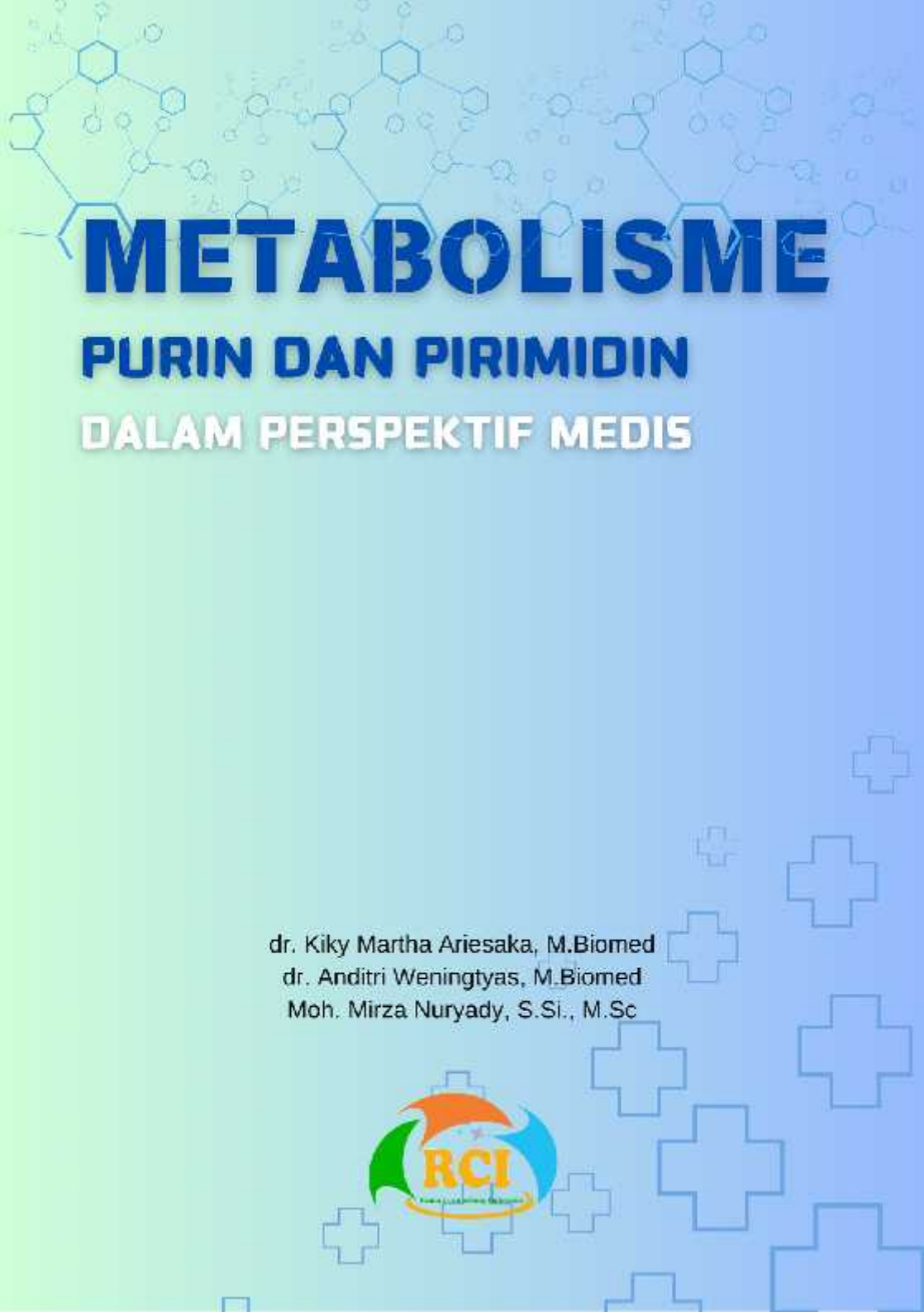




METABOLISME

PURIN DAN PIRIMIDIN

DALAM PERSPEKTIF MEDIS

dr. Kiky Martha Ariesaka, M.Biomed
dr. Anditri Weningtyas, M.Biomed
Moh. Mirza Nuryady, S.Si., M.Sc



**METABOLISME
PURIN DAN PIRIMIDIN
DALAM PERSPEKTIF MEDIS**

METABOLISME PURIN DAN PIRIMIDIN DALAM PERSPEKTIF MEDIS

dr. Kiky Martha Ariesaka, M.Biomed
dr. Anditri Weningtyas, M.Biomed
Moh. Mirza Nuryady, S.Si., M.Sc



METABOLISME PURIN DAN PIRIMIDIN DALAM PERSPEKTIF MEDIS

Penulis:

dr. Kiky Martha Ariesaka, M.Biomed
dr. Anditri Weningtyas, M.Biomed
Moh. Mirza Nuryady, S.Si., M.Sc

Editor:

Syifa Ismayanti

Layouter :

Tim Kreatif PRCI

Cover:

Rusli

Cetakan Pertama : Agustus 2024

Hak Cipta 2024, pada Penulis. Diterbitkan pertama kali oleh:

Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia
ANGGOTA IKAPI JAWA BARAT
Pondok Karisma Residence Jalan Rafflesia VI D.151
Panglayungan, Cipedes Tasikmalaya – 085223186009

Website : www.rcipress.rcipublisher.org
E-mail : rumahcemerlangindonesia@gmail.com

Copyright © 2024 by Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia
All Right Reserved

- Cet. I – : Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia, 2024
; 14,8 x 21 cm
ISBN : -

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak buku ini dalam bentuk dan dengan
cara apapun tanpa izin tertulis dari penulis dan penerbit

Undang-undang No.19 Tahun 2002 Tentang
Hak Cipta Pasal 72

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas tersusunnya buku ajar yang berjudul “Metabolisme Purin dan Pirimidin dalam Perspektif Medis”. Buku ini disusun dengan tujuan untuk memberikan pemahaman yang komprehensif mengenai proses metabolisme purin dan pirimidin yang merupakan bagian penting dari biokimia medis.

Dalam dunia medis, pemahaman tentang metabolisme purin dan pirimidin sangatlah penting, mengingat peran keduanya dalam berbagai proses biologis, termasuk sintesis asam nukleat dan energi sel. Gangguan pada metabolisme ini dapat menyebabkan berbagai penyakit, seperti gout atau sindrom Lesch-Nyhan. Oleh karena itu, pengetahuan mendalam tentang topik ini merupakan hal esensial bagi para mahasiswa kedokteran, dokter, dan peneliti yang berkecimpung dalam bidang biokimia medis.

Buku ini dirancang sedemikian rupa agar dapat digunakan sebagai bahan ajar dalam perkuliahan biokimia di fakultas kedokteran, serta sebagai referensi yang berguna bagi praktisi medis. Dalam buku ini, kami menyajikan berbagai topik penting yang mencakup dasar-dasar metabolisme purin dan pirimidin, mekanisme regulasi, serta implikasi klinis dari gangguan metabolisme. Setiap bab dilengkapi dengan ilustrasi dan diagram yang bertujuan untuk mempermudah pembaca dalam memahami konsep-konsep yang kompleks.

Kami berharap buku ini dapat memberikan manfaat yang besar bagi pembaca dalam memahami metabolisme purin dan pirimidin serta aplikasinya dalam dunia medis. Kami juga mengharapkan masukan dan kritik konstruktif dari para pembaca untuk penyempurnaan buku ini di masa mendatang.

Agustus 2024, Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	iii
BAB I KONSEP DASAR PURIN DAN PIRIMIDIN	1
A. Struktur Purin dan Pirimidin	1
B. Fungsi Biologis Purin dan Pirimidin	7
C. Pentingnya Purin dan Pirimidin dalam Biologi dan Kesehatan	8
 BAB II BIOSINTESIS PURIN	 12
A. Jalur de Novo dalam Biosintesis Purin	13
B. Jalur Salvase dalam Biosintesis Purin	20
C. Enzim-enzim Kunci dalam Biosintesis Purin	21
D. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Biosintesis Purin	32
 BAB III KATABOLISME PURIN	 47
A. Jalur Katabolisme Purin	47
B. Enzim-enzim Kunci dalam Katabolisme Purin	51
C. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Katabolisme Purin	58
 BAB IV BIOSINTESIS PIRIMIDIN	 66
A. Jalur Biosintesis Pirimidin	66
B. Regulasi Enzimatis dalam Biosintesis Pirimidin	71
C. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Biosintesis Pirimidin	79
 BAB V KATABOLISME PIRIMIDIN	 83
A. Jalur Katabolisme Pirimidin	83
B. Enzim-enzim Kunci dalam Katabolisme Pirimidin	85

C. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Katabolisme Pirimidin	89
--	----

BAB VI PENGARUH DIET TERHADAP METABOLISME PURIN DAN PIRIMIDIN	92
---	----

A. Diet Tinggi Purin	92
B. Diet Tinggi Pirimidin	93
C. Diet Rendah Purin dan Pirimidin	94
D. Mekanisme Diet Mempengaruhi Metabolisme Purin dan Pirimidin	95
E. Strategi Diet untuk Mengelola Gangguan Metabolisme Purin dan Pirimidin	98

BAB VII GANGGUAN METABOLISME PURIN	103
------------------------------------	-----

A. Hiperurisemia dan Gout	103
B. Sindrom Lesch-Nyhan	110
C. Xantinuria	118
D. Defisiensi Adenosine Deaminase (ADA)	121
E. Hyperuricosuria	126
F. Defisiensi HGPRT	130
G. Sindrom Kelley-Seegmiller	133
H. Defisiensi Purine Nucleoside Phosphorylase (PNP)	136
I. Adenine Phosphoribosyltransferase Deficiency (APRT Deficiency)	139

BAB VIII GANGGUAN METABOLISME PIRIMIDIN	143
---	-----

A. Orotik Aciduria Tipe I	143
B. Orotik Aciduria Tipe II	145
C. Defisiensi Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD)	148
D. Defisiensi Dihydropyrimidinase (DHP)	151
E. Defisiensi Uridine Monophosphate Synthase (UMPS)	154

F.	Defisiensi Thymidine Phosphorylase (MNGIE - Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy)	157
G.	Defisiensi Cytidine Deaminase	160
	DAFTAR PUSTAKA	163

