupakan *reductant* penting dalam biosintesis (anabolik). Bagian reaktif dari kedua molekul ini adalah cincin nikotinamid yang bisa dalam bentuk teroksidasi atau tereduksi dan bekerja memberi atau menerima elektron dalam reaksi enzimatik.



- **FMN dan FAD** : juga merupakan pembawa elektron dan memiliki struktur kimia yang berkaitan. Kedua koenzim ini memiliki unit flavin mononukleotida sebagai sisi reaktif. Koenzim ini ditemukan pada dehidrogenase, oksidase, dan monooksigenase. Untuk mencegah kerusakan komponen sel, flavin selalu tetap terikat sebagai gugus prostetik dalam protein enzim.



- **Ubiquinon (Coenzyme Q)** : berfungsi mentransfer elektron pada rantai respirasi. Selama reduksi, kuinon akan diubah menjadi hidroquinon (ubiquinol). Koenzim ini menahan molekul dalam membran karena sangat *mobile*. Vitamin E dan K juga termasuk dalam sistem kuinon/hidroquinon.
- **L-ascorbic acid (Vitamin C)** : merupakan agen pereduksi kuat. Sebagai antioksidan, vitamin C melindungi secara non spesifik terhadap gangguan oksidan, namun dapat pula berperan sebagai kofaktor esensial bagi monooksigenase dan dioksigenase. Asam

askorbat terlibat dalam hidroksilasi residu prolin dan lisin selama biosintesis kolagen, sintesis katekolamin dan asam empedu, serta pada pemecahan tirosin. Bentuk tereduksinya berupa asam kuat dan garam askorbat, sedangkan bentuk teroksidasi disebut asam dehidroaskorbat.

- **Lipoic acid** : suatu ikatan disulfida intramolekular sebagai struktur redoks aktif. Setelah tereduksi, asam ini diubah menjadi *dithiol*. Sebagai gugus prostetik, asam lipoat biasanya secara kovalen terikat pada residu lisin dari enzim (disebut lipoamide). Lipoamida terlibat pada dekarboksilasi oksidatif dari asam 2-oxo. Koenzim peptida glutation merupakan sistem disulfida/dithiol yang serupa.
- **Iron-sulfur clusters** : sebagai gugus prostetik dalam oksidoreduktase, liase dan enzim lainnya. Koenzim ini mengandung 2-4 ion besi (Fe) yang bersama dengan residu sistein dari protein (-SH) dan dengan ion sulfida anorganik (S). Struktur ini hanya stabil dalam protein. Tergantung pada jumlah ion Fe dan sulfide, maka dibedakan atas kluster $[Fe_2S_2]$, $[Fe_3S_4]$, $[Fe_4S_4]$. Struktur ini banyak terdapat dalam rantai respirasi dan ditemukan pada semua kompleks kecuali kompleks IV.
- **Koenzim heme** : fungsi redoks pada rantai respirasi, monooksigenase dan peroksidase. Protein mengandung heme dengan fungsi redoks disebut juga sitokrom. Dalam sitokrom terjadi perubahan valensi besi (biasanya antara +2 dan +3). Ada 3 klas heme (a, b, dan c) dimana heme b banyak terdapat dalam mioglobin dan hemoglobin, heme a banyak ditemukan dalam sitokrom c oksidase, sedangkan heme c ditemukan di sitokrom c.

2) *Group-transferring coenzymes*

- **Nucleoside phosphate** : sebagai *energi conservation* dan dihasilkan dari *energi coupling* sehingga proses endergonik dapat berlangsung. Ikatan dengan residu nukleosida difosfat menyediakan prekursor bagi polisakarida dan lipid. Bentuk

endergonik dari ikatan oleh enzim ligase juga tergantung pada nukleosida difosfat.

- **Coenzyme A:** residu asil diaktifkan dengan cara transfer kepada koenzim A.
- **Thiamine diphosphate (TPP):** mampu mengaktifkan aldehid dan keton sebagai gugus hidroksialkil dan dilepaskan ke molekul lain. Komponen fungsional dari TPP adalah cincin tiazol mengandung nitrogen dan sulfur.
- **Piridoksal fosfat:** merupakan koenzim penting dalam metabolisme protein dan terlibat dalam reaksi asama amino seperti dekarboksilasi dan dehidrasi.
- **Biotin:** koenzim dari karboksilase. Dengan menggunakan ATP, biotin bereaksi dengan hidrogen karbonat untuk membentuk N-karboksibiotin. Dari bentuk aktif ini, CO₂ ditransfer kepada molekul lain. Contoh reaksi: pembentukan asam oksaloasetat dari piruvat dan sintesis malonil-KoA dari asetil Ko-A.
- **Tetrahidrofolat (THF):** koenzim yang mampu mentransfer residu C₁ dalam bentuk oksidasi berbeda. THF berasal dari vitamin asam folat dengan proses hidrogenasi ganda dari cincin pterin heterosiklik. Unit C₁ yang ditransfer oleh THF berperan dalam sintesis metionin, nukleotida purin, dan dTMP. Oleh karena peran penting derivat THF dalam biosintesis prekursor DNA, enzim yang terlibat dalam metabolisme THF merupakan target utama obat-obat sitostatik.
- **Cobalamins:** merupakan bentuk kompleks dari kebanyakan koenzim. Organisme tingkat tinggi tidak mampu mensintesis kobalamin sendiri sehingga sangat tergantung pada suplai vitamin B₁₂ yang disintesis oleh bakteri.
- **Metilkobalamin:** koenzim bagi metiltransferase dan sintesis metionin dari homosistein.

- **Adenosilkobalamin:** koenzim bagi isomerase.

Kofaktor, koenzim dan contoh enzimnya dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Koenzim, precursor vitamin dan penyakit akibat defisiensi

Kofaktor	Enzim
Koenzim <ul style="list-style-type: none"> • Tiamin pirofosfat • FAD • NAD • Piridoksal fosfat • Coenzyme A (Co-A) • Biotin • 5'-deoksiadenosil kobalamin • THF 	Piruvat dehidrogenase Monoamin oksidase Laktat dehidrogenase Glikogen fosforilase Asetil Ko-A karboksilase Piruvat karboksilase Metilmalonil mutase Timidilat sintase
Ion Logam <ul style="list-style-type: none"> • Zn²⁺ • Mg²⁺ • Ni²⁺ • Mo • Se • Mn²⁺ • K⁺ 	Karbonik anhidrase, karboksiptidase EcoRV, heksokinase Urease Nitrat reduktase Glutation peroksidase Superoksida dismutase Propionil CoA karboksilase

Tabel 4. Vitamin dan koenzim serta penyakit

Vitamin	Koenzim	Tipe reaksi	Penyakit akibat defisiensi
Thiamin (B ₁)	Tiamin pirofosfat (TPP)	Transfer aldehid	Beri-beri
Riboflavin (B ₂)	FAD, FMN	Oksidasi-reduksi	Cheliosis, stomatitis angular, dermatitis,

			<i>growth retardation</i>
Piridoksin (B ₆)	Piridoksal fosfat	Transfer gugus ke/dari asam amino	Dermatitis, depresi, kejang, <i>confusions</i>
Asam nikotinamid (niasin)	NAD ⁺ , NADP ⁺	Oksidasi-reduksi	<i>Pellagra</i>
Asam pantotenat	Koenzim A	Transfer gugus asil	Hipertensi, dermatitis
Biotin	Kompleks biotin-lisim (<i>biocytin</i>)	<i>ATP-dependent carboxylation</i> & transfer gugus karboksil	Ruam, nyeri otot, <i>fatigue</i> (jarang)
Asam folat	THF	Sintesis tiamin, transfer komponen C ₁	Anemia, <i>neural-tube defects in development</i>
B ₁₂	5'- <i>deoxyadenosyl cobalamin</i>	Transfer gugus metil, <i>intramolecular rearrangement</i>	Anemia, anemia perniciososa, asidosis metilmalonik
Asam askorbat (vit C)		Antioksidan	<i>Scurvy</i>

G. ISOENZIM

Isoenzim (isozim) adalah bentuk berbeda dari suatu enzim yang mengkatalisis reaksi yang sama, tetapi memiliki sifat-sifat fisik dan kinetik berbeda. Contoh dari isoenzim adalah *laktate dehydrogenase* (LDH) yang mengkatalisis perubahan reversibel piruvat menjadi laktat dengan adanya koenzim NADPH. Enzim LDH merupakan suatu tetramer dari 2 tipe subunit berbeda yaitu H dan M yang berbeda urutan asam aminonya. Kedua subunit ini bergabung secara acak satu sama lain membentuk 5 isoenzim yaitu H₄, H₃M, H₂M₂, HM₃, dan M₄. Subunit M predominan di otot rangka dan hati, sedangkan subunit H predominan dalam jantung. Isoenzim H₄ dan H₃M ditemukan dalam jantung dan sel darah merah; H₂M₂ banyak dalam otak dan ginjal; sementara HM₃ dan M₄ banyak ditemukan

dalam hati dan otot rangka. Pola isoenzim ini merupakan karakteristik dari jaringan tertentu sehingga dapat digunakan sebagai alat diagnostik. Pada infark miokardium, infeksi hepatitis dan penyakit otot yang melibatkan kematian sel yang terkena, maka kandungan sel akan dilepas dalam darah. Karena LDH bersifat larut, protein sitosol mudah dilepas pada kondisi ini. Pada kondisi normal, LDH hanya sedikit ditemukan dalam darah. Oleh karena itu, pola isoenzim dalam darah mengindikasikan jaringan yang melepaskan isoenzim tersebut sehingga dapat mendiagnosis penyakit. Pada infark miokardium, kadar LDH digunakan sebagai alat pemantauan progres pengobatan.



BAB II

MAKROMOLEKUL KARBOHIDRAT

Tujuan Instruksional Umum

Pada akhir pembelajaran, mahasiswa mampu menjelaskan makromolekul karbohidrat

Tujuan Instruksional Khusus

Pada akhir pembelajaran mahasiswa mampu :

1. Menjelaskan klasifikasi makromolekul karbohidrat
2. Menjelaskan struktur monosakarida
3. Menjelaskan struktur glukosida dan disakarida
4. Menjelaskan struktur polisakarida

Dalam sistem biologi, atom-atom yang cenderung membentuk molekul yang lebih besar disebut makromolekul. Makromolekul dapat dibagi atas 4 kelompok yaitu, karbohidrat, lemak, protein dan asam nukleat. Pada buku ajar ini, penulis memfokuskan kajian pada makromolekul karbohidrat.

Nama karbohidrat berasal dari komposisi dari unit penyusunnya yaitu karbon (*carbo-*) dan oksigen (*-hydrate*). Semua karbohidrat disusun oleh unit dasar yang disebut monosakarida. Polimer mengandung 2-6 monosakarida disebut oligosakarida, dan yang lebih banyak lagi disebut polisakarida. Pati (*starch*), selulosa dan glikogen merupakan contoh polisakarida. Mono dan oligosakarida juga disebut sebagai gula. Sufiks “osa” biasa digunakan untuk nama gula.

A. MONOSAKARIDA

Karbohidrat sederhana mempunyai sebuah rantai linear dari 3 atau lebih atom karbon, salah satunya membentuk suatu gugus

karbonil melalui sebuah rantai ganda dengan oksigen. Karbohidrat sederhana disebut monosakarida yang mempunyai formula $(\text{CH}_2\text{O})_n$ ($n \geq 3$). Suatu monosakarida atau gula sederhana mengandung rantai karbon dengan sejumlah gugus hidroksil (OH) dan salah satu gugus lain dapat berupa gugus aldehid ($-\text{CHO}$) atau satu gugus keton.

Reaksi dari monosakarida dalam proses metabolisme dapat dijelaskan sebagai berikut:

- a. Mutarotasi : reaksi interkonversi anomer
- b. Formasi glikosida : apabila gugus OH anomer dari gula bereaksi dengan alkohol dan mengeliminasi air, maka akan membentuk suatu O-glikosida. Reaksi gugus OH anomerik dengan NH_2 atau gugus NH menghasilkan N-glikosida. Ikatan N-glikosida ditemukan pada nukleotida dan glikoprotein.
- c. Reduksi dan oksidasi : reduksi dari inti anomerik C1 dari glukosa menghasilkan gula alkohol disebut sorbitol. Apabila gula dioksidasi pada C6 maka akan terbentuk asam glukoronat yang berperan penting dalam biotransformasi dalam hepar.
- d. Epimerisasi : perbedaan antara glukosa dan manosa adalah konfigurasi pada C-2. Pasangan gula jenis ini disebut epimer dan interkonversinya disebut epimerisasi.
- e. Esterifikasi : gugus hidroksil dari monosakarida dapat membentuk ester dengan asam.

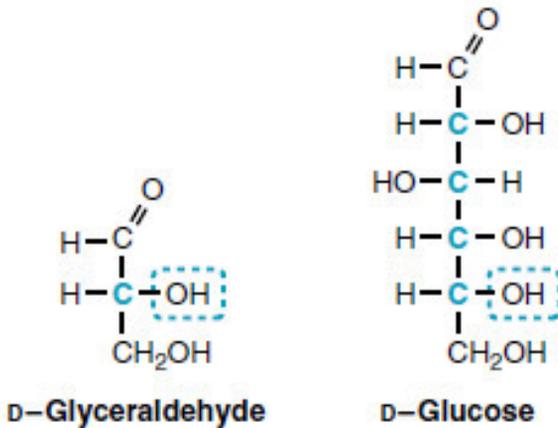
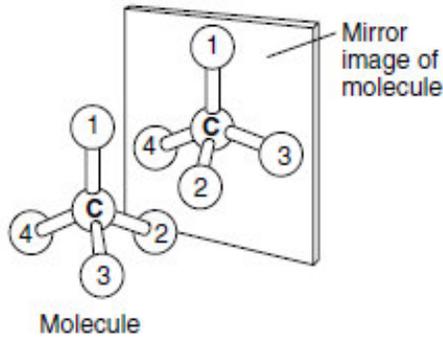
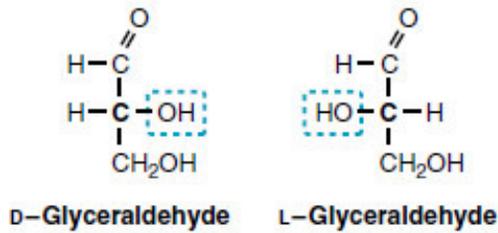
Berikut ini adalah monosakarida penting dalam tubuh manusia:

- Aldopentosa : D-ribosa merupakan komponen dari RNA dan koenzim nukleotida. Pada komponen ini, ribosa berbentuk furanosa. D-glukosa bebas ditemukan dalam jus tumbuhan (“gula anggur”). D-galaktosa merupakan bagian dari diet manusia. D-manosa dan galaktosa ditemukan juga dalam glikolipid dan glikoprotein.

