

Dr. Masdania Z. Sr., M.Si.  
Drs. Ansari

# ENZIM

## DALAM SIKLUS KREBS



# **ENZIM DALAM SIKLUS KREBS**

# ENZIM DALAM SIKLUS KREBS

---

**Dr. Masdania Z. Sr., M.Si.**  
**Drs. Ansari**



# ENZIM DALAM SIKLUS KREBS

---

© Penerbit Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia (PRCI)

Penulis:  
Dr. Masdania Z. Sr., M.Si.  
Drs. Ansari

Editor: Zufri Hasrudy Siregar

Cetakan Pertama : Juli 2022

Cover: Rusli

Tata Letak : Tim Kreatif PRCI

Hak Cipta 2022, pada Penulis. Diterbitkan pertama kali oleh:

**Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia**  
**ANGGOTA IKAPI JAWA BARAT**

Pondok Karisma Residence Jalan Raflesia VI D.151  
Panglayungan, Cipedes Tasikmalaya – 085223186009

Website : [www.rcipress.rcipublisher.org](http://www.rcipress.rcipublisher.org)  
E-mail : [rumahcemerlangindonesia@gmail.com](mailto:rumahcemerlangindonesia@gmail.com)

Copyright © 2022 by Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia  
All Right Reserved

- Cet. I – : Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia, 2022  
; 15,5 x 23 cm  
ISBN : 978-623-448-143-3

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**

---

---

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

Barang siapa dengan sengaja melanggar dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam pasal ayat (1) atau pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling sedikit 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp.1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp.5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).

Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran hak cipta terkait sebagai dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp.500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

---

---

# KATA PENGANTAR

Syukur alhamdulillah. Akhirnya buku yang kami beri judul **“Enzim dalam Siklus Krebs”** rampung juga. Ini semua berkat Allah swt., Tuhan pemilik langit dan bumi berserta isinya atas anugerah waktu, kesempatan, pikiran serta ide kepada kami, penulis, sehingga dapat menyusun buku ini hingga tuntas.

Dalam kesempatan ini kami mencoba memperkenalkan tentang siklus Krebs atau siklus asam sitrat atau siklus asam trikarboksilat, yang akrab disebut-sebut dan tak luput dibahas dalam biokimia, karena peranannya sangat penting dalam metabolisme. Siklus asam sitrat adalah serangkaian reaksi kimia untuk melepaskan energi yang tersimpan melalui oksidasi asetil-KoA yang berasal dari karbohidrat, lemak, dan protein. Siklus ini digunakan oleh organisme yang bernafas (bukan organisme fermentatif) untuk menghasilkan energi, baik dengan respirasi anaerobik atau respirasi aerobik.

Banyak enzim yang terlibat dalam siklus ini, mulai dari Sitrat sintase (bab-2), Akonitase (bab-3), Isositrat dehidrogenase (bab-4), Oksoglutarat dehidrogenase (bab-5), Suksinil Koenzim-A sintetase (bab-6), Suksinat dehidrogenase (bab-7), Fumarase (bab-8) dan Malat dehidrogenase (bab-9). Kami mencoba memperkenalkan enzim-enzim ini kepada pembaca, untuk menyadari betapa Allah begitu sayang sama kita demi kemudahan dalam kehidupan kita. Berkat mesin enzimatis ini kita dapat hidup dengan normal, tetapi jika salah satunya tidak bekerja akan menimbulkan bencana dalam tubuh kita.

Begitu juga dengan mitokondria (bab-10), turut juga kami ulas sebagai gambaran bahwa enzim-enzim tersebut bekerja di dalam mitokondria untuk menghasilkan energi. Mitokondria sangat penting. Peran mitokondria yang paling menonjol adalah untuk menghasilkan mata uang energi sel, ATP (yaitu, fosforilasi ADP), melalui respirasi dan untuk mengatur metabolisme sel. Kumpulan reaksi sentral yang terlibat dalam produksi ATP secara kolektif dikenal sebagai siklus asam sitrat, atau siklus Krebs. Namun,

mitokondria memiliki banyak fungsi lain selain produksi ATP. Apa fungsi lainnya? Di dalam bab-10 ini Anda akan menemukannya.

Selain mitokondria, yang kami anggap perlu dikemukakan ialah sitosol. Apa itu sitosol? Istilah "sitosol" pertama kali diperkenalkan pada tahun 1965 oleh H. A. Lardy, dan pada awalnya mengacu pada cairan yang dihasilkan dengan memecah sel dan membentuk pelet semua komponen yang tidak larut dengan ultrasentrifugasi. Ekstrak sel yang larut seperti itu tidak identik dengan bagian yang larut dari sitoplasma sel dan biasanya

Sitosol adalah tempat sebagian besar metabolisme pada prokariota, dan sebagian besar metabolisme eukariota. Misalnya, pada mamalia, sekitar setengah dari protein dalam sel terlokalisasi di sitosol. Data paling lengkap tersedia dalam ragi, di mana rekonstruksi metabolisme menunjukkan bahwa sebagian besar proses metabolisme dan metabolit terjadi di sitosol. Jalur metabolisme utama yang terjadi di sitosol pada hewan adalah biosintesis protein, jalur pentosa fosfat, glikolisis dan glukoneogenesis. Lokalisasi jalur dapat berbeda pada organisme lain, misalnya sintesis asam lemak terjadi pada kloroplas pada tumbuhan dan pada apikoplas pada apikompleksa.

Dalam memahami siklus asam sitrat, setidaknya ada tiga ilmuwan biokimiawan penting yang banyak berperan dan terlibat langsung dalam penemuan tersebut, sehingga atas karya dan jasa mereka (Hans Krebs, Fritz Albert Lipmann dan Albert Szent-Gyorgyi) menerima hadiah Nobel tentang Fisiologi atau Kedokteran. Pada tahun 1953 Krebs dan Lipmann menerima Hadiah Nobel tentang Fisiologi dan Kedokteran atas penemuan siklus asam sitrat. Jauh sebelumnya, ada Albert Szent-Gyorgy, yang menerima hadiah nobel tentang fisiologi atau kedokteran pada tahun 1937, sekaitan dengan penemuan rangkaian siklus Krebs.

Dengan membaca biografi singkat ketiga ilmuwan biokimiawan tersebut di atas, akan memudahkan kita memahami siklus Hasil temuan mereka dan akan memperkaya khasanah keilmuan kita akan enzim-enzim yang terlibat dalam metabolisme yang diuraikan dalam siklus asam trikarboksilat tersebut di atas.

