

Metabolisme Karbohidrat: Glikolisis, Glukoneogenesis, dan Regulasinya

Biokimia • SKDI Metabolisme Karbohidrat

Course biokimia dasar tentang metabolisme karbohidrat: glikolisis, glukoneogenesis, siklus asam sitrat, jalur pentosa fosfat, glikogenesis, dan regulasi hormonalnya dengan korelasi klinis singkat.

Modul 1: Dasar Metabolisme Karbohidrat dan Glikolisis

1.1 Karbohidrat: Klasifikasi dan Peran Biologis

Karbohidrat: Klasifikasi dan Peran Biologis

Karbohidrat adalah biomolekul organik yang tersusun atas atom karbon, hidrogen, dan oksigen dengan rumus umum $(CH_2O)_n$. Monosakarida seperti glukosa, fruktosa, dan galaktosa merupakan unit terkecil yang tidak dapat dihidrolisis lebih lanjut. Disakarida seperti sukrosa, laktosa, dan maltosa terbentuk dari dua monosakarida yang berikatan melalui glikosida. Polisakarida—terutama glikogen—hewan dan pati tumbuhan—berfungsi sebagai cadangan energi jangka panjang.

Glukosa menempati posisi sentral dalam metabolisme karena beberapa alasan. Pertama, glukosa dapat dioksidasi secara aerob maupun anaerob, sehingga memasok energi bahkan saat oksigen terbatas. Kedua, jalur metabolisme glukosa menghasilkan intermediet yang dibutuhkan untuk biosintesis asam amino, lipid, dan nukleotida. Ketiga, otak dan eritrosit sangat bergantung pada glukosa sebagai sumber energi utama; otak mengonsumsi sekitar 120 g glukosa per hari despite hanya mewakili ~2% massa tubuh.

Dari sudut pandang regulasi, kadar glukosa darah dipertahankan dalam rentang sempit (sekitar 70–110 mg/dL puasa) oleh keseimbangan antara pemasukan (asupan diet, glikogenolisis, glukoneogenesis) dan pengeluaran (utilisasi jaringan, penyimpanan glikogen, konversi menjadi lipid). Hormon utama yang mengatur homeostasis ini adalah insulin (efek hipoglikemik) dan glukagon, katekolamin, kortisol, serta hormon pertumbuhan (efek hiperglikemik).

- Monosakarida utama: glukosa, fruktosa, galaktosa
- Sumber energi universal; substrat glikolisis dan siklus asam sitrat
- Otak dan eritrosit bergantung hampir eksklusif pada glukosa

Korelasi klinis singkat: Hipoglikemia berat menyebabkan gangguan kesadaran karena neuron sangat sensitif terhadap kekurangan glukosa; hiperglikemia kronis pada diabetes mellitus merusak jaringan melalui glikasi non-enzimatik dan stres oksidatif.

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini dan konsultasikan dengan dosen/supervisor.

1.2 Glikolisis: Jalur Embden-Meyerhof

Glikolisis: Jalur Embden-Meyerhof

Glikolisis adalah rangkaian sepuluh reaksi enzimatik di sitosol yang mengubah satu molekul

glukosa (6 karbon) menjadi dua molekul piruvat (3 karbon), dengan produksi bersih 2 ATP dan 2 NADH. Jalur ini berlangsung di seluruh sel dan tidak memerlukan oksigen, menjadikannya sumber energi universal—termasuk pada eritrosit yang sepenuhnya bergantung pada glikolisis anaerob.

Tahap investasi energi (lima reaksi pertama) menggunakan 2 ATP untuk memfosforilasi glukosa menjadi fruktosa-1,6-bisfosfat. Enzim kunci adalah heksokinase (atau glukokinase di hati) dan fosfofruktokinase-1 (PFK-1). PFK-1 adalah enzim rate-limiting dan titik kendali utama glikolisis, diatur secara alosterik oleh ATP (inhibitor), AMP dan fruktosa-2,6-bisfosfat (aktivator), serta sitrat (inhibitor).

