

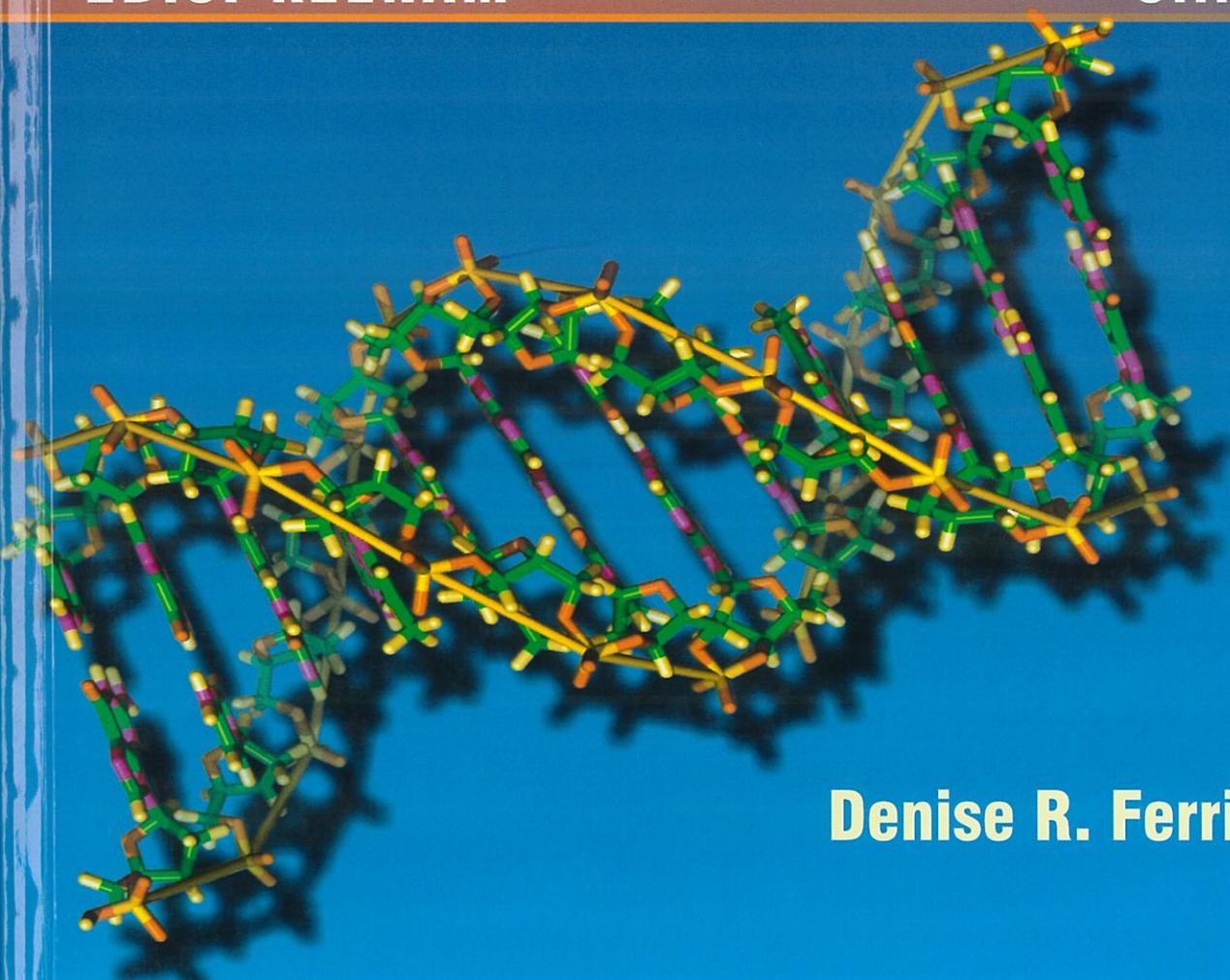
**Series Editor:**  
Richard A. Harvey

**Lippincott's**  
**Illustrated**  
**Reviews**

# Biokimia

**EDISI KEENAM**

**Jilid Dua**



**Denise R. Ferrier, PhD**

# Lippincott's Illustrated Reviews

## Biokimia EDISI KEENAM Jilid Dua



Lippincott's Illustrated Reviews: Biokimia telah lama menjadi sumber pengetahuan biokimia yang **pertama** dan **terbaik**. Para pelajar mengandalkan teks ini dengan cepat **mempelajari**, **mencerna**, dan **menggabungkan** banyak informasi yang krusial dan kompleks. Selama lebih dari dua dekade, para guru besar serta pelajar mancanegara memuji hasil karya Lippincott's Illustrated Reviews: Biokimia yang telah membuat konsep biokimia menjadi hidup dengan ilustrasi yang tidak ada bandingnya.

Bersiaplah untuk menghadapi ujian dan penilaian dengan keistimewaan dari Lippincott's Illustrated Reviews: Biokimia:

- ✓ **Format outline** – sempurna untuk mengulas konsep dasar.
- ✓ **Ilustrasi berwarna** – secara visual menggambarkan proses biokimia yang kompleks.
- ✓ **Peninjauan dan rangkuman setiap bab** – mempertegas kembali pengetahuan yang telah Anda pelajari serta menghemat waktu Anda.
- ✓ **Kotak klinik** – membawa pembaca dengan cepat mengaplikasikan pengetahuan ke kondisi klinis pasien.
- ✓ **Referensi** di dalam buku ini berkorelasi dengan disiplin ilmu lainnya di seri Lippincott's Illustrated Reviews.
- ✓ **Lebih dari 100 pertanyaan ulasan** di buku ini sebagai penyegar ingatan!

Rp225.000



422697

**KEDOKTERAN / BIOKIMIA**



**BINARUPA AKSARA**  
GEDUNG KARISMA, Jl. M. Toha No. 2  
Pondok Cabe - Pamulang,  
Tangerang Selatan 15418, INDONESIA

**SIMBOL PENERBITAN BERMUTU**



ISBN 978-602-238-899-9

**Lippincott's Illustrated Reviews**

# **Biokimia**

**EDISI KEENAM**

**Jilid Dua**

**Denise R. Ferrier, Ph.D.**

*Department of Biochemistry and Molecular Biology  
Drexel University College of Medicine  
Philadelphia, Pennsylvania*

Alih Bahasa:

**Dr. Winarsi Rudiharso, Sp.Bkm.**

Staf Pengajar Bagian Biokimia  
Fakultas Kedokteran–Universitas Triksakti,  
Universitas Pelita Harapan,  
Universitas Kristen Krida Wacana  
Jakarta–Indonesia

**Dr. Andry Hartono, Sp.GK.**

**Dr. Lyndon Saputra**

Editor:

**DR. Eti Yerizel, M.S.** ✓

Ketua Bagian Biokimia  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Andalas dan  
Sekretaris Perhimpunan Biokimia dan  
Biomolekuler Indonesia (PBBI)  
Padang – Indonesia

**Harliansyah, Ph.D.**

Dosen Senior Biokimia  
Fakultas Kedokteran  
Universitas YARSI – Jakarta

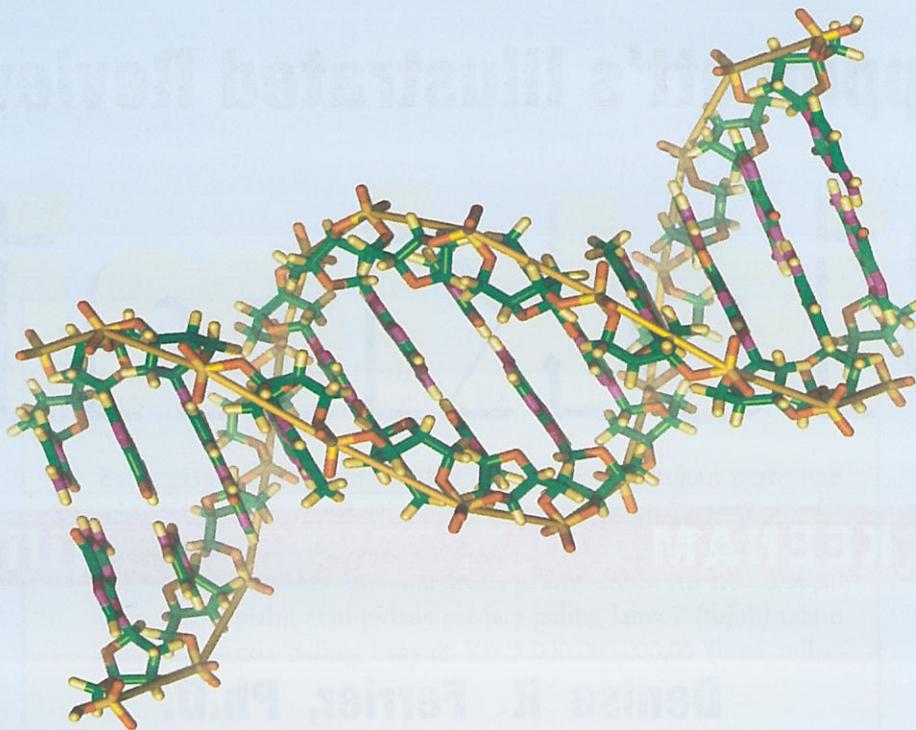
**Dr. Yahwardiah Siregar, Ph.D.**

Dosen Biokimia  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Sumatera Utara  
Indonesia

Clinical Editor and Proofreader:

**Dr. Lyndon Saputra**

**BINARUPA AKSARA** Publisher



Judul:

**Lippincott's Illustrated Reviews Biokimia Edisi ke-6, Jilid Dua**

Alih Bahasa: Dr. Winarsi Rudiharso, Sp.Bkm.

Dr. Andry Hartono, Sp.GK.

Dr. Lyndon Saputra

Editor: DR. Eti Yerizel, M.S.

Dr. Yahwardiah Siregar, Ph.D.

Harliansyah, Ph.D.

Clinical Editor and Proofreader: Dr. Lyndon Saputra

Layout: Santy Febiyani S.

© 2014 **BINARUPA AKSARA Publisher** (Bahasa Indonesia)

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

Dilarang memperbanyak, mencetak, ataupun menerbitkan sebagian maupun seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari penerbit.

(Med14283)

**BINARUPA AKSARA Publisher**

(Kelompok **KARISMA Publishing**)

Gedung Karisma, Jl. Moh. Toha No. 2 Pondok Cabe

Pamulang – Tangerang Selatan 15418

E-Mail: [lyndon.s.binarupa.publisher@gmail.com](mailto:lyndon.s.binarupa.publisher@gmail.com)

Website: [www.tokobukukarisma.com](http://www.tokobukukarisma.com)

Fax: (021) 7470-9281, Telp. 021-7444-555 ext. 201/123

## Daftar Isi

---

### **UNIT IV: Metabolisme Nitrogen**

- Bab 19:** Asam Amino: Pembuangan Nitrogen 9
- Bab 20:** Degradasi dan Sintesis Asam Amino 34
- Bab 21:** Perubahan Asam Amino Menjadi Produk Khusus 58
- Bab 22:** Metabolisme Nukleotida 79

### **UNIT V: Penggabungan Metabolisme**

- Bab 23:** Efek Metabolik Insulin dan Glukagon 102
- Bab 24:** Siklus Makan–Puasa 123
- Bab 25:** Diabetes Melitus 147
- Bab 26:** Obesitas 166
- Bab 27:** Nutrisi 179
- Bab 28:** Vitamin 205

### **UNIT VI: Penyimpanan dan Ekspresi Informasi Genetik**

- Bab 29** Struktur, Replikasi, dan Perbaikan DNA 238
- Bab 30:** Struktur, Sintesis, dan Pemrosesan RNA 273
- Bab 31:** Sintesis Protein 296
- Bab 32:** Pengaturan Ekspresi Gen 322
- Bab 33:** Bioteknologi dan Penyakit Manusia 348
- Bab 34** Pembekuan Darah 384
- Lampiran Kasus Klinik** 409

