

## **BAB II METABOLISME PROTEIN**

### **Pendahuluan**

**S**ecara operasional protein merupakan struktur untuk menempatkan gugusan-gugusan kimia reaktif dalam pola tiga dimensi tertentu serta untuk mengatur cara pencapaiannya. Bertolak dari pengertian ini ada 3 hal yang perlu dipelajari: 1) pemahaman terbentuknya protein, 2) memahani susunan pola protein dan 3) menjelaskan bagaimana protein dengan pola-pola tertentu dapat melaksanakan fungsi biologis (Bourke,S.L.K.,*et.al* 2003).

Pada Bab ini dibahas mengenai penjelasan bagaimana protein dengan pola-polanya berfungsi dalam biologis. Secara garis besar fungsi protein dalam sistem biologis dibedakan menjadi 8 fungsi, yaitu:

1. Sebagai biokatalis: enzim ialah katalis biologi utama dalam semua sistem kehidupan bahkan hingga yang terkecil seperti virus. Tidak ada satu langkah pun reaksi-reaksi biokimia yang dikatalisis oleh enzim, hal ini disebabkan semua reaksi-reaksi tersebut terjadi pada suhu yang relatif rendah (30 °C), enzim berperan juga menurunkan energi aktivasi suatu reaksi.
2. Sebagai pengangkut: hemoglobin merupakan contoh protein yang berfungsi sebagai pengangkut. Oksigen dan CO<sub>2</sub> dalam darah diangkut dalam bentuk oksihemoglobin (berwarna merah cerah) dan karboksihemoglobin (warna merah gelap), begitu pula lipoprotein plasma yang bertanggung jawab mengangkut lipida dalam darah.

3. Sebagai reseptor: berbagai pesan biologis seperti protein yang terdapat di permukaan sel mampu menerima pesan dari protein lain seperti hormon. Rhodopsin adalah protein khusus sebagai fotoreseptor pada sel retina mata.
4. Sebagai pembawa pesan: hormon merupakan salah satu contoh. Banyak hormon berfungsi sebagai pembawa pesan biokimiawi yang strukturnya berupa protein seperti insulin dan hormon pertumbuhan. Protein kinase merupakan pembawa pesan (pesan skunder).
5. Sebagai pembangun/struktural: ini merupakan protein dengan peran khusus sebagai pembangun jaringan. Kolagen dan elastin merupakan contoh yang membentuk jaringan ikat bahkan tulangpun dibangun oleh protein yang berinteraksi dengan mineral.
6. Sebagai pelindung: contoh protein yang terdapat di saliva, dan lendir-lendir tubuh yang terdapat dalam saluran cerna, saluran pernafasan, saluran urin dan *endometrium* rahim.
7. Pertahanan tubuh: contoh molekul *imunoglobulin* (antibodi) yang bertugas melindungi tubuh dari serangan mikroba. Fibrinogen, trombin sebagai pertahanan agar darah tidak banyak terbuang dari tubuh saat mengalami luka.
8. Beraneka ragam fungsi yang sebenarnya merupakan integrasi dari fungsi-fungsi di atas.

