

Metabolisme Lipid: Biokimia, Regulasi, dan Korelasi Klinis

Biokimia • SKDI Metabolisme Lipid

Course biomedik tentang metabolisme lipid mencakup struktur, biosintesis, oksidasi, transport, dan regulasi hormonal lipid beserta korelasi klinis singkat untuk pemahaman kedokteran dasar.

Modul 1: Modul 1: Struktur dan Klasifikasi Lipid

1.1 Struktur Dasar dan Klasifikasi Lipid

Lipid adalah molekul biologis bersifat hidrofobik atau amfipatik, terdiri atas atom C, H, O, dan kadang P serta N. Sifat hidrofobiknya disebabkan rantai hidrokarbon nonpolar, sehingga tidak larut dalam air namun larut dalam pelarut organik (kloroform, eter). Berbeda dengan karbohidrat dan protein, lipid bukan polimer berulang, namun sebagian besar berasal dari prekursor-βN yaitu asetil-KoA.

Klasifikasi lipid: (1) Asam lemak, asam karboksilat rantai panjang (4–28 C), jenuh, MUFA, atau PUFA; (2) Trigliserida, ester gliserol dengan tiga asam lemak, cadangan energi utama; (3) Fosfolipid, mengandung gugus fosfat, komponen membran sel; (4) Sfingolipid berbasis sfingosin, penting pada mielin; (5) Steroid termasuk kolesterol dengan cincin siklopentanoperhidrofenantren; (6) Lipid lain seperti terpen, lilin, dan vitamin larut lemak (A, D, E, K).

Panjang rantai dan kejenuhan menentukan sifat fisik. Asam lemak jenuh padat pada suhu ruang, tak jenuh cair. Fosfolipid bersifat amfipatik membentuk bilayer membran. Kolesterol memodulasi fluiditas membran dan prekursor hormon steroid.

Korelasi Klinis: Dislipidemia merupakan faktor risiko utama penyakit kardiovaskular aterosklerotik melalui pembentukan plak arteri.

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini.

1.2 Asam Lemak: Nomenklatur dan Sifat Kimia

Asam lemak adalah asam karboksilat dengan rantai hidrokarbon panjang dan gugus karboksil ($-\text{COOH}$). Nomenklatur menggunakan tiga sistem: nama trivial/IUPAC, sistem shorthand (misal 16:0, 18:2) yang menunjukkan jumlah atom karbon dan ikatan rangkap, serta sistem omega. Posisi ikatan rangkap dinotasikan simbol Δ di gugus karboksil, misalnya asam linoleat 18:2 $\Delta^6,9$. Sistem omega menghitung dari ujung metil untuk asam esensial.

Sifat fisik dipengaruhi panjang rantai dan kejenuhan. Asam lemak jenuh memiliki rantai lurus rapat melalui gaya van der Waals, titik lebur tinggi dan padat pada suhu ruang (asam stearat 18:0 meleleh 69°C). Asam tak jenuh memiliki tekukan cis, menurunkan titik lebur (asam oleat 18:1 meleleh $13\text{--}14^\circ\text{C}$). Asam lemak esensial (linoleat omega-6 dan alfa-linolenat omega-3) tidak dapat disintesis tubuh.

Reaksi penting: esterifikasi (membentuk trigliserida), hidrolisis oleh lipase, beta-oksidasi, serta elongasi dan desaturasi di RE.

Peran Biologis: Komponen membran, sumber energi (9 kkal/gram), pembawa sinyal, modulator PPAR, dan prekursor eikosanoid.

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini.

Modul 2: Modul 2: Biosintesis dan Katabolisme Lipid

2.1 Biosintesis Asam Lemak (Lipogenesis)

Lipogenesis adalah biosintesis asam lemak, terutama asam palmitat (16:0), dari asetil-KoA. Proses berlangsung di sitoplasma hepatosit dan jaringan adiposa. Asetil-KoA berasal dari oksidasi glukosa melalui glikolisis dan piruvat dehidrogenase. Karena membran mitokondria impermeable terhadap asetil-KoA, diperlukan shuttle: sitrat sintase mengondensasi asetil-KoA dengan oksaloasetat menjadi sitrat, yang diangkut ke sitoplasma melalui SLC25A1, lalu dipecah oleh ATP-citrate lyase menjadi asetil-KoA dan oksaloasetat.