# UNIT IV: Metabolisme Nitrogen

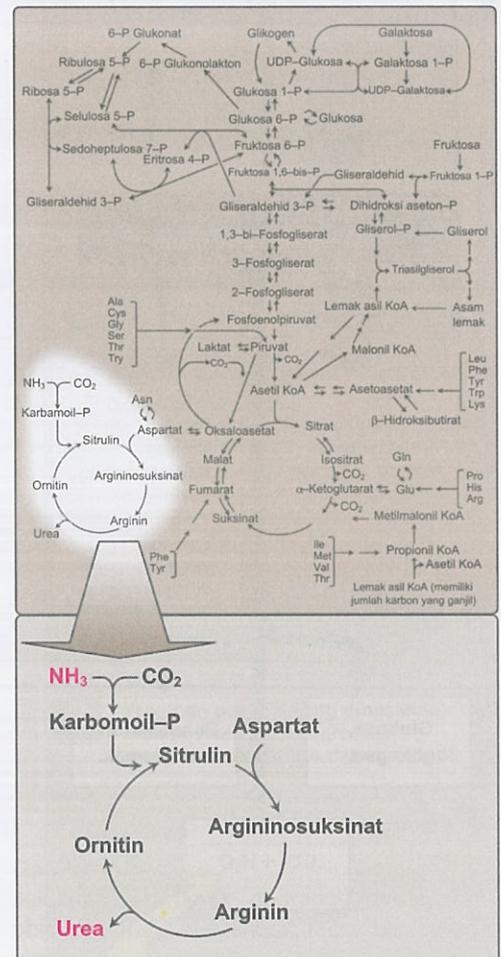
## Asam Amino: Pembuangan Nitrogen

# 19

### I. TINJAUAN UMUM

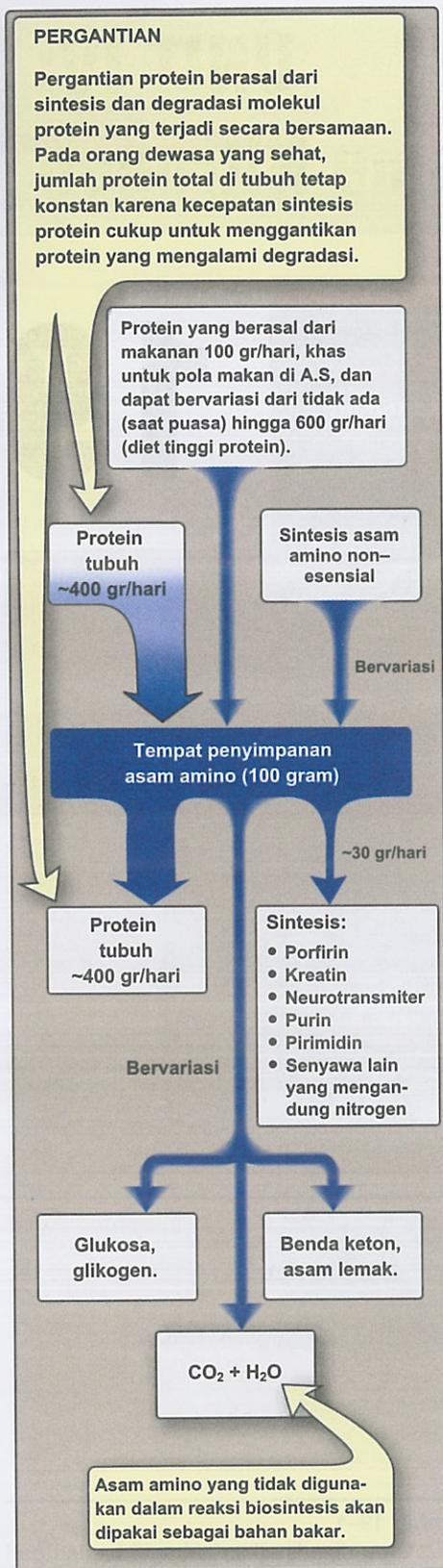
Tidak seperti lemak dan karbohidrat, asam amino tidak disimpan di dalam tubuh, yang berarti tidak ada protein yang berfungsi khusus untuk mempertahankan suplai asam amino untuk digunakan di masa mendatang. Karena itu, asam amino harus diperoleh dari makanan, disintesis secara *de novo*, atau dihasilkan dari degradasi protein yang normal. Setiap asam amino yang melebihi kebutuhan biosintesis sel akan didegradasi dengan cepat.

Fase katabolisme *pertama* melibatkan pembuangan gugus  $\alpha$ -amino (biasanya melalui transaminasi dan diikuti dengan deaminasi oksidatif) sehingga membentuk amonia dan asam  $\alpha$ -keto yang sesuai—yakni “kerangka karbon” asam amino. Bagian amonia yang bebas akan diekskresi ke dalam urine, tetapi sebagian besar digunakan untuk sintesis urea (Gambar 19-1), yang secara kuantitatif merupakan jalur terpenting untuk membuang nitrogen dari dalam tubuh. Pada fase *kedua* katabolisme asam amino, seperti yang dijelaskan di Bab 20, rangka karbon asam  $\alpha$ -keto akan diubah menjadi zat antara di jalur metabolisme bersama yang menghasilkan energi. Senyawa ini dapat dimetabolisme menjadi  $\text{CO}_2$  dan air, glukosa, asam lemak, atau benda keton melalui jalur metabolisme sentral seperti yang dijelaskan di Bab 8 sampai 13, dan 16.



Gambar 19-1

Siklus urea diperlihatkan sebagai bagian dari reaksi metabolisme energi yang penting. (Lihat Gambar 8-2, untuk gambaran jalur metabolisme yang lebih rinci).



**Gambar 19-2** Sumber dan nasib akhir asam amino.

## II. KESELURUHAN METABOLISME NITROGEN

Katabolisme asam amino merupakan bagian dari proses metabolisme nitrogen yang lebih besar di dalam tubuh. Nitrogen masuk ke dalam tubuh melalui berbagai senyawa yang terdapat di dalam makanan, tetapi kandungan asam amino yang terpenting terdapat pada protein yang berasal dari makanan. Nitrogen meninggalkan tubuh dalam bentuk urea, amonia, dan produk turunan metabolisme asam amino lainnya. Peranan protein tubuh dalam proses perubahan ini melibatkan dua konsep yang penting: *pool (simpanan) asam amino* dan *pergantian (turnover) protein*.

### A. Simpanan asam amino

Asam amino bebas terdapat di seluruh tubuh seperti di dalam sel, darah dan cairan ekstrasel. Untuk tujuan diskusi ini, semua asam amino dapat disatukan menjadi satu kelompok ketika asam amino tersebut digolongkan ke dalam satu kesatuan tunggal yang dinamakan simpanan asam amino (*amino acid pool*). Simpanan ini dipasok dari tiga sumber yaitu: 1) asam amino yang disediakan lewat proses penguraian protein endogen (tubuh) yang sebagian besar akan digunakan kembali; 2) asam amino yang berasal dari protein eksogen (dari makanan); dan 3) asam amino nonesensial yang disintesis dari senyawa antara metabolisme yang sederhana (Gambar 19-2).

Sebaliknya simpanan asam amino akan mengalami deplesi lewat tiga jalur: 1) sintesis protein tubuh; 2) konsumsi asam amino sebagai prekursor molekul kecil esensial yang mengandung nitrogen; dan 3) konversi asam amino menjadi glukosa, glikogen, asam lemak dan benda keton atau oksidasi asam amino menjadi  $CO_2 + H_2O$  (lihat Gambar 19.2). Meskipun ukurannya sangat kecil (hanya terdiri dari sekitar 90-100 gram asam amino) bila dibandingkan dengan jumlah protein tubuh (sekitar 12 kg pada seorang pria dengan berat badan 70 kg), namun secara konseptual simpanan asam amino merupakan pusat metabolisme nitrogen seluruh tubuh.

Pada orang yang sehat dengan gizi yang baik akan terdapat simpanan asam amino dengan asupan yang seimbang dengan keluarannya. Dengan kata lain, jumlah asam amino yang terdapat dalam simpanan tersebut selalu konstan. Simpanan asam amino dikatakan berada dalam kondisi stabil dan orangnya disebut dalam keseimbangan nitrogen.

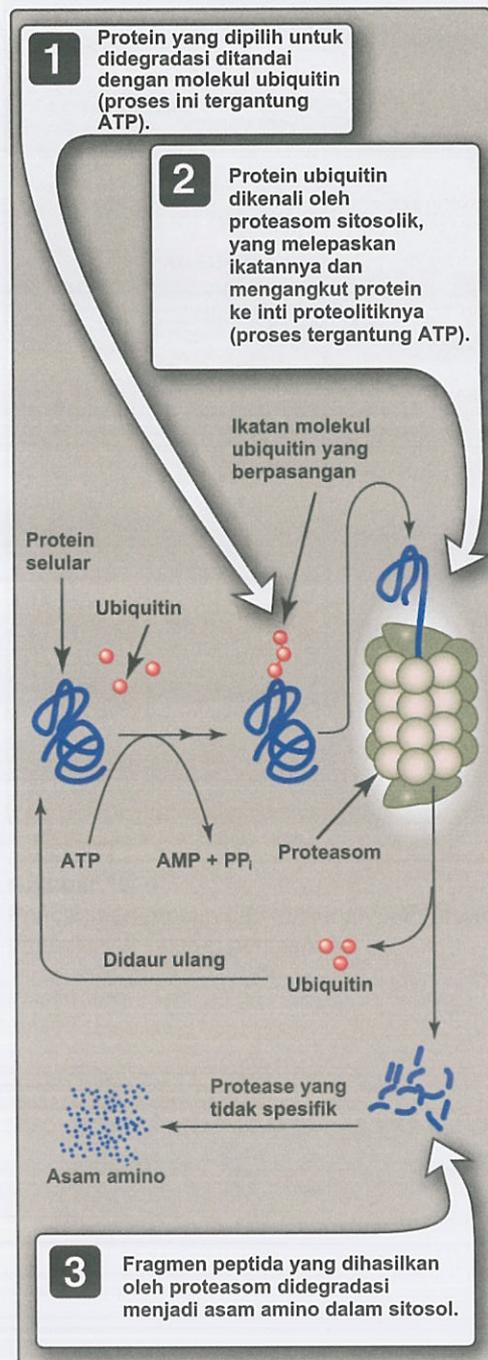
## B. Pergantian Protein

Sebagian besar protein di dalam tubuh secara konstan akan disintesis dan kemudian didegradasi, sehingga memungkinkan pembuangan protein yang abnormal atau tidak diperlukan. Bagi banyak protein terdapat pengaturan sintesis yang menentukan kadar protein dalam sel dengan proses penguraian protein yang memainkan sedikit peranan. Bagi protein lain, laju sintesisnya tetap, yakni secara relatif konstan dan kadar protein di dalam sel dikendalikan oleh degradasi yang selektif.

**1. Laju pergantian:** Pada orang dewasa yang sehat, jumlah protein total di dalam tubuh tetap konstan, karena laju sintesis protein cukup untuk menggantikan protein yang didegradasi. Proses ini, yang disebut dengan **pergantian protein**, menyebabkan hidrolisis dan sintesis ulang 300 sampai 400 gr protein tubuh setiap harinya. Kecepatan pergantian protein sangat bervariasi untuk setiap protein. Protein dengan masa hidup yang singkat (misalnya, berbagai protein pengatur dan protein yang salah terlipat) dengan cepat akan didegradasi, sehingga waktu paruhnya hanya beberapa menit atau jam. Protein dengan masa hidup yang lama, memiliki waktu paruh hingga beberapa hari sampai minggu, merupakan kebanyakan protein yang terdapat di dalam sel. Protein struktural, seperti kolagen, secara metabolik bersifat stabil, dan memiliki waktu paruh beberapa bulan sampai tahun.

**2. Degradasi protein:** Terdapat dua sistem enzim utama yang berperan dalam degradasi protein yang rusak atau tidak diperlukan: **mekanisme proteasom-ubiquitin** yang bergantung-ATP di sitosol, dan enzim degradatif di **lisosom** yang tidak bergantung-ATP. Proteasom secara selektif menguraikan protein yang rusak atau berumur pendek. Lisosom menggunakan enzim hidrolase asam untuk melaksanakan penguraian nonselektif protein intrasel (“autofagi”) dan protein ekstrasel (“heterofagi”) seperti protein plasma yang diambil ke dalam sel melalui proses endositosis.

**a. Jalur proteolitik proteasom-ubiquitin:** Protein yang ditujukan untuk didegradasi oleh mekanisme proteasom-ubiquitin pertama-tama terikat secara kovalen dengan ubiquitin (Ub),



**Gambar 19-3**

Jalur protein untuk degradasi proteasom-ubiquitin. AMP = adenosin monofosfat; PP<sub>i</sub> = pirofosfat.

yakni suatu protein non-enzimatik berukuran kecil dan berbentuk globular yang konservasinya sangat dijaga di antara berbagai spesies eukariot. Ubiquitinasi substrat yang menjadi target terjadi lewat pembentukan ikatan isopeptida gugus  $\alpha$ -karboksil C-terminal glisin dari Ub dengan gugus  $\epsilon$ -amino lisin pada substrat protein melalui proses tiga tahap yang dikatalisis oleh enzim dan tergantung-ATP. [Catatan: Enzim 1 (E1 atau enzim aktivasi) akan mengaktifkan Ub, yang kemudian ditransfer ke E2 (enzim konjugasi). E3 (suatu *ligase*) mengidentifikasi protein yang akan diurai dan berinteraksi dengan E2-Ub].