Tahap hasil (lima reaksi berikutnya) memecah fruktosa-1,6-bisfosfat menjadi dua triosa fosfat, yang kemudian dikonversi menjadi piruvat. Reaksi yang dikatalisis piruvat kinase menghasilkan ATP secara substrat-level phosphorylation. Hasil akhir: 2 piruvat, 2 NADH, dan 4 ATP, dengan investasi awal 2 ATP sehingga neto 2 ATP per glukosa.

Dalam kondisi aerob, NADH direoksidasi di mitokondria melalui shuttle malat-aspartat atau gliserol-3-fosfat. Dalam kondisi anaerob, piruvat direduksi menjadi laktat oleh laktat dehidrogenase, memungkinkan regenerasi NAD⁺ agar glikolisis dapat berlanjut—penting pada otot selama latihan intens.

- Lokasi: sitosol; universal pada sel manusia
- Hasil: 2 piruvat + 2 ATP (neto) + 2 NADH
- Enzim regulator: heksokinase, PFK-1, piruvat kinase
- Fruktosa-2,6-bisfosfat adalah aktivator alosterik PFK-1 paling kuat

Korelasi klinis singkat: Defisiensi PFK-1 otot menyebabkan penyakit tarui (hemolytic anemia dan mialgia setelah latihan), sedangkan peningkatan glikolisis aerob adalah ciri khas sel kanker (efek Warburg) yang menjadi dasar PET scan dengan FDG.

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini dan konsultasikan dengan dosen/supervisor.

1.3 Piruvat sebagai Persimpangan Metabolik

Piruvat sebagai Persimpangan Metabolik

Piruvat, produk akhir glikolisis, adalah molekul persimpangan kritis yang fate-nya ditentukan oleh ketersediaan oksigen dan status energi sel. Pada eukariot aerob, kompleks piruvat dehidrogenase (PDH) di matriks mitokondria mengoksidasi piruvat menjadi asetil-KoA, yang kemudian masuk ke siklus asam sitrat untuk oksidasi sempurna menjadi CO₂ dengan produksi NADH dan FADH₂ untuk fosforilasi oksidatif.

Kompleks PDH adalah multienzim besar (E1, E2, E3) yang memerlukan lima koenzim: tiamin pirofosfat (TPP), asam lipoat, KoA, FAD, dan NAD⁺. Regulasi PDH dilakukan melalui fosforilasi (inaktif) oleh PDH kinase dan defosforilasi (aktif) oleh PDH fosfatase. PDH kinase

distimulasi oleh produk (asetil-KoA, NADH) dan diinhibisi oleh substrat (piruvat). Insulin dan Ca^{2+} mengaktifkan PDH, sedangkan asetil-KoA dan NADH menghambat.

Dalam kondisi anaerob atau hipoksia, piruvat direduksi menjadi laktat oleh laktat dehidrogenase (LDH), dengan konversi NADH menjadi NAD^+ —penting untuk mempertahankan glikolisis. Isoenzim LDH memiliki distribusi jaringan spesifik: H4 (LDH-1) dominan di jantung, M4 (LDH-5) di hati dan otot skeletal.

Alternatif lain, piruvat dapat mengalami transaminasi menjadi alanin (siklus glukosa-alanin antara otot dan hati), atau dikarboksilasi menjadi oksaloasetat oleh piruvat karboksilase untuk masuk glukoneogenesis. Dengan demikian, piruvat benar-benar menjadi hub metabolik.

- $\text{Asetil-KoA} + \text{CO}_2 + \text{NADH} \rightarrow \text{Piruvat} + \text{NAD}^+ + \text{KoA}$ (PDH)
- $\text{Laktat} + \text{NAD}^+ \rightarrow \text{Piruvat} + \text{NADH}$ (LDH)
- $\text{Oksaloasetat} + \text{ADP} \rightarrow \text{Piruvat} + \text{CO}_2 + \text{ATP}$ (piruvat karboksilase)

Korelasi klinis singkat: Defisiensi tiamin (vitamin B1) menurunkan aktivitas PDH dan menyebabkan ensefalopati Wernicke dengan akumulasi laktat; pada kanker, peningkatan ekspresi PDH kinase menekan oksidasi piruvat dan mendorong efek Warburg.