- Ketopentosa : ester asam fosfor D-ribulosa merupakan hasil antara dalam jalur pentosa fosfat. D-fruktosa terdapat dalam jus buah dan madu. Fruktosa yang terikat ditemukan dalam sukrosa dan polisakarida tumbuhan (inulin).
- *Acetylated amino sugars* : N-asetil-D-glukosamin dan N-asetil-D-galaktosamin merupakan komponen dari glikoprotein.
- *N-acetylneuraminic acid* (asam sialat) : komponen khas glikoprotein.
- *D-glucuronic acid* dan *liduronic acid* : penyusun glikoaminoglikan di jaringan ikat.
- Sorbitol dan manitol tidak memiliki peran penting dalam metabolisme.

a. D- dan L-sugars

Suatu atom karbon yang mengandung empat gugus kimia berbeda membentuk sebuah pusat asimetrik (chiral). Gugus yang melekat di atom karbon asimetrik dapat disusun untuk membentuk dua isomer berbeda yang merupakan bayangan satu sama lain dan tidak superimposibel atau saling bertumpukan. Stereomer monosakarida ditulis D atau L berdasarkan apakah posisi dari gugus hidroksil terjauh dari karbon karbonil yang sesuai untuk D atau L gliseraldehid. Meskipun sistem nomenklatur yang lebih sesuai menggunakan sebutan (R) dan (S) untuk menjelaskan posisi gugus dari molekul kompleks seperti obat-obatan, sebutan D dan L masih dipergunakan dalam kedokteran untuk menjelaskan gula dan asam amino. Oleh karena glukosa (gula utama dalam darah manusia) dan kebanyakan jenis gula dalam jaringan manusia termasuk golongan D, gula diasumsikan D kecuali L secara khusus ditambahkan ke nama gula tersebut.

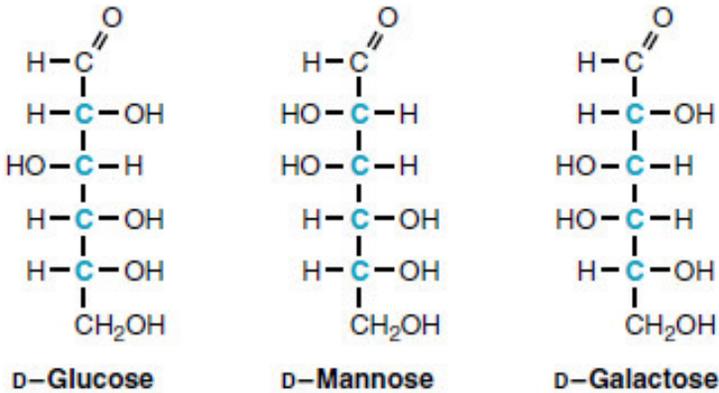


Gambar 6. Glukosa D dan L (Gilbert, 2000)

b. Stereoisomer dan epimer

Stereoisomer memiliki formula kimia sama namun berbeda posisi gugus hidroksil satu atau lebih dari karbon asimetriknya. Suatu gula dengan n pusat asimetrik memiliki 2^n stereoisomer kecuali ia mempunyai bidang simetri. Epimer adalah stereomer yang

berbeda posisi gugus hidroksil hanya satu pada karbon asimetrinya. D-glukosa dan D-galaktosa merupakan epimer satu sama lain, berbeda hanya pada poisisi 4 dan diinterkonversi dalam sel manusia oleh enzim yang disebut epimerase. D-manosa dan D-glukosa juga merupakan epimer.



Gambar 7. Stereoisomer glukosa, manosa dan galaktosa (Gilbert, 2000)

c. Struktur Cincin

Gula yang mempunyai gugus aldehyd disebut aldosa, sedangkan yang mengandung gugus keton disebut ketosa. Karbohidrat terkecil ($n = 3$) disebut triosa, contoh dihidroksiaseton atau d-/1-gliseraldehid. Gula yang mempunyai 4 karbon disebut (tetrosa), 5 karbon (pentosa), 6 karbon (heksosa) dan 7 karbon (heptosa). Fruktosa termasuk ketoheksosa dan glukosa termasuk aldohexosa.

Monosakarida natural yang terpenting adalah D-glukosa yang merupakan suatu aldehyd alifatik dengan 6 atom C (5 diantaranya membawa gugus hidroksil). Oleh karena atom C 2-5 mempunyai inti chiral, maka terdapat 15 isometrik aldohexosa disamping D-glukosa.

Gugus aldehyd dan keton dapat bereaksi dengan gugus hidroksil untuk membentuk ikatan kovalen. Reaksi antara suatu

aldehid dan gugus hidroksil dari gula membentuk hemiasetal (1), sedangkan jika suatu keton yang bereaksi dengan gugus hidroksil membentuk hemiketal (2).

Untuk tetrosa dan gula berukuran besar, reaksi ini dapat berlangsung dalam molekul yang sama sehingga bentuk rantai lurus dari gula akan tersiklik. Siklisasi dari D-glukosa untuk membentuk cincin 6 C. Struktur cincin pada gambar disebut *Haworth projections*.

Perhatikan bahwa pusat asimetrik baru dibentuk selama siklisasi pada C1, kemudian dua isomer dari D-glukosa muncul (Gambar a) yaitu α -D-glukosa (gugus OH C1 berada di bawah cincin) dan β -D-glukosa (gugus OH C1 berada di atas cincin). Atom C1 disebut atom karbon anomerik, sedangkan bentuk α dan β disebut anomer. Oleh karena strukturnya mirip dengan cincin yang disebut piran (b), struktur cincin 6 dari heksosa disebut piranosa sehingga β -D-glukosa juga dapat ditulis sebagai β -D-glukopiranosa. Gula 5 karbon seperti D-ribosa dan D-deoksiribosa serta gula ketosa 6 karbon seperti D-fruktosa membentuk cincin yang disebut furanosa.

d. Gula Substitusi

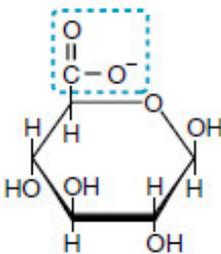
Gula seringkali mengandung gugus fosfat, gugus amino, gugus sulfat atau gugus N-asetil. Kebanyakan dari monosakarida bebas dalam sel difosforilasi pada karbon terminalnya untuk mencegahnya ditranspor keluar dari sel. Gula amino seperti galaktosamin dan glukosamin mengandung gugus amino sebagai ganti gugus hidroksil pada satu atom karbon, biasanya karbon 2. Gugus amino ini sering diasetilasi membentuk gula N-asetilasi. Pada molekul kompleks yang disebut proteoglikans, banyak gula N-asetilasi juga mengandung gugus fosfat bermuatan negatif yang melekat pada gugus hidroksil gula. Proteoglikans merupakan bagian esensial dari matriks ekstraseluler, cairan *aqueous humor* pada mata, sekresi dari sel penghasil mucus, dan kartilago. Asam hialuronat, sebuah glikosaminoglikan tidak teresterifikasi terdiri dari unit disakarida yaitu N-asetilglukosamin dan asam glukoronat pada posisi β 1-4 dan β 1-3. Hidrasi yang kuat dari grup ini memudahkan asam hialuronat

dan glikosamin lain untuk mengikat air sampai 10.000 kali lipat dari volumenya dalam bentuk gel. Fungsi asam hialuronat ini terdapat dalam *vitreous body* di mata (1% asam hialuronat dan 98% air).

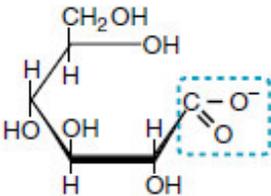
e. Gula pengoksidasi dan pereduksi

Gula dapat dioksidasi pada karbon aldehyd untuk membentuk suatu asam. Secara teknis, komponennya tidak lagi berupa gula dan akhirnya namanya berubah dari "osa" menjadi "asam -onat". Apabila karbon yang mengandung gugus hidroksil terminal dioksidasi, gula disebut asam uronat (contoh: asam glukoronat). Jika aldehyd dari suatu gula direduksi, semua atom karbon mengandung gugus alkohol (hidroksil) dan gula merupakan sebuah poliol (contoh: sorbitol). Jika salah satu gugus hidroksil gula direduksi sehingga karbon hanya mengandung hidrogen, gula disebut *deoxysugar*, seperti deoksiribosa pada DNA.

Oxidized sugars

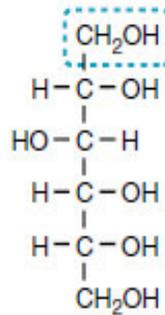


β -D-Glucuronate

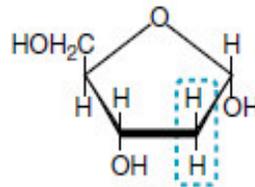


D-Gluconate

Reduced sugars



D-Sorbitol



Deoxyribose

Gambar 8. Gula pereduksi (Gilbert, 2000)

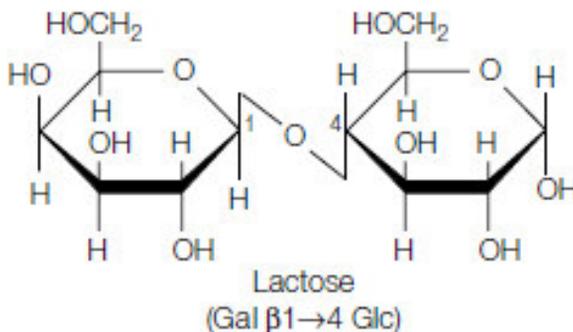
B. GLIKOSIDA

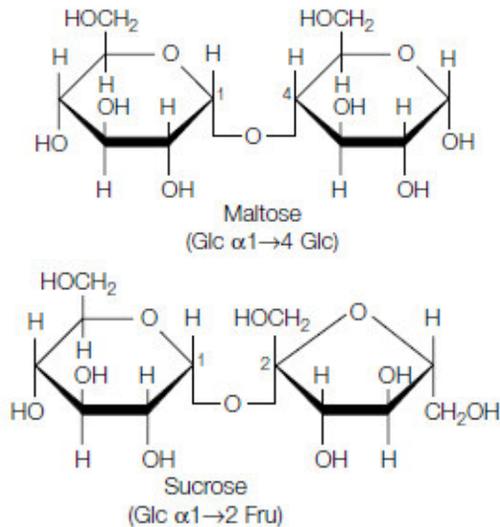
1. Ikatan N- dan O-glikosidik

Gugus hidroksil pada karbon anomerik monosakarida dapat bereaksi dengan gugus $-OH$ dan $-NH$ dari komponen lain untuk membentuk ikatan glikosidik. Hubungannya dapat berada pada α atau β , tergantung pada posisi atom yang melekat pada karbon anomerik dari gula. Ikatan N-glikosida ditemukan dalam nukleosida dan nukleotida, contohnya adenosin ATP, basa nitrogen adenin disambungkan dengan gula ribosa. Sebaliknya, ikatan O-glikosidik yang ditemukan dalam laktosa akan melekatkan gula kepada gugus hidroksil dari asam amino protein.

2. Disakarida

Disakarida mengandung dua monosakarida yang dihubungkan oleh ikatan O-glikosidik. Laktosa atau gula susu dibentuk antara karbon anomerik (C-1) D-galaktosa dan C-4 D-glukosa. Karena karbon anomerik molekul galaktosa terlibat dalam ikatan dan berkonfigurasi β , maka disebut ikatan β (1 \rightarrow 4) (disingkat β 1 \rightarrow 4). Maltosa adalah disakarida yang dibentuk antara C-1 dan C-4 dari dua unit glukosa. Namun, konfigurasi atom karbon anomerik yang terlibat berbentuk α sehingga disebut ikatan α (1 \rightarrow 4). Sukrosa dibentuk dari C-1 glukosa dan C-2 anomerik fruktosa sehingga merupakan salah satu gula bukan pereduksi.





Gambar 9. Jenis dan struktur kimia disakarida

C. OLIGOSAKARIDA

Oligosakarida tersusun dari 3-12 monosakarida yang disatukan oleh ikatan glikosida. Pada oligosakarida yang dihubungkan dengan protein (glikoprotein) atau lipid (glikolipid), oligosakarida bukan merupakan suatu unit pengulangan monosakarida namun terdiri dari barisan monosakarida berbeda yang disambungkan oleh beragam tipe ikatan. Pada glikoprotein, 2 tipe hubungan oligosakarida utama yaitu:

- **O-linked oligosaccharides** : terikat pada protein via ikatan O-glikosidik, pada gugus OH dari rantai samping serin atau treonin
- **N-linked oligosaccharides** : terikat pada protein via ikatan N-glikosidik, pada gugus NH_2 rantai samping asparagin.

Banyak protein permukaan membran plasma dan protein sekresi mengandung residu oligosakarida yang ditambahkan pasca translasi ke retikulum endoplasma dan apparatus Golgi. Berlawanan dengan itu, protein sitoplasma jarang diglikosilasi. Glikoprotein dapat mengandung lebih dari 50% karbohidrat meskipun proporsi

proteinnya lebih banyak. Sebagai contoh dari komponen karbohidrat dari sebuah glikoprotein adalah struktur rantai oligosakarida dari immunoglobulin G (IgG). Oligosakarida punya N-glikosidik yang dihubungkan ke gugus amida dari residu asparagin pada bagian Fc dari protein. Fungsinya masih belum diketahui.

D. POLISAKARIDA

Polisakarida mengandung 10-1000 monosakarida yang dikaitkan oleh ikatan glikosida untuk membentuk struktur rantai atau cabang. Molekul glikogen mengandung unit glukosa dan kebanyakan dihubungkan dalam rantai panjang oleh ikatan α (1 \rightarrow 4). Meskipun begitu, setiap 10 unit, rantai bercabang oleh terbentuknya suatu ikatan glikosidik α (1 \rightarrow 6). Tiap segmen rantai lurus dari glikogen membentuk konformasi heliks terbuka yang meningkatkan kemudahan akses bagi enzim metabolisme glikogen. Oleh karena enzim yang mendegradasi glikogen (glikogen fosforilase) mengkatalisis pemindahan sekuensial unit glikosil dari *nonreducing end* rantai glikogen, sejumlah cabang dengan *nonreducing end* meningkatkan degradasi polisakarida. Hal ini memungkinkan mobilisasi simpanan glikogen tepat saat dibutuhkan.