Penambahan secara berturut-turut empat molekul Ub atau lebih pada protein target akan menghasilkan rantai poli-ubiquitin. Protein yang diberi tanda dengan ubiquitin kemudian dikenali oleh molekul proteolitik yang besar, berbentuk seperti tong, kompleks proteolitik yang disebut dengan **proteasom**, yang berfungsi seperti pembuangan sampah (Gambar 19-3). Proteasom memotong protein target menjadi kepingan, yang selanjutnya didegradasi menjadi asam amino oleh sitosolik **protease**, yang akan memasuki simpanan asam amino. [Catatan: Ubiquitin mengalami siklus ulang]. Hal yang penting untuk diperhatikan adalah bahwa degradasi protein yang selektif melalui kompleks proteasom ubiquitin (tidak seperti hidrolisis sederhana oleh enzim proteolitik) membutuhkan ATP, yang berarti bergantung pada energi.

- b. Sinyal kimiawi untuk degradasi protein:** Karena protein memiliki waktu paruh yang berbeda-beda, sangatlah jelas bahwa degradasi protein tidak dapat dilakukan secara acak, tetapi lebih dipengaruhi oleh beberapa aspek struktur protein. Misalnya, beberapa protein yang secara kimiawi berubah akibat oksidasi atau ditandai dengan ubiquitin adalah protein yang akan terlebih dahulu didegradasi. Waktu paruh protein dipengaruhi oleh sifat alamiah residu N-terminal. Misalnya, protein yang memiliki serin sebagai asam amino N-terminal, memiliki masa hidup yang panjang, dengan waktu paruh lebih dari dua puluh jam. Sebaliknya, protein yang memiliki aspartat sebagai asam amino N-terminal, hanya memiliki waktu paruh sekitar tiga menit. Selanjutnya, protein yang kaya dengan rangkaian yang

mengandung prolin, glutamat, serin, dan treonin (disebut dengan **rangkaian PEST** setelah satu huruf yang menggambarkan asam amino ini) secara cepat akan didegradasi, sehingga memiliki waktu paruh intraselular yang pendek.

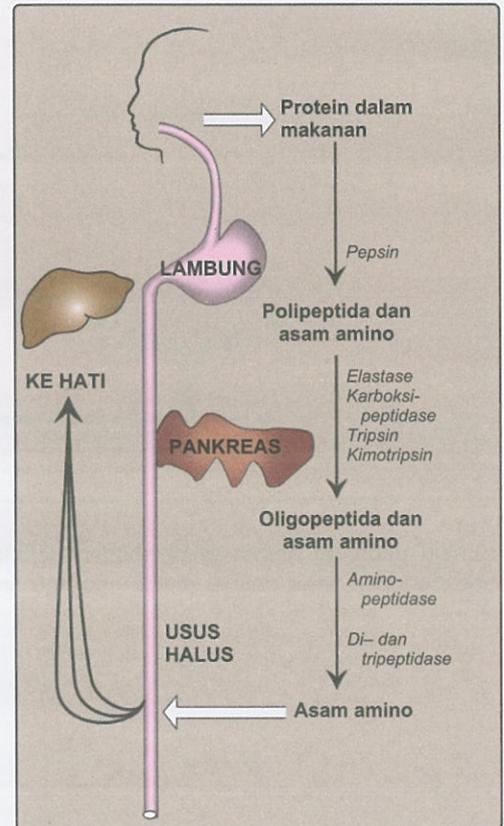
### III. PENCERNAAN PROTEIN MAKANAN

Sebagian besar nitrogen dalam makanan dikonsumsi dalam bentuk protein, biasanya berjumlah dari **70–100 gr/hari** pada makanan orang Amerika (lihat Gambar 19–2). Protein biasanya terlalu besar untuk diabsorpsi di usus halus. [Catatan: Contoh pengecualian untuk hal ini adalah pada neonatus yang dapat mengambil antibodi ibu di dalam air susu ibu.] Karena itu, protein harus dihidrolisis untuk menghasilkan di- dan tripeptidase demikian juga kandungan asam amino yang dapat diserap. Enzim proteolitik yang berperan dalam mendegradasi protein dihasilkan oleh tiga organ yang berbeda: lambung, pankreas, dan usus halus (Gambar 19–4).

#### A. Pencernaan protein oleh sekresi lambung

Pencernaan protein dimulai di **lambung**, yang mensekresi getah lambung—larutan unik yang mengandung asam hidroklorat dan proenzim, pepsinogen:

- 1. Asam hidroklorat:** Asam lambung terlalu cair (**pH-nya 2 sampai 3**) untuk menghidrolisis protein. Fungsi asam, selain untuk membunuh beberapa bakteri dan mendenaturasi protein, juga membuat bakteri menjadi lebih rentan terhadap hidrolisis berikutnya oleh *protease*.
- 2. Pepsin:** Asam *endopeptidase* yang stabil ini disekresi oleh sel serosa lambung dalam bentuk zimogen yang tidak aktif (atau proenzim), **pepsinogen**. Secara umum, zimogen mengandung asam amino tambahan di dalam rangkaiannya, yang mencegah katalisasi zat ini secara aktif. [Catatan: Pembuangan asam amino ini memungkinkan pelipatan yang sesuai yang diperlukan untuk enzim yang aktif]. Pepsinogen diaktifkan menjadi *pepsin*, baik oleh HCl, atau secara autokatalitik oleh molekul *pepsin* lain yang sebelumnya telah diaktifasi. *Pepsin* akan melepaskan peptida dan beberapa asam amino bebas dari protein makanan.



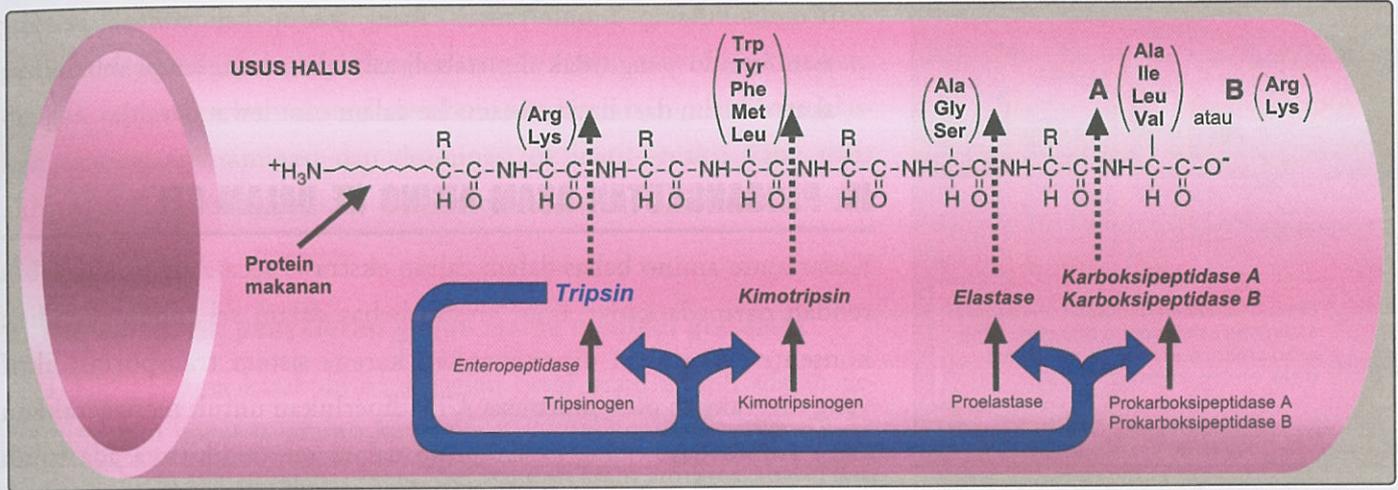
Gambar 19–4

Pencernaan protein dari makanan oleh enzim proteolitik di saluran pencernaan.

## B. Pencernaan protein oleh enzim pankreas

Ketika memasuki usus halus, polipeptida besar yang dihasilkan di lambung melalui kerja *pepsin* selanjutnya akan dipecah menjadi oligopeptida dan asam amino oleh sekelompok *protease* pankreas yang meliputi *endopeptidase* (pemecahan di sebelah dalam) maupun *eksopeptidase* (pemotongan pada ujung). [Catatan: Bikarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ) yang juga disekresikan oleh pankreas akan menaikkan nilai pH].

1. **Spesifisitas:** Setiap enzim ini memiliki spesifisitas yang berbeda untuk gugus R asam amino yang berdekatan dengan ikatan peptida yang rentan (Gambar 19-5). Misalnya, *trypsin* hanya terurai jika gugus karbonil ikatan peptida didapatkan dari arginin dan lisin. Enzim ini, seperti *pepsin* yang telah dijelaskan di atas, disintesis dan disekresi sebagai zimogen yang tidak aktif.
2. **Pelepasan zimogen:** Pelepasan dan aktivasi zimogen pankreas diperantarai oleh sekresi *kolesistokinin* dan *sekretin*, dua hormon polipeptida saluran cerna (lihat Bab 15).
3. **Pengaktifan zimogen:** *Enteropeptidase* (yang sebelumnya disebut *enterokinase*)—enzim yang disintesis dan ditemukan di membran *brush border* permukaan lumen sel mukosa usus halus—mengubah zimogen tripsinogen pankreas menjadi *trypsin* dengan cara membuang heksapeptida dari ujung-N tripsinogen. *Trypsin* selanjutnya mengubah molekul tripsinogen lainnya menjadi *trypsin* dengan memecah ikatan peptida yang spesifik di zimogen dalam jumlah terbatas. *Enteropeptidase* kemudian melepaskan kaskade aktivitas proteolitik, karena *trypsin* merupakan aktivator yang paling umum dari semua zimogen pankreas (lihat Gambar 19-5).
4. **Kelainan pencernaan protein:** Pada orang dengan defisiensi sekresi pankreas (misalnya, akibat **pankreatitis kronik**, **kistik fibrosis**, atau **pengangkatan pankreas melalui pembedahan**), pencernaan dan absorpsi lemak dan proteinnya tidak sempurna. Hal ini menyebabkan ditemukannya lemak yang abnormal (disebut dengan **steatorrhea**, lihat Bab 15) dan protein yang tidak tercerna di dalam feses.



**Gambar 19-5**

Pemecahan protein makanan dalam usus halus oleh *protease* dari pankreas. Ikatan peptida yang rentan terhadap hidrolisis diperlihatkan untuk setiap lima *protease* pankreas utama. [Catatan: Ikatan pertama dari tiga ikatan adalah serin *endopeptidase*, sedangkan dua ikatan terakhir adalah *eksopeptidase*].

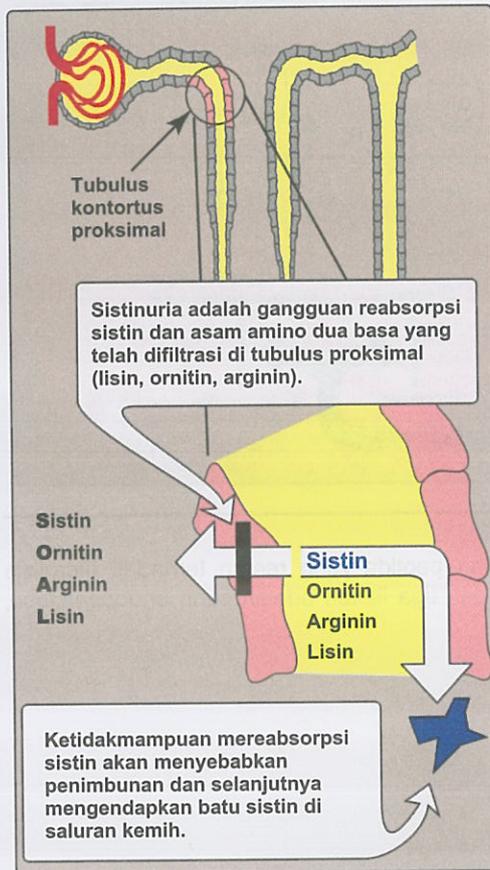
Penyakit celiac (celiac sprue) merupakan penyakit malabsorpsi akibat kerusakan yang diperantarai oleh sistem imun pada usus halus sebagai respons terhadap konsumsi gluten (atau gliadin yang dihasilkan dari gluten)—suatu protein yang ditemukan dalam gandum, barley dan rye.

### C. Pencernaan oligopeptida oleh enzim di usus halus

Permukaan lumen usus halus mengandung *aminopeptidase*—yakni *eksopeptidase* yang berulang kali memecah residu ujung-N dari oligopeptida untuk menghasilkan asam amino bebas dan peptida yang lebih kecil.

