

Metabolisme Asam Nukleat

Biokimia • SKDI BIOMEDIK

Course biokimia yang membahas sintesis purin dan pirimidin, salvage pathway, katabolisme nukleotida, serta replikasi DNA dan transkripsi RNA dengan korelasi klinis singkat.

Modul 1: Biosintesis dan Katabolisme Nukleotida

1.1 Sintesis De Novo Purin

Sintesis De Novo Purin

Purin (adenin dan guanin) adalah basa nitrogen heterosiklik yang esensial untuk DNA, RNA, ATP, GTP, koenzim (NAD⁺, FAD), dan sinyal seluler (cAMP, cGMP). Karena peran vital ini, sel memerlukan suplai purin yang konstan melalui dua jalur: sintesis de novo dari prekursor sederhana, dan jalur salvage dari basa purin bebas atau nukleosida hasil daur ulang.

Sintesis de novo purin terjadi di sitosol dan membutuhkan 11 reaksi enzimatik yang membangun cincin purin secara bertahap pada 5-fosforibosil-1-pirofosfat (PRPP). Atom-atom cincin purin berasal dari berbagai sumber: nitrogen dari glutamin (N3, N9), aspartat (N1), dan glisin (N4, N5, N7); karbon dari glisin (C4, C5, N7) dan format (C2, C8). Hasil akhir jalur ini adalah inosinat (IMP), prekursor cabang untuk AMP dan GMP.

Enzim pengatur kunci adalah PRPP amidotransferase, yang dikendalikan secara alosterik oleh IMP, AMP, dan GMP (inhibisi umpan balik) serta diaktivasi oleh PRPP. Keteraturan ini menjamin homeostasis purin. Setelah IMP terbentuk, cabang sintesis AMP memerlukan aspartat dan GTP, sedangkan cabang GMP memerlukan NAD⁺, glutamin, dan ATP, menunjukkan keterkaitan metabolik antar nukleotida.

Korelasi klinis singkat: Defisiensi enzim HGPRT pada sindrom Lesch-Nyhan menyebabkan hiperurisemia berat, gangguan neurologis, dan perilaku self-mutilation, menggambarkan pentingnya keseimbangan metabolisme purin.

- Purin dibangun atom per atom pada PRPP, bukan pada cincin bebas
- PRPP amidotransferase adalah titik kendali utama
- IMP adalah percabangan menuju AMP dan GMP

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

1.2 Sintesis De Novo Pirimidin

Sintesis De Novo Pirimidin

Berbeda dengan purin, sintesis pirimidin (sitosin, timin, urasil) dimulai dengan pembentukan karbamoil fosfat di sitosol — berbeda dengan karbamoil fosfat mitokondria yang masuk siklus urea. Enzim karbamoil fosfat sintetase II (CPS II) mengkatalisis reaksi yang bergantung pada glutamin, ATP, dan bikarbonat, kemudian hasilnya bergabung dengan aspartat melalui aspartat transkarbamoilase (ATCase) membentuk karbamoil aspartat.

Selanjutnya, cincin dihidratopirimidin terbentuk, lalu dihidroorotat dehidrogenase menghasilkan orotat. Orotate kemudian bergabung dengan PRPP untuk membentuk orotidin-5'-monofosfat (OMP), yang akhirnya didekarboksilasi menjadi UMP (uridin monofosfat). Dengan demikian, berbeda dari purin, cincin pirimidin selesai terbentuk sebelum terikat pada ribosa.

Enzim bifungsi UMP sintase (yang memiliki aktivitas orotat fosforibosiltransferase dan OMP dekarboksilase) merupakan target farmakologis, misalnya pada kemoterapi. Konversi UMP ke UTP dilakukan oleh kinase, lalu CTP sintase membentuk sitidin trifosfat dari UTP dan glutamin. Untuk timin, timidilat sintase yang bergantung pada N⁵,N¹⁰-metilen-THF menghasilkan dTMP dari dUMP; reaksi ini juga menjadi target 5-fluorourasil.