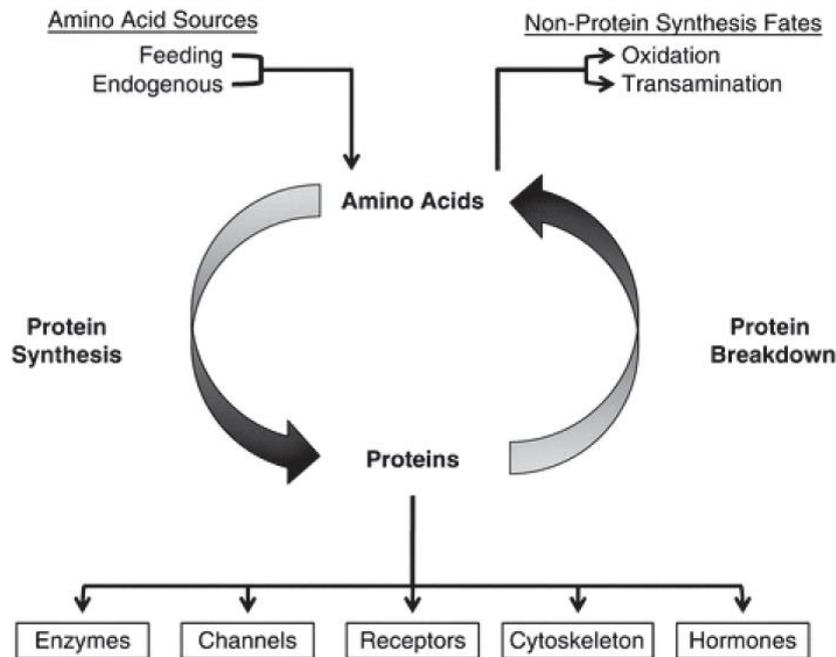
### **Metabolisme Protein**

Protein dalam sel hidup terus menerus diperbaharui melalui proses pertukaran protein, yaitu suatu proses berkesinambungan yang terdiri atas penguraian protein yang sudah ada menjadiasam amino bebas dan resintesis selanjutnya dari asam-asam amino bebas menjadi protein. Dalam tubuh sekitar 1-2 % protein mengalami peruraian setiap hari. Sekitar 75- 80 % dari asam amino yang dibebaskan akan digunakan kembali untuk sintesis protein yang baru. Nitrogen sisanya akan dikatabolisasi menjadi

urea (pada mamalia) dan kerangka karbon bagi senyawa-senyawa amfibolik (Murray,K., 2002).

Untuk mempertahankan kesehatan, manusia memerlukan 30- 60 g protein setiap hari atau ekivalen dalam bentuk asamamino bebas. Secara umum metabolisme protein dapat dilihat pada Gambar 2.1. Asam-asam amino yang berlebih tidak akan disimpan, tetapi diuraikan dengan cepat. Di dalam sel, protein akan diuraikan menjadi asam-asam amino oleh protease dan peptidase. Protease intrasel akan memutus ikatan peptida internal protein sehingga terbentuk senyawa peptida (Murray,K., 2002).

Selanjutnya, oleh peptidase, peptida tersebut akan diuraikan menjadi asam-asam amino bebas. Endopeptidase akan memutus ikatan peptida internal sehingga terbentuk peptida-peptida yang lebih pendek, selanjutnya amlopeptidase dan karboksipeptidase akan membebaskan asam-asam amino masing-masing dalam gugus terminal-N dan -C pada peptida-peptida tersebut. Penguraian protein seperti yang disebutkan di atas adalah untuk protein ekstrasel dan intrasel yang mana penguraiannya tidak memerlukan ATP (Gb. 2.2). Untuk protein yang berusia pendek dan yang abnormal penguraiannya terjadi pada sitosol dan memerlukan ATP atau ubikuitin. Asam amino yang terbentuk dari katabolisme protein ini akan dimetabolisasi menjadi ammonia dan kerangka karbon. Selanjutnya kerangka karbon akan ikut dalam siklus asam sitrat (TCA) dan glukoneogenesis. Sedangkan ammonia akan mengalami sintesis membentuk urea atau membentuk asam amino baru ((Bourke,S.L.,*et.al.* 2003).



Gambar 2 1:  
Metabolisme Protein Secara Umum (Yeum, K.J., et al. 2002)