BAB I

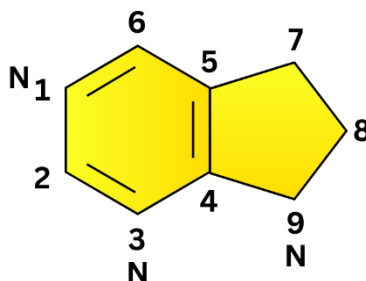
KONSEP DASAR PURIN DAN PIRIMIDIN

A. Struktur Purin dan Pirimidin

Purin dan pirimidin adalah dua kelompok senyawa organik heterosiklik yang memainkan peran sentral dalam biologi molekuler, khususnya dalam struktur dan fungsi asam nukleat (DNA dan RNA). Purin dan pirimidin merupakan komponen esensial yang menyusun kode genetik, menentukan sintesis protein, dan mengatur berbagai proses metabolisme (Fumagalli et al., 2017).

Purin adalah senyawa organik heterosiklik yang terdiri dari dua cincin yang menyatu: satu cincin pirimidin dan satu cincin imidazol. Struktur dasar purin terdiri dari lima atom karbon dan empat atom nitrogen. Dua basa purin yang paling umum ditemukan dalam asam nukleat adalah:

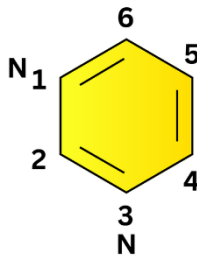
- Adenin (A): Salah satu basa nitrogen dalam DNA dan RNA yang berpasangan dengan timin (T) dalam DNA dan dengan urasil (U) dalam RNA.
- Guanin (G): Basa nitrogen yang berpasangan dengan sitosin (C) dalam DNA dan RNA.



Gambar 1. Struktur Purin

Pirimidin adalah senyawa organik heterosiklik yang terdiri dari satu cincin aromatik dengan empat atom karbon dan dua atom nitrogen. Tiga basa pirimidin yang paling umum ditemukan dalam asam nukleat adalah:

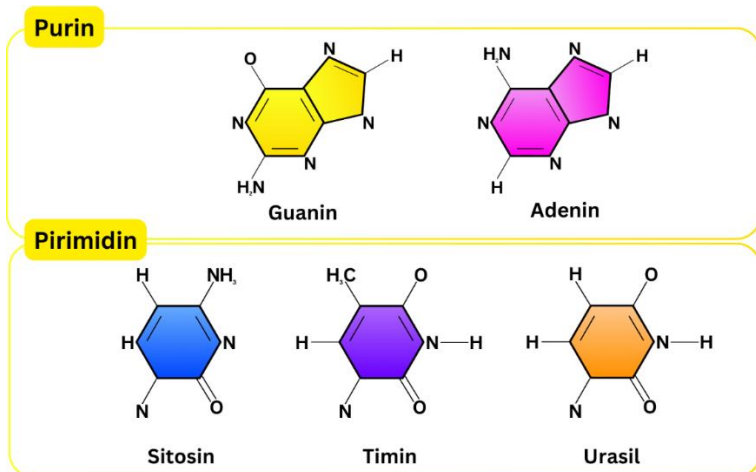
- Sitosin (C): Berpasangan dengan guanin (G) dalam DNA dan RNA.
- Timin (T): Hanya ditemukan dalam DNA dan berpasangan dengan adenin (A).
- Urasil (U): Menggantikan timin dalam RNA dan berpasangan dengan adenin (A).



Gambar 2. Struktur Pirimidin

Purin dan pirimidin berpasangan melalui ikatan hidrogen, yang menjaga struktur heliks ganda DNA tetap stabil. Adenin berpasangan dengan timin (atau urasil) melalui dua ikatan hidrogen, sedangkan guanin berpasangan dengan sitosin melalui tiga ikatan hidrogen, yang menjadikan pasangan G-C lebih stabil dibandingkan pasangan A-T atau A-U.

Struktur cincin pada purin dan pirimidin memungkinkan mereka untuk menyusun rantai panjang DNA dan RNA, yang menyimpan dan mengekspresikan informasi genetik. Kombinasi pasangan basa ini menentukan urutan kode genetik yang akan ditranskripsi menjadi mRNA dan akhirnya diterjemahkan menjadi protein.



Gambar 3. Bentuk- bentuk basa nitrogen purin dan pirimidin

Berikut adalah tabel perbedaan antara purin dan pirimidin

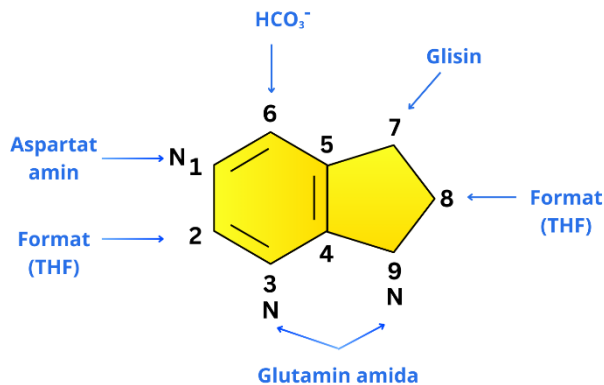
Tabel 1. Perbedaan purin dan pirimidin

Aspek	Purin	Pirimidin
Struktur	Dua cincin (pirimidin + imidazol)	Satu cincin aromatik
Jumlah atom nitrogen	4	2
Basa utama	Adenin (A), Guanin (G)	Sitosin (C), Timin (T), Urasil (U)
Ukuran molekul	Lebih besar	Lebih kecil
Energi ikatan	Lebih tinggi	Lebih rendah

