

PENDAHULUAN

Pada manusia dewasa sehat, pergantian (turnver) protein normal sebesar 1 – 2% dari protein tubuh total per hari. Pergantian protein berasal dari pemecahan terutama protein otot menjadi asam amino dari asam amino yang sesuai. Walaupun demikian, sekitar 75 – 80% dari asam amino yang dilepaskan dipakai kembali untuk sintesis protein baru, sisanya akan dimetabolisme menjadi sisa nitrogen dan glukosa, keton, dan atau karbon dioksida.

Katabolisme asam amino

Asam amino yang melebihi keperluan untuk biosintesis protein tidak dapat disimpan, juga tidak dapat diekskresi sedemikian rupa. Gugus amino dari kelebihan asam amino dikeluarkan dengan transaminasi atau deaminasi oksidatif, dan rangka karbonnya dikonversi menjadi perantara amfibolik.

Amonia bersifat toksik terhadap system saraf pusat dengan mekanisme yang tidak lengkap dimengerti tetapi mungkin melibatkan pembalikan reaksi glutamat dehidrogenase dan pengurangan α -ketoglutarat yang diakibatkannya, suatu perantara yang diperlukan dalam siklus asam sitrat. Asam urat dan garam-garamnya sangat tidak larut dan mengendap dalam jaringan dan cairan bila konsentrasinya melampaui beberapa milligram per desiliter. Oleh karena itu, tak satupun hasil akhir metabolisme nitrogen ditolerir dengan baik oleh organisme yang lebih tinggi. Sesuai dengan itu, manusia dan mamalia telah berkembang dengan kapasitas mengkonversi sisa nitrogennya menjadi senyawa urea yang sangat larut dan tidak toksik.¹

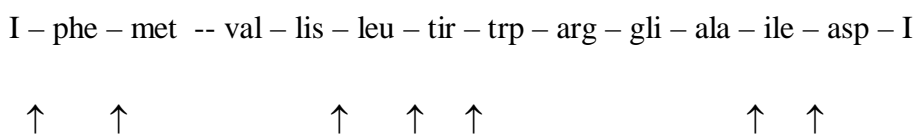
PEMBAHASAN

PENCERNAAN PROTEIN

Proses pencernaan protein yang pertama berlangsung dalam lambung. Di sini pepsin mencernakan protein dengan memutuskan ikatan peptida yang ada di sisi NH₂ bebas dari asam-asam amino aromatik (fenilalanin, tirosin, triptofan), hidrofobik (leusin, isoleusin, metionin) atau dikarboksilat (glutamat dan aspartat) (Gambar 10.10). PH optimum ialah 2, sehingga aktifitasnya yang tertinggi ialah di dalam lambung. Enzim ini tidak bekerja lagi bila berada pada pH yang tinggi seperti yang terdapat di dalam usus halus.

Pepsin disekresikan sebagai zimogen yang bernama pepsinogen. Pengaktifannya menjadi pepsin dilakukan oleh asam lambung dan secara otokatalisis juga oleh pepsin itu sendiri yang sudah terbentuk. Pada proses pengaktifan ini, dilepaskan 42 asam amino dari ujung NH₂ bebas pada molekul zimogen tadi. Peristiwa ini mengubah konformasi dan mengaktifkan protein tersebut.

Oleh karena pH yang rendah dari lambung sangatlah musthak bagi kerja enzim dan pada kenyataannya mampu pula menghidrolisis beberapa ikatan peptida, maka perlu pulalah agaknya diuraikan secara singkat bagaimana pH yang tidak lazim ini dicapai. Ion H⁺ dalam lambung adalah hasil sekresi sel-sel parietal. Peristiwa sekresi ini berlangsung dengan melawan gradien, karena konsentrasi H⁺ di dalam sel ialah sebesar 10⁻⁷ M, sedangkan di luar sel lambung sebesar 10⁻¹ M. Dengan demikian jelaslah bahwa proses ini memerlukan energi, yang pada kenyataannya didapat dengan cara hidrolisis ATP. Hidrolisis ATP ini dikaitkan dengan pertukaran K⁺ dengan H⁺. H⁺ intrasel berasal dari reaksi yang berkaitan dengan anhidrase karbonat, seperti yang terlukis pada Gambar 10.11.



Gambar 10.11. Pemecahan protein oleh pepsin

Histamin meningkatkan proses sekresi H⁺ dengan cara meningkatkan konsentrasi cAMP intrasel. Ini pada gilirannya mengaktifkan suatu kinase protein. Melalui suatu jeram reaksi yang mirip dengan yang ditemukan pada metabolisme glikogen, kinase tersebut memfosforilasikan anhidrase karbonat sehingga aktifitasnya pun bertambah. Zat seperti kafein yang menghambat pemecahan cAMP meningkatkan sekresi asam lambung. Hormon gastrin menyebabkan hal yang sama. Enzim ini bekerja dengan cara mengaktifkan enzim histidin dekarboksilase sehingga terbentuklah histamin. Akibatnya, segala peristiwa yang telah diuraikan tadi meningkat dan hasil akhirnya ialah meningkatnya produksi asam lambung.

Kira-kira 4% dari seluruh orang dewasa dan 40% dari seluruh orang yang berusia lebih dari 60 tahun kekurangan sekresi HCl di lambung. Keadaan ini disebut "achlorhydia". Pada orang-orang dengan keadaan ini, pepsin mereka tidaklah aktif dan proses pencernaan protein barulah dimulai di usus halus. Oleh karena ada beberapa enzim yang khas mencernakan protein, keadaan ini tidaklah menimbulkan gejala klinik yang berat.

Selain pepsin, lambung juga masekresikan enzim rennin, yang mengkoagulasikan susu. Hal ini penting bagi anak kecil karena peristiwa ini mencegah pengosongan lambung yang terlalu cepat. Dengan bantuan kalsium, kasein yang terdapat di dalam susu diubah oleh rennin menjadi parakasein, yang selanjutnya dihidrolisis oleh pepsin. Di dalam usus, protein diolah oleh sejumlah enzim yang disekresikan oleh pancreas, yaitu tripsin, kimotripsin, karboksipeptidase dan elastase. Semua enzim ini disekresikan dalam bentuk zimogen. Enteropeptidase atau enterokinase mampu mengubah tripsinogen menjadi tripsin. Sebaliknya tripsin yang sudah aktif ini akan mengaktifkan enzim-enzim lain yang masih berbentuk zimogen, yaitu kimotripsinogen, prokarboksipeptidase dan poelastase. Tripsin memutus ikatan peptida yang dibentuk oleh asam-asam amino basa. Kimotripsin memutus ikatan peptida yang dibentuk oleh asam amino aromatik, sedangkan elastase selanjutnya bekerja terhadap ikatan peptida yang dibentuk asamamino alifatik. Babungan hasil kerja enzim ini ialah mono-peptida, di-peptida dan tri-peptida. Selanjtnya yang bekerja ialah enzim karboksipeptidase yang bekerja memutus satu demi satu ikatan peptida yang tersisa pada berbagai peptida tadi, dari sisi gugus karboksil bebas; dan juga enzim aminopeptidase yang bekerja dengan cara yang sama dari sisi gugus amino bebas.