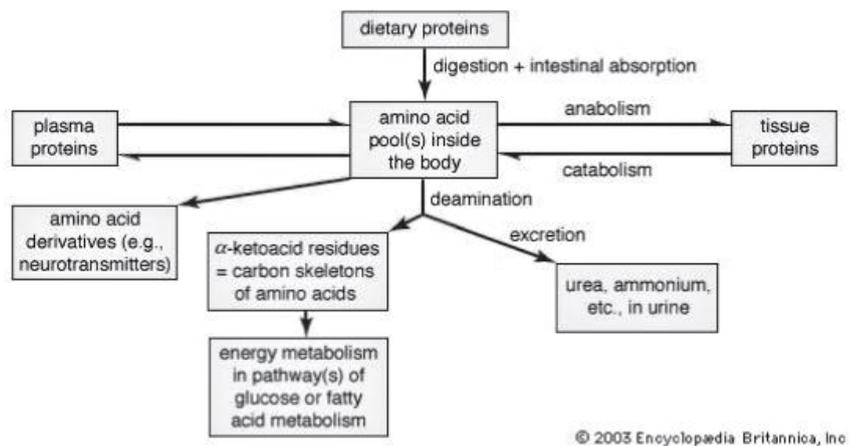
### Katabolisme Nitrogen Asam Animo

Hanya sedikit organisme yang dapat mengubah nitrogen bebas ( $N_2$ ) menjadi senyawa biologis yang berguna seperti  $NH_3$ , oleh karenanya organisme umumnya menggunakan nitrogen dari asam amino. Pada umumnya, asam amino dimetabolisasi di hepar (Gambar 2.2). Ammonia yang dihasilkan didaur ulang dan digunakan untuk bermacam-macam proses biosintesis, kelebihanannya akan dibuang sebagai urea.

Kelebihan ammonia yang dihasilkan oleh jaringan ekstrahepatik akan diangkut ke hepar (dalam bentuk gugus amino) untuk diubah menjadi senyawa yang bisa diekskresi.

Di dalam katabolisme ini, asam amino glutamat dan glutamin berperan penting, Gugus amino dari asam amino akan dialihkan ke  $\alpha$ -keto glutamat membentuk glutamat (terjadi disitosol). Selanjutnya, glutamat akan diangkut ke mitokondria dan gugus amino dilepaskan berupa  $\text{NH}_4$ . Kelebihan ammonia jaringan lain akan diubah menjadi glutamin lalu diangkut ke mitokondria hepar. Kelebihan gugus amino di jaringan otot dialihkan ke piruvat, karenanya piruvat berubah menjadi alanin yang selanjutnya akan dibawa ke mitokondria hepatosit untuk dilepas gugus  $\text{NH}_4$  nya.

Manusia merupakan makhluk ureotelik artinya dapat mengubah nitrogen asam amino menjadi urea yang tidak toksik dan mudah larut dalam air. Biosintesis urea (Gb.2.4) dibagi menjadi 4 tahap: (1), Transminasi, (2), Deaminasi oksidatif, (3) Pengangkutan amonia dan (4) Reaksi siklus urea. Asam-asam amino yang telah kehilangan gugus amino, kerangka karbonnya akan mengikuti siklus glukoneogenesis. Asam-asam amino yang demikian ini disebut sebagai asam amino glukogenik (ala, ser, cys, gly, thre, glu, arg, pro, his, val, meth, dan asp



Gambar 2.2  
Katabolisme asam amino. Jalur yang diambil asam amonium  
(Yeum,K.J.,*et.al.*2002)