Biosintesis dikatalisis Fatty Acid Synthase (FAS), dimer dengan subunit mengandung tujuh domain enzimatis. Enzim committed-step adalah Asetil-KoA karboksilase (ACC) yang mengkarboksilasi asetil-KoA menjadi malonil-KoA dengan biotin dan ATP. Malonil-KoA mengalami siklus elongasi berulang: kondensasi, reduksi, dehidrasi, reduksi, dengan donor elektron NADPH dari pentose phosphate pathway.

Regulasi: ACC diaktifkan sitrat (alosterik) dan insulin (defosforilasi), dihambat asam lemak rantai panjang, glukagon, dan epinefrin (fosforilasi via AMPK/PKA). SREBP-1c adalah regulator transkripsi utama yang diinduksi insulin.

Korelasi Klinis: Resistensi insulin meningkatkan SREBP-1c menyebabkan NAFLD. Defisiensi biotin menyebabkan gangguan neurologis.

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini.

2.2 Beta-Oksidasi Asam Lemak

Beta-oksidasi mendegradasi asam lemak menghasilkan asetil-KoA, NADH, dan FADH₂ untuk siklus Krebs dan ETC. Oksidasi terjadi pada karbon beta. Lokasi: asam lemak rantai pendek dan sedang di mitokondria, rantai panjang di mitokondria setelah aktivasi, VLCFA di peroksisom.

Aktivasi dan Transport: Asam lemak diaktifkan menjadi asil-KoA oleh asil-KoA sintase (2 ATP ekuivalen). Asil-KoA rantai panjang diangkut ke matriks melalui karnitin shuttle: CPT-I (membran luar), karnitin-asilkarnitin translocase, CPT-II (membran dalam). Malonil-KoA menghambat CPT-I mencegah oksidasi dan sintesis simultan.

Empat Reaksi Berulang: (1) dehidrogenasi oleh asil-KoA dehidrogenase (FADH₂); (2) hidrasi oleh enoil-KoA hidratase; (3) dehidrogenasi kedua oleh β -ketoasil-KoA dehidrogenase (NADH); (4) tiolisis oleh β -ketotiolase melepaskan asetil-KoA. Setiap siklus menghasilkan 1 FADH₂, 1 NADH, 1 asetil-KoA.

Asam Tak Jenuh dan Ganjil: Enoyl-KoA isomerase dan 2,4-dienoil-KoA reduktase untuk

PUFA. Asam ganjil menghasilkan propionil-KoA yang menjadi suksinil-KoA via propionil-KoA karboksilase dan metilmalonil-KoA mutase (B12-dependent).

Korelasi Klinis: Defisiensi MCAD menyebabkan hipoglikemia hipoketotik dan sudden infant death. Defek CPT-I menyebabkan koma hipoglikemik pada bayi saat puasa.

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini.

Modul 3: Modul 3: Transport, Regulasi Lipid, dan Badan Keton

3.1 Lipoprotein: Struktur dan Metabolisme

Lipoprotein adalah partikel kompleks dengan inti hidrofobik (trigliserida dan ester kolesterol) dikelilingi lapisan amfipatik (fosfolipid, kolesterol bebas, apolipoprotein). Berfungsi mengangkut lipid dalam plasma aqueous. Klasifikasi berdasarkan densitas: HDL, LDL, IDL, VLDL, dan kilomikron. Chylomicron remnant dan VLDL remnant merupakan produk antara.

Apolipoprotein: Apo A-I komponen utama HDL dan aktivator LCAT. Apo B-48 pada kilomikron (sintesis usus), Apo B-100 pada VLDL/IDL/LDL (sintesis hati). Apo C-II aktivator LPL. Apo E untuk uptake remnant oleh hati. Apo(a) pada lipoprotein(a) faktor risiko kardiovaskular.

Jalur Metabolisme: (1) Jalur eksogen: absorpsi lipid usus, kilomikron, LPL memecah trigliserida, remnant diuptake hati via Apo E. (2) Jalur endogen: VLDL dari hati, hidrolisis LPL menjadi IDL dan LDL, diuptake jaringan via reseptor LDL. (3) Reverse cholesterol transport: HDL membawa kolesterol jaringan kembali ke hati.

Korelasi Klinis: Hiperkolesterolemia familial akibat mutasi reseptor LDL menyebabkan aterosklerosis prematur. Familial chylomicronemia syndrome akibat defisiensi LPL. Terapi: statin, ezetimibe, fibrat, inhibitor PCSK9.

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini.

3.2 Biosintesis dan Regulasi Kolesterol

Kolesterol menyusun membran sel, prekursor hormon steroid (kortisol, aldosteron, estrogen, testosteron, progesteron), vitamin D, dan asam empedu. Sintesis terutama di hati, sisanya dari diet. Kadar diregulasi ketat melalui keseimbangan sintesis, uptake, dan ekskresi.