Polisakarida yang penting antara lain, yaitu:

- Dekstran : polimer glukosa yang memiliki percabangan α 1 \rightarrow 6 dan α 1 \rightarrow 3; merupakan komponen substitusi plasma darah (*plasma expanders*) dan bahan makanan.
- Agarosa : berasal dari algae untuk produksi gel. Agarosa digunakan dalam mikrobiologi untuk media tumbuh kultur. Polisakarida algal juga ditambahkan dalam kosmetik dan makanan kalengan untuk memodifikasi konsistensi produk.
- Inulin : polimer fruktosa yang digunakan sebagai pengganti zat tepung pada produk diet diabetes dan digunakan sebagai substansi uji bersihan ginjal.
- Glikogen : simpanan glukosa di hepar dan otot pada manusia.



BAB III

DIGESTI DAN PENCERNAAN KARBOHIDRAT

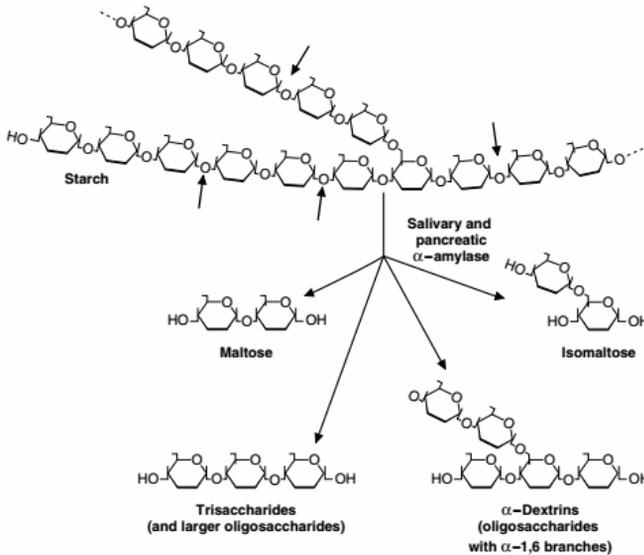
A. DIGESTI KARBOHIDRAT

Di dalam traktus digestivus, polisakarida dan disakarida dari makanan dikonversikan menjadi monosakarida oleh glikosidase yaitu enzim yang menghidrolisis ikatan glikosidik antar gula. Enzim ini mempunyai spesifisitas terhadap ikatan glikosidik, jumlah unit sakarida dalam rantai karbohidrat. Monosakarida yang terbentuk ditranspor melewati sel mukosa usus ke dalam cairan interstisial dan kemudian masuk aliran darah. Karbohidrat yang tidak tercerna akan masuk ke kolon dan difermentasikan oleh bakteri.

a. α -amilase saliva dan pankreas

Pencernaan dari pati (amilopektin dan amilosa) dimulai dalam mulut yang akan mencampur makanan dengan saliva. Kelenjar saliva mensekresikan sekitar 1 liter cairan per hari dalam mulut yang mengandung α -amilase dan komponen lain. α -amilase merupakan suatu endoglukosidase yang menghidrolisis ikatan α -1,4 antara residu glukosil pada interval acak dari rantai polisakarida. Rantai polipeptida yang memendek ini disebut α -dekstrin. α -amilase saliva dapat inaktif oleh keasaman isi lambung yang mengandung HCl. Asam lambung masuk ke dalam duodenum sebagai tempat pencernaan berlanjut. Sekresi dari kelenjar pankreas eksokrin (sekitar 1,5 liter/hari) juga masuk ke dalam duodenum. Sekresi ini mengandung bikarbonat (HCO_3^-) yang akan menetralkan pH asam dari isi lambung serta mengandung enzim pencernaan termasuk α -amilase pankreas. α -amilase pankreas melanjutkan hidrolisis dari pati dan glikogen yang akan membentuk disakarida maltosa,

trisakarida maltotriosa dan oligosakarida. α -amilase tidak mempunyai aktivitas terhadap gula yang mengandung polimer selain glukosa yang terikat oleh ikatan α -1,4.



Gambar 10. Mekanisme kerja α -amilase saliva dan pankreas (Smith, 2005)

b. Disakaridase pada *intestinal brush-border membrane*

Disakarida seperti laktosa dan sukrosa serta produk pencernaan pati lainnya diubah menjadi monosakarida oleh glikosidase yang terikat membran di *brush-border* sel-sel absorbtif. Aktivitas glikosidase berbeda ditemukan dalam 4 jenis glikoprotein yaitu glukoamilase, sukrase-maltase kompleks, trehalase, dan laktase-glukosilseramidase (Tabel 5). Glikosidase ini disebut sebagai disakaridase usus halus meskipun glukoamilase sebenarnya merupakan suatu oligosakaridase. Pembentukan maltosa, maltotriosa dan dekstri n oleh α -amilase pankreas terjadi di duodenum. Aktivitas sukrase-isomaltase dan β -glukosilase tertinggi dalam jejunum. Aktivitas glukoamilase secara progresif meningkat

mengikuti panjangnya usus halus dan tertinggi dalam ileum sehingga merupakan kesempatan terakhir bagi pencernaan oligomer pati yang lolos dari aktivitas amilase dan disakaridase pada regio proksimal dari usus.

Tabel 5. Bentuk glikosidase di brush border

Kompleks	Sisi katalitik	Aktivitas utama
β -amilase	α -glukosidase	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Memecah ikatan glikosidik α-1,4 antar unit glikosil yang dimulai secara sekuensial dari residu pada <i>non-reducing end</i>. ▪ Merupakan eksoglikosidase ▪ Substrat : amilopektin, amilase, glikogen dan maltosa
Sukrase-isomaltase	Sukrose-maltase	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Menguraikan sukrosa, maltosa dan maltotriosa
	Isomaltase-maltase	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Memecah rantai α-1,6 sejumlah dekstrin dan ikatan α-1,4 dari maltosa dan maltotriosa
β -glikosidase	Glukosil-seramidase (phlorizin hidrolase)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Memecah ikatan β-glikosidik antara glukosa atau galaktosa, residu hidrofobik seperti glikolipid glukosilseramida dan galaktosilseramida
	Laktase	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Memecah ikatan β-1,4 antara glukosa atau galaktosa
Trehalase	Trehalase	Memecah ikatan trehalasa

c. Metabolisme gula oleh bakteri kolon

Tidak semua starch yang dikonsumsi sebagai bagian dari makanan secara normal dicerna dalam usus halus. Starches yang

tinggi amilosa dan kurang air (pada kacang-kacangan kering) resisten terhadap pencernaan dan masuk ke dalam kolon. Sama halnya dengan makanan berserat yang juga masuk kolon. Bakteri kolon secara cepat memetabolisme sakarida yang membentuk gas, asam lemak rantai pendek dan laktat. Asam lemak rantai pendek utama yang terbentuk adalah asam asetat, asam propionat dan asam butirat. Asam lemak rantai pendek diserap oleh sel mukosa kolon dan menjadi sumber energi bagi sel. Gas-gas utama yang terbentuk adalah hidrogen (H₂), karbon dioksida (CO₂) dan metana (CH₄). Gas ini dikeluarkan dari kolon baik melalui nafas atau flatus. Tabel 6 menunjukkan karbohidrat yang ditemukan dalam makanan, enzim dan produk akhirnya.

Tabel 6. Karbohidrat, enzim dan produk akhir pencernaan

Karbohidrat	Ikatan	Enzim terikat membran <i>brush-border</i>	Monosakarida
Fruktosa	Tidak ada	Tidak ada	Fruktosa
Glukosa	Tidak ada	Tidak ada	Glukosa
Amilopektin	α -1,4 dan α -1,6	β -glukoamilase (maltase) dan isomaltase	Glukosa
Amilosa	α -1,4	β -glukoamilase (maltase)	Glukosa
Sukrosa	α -1,2	Sukrase	Glukosa & fruktosa
Laktosa	β -1,4	Laktase	Glukosa & galaktosa

B. ABSORPSI GLUKOSA

Setelah karbohidrat dipecah menjadi monosakarida, maka dilanjutkan dengan proses transport melewati sel intestinal dan masuk ke dalam darah untuk didistribusikan ke seluruh jaringan tubuh. Tidak semua karbohidrat kompleks dicerna dengan kecepatan

yang sama dalam usus. Beberapa sumber karbohidrat langsung meningkatkan kadar glukosa darah setelah diingesti, sedangkan sumber lain secara perlahan meningkatkan glukosa darah setelah periode tertentu setelah ingesti. Indeks glikemik makanan merupakan indikator seberapa cepat kenaikan glukosa darah setelah dikonsumsi. Glukosa dan maltosa mempunyai indeks glikemik tertinggi.

1. Absorpsi oleh epitel usus

Glukosa ditransport melewati sel-sel absorbtif usus oleh difusi terfasilitasi dan transport terfasilitasi dependen Na^+ . Glukosa masuk ke dalam sel-sel absorbtif dengan terikat pada protein transport yaitu protein yang merentang membran (*membrane-spanning proteins*) yang mengikat molekul glukosa pada satu sisi membran dan melepaskannya pada sisi yang berlawanan. Terdapat dua tipe protein transport glukosa yang terdapat dalam sel-sel absorbtif usus yaitu transporter glukosa dependen ion Na^+ dan transporter glukosa terfasilitasi. (Gambar hal 504 dan 505).

2. Transporter glukosa dependen ion Na^+

Terletak pada sisi luminal dari sel-sel absorbtif yang memungkinkan sel-sel ini untuk mengumpulkan glukosa dari lumen intestinal. Konsentrasi ion Na^+ intraseluler rendah dipertahankan oleh suatu Na^+, K^+ -ATPase pada sisi serosal sel dan menggunakan energi dari ATP untuk memompa ion Na^+ keluar dari sel menuju darah. Jadi, transport glukosa dari konsentrasi rendah dalam lumen menuju konsentrasi tinggi dalam sel dipacu oleh kotransport dari ion Na^+ dari konsentrasi tinggi dalam lumen ke konsentrasi rendah dalam sel (transport aktif sekunder).

3. Transporter glukosa terfasilitasi

Transporter glukosa terfasilitasi dan tidak mengikat ion Na^+ terletak pada sisi serosal dan luminal dari sel. Glukosa bergerak via transporter fasilitatif dari konsentrasi tinggi dalam sel ke konsentrasi rendah dalam darah tanpa menggunakan energi. Beragam tipe transporter glukosa terfasilitasi (GLUT1-GLUT5) yang ditemukan

dalam membran plasma sel ditunjukkan pada Tabel 7. Seluruh jenis protein ini mengandung 12-*membrane-spanning domains*.

Tabel 7. Sifat dari isoform protein transport glukosa

Transporter	Distribusi Jaringan	Keterangan
GLUT 1	Sel darah merah Sawar darah-otak Sawar darah-retina Sawar darah-plasental Sawar darah-testis	Terdapat dalam tipel sel dengan fungsi <i>barrier</i> (sawar); sistem transport glukosa dengan afinitas tinggi
GLUT 2	Hepar Ginjal Sel beta pankreas Permukaan serosal dari sel mukosa usus	Kapasitas besar, afinitas rendah dan digunakan sebagai sensor glukosa dalam pankreas
GLUT 3	Otak (neuron)	Transporter utama pada sistem syaraf pusat; afinitas tinggi
GLUT 4	Jaringan adiposa Otot skelet Otot jantung	Transporter sensitif terhadap insulin; adanya insulin maka sejumlah transporter GLUT 4 meningkat di permukaan sel; afinitas tinggi
GLUT 5	Epitel usus Spermatozoa	Transporter fruktosa

(Sumber: Marks, 2013)

Galaktosa diabsorbsi dengan mekanisme yang sama dengan glukosa. Fruktosa masuk dan keluar dari sel epitel absorbtif oleh difusi terfasilitasi melalui GLUT 5. Meskipun transporter ini dapat mengangkut glukosa juga, namun afinitasnya sangat tinggi terhadap fruktosa.

4. Transport monosakarida ke dalam jaringan

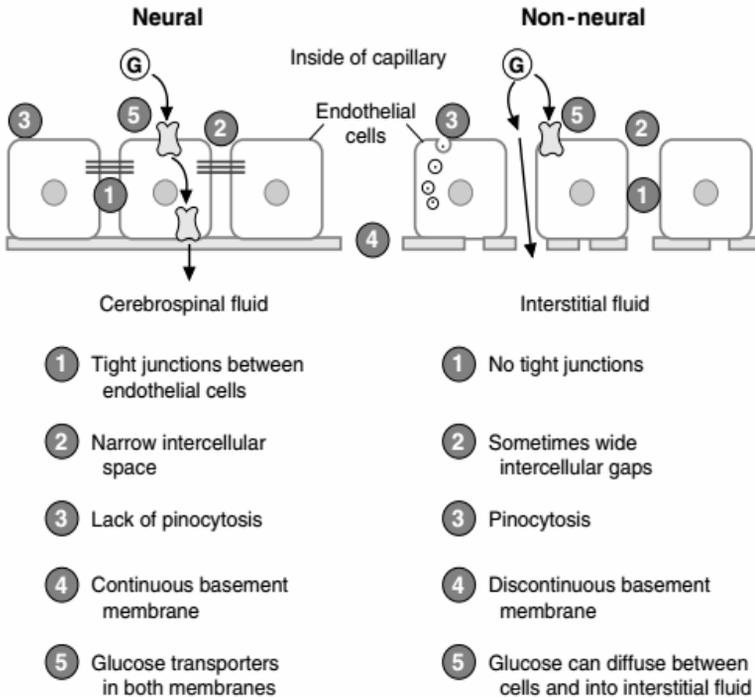
Sifat dari protein transport GLUT yang berbeda antara berbagai jaringan menunjukkan fungsi metabolisme glukosa dalam masing-masing jaringan. Pada kebanyakan sel, kecepatan transport

glukosa melewati membran sel bukan merupakan pembatasan kecepatan metabolisme glukosa. Hal ini dikarenakan dua hal yaitu: (1) isoform transporter terdapat dalam sel tipe tersebut memiliki K_m rendah terhadap glukosa secara relatif artinya konsentrasi glukosa rendah akan menghasilkan setengah kecepatan maksimal dari transport glukosa; (2) isoform transporter secara relatif lebih tinggi konsentrasinya dalam membran sel sehingga konsentrasi glukosa intraseluler mencerminkan konsentrasi glukosa dalam darah. Oleh karena isozim heksokinase terdapat dalam sel-sel yang mempunyai K_m rendah terhadap glukosa (0,05-0,10 mM), variasi dari kadar glukosa darah tidak mempengaruhi kecepatan fosforilasi glukosa intraseluler. Meskipun begitu, dalam beberapa jaringan, kecepatan transport dibatasi ketika kadar glukosa serum rendah atau ketika sinyal insulin rendah karena ketiadaan asupan glukosa dari makanan.