## Transaminasi

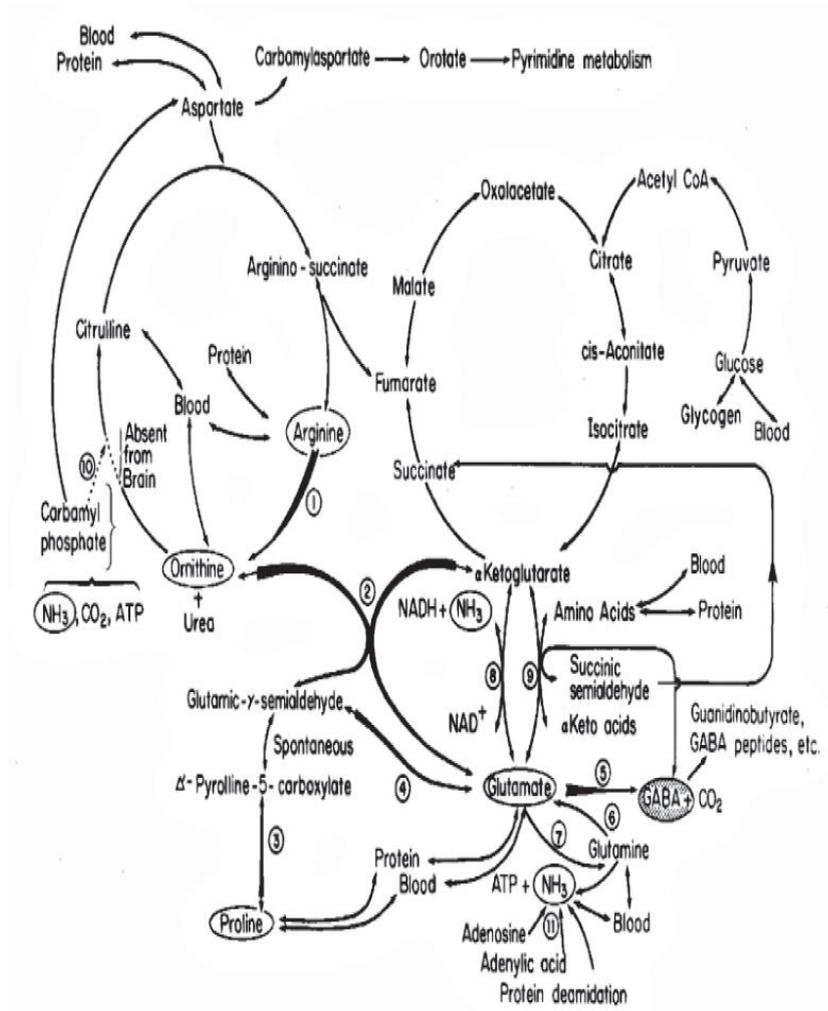
Transaminasi adalah pemindahan gugus asam  $\alpha$ -amino pada glutamat, proses ini merupakan reaksi pertama dari proses katabolisme. Reaksi ini diawali oleh enzim transaminase. Enzim ini mempunyai gugus prostetik piridoksal fosfat (bentuk aktif B<sub>6</sub>). Umumnya, piridoksal fosfat berikatan kovalen dengan situs aktif enzim melalui ikatan imin (basa schiff), yaitu pada gugus amina E dari residu lisin transaminase. Reaksi-reaksi yang dikatalisis transaminase mempunyai konstanta kesetimbangan 1,0 karenanya reaksinya adalah bolak-balik. Gugus prostetik piridoksal fosfat berfungsi sebagai pengangkut sementara (*intermediate carrier*) bagi gugus amino pada situs aktif transaminase (Yeum, K.J., *et. al.* 2002).

Senyawa ini mengalami transformasi antara bentuk aldehid (piridoksal fosfat) yang dapat menerima gugus amino dengan bentuk transaminasinya, yaitu piridoksamin fosfat yang dapat memberikan gugusaminonya kepada suatu asam keto- $\alpha$ . Piridoksal fosfat terikat pada

transaminase pada situs aktifnya melalui ikatan kovalen dalam bentuk imina (basa schiff) dengan gugus amino E dari residu lisin (Yeum, K., *et. al.* 2002).

Pada reaksi transaminasi ini gugus amino- $\alpha$  dari asam amino akan dialihkan ke asam keto- $\alpha$  glutarat. Hasilnya adalah asam keto- $\alpha$  glutarat akan mendapat gugus amino menjadi L- glutamat, sedang asam amino yang kehilangan gugus aminonya menjadi suatu asam keto- $\alpha$  yang bersesuaian. Keadaan yang sama juga terjadi pada transaminasi gugus amino dari alanin ke  $\alpha$ -keto glutarat, reaksi ini menghasilkan L-glutamat dan piruvat.

Jadi, setiap enzim transaminase bersifat spesifik untuk satu pasangan asam  $\alpha$ -amino dan asam  $\alpha$ -keto. Reaksi transaminasi itu terbukti terjadi hampir pada semua asam amino kecuali lisin, treonin, prolin dan hidroksi prolin (Bourke, S.L., *et. al.* 2003).