Tripsin, kimotripsin dan elastase mempunyai serin pada situs katalitik masing-masing dan karena itu enzim-enzim ini dikelompokkan dalam golongan protease serin. Selama proses hidrolisis oleh enzim-enzim tersebut berlangsung, ujung karboksil dari suatu asam amino terikat secara kovalen dengan residu serin yang ada di situs katalitik. Bagian lain dari peptida atau protein yang dilepaskan oleh enzim. Sesudah hidrolisis ester serin tersebut oleh air, reaksi pun selesai. Berbagai protease serin dapat dibuat tidak aktif dengan cara mengikatnya secara kovalen dengan diisopropilfluorofosfat.

Sumber Amonia

Amonia dibentuk pada pemecahan asam amino dan asam nukleat oleh sel. Selain itu ammonia juga dihasilkan oleh bakteri usus. Pemecahan berbagai asam amino dan menghasilkan ammonia ini terjadi baik pada keseimbangan nitrogen yang positif, negatif ataupun keseimbangan yang normal. Glutaminase, asparaginase, berbagai oksidase asam amino kesemuanya menghasilkan ammonia. Histidase, serin dehidratase dan sistein dehidratase adalah penghasil ammonia yang lain di dalam sel. Sekali pun demikian, sumber terbesar dari ammonia sel, terutama dalam jaringan hati, ialah reaksi yang dikatalisis oleh enzim glutamat dehidrogenase yang terdapat dalam mitokondria. Nitrogen yang diikat oleh glutamat, yang sebelumnya berasal dari reaksi transaminasi asam-asam amino yang lain, dibebaskan dalam bentuk ammonia oleh kerja enzim ini. Oleh karena itu ammonia yang dibentuknya dapat segera dipakai untuk sintesis urea

Jaringan lain yang bukan ginjal dan hati tidaklah mensintesis urea. Karena itu berbagai jaringan haruslah mampu membuang ammonia yang dihasilkan di dalam sel dan membawanya ke hati dalam bentuk yang tidak toksik. Dengan menggunakan α -ketoglutarat, dua molekul ammonia dapat dibawa dengan aman ke hati dalam bentuk glutamin.

Otot menggunakan glutamin dan juga alanin untuk membawa kelebihan nitrogen. Alanin dibuat dari piruvat, suatu zat yang mudah ditemukan di mana-mana sebagai hasil metabolisme glukosa atau glikogen dan siap untuk dipakai α -ketoglutarat sehingga terbentuklah glutamat. Glutamat ini sebaliknya dapat pula mengalami dehidrogenasi dan membebaskan ammonia. Glutami yang sampai ke hati dapat membebaskan dua molekul ammonia dengan kerja sama dari glutaminase dan glutamat dehidrogenase. Perlu diingat

bahwa enzim yang diperlukan untuk sintesis glutamin berbeda dengan enzim yang diperlukan untuk memecahnya.

Daur Urea

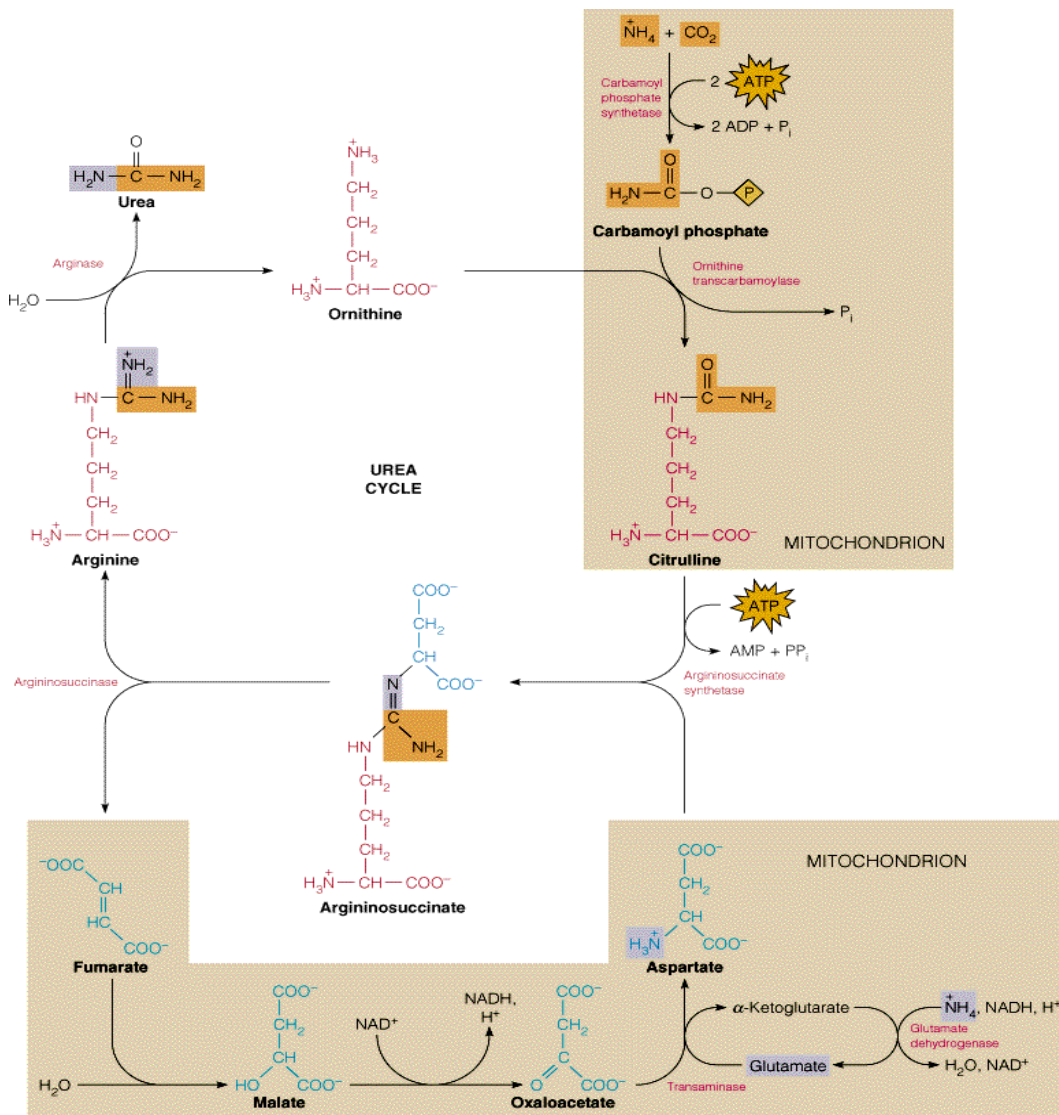
Daur urea terdiri atas lima reaksi yang mengubah ammonia, CO₂ dan nitrogen- α dari aspartat menjadi urea. Daurl ini terlukis pada gambar . Perlu diperhatikan bahwa dua reaksi dalam daur ini berlangsung di dalam mitokondria, sedangkan sisanya terjadi di sitoplasma.