Korelasi klinis singkat: Defisiensi enzim pada jalur pirimidin menyebabkan orotic aciduria, anemia megaloblastik, dan gangguan pertumbuhan, yang dapat diterapi dengan suplementasi uridin.

- Cincin pirimidin terbentuk lebih dulu, baru terikat pada PRPP
- CPS II adalah enzim pengatur utama
- Reaksi timidilat sintase adalah sumber dTMP untuk DNA

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

1.3 Jalur Salvage dan Katabolisme Purin

Jalur Salvage dan Katabolisme Purin

Jalur salvage purin memungkinkan sel menghemat energi dengan mendaur ulang basa purin dan nukleosida hasil degradasi asam nukleat makanan atau turnover seluler. Enzim utama adalah adenin fosforibosiltransferase (APRT) yang mengubah adenin menjadi AMP menggunakan PRPP, serta hipoxantin-guanin fosforibosiltransferase (HGPRT) yang mengubah hipoxantin dan guanin menjadi IMP dan GMP.

HGPRT memiliki peran klinis yang sangat penting: defisiensinya pada sindrom Lesch-Nyhan (X-linked recessive) menyebabkan penumpukan hipoxantin dan guanin yang selanjutnya dimetabolisme menjadi asam urat, memicu hiperurisemia, nefrolitiasis, gout, serta gejala neurologis berupa distonia dan self-mutilation. Hal ini menggambarkan bahwa jalur salvage bukan sekadar alternatif, melainkan komponen penting homeostasis purin.

Katabolisme purin berakhir pada produksi asam urat sebagai produk akhir pada primata. Jalurnya dimulai dari GMP !' guanosin !' guanin !' xantin, dan AMP !' IMP !' inosin !' hipoxantin !' xantin, lalu xantin oksidase mengubah xantin menjadi asam urat. Pada burung, reptile, dan beberapa mamalia, enzim urat oksidase (atau menggunakan obat rasburikase) mengoksidasi lebih lanjut menjadi allantoin yang larut. Manusia mengekskresikan asam urat melalui ginjal; pada pH rendah dapat mengendap sebagai kristal natrium urat, mendasari patogenesis gout.

Korelasi klinis singkat: Inhibitor xantin oksidase seperti alopurinol dan febuxostat digunakan untuk mengelola hiperurisemia, menghambat produksi asam urat tanpa mengganggu sintesis purin.

- HGPRT adalah enzim sentral pada salvage dan defisiensinya berdampak sistemik
- Asam urat adalah produk akhir katabolisme purin pada manusia
- Kristalisasi urat pada jaringan sendi memicu gout

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

Modul 2: Replikasi DNA dan Transkripsi RNA

2.1 Replikasi DNA

Replikasi DNA

Replikasi DNA adalah proses penggandaan untai ganda DNA secara semikonservatif, di mana setiap molekul baru terdiri atas satu untai templat lama dan satu untai baru. Mekanisme ini pertama kali ditunjukkan oleh eksperimen Meselson-Stahl (1958) dan kini dipahami secara molekuler melalui studi enzim dan kompleks multi-protein pada replisom.

Replikasi dimulai pada *oriC* (pada prokariot) atau origin of replication (pada eukariot) dengan bantuan origin recognition complex (ORC). Helikase (DnaB pada prokariot, MCM2-7 pada eukariot) membuka untai ganda, sementara DNA topoisomerase mengurangi torsi superkoil di depan garpu replikasi. Single-strand binding protein (SSB/RPA) menjaga agar untai tunggal tidak terikat kembali. Primase (DnaG pada prokariot, Pol α pada eukariot) mensintesis primer RNA pendek.