Dalam sel hepar, K_m bagi transporter glukosa (GLUT 2) secara relatif tinggi dibandingkan dengan jaringan-jaringan lain (sekitar 15 mM atau lebih). Hal ini sesuai dengan peran hepar sebagai organ yang mempertahankan kadar glukosa darah. Contohnya, hepar hanya akan mengkonversi glukosa menjadi molekul penyimpan energi lain ketika kadar glukosa darah tinggi seperti saat setelah makan. Pada jaringan otot dan adiposa, transport glukosa terutama distimulasi oleh insulin. Mekanismenya melibatkan sejumlah glukosa transporter khususnya GLUT 4 dari vesikel intraseluler ke dalam membran plasma. Pada jaringan adiposa, stimulasi transport glukosa melewati membran plasma oleh insulin meningkatkan availabilitasnya untuk sintesis asam lemak dan gliserol dari jalur glikolitik. Dalam otot skelet, stimulasi transport glukosa oleh insulin meningkatkan availabilitasnya untuk glikolisis dan sintesis glikogen.

5. Transport glukosa melewati sawar darah otak dan neuron

Suatu respon hipoglikemia ditimbulkan oleh berkurangnya konsentrasi glukosa darah (18-54 mg/dL).



Gambar 11. Transport glukosa melewati endotelium kapiler jaringan neuron dan non-neuron (Marks, 2013)

Repsions hipoglikemia merupakan akibat dari kurangnya suplai glukosa ke otak dan diawali oleh sakit kepala ringan, pusing dan bisa berakibat sampai koma. Kecepatana transport glukosa yang lamban melalui sawar otak (dari darah ke dalam cairan serebrospinal) pada kondisi kadar glukosa rendah dianggap berperan dalam respon neuroglikopenik tersebut. Transport glukosa dari cairan serebrospinal melewati membran plasma neuron berlangsung cepat dan tidak dibatasi untuk menghasilkan ATP dari glikolisis. Di dalam otak, sel endotelial dari kapiler mempunyai *junction* yang sangat rapat dan glukosa harus lewat dari darah ke dalam cairan serebrospinal ekstraseluler oleh transporter GLUT1 dalam membran sel endotelial (Gambar 11) dan kemudian melewati membran basal. ◇

BAB IV

METABOLISME KARBOHIDRAT

Tujuan Instruksional Umum

Pada akhir pembelajaran, mahasiswa mampu menjelaskan tentang metabolisme karbohidrat

Tujuan Instruksional Khusus

Pada akhir pembelajaran, mahasiswa mampu:

- 1) Menjelaskan transport glukosa ke dalam sel
- 2) Menjelaskan reaksi glikolisis aerobik
- 3) Menjelaskan reaksi glikolisis anaerobik
- 4) Menjelaskan metabolisme fruktosa
- 5) Menjelaskan metabolisme galaktosa
- 6) Menjelaskan metabolisme glikogen

Setiap reaksi enzimatik dianalisis sebagai usaha menjelaskan mekanisme katalisis. Namun demikian, di dalam sel reaksi ini jarang terjadi sendiri-sendiri, tetapi lebih terorganisir menjadi beberapa tahapan urutan yang disebut jalur (*pathways*), seperti pada glikolisis. Di dalam jalur ini, produk dari satu reaksi akan berperan sebagai substrat bagi reaksi selanjutnya. Jalur yang berbeda juga dapat saling berpotongan, sehingga membentuk jaringan reaksi kimia yang terintegrasi dan bertujuan. Secara keseluruhan, reaksi-reaksi ini disebut metabolisme, yang merupakan gabungan dari semua perubahan kimia yang terjadi di dalam sel, jaringan, atau tubuh. Sebagian besar jalur metabolisme ini dapat diklasifikasikan sebagai jalur katabolik (degradasi) atau anabolik (sintesis). Reaksi katabolik akan memecah molekul kompleks seperti protein, polisakarida, dan lipid menjadi beberapa molekul sederhana, misalnya CO_2 , NH_3 (amonia) dan air. Jalur anabolik akan membentuk

produk akhir yang kompleks dari prekursor sederhana, misalnya sintesis polisakarida, glikogen dari glukosa (Champe, 2005).

A. PENGANTAR

Karbohidrat yang dikonsumsi dalam bentuk disakarida, oligosakarida, dan polisakarida dicerna, diserap dan ditransport ke seluruh tubuh terutama dalam bentuk glukosa, meskipun ada yang berbentuk fruktosa dan galaktosa. Glukosa merupakan bahan baku utama bagi tubuh manusia. Semua jaringan tubuh manusia mampu menggunakan glukosa untuk menghasilkan energi dan beberapa sel seperti eritrosit sangat tergantung pada glukosa sebagai sumber energinya. Glukosa berasal dari karbohidrat makanan, simpanan glikogen tubuh, atau biosintesis endogen dari prekursor non heksosa. Sumber ini berperan untuk ketersediaan konstan glukosa dalam darah. Keseimbangan antara oksidasi glukosa, biosintesis glukosa, dan simpanan glukosa bergantung kepada status nutrisi dan hormonal dari sel, jaringan dan tubuh manusia.

Jalur utama metabolisme glukosa bervariasi untuk setiap jenis sel dan bergantung pada kebutuhan fisiologis. Hati berperan penting dalam homeostasis glukosa dalam tubuh. Dalam sel parenkimal hati (hepatosit), glukosa dapat dioksidasi sempurna menjadi energi, disimpan sebagai glikogen, atau menyediakan atom karbon bagi biosintesis asam lemak atau asam amino. Hati juga dapat melepas glukosa dari degradasi glikogen atau mensintesis glukosa *de novo* pada saat kadar glukosa darah rendah. Hepatosit juga mampu untuk menggunakan glukosa untuk menghasilkan NADPH dan ribose-5-fosfat via jalur pentose fosfat. Jaringan lain seperti jaringan lemak, otot rangka dan otot jantung serta otak merespon perubahan glukosa darah dengan merubah penggunaan internalnya, namun tidak berkontribusi bagi homeostasis glukosa seluruh tubuh dengan melepas glukosa ke dalam darah. Dalam otot rangka dan otot jantung, glukosa dapat dioksidasi sempurna atau disimpan sebagai glikogen. Meskipun glikogen didegradasi dalam sel otot dan sel jantung, glukosa-6-fosfat dioksidasi secara endogen. Glukosa tidak dilepas ke sirkulasi darah dari otot rangka atau otot

jantung. Kebutuhan metabolik jaringan jantung berbeda dengan jaringan otot rangka yaitu jantung memiliki kebutuhan energi kontinu untuk berkontraksi sedangkan otot rangka mempunyai periode kebutuhan energi tinggi dan rendah. Metabolisme dalam otot jantung bersifat aerobik sepanjang waktu, sedangkan otot rangka masih dapat berfungsi secara metabolik dengan ketidakcukupan oksigen dalam periode waktu yang terbatas.

Pada sel adiposa, glukosa dapat secara parsial didegradasi parsial oleh glikolisis untuk menyediakan gliserol bagi sintesis triasilgliserol, glukosa dapat dioksidasi secara sempurna, atau dalam kondisi asupan karbohidrat tinggi, glukosa dapat dimetabolisme menjadi asetil Ko-A dan gugus asetil yang digunakan dalam sintesis asam lemak *de novo* untuk simpanan energi. Pada saat membutuhkan energi, sel adipose melepas energi berupa asam lemak ke sirkulasi darah.

Otak merupakan organ yang sangat dependen terhadap glukosa sebagai energinya mampu mengoksidasi sempurna glukosa menjadi CO_2 dan H_2O melalui glikolisis dan siklus asam sitrat. Otak memerlukan suplai glukosa terus-menerus dari darah karena hanya sedikit simpanan glukosa berupa glikogen yang terdapat dalam otak. Sel darah merah mempunyai kemampuan terbatas untuk metabolisme glukosa karena tidak mempunyai mitokondria. Dalam sel darah merah, glukosa dimetabolisme menjadi laktat dan kemudian dilepaskan ke sirkulasi. Beberapa sel khusus juga bersifat glikolitik karena tidak adanya mitokondria atau suplai oksigen/darah terbatas karena kecepatan metabolismenya, antara lain kornea, lensa mata, retina, leukosit, serabut otot putih, sel testis, dan medula renal. Sel intestinal mampu mengoksidasi glukosa namun sel juga menggunakan asam amino glutamin untuk kebutuhan energinya.

Secara keseluruhan, terdapat perbedaan jaringan spesifik dalam jalur oksidasi, simpanan, biosintesis dan penggunaan glukosa untuk sintesis biomolekul lain.

B. TRANSPORT GLUKOSA MELEWATI MEMBRAN SEL (Stifanuk, 2000)

Hepar merupakan pusat metabolisme dalam tubuh manusia dan letaknya secara anatomis merupakan jaringan pertama yang terpapar terhadap meningkatnya glukosa darah setelah makan. Setelah digesti, glukosa dan monosakarida lain diabsorpsi oleh usus kecil dan ditransport via vena portal ke hepar. Hepar memiliki dua sumber glukosa yaitu berasal dari vena porta dan arteri hepatis. Glukosa dari diet yang dibawa melalui jalur vena portal secara signifikan meningkatkan ambilan glukosa oleh hepar. Konsentrasi glukosa dalam vena portal yang menciptakan sebuah perbedaan negatif arteri-vena portal dan mengaktifkan ambilan glukosa hepatis. Sinyal portal mengurangi inhibisi simpatis dari ambilan glukosa hepar dan juga meningkatkan ambilan glukosa hepar secara langsung dengan menstimulasi syaraf parasimpatis terhadap hepar. Secara keseluruhan, hepar mengatur 30-35% glukosa yang dimakan.

Glukosa diambil oleh sel dengan 2 cara yaitu independen terhadap insulin seperti pada hepar, otak dan sel darah merah atau dengan cara dependen insulin oleh sel otot dan jaringan adiposa. Ambilan seluler dari glukosa darah terjadi melalui proses transport terfasilitasi yang diperantarai oleh protein transport glukosa yang terdistribusi secara spesifik.

C. GLIKOLISIS

Definisi glikolisis adalah oksidasi glukosa atau glikogen menjadi piruvat atau laktat. Reaksi ini dijabarkan oleh Embden, Meyerhof dan Parnas sehingga disebut juga dengan jalur Embden-Meyerhof (Marks, 2013).

Glikolisis merupakan salah satu jalur utama untuk menghasilkan ATP dalam sitoplasma sel dan terjadi pada semua jenis sel. Peran sentral glikolisis dalam metabolisme energi berkaitan dengan kemampuannya menghasilkan ATP dengan dan tanpa oksigen. Oksidasi glukosa menjadi piruvat menghasilkan ATP dari fosforilasi tingkat substrat dan NADH. Kemudian piruvat dioksidasi menjadi CO₂ dalam siklus Krebs dan ATP dihasilkan dari transfer

elektron ke oksigen dalam fosforilasi oksidatif. Meskipun begitu, apabila piruvat dan NADH dari glikolisis dikonversikan menjadi laktat (glikolisis anaerobik), ATP dapat dihasilkan tanpa adanya oksigen via fosforilasi tingkat substrat.

Selain berperan sebagai sumber ATP baik secara aerob dan anaerob, glikolisis merupakan jalur anabolik yang menyediakan prekursor biosintesis. Sebagai contoh, dalam hepar dan jaringan adiposa, jalur ini menghasilkan piruvat sebagai prekursor bagi biosintesis asam lemak. Glikolisis juga menyediakan prekursor bagi sintesis komponen seperti asam amino dan ribosa-5-fosfat yang merupakan prekursor nukleotida (Marks, 2013).

Rangkaian yang terdiri dari sepuluh reaksi ini disebut glikolisis aerob, karena oksigen dibutuhkan untuk mengoksidasi kembali NADH yang dibentuk selama oksidasi gliseraldehid-3-fosfat. Glikolisis aerob berperan dalam tahap dekarboksilasi oksidatif piruvat menjadi asetil KoA, bahan bakar utama dalam siklus asam sitrat. Pilihan lainnya adalah bahwa glukosa dapat diubah menjadi piruvat, yang akan direduksi oleh NADH untuk membentuk laktat (glikolisis anaerob). Glikolisis anaerob memungkinkan pembentukan ATP yang terus-menerus di jaringan yang kekurangan mitokondria (misalnya, sel darah merah) atau pada sel yang kekurangan oksigen (Champe, 2005).

D. REAKSI GLIKOLISIS

Jalur glikolisis yang memutus 1 mol glukosa menjadi 2 mol komponen 3-karbon piruvat terdiri dari *preparative phase* dan *ATP-generating phase*. Pada inisial *preparative phase* dari glikolisis, glukosa difosforilasi dua kali oleh ATP dan dipecah menjadi 2 triosa fosfat. Pemakaian ATP pada awal fase ini disebut dengan “priming the pump” karena penggunaan 2 mol ATP per mol glukosa menghasilkan produksi 4 mol ATP per mol glukosa dalam fase kedua. Langkah dari glikolisis adalah sebagai berikut: (Hames, 2005; Champe, 2013)

1. Fosforilasi glukosa

Glukosa difosforilasi oleh ATP untuk membentuk glukosa 6-fosfat (glukosa-6-P) dan ADP, reaksi ini dikatalisis oleh enzim heksokinase. Fosforilasi glukosa membuatnya tetap melakukan metabolisme dalam sel karena glukosa-6-P tidak bisa ditranspor balik melewati membran plasma.

Glukosa-6-P merupakan titik cabang dalam metabolisme karbohidrat. Glukosa-6-P merupakan prekursor hampir untuk seluruh jalur yang menggunakan glukosa yaitu glikolisis, jalur pentosa fosfat dan sintesis glikogen. Dari sisi yang berlawanan, Glukosa-6-P juga dapat dihasilkan dari jalur metabolisme karbohidrat lain seperti glikogenolisis (pemecahan glikogen), jalur pentosa fosfat dan glukoneogenesis (sintesis glukosa dari sumber non-karbohidrat)

Molekul gula yang sudah difosforilasi tidak langsung masuk ke dalam membran sel karena tidak terdapat pembawa khusus untuk senyawa ini yang dapat melewati membran, dan molekul tersebut terlalu bermuatan untuk berdifusi melalui membran sel. Jadi, fosforilasi glukosa yang ireversibel secara efektif menangkap gula dalam bentuk glukosa-6-fosfat sitosol, sehingga dapat memasuki proses metabolisme selanjutnya.