Demikianlah, semoga bermanfaat bagi kita semua. Tak ada gading yang tak retak, begitu pula dengan tulisan yang kami rangkai ini, juga ada kekurangannya. Semoga kekurangan yang akan menjadi inspirasi bagi kami untuk membuatnya lebih sempurna. Semoga.

Medan, 05 Januari 2019

Penulis



# DAFTAR ISI

|                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| KATA PENGANTAR.....                                                                 | i  |
| DAFTAR ISI .....                                                                    | iv |
| DAFTAR TABEL.....                                                                   | ix |
| DAFTAR GAMBAR.....                                                                  | x  |
| BAB 1 Apa Itu Siklus Asam Sitrat?.....                                              | 1  |
| A. Penemuan Siklus Asam Sitrat.....                                                 | 2  |
| B. Gambaran .....                                                                   | 3  |
| C. Langkah .....                                                                    | 6  |
| D. Produk yang Dihasilkan.....                                                      | 9  |
| E. Efisiensi .....                                                                  | 10 |
| F. Variasi .....                                                                    | 10 |
| G. Regulasi .....                                                                   | 13 |
| H. Jalur Metabolisme Utama yang Menyatu pada Siklus Asam<br>Sitrat .....            | 14 |
| I. Zat Antara Siklus Asam Sitrat sebagai Substrat untuk<br>Proses Biosintetik ..... | 17 |
| J. Glukosa Memberi Makan Siklus TCA Melalui Laktat yang<br>Bersirkulasi.....        | 19 |
| K. Evolusi.....                                                                     | 19 |
| BAB 2 Sitrat Sintase.....                                                           | 21 |
| A. Struktur Enzim .....                                                             | 22 |
| B. Fungsi Enzim .....                                                               | 24 |
| 1. Mekanisme Reaksi.....                                                            | 24 |
| 2. Inhibisi.....                                                                    | 25 |
| BAB 3 Akonitase .....                                                               | 27 |
| A. Struktur Enzim .....                                                             | 28 |
| B. Fungsi Enzim.....                                                                | 29 |
| C. Anggota Keluarga .....                                                           | 33 |
| 1. ACO1 (Akonitase-1, larut) .....                                                  | 33 |
| 2. ACO2 (Akonitase-2) .....                                                         | 33 |
| D. Signifikansi Klinis.....                                                         | 35 |

|                                                    |    |
|----------------------------------------------------|----|
| BAB 4 Isositrat dehidrogenase .....                | 37 |
| A. Isozim.....                                     | 39 |
| 1. EC 1.1.1.41 (Tergantung NAD+) .....             | 39 |
| 2. EC 1.1.1.42 (Tergantung NADP+).....             | 40 |
| B. Struktur Enzim.....                             | 41 |
| C. Regulasi.....                                   | 43 |
| D. Mekanisme Katalitik.....                        | 43 |
| 1. Langkah-langkah.....                            | 43 |
| 2. Mekanisme Terperinci.....                       | 46 |
| 3. Bagian Aktif.....                               | 51 |
| E. Signifikansi Klinis.....                        | 52 |
| <br>BAB 5 Kompleks Oksoglutarat dehidrogenase..... | 55 |
| A. Satuan .....                                    | 56 |
| B. Sifat-Sifat.....                                | 57 |
| C. Siklus Asam Sitrat (TCA).....                   | 57 |
| 1. Reaksi.....                                     | 57 |
| 2. Regulasi.....                                   | 59 |
| 3. Respon Stress .....                             | 60 |
| D. Patologi.....                                   | 61 |
| <br>BAB 6 Suksinil Koenzim-A Sintetase.....        | 63 |
| A. Reaksi Kimia dan Mekanisme Enzim .....          | 64 |
| B. Struktur Enzim.....                             | 66 |
| 1. Subunit.....                                    | 66 |
| 2. Residu Katalitik.....                           | 67 |
| 3. Isoform.....                                    | 67 |
| C. Fungsi Enzim.....                               | 68 |
| 1. Pembentukan Nukleosida Trifosfat.....           | 68 |
| 2. Pembentukan Zat-antara Metabolisme .....        | 68 |
| D. Regulasi dan Penghambatan .....                 | 69 |
| E. Aktivitas Optimal.....                          | 69 |
| F. Peran dalam Penyakit .....                      | 69 |
| <br>BAB 7 Suksinat Dehidrogenase.....              | 71 |
| A. Struktur Enzim.....                             | 71 |

|                                       |        |
|---------------------------------------|--------|
| 1. Subunit .....                      | 71     |
| 2. Bagian Pengikatan Ubiquinone ..... | 73     |
| 3. Bagian Pengikatan Suksinat.....    | 73     |
| 4. Pusat Redoks.....                  | 74     |
| 5. Subunit E.....                     | 75     |
| B. Perakitan dan Pematangan .....     | 76     |
| C. Mekanisme Reaksi .....             | 77     |
| 1. Oksidasi Suksinat .....            | 77     |
| 2. Terowongan Elektron .....          | 79     |
| 3. Reduksi Ubiquinon .....            | 79     |
| 4. Gugus Prostetik Heme.....          | 80     |
| 5. Transfer Proton .....              | 81     |
| D. Inhibitor .....                    | 81     |
| E. Peran dalam Penyakit.....          | 82     |
| <br>BAB 8 Fumarase.....               | <br>85 |
| A. Tata Nama .....                    | 86     |
| B. Struktur Enzim .....               | 86     |
| 1. Gen.....                           | 86     |
| 2. Protein .....                      | 87     |
| C. Fungsi Enzim .....                 | 87     |
| 1. Mekanisme Reaksi.....              | 87     |
| 2. Jalur Biokimia .....               | 89     |
| 3. Subtipe.....                       | 90     |
| 4. Substrat Lainnya.....              | 90     |
| D. Signifikansi Klinis.....           | 90     |
| <br>BAB 9 Malat dehidrogenase.....    | <br>93 |
| A. Isozim.....                        | 94     |
| 1. Malat Dehidrogenase 1 .....        | 94     |
| 2. Malat Dehidrogenase 2 .....        | 95     |
| B. Keluarga Protein.....              | 98     |
| C. Evolusi dan Struktur .....         | 98     |
| D. Mekanisme Reaksi .....             | 100    |
| E. Fungsi Enzim.....                  | 101    |
| 1. Reaksi.....                        | 101    |