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini dan konsultasikan dengan dosen/supervisor.

Modul 2: Jalur Metabolisme Lanjutan dan Regulasi

2.1 Glukoneogenesis: Sintesis Glukosa dari Non-Karbohidrat

Glukoneogenesis: Sintesis Glukosa dari Non-Karbohidrat

Glukoneogenesis adalah jalur biosintetik yang menghasilkan glukosa dari prekursor non-karbohidrat seperti laktat, gliserol, dan asam amino glukogenik (terutama alanin). Jalur ini berlangsung terutama di hati (90%) dan ginjal (10%), terutama saat puasa, kelaparan, atau latihan berkepanjangan. Tujuannya mempertahankan kadar glukosa darah ketika asupan diet tidak tersedia.

Glukoneogenesis pada dasarnya adalah kebalikan glikolisis, tetapi tiga reaksi ireversibel harus dilewati melalui enzim alternatif. Piruvat → oksaloasetat (piruvat karboksilase, butuh biotin dan ATP), oksaloasetat → fosfoenolpiruvat (PEP karboksikinase, butuh GTP), dan fruktosa-1,6-bisfosfat → fruktosa-6-fosfat (fruktosa-1,6-bisfosfatase). Glukosa-6-fosfatase di retikulum endoplasma mengubah glukosa-6-fosfat menjadi glukosa bebas untuk dilepas ke darah.

Regulasi terjadi secara hormonal dan alosterik. Glukagon dan kortisol menginduksi ekspresi enzim glukoneogenik, sedangkan insulin menghambat. Asetil-KoA mengaktifkan piruvat karboksilase sekaligus menghambat PDH—memastikan piruvat diarahkan ke glukoneogenesis saat oksidasi asam lemak tinggi. Fruktosa-2,6-bisfosfat menghambat fruktosa-1,6-bisfosfatase, sehingga saat tinggi (setelah makan) glukoneogenesis ditekan.

Siklus Cori (laktat → glukosa di hati → kembali ke otot sebagai glukosa) dan siklus glukosa-alanin (alanin dari otot → glukosa di hati) adalah contoh integrasi metabolik yang penting saat puasa dan latihan.

- Lokasi utama: hati dan korteks ginjal
- Prekursor: laktat, gliserol, alanin, glutamin
- Regulator hormonal: glukagon (↑), insulin (↓)
- Fruktosa-2,6-bisfosfat menghambat glukoneogenesis

Korelasi klinis singkat: Pada diabetes tipe 2, peningkatan glukoneogenesis hepatis yang tidak tertekan merupakan kontributor utama hiperglikemia; metformin bekerja sebagian dengan menghambat kompleks I mitokondria dan menurunkan glukoneogenesis.

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini dan konsultasikan dengan dosen/supervisor.

2.2 Glikogenesis dan Glikogenolisis

Glikogenesis dan Glikogenolisis

Glikogen adalah polisakarida cabang dengan ikatan $\alpha(1\rightarrow4)$ pada rantai utama dan $\alpha(1\rightarrow6)$ pada titik cabang. Glikogen hati berfungsi menjaga glukosa darah saat puasa, sedangkan glikogen otot memasok ATP untuk kontraksi lokal dan tidak melepas glukosa karena otot kekurangan glukosa-6-fosfatase.

Glikogenesis dimulai dengan aktivasi glukosa menjadi UDP-glukosa oleh UDP-glukosa pirosforilase, kemudian glikogen sintase menambahkan unit glukosa ke ujung non-reducing dengan ikatan $\alpha(1\rightarrow4)$. Enzim pencabang (amylo- $\alpha(1\rightarrow6)$ transglukosidase) membentuk cabang. Glikogenin adalah protein primer yang menjadi inisiasi glikogen dan sekaligus prekursor.