### D. Absorpsi asam amino dan peptida berukuran kecil

Asam amino bebas akan diambil oleh enterosit melalui sistem transportasi sekunder yang berkaitan dengan natrium dari membran apikal. Namun demikian, di- dan tripeptida akan diambil lewat sistem transportasi yang berkaitan dengan proton. Peptida tersebut kemudian dihidrolisis dalam sitosol menjadi asam amino yang dilepaskan ke dalam sistem portal melalui proses difusi yang difasilitasi. Jadi, hanya asam amino bebas yang ditemukan dalam vena portal sesudah makan makanan yang mengandung protein. Asam amino ini dapat dimetabolisasi dalam hati atau dilepas ke dalam sirkulasi umum.



Gambar 19-6

Defek genetik yang terlihat pada sistinuria. [Catatan: Sistinuria berbeda dengan sistinosis dan merupakan defek yang langka pada transportasi sistin keluar dari lisosom sehingga terbentuk kristal sistin di dalam lisosom serta kerusakan jaringan].

[Catatan: Asam amino rantai-cabang merupakan contoh penting asam amino yang tidak dimetabolisasi dalam hati, tetapi sebaliknya akan dikirim dari hati terutama ke dalam otot lewat darah].

#### IV. PENGANGKUTAN ASAM AMINO KE DALAM SEL

Kadar asam amino bebas dalam cairan ekstrasel secara signifikan lebih rendah daripada kadar asam amino bebas dalam sel tubuh. Gradien konsentrasi ini akan dipertahankan karena sistem transportasi aktif yang digerakkan oleh hidrolisis ATP diperlukan untuk menggerakkan asam amino dari ruang ekstrasel ke dalam sel. Sedikitnya ada tujuh sistem transportasi yang berbeda dengan overlapping spesifisitas bagi berbagai asam amino yang berbeda.

Karena usus halus dan tubulus proksimal ginjal memiliki sistem transportasi yang sama bagi pengambilan asam amino, maka defek pada salah satu sistem ini akan mengakibatkan ketidak-mampuan dalam mengabsorpsi asam amino ke dalam usus dan ke dalam tubulus ginjal. Sebagai contoh, salah satu sistem bertanggung jawab atas proses pengambilan sistin dan sejumlah asam amino dua basa (dibasic) yaitu ornitin, arginin serta lisin (yang digambarkan dengan singkatan "COAL (*cystine, ornithine, arginine dan lysine*)").

Pada kelainan bawaan sistinuria, terdapat defek pada sistem pembawa ini, dan keempat asam amino tersebut akan terlihat di dalam urine (Gambar 19-6). Frekuensi terjadinya sistinuria adalah 1 dari 7000 orang, yang membuat gangguan ini menjadi penyakit keturunan yang paling sering dan kelainan genetik pada transpor asam amino yang paling sering. Secara klinis, penyakit ini terlihat melalui adanya pengendapan sistin untuk membentuk batu ginjal (kalkuli), yang dapat menyumbat saluran kemih. Hidrasi oral merupakan bagian yang penting pada pengobatan penyakit ini. [Catatan: Defek pada transportasi triptofan dapat mengakibatkan penyakit Hartnup dan gejala neurologik serta dermatologik yang mirip penyakit pellagra (*lihat Bab 28*)].

#### V. PEMBUANGAN NITROGEN DARI ASAM AMINO

Adanya gugus  $\alpha$ -amino membuat asam amino tetap aman terlindungi dari pemecahan oksidatif. Pembuangan gugus  $\alpha$ -amino penting untuk menghasilkan energi dari setiap asam amino sehingga merupakan tahapan

yang wajib dalam katabolisme semua asam amino. Begitu dibuang, nitrogen ini dapat digabungkan dengan senyawa lain atau diekskresikan, dengan rangka karbon akan dimetabolisme. Bagian ini akan menjelaskan tentang transaminasi dan deaminasi oksidatif—reaksi yang pada akhirnya akan menghasilkan amonia dan aspartat, yaitu dua sumber nitrogen urea.

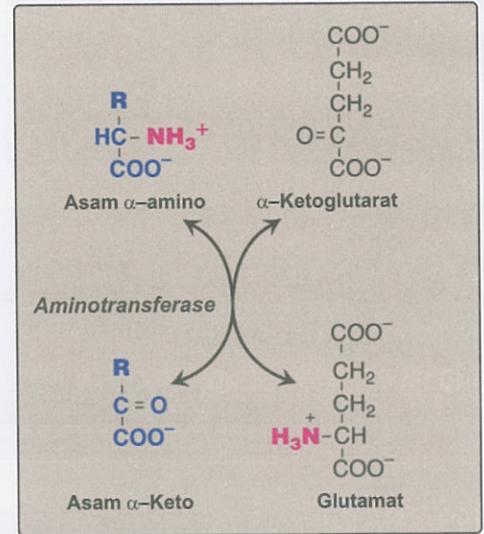
### A. Transaminasi: penyaluran gugus amino menjadi glutamat

Tahap pertama katabolisme sebagian besar asam amino adalah pemindahan gugus α-amino ke gugus α-ketoglutarat (Gambar 19-7). Produknya adalah asam α-keto (berasal dari asam amino asalnya) dan glutamat. α-Ketoglutarat berperan unik dalam metabolisme asam amino dengan menerima gugus amino dari asam amino lainnya sehingga menjadi glutamat. Glutamat yang dihasilkan melalui proses transaminasi dapat mengalami deaminasi oksidatif (*lihat bawah*), atau digunakan sebagai donor gugus amino pada sintesis asam amino non-esensial.

Pemindahan gugus amino dari satu rangka karbon ke rangka karbon lainnya ini dikatalisasi oleh kelompok enzim yang dikenal dengan **aminotransferase** (sebelumnya disebut dengan **transaminase**). Enzim ini ditemukan di dalam sitosol dan mitokondria sel di seluruh tubuh—terutama sel yang terdapat di hati, ginjal, usus, dan otot. Semua asam amino, dengan pengecualian lisin dan treonin, akan berperan dalam proses transaminasi di beberapa proses katabolismenya. [Catatan: Kedua asam amino ini akan kehilangan gugus α-amino melalui deaminasi (*lihat Bab 20*)].

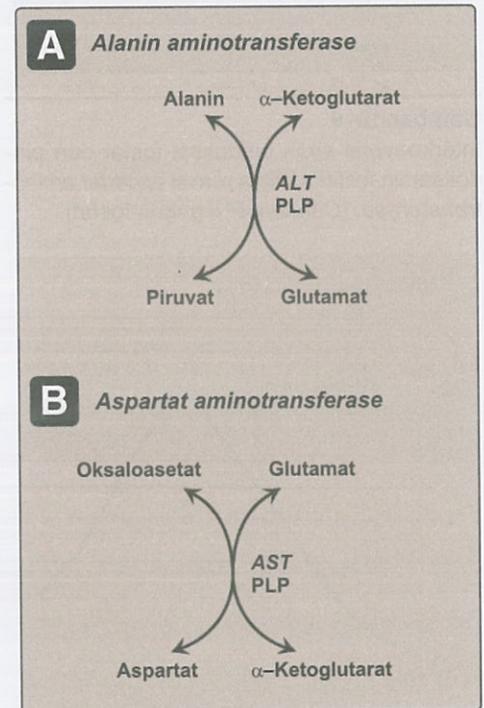
**1. Spesifisitas substrat aminotransferase:** Setiap *aminotransferase* bersifat spesifik untuk satu, atau sebagian besar, beberapa donor gugus amino. *Aminotransferase* dinamakan setelah donor gugus amino yang spesifik, karena akseptor gugus amino hampir selalu merupakan α-ketoglutarat. Dua reaksi *aminotransferase* terpenting dikatalisasi oleh *alanin aminotransferase (ALT)* dan *aspartat aminotransferase (AST)* (Gambar 19-8).

**a. Alanin aminotransferase (ALT),** yang sebelumnya disebut dengan *glutamat piruvat transaminase (GPT)*, ditemukan di banyak jaringan. Enzim ini mengatalisasi pemindahan gugus amino alanin ke α-ketoglutarat, sehingga menimbulkan pembentukan piruvat dan glutamat. Reaksi ini bersifat reversibel.



**Gambar 19-7**

Reaksi *aminotransferase* menggunakan α-ketoglutarat sebagai akseptor gugus amino.



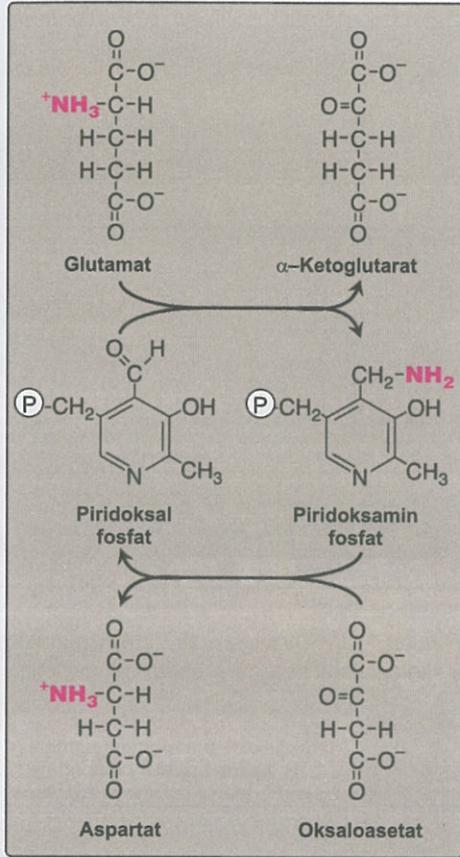
**Gambar 19-8**

Reaksi yang dikatalisasi selama katabolisme asam amino.

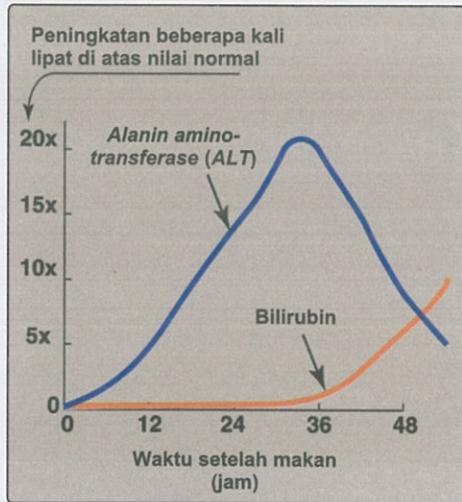
**A.** Alanin aminotransferase (ALT).

**B.** Aspartat aminotransferase (AST).

PLP = piridoksal fosfat.



**Gambar 19-9**  
Interkonversi siklik piridoksal fosfat dan piridoksamin fosfat selama reaksi *aspartat aminotransferase*. [Catatan: P = gugus fosfat].



**Gambar 19-10**  
Pola serum *alanin aminotransferase* (ALT) dan bilirubin di dalam plasma, setelah keracunan dengan jamur beracun *Amanita phalloides*.

Namun, selama katabolisme asam amino, enzim ini (seperti pada sebagian besar *aminotransferase*) berfungsi mengarahkan sintesis glutamat. [Catatan: Glutamat bekerja sebagai “pengumpul” nitrogen dari sebagian besar asam amino].

**b. Aspartat aminotransferase (AST)**, yang sebelumnya disebut dengan *glutamat oksaloasetat transaminase (GOT)*, merupakan pengecualian terhadap aturan bahwa *aminotransaminase* menyalurkan gugus amino untuk membentuk glutamat. Selama katabolisme asam amino, *AST* akan memindahkan gugus amino dari glutamat ke oksaloasetat untuk membentuk aspartat, yang akan digunakan sebagai sumber nitrogen dalam siklus urea. Seperti transaminasi yang lain, reaksi *AST* reversibel.

**2. Mekanisme kerja aminotransferase:** Semua *aminotransferase* memerlukan koenzim **piridoksin fosfat** (turunan vitamin B<sub>6</sub>, lihat Bab 28), yang secara kovalen berikatan dengan gugus ε-amino dari residu lisin spesifik di tempat-aktif enzim. *Aminotransferase* bekerja dengan memindahkan gugus amino dari asam amino ke bagian piridoksin koenzim untuk menghasilkan **piridoksamin fosfat**. Piridoksamin akan membentuk koenzim yang kemudian akan bereaksi dengan asam α-keto untuk membentuk asam amino, dan pada saat yang bersamaan menghasilkan bentuk aldehyd asal dari koenzim. Gambar 19-9 menunjukkan kedua komponen reaksi ini untuk reaksi yang dikatalisasi oleh *aspartat aminotransferase (AST)*.