|                                               |     |
|-----------------------------------------------|-----|
| 2. Jalur Lainnya.....                         | 102 |
| 3. Kinetika.....                              | 102 |
| F. Pengaruh pH pada Aktivitas Katalitik ..... | 102 |
| G. Regulasi Alosterik.....                    | 103 |
| <br>BAB 10 Mitokondria .....                  | 105 |
| A. Struktur Mitokondria .....                 | 108 |
| 1. Membran Luar.....                          | 109 |
| 2. Ruang Membran Dalam.....                   | 111 |
| 3. Membran Mitokondria Bagian Dalam .....     | 111 |
| 4. Krista.....                                | 112 |
| 5. Matriks Mitokondria.....                   | 113 |
| B. Fungsi Mitokondria .....                   | 113 |
| 1. Konversi Energi .....                      | 114 |
| 2. Penyimpanan Ion Kalsium .....              | 118 |
| 3. Regulasi Proliferasi Sel.....              | 120 |
| 4. Fungsi Tambahan.....                       | 120 |
| C. Organisasi dan Distribusi.....             | 121 |
| 1. Membran ER Terkait Mitokondria (MAM) ..... | 123 |
| D. Asal dan Evolusi.....                      | 128 |
| E. Genom.....                                 | 130 |
| 1. Kode Genetik Alternatif.....               | 132 |
| 2. Replikasi dan Pewarisan.....               | 133 |
| 3. Perbaikan DNA.....                         | 135 |
| 4. Kekurangan DNA Mitokondria .....           | 136 |
| F. Studi Genetik Populasi.....                | 137 |
| G. Disfungsi dan Penyakit .....               | 139 |
| 1. Penyakit Mitokondria.....                  | 139 |
| 2. Hubungan dengan Penuaan.....               | 141 |
| H. Peran dalam Penyakit .....                 | 142 |
| I. Peran dalam Produksi Energi .....          | 144 |
| J. Penelitian tentang Evolusi Manusia .....   | 146 |
| K. Sejarah.....                               | 146 |
| <br>BAB 11 Sitosol.....                       | 149 |
| A. Definisi Sitosol.....                      | 150 |

|                                                                     |            |
|---------------------------------------------------------------------|------------|
| B. Sifat dan Komposisi .....                                        | 151        |
| <b>BAB 12 Hans Adolf Krebs, Biokimiawan yang Beruntung .....</b>    | <b>155</b> |
| A. Biografi .....                                                   | 156        |
| 1. Kehidupan Awal dan Pendidikan .....                              | 156        |
| 2. Karier .....                                                     | 157        |
| 3. Kehidupan Pribadi dan Kematian .....                             | 159        |
| B. Pencapaian .....                                                 | 159        |
| 1. Siklus Urea (siklus Krebs–Henseleit).....                        | 159        |
| 2. Siklus Asam Sitrat (siklus Krebs) .....                          | 160        |
| 3. Siklus Glioksilat.....                                           | 161        |
| C. Penghormatan dan Penghargaan .....                               | 162        |
| D. Warisan .....                                                    | 163        |
| <b>BAB 13 Fritz Albert Lipmann .....</b>                            | <b>165</b> |
| A. Kehidupan Awal dan Pendidikan.....                               | 166        |
| B. Karier.....                                                      | 166        |
| C. Kehidupan Pribadi .....                                          | 168        |
| <b>BAB 14 Albert Szent-Gyorgyi, Ilmuwan yang Menginspirasi.....</b> | <b>169</b> |
| A. Szent-Gyorgyi Masa Muda .....                                    | 170        |
| B. Pendidikan .....                                                 | 170        |
| C. Karier dan Penelitian .....                                      | 171        |
| D. Pernyataan tentang Penemuan Ilmiah .....                         | 175        |
| E. Terlibat dalam Politik.....                                      | 176        |
| F. Pesona Szent-Gyorgyi yang Menginspirasi.....                     | 177        |
| G. Bekerja secara Online .....                                      | 177        |
| H. Karya Ilmiah .....                                               | 178        |
| I. Kehidupan Pribadi .....                                          | 179        |
| J. Kematian dan Warisan.....                                        | 179        |
| <b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>                                          | <b>181</b> |
| <b>TENTANG PENULIS .....</b>                                        | <b>265</b> |

## DAFTAR TABEL

|                                                                           |     |
|---------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabel 1.1 Sepuluh Langkah-langkah dasar dalam Siklus Asam<br>Sitrat.....  | 7   |
| Tabel 1.2 Produk-produk dari siklus asam sitrat.....                      | 9   |
| Tabel 5.1 Kelas enzim kompleks multi-enzim .....                          | 56  |
| Tabel 7.1 Komposisi subunit suksinat dehidrogenase.....                   | 72  |
| Tabel 10.1 Pengecualian untuk kode genetik standar di<br>mitokondria..... | 133 |

# DAFTAR GAMBAR

|                                                                                                                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gambar 1.1 Siklus Krebs (siklus asam sitrat atau siklus asam trikarboksilat).....                                                                                                      | 4  |
| Gambar 1.2 Diagram struktur asetil-KoA.....                                                                                                                                            | 4  |
| Gambar 2.1 Struktur molekul Asetil-KoA, Asam oksaloasetat dan Asam sitrat.....                                                                                                         | 22 |
| Gambar 2.2 Bagian Aktif Sitrat Sintase (bentuk terbuka).....                                                                                                                           | 23 |
| Gambar 2.3 Bagian aktif dari sitrat sintase (bentuk tertutup).....                                                                                                                     | 23 |
| Gambar 2.4 Mekanisme Sitrat Sintase (termasuk residu yang terlibat).....                                                                                                               | 24 |
| Gambar 3.1 Asam sitrat (1), asam akonitat (2), dan asam isositrat (3) .....                                                                                                            | 27 |
| Gambar 3.2 Ilustrasi akonitase babi dalam kompleks dengan kluster [Fe <sub>4</sub> S <sub>4</sub> ] .....                                                                              | 28 |
| Gambar 3.3 Keluarga Akonitase ( <i>akonitat hidratase</i> )- Struktur <i>akonitase</i> .....                                                                                           | 29 |
| Gambar 3.4 Mekanisme pendorong panah Akonitase .....                                                                                                                                   | 31 |
| Gambar 3.5 Sitrat dan gugus Fe-S di bagian aktif akonitase: garis kuning putus-putus menunjukkan interaksi antara substrat dan residu di dekatnya. ....                                | 32 |
| Gambar 3.6 Isositrat dan cluster Fe-S di bagian aktif akonitase. ..                                                                                                                    | 32 |
| Gambar 4.1 Struktur kristal kristalografi Isositrat Dehidrogenase Escherichia coli. Ada tiga bagian aktif. Tiga isositrat, satu isositrat di tempat pengikatan NADP <sup>+</sup> ..... | 38 |
| Gambar 4.2 Monomer isositrat dehidrogenase .....                                                                                                                                       | 40 |
| Gambar 4.3 Dimer isositrat dehidrogenase + 2 NADP (hijau) + 2 isositrat (biru) + 2 Ca (oranye), Manusia.....                                                                           | 41 |
| Gambar 4.4 Satu situs aktif pada enzim yang bergantung pada Porcine NADP <sup>+</sup> (hijau).....                                                                                     | 42 |
| Gambar 4.5 Mekanisme katalitik pemecahan isositrat menjadi oksalosuksinat, kemudian menjadi produk akhir alfa-ketoglutarat .....                                                       | 44 |