Glikogenolisis dikatalisis oleh glikogen fosforilase (memotong $\alpha(1\rightarrow4)$ dan $\alpha(1\rightarrow6)$ ikatan) dan glikogen debranching (mentransfer oligosakarida dan memotong $\alpha(1\rightarrow6)$ ikatan). Glukosa-1-fosfat yang dihasilkan dikonversi menjadi glukosa-6-fosfat oleh fosfoglukomutase. Di hati, glukosa-6-fosfatase melepas glukosa bebas ke darah; di otot, G6P masuk glikolisis.

Regulasi sangat terintegrasi. Glikogen fosforilase diaktifkan oleh fosforilasi (kinase fosforilase) yang dipicu glukagon (hati) dan Ca^{2+} /epinefrin (otot). Insulin mengaktifkan fosfoprotein fosfatase yang mendefosforilasi enzim, menghambat glikogenolisis dan mengaktifkan glikogen sintase. Glikogen sendiri menghambat glikogen fosforilase (feedback inhibition).

- Glikogen hati: simpanan glukosa darah, sekitar 100 g saat puasa habis dalam ~24 jam
- Glikogen otot: simpanan energi lokal, tidak melepas glukosa
- Enzim kunci: glikogen sintase, glikogen fosforilase, enzim debranching
- Insulin dan glukagon adalah regulator hormonal utama

Korelasi klinis singkat: Penyakit Pompe (defisiensi $\alpha(1\rightarrow4)$ glukosidase lisosom) menyebabkan akumulasi glikogen dalam lisosom dengan kardiomiopati; penyakit McArdle (defisiensi miofosforilase otot) menyebabkan intoleransi latihan dan kram miopati.

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini dan konsultasikan dengan dosen/supervisor.

2.3 Siklus Asam Sitrat dan Fosforilasi Oksidatif

Siklus Asam Sitrat dan Fosforilasi Oksidatif

Siklus asam sitrat (siklus Krebs atau TCA) adalah jalur oksidatif sentral di matriks mitokondria yang mengoksidasi gugus asetil dari asetil-KoA menjadi dua CO_2 , sekaligus menghasilkan 3 NADH, 1 FADH₂, dan 1 GTP per putaran. Siklus ini dimulai dengan kondensasi asetil-KoA dan oksaloasetat menjadi sitrat (sitrat sintase), melalui isomerisasi menjadi isositrat, oksidasi dan dekarboksilasi menjadi α -ketoglutarat (isositrat dehidrogenase, menghasilkan NADH pertama), oksidasi kedua menjadi suksinil-KoA (α -ketoglutarat suksinil-KoA koenzim A, menghasilkan NADH kedua), menjadi suksinat (suksinil-KoA sintetase, GTP), menjadi fumarat (suksinat

dehidrogenase, FADH₂), menjadi malat, dan akhirnya oksaloasetat (malat dehidrogenase, NADH ketiga).

Tiga enzim pengatur adalah sitrat sintase, isositrat dehidrogenase, dan α -ketoglutarat dehidrogenase. Inhibisi oleh produk (NADH, ATP, suksinil-KoA) dan aktivasi oleh substrat (asetil-KoA, ADP) menjaga homeostasis siklus.

NADH dan FADH₂ yang dihasilkan dari glikolisis (setelah shuttle), PDH, dan siklus asam sitrat melepas elektron ke rantai transpor elektron mitokondria (kompleks I–IV). Pompa proton menciptakan gradien elektrokimia yang digunakan ATP sintase (kompleks V) untuk menghasilkan ATP dari ADP dan P_i. Pasangan redoks oksigen–air adalah penerima elektron terminal. Total oksidasi sempurna satu glukosa menghasilkan sekitar 30–32 ATP.

Siklus asam sitrat bersifat amfibolik: selain katabolik, menyediakan intermediet untuk biosintesis (asam amino, lipid, heme, glukosa via OAA).