Mamalia mempunyai beberapa isozim dari enzim heksokinase yang mengatalisis fosforilasi glukosa menjadi glukosa-6-fosfat.

Heksokinase

Di sebagian besar jaringan, fosforilasi glukosa dikatalisis oleh heksokinase, satu dari tiga enzim pengatur glikolisis. Heksokinase mempunyai spesifisitas substrat yang luas dan mampu memfosforilasi beberapa heksosa selain glukosa. Heksokinase dihambat oleh produk reaksinya, glukosa-6-fosfat, yang terakumulasi bila metabolisme heksosa fosfat selanjutnya berkurang. Isoenzim jaringan spesifik ini berbeda sifat kinetiknya. Heksokinase memiliki K_m yang rendah (afinitasnya tinggi) untuk glukosa. Hal ini membuat

fosforilasi dan metabolisme glukosa selanjutnya menjadi efisien, bahkan bila konsentrasi glukosa di jaringan rendah. Namun, Heksokinase memiliki V_{maks} yang rendah untuk glukosa, dan karena itu, tidak dapat menangkap fosfat seluler dalam bentuk heksosa yang terfosforilasi, atau memfosforilasi lebih banyak gula yang dapat digunakan oleh sel. (Champe, 2013).

Glukokinase

Isoenzim yang ditemukan dalam hepar dan sel beta pankreas mempunyai K_m yang lebih tinggi dibandingkan dengan heksokinase lain yang disebut glukokinase (heksokinase D atau tipe IV). Enzim ini merupakan enzim yang berperan dominan untuk fosforilasi glukosa. Pada sel beta, glukokinase berfungsi sebagai sensor glukosa, yang menentukan ambang sekresi insulin. Di hati, enzim ini akan memfasilitasi fosforilasi glukosa selama keadaan hiperglikemia.

- a. Kinetik: glukokinase mempunyai K_m yang lebih besar, sehingga membutuhkan konsentrasi glukosa yang lebih tinggi agar saturasinya tercapai separuh. Jadi, glukokinase hanya berfungsi apabila konsentrasi glukosa intrasel di hepatosit meningkat seperti pada waktu yang singkat setelah memakan makanan yang kaya karbohidrat, bila kadar glukosa yang dihantarkan ke hati melalui vena porta menjadi tinggi. Glukokinase memiliki V_{maks} yang tinggi, sehingga memungkinkan hati secara efektif membuang kelebihan glukosa, yang akan dihantarkan melalui darah portal. Hal ini akan mencegah masuknya sebagian besar glukosa ke sirkulasi sistemik setelah memakan makanan yang kaya karbohidrat, sehingga meminimalkan keadaan hiperglikemia selama waktu penyerapan makanan. (GLUT-2 memastikan bahwa glukosa darah yang melewati membran hepatosit akan mencapai kesetimbangan secara tepat).

Tabel 8. Perbedaan antara enzim heksokinase dan glukokinase

Perbedaan antara heksokinase dan glukokinase			
Heksokinase		Glukokinase	
1.	Non-spesifik, dapat memfosforilasi berbagai heksosa	1.	Spesifik, hanya memfosforilasi glukosa
2.	Lebih stabil	2.	Secara fisiologi lebih stabil
3.	Terdapat di semua jaringan	3.	Hanya terdapat di hati
4.	Ditemukan dalam hati fetus dan orang dewasa	4.	Ditemukan hanya dalam hati orang dewasa
5.	Inhibisi alosterik oleh glukosa 6-P	5.	Tidak diinhibisi oleh glukosa 6-P
6.	Km rendah = 0,1mM, namun afinitas tinggi terhadap glukosa	6.	Km tinggi = 10mM, afinitas rendah terhadap glukosa
7.	Tidak terlalu dipengaruhi oleh keadaan diabetes dan atau puasa	7.	Menurun saat berpuasa dan diabetes
8.	Tidak berubah dengan asupan glukosa	8.	Meningkat oleh asupan glukosa setelah puasa
9.	Dihambat oleh glukokortikoid dan GH; insulin tidak mempunyai efek terhadap heksokinase	9.	Dihambat oleh glukokortikoid dan GH; distimulasi oleh glukosa dan insulin. Sintesis dipicu oleh insulin
10.	Aktifitas heksokinase hati terdapat dalam 3 isoenzim	10.	Tidak diketahui
11.	Fungsi utama: menyediakan glukosa bagi seluruh jaringan untuk oksidasi saat KGD rendah	11.	Fungsi utama: untuk mengambil glukosa dalam darah setelah makan dan saat KGD > 100 mg/dL

- b. Pengaturan oleh fruktosa-6-fosfat dan glukosa: aktifitas glukokinase tidak dihambat secara alosterik oleh glukosa-6-fosfat dan juga oleh heksokinase lainnya, tetapi secara tidak langsung lebih dihambat oleh fruktosa-6-fosfat dan dirangsang secara tidak langsung oleh glukosa. Protein pengatur glukokinase ditemukan di dalam nukleus hepatosit. Dengan adanya fruktosa-6-fosfat, glukokinase akan ditranslokasi ke dalam nukleus dan berikatan kuat dengan protein pengatur, sehingga membuat enzim menjadi inaktif. Bila kadar glukosa di dalam darah (dan juga di hepatosit, akibat GLUT-2) meningkat, glukosa akan menyebabkan pelepasan glukokinase dari protein pengatur, dan enzim akan memasuki sitosol, tempat enzim ini akan memfosforilasi glukosa menjadi glukosa-6-fosfat. Karena kadar glukosa bebas menurun, fruktosa-6-fosfat akan menyebabkan glukokinase pindah kembali ke dalam nukleus dan berikatan dengan protein pengatur sehingga menghambat aktifitas enzim.
- c. Pengaturan oleh insulin: aktifitas glukokinase pada hepatosit juga akan meningkat oleh insulin. Ketika kadar glukosa darah meningkat setelah makan, sel beta pankreas akan terangsang untuk melepaskan insulin ke sirkulasi portal (sekitar separuh insulin yang disekresi diekstraksi di hati pada saat pertama kali melewati organ ini. Jadi, hati akan terpajan dengan insulin hingga dua kali lipat insulin yang berada di sirkulasi sistemik). Insulin juga meningkatkan protein enzim hati dan juga aktifitas glukokinase total. Tidak ditemukannya insulin pada pasien diabetes menyebabkan defisiensi glukokinase hati. Hal ini menyebabkan pasien diabetes menjadi tidak mampu untuk menurunkan kadar glukosa darah secara efisien.
- d. Isomerasi Glukosa 6-P
- Glukosa 6-P dikonversi menjadi fruktosa 6-fosfat oleh fosfoglukosa isomerase. Isomerasi melibatkan konversi aldosa menjadi ketosa. Isomerase yang posisi gugus keto sebelah

karbon 3 penting untuk pemutusan selanjutnya dari ikatan antara karbon 3 dan 4.

e. Fosforilasi fruktosa 6-P

Fruktosa 6-P difosforilasi oleh ATP membentuk fruktosa 1,6-bisfosfat (fruktosa-1,6-bisP) dan ADP oleh enzim fosfofruktokinase-1 (PFK-1). Fosforilasi ini membutuhkan ATP dan secara termodinamika dan kinetika bersifat ireversibel. PFK-1 merupakan enzim regulasi dalam sel dan regulasinya mengontrol masuknya glukosa ke dalam glikolisis. Tahap ini merupakan hal yang paling penting dan merupakan tahapan yang membatasi laju glikolisis. PFK-1 diatur oleh konsentrasi substrat ATP dan fruktosa 6-P yang tersedia, dan melalui zat-zat pengatur di bawah ini:

- a. Pengaturan oleh kadar energi di dalam sel: PFK-1 dihambat secara alosterik oleh kadar ATP yang tinggi, yang berperan sebagai sinyal “kaya-energi” yang menandakan bahwa senyawa berenergi-tinggi terdapat dalam jumlah yang sangat banyak. Kadar sitrat yang meningkat, yang merupakan zat antara siklus asam trikarboksilat, juga menghambat PFK-1. Sebaliknya, PFK-1 diaktifkan secara alosterik oleh konsentrasi AMP yang tinggi, yang merupakan tanda bahwa simpanan energi sel telah habis.
- b. Pengaturan oleh fruktosa 2,6-bisfosfat: merupakan aktivator PFK-1 yang paling poten. Senyawa ini juga bekerja sebagai inhibitor fruktosa 1,6-bisfosfatase. Kerja fruktosa 2,6-bisfosfat yang saling berlawanan pada glikolisis dan glukoneogenesis ini memastikan bahwa kedua jalur ini tidak seluruhnya aktif pada saat bersamaan. Hal ini akan menyebabkan “siklus yang sia-sia”, yaitu glukosa akan diubah menjadi piruvat yang diikuti dengan sintesis ulang glukosa dari piruvat. Fruktosa 2,6-bisfosfat dibentuk oleh fosfofruktokinase-2 (PFK-2), enzim yang berbeda dengan fosfo-fruktokinase-1. Fruktosa 2,6-bisfosfat diubah kembali menjadi fruktosa 6-P oleh

fruktosa bifosfatase-2. Aktifitas kinase dan fosfatase memiliki domain yang berbeda pada satu molekul polipeptida bifungsional.

Selama keadaan cukup makan, kadar glukagon yang menurun dan insulin yang meningkat akan menyebabkan peningkatan Fruktosa 2,6-bifosfat dan juga laju glikolisis di hati. Karena itu, fruktosa 2,6-bifosfat bekerja sebagai sinyal intrasel yang menandakan bahawa terdapat jumlah glukosa yang sangat banyak. Sedangkan dalam keadaan kelaparan atau berpuasa, kadar glukagon yang meningkat dan kadar insulin menurun akan menyebabkan penurunan kadar fruktosa 2,6-bifosfat intrasel di hati. Hal ini menyebabkan penurunan laju glikolisis secara keseluruhan dan peningkatan glukoneogenesis.

1. Pemecahan fruktosa 1,6-bifosfat

Aldolase A memecah fruktosa 1,6-bifosfat (molekul 6 karbon) menjadi 2 molekul 3-karbon yaitu gliseraldehid 3-fosfat dan dihidroaseton fosfat (DHAP). Reaksinya bersifat reversibel dan tidak teratur. Aldolase B yang terdapat di hati dan ginjal juga memecah fruktosa 1,6-bifosfat, dan berfungsi dalam metabolisme makanan yang mengandung fruktosa.

2. Isomerisasi dihidroksiaseton fosfat

Gliseraldehid 3-fosfat merupakan satu-satunya molekul yang dapat digunakan untuk sisa proses glikolisis selanjutnya. Dihidroaseton fosfat secara cepat diubah menjadi gliseraldehid 3-fosfat oleh triose fosfat isomerase. Ini merupakan reaksi ekuilibrium karena gliseraldehid 3-fosfat digunakan untuk sisa proses glikolisis, lebih banyak dihidroaseton fosfat yang diubah menjadi gliseraldehid 3-fosfat sebagai pengganti. Secara efektif, untuk setiap molekul fruktosa 1,6-bifosfat yang dipecah pada langkah 4, maka 2 molekul gliseraldehid 3-fosfat yang terus turun melakukan reaksi.

3. Oksidasi gliseraldehid 3-fosfat

Tahap ini merupakan reaksi oksidasi-reduksi yang pertama pada glikolisis. Gliseraldehid 3-fosfat diubah menjadi 1,3-bifosfogliserat oleh gliseraldehid 3-fosfat dehidrogenase serta menggunakan fosfat inorganik dan NAD⁺. Produk lain dihasilkan adalah NADH. Karena jumlah NAD⁺ di dalam sel sangat terbatas, NADH yang dibentuk dari reaksi ini harus dioksidasi kembali menjadi NAD⁺ agar glikolisis dapat berlanjut. Dua mekanisme utama untuk mengoksidasi NADH adalah: (1) perubahan piruvat terkait-NADH menjadi laktat; (2) oksidasi NADH melalui rantai respiratorik.

4. Sintesis 3-fosfogliserat menghasilkan ATP

Ikatan fosfat berenergi tinggi baru dari 1,3-bifosfogliserat (BPG) digunakan untuk sintesis ATP. Fosfogliserat kinase mengkatalisis transfer gugus fosfat dari 1,3-bifosfogliserat ke ADP yang menghasilkan ATP dan 3-fosfogliserat. Karena dua molekul 1,3-BPG dibentuk dari satu molekul glukosa, reaksi kinase ini akan menggantikan 2 molekul ATP yang terpakai terlebih dahulu pada saat membentuk glukosa 6-P dan fruktosa 1,6-P.

5. Pergeseran gugus fosfat dari karbon 3 ke karbon 2

3-fosfogliserat diubah menjadi 2-fosfogliserat oleh fosfogliserat mutase 9 (bersifat sangat reversibel).

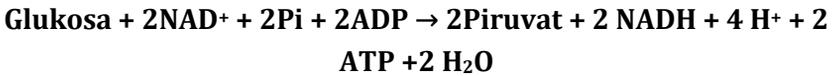
6. Dehidrasi 2-fosfogliserat

Enolase mengkatalisis dehidrasi 2-fosfogliserat untuk membentuk fosfo-enolpiruvat (PEP), yang mengandung fosfat enol berenergi tinggi.

7. Pembentukan piruvat menghasilkan ATP

Reaksi terakhir adalah piruvat kinase mengkatalisis transfer irreversibel dari gugus fosforil dari PEP ke ADP untuk membentuk ATP dan piruvat.

Pada tahap awal glikolisis, 2 molekul ATP dibutuhkan untuk konversi glukosa menjadi glukosa 6-P dan fruktosa 6-bisP menjadi 2 unit karbon, masing-masing menghasilkan 2 ATP pada tahap selanjutnya sehingga total 2 ATP per molekul glukosa (Hames, 2005). Reaksi glikolisis adalah sebagai berikut:



Pada kondisi aerob, 2 molekul NADH yang disintesis direoksidasi kembali via rantai transport elektron untuk menghasilkan ATP. Mengingat lokasi sitoplasma dari molekul NADH ini, masing-masing direoksidasi via glycerol 3-phosphate shuttle dan menghasilkan sekitar 2 molekul ATP selama fosforilasi oksidatif atau via malate-aspartate shuttle dan menghasilkan sekitar 3 ATP selama fosforilasi oksidatif.