Dalam biosintesis purin, cincin purin dibentuk melalui serangkaian reaksi kompleks yang melibatkan berbagai prekursor metabolik. Setiap atom dalam cincin purin berasal dari sumber spesifik yang menyumbangkan atom karbon dan nitrogen yang diperlukan untuk pembentukan struktur cincin heterosiklik yang khas. Pemahaman mengenai asal-usul atom ini penting untuk mengerti bagaimana purin, seperti adenin dan guanin, disintesis dan diintegrasikan ke dalam DNA dan RNA. Secara umum, cincin purin terbentuk dari kombinasi berbagai senyawa sebagai berikut:

- Nitrogen pada posisi 1 (N1) berasal dari amina aspartat, yang menyediakan atom nitrogen penting untuk pembentukan cincin.
- Karbon pada posisi 2 (C2) berasal dari formate, sebuah molekul yang menyediakan satu unit karbon melalui transfer satu karbon.
- Nitrogen pada posisi 3 (N3) dan Nitrogen pada posisi 9 (N9) berasal dari amida glutamin, sebuah prekursor nitrogen yang penting dalam berbagai reaksi biosintesis.
- Karbon pada posisi 4 (C4), Karbon pada posisi 5 (C5), dan Nitrogen pada posisi 7 (N7) semuanya berasal dari glisin, asam amino yang juga berperan penting dalam sintesis protein.
- Karbon pada posisi 6 (C6) berasal dari bikarbonat (HCO_3^-), yang memberikan kontribusi karbon untuk pembentukan cincin.
- Karbon pada posisi 8 (C8) juga berasal dari formate, memberikan kontribusi karbon tambahan dalam struktur purin.

Gambar di bawah ini mengilustrasikan sumber-sumber atom tersebut dengan jelas, menunjukkan bagaimana setiap komponen metabolik menyumbangkan atom untuk membentuk cincin purin. Dengan memahami sumber atom ini, kita bisa lebih dalam memahami jalur biosintesis purin yang kompleks dan terkoordinasi, yang menjadi dasar bagi banyak proses biologis.



Gambar 4. Sumber atom dalam cincin purin

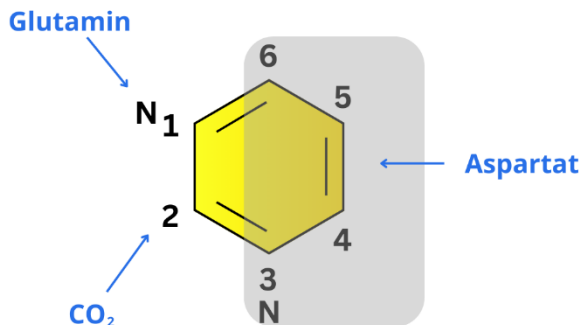
Cincin pirimidin merupakan struktur dasar dari basa nitrogen sitosin, timin, dan urasil, yang semuanya memainkan peran penting dalam struktur dan fungsi DNA dan RNA. Pembentukan cincin pirimidin terjadi melalui jalur biosintesis yang sangat terkoordinasi, di mana setiap atom dalam cincin berasal dari prekursor metabolik yang spesifik. Asal usul atom dalam cincin pirimidin:

- N1 (Nitrogen 1), C4 (Karbon 4), C5 (Karbon 5), dan C6 (Karbon 6) semuanya berasal dari aspartat, sebuah asam amino yang menyediakan empat atom penting untuk pembentukan kerangka cincin pirimidin. Aspartat ini secara langsung berkontribusi pada pembentukan tulang

punggung dari cincin pirimidin, yang merupakan struktur tunggal dengan enam anggota.

- N3 (Nitrogen 3) berasal dari glutamin, yang merupakan sumber nitrogen utama dalam banyak reaksi biosintesis. Glutamin menyumbangkan atom nitrogen melalui reaksi transamidasi yang dikatalisasi oleh enzim spesifik.
- C2 (Karbon 2) berasal dari HCO_3^- (asam karbonat), yang menyumbangkan atom karbon melalui reaksi yang melibatkan transfer satu karbon. Karbon ini sangat penting dalam pembentukan salah satu sisi cincin pirimidin.

Gambar berikut mengilustrasikan bagaimana atom-atom ini berasal dari prekursor yang berbeda dan kemudian disatukan melalui jalur biosintesis untuk membentuk cincin pirimidin. Dengan memahami asal-usul atom ini, kita dapat lebih memahami kompleksitas jalur biosintesis pirimidin, yang penting dalam menjaga integritas genetik dan metabolisme sel.