- Lokasi: matriks mitokondria
- Hasil per asetil-KoA: 3 NADH + 1 FADH₂ + 1 GTP + 2 CO₂
- Enzim regulator: sitrat sintase, isositrat DH, ; α-ketoglutarat dehidrogenase
- Oksidasi total 1 glukosa menghasilkan ~30–32 ATP

Korelasi klinis singkat: Defisiensi kompleks I dan lainnya menyebabkan ensefalomiopati mitokondria; keracunan sianida menghambat kompleks IV (sitokrom oksidase) dengan—e-fosforilasi oksidatif secara cepat.

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini dan konsultasikan dengan dosen/supervisor.

2.4 Jalur Pentosa Fosfat

Jalur Pentosa Fosfat

Jalur pentosa fosfat (HMP shunt) adalah rute alternatif metabolisme glukosa yang berlangsung di sitosol. Berbeda dari glikolisis, jalur ini tidak menghasilkan ATP tetapi memiliki dua fungsi vital: (1) menghasilkan NADPH untuk biosintesis reduktif dan pertahanan antioksidan, dan (2) menghasilkan ribosa-5-fosfat untuk sintesis nukleotida dan asam nukleat.

Tahap oksidatif irreversibel dimulai dengan oksidasi glukosa-6-fosfat menjadi 6-fosfoglukono- δ -laktonat, hidrolisis menjadi 6-fosfoglukonat, dan dekarboksilasi oksidatif menjadi ribulosa-5-fosfat (menghasilkan NADPH kedua). Hasil tiga molekul glukosa pada tahap oksidatif: 6 NADPH, 3 CO₂, dan 3 ribulosa-5-fosfat.

Tahap non-oksidatif reversibel mengkonversi ribulosa-5-fosfat menjadi ribosa-5-fosfat atau melalui serangkaian reaksi isomerisasi, epimerisasi, dan transketolasi/transaldolase menjadi fruktosa-6-fosfat dan gliseraldehid-3-fosfat yang dapat masuk glikolisis. Kelenturan

ini memungkinkan sel menyesuaikan rasio NADPH dan ribosa-5-fosfat sesuai kebutuhan.

NADPH sangat penting untuk mempertahankan glutathione reduktase (mencegah stres oksidatif), sitokrom P450 di hati, serta sintesis asam lemak dan steroid. Sel dengan aktivitas biosintetik tinggi atau terpapar ROS (eritrosit, hati, kelenjar adrenal, testis) memiliki aktivitas HMP shunt tinggi.

G6PDH adalah enzim rate-limiting dan titik regulasi utama jalur ini. Defisiensi G6PD adalah kelainan enzimatik paling umum pada manusia.

- Lokasi: sitosol
- Produk utama: NADPH dan ribosa-5-fosfat
- Enzim kunci: G6PDH (rate-limiting), 6-fosfoglukonat dehidrogenase, transketolase, transaldolase
- Tidak menghasilkan ATP secara langsung

Korelasi klinis singkat: Defisiensi G6PD menyebabkan anemia hemolitik episodik saat eritrosit terpapar stres oksidatif (fava bean, antimalaria primakuin, sulfonamid); eritrosit tidak memiliki mitokondria sehingga sepenuhnya bergantung pada HMP shunt untuk NADPH.

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini dan konsultasikan dengan dosen/supervisor.

2.5 Regulasi Hormonal Homeostasis Glukosa Darah

Regulasi Hormonal Homeostasis Glukosa Darah

Konsentrasi glukosa darah dipertahankan dalam rentang sempit oleh interaksi hormon antagonistik yang bekerja secara real-time pada hati, otot, dan jaringan adiposa. Sistem ini memastikan pasokan energi kontinu ke otak dan mencegah kerusakan jaringan akibat hiperglikemia.