Gambar 23 :  
 Biosintesis nitrogen dalam katabolisme asam amino (Yeum, K.J., et al. 2002).

Tujuan utama dari reaksi transaminase itu adalah untuk mengumpulkan semua nitrogen dari asam amino dalam bentuk satu-satunya senyawa, yaitu glutamat. Hal ini sangat penting karena L-glutamat merupakan satu-satunya asam amino dalam jaringan mamalia yang mengalami deaminasi oksidatif dengan

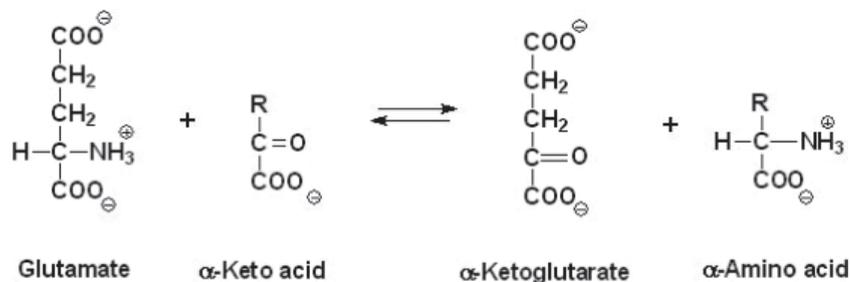
kecepatan cukup tinggi. Jadi, pembentukan ammonia dari gugus a-amino terutama terjadi lewat konversi menjadi nitrogen a - amino pada a -glutamat ( Bourke,S.L.,*et.al.*2003).

### **Dari glutamat dapat dihasilkan ammonia**

Seperti diketahui reaksi transaminasi asam a-amino menghasilkan glutamat, reaksi ini terjadi di sitosol. Selanjutnya, L-glutamat tersebut akan diangkut menuju mitokondria dan di sini akan mengalami deaminasi oksidatif menghasilkan asam a- keto dan ammonia. Reaksinya dikatalisis oleh enzim L-glutamat dehidrogenase (Gb.2.5). Enzim ini hanya terdapat di matrik mitokondria dan tidak pernah di tempat lain. Untuk bekerjanya enzim ini memerlukan NAD atau NADP sebagai penerima ekivalen reduksi. Kerja kombinasi antara amino transferase dan glutamat dehidrogenase disebut sebagai transdeaminase (Stryer L., 1996).

Glutamat dehidrogenase adalah eizim alosterik yang kompleks. Enzim ini terdiri atas 6 subunit yang identik. Kerjanya dipengaruhi oleh modulator positif ADP dan modulator negatif GTP, yaitu ADP dan GTP yang dihasilkan oleh reaksi yang dikatalisis oleh suksinil-KoA sintetase di dalam siklus asam sitrat. Bila sel hepatosit membutuhkan bahan baku bagi siklus asam sitrat aktivitas glutamat dehidrogenase meningkat, sehinggaterbentuk a-keto glutarat yang diperlukan oleh siklus asam sitrat dan melepaskan  $\text{NH}_4$  untuk diekskresi. Sebaliknya, jika GTP jumlahnya berlebihan di dalam mitokondria sebagai akibat meningkatnya aktivitas siklus asam sitrat maka proses deaminasi oksidatif glutamat dihambat (Murray,K.,2002).





Gambar 2.5

Rakso Glutamat Membentuk Ammonia(Valeur,*et.al.*,2009)

### Ammonia diangkut ke Hepar oleh Glutamin

Ammonia jumlah senyawa yang toksik bagi jaringan tubuh. Kelebihan ammonia akan diubah menjadi senyawa yang tidak toksik oleh hepar sebelum akhirnya dibuang melalui ginjal. Sumber ammonianya misalnya usus. Jaringan lain juga memproduksi ammonia tetapi dalam jumlah sangat sedikit dan ini dengan cepat diangkut ke hepar. Ammonia dari jaringan melalui venaporta akan diangkut ke hepar dan diubah menjadi senyawa nontoksik urea. Sehingga darah yang meninggalkan hepar pada hakikatnya bersih dari ammonia (Valeur, *et.al.*2009).