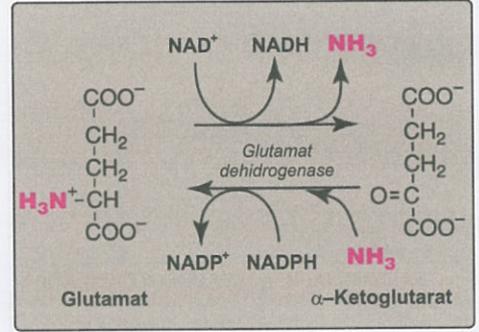
**3. Keseimbangan reaksi transaminasi:** Untuk sebagian besar reaksi transaminasi, keseimbangannya hampir selalu konstan, sehingga memungkinkan reaksi untuk berfungsi dalam degradasi asam amino melalui pembuangan gugus α-amino (misalnya, setelah mengonsumsi makanan yang kaya protein), dan biosintesis melalui penambahan gugus amino ke kerangka karbon dari asam α-keto (misalnya, bila suplai asam amino dari makanan tidak adekuat untuk memenuhi kebutuhan sintesis sel.)

**4. Nilai diagnostik aminotransferase plasma:** *Aminotransferase* normalnya adalah enzim intraselular, yang ditemukan dalam jumlah yang rendah di dalam plasma, yang menggambarkan pelepasan kandungan sel selama pergantian sel yang normal. Adanya kadar

*aminotransferase* plasma yang meningkat menandakan kerusakan pada sel yang kaya dengan enzim ini. Misalnya, trauma fisik atau proses penyakit dapat menyebabkan sel menjadi lisis, sehingga menimbulkan pelepasan enzim intraselular ke dalam darah. Dua *aminotransferase*—AST dan ALT—mempunyai nilai diagnostik tertentu bila ditemukan di dalam plasma.

**a. Penyakit hati:** *AST* dan *ALT* plasma akan meningkat pada hampir semua penyakit hati, tetapi terutama meningkat pada keadaan yang menyebabkan nekrosis sel yang sangat luas, seperti hepatitis virus yang berat, kerusakan toksik, dan kolaps sirkulasi yang memanjang/lama. *ALT* lebih spesifik untuk penyakit hati daripada *AST*, tetapi *AST* lebih sensitif karena hati mengandung sejumlah besar *AST*. Pemeriksaan enzim serial seringkali bermanfaat dalam menentukan perkembangan kerusakan hati. Gambar 19-10 menunjukkan pelepasan *ALT* yang dini ke dalam serum setelah asupan toksin hati. [Catatan: Peningkatan bilirubin serum akibat kerusakan hepatoselular yang menurunkan konjugasi hepatic dan ekskresi bilirubin (lihat Bab 21)].

**b. Penyakit nonhepatik:** *Aminotransferase* mungkin meningkat pada penyakit nonhepatik, seperti infark miokard dan gangguan otot. Namun, gangguan ini biasanya dapat dibedakan secara klinis dari penyakit hati.



**Gambar 19-11**

Deaminasi oksidatif oleh *glutamat dehidrogenase*. [Catatan: Enzim tersebut tidak lazim dalam hal menggunakan NAD<sup>+</sup> (nikotinamid adenin dinukleotida) dan NADPH (nikotinamid adenin dinukleotida fosfat)].

## B. Glutamat dehidrogenase: deaminasi oksidatif asam amino

Berlawanan dengan reaksi transaminasi yang memindahkan gugus amino, deaminasi oksidatif oleh *glutamat dehidrogenase* menyebabkan pelepasan gugus amino sebagai amonia bebas (NH<sub>3</sub>) (Gambar 19-11). Reaksi ini terutama terjadi di hati dan ginjal. Reaksi ini menyediakan asam α-keto yang dapat masuk ke dalam jalur utama metabolisme energi dan amonia yang merupakan sumber nitrogen dalam sintesis urea hepatic. [Catatan: Amonia terutama terdapat sebagai amonium (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) dalam larutan aqueous meskipun dalam bentuk yang tidak terionisasi (NH<sub>3</sub>) untuk melintasi membran sel].

**1. Glutamat dehidrogenase:** Seperti telah dijelaskan di atas, gugus amino pada sebagian besar asam amino pada akhirnya akan disalurkan ke glutamat, yang berarti transaminasi dengan

ponen urine yang mengandung nitrogen. Satu nitrogen dari molekul urea disuplai oleh  $\text{NH}_3$  bebas, dan nitrogen lainnya disuplai oleh aspartat. [Catatan: Glutamat adalah prekursor antara dari kedua amonia (melalui deaminasi oksidatif oleh *glutamat dehidrogenase*) dan nitrogen aspartat (melalui transaminasi oksaloasetat oleh *aspartat amino-transferase/AST*).] Karbon dan oksigen pada urea berasal dari  $\text{CO}_2$  (sebagai  $\text{HCO}_3^-$ ). Urea dihasilkan oleh **hati**, dan kemudian diangkut di dalam darah ke ginjal untuk disekresi di dalam urine.

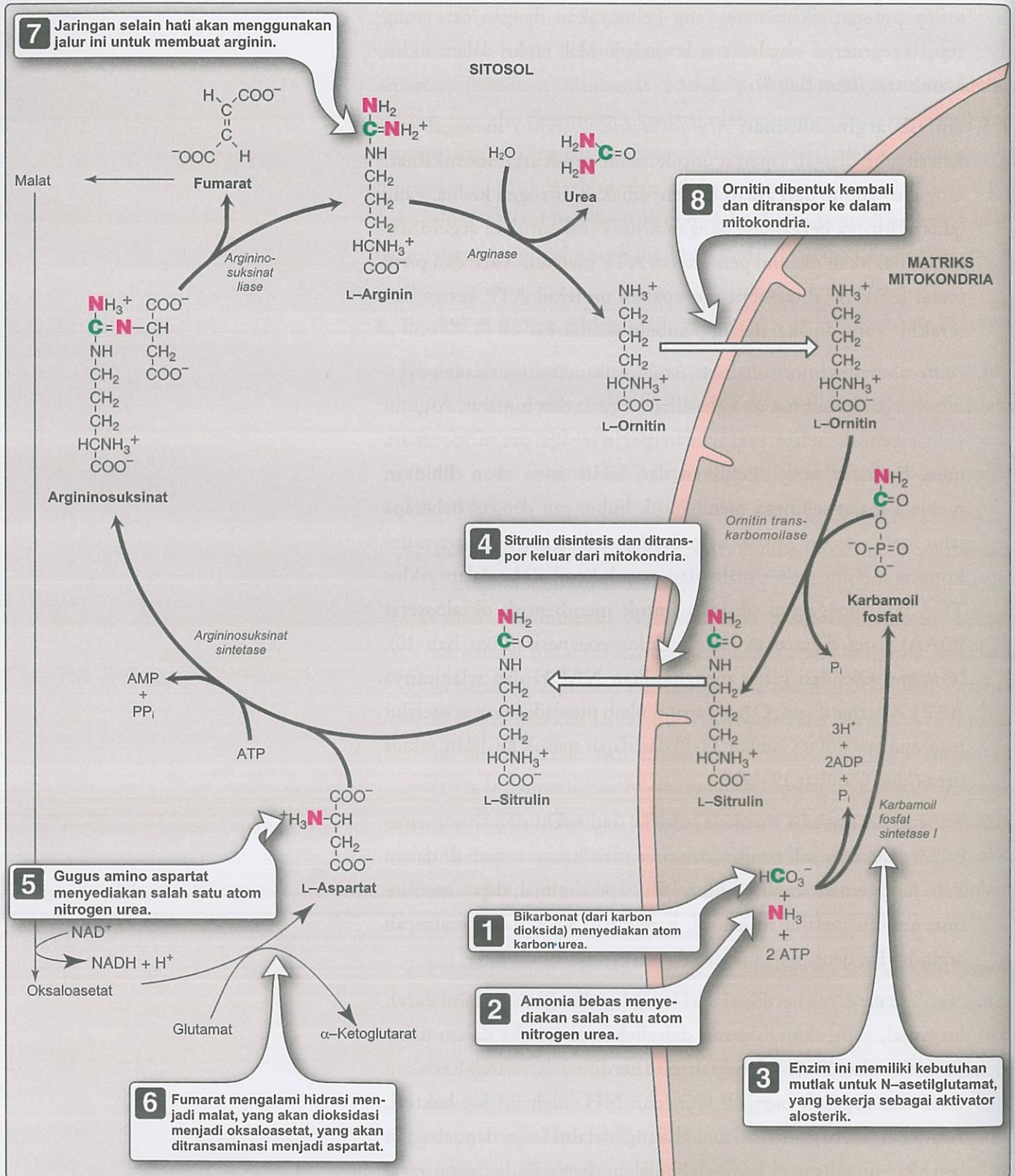
### A. Reaksi di dalam siklus

Dua reaksi pertama terpenting pada sintesis urea terjadi di matriks mitokondria, sedangkan sisa enzim di dalam siklus terletak di dalam sitosol (Gambar 19-14). [Catatan: Glukoneogenesis (*lihat Bab 10*) dan sintesis heme (*lihat Bab 21*) juga terlibat dalam matriks mitokondria dan sitosol.

1. **Pembentukan karbamoil fosfat:** Pembentukan karbamoil fosfat oleh *karbamoil fosfat sintetase I (CPS I)* dilakukan melalui pemecahan dua molekul ATP. Amonia yang digabungkan dengan karbamoil fosfat terutama disediakan melalui deaminasi oksidatif glutamat oleh *glutamat dehidrogenase* mitokondria (*lihat Gambar 19-11*). Pada akhirnya, atom nitrogen yang berasal dari amonia ini menjadi salah satu nitrogen urea. *Karbamoil fosfat sintetase I (CPS I)* memerlukan N-asetilglutamat sebagai aktivator alosterik positif (*lihat Gambar 19-14*). [Catatan: *Karbamoil fosfat sintetase II* berpartisipasi dalam biosintesis pirimidin (*lihat Bab 22*). Reaksi ini tidak memerlukan N-asetilglutamat, dan terjadi di dalam sitosol.]
2. **Pembentukan sitrulin:** Bagian karbamoil dari senyawa karbamoil fosfat akan ditransfer ke ornitin oleh enzim *ornitin transkarbamoilase (OTC)* ketika fosfat energi-tinggi dilepas sebagai fosfat anorganik. Produk reaksinya, yaitu sitrulin, dibawa ke dalam sitosol. [Catatan: Ornitin dan sitrulin merupakan asam amino basa yang turut serta dalam siklus urea dengan bergerak melintasi membran internal mitokondria lewat kotransporter. Senyawa ini tidak disatukan ke dalam protein sel karena tidak ada kodon untuk asam amino ini (*lihat Bab 31*). Ornitin dihasilkan kembali pada

setiap putaran siklus urea yang kebanyakan dengan cara yang seperti regenerasi oksaloasetat lewat sejumlah reaksi dalam siklus asam sitrat (*lihat* Bab 9).