Gambar 5. Sumber atom dalam cincin pirimidin

B. Fungsi Biologis Purin dan Pirimidin

Purin dan pirimidin tidak hanya berfungsi sebagai unit dasar penyusun asam nukleat, tetapi juga memiliki berbagai peran penting lainnya dalam biologi seluler dan fisiologi manusia (Díaz-Muñoz et al., 2022). Fungsi utama purin meliputi:

- **Komponen Struktural DNA dan RNA:** Purin adalah bagian dari basa nitrogen yang berpasangan dengan pirimidin untuk membentuk struktur heliks ganda DNA dan struktur RNA.
- **Pembentukan ATP (Adenosin Trifosfat):** Adenin adalah komponen utama ATP, yang merupakan sumber energi utama dalam sel.
- **Transduksi Sinyal Seluler:** Purin, seperti adenosin, terlibat dalam sinyal seluler, termasuk dalam pengaturan aktivitas sistem saraf dan kardiovaskular.
- **Kofaktor dalam Reaksi Enzimatis:** Nukleotida purin, seperti NADH dan FADH₂, berperan sebagai kofaktor penting dalam berbagai reaksi enzimatik, termasuk dalam siklus Krebs dan fosforilasi oksidatif.

Fungsi utama pirimidin meliputi (Fumagalli et al., 2017):

- **Komponen Struktural DNA dan RNA:** Seperti purin, pirimidin juga merupakan bagian dari basa nitrogen yang membentuk DNA dan RNA.
- **Sintesis Glikogen dan Metabolisme Karbohidrat:** UTP (uridin trifosfat), yang mengandung urasil, berperan dalam sintesis glikogen dari glukosa.
- **Metabolisme Lipid:** CTP (sitidin trifosfat) terlibat dalam sintesis fosfolipid, komponen utama membran sel.

- **Sintesis Protein Membran:** Nukleotida pirimidin juga berperan dalam pengaturan sintesis protein yang menyusun membran sel.

C. Pentingnya Purin dan Pirimidin dalam Biologi dan Kesehatan

Purin dan pirimidin memiliki peran yang sangat penting dalam biologi molekuler dan kesehatan manusia. Ketidakseimbangan dalam metabolisme purin dan pirimidin dapat menyebabkan berbagai penyakit, termasuk gangguan genetik, kanker, dan penyakit metabolik seperti gout (Hirano & Peters, 2016). Beberapa aspek penting dari peran purin dan pirimidin dalam kesehatan meliputi:

1. Regulasi Genetik

Purin dan pirimidin adalah komponen kunci dari struktur DNA, di mana mereka membentuk pasangan basa yang menyimpan dan mengatur informasi genetik. Purin (adenin dan guanin) berpasangan dengan pirimidin (timin dan sitosin dalam DNA, atau urasil dalam RNA), membentuk ikatan hidrogen yang menjaga stabilitas heliks ganda DNA (Tian et al., 2022). Mutasi pada pasangan basa purin-pirimidin bisa terjadi melalui berbagai mekanisme, seperti substitusi, delesi, atau insersi basa. Mutasi ini dapat menyebabkan perubahan dalam urutan asam amino yang disandikan oleh DNA, yang pada gilirannya dapat mengubah fungsi protein (Qi et al., 2022). Contoh mutasi ini termasuk:

- **Mutasi Missense:** Menghasilkan perubahan satu asam amino dalam protein, yang bisa mengganggu fungsi normal protein tersebut.

- **Mutasi Nonsense:** Menghasilkan kodon stop prematur, yang menyebabkan terhentinya sintesis protein secara prematur dan menghasilkan protein yang tidak lengkap dan sering kali tidak fungsional.
- **Mutasi Silent:** Tidak mengubah asam amino yang dihasilkan, tetapi bisa memengaruhi ekspresi gen melalui perubahan struktur RNA atau regulasi translasi.

Penyakit genetik seperti anemia sel sabit dan fibrosis kistik adalah contoh dari bagaimana mutasi pada pasangan basa dapat menyebabkan gangguan yang serius. Dalam kasus ini, perubahan pada basa purin atau pirimidin tertentu menyebabkan disfungsi protein yang berakibat pada gejala penyakit (Inusa et al., 2019).

2. Homeostasis Energi Seluler

Adenosin trifosfat (ATP) adalah molekul energi utama dalam sel yang mengandung basa purin, adenin. ATP berfungsi sebagai "mata uang energi" yang digunakan oleh sel untuk menjalankan hampir semua proses biologis yang memerlukan energi (Huang et al., 2021). **Peran ATP dalam Proses Biologis:**

- **Kontraksi Otot:** ATP diperlukan untuk kontraksi otot melalui mekanisme sliding filament, di mana ATP menyediakan energi untuk pemisahan ikatan antara aktin dan miosin setelah kontraksi otot.
- **Sintesis Protein:** ATP menyediakan energi untuk setiap langkah dalam sintesis protein, mulai dari inisiasi, elongasi, hingga terminasi. Proses ini melibatkan ribosom yang memerlukan ATP untuk bergerak sepanjang mRNA.