Dalam reaksi yang pertama, CO₂ yang berada di dalam mitokondria mengalami fosforilasi oleh ATP dan kemudian berkondensasi dengan ammonia dengan menggunakan energi yang berasal dari hidrolisis satu molekul ATP lainnya. Hasilnya terbentuklah karbamoil fosfat. Reaksi ini adalah reaksi yang mengatur laju sintesis urea, dikatalisis oleh karbamoil fosfat sintetase dan memerlukan N-asetil glutamat sebagai suatu kofaktor.

Dalam reaksi kedua yang juga terjadi di dalam mitokondria, karbamoil fosfat berkondensasi dengan ornitin sehingga terbentuklah sitrulin dan fosfat bebas. Reaksi ini adalah reaksi kedua yang mengatur laju sintesis urea. Selanjutnya sitrulin meninggalkan mitokondria. Di dalam sitoplasma sitrulin ini berkondensasi dengan aspartat dan inilah reaksi yang ketiga. Dalam reaksi ini ATP diubah menjadi AMP. Arginosuksinat yang terbentuk sebagai produk diubah dalam reaksi keempat menjadi arginin dan fumarat.

Fumarat dapat masuk ke dalam mitokondria dan dioksidasi menjadi oksaloasetat melalui daur Krebs. Dengan transaminasi maka aspartatpun terbentuk kembali. Arginin dihidrolisis untuk menghasilkan urea dan ornitin. Ornitin ini kemudian masuk lagi ke dalam mitokondria dan menyelesaikan daur.

Secara keseluruhan diperlukan empat ikatan fosfat kaya – energi atau ekuivalen ATP untuk sintesis satu molekul urea. Dua ikatan diperlukan untuk menghasilkan karbamoil fosfat dan dua lagi untuk kondensasi aspartat dengan sitrulin.



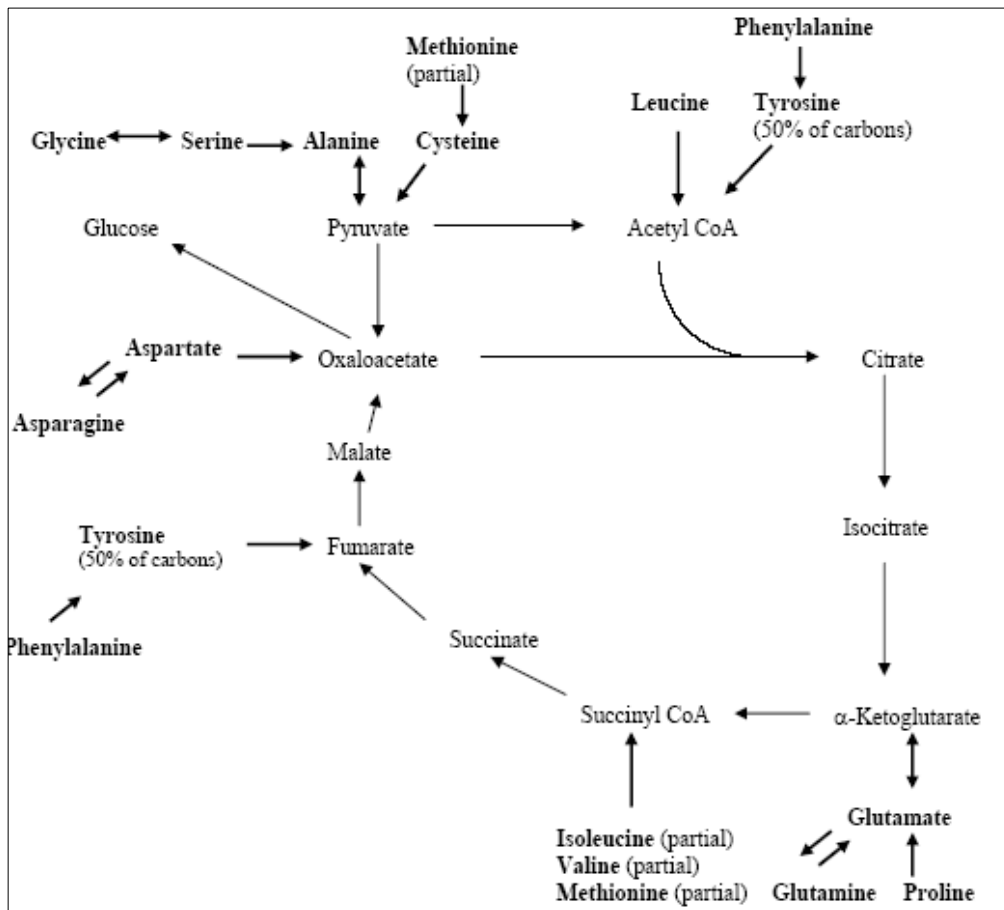
Gambar . Siklus Urea

Protein bersama karbohidrat dan lemak merupakan sumber energi bagi tubuh. protein tersusun dari molekul-molekul yang disebut asam amino. Di dalam tubuh mamalia, asam amino terbagi menjadi dua bagian yaitu asam amino esensial dan non esensial (Tabel 1). Asam¹ amino esensial ialah asam amino yang tidak dapat disintesis oleh tubuh. Asam amino esensial dapat disintesis oleh tubuh, namun demikian tetap diperlukan asupan dari makanan untuk menjaga keseimbangan asam amino tersebut di dalam tubuh.

Essential amino acids	Non-essential amino acids
Histidine	Alanine
Isoleucine	Arginine
Leucine	Aspartate
Lysine	Asparagine
Methionine	Cysteine
Phenylalanine	Glutamate
Threonine	Glutamine
Tryptophan	Glycine
Valine	Proline
	Serine
	Tyrosine

Tabel 1. Asam amino esensial dan non esensial.

Manusia memakan banyak protein untuk menggantikan protein endogen. Kelebihan asam amino tidak dapat disimpan dan oleh karena itu mengalami katabolisme. Rantai karbon asam amino mengalami proses katabolisme yang diubah menjadi CO₂, H₂O dan energi (ATP) melalui siklus asam sitrat dan rantai pernafasan. Jalur katabolisme merupakan beberapa proses dengan zat antara. Beberapa jalur sangat panjang (contohnya triptophan) sementara yang lainnya pendek (contohnya alanin). Beberapa jalur asam amino menunjukkan hasil akhir produk katabolisme utama seperti pada gambar 1. Setiap asam amino didegradasi menjadi piruvat atau zat siklus asam sitrat lainnya dan dapat menjadi prekursor sintesis glukosa di hepar yang disebut glikogenik atau glukoneogenik. Untuk beberapa asam amino seperti tirosin dan fenilalanin, hanya sebagian dari rantai karbonnya yang digunakan untuk mensintesis glukosa karena sisa rantai karbon diubah menjadi asetil koa yang tidak dapat digunakan untuk sintesis glukosa.