|                                                                                                                                                                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gambar 4.6 Langkah oksidoreduktase di mana NAD <sup>+</sup> digunakan untuk menerima hidrida. ....                                                                                                                                                | 47 |
| Gambar 4.7 Dekarboksilasi oksalosuksinat. ....                                                                                                                                                                                                    | 47 |
| Gambar 4.8 Kejenuhan ikatan rangkap tak jenuh alfa-beta. ....                                                                                                                                                                                     | 48 |
| Gambar 4.9 Produk akhir isositrat dehidrogenase dari siklus asam sitrat. ....                                                                                                                                                                     | 49 |
| Gambar 4.10 Porcine Mitokondria NADP <sup>+</sup> - <i>dependent isocitrate dehydrogenase</i> dikomplekskan dengan Mn <sup>2+</sup> dan isositrat. Tampilan permukaan kantong bagian aktif di mana isositrat dibatasi oleh asam amino polar. .... | 49 |
| Gambar 4.11 Porcine Mitochondrial NADP <sup>+</sup> - <i>dependent Isocitrate Dehydrogenase</i> dikomplekskan dengan Mn <sup>2+</sup> dan Isositrat. ....                                                                                         | 50 |
| Gambar 4.12 Kompleks enzim babi; Situs aktif isositrat dan A.A. yang berdekatan. ....                                                                                                                                                             | 50 |
| Gambar 4.13 Porcine IDH kompleks, Arg AA menstabilkan isositrat di situs aktif. residu Arg110, Arg133, dan Arg101 adalah tiga asam amino penstabil utama. ....                                                                                    | 51 |
| Gambar 4.14 Ekspresi protein IDH1 bermutasi dalam kasus glioblastoma. Imunohistokimia menggunakan antibodi monoklonal tikus yang menargetkan mutasi IDH1 R132H. ....                                                                              | 53 |
| Gambar 5.1 Mekanisme OGDH E <sub>1</sub> -TPP melibatkan pembentukan zat antara karbanion yang distabilkan. ....                                                                                                                                  | 56 |
| Gambar 5.2 Oksoglutarat dehidrogenase ( $\alpha$ -Ketoglutarat dehidrogenase) ....                                                                                                                                                                | 58 |
| Gambar 6.1 Mekanisme reaksi yang dikatalisis oleh <i>Succinyl-CoA Synthetase</i> ....                                                                                                                                                             | 65 |
| Gambar 6.2 Suksinat—KoA ligase (pembentuk ADP)—Suksinil-KoA sintetase dari <i>Escherichia coli</i> . ....                                                                                                                                         | 65 |
| Gambar 6.3 <i>E. coli Succinyl-CoA Synthetase</i> Heterotetramer; subunit: merah muda dan hijau, subunit: kuning dan biru. ....                                                                                                                   | 66 |
| Gambar 7.1 Struktur ubikuinon (Koenzim Q10) ....                                                                                                                                                                                                  | 73 |



|                                                                                                                                                     |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Gambar 7.2 Struktur gugus besi-sulfur .....                                                                                                         | 74  |
| Gambar 7.3 Subunit suksinat dehidrogenase .....                                                                                                     | 74  |
| Gambar 7.4 SdhE-Solusi struktur NMR protein NMA1147 dari<br><i>Neisseria meningitidis</i> .....                                                     | 75  |
| Gambar 7.5 Mekanisme oksidasi suksinat E <sub>2</sub> . ....                                                                                        | 78  |
| Gambar 7.6 Mekanisme oksidasi suksinat E <sub>1</sub> cb.....                                                                                       | 78  |
| Gambar 7.7 Pembawa elektron dari kompleks SQR. FADH <sub>2</sub> ,<br>pusat besi-sulfur, <i>heme b</i> , dan <i>ubiquinone</i> . ....               | 79  |
| Gambar 7.8 Mekanisme reduksi ubiquinon ( <i>ubiquinone</i> ). ....                                                                                  | 80  |
| Gambar 7.9 Sindrom Leigh.....                                                                                                                       | 82  |
| Gambar 7.10 Pheochromocytoma hereditier. ....                                                                                                       | 83  |
| Gambar 8.1 Ringkasan deskripsi gambar: Struktur kuarter<br>fumarase C dari <i>Escherichia coli</i> .....                                            | 86  |
| Gambar 8.2 <i>Fumarase C tetramer</i> , <i>E.coli</i> .....                                                                                         | 87  |
| Gambar 8.3 Konversi fumarat menjadi S-malat. ....                                                                                                   | 88  |
| Gambar 8.4 Konversi fumarat menjadi S-malat oleh <i>fumarase</i><br>melalui perantara karbanion.....                                                | 88  |
| Gambar 9.1 Struktur protein dari MDH2. ....                                                                                                         | 95  |
| Gambar 9.2 Struktur kristal 3-D dari wilayah loop seluler<br>dalam malat dehidrogenase dalam konformasi<br>tertutup dan terbuka.....                | 99  |
| Gambar 9.3 Bagian aktif dari malat dehidrogenase.....                                                                                               | 100 |
| Gambar 9.4 Reaksi umum menunjukkan malat dehidrogenase<br>mengkatalisis oksidasi malat melalui reduksi<br>NAD <sup>+</sup> .....                    | 102 |
| Gambar 10.1 Mitokondria—Mitokondria (merah) ditemukan<br>di seluruh sitoplasma hampir semua sel<br>eukariotik.....                                  | 105 |
| Gambar 10.2 Dua mitokondria dari jaringan paru-paru<br>mamalia menampilkan matriks.....                                                             | 106 |
| Gambar 10.3 Diagram sel hewan.....                                                                                                                  | 109 |
| Gambar 10.4 Struktur sederhana dari mitokondria.....                                                                                                | 110 |
| Gambar 10.5 Penampang krista dalam mitokondria hati tikus<br>untuk menunjukkan kemungkinan struktur 3D<br>dan hubungannya dengan membran dalam..... | 113 |