Ginjal juga memproduksi ammonia, ini tampak dari kadar ammonia vena renalis yang lebih tinggi dari arteria renalis. Ekskresi ammonia ke dalam urin oleh sel tubulus ginjal lebih merupakan suatu yang berhubungan dengan pengaturan keseimbangan asam-basa dan penghematan kation. Eksresi ini akan meningkat nyata pada keadaan asidosis metabolik dan menurun pada keadaan alkalosis. Ammonia ini berasal dari asam amino intrasel, khususnya glutamin (Brosnan,J.T., 2000).

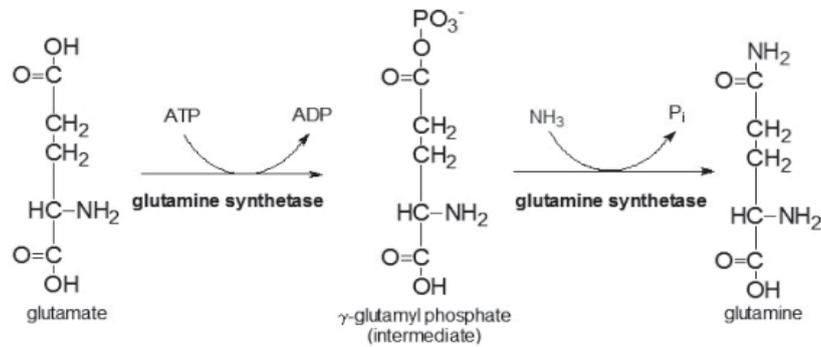
Pelepasan ammonia dikatalisis oleh glutaminase renal. Ammonia dari jaringan ekstrahepatik akan diangkut ke hepar dalam bentuk glutamin. Ammonia akan bereaksi dengan glutamat membentuk glutamin. Reaksi ini dikatalisis oleh enzim glutamin sintetase dan memerlukan ATP (Gb.2.6). Reaksinya

berlangsung dalam 2 tahap. Tahap (1) glutamat bereaksi dengan ATP menghasilkan ADP dan senyawa antara  $\gamma$ -glutamilfosfat. Dilanjutkan dengan tahap (2), senyawa antara bereaksi dengan ammonia membentuk glutamin dan fosfat anorganik. Glutamin senyawa nontoksik bersifat netral yang dapat melewati membran sel. Bandingkan dengan glutamat yang bersifat negatif tidak dapat melalui membran sel.

### **Ekskresi Nitrogen dan Siklus Urea**

Manusia setiap harinya harus mensekresikan nitrogen. Sekitar 95% ekskresi nitrogen itu dilakukan oleh ginjal dan 5% sisanya melalui feses. Lintasan utama ekskresi nitrogen pada manusia adalah urea. Urea disintesis dalam hati, dilepas dalam darah dan dihilangkan oleh ginjal.

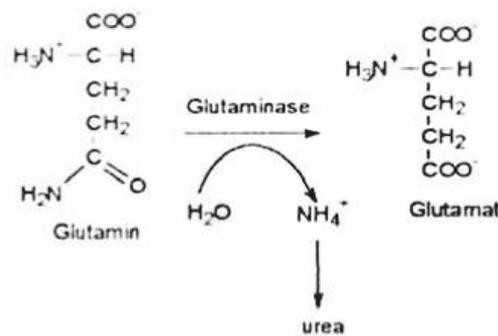
Siklus urea dimulai di mitokondria sel hepatosit. Pembentukan urea dari ammonia terdiri atas 5 tahap, 3 di antaranya berlangsung di sitosol. Gugus amino yang pertama kali memasuki siklus urea berasal dari ammonia yang terdapat dalam mitokondria, yaitu yang berasal dari bermacam alur yang telah diuraikan sebelumnya. Sebagian berasal dari usus (melalui vena porta) yang merupakan hasil oksidasi bakteri. Tidak memperhatikan dari mana asalnya ion  $\text{NH}_4$  yang berada di dalam mitokondria akan bereaksi dengan  $\text{HCO}_3^-$  (hasil respirasi mitokondria) membentuk karbamoilfosfat. Reaksi ini memerlukan ATP dan dikatalisis oleh enzim karbamoil fosfat sintetase 1. Selanjutnya, karbamoilfosfat akan masuk ke siklus urea dan akan mengalami 4 reaksi enzimatik. Senyawa ini memberikan gugus karbamoilnya ke ornitin sehingga terbentuk sitrulin dan melepaskan fosfor anorganik Pi. Reaksi ini dikatalisis ornitin transkarbamilase. Kemudian sitrulin akan dilepas ke sitosol.