Gambar 1. Jalur metabolisme asam amino dalam siklus asam sitrat

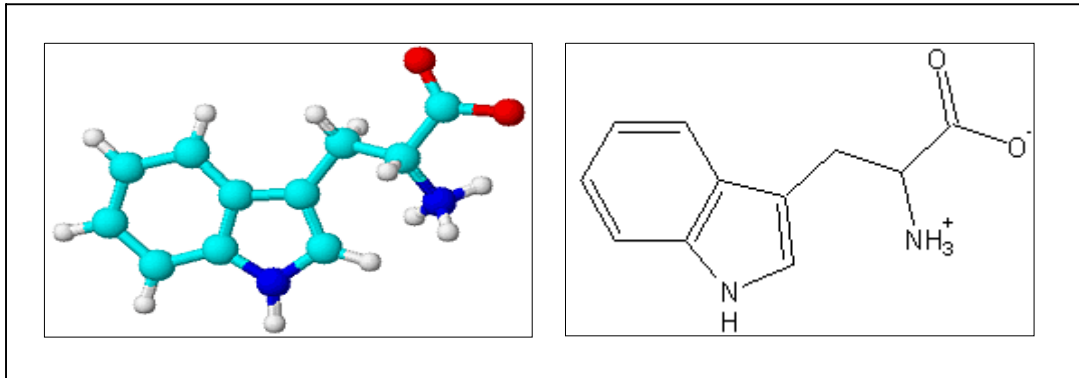
Perubahan Asam-asam Amino Menjadi Piruvat

Triptofan

Definisi Triptofan

Triptofan ($C_{11}H_{12}N_2O_2$) merupakan asam amino esensial yang bersifat hidrofobik dengan berat molekul 204,23 (Gambar 2). Nama lain dari triptofan adalah 2-amino-3-(1H-Indol-3-yl)-propionic acid. Terdapat dua isomer yaitu D-triptofan dan L-triptofan, dimana hanya L-triptofan yang terdapat dalam protein mamalia. Triptofan diperlukan untuk sintesis serotonin. Selain itu, triptofan juga diperlukan untuk pembentukan asam nikotinat (niasin), vitamin B kompleks di dalam tubuh. Tetapi biasanya laju pembentukan niasin tidak mencukupi untuk tubuh, sehingga tetap diperlukan intake niasin dari makanan. Dewasa muda

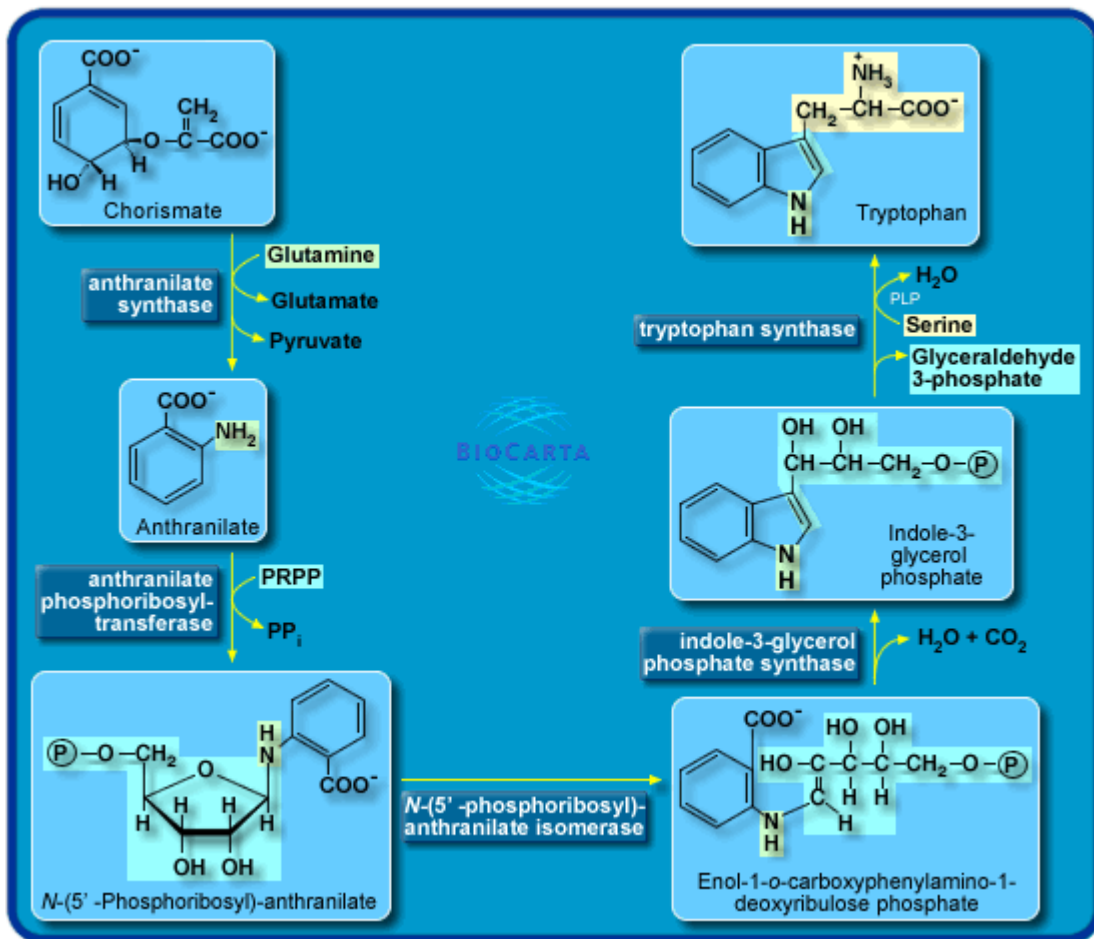
memerlukan intake triptofan 7 mg per hari per kg Triptofan terdapat di dalam daging sapi, unggas dan ikan, nasi merah dan kacang-kacangan. Peningkatan asupan triptofan dapat meningkatkan keinginan untuk tidur. Defisiensi triptofan menyebabkan perilaku agresif



Gambar 2. Molekul triptofan.

Metabolisme triptofan

Sintesis triptofan dapat dilakukan oleh bakteri maupun tanaman (Gambar 3). Jalur biosintesis dimulai dari pembentukan chorismate, yang juga merupakan prekursor asam amino esensial aromatik tirosin dan fenilalanin. Chorismate disintesis melalui beberapa langkah dimulai dari fosfoenolpiruvat dan gula erythrose 4-fosfat. Inhibisi pada jalur ini merupakan target herbisida pada ilmu tanaman yang hanya ditemukan pada tanaman namun tidak pada hewan. Dua langkah terakhir dikatalisis oleh dua subunit triptofan sintase dihubungkan oleh tube-like connection.



Gambar 3. Biosintesis triptofan dalam tanaman dan bakteri.