- **Replikasi DNA:** Selama replikasi DNA, ATP digunakan oleh helicase untuk membuka heliks ganda DNA, memungkinkan polimerase DNA untuk menyintesis untai baru DNA.
- **Transportasi Ion:** ATP digunakan oleh pompa ion seperti Na^+/K^+ ATPase untuk memelihara gradien ion di seluruh membran sel, yang penting untuk fungsi seluler seperti impuls saraf dan transportasi nutrisi.

Kekurangan ATP dapat menyebabkan gangguan pada fungsi-fungsi ini dan berujung pada kondisi seperti kelelahan otot, gagal jantung, dan berbagai penyakit mitokondria yang disebabkan oleh disfungsi produksi ATP.

3. Pengobatan Penyakit

Banyak obat-obatan kemoterapi dan antivirus menargetkan jalur metabolik purin dan pirimidin untuk menghambat sintesis DNA dan RNA pada sel-sel yang berkembang cepat, seperti sel kanker dan virus.

- **Kemoterapi:**

5-Fluorourasil (5-FU) adalah agen kemoterapi yang meniru urasil (pirimidin) dan mengganggu sintesis DNA dengan menghambat enzim thymidylate synthase. Tanpa thymidylate, sel tidak dapat mensintesis DNA, yang menyebabkan kematian sel. **Methotrexate** menghambat dihydrofolate reductase (DHFR), enzim yang penting untuk sintesis purin. Dengan menghambat jalur ini, methotrexate mengurangi sintesis purin dan pirimidin, yang menghentikan replikasi DNA pada sel kanker.

- **Antiviral:**

Acyclovir adalah analog guanin (purin) yang digunakan untuk mengobati infeksi herpes. Acyclovir diaktifkan oleh enzim virus dan menghambat DNA polimerase virus,

yang menghentikan replikasi virus tanpa mempengaruhi sel normal (Sayyidah et al., 2022).

Kemampuan obat-obatan ini untuk secara selektif menargetkan jalur metabolik purin dan pirimidin menjadikannya alat yang kuat dalam pengobatan penyakit yang disebabkan oleh proliferasi sel yang tidak terkendali, seperti kanker dan infeksi virus.

4. Diagnostik

Memahami jalur metabolik purin dan pirimidin sangat penting bagi para profesional medis dan ilmuwan, terutama dalam konteks mendiagnosis, merawat, dan mencegah penyakit yang terkait dengan gangguan metabolik ini. Tes genetik dapat mengidentifikasi mutasi dalam jalur metabolik purin dan pirimidin yang dapat menyebabkan gangguan seperti gout atau sindrom Lesch-Nyhan. **Selain itu,** tingkat asam urat dalam darah, yang berasal dari katabolisme purin, sering diukur untuk mendiagnosis dan mengelola gout. Peningkatan kadar asam urat dapat menunjukkan gangguan metabolisme purin.

BAB II

BIOSINTESIS PURIN

Biosintesis adalah proses biokimia yang terjadi di dalam sel, di mana molekul-molekul kompleks disintesis dari molekul-molekul yang lebih sederhana melalui serangkaian reaksi kimia yang dikatalisasi oleh enzim. Proses ini sangat penting bagi kelangsungan hidup sel, karena memungkinkan sel untuk membangun komponen-komponen struktural dan fungsional yang diperlukan, seperti protein, lipid, karbohidrat, dan asam nukleat. Dalam konteks biosintesis purin, proses ini melibatkan pembentukan basa nitrogen purin, yang merupakan komponen esensial dari asam nukleat DNA dan RNA. Biosintesis purin terjadi melalui dua jalur utama:

1. Jalur De Novo

Dalam jalur ini, purin disintesis "dari awal" menggunakan molekul prekursor sederhana seperti asam amino, ribosa-5-fosfat, karbon dioksida, dan tetrahydrofolate. Jalur de novo sangat penting dalam kondisi di mana sel memerlukan suplai purin yang tinggi, seperti dalam pembelahan sel yang cepat atau dalam jaringan yang memiliki aktivitas seluler yang tinggi. Proses ini memerlukan energi dalam bentuk ATP dan melibatkan serangkaian langkah enzimatik yang sangat terkoordinasi untuk menghasilkan inosine monophosphate (IMP), prekursor untuk AMP dan GMP (Pareek et al., 2021).

2. Jalur Salvase

Berbeda dengan jalur de novo, jalur salvase memungkinkan sel untuk mendaur ulang basa purin yang sudah ada, seperti hipoksantin dan guanin, untuk membentuk kembali nukleotida purin. Jalur ini sangat penting dalam jaringan yang tidak memiliki aktivitas sintesis purin de novo yang tinggi atau dalam kondisi di mana pasokan purin harus dipertahankan secara efisien. Jalur salvase menggunakan enzim seperti hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT) untuk menggabungkan basa purin dengan phosphoribosyl pyrophosphate (PRPP) menjadi nukleotida purin.

Kedua jalur ini bekerja secara sinergis untuk memastikan bahwa kebutuhan purin seluler terpenuhi dalam berbagai kondisi fisiologis. Jalur de novo menyediakan suplai purin yang baru disintesis, sedangkan jalur salvase memaksimalkan penggunaan ulang basa purin yang sudah ada, sehingga memastikan homeostasis purin dalam sel.