Fates of piruvat and NADH (Hames, 2005; Marks, 2013)

a. Masuk ke dalam siklus Krebs

Glikolisis melepas secara relatif sedikit energi dari molekul glukosa; lebih banyak dilepas oleh siklus Krebs dan fosforilasi oksidatif. Pada kondisi aerob, piruvat diubah menjadi asetil Ko-A oleh enzim piruvat dehidrogenase lalu kemudian masuk ke siklus Krebs.

b. Dikonversi menjadi asam lemak dan badan keton

Saat tingkat energi seluler tinggi (kelebihan ATP), kecepatan siklus Krebs menurun dan asetil Ko-A mulai terakumulasi. Pada kondisi ini, asetil Ko-A dapat digunakan untuk sintesis asam lemak atau sintesis badan keton.

c. Dikonversi menjadi laktat

NADH yang dihasilkan dari glikolisis harus secara kontinu direoksidasi kembali menjadi NAD^+ untuk menyediakan akseptor elektron bagi reaksi gliseraldehid-3-P dehidrogenase dan mencegah

inhibisi produk. Tanpa oksidasi NADH, glikolisis tidak dapat berlanjut. Terdapat 2 rute alternatif untuk oksidasi NADH sitosolik yaitu aerobik dan anaerobik (basic). Pada kondisi aerobik, NAD⁺ diregenerasi oleh reoksidasi NADG via rantai transport elektron. Ketika oksigen terbatas seperti dalam otot saat kontraksi berlebihan, reoksidasi NADH menjadi NAD⁺ oleh rantai transport elektron menjadi tidak mencukupi untuk mempertahankan glikolisis. Dalam kondisi ini, NAD⁺ diregenerasi oleh konversi piruvat menjadi laktat oleh laktat dehidrogenase. Ketika oksigen mulai tercukupi lagi, level NAD⁺ meningkat melalui kerja rantai transport elektron. Reaksi laktat dehidrogenase kemudian berbalik untuk regenerasi piruvat oleh piruvat dehidrogenase menjadi asetil Ko-A yang masuk ke dalam siklus asam sitrat. Dengan demikian, kerja laktat dehidrogenase pada mamalia merupakan mekanisme untuk reoksidasi NADH menjadi NAD⁺ yang mengizinkan glikolisis untuk berlanjut dan ATP dapat dihasilkan dalam kondisi anaerob (Hames, 2005).

E. GLIKOLISIS ANAEROBIK (Marks, 2013)

Ketika kapasitas oksidatif dari suatu sel terbatas (contoh eritrosit yang tidak punya mitokondria), piruvat dan NADH dihasilkan dari glikolisis tidak dapat dioksidasi secara aerobik. NADH kemudian dioksidasi menjadi NAD⁺ dalam sitosol oleh reduksi piruvat menjadi laktat. Reaksi ini dikatalisis oleh laktat dehidrogenase. Reaksi glikolisis anaerobik adalah sebagai berikut:



a. Energi yang dihasilkan glikolisis aerobik dan anaerobik

Pada kedua glikolisis, setiap mol glukosa menghasilkan 2 mol ATP, 2 NADH dan 2 piruvat. Energi yang dihasilkan dari glikolisis anaerobik hanya 2 mol ATP per mol glukosa karena NADH didaur ulang menjadi NAD⁺ oleh reduksi piruvat menjadi laktat. Baik NADH atau piruvat yang dihasilkan sama-sama digunakan untuk menghasilkan energi selanjutnya. Ketika oksigen tersedia dan NADH

dapat dioksidasi melalui sistem shuttle, piruvat juga masuk ke mitokondria dan dioksidasi sempurna menjadi CO_2 via PDH dan siklus asam sitrat. Oksidasi piruvat melalui jalur ini menghasilkan 12,5 mol ATP per mol piruvat. Apabila NADH sitosolik dioksidasi oleh gliserol 3-P *shuttle*, sekitar 1,5 mol ATP dihasilkan per NADH. Jika NADH dioksidasi melalui *malate-aspartate shuttle*, sekitar 2,5 mol dihasilkan. Dengan demikian, 2 molekul NADH yang dihasilkan selama glikolisis dapat menghasilkan 3-5 molekul ATP, tergantung pada sistem *shuttle* mana yang digunakan untuk transfer ekuivalent pereduksi. Oleh karena piruvat yang dihasilkan dapat menghasilkan 14,5 molekul ATP, 30-32 molekul ATP dapat dihasilkan dari 1 mol glukosa yang dioksidasi menjadi karbon dioksida.

Untuk dapat menghasilkan jumlah yang sama dari ATP per unit waktu dari glikolisis anaerobik maka dibutuhkan sekitar 15 kali kecepatan dan menggunakan 15 kali lebih banyak glukosa. Sel dapat mencapai kecepatan tinggi dari glikolisis dengan mengekspresikan kadar enzim glikolitik yang tinggi.

b. Produksi asam dalam glikolisis anaerobik

Glikolisis anaerobik menghasilkan asam dalam bentuk ion H^+ . Pada pH intraseluler sekitar 7,35, asam laktat diuraikan untuk membentuk anion karboksilat, laktat dan H^+ . Laktat dan H^+ ditransport keluar sel ke dalam cairan interstisial oleh transporter pada membran plasma dan perlahan terdifusi dalam darah. Jika jumlah laktat yang dihasilkan melebihi kapasitas penyangga dari darah, maka pH turun di bawah nilai normal sehingga menyebabkan asidosis laktat.

F. METABOLISME FRUKTOSA

Fruktosa merupakan gula terbanyak dalam diet manusia; sukrosa merupakan disakarida yang dihidrolisis menjadi fruktosa dan glukosa. Fruktosa juga merupakan gula utama dalam buah-buahan dan madu. Terdapat dua jalur untuk metabolisme fruktosa yaitu terjadi di otot dan jaringan adiposa serta di hepar.

- a. Dalam jaringan otot dan adiposa, fruktosa dapat difosforilasi oleh heksokinase untuk membentuk fruktosa 6-fosfat yang akan masuk ke glikolisis
- b. Dalam hepar, sel-selnya banyak mengandung glukokinase daripada heksokinase dan enzim ini hanya mampu memfosforilasi glukosa. Oleh karena itu, fruktosa dimetabolisme melalui jalur fruktosa 1-fosfat sebagai berikut:
 - Fruktosa diubah menjadi fruktosa 1-fosfat oleh fruktokinase
 - Fruktosa 1-fosfat dipecah menjadi gliseraldehid dan dihidroaseton fosfat oleh fruktosa 1-fosfatase aldolase
 - Gliseraldehid difosforilasi oleh triosa kinase menjadi gliseraldehid 3-fosfat dan juga masuk ke glikolisis.

G. METABOLISME GALAKTOSA

Hidrolisis disakarida laktosa menghasilkan galaktosa dan glukosa. Galaktosa dan glukosa merupakan epimer yang berbeda konfigurasi pada C-4. Oleh karena itu, masuknya galaktosa ke dalam reaksi glikolisis membutuhkan reaksi epimerisasi. Reaksi ini terjadi melalui 4 tahap yang disebut jalur galaktosa-glukosa interkonversi.

1. Galaktosa difosforilasi oleh galaktokinase menghasilkan galaktosa 1-fosfat
2. Galaktosa 1-fosfat uridilil transferase mengkatalisis transfer sebuah gugus uridil dari UDP-glukosa ke galaktosa 1-fosfat untuk membentuk UDP-galaktosa dan glukosa 1-fosfat.
3. UDP-galaktosa diubah kembali menjadi UDP-glukosa oleh UDP-galaktosa 4-epimerase.
4. Glukosa 1-fosfat diubah menjadi glukosa 6-fosfat oleh fosfoglukomutase. glukosa 6-fosfat kemudian masuk ke reaksi glikolisis.

Galaktosemia merupakan penyakit genetik yang disebabkan oleh ketidakmampuan untuk mengubah galaktosa menjadi glukosa. Substansi toksik terakumulasi seperti galaktitol yang dibentuk oleh reduksi galaktosa dan membahayakan individu. Anak yang memiliki penyakit ini mengalami gagal tumbuh, muntah, diare setelah minum susu dan seringkali disertai pembesaran hepar dan ikterik. Pembentukan katarak pada mata, retardasi mental dan kematian akibat kerusakan hepar dapat pula terjadi. Kebanyakan kasus galaktosemia disebabkan defisiensi enzim galaktosa 1-fosfat uridilil transferase sehingga individu tidak mampu memetabolisme galaktosa. Penyakit ini diobati dengan memberikan diet bebas galaktosa.

H. METABOLISME GLIKOGEN

Glikogen merupakan bentuk simpanan glukosa di dalam hati dan otot dan akan dimobilisasi sebagai glukosa saat jaringan membutuhkan. Kenapa tubuh menyimpan glukosa sebagai glikogen dibandingkan bentuk glukosa itu sendiri?

Ada beberapa kemungkinan, yaitu:

- 1) Karena bentuknya tidak terlarut sehingga tidak mengganggu tekanan osmotik dan kandungan cairan intraseluler serta tidak berdifusi dari tempat penyimpanannya
- 2) Mempunyai jumlah energi lebih tinggi dibandingkan glukosa (meskipun diperlukan energi untuk membentuknya dari glukosa)
- 3) Mudah dipecah dengan pengaruh enzim dan hormon menjadi glukosa di hepar atau energi di otot rangka dan jaringan lain

Peran penting dari glikogen hepar adalah:

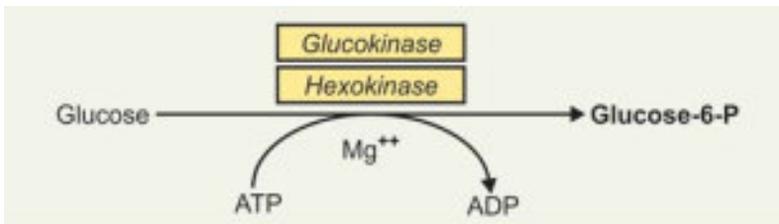
- Kadar glikogen hati yang tinggi memproteksi sel-sel hati dari efek membahayakan dari berbagai racun dan zat kimia, seperti CCl_4 , etil alkohol, arsenik dan toksin bakteri.

- Bentuk detoksifikasi, misalnya konjugasi dengan asam glukoronik; reaksi asetilasi secara langsung dipengaruhi oleh jumlah glikogen hati.
- Kecepatan deaminasi asam amino di hepar ditekan apabila jumlah glikogen meningkat sehingga asam amino dipertahankan bentuknya lebih lama dan tetap tersedia bagi sintesis protein di jaringan
- Kadar glikogen hepar tinggi menurunkan pembentukan badan-badan keton

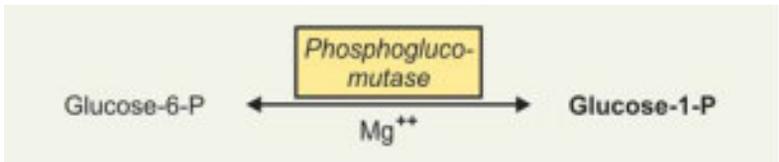
I. GLIKOGENESIS (FASE SINTESIS/PEMBENTUKAN GLIKOGEN)

Glikogen disintesis dari molekul-molekul glukosa- α -D. Prosesnya terjadi di sitosol, dan memerlukan energi yang disediakan oleh ATP (untuk fosforilasi glukosa) dan uridin trifosfat (UTP).

- a. Glukosa difosforilasi menjadi glukosa-6-P oleh glukokinase atau heksokinase

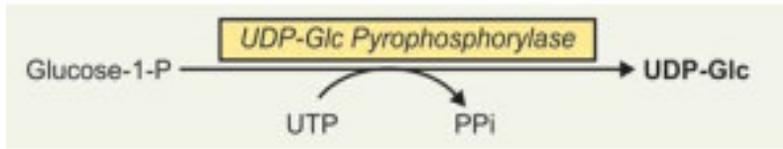


- b. Glukosa-6-P diubah menjadi glukosa-1-P oleh enzim fosfoglukomutase



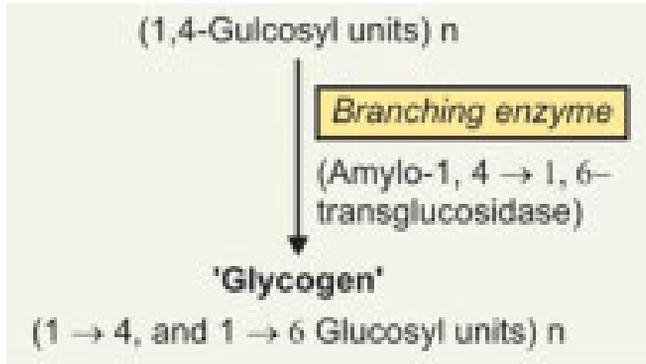
- c. Glukosa-1-P kemudian bereaksi dengan 1 molekul uridin-trifosfat (UTP) untuk membentuk nukleotida aktif yaitu uridin-difosfat-glukosa (UDP-Glc), dengan bantuan enzim UDP-Glc pirofosforilase dengan eliminasi sebuah molekul

pirofosfat (PPi). Hidrolisis selanjutnya dari PPi oleh pirofosfatase inorganik mengarahkan reaksi ke kanan



- d. Dengan kerja enzim glikogen sintase, C-1 glukosa yang telah aktif dari UDP-Glc membentuk suatu ikatan glikosidik dengan C-4 dari residu glukosa terminal dari primer glikogen sehingga melepaskan UDP. Molekul primer glikogen harus sudah ada untuk menginisiasi reaksi ini.

Glikogen sintase bertanggung jawab untuk membuat pertautan α (1 \rightarrow 4) di dalam glikogen. Enzim ini tidak dapat memprakarsai sintesis rantai dengan menggunakan glukosa bebas sebagai akseptor molekul glukosa dari UDP-glukosa. Enzim ini hanya dapat memperpanjang (elongasi) rantai glukosa yang sudah ada terlebih dahulu. Karena itu, sebuah fragmen glikogen dapat berperan sebagai primer di dalam sel-sel yang simpanan glikogennya tidak terpakai seluruhnya. Tanpa adanya sebuah fragmen glikogen, sebuah protein yang disebut glikogenin dapat berperan sebagai akseptor residu glukosa. Rantai samping unit gugus hidroksil tirosin tertentu berperan sebagai tempat tersambungannya unit glukosa awal. Transfer beberapa molekul pertama glukosa dari UDP-glukosa ke glikogen disintesis oleh glikogenin itu sendiri yang kemudian mentransfer unit glukosil tambahan pada rantai glukosil tertaut α (1 \rightarrow 4) yang sedang terbentuk. Rantai pendek ini berperan sebagai akseptor residu glukosa yang akan datang. Glikogen sintesis membutuhkan glukosa-6-P sebagai suatu aktivator.