Proses katabolisme triptofan pada manusia merupakan penguraian seluruh atom karbon pada rantai samping maupun pada cincin aromatik menjadi senyawa-senyawa antara amfiolik melalui lintasan kinurenin-antranilat (Gambar 4). Enzim triptofan oksigenase (triptofan pirolase) mengkatalisis reaksi pemutusan cincin indol dengan penyatuan dua atom dari molekul oksigen sehingga terbentuk senyawa N-formilkinurenin. Enzim oksigenase yang merupakan metaloprotein besi pofirin, dapat diinduksi dalam hati oleh kortikosteroid adrenal dan triptofan. Sebagian enzim yang baru disintesis ini akan berada dalam bentuk laten yang memerlukan pengaktifan. Triptofan juga menstabilkan enzim oksigenase terhadap reaksi penguraian proteolitik. Triptofan oksigenase dihambat secara umpan balik oleh derivat asam nikotinat, termasuk NADPH. Pengeluaran hidrolitik gugus formil

pada N-formilkinurenin yang dikatalisis oleh enzim kinurenin formilase pada hati akan menghasilkan senyawa kinurenin. Kinurenin dapat mengalami deaminasi lewat reaksi transaminasi. Senyawa 2-amino-3-hidroksi benzoil piruvat yang dihasilkan akan kehilangan air dan penutupan cincin yang terjadi secara spontan akan membentuk kinurenat. Metabolisme selanjutnya kinurenin akan melibatkan konversi senyawa ini menjadi 3-hidroksikinurenin yang kemudian menjadi 3-hidroksiantranilat. Hidroksilasi memerlukan oksigen molekuler dalam reaksi yang tergantung NADPH dan serupa dengan reaksi hidroksilasi fenilalanin.

Hidroksilasi triptofan menjadi 5-hidroksitriptofan dikatalisis selanjutnya oleh enzim tirosin hidroksilase hati. Dekarboksilase selanjutnya akan membentuk serotonin (5-hidroksitriptamin). Katabolisme serotonin diawali oleh oleh reaksi deaminase oksidatif yang dikatalisis enzim monoamin oksidase menjadi senyawa 5-hidroksiindolasetat (Gambar 5). Senyawa ini pada manusia diekskresikan dalam urin (2-8 mg/dL).

Triptofan membentuk sejumlah derivat indol tambahan. Ginjal mamalia, hati dan bakteri dalam feses manusia dapat mengadakan dekarboksilasi triptofan menjadi triptamin yang kemudian bisa teroksidasi menjadi senyawa indol-3 asetat. Hasil utama katabolisme triptofan dalam urin yang normal adalah senyawa 5-hidroksiindolasetat dan indol-3 asetat.

Peran Triptofan di dalam Tubuh

5-Hidroksi Triptofan (5-HTP) adalah prekursor serotonin yang akan meregulasi beberapa proses vital tubuh meliputi tidur, stabilitas emosional dan sensitivitas nyeri. Ketika kadar serotonin menurun drastis, dapat terjadi gejala ansietas, insomnia bahkan gangguan obsesif-kompulsif dan keinginan bunuh diri.

Para ahli percaya kadar serotonin yang tidak adekuat berperan dalam meningkatkan nafsu makan. Orang gemuk yang menginginkan makanan kaya karbohidrat biasanya menunjukkan kadar serotonin yang rendah. Memakan suplemen 5-HTP setengah sampai satu jam sebelum makan dapat “mematikan”

keinginan untuk makan. Oleh karena itu, 5-HTP dapat digunakan sebagai bagian dalam produk penurun berat badan.

5 HTP dapat digunakan untuk mengatasi kecanduan. Berbagai zat adiktif seperti rokok, tembakau, kafein dan beberapa narkotika meningkatkan kadar serotonin. Ketika tidak memakai zat adiktif dalam jangka waktu yang lama, kadar serotonin akan menurun drastis, sehingga menyebabkan ansietas. Pemberian 5-HTP dapat menstabilkan kadar serotonin dan mengurangi efek withdrawal symptom. Selain itu, 5-HTP juga digunakan sebagai obat anti depresan alternatif dalam perawatan depresi.

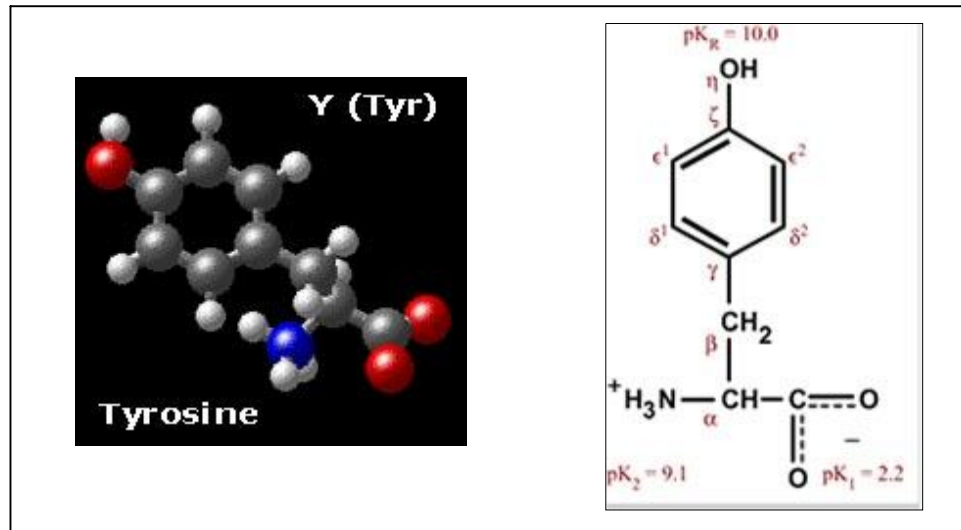
Sindrom Tourette adalah gangguan neurologis berupa gangguan koordinasi motorik meliputi terus menerus mengedipkan mata, muscle twitches, dan lain-lain serta koprohalia dan echolalia. Riwayat penyakit ini pada umumnya terdapat pada pasien yang mengkonsumsi L triptofan. Penyebab utamanya belum diketahui, namun berhubungan dengan serotoninergic nervous system.

TIROSIN

Definisi Tirosin

Tirosin adalah asam amino esensial, yang juga merupakan asam amino aromatik yang berasal dari hidrosilasi fenilalanin. Tirosin bersifat hidrofobik (Gambar 6), namun lebih larut dalam air dibandingkan fenilalanin. Hidroksil fenol tirosin lebih bersifat asam dibandingkan hidroksil alipatik serin maupun treonin dengan pKa sekitar 9,8 dalam polipeptida. Sebagai kelompok ionisasi lainnya, pKa tergantung dari lingkungan treonin. Tirosin yang terdapat di permukaan protein secara umum mempunyai pKa yang lebih rendah dibandingkan dengan yang di dalam protein.

Tirosin menyerap radiasi ultraviolet dan berperan dalam absorbansi spectrum protein. Kehilangan tirosin hanya 1/5 dari triptofan pada 280 nm, sehingga sangat berperan terhadap absorbansi UV.