A. Jalur de Novo dalam Biosintesis Purin

Dalam biosintesis purin melalui jalur de novo, molekul ribosa-5-fosfat diubah secara bertahap menjadi inosine monophosphate (IMP) melalui serangkaian reaksi enzimatik. Proses ini melibatkan lebih dari sepuluh langkah yang diatur dengan ketat oleh kebutuhan energi sel dan ketersediaan substrat. Jalur ini adalah sumber utama produksi purin dalam banyak sel, terutama dalam kondisi di mana aktivitas seluler meningkat dan kebutuhan purin lebih tinggi daripada yang dapat disediakan oleh jalur salvase.

Setelah IMP terbentuk, ia dapat diubah lebih lanjut menjadi dua nukleotida purin utama, adenosine monophosphate (AMP) dan guanosine monophosphate (GMP), yang kemudian dapat digunakan untuk sintesis DNA, RNA, ATP, dan molekul-molekul penting lainnya dalam sel.

Tahap 1: Pembentukan PRPP (Phosphoribosyl Pyrophosphate)

Langkah pertama dalam biosintesis purin adalah pembentukan PRPP dari ribosa-5-fosfat, yang berasal dari jalur pentosa fosfat. Proses ini dikatalisasi oleh enzim PRPP synthetase, dan melibatkan konsumsi ATP untuk menambahkan dua gugus fosfat ke ribosa-5-fosfat, menghasilkan PRPP.

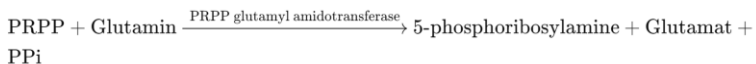
Reaksi:



Tahap 2: Pembentukan 5-Phosphoribosylamine (PRA)

PRPP kemudian diubah menjadi 5-phosphoribosylamine melalui reaksi dengan glutamin, yang menyediakan gugus amina. Reaksi ini dikatalisasi oleh enzim PRPP glutamyl amidotransferase. Tahap ini adalah langkah pengendalian utama dalam biosintesis purin, di mana kadar glutamin, PRPP, dan ATP mengatur laju biosintesis.

Reaksi:



Tahap 3: Pembentukan Glycinamide Ribonucleotide (GAR)

Selanjutnya, 5-phosphoribosylamine bereaksi dengan glisin dalam reaksi yang dikatalisasi oleh GAR synthetase untuk membentuk glycinamide ribonucleotide (GAR). ATP diperlukan dalam reaksi ini untuk mengaktifkan glisin.

Reaksi:



Tahap 4: Pembentukan Formylglycinamide Ribonucleotide (FGAR)

GAR kemudian diubah menjadi formylglycinamide ribonucleotide (FGAR) melalui penambahan gugus formil dari N¹⁰-formyltetrahydrofolate, yang dikatalisasi oleh enzim GAR transformylase.

Reaksi:



Tahap 5: Pembentukan Formylglycinamidine Ribonucleotide (FGAM)

Selanjutnya, FGAR diubah menjadi formylglycinamidine ribonucleotide (FGAM) melalui penambahan gugus amina dari glutamin dalam reaksi yang dikatalisasi oleh FGAM synthetase. ATP kembali diperlukan dalam langkah ini.

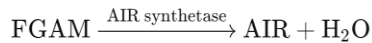
Reaksi:



Tahap 6: Pembentukan Aminoimidazole Ribonucleotide (AIR)

FGAM kemudian mengalami siklisasi untuk membentuk cincin imidazol pertama dari cincin purin, menghasilkan aminoimidazole ribonucleotide (AIR). Reaksi ini dikatalisasi oleh enzim AIR synthetase.

Reaksi:



Tahap 7: Pembentukan Carboxyaminoimidazole Ribonucleotide (CAIR)

AIR kemudian mengalami karboksilasi dengan bantuan enzim AIR carboxylase untuk menghasilkan carboxyaminoimidazole ribonucleotide (CAIR).

Reaksi:



Tahap 8: Pembentukan Succinamidoimidazole carboxamide riboside (SAICAR)

CAIR kemudian bereaksi dengan aspartat dalam reaksi yang dikatalisasi oleh SAICAR synthetase untuk membentuk aminoimidazole succinylcarboxamide ribonucleotide (SAICAR). ATP diperlukan untuk mengaktifkan aspartat.

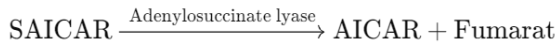
Reaksi:



Tahap 9: Pembentukan Aminoimidazole Carboxamide Ribonucleotide (AICAR)

SAICAR kemudian mengalami penghilangan fumarat melalui reaksi yang dikatalisasi oleh adenylosuccinate lyase untuk menghasilkan aminoimidazole carboxamide ribonucleotide (AICAR).

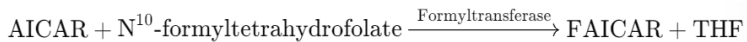
Reaksi:



Tahap 10: Pembentukan Formylaminoimidazole Carboxamide Ribonucleotide (FAICAR)

AICAR kemudian menerima gugus formil dari N¹⁰-formyltetrahydrofolate untuk membentuk formylaminoimidazole carboxamide ribonucleotide (FAICAR) melalui reaksi yang dikatalisasi oleh enzim formyltransferase.