- e. Ketika rantai sudah sepanjang minimal 11 residu glukosa, enzim kedua yang disebut enzim percabangan / *branching enzyme* (amilu-1,4 → 1,6-transglukosidase) muncul dan mentransfer suatu rantai α (1→4). Enzim ini mentransfer rantai dengan lima sampai delapan residu glukosil dari ujung rantai glikogen menuju residu lain pada rantai dan menyambungkannya dengan sebuah ikatan α (1→6). Setelah pemanjangan kedua ujung tersebut dilaksanakan oleh glikogen sintase, ujung kelima dan kedelapan residu glukosil yang dimiliki rantai glikogen dapat dihilangkan dan digunakan untuk membentuk cabang-cabang selanjutnya.

J. GLUKONEOGENESIS

Glukoneogenesis adalah pembentukan glukosa atau glikogen dari sumber non-karbohidrat. Beberapa jaringan seperti otak, sel darah merah, medula ginjal, lensa dan kornea mata, testis, serta otot yang sedang dilatih memerlukan suplai glukosa yang terus—menerus sebagai bahan bakar metabolisme. Glikogen hati, yang merupakan sumber glukosa pascaprandial yang esensial dapat memenuhi kebutuhan tubuh hanya selama 10 sampai 18 jam tanpa asupan karbohidrat. Selama puasa yang lama, simpanan glikogen di hati akan dihabiskan, dan glukosa akan dibentuk dari prekursor seperti laktat, piruvat, gliserol dan asam keto- α .

Pembentukan glukosa tidak terjadi melalui proses kebalikan glikolisis yang sederhana, karena kesetimbangan glikolisis secara keseluruhan lebih mendukung pembentukan piruvat. Sebaliknya, glukosa disintesis melalui jalur yang khusus yaitu glukoneogenesis. Selama puasa semalaman, hampir 90% glukoneogenesis terjadi di hati, dan 10% terjadi di ginjal untuk menyintesis molekul glukosa yang baru. Meskipun demikian, selama puasa yang lama, ginjal menjadi organ utama yang membentuk glukosa (sekitar 40%) dari total pembentukan glukosa (Champe, 2013).

Kepentingan biomedis dari glukoneogenesis adalah:

- 1) Glukoneogenesis memenuhi kebutuhan tubuh terhadap glukosa pada saat karbohidrat tidak tersedia dalam jumlah yang cukup dari diet. Meskipun dalam kondisi dimana lemak digunakan sebagai sumber energi, sejumlah kadar glukosa basal tetap diperlukan untuk penggunaan khusus, misalnya:
 - Sumber energi bagi jaringan saraf dan eritrosit
 - Mempertahankan jumlah intermediet dari siklus asam sitrat
 - Sumber dari gliserida-gliserol-P yang dibutuhkan oleh jaringan adiposa
 - Prekursor dari laktosa untuk laktasi kelenjar payudara
 - Bekerja sebagai satu-satunya bahan bakar otot rangka dalam kondisi anaerobik
- 2) Mekanisme glukoneogenik dibutuhkan untuk mengambil produk metabolisme jaringan lain dari darah, misalnya asam laktat yang dihasilkan otot rangka dan eritrosit; gliserol yang kontinue dihasilkan oleh lipolisis triasil gliserol di jaringan adiposa.
 - a. Substrat untuk glukoneogenesis
 - Asam amino glukogenik

Adalah asam amino yang menghasilkan piruvat atau salah satu zat antara dari siklus asam sitrat (oksaloasetat dan α -ketoglutarat). Asam amino yang membentuk piruvat:

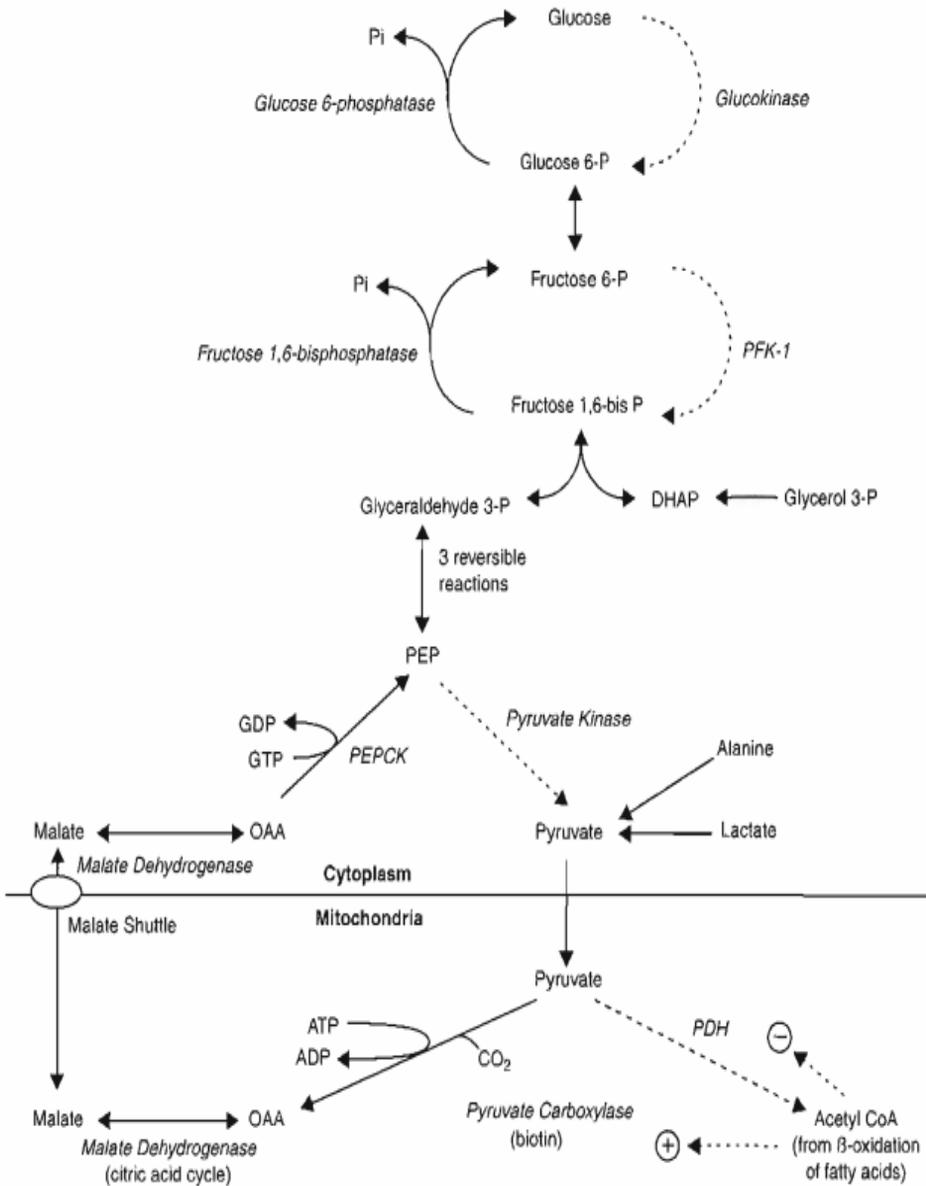
- i. Asam amino yang membentuk piruvat: glisin, alanin, serin, sistein, sistin, dan treonin
 - ii. Asam amino yang membentuk oksaloasetat: asam aspartat
 - iii. Asam amino yang membentuk α -ketoglutarat: glutamat, glutamin, prolin, arginin, histidin, dan lisin
- Laktat dan piruvat

Laktat dilepaskan ke dalam darah oleh otot rangka yang sedang beraktivitas dan oleh sel yang tidak mempunyai mitokondria seperti eritrosit. Pada siklus Cori, glukosa yang berasal dari darah diubah oleh otot yang sedang beraktivitas menjadi laktat yang kemudian berdifusi ke dalam darah. Laktat ini akan diambil oleh hati dan diubah kembali menjadi glukosa, yang akan dilepaskan kembali ke dalam sirkulasi.

- Gliserol

Gliserol dilepaskan selama hidrolisis triasilgliserol di jaringan adiposa dan diangkut oleh darah ke hati. Gliserol difosforilasi oleh gliserol kinase menjadi gliserol fosfat yang dioksidasi oleh gliserol fosfat dehidrogenase menjadi dihidroksi asetat fosfat yang merupakan zat antara glikolisis. Jaringan adiposa tidak dapat memfosforilasi gliserol karena jaringan ini kekurangan gliserol kinase.

b. Reaksi-reaksi yang khas untuk glukoneogenesis



Gambar 12. Reaksi yang khas untuk glukoneogenesis (Jorde, 2002)



This page is intentionally left blank

DAFTAR PUSTAKA

- Bugg, T.D.H. 2004. Introduction of enzyme and coenzyme chemistry. Second ed. Blackwell Publishing, UK.
- Champe, P.C., Harvey, R.A., Ferrier, D.R. 2005. Biokimia Ulasan Bergambar. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Gilbert, H.F. 2000. Basic Concepts in Biochemistry. Second Ed. McGraw-Hills Company, USA.
- Hames B.D., Hooper N.M. 2005. Instant notes biochemistry. Second ed. BIOS Scientific Publisher Limited. UK.
- Koolman J., Roehm K.H., 2005. Color atlas of biochemistry. Second ed. Thieme Stuttgart. New York.
- Marks, D.B., Marks, A.D., Smith, C.M., 2013. Biokimia Kedokteran Dasar: Sebuah pendekatan klinis. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Murray, R.K et al. Harper's Illustrated Biochemistry. 2013. Twenty sixth ed. Lange Medical Books/ McGraw-Hills Company. USA.
- Stryer, L. 2000. Biokimia. Fourth ed. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Marks, D.B., Marks, A.D., Smith, C.M., 2013. Biokimia Kedokteran Dasar: Sebuah pendekatan klinis. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Stipanuk, M.H. 2000. Biochemical and physiological aspects of human nutrition. WB Saunders Company, Philadelphia.
- Jorde, L.B. 2002. USMLE Step 1 Biochemistry Notes. Kaplan Medica. USA.
- Champe, P.C., Harvey, R.A., Ferrier, D.R. 2005. Biokimia Ulasan Bergambar. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Gilbert, H.F. 2000. Basic Concepts in Biochemistry. Second Ed. McGraw-Hills Company, USA.

- Hames B.D., Hooper N.M. 2005. Instant notes biochemistry. Second ed. BIOS Scientific Publisher Limited. UK.
- Marks, D.B., Marks, A.D., Smith, C.M., 2013. Biokimia Kedokteran Dasar: Sebuah pendekatan klinis. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Stipanuk, M.H. 2000. Biochemical and physiological aspects of human nutrition. WB Saunders Company, Philadelphia.
- Jorde, L.B. 2002. USMLE Step 1 Biochemistry Notes. Kaplan Medica. USA.
- Champe, P.C., Harvey, R.A., Ferrier, D.R. 2005. Biokimia Ulasan Bergambar. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Gilbert, H.F. 2000. Basic Concepts in Biochemistry. Second Ed. McGraw-Hills Company, USA.
- Hames B.D., Hooper N.M. 2005. Instant notes biochemistry. Second ed. BIOS Scientific Publisher Limited. UK.



SOAL-SOAL LATIHAN

Enzim

1. Seorang laki-laki usia 65 tahun mengeluhkan nyeri dada dan sesak nafas. Hasil pemeriksaan laktat dehidrogenase (LDH) serum meningkat dan menunjukkan adanya miokard infark atau serangan jantung. Dokter yang merawat mengetahui bahwa LDH terdiri dari 2 rantai polipeptida berbeda yang membentuk tetramer. Manakah pernyataan di bawah ini yang paling tepat menunjukkan korelasi antara pemeriksaan LDH dan miokard infark?
 - A. LDH merupakan enzim spesifik bagi endokardium
 - B. LDH banyak terdapat di hepar dan peningkatannya pada penyakit jantung karena gagal jantung
 - C. Isozim LDH terdiri dari kombinasi subunit berbeda, beberapa dilepaskan selama inflamasi akibat serangan jantung
 - D. Isozim LDH terdiri dari kombinasi subunit berbeda, beberapa spesifik pada jantung dan dilepas akibat kerusakan jantung
 - E. Isozim LDH terdiri dari kombinasi subunit berbeda, beberapa spesifik pada endotel vaskular
2. Fungsi dari banyak enzim, transporter membran dan protein dapat diaktivasi atau deaktivasi dengan cepat oleh fosforilasi residu asam amino spesifik yang dikatalisis oleh enzim yang disebut:
 - A. Siklase
 - B. Kinase
 - C. Fosfatase
 - D. Protease
 - E. Zimogen

3. Obat pegobatan kanker yaitu metotreksat adalah struktur analog dari tetrahidrofolat, suatu koenzim untuk enzim dihidrofolat reduktase yang berperan dalam biosintesis purin dan pirimidin. Inhibisi yang dilakukan oleh metotreksat disebut:
 - A. Inhibisis alosterik
 - B. Inhibisi kompetitif
 - C. Inhibisi reversibel
 - D. Inhibisi nonkovalen
 - E. Inhibisi nonkatalitik

4. Aspirin bekerja dengan cara asetilasi kovalen serin di sisi aktif dari enzim prostaglandin endoperoksida sintase (siklooksigenase) sehingga mengurangi sinyal inflamasi. Inhibisi yang dilakukan oleh aspirin disebut:
 - A. Inhibisis alosterik
 - B. Inhibisi kompetitif
 - C. Inhibisi reversibel
 - D. Inhibisi nonkovalen
 - E. Inhibisi nonkatalitik

5. Inhibitor irreversibel penisilin bekerja dengan cara sebagai berikut:
 - A. ikatan kovalen dengan memodifikasi enzim transpeptidase sehingga menghambat sintesis dinding sel bakteri menghalangi aktivitas ribosom bakteri dengan menyekat sintesis protein
 - B. asetilasi kovalen serin di sisi aktif dari enzim prostaglandin endoperoksida sintase
 - C. menginaktifkan enzim dengan memodifikasi secara kovalen gugus prostetik flavin dengan mengalkilasi N-5