Gambar 2.6

Reaksi Pembentukan Glutamin dan Glutamat (Bourke, S.L., 2003).

Selanjutnya, setelah sampai di mitokondria hepar, glutamin akan diurai menjadi glutamat dan ammonia oleh enzim glutaminase (Gb. 2.7). Glutamin selain berfungsi sebagai alat transport ammonia juga berfungsi sebagai sumber gugus amino bagi bermacam-macam reaksi biosintesis.

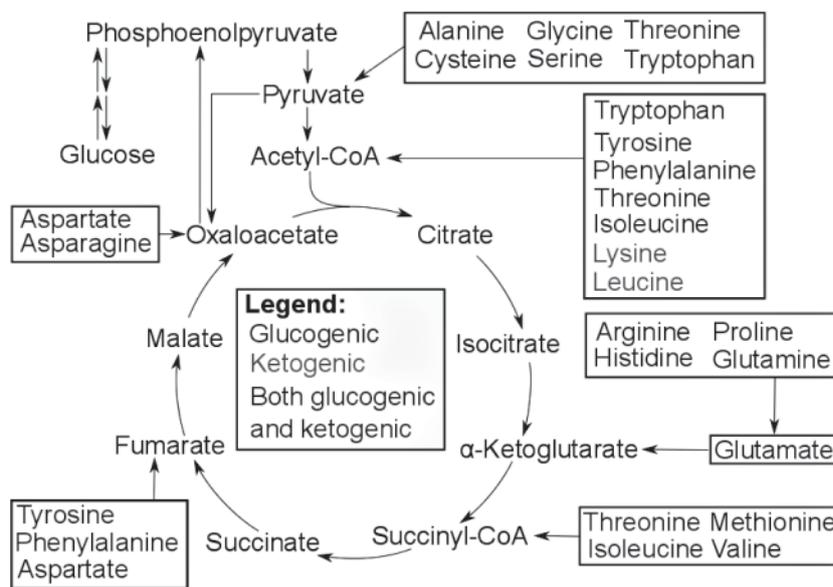


Gambar 2.7

Peruraian Glutamin Menjadi Glutamat melepaskan Ammonia (Stryer., 1996).

Gugus amino kedua berasal dari aspartat (dihasilkan di mitokondria) oleh proses transaminase dan diangkut ke sitosol). Gugus amino dari aspartat akan berkondensasi dengan gugus ureido (karbonil) dari sitrulin membentuk argininosuksinat. Reaksi

ini dikatalisis oleh arginosuksinat liase (bolak-balik) membentuk arginin bebas dan fumarat yang nantinya akan menjadi bahan antara dari siklus asam sitrat. Reaksi yang terakhir dari siklus urea adalah terurainya arginin menjadi urea dan ornitin. Reaksinya dikatalisis oleh enzim arginase suatu enzim sitosol. Jadi, ornitin akan terbentuk kembali dan akan diangkut ke mitokondria untuk kemudian dipakai lagi dalam siklus urea (Gb.2.8) ( Baenrends,R. J.S.*et.al.* 2000).



Gambar 2.8  
 Siklus Urea dan  
 Reaksinya

Perhatikan bahwa enzim-enzim yang mengkatalisis reaksinya terdapat di Sitosol dan matrik mitokondria (Baenrends,R.J.S.*et.al.* 2000).