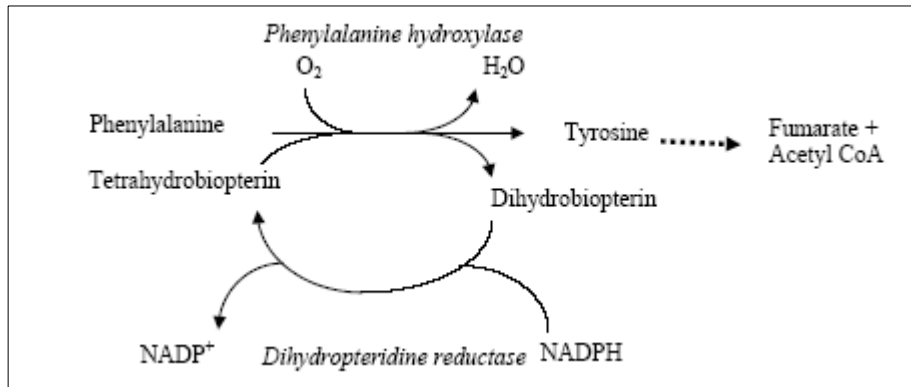
Gambar 6. Molekul tirosin.

Terdapat fakta bahwa radikal bebas dapat terbentuk pada protein dan tirosin merupakan asam amino yang sering dilaporkan sebagai tempat pembentukan radikal bebas. Banyak enzim yang menggunakan radikal tirosil (hasil dari oksidasi satu elektron tirosin) untuk mekanisme katalitik. Namun di sisi lain, radikal tirosil dapat berbahaya bila tidak terkontrol, contohnya ketika peroksida bereaksi dengan protein heme. Ketika satu elektron dilepas dari tirosin, radikal kation dibentuk, dimana pada pH fisiologis akan segera menghasilkan oksigen proton.

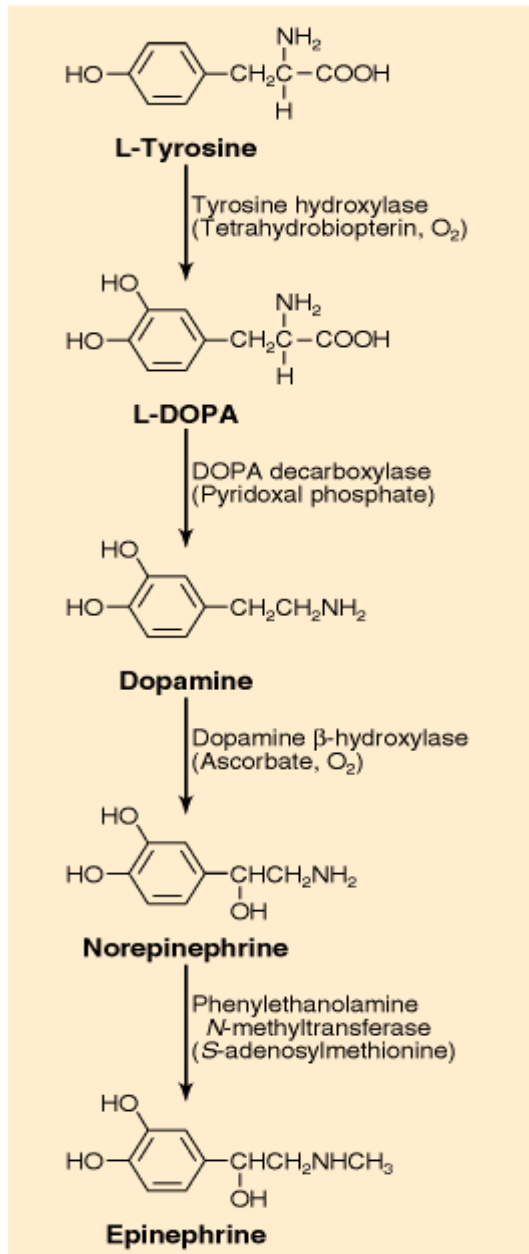
Metabolisme Tirosin

Tirosin merupakan hasil katabolisme dari fenilalanin (Gambar 7) karena itu merupakan asam amino esensial. Tirosin dapat menjadi non esensial jika terjadi hambatan dalam perubahan fenilalanin. Proses ini melibatkan berbagai hal yaitu produksi asam organik, kebutuhan terhadap kofaktor dan gangguan metabolisme bawaan pada beberapa prosesnya. Tetrahidrobiopterin merupakan kofaktor yang diubah menjadi dihidrobiopterin dan proses ini diimbangi dengan NADPH melalui dihidrobiopterin reduktase. Tetrahidrobiopterin juga merupakan kofaktor hidroksilasi tirosin menjadi LDopa dalam sintesis katekolamin (contohnya norepinefrin dan epinefrin) atau memberi pigmen pada beberapa sel. Pada beberapa sel, tirosin mengalami transaminasi menjadi p-hidroksifenilpiruvat yang selanjutnya diubah menjadi fumarat dan asetil koa. Pada kromafin sel

medulla ginjal dan sel syaraf, tirosin diubah menjadi L-dopa (Gambar 8) untuk membentuk katekolamin dan pada sel kulit, L-dopa dapat menjadi prekursor pembentukan pigmen



Gambar 7. Hidroksilasi fenilalanin menjadi tirosin



Gambar 8. Jalur perubahan tirosin menjadi epinefrin

Proses degradasi tirosin terjadi di dalam hati. Proses ini dimulai dengan pemindahan gugus amino tirosin ke α -ketoglutarat oleh enzim tirosin-glutamat aminotransferase. Enzim ini spesifik untuk tirosin dan fenilalanin. Tirosin lain mengalami transaminasi melalui enzim aspartat transaminase yang juga dapat beraksi dengan aspartat fenilalanin dan triptofan. Zat intermediate yang terbentuk adalah 4-hidroksifenilpiruvat yang kemudian dioksidasi menjadi asam homogentisat oleh vitamin C. Reaksi ini dioksidasi oleh 4-hidroksifenilpiruvat

dioksigenase. Struktur cincin homogentisat dapat dipecah dan unit linear C8 didegradasi dalam dua reaksi menjadi fumarat dan asetoasetat (Gambar 9).

Peran Tirosin di dalam Tubuh.

Tirosin terutama digunakan untuk mengobati depresi karena tirosin merupakan prekursor neurotransmitter yang berperan dalam menghantarkan impuls saraf dan penting untuk mencegah depresi. Di sisi lain, penelitian menunjukkan wanita sehat yang mengalami pengurangan tirosin menunjukkan penurunan mood (Leyton et al, 1999). Penelitian lain pada laki-laki yang sehat menunjukkan hasil yang sama.

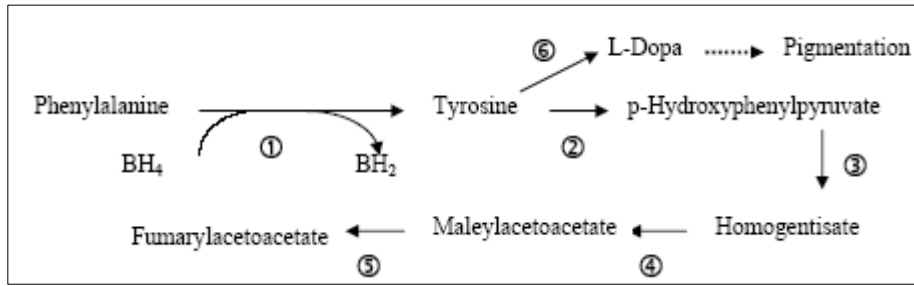
Tirosin juga dapat meningkatkan ketahanan manusia terhadap anxietas dan stress akibat kelelahan. Hal ini dibuktikan dengan pemberian tirosin tambahan menghasilkan peningkatan performan pada subjek penelitian (Avraham et al, 2001). Bersama dengan triptofan, tirosin digunakan untuk mengobati kecanduan kokain (Tutton et al, 1993).