- D. bereaksi dengan residu Ser dari sisi aktif enzim asetilkolinesterase
6. Enzim pencernaan seperti pepsin, tripsin dan kimotripsin disintesis sebagai prekursor inaktif. Preprotein yang mengaktifkan enzim tersebut disebut:
- A. kinase
 - B. inducers
 - C. isoenzim
 - D. fosfatase
 - E. zymogen
7. Seorang anak menderita sistinosis mengalami fotosensitivitas dan kristal pada lensa mata, gagal ginjal akibat akumulasi sistin dalam lisosom seluler. Defek ini menyebabkan reseptor membran lisosom spesifik terganggu dan diterpi dengan sisteamin yang memiliki struktur mirip dengan sistin. . Terapi ini menunjukkan bahwa inhibitor kompetitif memiliki kemiripan pada struktur berikut:
- A. Struktur enzim atau protein reseptor
 - B. Struktur substrat atau ligand yang terikat pada enzim/reseptor
 - C. Struktur dari produk reaksi enzimatik
 - D. Struktur sisi transisi pada katalitik enzim
 - E. Struktur regulator alosterik dari enzim
8. Beri-beri merupakan masalah serius dan menimbulkan gejala neurologis dan jantung. Beri-beri disebabkan oleh defisiensi dari vitamin/ koenzim berikut:
- A. Riboflavin / FAD
 - B. Asam folat / THF

- C. Piridoksin / piridoksal fosfat
 - D. Tiamin / tiamin pirofosfat
 - E. Niasin / NAD⁺
9. Defisiensi komponen tertentu dapat menyebabkan *inborn error of metabolism*. Manakah komponen di bawah ini yang merupakan koenzim?
- A. Glukosa-6-fosfatase
 - B. Glukose-1-fosfatase
 - C. Ornitin
 - D. UDP-galaktase
 - E. Metilkobalamin
10. *Neural tube defect* seperti anensefali dan spina bifida menunjukkan adanya defisiensi pada vitamin di bawah ini, yaitu:
- A. Asam askorbat (Vitamin C)
 - B. Thiamin (Vitamin B₁)
 - C. Riboflavin (Vitamin B₂)
 - D. Niasin (Vitamin B₃)
 - E. Asam folat

Makromolekul Karbohidrat

1. Seorang pasien direncanakan akan dilakukan pemeriksaan fungsi ginjal. Polisakarida yang digunakan sebagai substansi tes uji bersihan ginjal adalah:
- A. Dekstran
 - B. Agarosa
 - C. Inulin
 - D. Glikogen
 - E. Fruktosa

2. Seorang pasien didiagnosis defisiensi glikosidase di *brush border* sehingga tidak mampu mencerna substrat glikogen dan maltosa. Enzim yang merupakan eksoglikosidase adalah:
 - A. β -amilase
 - B. Sukrase
 - C. Isomaltase
 - D. β -glikosidase
 - E. Trehalase

3. Disakarida mengandung dua monosakarida yang dihubungkan oleh ikatan *O*-glikosidik. Ikatan pada laktosa adalah sebagai berikut:
 - A. C-1 dan C-4 dari dua unit glukosa
 - B. C-1 glukosa dan C-2 anomerik fruktosa
 - C. C-1 D-galaktosa dan C-4 D-glukosa
 - D. C-1 D-galaktosa dan C-4 D-sukrosa
 - E. C-1 dan C-4 dari dua unit maltose

4. Seorang wanita melakukan diet vegetarian untuk menguruskan badannya. Manakah karbohidrat berikut yang banyak ditemukan pada diet ketat para vegetarian?
 - A. Amilosa
 - B. Laktosa
 - C. Selulosa
 - D. Maltosa
 - E. Glikogen

5. Manakah dari komponen berikut yang merupakan donor fosfat berenergi tinggi untuk ATP selama proses glikolisis?
 - A. Glukosa-6-fosfatase
 - B. Glukosa-1-fosfatase

- C. Fosfoenolpiruvat
 - D. Asam fosfogliserida
 - E. Fruktosa-6-fosfatase
6. Tahap yang merupakan titik regulasi glikolisis yang utama adalah sebagai berikut:
- A. D-Glukosa-6-fosfat menjadi D-fruktosa-6-fosfat
 - B. Glukosa menjadi Glukosa-6-fosfat
 - C. 3-fosfogliserat menjadi 2-fosfogliserat
 - D. Fosfoenolpiruvat menjadi piruvat
 - E. D-fruktosa-6-fosfat menjadi D-fruktosa-1,6-bifosfat
7. Berikut adalah perbedaan heksokinase dan glukokinase, yaitu:
- A. Heksokinase terdapat di hepar
 - B. Substrat glukokinase adalah heksokinase
 - C. Km heksokinase tinggi
 - D. Km glukokinase tinggi
 - E. Glukokinase diinhibisi oleh glukosa-6-fosfat
8. Manakah tahap yang menghasilkan ATP selama proses glikolisis?
- A. D-Glukosa-6-fosfat menjadi D-fruktosa-6-fosfat
 - B. Glukosa menjadi Glukosa-6-fosfat
 - C. D-fruktosa-6-fosfat menjadi D-fruktosa-1,6-bifosfat
 - D. 3-fosfogliserat menjadi 2-fosfogliserat
 - E. Fosfoenolpiruvat menjadi piruvat
9. Enzim yang mengkatalisis fosforilasi energi tinggi dari substrat selama proses glikolisis adalah:
- A. Piruvat kinase
 - B. Gliseraldehid-3-fosfatase dehidrogenase

- C. Fosfogliserat kinase
- D. Triose fosfat isomerase
- E. Aldolase

10. Enzim regulator utama dari glikolisis adalah:

- A. Hexokinase
- B. Hexokinase
- C. 6-phosphofruktokinase-1
- D. Fosfogliserat kinase
- E. Aldolase

11. Seorang bayi mengalami hipoglikemia dan didiagnosisi glycogen storage disease. Orangtuanya menjelaskan bahwa kakak dari bayinya didiagnosis defisiensi *debranching enzyme* (enzim percabangan). Diagnosis ini akan menyebabkan akumulasi glikogen pada ikatan glukosa sebagai berikut, yaitu:

- A. Linear α 1-4 linkages dengan *branching α 1-6 linkages*
- B. Linear α 1-4 linkages dengan *branching β 1-6 linkages*
- C. Linear α 1-4 linkages saja
- D. Linear β 1-4 linkages saja
- E. Linear β 1-6 linkages saja

12. Manakah enzim di bawah ini yang berperan penting dalam meregulasi kadar glukosa darah setelah makan?

- A. Glukosa-6-fosfatase
- B. Fosfofruktokinase
- C. Glukokinase
- D. Piruvat kinase
- E. Aldolase

13. Manakah reaksi berikut yang terjadi saat pembentukan fosfoenolpiruvat dari piruvat selama glukoneogenesis?
- A. Konsumsi CO₂
 - B. Konsumsi fosfat inorganik
 - C. Penggunaan asetil Ko-A
 - D. Dihasilkannya ATP
 - E. Dihasilkannya GTP
14. Setelah makan, glukosa darah akan masuk dalam sel dan disimpan sebagai glikogen di hepar. Manakah dari substansi berikut yang merupakan donor bagi molekul glukosa baru dalam glikogen?
- A. UDP-glukosa-1-fosfat
 - B. UDP-glukosa-6-fosfat
 - C. Glukosa-6-fosfat
 - D. UDP-glukosa
 - E. Glukosa-1-fosfat
15. Manakah pernyataan di bawah ini yang benar mengenai struktur glikogen?
- A. Glikogen merupakan kopolimer dari glukosa dan galaktosa
 - B. Terdapat lebih banyak residu cabang dibandingkan residu linear
 - C. Titik percabangan mengandung ikatan $\alpha 1\phi 4$ glikosida
 - D. Molekul glukosa baru ditambahkan pada gugus aldehid C1 dari rantai terminus membentuk suatu hemiasetal
 - E. Residu monosakarida berada diantara D- dan L-glukosa



KUNCI JAWABAN

Enzim

- | | | | |
|----|---|-----|---|
| 1. | D | 6. | E |
| 2. | B | 7. | B |
| 3. | B | 8. | D |
| 4. | C | 9. | E |
| 5. | A | 10. | E |

Makromolekul dan Biokimia Karbohidrat

- | | | | |
|----|---|-----|---|
| 1. | C | 9. | B |
| 2. | A | 10. | C |
| 3. | C | 11. | A |
| 4. | A | 12. | C |
| 5. | C | 13. | A |
| 6. | E | 14. | D |
| 7. | D | 15. | D |
| 8. | E | | |



RIWAYAT PENULIS

A. Identitas Diri

1	Nama Lengkap	dr. Sri Wahyuni, M.Sc.
2	Jabatan Fungsional/Gol/Pangkat	Lektor / IIIc/ Penata
3	Jabatan Struktural	Kepala Bagian/Laboratorium Biokimia
4	NIP	19840828 201012 2 004
5	NIDN	0028088404
6	Tempat dan Tanggal Lahir	Bireuen, 28 Agustus 1984
7	Alamat Rumah	Jl. T. Maharaja Gang Maharani No. 4 Mon Geudong - Lhokseumawe
8	Nomor HP	081361168885
9	Alamat Kantor	Prodi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Jl. Meunasah – Uteunkot, Cunda Lhokseumawe
10	Alamat e-mail	sri.wahyuni@unimal.ac.id
12. Mata Kuliah yang Diampu		1. Blok 1.1 Ilmu Dasar Kedokteran dan Profesi
		2. Blok 1.3 Sistem Kardiovaskular
		3. Blok 1.4 Nutrisi, Pencernaan & Metabolisme
		4. Blok 1.5 Sistem Urogenetalia
		5. Blok 1.6 Siklus Kehidupan

B. Riwayat Pendidikan

	S-1	S-2
Nama Perguruan Tinggi	Universitas Syiah Kuala	Universitas Gadjah Mada
Bidang Ilmu	Profesi Dokter	Ilmu Kedokteran Dasar dan Biomedis (Ilmu Biokimia)
Tahun Masuk-Lulus	2002-2009	2012-2014
Judul Skripsi/Tesis/Disertasi	-	Analisis Polimorfisme Promoter Gen Ferroportin (<i>FPN1</i>) - 1355G/C dan Status Besi Remaja Putri Pondok Pesantren di Yogyakarta
Nama Pembimbing/Promotor	-	dr. Arta Farmawati, Ph.D dr. Ahmad Hamim Sadewa, Ph.D

C. Pengalaman Penelitian

No	Tahun	Judul Penelitian	Pendanaan	
			Sumber	Jumlah (Juta Rp)
1	2013	Analisis Polimorfisme Promoter Gen Ferroportin (<i>FPN1</i>) - 1355G/C dan Status Besi Remaja Putri Pondok Pesantren di Yogyakarta	Dana Masyarakat FK UGM	30
2	2014	Pengaruh	Riset Binaan	144,7

		Sulforafan Dan Varian Genetik Amyloid Precursor Protein (APP) Terhadap Rasio β -Amiloid 42/40 Plasma Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Dengan Penurunan Kognitif	Balitbangkes Kemenkes (Risbin Iptekdok)	
--	--	--	---	--

D. Karya Buku dalam 5 tahun terakhir

No	Judul Buku	Tahun	Jumlah Halaman	Penerbit
1	Genetika Molekuler	2016	105	Unimal Press
	-	-	-	-

E. Pengalaman Penulisan Artikel Ilmiah dalam Jurnal

No	Judul Artikel Ilmiah	Volume/Nomor/Tahun	Nama Jurnal
1	Polimorfisme Promoter Gen Ferroportin (<i>FPN1</i>) - 1355G/C Pada Remaja Putri Pondok Pesantren di Yogyakarta	2015	Presentasi oral & Prosiding The Fisrt Almuslim International Conference on Science, Technology and Society

			(AICSTS)
2	<i>Item Analysis</i> Blok Imunologi dan Neoplasma TA 2015-2016 di Program Studi Pendidikan Dokter FK Universitas Malikussaleh	Volume 1/ No. 2/2015	Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Malikussaleh AVERROUS
3	Polimorfisme Gen Pada Penyakit Malaria	Volume 2/ No. 1/2016	Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Malikussaleh AVERROUS
4	Imunitas seluler dan humoral pada SLE	Volume 3/ No. 1/2016	Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Malikussaleh AVERROUS



This page is intentionally left blank

Dengan mengucapkan syukur ke hadirat Allah SWT, akhirnya penulis dapat menyelesaikan sebuah Buku Ajar yang berjudul “Biokimia Enzim dan Karbohidrat”. Buku Ajar ini berisikan pengantar tentang aspek biokimia enzim dan karbohidrat. Dimulai dari enzimologi dan klasifikasi enzim dan kegunaannya secara medis, serta pembahasan mengenai metabolisme karbohidrat, glukosa dan glikogen.

Buku ajar ini diperuntukkan bagi mahasiswa semester II Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Unimal untuk menunjang pembelajaran dalam mata kuliah Blok 1.4 (Blok Nutrisi, Pencernaan Dan Metabolisme). Salah satu modul dalam mata kuliah ini membahas mengenai metabolisme makromolekul dan enzimologi yang dijabarkan dalam tujuan pembelajaran tutorial dan kuliah pengantar. Buku ini juga dimaksudkan untuk memberikan dasar-dasar pemahaman tentang enzimologi dan metabolisme makronutrient utama serta kaitannya dengan bidang kedokteran.

Untuk memudahkan pemahaman mengenai isi buku yang ditulis, bahasa yang digunakan lebih mudah dimengerti dan diperjelas dengan skema dan gambar dari literatur yang sudah tersedia. Uraian tentang substansi buku ajar ini diperoleh dari berbagai literatur, baik dari textbooks maupun review jurnal internasional. Walaupun demikian, penulis menyadari mungkin masih banyak terdapat kekurangan sehingga saran dan koreksi masih sangat dibutuhkan untuk meningkatkan kualitas buku ajar ini dalam mentransfer pengetahuan kepada mahasiswa.

Semoga buku ajar ini bermanfaat bagi para mahasiswa yang kuliah di Fakultas Kedokteran ataupun bidang kesehatan lainnya. Akhir kata, penulis tidak lupa memberikan apresiasi kepada Penerbit Unimal Press Universitas Malikussaleh yang membuka kesempatan mengikuti hibah Buku Ajar sehingga buku dapat diterbitkan dengan kualitas yang sangat baik.

UNIMAL PRESS