Insulin, hormon peptida 51 asam amino dari sel β , adalah hormon hipoglikemik utama. Sekresinya distimulasi oleh hiperglikemia, peningkatan asam amino, dan hormon gastrointestinal (incretin). Insulin berikatan dengan reseptor tirosin kinase, memicu autophosphorylation dan aktivasi IRS-1/PI3K/Akt. Efek metaboliknya: (1) meningkatkan uptake glukosa di otot dan adiposa melalui translokasi GLUT4 ke membran, (2) mengaktifkan glikogen sintase dan menghambat glikogen fosforilase, (3) meningkatkan glikolisis dan lipogenesis, (4) menghambat glukoneogenesis dan glukogenolisis hepatik, (5) meningkatkan sintesis protein dan trigliserida.

Hormon hiperglikemik utama adalah glukagon (sel α) yang berlawanan dengan insulin pada hati: meningkatkan glukogenolisis dan glukoneogenesis melalui jalur cAMP/PKA. Katekolamin (epinefrin) dari medula adrenal bekerja pada otot dan hati, terutama saat stres akut. Kortisol dari korteks adrenal bekerja lebih lambat: meningkatkan glukoneogenesis dengan induksi enzim dan menyediakan substrat (asam amino dari

katabolisme protein). Hormon pertumbuhan (GH) memiliki efek anti-insulin dengan meningkatkan lipolisis dan menurunkan uptake glukosa otot.

Dalam transisi absorpsi postabsorpsi, kadar insulin turun dan glukagon naik, memicu glikogenolisis hepatis. Setelah ~12–18 jam, glikogen habis dan glukoneogenesis mendominasi. Saat kelaparan berkepanjangan (>3 hari), ketogenesis meningkat dan otak beradaptasi menggunakan badan keton, menyelamatkan protein otot.

- Insulin: transporter GLUT4, glikogen sintase aktif, menghambat glukoneogenesis
- Glukagon: glikogen fosforilase aktif, meningkatkan glukoneogenesis
- Kortisol: induksi enzim glukoneogenik, glukoneogenesis kronik
- Katekolamin: respons stres akut, mobilisasi cepat glikogen

Korelasi klinis singkat: Diabetes mellitus tipe 1 ditandai destruksi autoimun sel β (insulin absolut); diabetes tipe 2 ditandai resistensi insulin dengan hiperinsulinemia kompensasi yang akhirnya gagal, menyebabkan hiperglikemia kronik dan komplikasi mikro-/makrovaskular.

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini dan konsultasikan dengan dosen/supervisor.

Daftar Pustaka / Referensi

1. Murray, R. K., Bender, D. A., Botham, K. M., Kennelly, P. J., Rodwell, V. W., & Weil, P. A.. Harper's Illustrated Biochemistry. McGraw-Hill Education (2018).
2. Nelson, D. L., & Cox, M. M.. Lehninger Principles of Biochemistry. W. H. Freeman (2017).
3. Berg, J. M., Tymoczko, J. L., & Stryer, L.. Biochemistry (8th ed.). W. H. Freeman (2015).
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Tata Laksana Diabetes Melitus. Kemenkes RI (2021).
5. Ralph J. DeBerardinis, Craig B. Thompson. Cellular Metabolism and Disease: What Do Metabolic Outliers Teach Us?. Cell (2012). doi:10.1016/j.cell.2012.02.032
6. Hye-Sook Han, Geon Kang, Jun Seok Kim, Byeong Hoon Choi, Seung-Hoi Koo. Regulation of glucose metabolism from a liver-centric perspective. Experimental & Molecular Medicine (2016). doi:10.1038/emm.2015.122
7. World Health Organization. Carbohydrates in human nutrition: report of a joint FAO/WHO expert consultation. WHO Technical Report Series, No. 872 (1998).
8. Guyton, A. C., & Hall, J. E.. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Elsevier (2016).

Disclaimer / Pernyataan Penting

Materi dalam dokumen ini disusun untuk tujuan pendidikan kedokteran berdasarkan kurikulum SKDI 2012. Informasi klinis harus selalu diverifikasi dengan sumber terkini (pedoman nasional, jurnal terindeks, konsultasi supervisor klinis). Penulis dan Malayan Saintifika tidak bertanggung jawab atas keputusan klinis yang diambil berdasarkan materi ini semata.