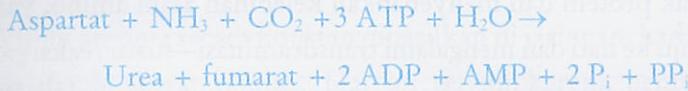
3. **Sintesis arginosuksinat:** *Arginosuksinat sintetasi* menggabungkan sitrulin dengan aspartat untuk membentuk argininosuksinat. Gugus  $\alpha$ -amino dari aspartat menyediakan nitrogen kedua, yang pada akhirnya bergabung dengan urea. Pembentukan arginosuksinat dilakukan melalui pemecahan ATP menjadi AMP dan pirofosfat (PP<sub>i</sub>). ATP tersebut merupakan molekul ATP ketiga dan terakhir yang dipakai dalam pembentukan urea.
4. **Pemecahan argininosuksinat:** Arginosuksinat dipecah oleh *arginosuksinat liase* untuk menghasilkan arginin dan fumarat. Arginin yang dibentuk melalui reaksi ini berperan sebagai prekursor antara urea. Fumarat yang dihasilkan dari siklus urea akan dihidrasi menjadi malat sehingga membentuk hubungan dengan beberapa jalur metabolisme. Misalnya, malat dapat diangkut ke dalam mitokondria melalui *shuttle* malat dan masuk kembali ke dalam siklus TCA dan mengalami oksidasi untuk membentuk oksaloasetat (OAA) yang digunakan untuk glukoneogenesis (*lihat* Bab 10). [*Catatan:* Oksidasi malat menghasilkan NADH dan selanjutnya ATP]. Alternatif lain, OAA dapat diubah menjadi aspartat melalui transaminasi (*lihat* Gambar 19-8) dan dapat masuk ke dalam siklus urea (*lihat* Gambar 19-14).
5. **Pemecahan arginin menjadi ornitin dan urea:** *Arginase* memecah arginin menjadi ornitin dan urea, dan hanya terjadi di dalam hati. Jadi, sementara di jaringan lain, seperti ginjal, dapat mensintesis arginin melalui reaksi ini, hanya hati yang dapat memecah arginin, dan dengan demikian, akan mensintesis urea.
6. **Nasib urea:** Urea berdifusi dari hati, dan diangkut melalui darah ke ginjal, yang akan difiltrasi dan diekskresikan ke dalam urine (*lihat* Gambar 19-19). Sebagian urea berdifusi dari darah ke dalam usus, dan dipecah menjadi CO<sub>2</sub> dan NH<sub>3</sub> oleh *urease* bakteri. Amonia ini sebagian akan menghilang melalui feses, dan sebagian lagi akan direabsorpsi kembali ke dalam darah. Pada pasien gagal ginjal, kadar urea di dalam plasma meningkat, sehingga meningkatkan pemindahan urea yang lebih besar dari darah ke dalam



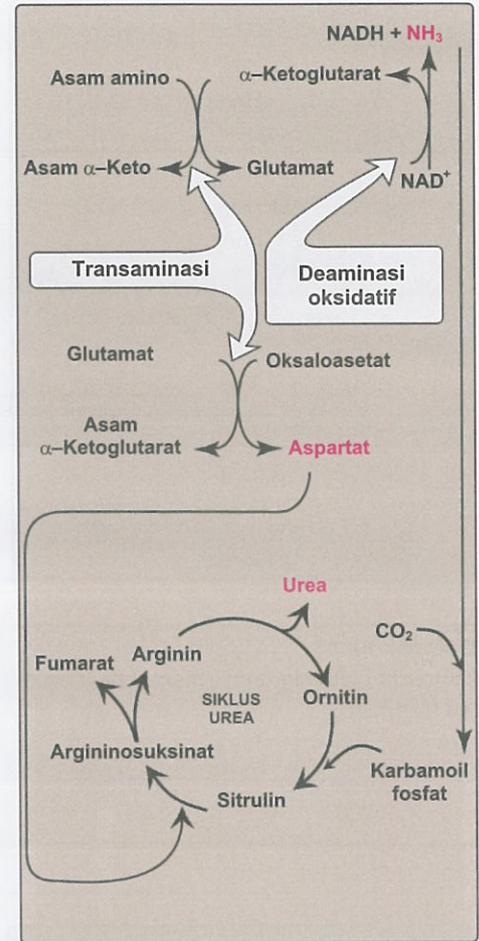
Gambar 19-14  
Reaksi siklus urea.

usus. Kerja *urease* usus pada urea ini secara klinis penting karena menjadi sumber amonia sehingga berperan dalam **hiperamonia** yang sering ditemukan pada pasien ini. Pemberian neomisin oral akan mengurangi bakteri usus yang berperan dalam pembentukan NH<sub>3</sub> ini.

**B. Keseluruhan Stoikiometri dalam siklus urea**



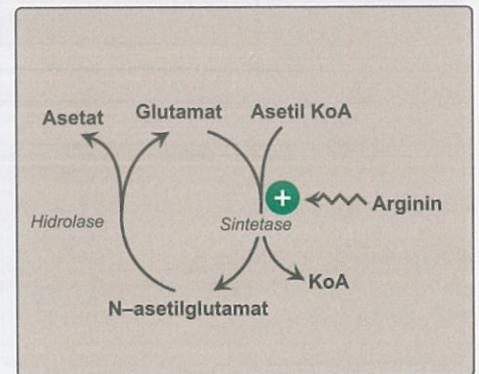
Karena ikatan fosfat energi-tinggi akan terpakai dalam sintesis setiap molekul urea, maka sintesis urea bersifat ireversibel dengan ΔG negatif yang besar (*lihat* Bab 6). Satu nitrogen dari molekul urea berasal dari NH<sub>3</sub> bebas, dan nitrogen lainnya berasal dari aspartat. Glutamat adalah prekursor antara bagi kedua amonia (melalui deaminasi oksidatif oleh *glutamat dehidrogenase*) dan nitrogen aspartat (melalui transaminasi oksaloasetat oleh *aspartat aminotransferase/AST*). Akibatnya, kedua atom nitrogen urea berasal dari glutamat, yang selanjutnya akan bergabung dengan nitrogen dari asam amino lainnya (Gambar 19-15).



**Gambar 19-15** Aliran nitrogen dari asam amino menjadi urea. Gugus amino untuk sintesis urea dikumpulkan dalam bentuk amonia dan aspartat. NAD(H) = nikotinamid adenin dinukleotida.

**C. Pengaturan siklus urea**

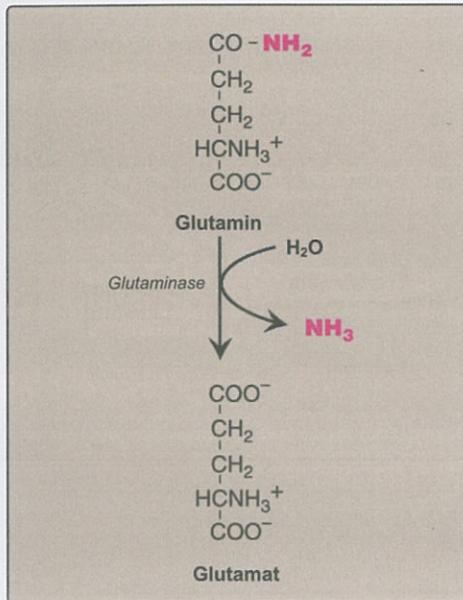
N-asetilglutamat (NAG) merupakan aktivator yang penting untuk *karbamoil fosfat sintetase I (CPS I)*—tahap yang membatasi laju siklus urea (*lihat* Gambar 19.14). N-asetilglutamat disintesis dari asetil KoA dan glutamat oleh *N-asetilglutamat sintase* (*lihat* Gambar 19-16), dalam reaksi dengan arginin sebagai aktivatornya. Siklus tersebut juga diatur oleh ketersediaan substrat (pengaturan jangka-pendek) dan induksi enzim (jangka-panjang).



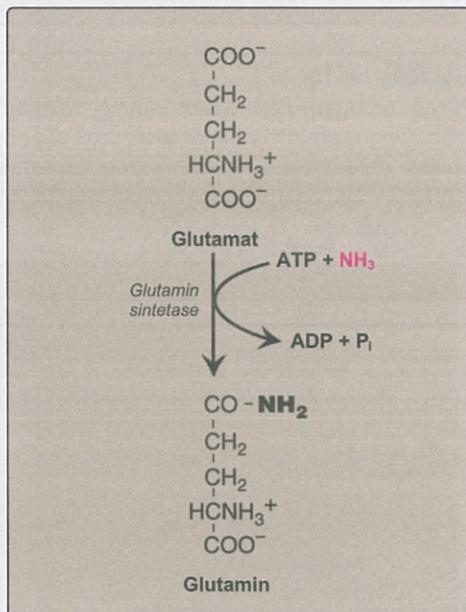
**Gambar 19-16** Pembentukan dan degradasi N-asetilglutamat, suatu aktivator alosterik *karbamoil fosfat sintetase I*. CoA = Koenzim A.

**VII. METABOLISME AMONIA**

Amonia dihasilkan oleh semua jaringan selama metabolisme berbagai senyawa, dan terutama dibuang melalui pembentukan urea di hati. Walaupun demikian, kadar amonia di dalam darah harus dipertahankan sangat rendah, karena konsentrasi yang meningkat sedikit saja (**hiperamonia**) bersifat toksik terhadap sistem saraf pusat (SSP). Karena itu, harus terdapat mekanisme metabolisme untuk membuang

**Gambar 19-17**

Hidrolisis glutamin untuk membentuk amonia ( $\text{NH}_3$ ).

**Gambar 19-18**

Sintesis glutamin.  
 ADP = adenosin difosfat;  
 $\text{P}_i$  = fosfat anorganik.

nitrogen dari jaringan perifer ke hati untuk kemudian dibuang sebagai urea, sementara pada waktu yang bersamaan, kadar amonia yang terdapat di sirkulasi harus tetap rendah.

### A. Sumber amonia

Asam amino secara kuantitatif merupakan sumber amonia yang terpenting, karena sebagian besar makanan orang Barat mengandung banyak protein dan menyebabkan kelebihan asam amino, yang akan menuju ke hati dan mengalami transdeaminasi—suatu reaksi gabungan *aminotransferase* dan *glutamat dehidrogenase*—yang menghasilkan amonia. [Catatan: Hati terutama akan melakukan katabolisis asam amino rantai-lurus]. Meskipun demikian, sejumlah amonia dapat juga diperoleh dari sumber lainnya.

- Dari glutamin:** Sumber glutamin plasma yang penting berasal dari katabolisme asam amino rantai-cabang di dalam otot skeletal. Glutamin ini akan diambil oleh sel usus, hati dan ginjal. Hati dan ginjal membentuk amonia dari glutamin melalui kerja *glutaminase* (Gambar 19-17) dan *glutamat dehidrogenase*. Sebagian besar amonia di ginjal ini akan diekskresikan ke dalam urine sebagai  $\text{NH}_4^+$ , yang merupakan suatu mekanisme penting untuk mempertahankan keseimbangan asam-basa di dalam tubuh melalui ekskresi proton. Di dalam hati akan terjadi detoksifikasi amonia menjadi ureum yang kemudian diekskresikan keluar. [Catatan:  $\alpha$ -Ketoglutarat yaitu produk kedua enzim *glutamat dehidrogenase* merupakan prekursor glukogenik dalam hati dan ginjal]. Amonia juga diperoleh dari hidrolisis glutamin oleh *glutaminase usus*. Sel mukosa usus dapat mengambil glutamin dari darah atau dari pencernaan protein makanan. [Catatan: Metabolisme glutamin usus juga menghasilkan alanin, yang digunakan oleh hati untuk proses glukoneogenesis, dan sitrulin yang digunakan oleh ginjal untuk sintesis arginin].
- Dari kerja bakteri di usus:** Amonia dibentuk dari urea melalui kerja *urease* bakteri di dalam lumen usus. Amonia ini diabsorpsi dari usus melalui jalur vena porta dan hampir sebagian besar dibuang oleh hati melalui perubahan menjadi urea.
- Dari amina:** Amina yang diperoleh dari makanan, dan monoamin yang berperan sebagai hormon atau neurotransmitter, akan me-

meningkatkan jumlah amonia melalui kerja *monoamin oksidase* (lihat Bab 21).

- Dari purin dan pirimidin:** Pada katabolisme purin dan pirimidin, gugus amino yang menempel pada cincin atom yang akan dilepaskan sebagai amonia (lihat Gambar 22–15).

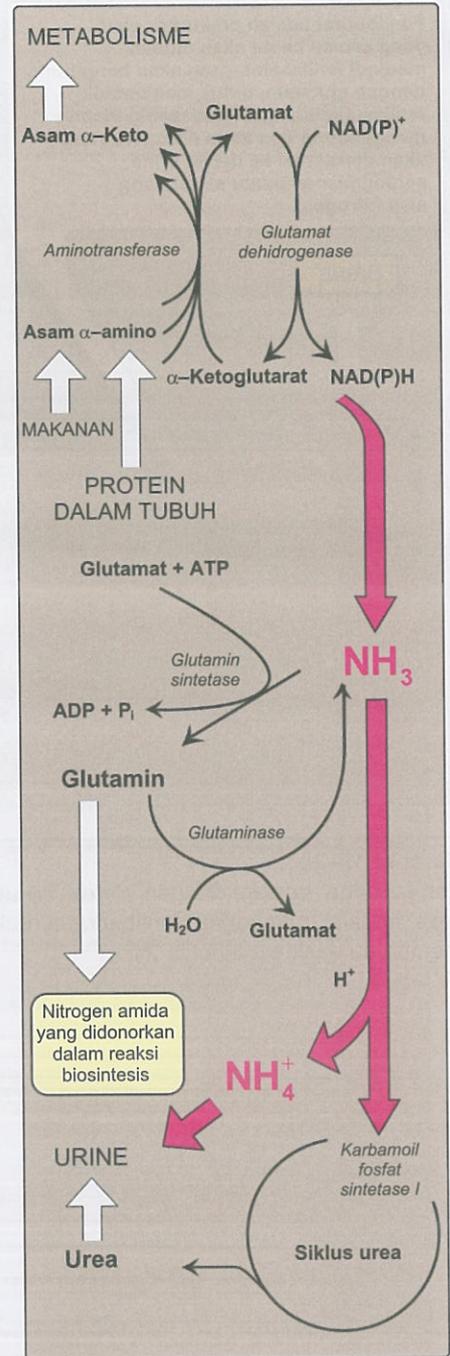
### B. Pengangkutan amonia di dalam sirkulasi

Meskipun amonia secara konstan dihasilkan di jaringan, kadarnya di dalam darah sangat rendah. Hal ini terjadi karena pembuangan amonia darah yang cepat oleh hati, dan pada kenyataannya, sebagian besar jaringan, terutama otot, akan melepaskan nitrogen asam amino dalam bentuk glutamin atau alanin, dan bukan sebagai amonia bebas (lihat Gambar 19–13).