DNA polimerase mensintesis untai baru hanya dalam arah 5'!3'. Pada untai leading, sintesis berjalan kontinu; pada untai lagging, terjadi dalam fragmen Okazaki yang kemudian disambung oleh DNA ligase. Telomer eukariot diselesaikan oleh telomerase (reverse transcriptase yang membawa RNA templat), yang relevan pada penuaan sel dan onkogenesis. Fidelity replikasi sangat tinggi (1 kesalahan per 10^9 basa) berkat aktivitas proofreading 3'!5' eksonuklease dan sistem perbaikan mismatch (MMR).

Korelasi klinis singkat: Defek pada MMR menyebabkan kanker kolorektal hereditas non-poliposis (HNPCC/Lynch syndrome), sementara disfungsi telomerase berkaitan dengan penuaan sel dan imortalisasi kanker.

- Replikasi bersifat semikonservatif dan bidirectional
- DNA polimerase mensintesis hanya arah 5'!3'
- Telomerase menjaga integritas ujung kromosom eukariot

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

2.2 Transkripsi RNA

Transkripsi RNA

Transkripsi adalah sintesis RNA dari cetakan DNA, dikatalisis oleh RNA polimerase (RNAP) yang memerlukan DNA templat, NTP, dan tidak membutuhkan primer. Pada prokariot, satu RNAP menghasilkan semua jenis RNA, sedangkan eukariot memiliki RNAP I (pre-rRNA 28S, 18S, 5.8S), RNAP II (pre-mRNA, sebagian snRNA), dan RNAP III (tRNA, 5S rRNA, U6 snRNA).

Inisiasi transkripsi pada prokariot dimediasi oleh subunit sigma (<2' •ang mengenali elemen promotor -35 dan -10 (Pribnow box). Setelah RNA mencapai panjang ~10 basa, <2 FW lepas dan elongasi dilanjutkan oleh core enzyme dengan kecepatan ~50-100 nt/detik. Terminasi terjadi melalui dua mekanisme: terminasi rho-dependent (ATPase yang memuntir transkrip) dan terminasi rho-independent (hairpin GC diikuti deret U pada RNA).

Pada eukariot, inisiasi lebih kompleks. Transcription factor II D (TFIID) dengan subunit TBP (TATA-binding protein) mengikat kotak TATA di daerah inti promotor. TFIIA, TFIIB, TFIIF, TFIIIE, dan TFIIH direkrut secara berurutan. TFIIH memiliki aktivitas helikase membuka DNA dan aktivitas kinase memfosforilasi CTD (C-terminal domain) dari RNAP II untuk transisi ke elongasi.

RNA eukariot mengalami processing pasca-transkripsi: capping 5' (7-metilguanosin), poliadenilasi 3' (poli-A tail), dan splicing intron oleh spliceosom. Regulasi tambahan meliputi faktor transkripsi, enhancer, silencer, dan modifikasi kromatin.

Korelasi klinis singkat: ; Ö Ö æ—F—â F i jamur *Amanita phalloides* menghambat RNAP II secara spesifik, menyebabkan kegagalan transkripsi mRNA dan nekrosis hati yang fatal.

- RNAP eukariot memerlukan banyak faktor transkripsi umum
- Promotor prokariot relatif sederhana, eukariot kompleks
- Capping, splicing, dan poli-A adalah ciri khas mRNA eukariot

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

Daftar Pustaka / Referensi

1. Harper HA, Rodwell VW, Bender DA. Harper's Illustrated Biochemistry. McGraw-Hill Education (2015).
2. Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principles of Biochemistry. W.H. Freeman (2017).
3. Stryer L, Berg JM, Tymoczko JL. Biochemistry. W.H. Freeman (2019).
4. Pedley AM, Benkovic SJ. A New View into the Regulation of Purine Metabolism: The Purinosome. Trends in Biochemical Sciences (2017).
5. Mathews CK. Deoxyribonucleotide Metabolism and the Maintenance of Genomic Stability. Annual Review of Biochemistry (2015).
6. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. Harper's Biochemistry (BIE Series). McGraw-Hill Education (2018).
7. NCBI Bookshelf. Molecular Biology of the Cell (Alberts et al.). NCBI (2022). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/>

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.