|                                                                                                                                                          |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Gambar 10.6 Rantai transpor elektron di ruang intermembran mitokondria.....                                                                              | 117 |
| Gambar 10.7 Peter Mitchell, peraih Penghargaan Nobel Kimia 1978.....                                                                                     | 117 |
| Gambar 10.8 John Ernest Walker (2018) dan Paul D. Boyer, pemenang Hadiah Nobel dalam bidang kimia 1997.....                                              | 118 |
| Gambar 10.9 Mikrograf elektron transmisi kondrosit, diwarnai untuk kalsium, menunjukkan nukleusnya (N) dan mitokondria (M).....                          | 119 |
| Gambar 10.10 Jaringan mitokondria khas (hijau) dalam dua sel manusia (sel HeLa) .....                                                                    | 122 |
| Gambar 10.11 Model kompleks tethering multimerik ragi, ERMES.....                                                                                        | 128 |
| Gambar 10.12 Genom mitokondria manusia melingkar 16.569 bp mengkode 37 gen, yaitu, 28 pada untai-H dan 9 pada untai-L. ....                              | 131 |
| Gambar 10.13 Dinoflagellata.....                                                                                                                         | 137 |
| Gambar 10.14 Molekul DNA 1 berbeda dari molekul DNA 2 pada lokasi pasangan basa tunggal (polimorfisme C/A).....                                          | 138 |
| Gambar 10.15 Retinitis pigmentosa, kelainan genetik pada mata yang menyebabkan hilangnya penglihatan. ...                                                | 140 |
| Gambar 10.16 Mitokondria.....                                                                                                                            | 143 |
| Gambar 10.17 Gambaran dasar proses produksi ATP—Tiga proses produksi ATP meliputi glikolisis, siklus asam trikarboksilat, dan fosforilasi oksidatif..... | 145 |
| Gambar 11.1 Sitosol adalah larutan padat dari berbagai jenis molekul yang menempati hingga 30% dari volume sitoplasma. ....                              | 149 |
| Gambar 11.2 Kandungan cairan intraseluler pada manusia.....                                                                                              | 152 |
| Gambar 12.1 Hans Adolf Krebs, Hadiah Nobel dalam Fisiologi atau Kedokteran 1953.....                                                                     | 155 |
| Gambar 12.2 Krebs bersama istri di Stockholm pada tahun 1953.....                                                                                        | 159 |
| Gambar 12.3 Fritz Albert Lipmann.....                                                                                                                    | 161 |

|                                                                                                       |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Gambar 12.4 Krebs bersama Clementine Churchill dan Frits<br>Zernike di Stockholm pada tahun 1953..... | 162 |
| Gambar 13.1 Fritz Albert Lipmann.....                                                                 | 165 |
| Gambar 13.2 Fritz Lipmann (kiri) dan Hans Krebs (kanan)<br>(1953) .....                               | 166 |
| Gambar 13.3 Fritz Lipmann, Hans Krebs bersama istri<br>(1953) .....                                   | 167 |
| Gambar 13.4 Fritz Lipmann bersama putra satu-satunya .....                                            | 168 |
| Gambar 14.1 Dr. Albert Szent-Gyorgyi, penuh cerita – NFCR.....                                        | 174 |
| Gambar 14.2 Szent-Gyorgyi pada tahun 1917 di Italia.....                                              | 175 |
| Gambar 14.3 Szent-Gyorgyi, bekerja sampai tua .....                                                   | 177 |
| Gambar 14.4 Universitas Kedokteran Albert Szent-Györgyi –<br>Wikipedia.....                           | 178 |



# BAB 1

## Apa Itu Siklus Asam Sitrat?

---

Siklus asam sitrat (CAC) – juga dikenal sebagai siklus TCA (siklus asam trikarboksilat) atau siklus Krebs—adalah serangkaian reaksi kimia untuk melepaskan energi yang tersimpan melalui oksidasi asetil-KoA yang berasal dari karbohidrat, lemak, dan protein. Siklus TCA digunakan oleh organisme yang bernafas (berlawanan dengan organisme yang memfermentasi) untuk menghasilkan energi, baik dengan respirasi anaerobik atau respirasi aerobik. Selain itu, siklus menyediakan prekursor asam amino tertentu, serta agen pereduksi NADH, yang digunakan dalam berbagai reaksi lainnya. Pentingnya pusatnya untuk banyak jalur biokimia menunjukkan bahwa itu adalah salah satu komponen awal metabolisme dan mungkin berasal dari abiogenik. Meskipun dicap sebagai 'siklus', metabolit tidak perlu mengikuti hanya satu *rute* tertentu; setidaknya tiga

## **segmen alternatif dari siklus asam sitrat telah dikenali.**

Nama jalur metabolisme ini berasal dari asam sitrat (asam trikarboksilat, sering disebut sitrat, karena bentuk terionisasi mendominasi pada pH biologis) yang dikonsumsi dan kemudian diregenerasi oleh urutan reaksi ini untuk menyelesaikan siklus. Siklus mengkonsumsi asetat (dalam bentuk asetil-KoA) dan air, mereduksi  $\text{NAD}^+$  menjadi NADH, melepaskan karbon dioksida. NADH yang dihasilkan oleh siklus asam sitrat dimasukkan ke dalam jalur fosforilasi oksidatif (transpor elektron). Hasil bersih dari dua jalur yang terkait erat ini adalah oksidasi nutrisi untuk menghasilkan energi kimia yang dapat digunakan dalam bentuk ATP.

Pada sel eukariotik, siklus asam sitrat terjadi dalam matriks mitokondria. Dalam sel prokariotik, seperti bakteri, yang tidak memiliki mitokondria, urutan reaksi siklus asam sitrat dilakukan di sitosol dengan gradien proton untuk produksi ATP melintasi permukaan sel (membran plasma) daripada membran dalam mitokondria. Hasil keseluruhan senyawa yang mengandung energi dari siklus TCA adalah tiga NADH, satu  $\text{FADH}_2$ , dan satu GTP.

### **A. Penemuan Siklus Asam Sitrat**

---

Beberapa komponen dan reaksi dari siklus asam sitrat didirikan pada tahun 1930 oleh penelitian Albert Szent-Györgyi, yang menerima Hadiah Nobel dalam Fisiologi atau Kedokteran pada tahun 1937 khusus untuk penemuannya yang berkaitan dengan asam fumarat, komponen kunci dari siklus.