Gangguan Enzim Tirosin

Alkaptonuria (Gambar 10) adalah gangguan perubahan homogentisat menjadi maley asetoasetat oleh enzim homogentisat oksidase. Pasien dengan alkaptonuria mengalami penumpukan homogentisat dalam urin. Asam organik ini juga ditemukan di dalam kartilago dan mengalami polimerisasi. Polimer menjadi hitam menyebabkan “kuning hitam”. Hal ini menyebabkan kerusakan jaringan kartilago di samping gangguan yang bersifat kosmetik.

Albinisme berhubungan dengan sedikit atau tidak ada pigmentasi sama sekali. Albinisme klasik disebabkan oleh defektif tirosinase (tirosin hidrolase). Defek ini tidak menyebabkan perubahan sintesis katekolamin karena tirosin hidrolase jalur ini adalah isoenzim yang merupakan hasil dari gen yang berbeda.

Tirosinemia adalah gangguan yang diturunkan pada metabolisme asam amino, yang disebabkan oleh gangguan enzim-enzim katabolik tirosin sehingga terjadi peningkatan tirosin dalam darah (Gambar 10).



Gambar 10. Berbagai letak gangguan enzim katabolik tirosin. 1. fenilketonuria; 2. tirosinemia tipe II; 3. tirosinemia tipe III; 4. alkaptonuria; 5. tirosinemia; 6. albinisme

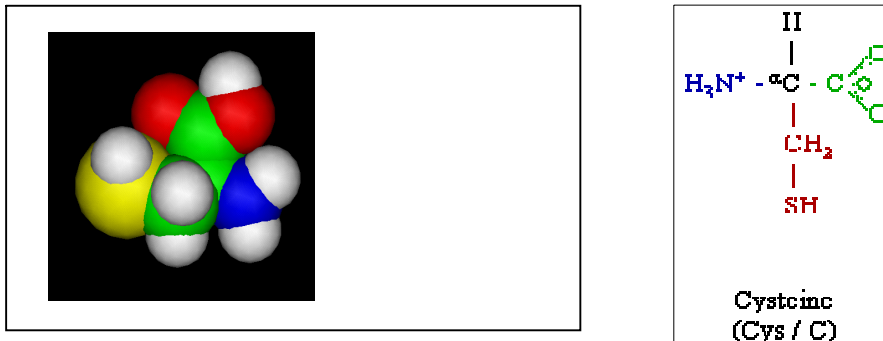
- **Tirosinemia tipe Ia** adalah gangguan autosom resesif yang disebabkan oleh defek fumarilasetoasetat hidrolase (FAH) hepatic dengan produksi metabolit abnormal suksinilaseton yang terbentuk dari akumulasi fumarilasetoasetat. Bentuk heterozigot kelainan ini adalah asimtomatis dan mempunyai kadar tirosin yang relatif normal. Angka kejadiannya sekitar 1:100.000-120.000 di seluruh dunia. Jumlah besar kasus ini terjadi di daerah Saguenay-Lac St-Jean di Quebec, Kanada dan Eropa Utara, terutama Skandinavia dan Finlandia. FAH diekspresikan dalam sel vilus amnion dan khorion sehingga dapat dilakukan diagnosis prenatal.
- **Tirosinemia tipe Ib** merupakan keadaan yang jarang ditemui, yang disebabkan oleh defisiensi maleylasetoasetat isomerase. Gagal hepar, penyakit tubular ginjal dan retardasi psikomotor progresif terjadi sebelum kematian pada tahun pertama kehidupan
- **Tirosinemia II** adalah gangguan autosom resesif yang ditandai dengan peningkatan tirosin dalam darah dan urin dan peningkatan asam fenolik urin, N-asetiltirosin dan tiramin. Pada penyakit ini terjadi defisiensi tirosin aminotransferase (TAT) dalam sitosol sel hepar. Gambaran klinis penyakit ini terdiri dari erosi stelat kornea dan lesi bula pada telapak tangan dan kaki. Keratitis dan hiperkeratosis persisten terjadi pada jari dan telapak tangan serta telapak kaki. Gangguan kulit ini menunjukkan respon terhadap pembatasan diet fenilalanin dan tirosin. Kristalisasi intraselular tirosin diduga menyebabkan respon peradangan.
- **Tirosinemia tipe III** adalah gangguan autosom resesif yang menyebabkan disfungsi p-hydroxyphenylpyruvate acid dioxygenase (p-OHPPAD) di hati dan

ginjal. Gangguan utama pada pasien ini disebabkan defisit neurologis dan retardasi mental. Diperlukan pembatasan makanan yang mengandung tirosin dan fenilalanin.

SISTEIN

Definisi sistein

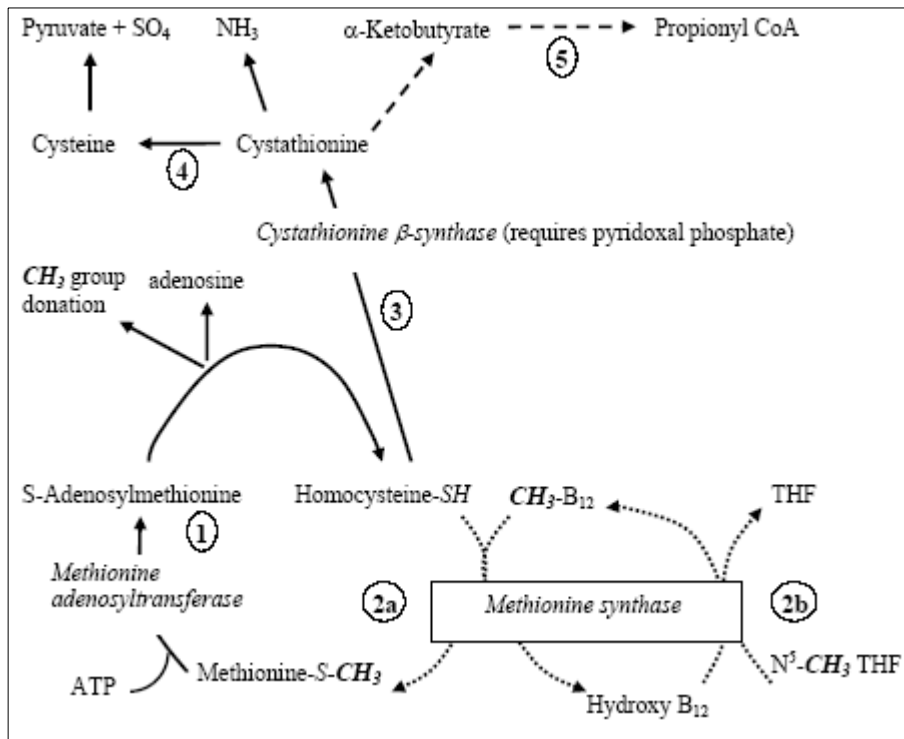
Sistein ($C_3H_7NO_2S$) adalah asam amino yang mempunyai gugus sulfhidril (SH) yang bersifat hidrofilik (Gambar 11) dengan berat molekul 12,15. Bila dipaparkan pada udara, akan membentuk sistin, dimana dua molekul sistein akan dihubungkan dengan ikatan disulfida. Satu molekul air akan terbentuk dari setiap satu pembentukan sistin. Sistein terdapat banyak di dalam keju, unggas ikan dan produk buncis.