- Urea:** Pembentukan urea di hati secara kuantitatif merupakan jalur pembuangan amonia yang terpenting. Urea bersirkulasi di dalam darah dari hati ke dalam ginjal tempat zat tersebut melewati filtrasi glomerulus.
- Glutamin:** Amida dari asam glutamat ini memfasilitasi penyimpanan dan transpor bentuk amonia yang tidak toksik (Gambar 19–18) yang memerlukan ATP untuk pembentukan glutamin dari glutamat dan amonia oleh *glutamin sintetase*, yang terjadi terutama di otot dan hati, tetapi juga penting di dalam sistem saraf, yang merupakan tempat bagi mekanisme pembuangan amonia yang utama di dalam otak. Glutamin ditemukan di dalam plasma dalam konsentrasi yang lebih tinggi dari asam amino lainnya—temuan yang sesuai dengan fungsi pengangkutnya. Glutamin yang bersirkulasi dibuang oleh hati dan ginjal serta dideaminasi oleh *glutaminase*. [Catatan: Hati akan menjaga kadar amonia darah agar tetap rendah lewat enzim *glutaminase* serta siklus urea dalam hepatosit periportal (dekat dengan aliran masuk darah) dan melalui enzim *glutamin sintetase* ketika amonia “dimangsa” di dalam hepatosit perivenous]. Metabolisme amonia diringkas pada Gambar 19–19.

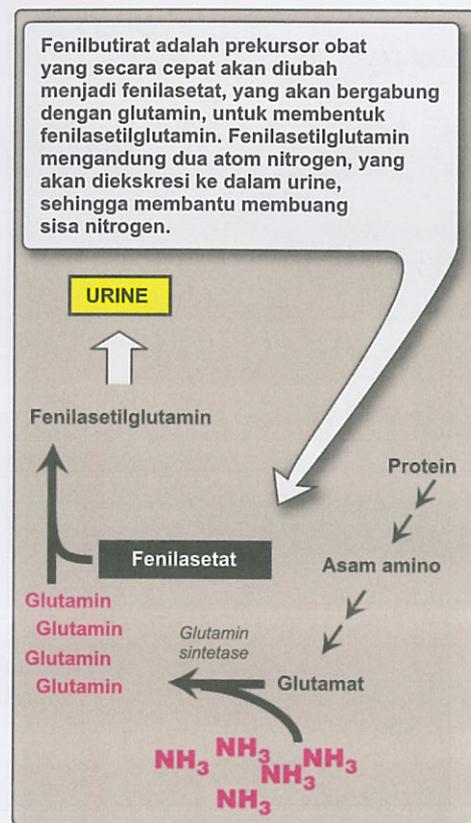
### C. Hiperamonemia

Kemampuan siklus urea di hati melebihi laju normal pembentukan urea, dan kadar amonia di dalam serum normalnya rendah (5 sampai



**Gambar 19–19**

Metabolisme amonia (NH<sub>3</sub>). [Catatan: *Glutamat dehidrogenase* merupakan salah satu dari beberapa sumber NH<sub>3</sub>]. Kandungan ureum di dalam urine dilaporkan sebagai UUN (urinary urea nitrogen). Ureum dalam darah dilaporkan sebagai BUN (blood urea nitrogen). Enzim *glutamat dehidrogenase*, *glutamin sintetase* dan *karbamoil fosfat sintetase I* akan mengikat NH<sub>3</sub> dalam molekul organik.



Gambar 19-20

Penanganan pasien dengan defek siklus urea melalui pemberian fenilbutirat untuk membantu ekskresi amonia ( $\text{NH}_3$ ).

35 mikromol/L). Namun, bila fungsi hati terganggu, baik akibat defek genetik siklus urea ataupun karena penyakit hati, kadarnya di dalam darah dapat meningkat hingga di atas  $1000 \mu\text{mol/L}$ . Hiperamonemia seperti ini merupakan kedaruratan medis, karena amonia memiliki efek toksik yang langsung terhadap SSP. Misalnya, peningkatan konsentrasi amonia di dalam darah akan menimbulkan gejala **intoksikasi amonia**, yang memperlihatkan gejala klinis berupa tremor, bicara menjadi tidak jelas, somnolen, muntah, edema serebri, dan penglihatan menjadi kabur. Pada konsentrasi yang tinggi, amonia dapat menyebabkan koma dan kematian. Dua jenis hiperamonemia yang utama adalah:

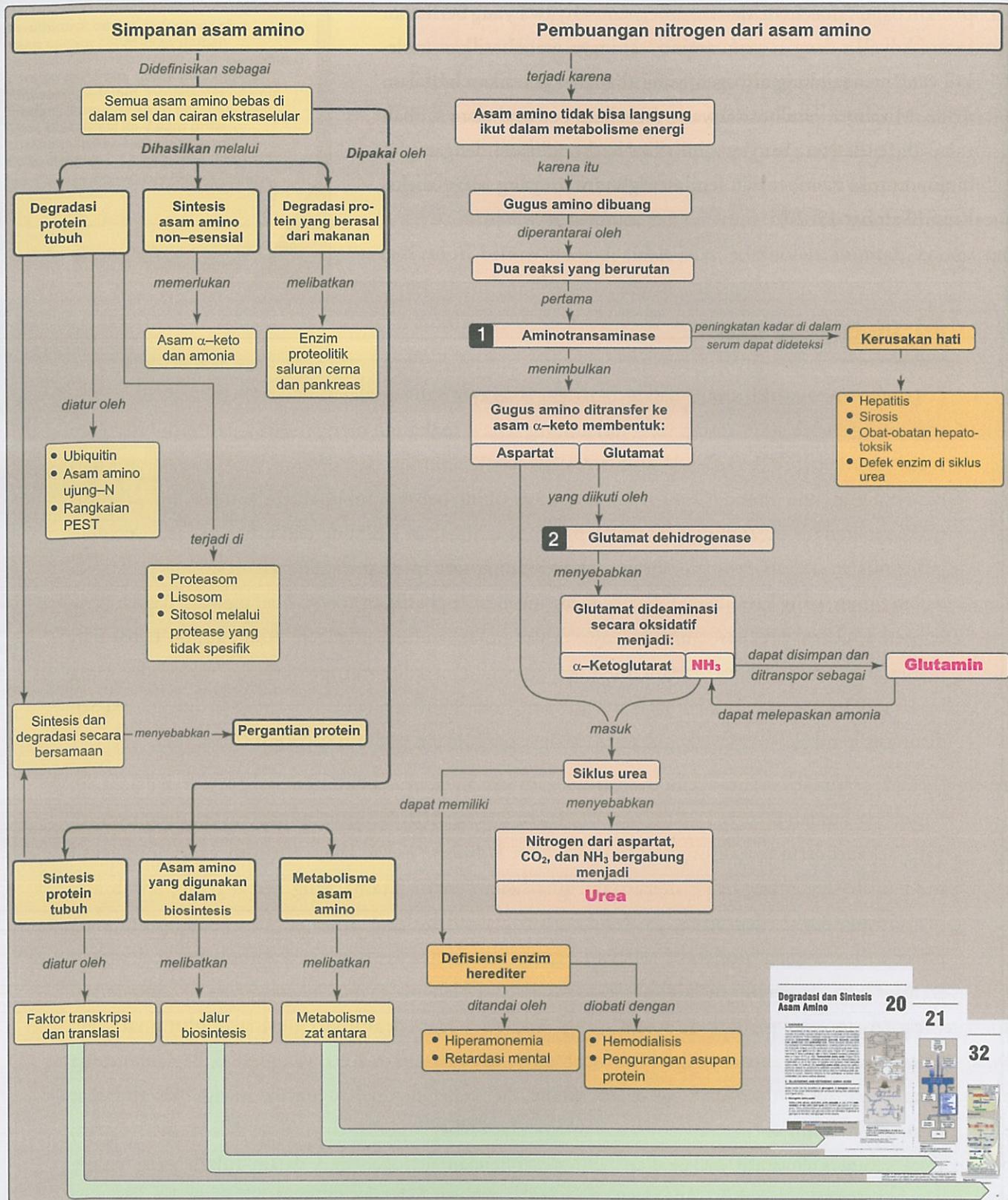
1. **Hiperamonemia didapat:** Penyakit hati merupakan penyebab hiperamonemia yang paling sering pada orang dewasa. Hal ini mungkin terjadi akibat proses yang akut, misalnya hepatitis virus, iskemia, atau hepatotoksin seperti alkohol. Sirosis hati yang disebabkan oleh alkohol, hepatitis, atau penyumbatan saluran empedu dapat menyebabkan pembentukan sirkulasi kolateral di sekitar hati. Akibatnya, darah porta akan dipintas langsung ke sirkulasi sistemik, dan tidak memiliki akses untuk masuk ke dalam hati. Karena itu, detoksifikasi amonia (yakni pengubahnya menjadi urea) menjadi sangat terhambat, yang akan menimbulkan peningkatan kadar amonia yang bersirkulasi.
2. **Hiperamonemia kongenital:** Defisiensi genetik pada masing-masing kelima enzim dalam siklus urea telah dijelaskan, dengan keseluruhan prevalensinya yang diperkirakan mencapai 1 dari 25.000 kelahiran hidup. Defisiensi *ornitin transkarbamilase*, yang terkait kromosom X, merupakan gangguan yang paling sering ditemukan, dan terutama mengenai laki-laki, walaupun pembawa (*carrier*) wanita juga dapat terkena secara klinis. Semua gangguan siklus urea lainnya mengikuti pola yang diturunkan secara autosomal resesif. Pada setiap kasus, kegagalan mensintesis urea akan menyebabkan hiperamonemia selama minggu pertama setelah kelahiran. [Catatan: Hiperamonemia yang terlihat pada defisiensi *arginase* tidak begitu berat karena arginin mengandung dua nitrogen limbah dan dapat diekskresikan ke dalam urine]. Secara historis, defek siklus urea memiliki angka morbiditas (manifestasi neurologik) dan mortalitas yang tinggi. Penatalaksanaannya meliputi pembatasan

protein dalam makanan, dan memberikan senyawa yang berikatan secara kovalen dengan asam amino, sehingga menghasilkan molekul yang mengandung nitrogen, yang akan diekskresikan ke dalam urine. Misalnya, fenilbutirat yang diberikan per oral akan diubah menjadi fenilasetat. Senyawa ini akan berkondensasi dengan glutamin untuk membentuk fenilasetilglutamin, yang akan diekskresi (Gambar 19–20).

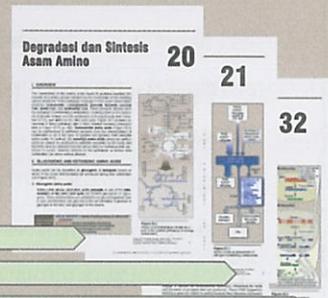
## VII. RINGKASAN BAB

Nitrogen memasuki tubuh dalam berbagai senyawa yang terdapat dalam makanan, dan yang terpenting adalah asam amino yang terkandung dalam **makanan mengandung protein**. Nitrogen **meninggalkan** tubuh dalam bentuk **urea (ureum)**, **amonia**, dan produk lain yang berasal dari metabolisme asam amino (Gambar 19–21). Asam amino bebas di tubuh dihasilkan melalui hidrolisis makanan yang mengandung protein oleh protease di dalam lambung dan usus, degradasi protein jaringan, dan sintesis *de novo*. **Penyimpanan asam amino** ini akan dipakai dalam sintesis protein di dalam tubuh, yang kemudian dimetabolisme untuk menghasilkan energi, atau menjadi bagian yang berperan sebagai prekursor untuk senyawa yang mengandung nitrogen. Asam amino bebas dari proses pencernaan akan diambil oleh sel intestinal melalui transportasi aktif sekunder yang berkaitan dengan natrium. Perhatikan bahwa protein tubuh secara bersamaan akan didegradasi dan disintesis kembali—proses yang dikenal sebagai **pergantian protein (protein turnover)**.