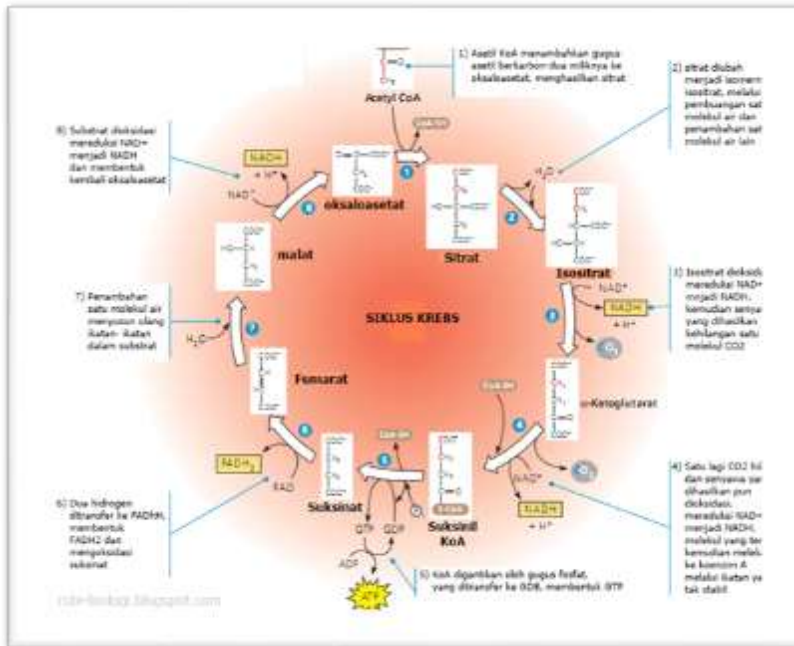
Dia membuat penemuan ini dengan mempelajari otot dada merpati. Karena jaringan ini mempertahankan kapasitas oksidatifnya dengan baik setelah dipecah di pabrik Latapie dan dilepaskan dalam larutan berair, otot dada merpati sangat memenuhi syarat untuk mempelajari reaksi oksidatif. Siklus asam sitrat itu sendiri akhirnya diidentifikasi pada tahun 1937 oleh Hans Adolf Krebs dan William Arthur Johnson ketika berada di Universitas Sheffield, dimana yang pertama menerima Hadiah

Nobel untuk Fisiologi atau Kedokteran pada tahun 1953, dan untuk siapa siklus tersebut kadang-kadang disebut siklus asam sitrat. bernama "siklus Krebs".

## **B. Gambaran**

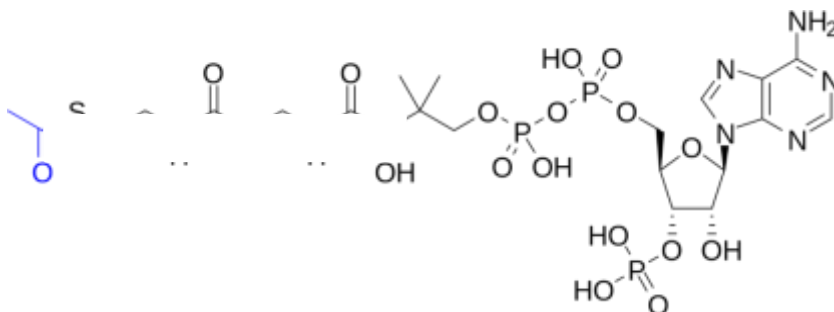
---

Siklus asam sitrat adalah jalur metabolisme utama yang menghubungkan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Reaksi siklus dilakukan oleh delapan enzim yang sepenuhnya mengoksidasi asetat (molekul dua karbon), dalam bentuk asetil-KoA, menjadi dua molekul masing-masing karbon dioksida dan air. Melalui katabolisme gula, lemak, dan protein, produk organik dua karbon asetil-KoA diproduksi yang memasuki siklus asam sitrat. Reaksi siklus juga mengubah tiga ekuivalen nikotinamida adenin dinukleotida ( $\text{NAD}^+$ ) menjadi tiga ekuivalen  $\text{NAD}^+$  tereduksi ( $\text{NADH}$ ), satu ekuivalen flavin adenin dinukleotida ( $\text{FAD}$ ) menjadi satu ekuivalen  $\text{FADH}_2$ , dan satu ekuivalen masing-masing guanosin difosfat ( $\text{GDP}$ ). ) dan fosfat anorganik ( $\text{Pi}$ ) menjadi satu ekuivalen guanosin trifosfat ( $\text{GTP}$ ).  $\text{NADH}$  dan  $\text{FADH}_2$  yang dihasilkan oleh siklus asam sitrat, pada gilirannya, digunakan oleh jalur fosforilasi oksidatif untuk menghasilkan ATP yang kaya energi.



**Gambar 1.1 Siklus Krebs (siklus asam sitrat atau siklus asam trikarboksilat).**

Sumber: Robi-biologi.blogspot.com.



**Gambar 1.2 Diagram struktur asetil-KoA**

Diagram struktur asetil-KoA: Bagian yang berwarna biru, di sebelah kiri, adalah gugus asetil; bagian yang berwarna hitam adalah koenzim A.

Salah satu sumber utama asetil-KoA adalah dari pemecahan gula melalui glikolisis yang menghasilkan piruvat yang

selanjutnya didekarboksilasi oleh kompleks piruvat dehidrogenase menghasilkan asetil-KoA menurut skema reaksi berikut:



Produk dari reaksi ini, asetil-KoA, adalah titik awal untuk siklus asam sitrat. Asetil-KoA juga dapat diperoleh dari oksidasi asam lemak. Di bawah ini adalah skema siklus:

1. Siklus asam sitrat dimulai dengan transfer gugus asetil dua karbon dari asetil-KoA ke senyawa akseptor empat karbon (oksaloasetat) untuk membentuk senyawa enam karbon (sitrat).
2. Sitrat kemudian melalui serangkaian transformasi kimia, kehilangan dua gugus karboksil sebagai  $\text{CO}_2$ . Karbon yang hilang sebagai  $\text{CO}_2$  berasal dari apa yang disebut oksaloasetat, bukan langsung dari asetil-KoA. Karbon yang disumbangkan oleh asetil-KoA menjadi bagian dari tulang punggung karbon oksaloasetat setelah putaran pertama siklus asam sitrat. Kehilangan karbon yang disumbangkan asetil-KoA sebagai  $\text{CO}_2$  memerlukan beberapa putaran siklus asam sitrat. Namun, karena peran siklus asam sitrat dalam anabolisme, mereka mungkin tidak hilang, karena banyak intermediet siklus asam sitrat juga digunakan sebagai prekursor untuk biosintesis molekul lain.
3. Sebagian besar elektron yang disediakan oleh langkah-langkah oksidatif dari siklus ditransfer ke  $\text{NAD}^+$ , membentuk NADH. Untuk setiap gugus asetil yang memasuki siklus asam sitrat, tiga molekul NADH diproduksi. Siklus asam sitrat mencakup serangkaian reaksi reduksi oksidasi di mitokondria.[perlu klarifikasi]
4. Selain itu, elektron dari tahap oksidasi suksinat ditransfer terlebih dahulu ke kofaktor FAD dari suksinat dehidrogenase, mereduksinya menjadi  $\text{FADH}_2$ , dan akhirnya ke ubikuinon (Q) di membran mitokondria, mereduksinya menjadi ubikuinol ( $\text{QH}_2$ ) yang merupakan substrat dari rantai transfer elektron



pada tingkat Kompleks III.