Jalur Biosintesis: Dari asetil-KoA melalui lebih dari 30 reaksi di sitoplasma dan RE. Dua asetil-KoA menjadi asetoasetil-KoA (tiolase), ditambah asetil-KoA menjadi HMG-KoA (HMG-KoA sintase). Langkah committed-step: HMG-CoA reduktase mengonversi HMG-KoA menjadi mevalonat (NADPH-dependent). Mevalonat menjadi isopentenil pirofosfat (IPP), enam IPP berkondensasi menjadi skualen, kemudian lanosterol, akhirnya kolesterol.

Regulasi HMG-CoA Reduktase: Jangka pendek via fosforilasi/defosforilasi: AMPK dan PKA menginaktifkan. Insulin dan tiroid mengaktifkan. Jangka panjang: SREBP-2 dengan SCAP dan insig di RE. Kolesterol rendah memicu pemrosesan SREBP-2 di Golgi, masuk nukleus menginduksi gen HMG-CoA reduktase dan reseptor LDL.

Pengangkutan: ACAT menyimpan ester kolesterol. ABCA1 dan ABCG1 memediasi reverse cholesterol transport. CYP7A1 mengonversi kolesterol menjadi asam empedu.

Korelasi Klinis: Statin menghambat HMG-CoA reduktase, menurunkan LDL, meningkatkan reseptor LDL. Efek samping: miopati. Familial hypercholesterolemia menyebabkan penyakit kardiovaskular prematur.

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini.

3.3 Badan Keton: Produksi dan Metabolisme

Badan keton adalah molekul kecil larut air yang diproduksi di hati dari asetil-KoA hasil oksidasi asam lemak. Tiga jenis: asetoasetat, β -hidroksi-asam lemak, dan aseton. Aseton bersifat volatil, menimbulkan bau khas pada napas ketoasidosis. Produksi meningkat saat puasa, diet ketogenik, latihan intens, dan diabetes tak terkontrol.

Ketogenesis (mitokondria hepatosit): Dua asetil-KoA menjadi asetoasetil-KoA (tiolase), ditambah asetil-KoA menjadi HMG-KoA (HMG-KoA sintase mitokondria, titik regulasi utama). HMG-KoA dipecah menjadi asetoasetat oleh HMG-KoA liase. Asetoasetat dapat dikonversi menjadi β -hidroksi-asam lemak (β -hidroksi-asam lemak dehidrogenase, NADH) atau terdekarboksilasi spontan menjadi aseton. HMG-KoA sintase distimulasi rasio asetil-KoA/CoA, puasa, glukagon; dihambat insulin dan suksinil-KoA.

Penggunaan: Badan keton dilepas ke sirkulasi, digunakan otak, otot jantung, dan otot skelet. Karena larut air, menembus membran tanpa transporter. SCOT (β -hidroksi-asam lemak transferase) mengonversi asetoasetat menjadi asetoasetil-KoA, dipecah tiolase menjadi dua asetil-KoA masuk siklus Krebs. Saat puasa, otak beradaptasi menggunakan β -hidroksi-asam lemak (60–70% energi setelah 3–5 hari).

Korelasi Klinis: Ketoasidosis diabetik (DKA) pada DM tipe 1 ditandai hiperglikemia, produksi badan keton berlebih, asidosis metabolik. Gejala: napas Kussmaul, dehidrasi, mual. Terapi: rehidrasi, insulin, koreksi elektrolit. Diet ketogenik digunakan pada epilepsi resisten obat.

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini.

Daftar Pustaka / Referensi

1. Rodwell V.W., Bender D.A., Botham K.M., Kennelly P.J., Weil P.A.. Harper's Illustrated Biochemistry. McGraw-Hill Education (2018).
2. Berg J.M., Tymoczko J.L., Gatto G.J., Stryer L.. Biochemistry. W.H. Freeman (2019).
3. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI). Pedoman Tatalaksana Dislipidemia. PERKI (2021).
4. Goldberg I.J., Eckel R.H., McPherson R.. Triglycerides and Heart Disease: The Next Frontier. Journal of the American College of Cardiology, 66(14), 1555–1567 (2015).
5. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., et al.. 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. European Heart Journal, 41(1), 111–188 (2020).
6. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Tata Laksana Dislipidemia. Kemenkes RI (2019).
7. World Health Organization (WHO). WHO Guideline on Lipid-Modifying Agents for Cardiovascular Risk Management. WHO (2023).

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.