Gambar 11.Molekul sistein

Metabolisme Sistein

Pembentukan sistein adalah hasil perubahan homosistein menjadi sistationin oleh enzim sistationin- β -sintase (Gambar 12). Selanjutnya sistationin diubah menjadi sistein melalui enzim sistationase. Sistein akan diubah menjadi piruvat dan sulfat, dimana sulfat akan diekskresikan dalam urin. A-ketobutirat mengalami oksidasi dekarboksilasi menjadi propionil Koa (3 karbon asam lemak) di dalam reaksi yang memerlukan NAD yang juga menghasilkan oksigen. Propionil Koa akan mengalami metabolisme menjadi suksinil Koa yang juga merupakan hasil akhir suksinil Koa.



Gambar 12 metabolisme sistein

ASAM ASPARTAT

Definisi Asam Aspartat

Asam aspartat ($C_4H_7N_1O_4$), yang kadang juga disebut sebagai 2- amino-asam suksinat merupakan asam amino α yang memiliki muatan yang ditemukan dalam protein. Pada mamalia, asam aspartat merupakan asam amino non esensial, yang artinya asam amino ini sudah terdapat di dalam tubuh dengan proses sintesis di hepar sehingga tidak diperlukan asupan dari makanan. Di alam, aspartat banyak terdapat dalam tumbuhan, khususnya tauge. Isolasi aspartat pertama kali diambil dari legumin dalam biji tanaman pada tahun 1868

Asam amino ini, bersama dengan asam glutamat bersifat asam. Aspartat memiliki peran penting sebagai asam umum dalam pusat enzim aktif, menjaga solubilitas dan karakter ion protein.

Protein dalam serum berfungsi juga untuk mempertahankan keseimbangan pH tubuh. asam amino yang bermuatan, termasuk aspartat terlibat secara luas dalam proses buffer protein. Aspartat adalah alanin, dimana satu gugus β hydrogen digantikan dengan gugus karboksil. pKa β karboksil aspartat dalam polipeptida adalah sekitar 4.0.

Aspartat terdapat dalam sejumlah proses metabolisme (tabel 2). Aspartat terlibat dalam titik kontrol biosintesis pirimidin (1), reaksi transaminasi (2), interkonversi dengan asparagin (3,4). Jalur metabolisme yang menghasilkan AMP (5), dalam siklus urea (2,8), biosintesis *de novo* IMP dan sebagai prekursor sejumlah asam amino seperti homosistein, treonin dan isoleusin. Selain itu asam aspartat juga terlibat dalam malat aspartat shuttle.

No	Reaksi	Enzim
1	$\text{Aspartate} + \text{Carbamoyl Phosphate} \rightleftharpoons \text{Carbamoyl Aspartate}$	<u>Aspartate Transcarbamoylase</u>
2	$\text{Oxaloacetate} + \text{Glutamate} \rightleftharpoons \text{Aspartate} + \text{Ketoglutarate}$	<u>Aminotransferase</u>
3	$\text{Aspartic Acid} + \text{ATP} + \text{NH}_3 \rightleftharpoons \text{Asparagine} + \text{AMP} + \text{PPi}$	$\text{Glutamine} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{Aspartic Acid} + \text{NH}_3$ <u>Asparagine Synthetase</u>
4		

Aspartic

Acid +

ATP +

NH₃

(Gln)

<=>

Asparagi

ne +

AMP +

PPi +

Glutama

te

8 Citrulline + Aspartate + Argininosuccinate Synthetase

ATP <=>

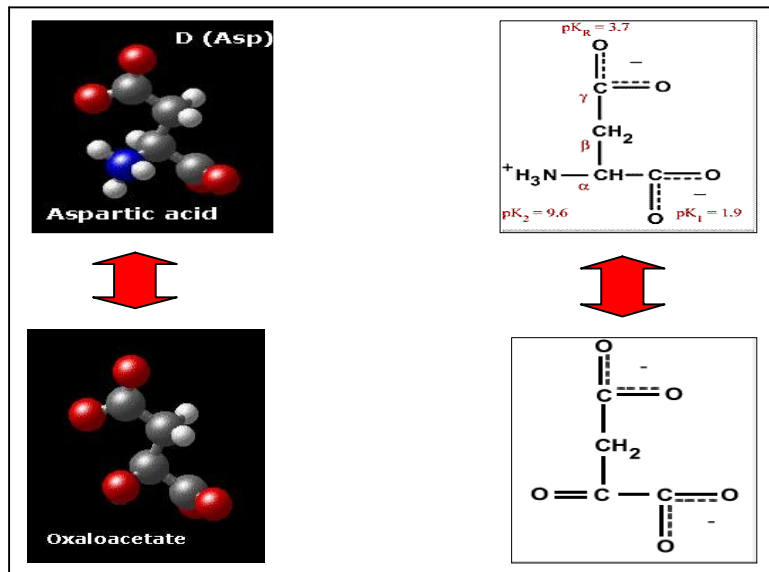
Argininosuccinate + AMP +

PPi

Tabel 2. Berbagai reaksi yang melibatkan asam aspartat.

Aspartat memiliki homolog α keto yaitu oksaloasetat (Gambar 13), seperti alanin yang memiliki homolog α -keto dengan alanin. Proses perubahan aspartat dan oksaloasetat adalah melalui reaksi transaminasi sederhana. Oksaloasetat diketahui terlibat dalam siklus krebs.

Gambar 13. Perubahan susunan molekul aspartat menjadi oksaloasetat.



Peran Asam Aspartat di dalam Tubuh

Aspartat adalah sangat penting dalam siklus urea untuk kepentingan eliminasi produk sampah dari protein makanan. Kontrol siklus urea yang jelek menimbulkan gejala seperti nyeri kepala kronis, lelah, kurang konsentrasi, gangguan mental dan intoleransi terhadap makanan tertentu, khususnya makanan kaya protein.

Aspartat dan glutamat terlibat dalam kelompok neurotransmitter meliputi asetikolin, noradrenalin dan gamma-aminobutyric acid (GABA). Transmitter eksitatori seperti aspartat menyebabkan depolarisasi nervus.

Penelitian saat ini menggunakan aspartat bersama mineral magesium dan potassium untuk meningkatkan kerja otot dan kemampuan aerobik otot. Dosis mineral yang digunakan dalam rentang 500-2000 mg per hari.

MAKALAH ILMIAH

METABOLISME PROTEIN

(STUDI KEPUSTAKAAN)

**Disusun Oleh :
Maria Komariah**



**FAKULTAS KEPERAWATAN
UNIVERSITAS PADJADJARAN
BANDUNG
2009**