5. Untuk setiap NADH dan  $\text{FADH}_2$  yang diproduksi dalam siklus asam sitrat, masing-masing 2,5 dan 1,5 molekul ATP dihasilkan dalam fosforilasi oksidatif.
6. Pada akhir setiap siklus, oksaloasetat empat karbon telah diregenerasi, dan siklus berlanjut.

### **C. Langkah**

---

Ada sepuluh langkah dasar dalam siklus asam sitrat, seperti yang diuraikan di bawah ini. Siklus ini terus menerus disuplai dengan karbon baru dalam bentuk asetil-KoA, masuk pada langkah 0 dalam tabel.

Dua atom karbon dioksidasi menjadi  $\text{CO}_2$ , energi dari reaksi ini ditransfer ke proses metabolisme lain melalui GTP (atau ATP), dan sebagai elektron dalam NADH dan  $\text{QH}_2$ . NADH yang dihasilkan dalam siklus asam sitrat nantinya dapat dioksidasi (menyumbangkan elektronnya) untuk mendorong sintesis ATP dalam jenis proses yang disebut fosforilasi oksidatif.  $\text{FADH}_2$  secara kovalen terikat pada suksinat dehidrogenase, suatu enzim yang berfungsi baik dalam CAC maupun rantai transpor elektron mitokondria dalam fosforilasi oksidatif.  $\text{FADH}_2$ , oleh karena itu, memfasilitasi transfer elektron ke koenzim Q, yang merupakan akseptor elektron terakhir dari reaksi yang dikatalisis oleh kompleks suksinat:ubikuinon oksidoreduktase, juga bertindak sebagai perantara dalam rantai transpor elektron.

**Tabel 1.1 Sepuluh Langkah-langkah dasar dalam Siklus Asam Sitrat**

|                        | Substrat                                     | Produk                                                 | Enzim                                                                                                | Jenis reaksi                 | Keterangan                                                                                                                                                                                       |
|------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>0/1</b><br><b>0</b> | Oksaloasetat + Asetil KoA + H <sub>2</sub> O | Sitrat + KoA-SH                                        | <i>Citrate synthase</i>                                                                              | Kondensasi aldol             | ireversibel, memperluas oksaloasetat 4C menjadi molekul 6C                                                                                                                                       |
| <b>1</b>               | Sitrat                                       | Cis-akonitat + H <sub>2</sub> O                        | <i>Akonitase</i>                                                                                     | Dehidrasi                    | Isomerisasi reversibel                                                                                                                                                                           |
| <b>2</b>               | Cis-akonitat + H <sub>2</sub> O              | Isositrat                                              |                                                                                                      | Hidrasi                      |                                                                                                                                                                                                  |
| <b>3</b>               | Isositrat + NAD <sup>+</sup>                 | Oksalosuksinat + NADH + H <sup>+</sup>                 | <i>Isositrat dehidrogenase</i>                                                                       | Oksidasi                     | menghasilkan NADH (setara dengan 2,5 ATP)                                                                                                                                                        |
| <b>4</b>               | Oksalosuksinat                               | α-Ketoglutarat + CO <sub>2</sub>                       |                                                                                                      | Dekarboksilasi               | tahap pembatas laju, ireversibel, menghasilkan molekul 5C                                                                                                                                        |
| <b>5</b>               | α-ketoglutarate + NAD <sup>+</sup> + KoA-SH  | Suksinil-KoA + NADH + H <sup>+</sup> + CO <sub>2</sub> | <i>α-Ketoglutarat dehidrogenase, Tiamin pirofosfat, Asam Lipoat, Mg<sup>++</sup>, transuksinatas</i> | Dekarboksilase oksidatif     | tahap ireversibel, menghasilkan NADH (setara dengan 2,5 ATP), meregenerasi rantai 4C (tidak termasuk KoA)                                                                                        |
| <b>6</b>               | Suksinil-KoA + GDP + Pi                      | Suksinat + KoA-SH + GTP                                | <i>Suksinil-KoA sintetase</i>                                                                        | Fosforilasi tingkat-substrat | atau ADP→ATP bukannya GDP→GTP, menghasilkan 1 ATP atau setara. Reaksi kondensasi GDP + Pi dan hidrolisis suksinil-KoA melibatkan H <sub>2</sub> O yang diperlukan untuk persamaan kesetimbangan. |
| <b>7</b>               | Suksinat + ubikuinon (Q)                     | Fumarat + ubikuinol (QH <sub>2</sub> )                 | <i>Suksinat dehidrogenase</i>                                                                        | Oksidasi                     | menggunakan FAD sebagai gugus prostetik (FAD→FADH <sub>2</sub> pada langkah pertama reaksi) dalam enzim. Kedua elektron ini kemudian ditransfer ke QH <sub>2</sub> selama Kompleks               |

|      | Substrat                                     | Produk                               | Enzim                      | Jenis reaksi     | Keterangan                                                                                                                     |
|------|----------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |                                              |                                      |                            |                  | II ETC, di mana mereka menghasilkan setara dengan 1,5 ATP                                                                      |
| 8    | Fumarat + H <sub>2</sub> O                   | L-malat                              | <i>Fumarase</i>            | Hidrasi          | Hidrasi ikatan rangkap C-C                                                                                                     |
| 9    | L-Malat + NAD <sup>+</sup>                   | Oksaloasetat + NADH + H <sup>+</sup> | <i>Malat dehidrogenase</i> | Oksidasi         | reversibel (pada kenyataannya, keseimbangan mendukung malat), menghasilkan NADH (setara dengan 2,5 ATP)                        |
| 0/10 | Oksaloasetat + Asetil KoA + H <sub>2</sub> O | Sitrat + KoA-SH                      | <i>Citrate synthase</i>    | Kondensasi Aldol | Ini sama dengan langkah 0 dan memulai kembali siklus. Reaksi ini ireversibel dan memperluas oksaloasetat 4C menjadi molekul 6C |

Mitokondria pada hewan, termasuk manusia, memiliki dua sintetase suksinil-KoA: satu yang menghasilkan GTP dari GDP, dan satu lagi yang menghasilkan ATP dari ADP. Tumbuhan memiliki tipe yang menghasilkan ATP (*suksinil-KoA sintetase* pembentuk ADP). Beberapa enzim dalam siklus mungkin secara longgar terkait dalam kompleks protein multienzim dalam matriks mitokondria.