Pada sejumlah besar protein, **pengaturan sintesis** menentukan konsentrasi protein di dalam sel, sementara jumlah protein lain diatur oleh **degradasi selektif**. **Ubiquitin-proteasom** dalam sitosol yang selektif serta tergantung-ATP, dan enzim *hidrolase asam* dalam **lisosom** yang nonselektif serta tidak tergantung-ATP merupakan dua sistem enzim utama yang bertanggung jawab atas **protein pengurai (degrading proteins)**. Nitrogen tidak dapat disimpan dan asam amino yang melebihi kebutuhan biosintesis sel akan segera diuraikan. Fase pertama **katabolisme** melibatkan transfer gugus  $\alpha$ -amino melalui proses transaminasi oleh enzim *aminotransferase (transaminase)* yang tergantung—**piridoksal fosfat** yang diikuti dengan **deaminasi oksidatif glutamat** oleh *glutamat dehidrogenase*, yang membentuk **amonia** dan **asam  $\alpha$ -Keto** yang sesuai. Bagian **amonia** yang **bebas** akan diekskresi ke dalam **urine**, beberapa digunakan untuk mengubah glutamat menjadi glutamin untuk transpor yang aman, tetapi sebagian besar digunakan dalam sintesis **urea**, yang secara kuantitatif merupakan jalur pembuangan nitrogen dari dalam tubuh yang paling penting. Dua penyebab utama **hiperamonemia** (dengan kelainan SSP) adalah penyakit hati dan defisiensi enzim herediter (misalnya **ornitin transkarbamoliase**) dalam siklus urea.



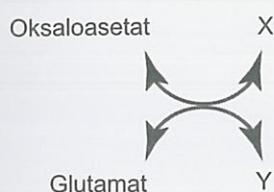
Gambar 19–21  
Peta konsep metabolisme nitrogen.



## Pertanyaan Pembelajaran

Pilihlah SATU jawaban yang tepat.

- 19.1 Pada reaksi transaminasi yang diperlihatkan di bawah ini, manakah dari produk berikut yang mewakili X dan Y?



- A. Alanin,  $\alpha$ -ketoglutarat  
 B. Aspartat,  $\alpha$ -ketoglutarat  
 C. Glutamat,  $\alpha$ -ketoglutarat  
 D. Piruvat, aspartat
- 19.2 Pernyataan manakah yang benar di antara sejumlah pernyataan berikut mengenai asam amino dan metabolisemenya?
- A. Asam amino bebas diekstraksi ke dalam enterosit lewat sistem transpor yang terkait dengan proton.  
 B. Pada orang sehat yang mendapatkan makanan, asupan depot asam amino melebihi keluarannya.  
 C. Hati menggunakan amonia untuk menangkap proton.  
 D. Glutamin yang berasal dari otot dimetabolisasi di dalam jaringan hati dan ginjal

**Jawaban yang tepat = B.** Reaksi transaminasi selalu memiliki asam amino dan asam  $\alpha$ -keto sebagai substratnya. Produk reaksi juga berupa asam amino (berhubungan dengan substrat asam  $\alpha$ -keto) dan asam  $\alpha$ -keto (berhubungan dengan substrat asam amino). Tiga pasang asam amino dari asam  $\alpha$ -keto yang biasanya terdapat dalam metabolisme adalah:

alanin/piruvat  
 aspartat/oksalasetat  
 glutamat/ $\alpha$ -ketoglutarat

Pada pertanyaan ini, glutamat mengalami deaminasi menjadi bentuk  $\alpha$ -ketoglutarat, dan oksaloasetat diaminasi untuk membentuk aspartat.

**Jawaban yang tepat = D.** Glutamin yang dihasilkan oleh katabolisme asam amino rantai cabang akan mengalami deamidasi menjadi amonia plus glutamat. Glutamat akan mengalami deaminasi menjadi amonia plus asam  $\alpha$ -ketoglutarat yang dapat digunakan bagi glukoneogenesis. Asam amino bebas akan diekstraksi ke dalam enterosit lewat sistem transportasi yang terkait dengan natrium. Orang yang sehat dan mendapatkan makanan berada dalam keseimbangan nitrogen di mana asupan nitrogen sama dengan keluarannya. Hati akan mengubah amonia menjadi ureum dan ginjal akan menggunakan

menjadi amonia plus prekursor glukoneogenesis.

- E. Tahap pertama dalam katabolisme sebagian besar asam amino adalah deaminasi oksidatifnya.
- F. Amonia yang toksik dan dihasilkan dari nitrogen amida asam amino dibawa lewat darah sebagai arginin.

amonia untuk menangkap proton. Katabolisme asam amino dimulai dengan transaminasi yang menghasilkan glutamat. Glutamat akan mengalami deaminasi oksidatif. Amonia yang toksik akan dibawa sebagai glutamin dan alanin. Arginin disintesis dan dihidrolisis dalam siklus urea hepatic.

#### Pertanyaan 19.3–19.5

Bayi baru lahir berjenis kelamin perempuan memiliki keadaan yang baik sampai kira-kira berusia 24 jam, ketika ia menjadi letargik. Pemeriksaan terhadap sepsis menunjukkan hasil negatif. Pada usia 56 jam, ia mulai memperlihatkan aktivitas kejang fokal. Kadar amonia di dalam plasma ditemukan 887  $\mu\text{mol/L}$  (normalnya 5 sampai 35  $\mu\text{mol/L}$ ). Kadar asam amino plasma secara kuantitatif menunjukkan peningkatan sitrulin, tetapi bukan argininosuksinat. Hasil ini menyokong diagnosis defisiensi argininosuksinat.

- 19.3 Aktivitas enzim manakah yang kemungkinan besar mengalami defisiensi pada pasien ini?
- A. Arginase
  - B. Arginosuksinat liase
  - C. Arginosuksinat sintetase
  - D. Karbamoil fosfat sintetase I
  - E. Ornitin transkarbamoilase

**Jawaban yang tepat = C.** Kelainan genetik defisiensi masing-masing dari kelima enzim pada siklus urea di samping defisiensi enzim N-asetilglutamat sintase sudah dijelaskan. Penumpukan sitrulin (bukan argininosuksinat) di dalam plasma darah pasien ini berarti terdapat defek pada enzim untuk mengubah sitrulin menjadi argininosuksinat (yaitu enzim argininosuksinat sintetase) sementara enzim yang memecah argininosuksinat (yaitu argininosuksinat liase) masih berfungsi.

19.4 Manakah dari senyawa berikut yang akan meningkat di dalam darah pasien ini?

- A. Asparagin
- B. Glutamin
- C. Lisin
- D. Urea

**Jawaban yang tepat = B.** Defisiensi enzim pada siklus urea menyebabkan kegagalan mensintesis urea yang akan menyebabkan hiperamonemia selama minggu pertama kelahiran. Glutamin juga akan meningkat, karena bekerja sebagai bentuk penyimpanan dan transpor amonia yang tidak toksik. Jadi, peningkatan glutamin selalu menyertai hiperamonemia. Asparagin dan lisin tidak berperan dalam proses sekuestrasi. Urea akan menurun akibat terganggunya aktivitas siklus urea. [Catatan: Alanin juga meningkat pada pasien ini].

19.5 Mengapa suplementasi arginin bermanfaat bagi pasien ini?

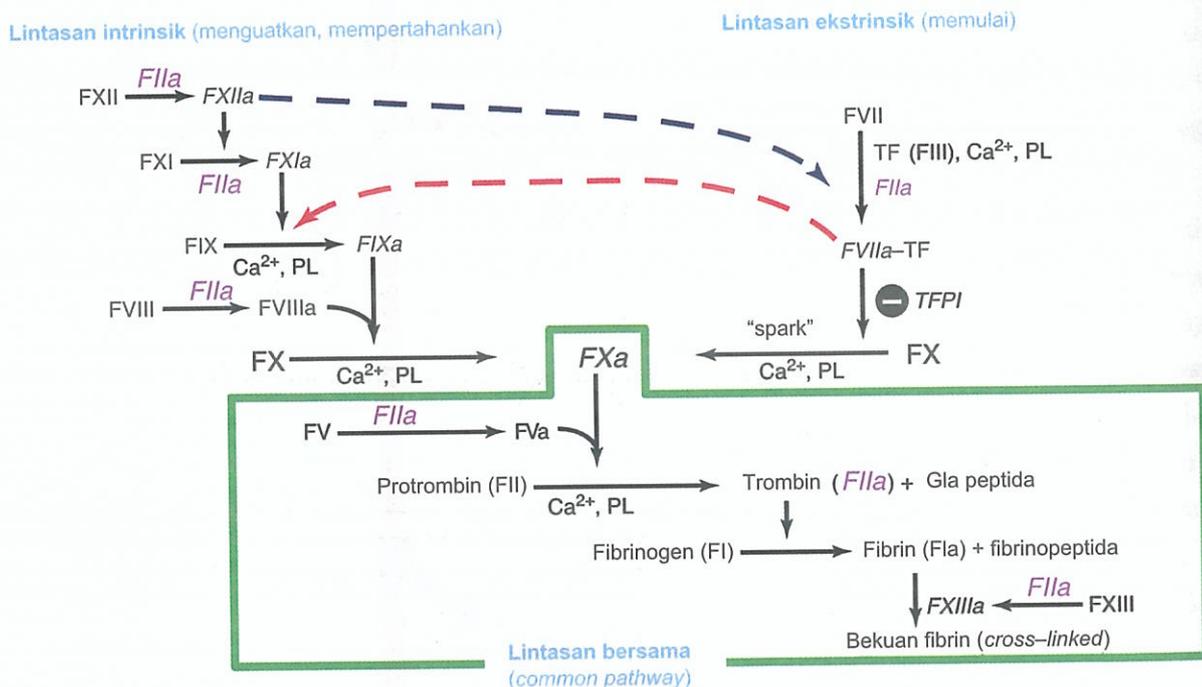
Arginin akan dipecah oleh enzim arginase menjadi urea dan ornitin. Ornitin digabungkan dengan karbamoil fosfat oleh ornitin transkarbamoilase untuk membentuk sitrulin. Sitrulin yang mengandung satu atom nitrogen limbah, yang akan diekskresikan.



Gambar 20-1  
Metabolisme asam amino dipaparkan pada bagian atas gambar metabolisme energi. Lihat Gambar 8-2 untuk melihat lebih lanjut mengenai metabolisme asam amino.

### KASUS 10: Betis yang Nyeri dan Bengkak pada Trombosis Vena Dalam

1. **Jawaban = D.** Trombin yaitu suatu protease serin, diaktifkan oleh kompleks protrombinase dari faktor (F)Xa + FVa. Setelah terbentuk, trombin yang sudah diaktifkan ini akan melalui proses proteolisis akan mengaktifkan komponen lintasan ekstrinsik (FVII) dan intrinsik (FXI, FVIII) dengan menghasilkan FXa. Trombin juga dapat mengaktifkan FV, FI dan FXIII pada lintasan bersama (*lihat* Gambar di bawah). Hemofilia A disebabkan oleh defisiensi pada FVIII. Defisiensi FIX mengakibatkan hemofilia B. FIII yang juga dikenal sebagai faktor jaringan (TF [*tissue factor*]) merupakan glikoprotein transmembran pada endotelium vaskular. TF berfungsi sebagai protein aksesori dan bukan protease. Pembentukan sumbat platelet merupakan hemostasis primer dan pembentukan jaringan fibrin merupakan hemostasis sekunder. Vitamin K diperlukan untuk mengaktifkan reaksi ( $\gamma$ -karboksilasi) untuk FII, FVII, FIX dan FX tetapi bukan untuk FI (fibrinogen).



2. **Jawaban = C.** FV Leiden merupakan bentuk mutan FV yang resisten terhadap proteolisis oleh kompleks protein C yang aktif. Berkurangnya kemampuan untuk memecah FV memungkinkan produksi trombin aktif yang terus-menerus dan akan meningkatkan risiko pembentukan bekuan darah atau trombofilia. Antitrombin III (ATIII) dan protein S merupakan protein antikoagulasi. Peningkatan—bukan penurunan—produksi

protrombin akan mengakibatkan hemofilia. Defisiensi faktor von Willebrand akan menyebabkan koagulopati atau defisiensi pembekuan melalui efek yang ditimbulkan pada FVIII dan trombosit.

3. Heparin dan warfarin merupakan antikoagulan. Heparin yang merupakan glukosaminoglikan, akan meningkatkan afinitas ATIII terhadap trombin. Pengikatan ATIII akan melepaskan trombin dari darah dan mencegah trombin mengubah fibrinogen menjadi fibrin. Warfarin yang merupakan analog sintetik vitamin K akan menghambat kerja enzim epoksida reduktase vitamin K dan mencegah pembentukan kembali bentuk fungsional hidrokuinon vitamin tersebut yang diperlukan bagi reaksi  $\gamma$ -karboksilasi residu glutamat menjadi residu  $\gamma$ -karboksilglutamat (Gla) pada FII, FVII, FIX dan FX (lihat Gambar).