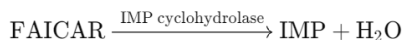
Reaksi:



Tahap 11: Pembentukan Inosine Monophosphate (IMP)

Tahap terakhir dalam jalur de novo biosintesis purin adalah siklisasi FAICAR untuk membentuk inosine monophosphate (IMP), prekursor penting bagi AMP dan GMP. Reaksi ini dikatalisasi oleh IMP cyclohydrolase.

Reaksi:



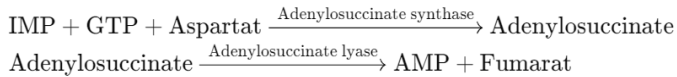
Tahap 12: Konversi IMP menjadi AMP dan GMP

IMP dapat diubah menjadi adenosine monophosphate (AMP) atau guanosine monophosphate (GMP), yang merupakan langkah-langkah akhir dalam biosintesis purin.

1. Pembentukan AMP

IMP diubah menjadi adenylosuccinate melalui adenylosuccinate synthase, yang kemudian diubah menjadi AMP melalui penghilangan fumarat oleh adenylosuccinate lyase.

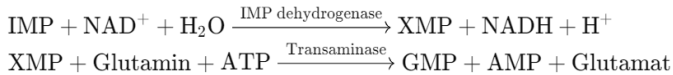
Reaksi:



2. Pembentukan GMP

IMP diubah menjadi xanthosine monophosphate (XMP) oleh IMP dehydrogenase, yang kemudian diubah menjadi GMP melalui transaminasi yang melibatkan glutamin dan ATP.

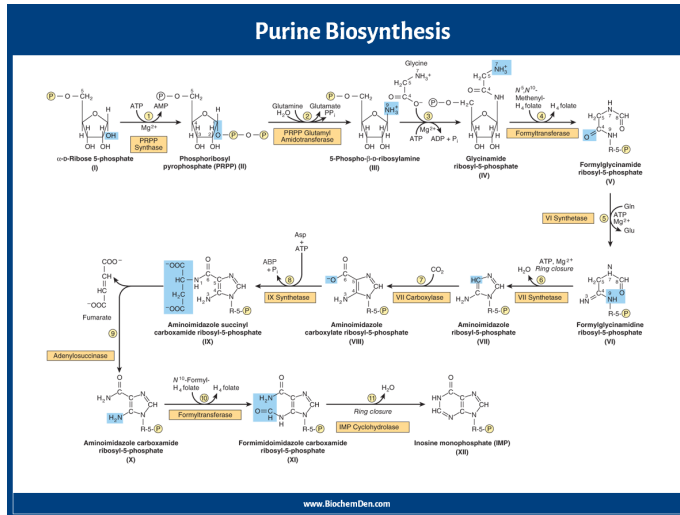
Reaksi:



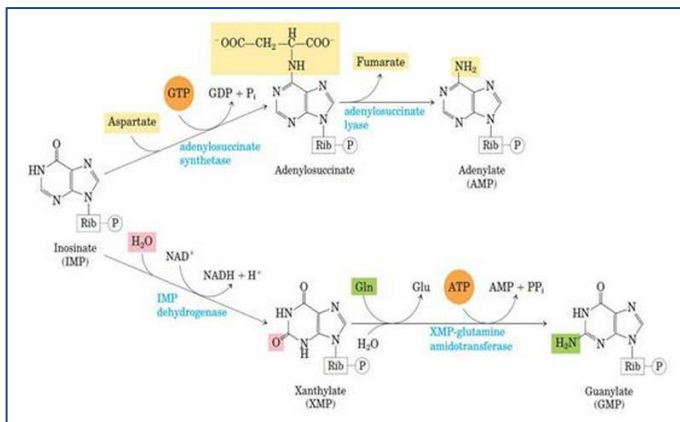
Keseluruhan tahapan di atas memberikan gambaran rinci tentang bagaimana setiap atom dalam nukleotida purin ditambahkan melalui serangkaian reaksi enzimatik yang kompleks. Dari awalnya ribosa-5-fosfat hingga terbentuknya inosine monophosphate (IMP), jalur *de novo* ini memanfaatkan berbagai enzim untuk memastikan bahwa setiap langkah terjadi dengan tepat dan efisien. Setiap tahap memiliki peran spesifik dalam membentuk cincin purin yang akan digunakan dalam berbagai fungsi biologis.

Untuk lebih memahami proses ini, gambar berikut mengilustrasikan langkah-langkah spesifik yang terjadi dalam jalur biosintesis purin *de novo*. Gambar ini menunjukkan urutan reaksi yang terjadi, enzim yang terlibat, serta perubahan molekul yang terjadi pada setiap tahap.

Pastikan untuk merujuk gambar ini saat menelaah penjelasan yang telah diberikan di atas, karena ini akan membantu memperjelas bagaimana setiap reaksi berkontribusi pada pembentukan struktur purin yang kompleks dan esensial bagi fungsi seluler.



Gambar 6. Jalur de novo sintesis purin hingga terbentuk IMP (BiochemDen, 2023)



Gambar 7. Sintesis GMP dari IMP (BiochemDen, 2023)