GTP yang dibentuk oleh suksinil-KoA sintetase pembentuk GDP dapat digunakan oleh nukleosida-difosfat kinase untuk membentuk ATP (reaksi yang dikatalisis adalah  $\text{GTP} + \text{ADP} \rightarrow \text{GDP} + \text{ATP}$ ).

## D. Produk yang Dihasilkan

Produk dari putaran pertama siklus adalah satu GTP (atau ATP), tiga NADH, satu FADH<sub>2</sub> dan dua CO<sub>2</sub>.

Karena dua molekul asetil-KoA dihasilkan dari setiap molekul glukosa, diperlukan dua siklus per molekul glukosa. Oleh karena itu, pada akhir dua siklus, produknya adalah: dua GTP, enam NADH, dua FADH<sub>2</sub>, dan empat CO<sub>2</sub>.

**Tabel 1.2 Produk-produk dari siklus asam sitrat**

| Keterangan                                                                                                                                                                        | Reaktan                                                                           | Produk                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Jumlah semua reaksi dalam siklus asam sitrat adalah:</i>                                                                                                                       | Asetil-KoA + 3NAD <sup>+</sup> + FAD + GDP + Pi + 2H <sub>2</sub> O               | → KoA-SH + 3 NADH + FADH <sub>2</sub> + 3 H <sup>+</sup> + GTP + 2 CO <sub>2</sub>      |
| <i>Menggabungkan reaksi-reaksi yang terjadi selama oksidasi piruvat dengan yang terjadi selama siklus asam sitrat:</i>                                                            | Ion piruvat + 4NAD <sup>+</sup> + FAD + GDP + Pi + 2H <sub>2</sub> O              | → 4 NADH + FADH <sub>2</sub> + 4 H <sup>+</sup> + GTP + 3 CO <sub>2</sub>               |
| <i>Menggabungkan reaksi di atas dengan yang terjadi selama glikolisis, reaksi oksidasi glukosa keseluruhan berikut (tidak termasuk reaksi dalam rantai pernapasan) diperoleh:</i> | Glukosa + 10 NAD <sup>+</sup> + 2 FAD + 2 ADP + 2 GDP + 4 Pi + 2 H <sub>2</sub> O | → 10 NADH + 2 FADH <sub>2</sub> + 10 H <sup>+</sup> + 2 ATP + 2 GTP + 6 CO <sub>2</sub> |

Reaksi di atas seimbang jika Pi mewakili ion H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>, ADP dan GDP masing-masing ion ADP<sup>2-</sup> dan GDP<sup>2-</sup>, dan ATP dan GTP masing-masing ion ATP<sup>3-</sup> dan GTP<sup>3-</sup>.

Jumlah total molekul ATP yang diperoleh setelah oksidasi lengkap satu glukosa dalam glikolisis, siklus asam sitrat, dan fosforilasi oksidatif diperkirakan antara 30 dan 38.

## E. Efisiensi

---

Hasil maksimum teoritis ATP melalui oksidasi satu molekul glukosa dalam glikolisis, siklus asam sitrat, dan fosforilasi oksidatif adalah 38 (dengan asumsi 3 setara molar ATP per NADH setara dan 2 ATP per  $\text{FADH}_2$ ). Pada eukariota, dua ekuivalen NADH dan empat ekuivalen ATP dihasilkan dalam glikolisis, yang berlangsung di sitoplasma. Pengangkutan dua ekuivalen NADH ini ke dalam mitokondria menggunakan dua ekuivalen ATP, sehingga mengurangi produksi bersih ATP menjadi 36. Selanjutnya, inefisiensi dalam fosforilasi oksidatif karena kebocoran proton melintasi membran mitokondria dan selip ATP sintase/proton pompa umumnya mengurangi hasil ATP dari NADH dan  $\text{FADH}_2$  menjadi kurang dari hasil maksimum teoritis. Hasil yang diamati, oleh karena itu, lebih dekat ke  $\sim 2,5$  ATP per NADH dan  $\sim 1,5$  ATP per  $\text{FADH}_2$ , selanjutnya mengurangi total produksi bersih ATP menjadi sekitar 30. Penilaian total hasil ATP dengan rasio proton-ke-ATP yang baru direvisi memberikan perkiraan 29,85 ATP per molekul glukosa.

## F. Variasi

---

Sementara siklus asam sitrat secara umum sangat terpelihara, ada variabilitas yang signifikan dalam enzim yang ditemukan di taksa yang berbeda (perhatikan bahwa diagram pada halaman ini khusus untuk varian jalur mamalia).

Beberapa perbedaan ada antara eukariota dan prokariota. Konversi *D-threo-isocitrate* menjadi *2-oxoglutarat* dikatalisis pada *eukariota* oleh EC 1.1.1.41 yang bergantung pada  $\text{NAD}^+$ , sedangkan *prokariota* menggunakan EC 1.1.1.42 yang bergantung pada  $\text{NADP}^+$ . Demikian pula, konversi (S)-malat menjadi oksaloasetat dikatalisis dalam *eukariota* oleh EC 1.1.1.37 yang bergantung pada  $\text{NAD}^+$ , sementara sebagian besar *prokariota* menggunakan enzim yang bergantung pada kuinon, EC 1.1.5.4.

Sebuah langkah dengan variabilitas yang signifikan adalah konversi suksinil-KoA menjadi suksinat. Sebagian besar organisme menggunakan EC 6.2.1.5, *suksinat-KoA ligase* (pembentuk ADP) (terlepas dari namanya, enzim beroperasi di

jalur ke arah pembentukan ATP). Pada mamalia, enzim pembentuk GTP, *suksinat-KoA ligase* (pembentuk PDB) (EC 6.2.1.4) juga bekerja. Tingkat pemanfaatan masing-masing isoform bergantung pada jaringan.

Pada beberapa bakteri penghasil asetat, seperti *Acetobacter aceti*, enzim yang sama sekali berbeda mengkatalisis konversi ini – EC 2.8.3.18, *succinyl-CoA:acetate CoA-transferase*. Enzim khusus ini menghubungkan siklus TCA dengan metabolisme asetat pada organisme ini. Beberapa bakteri, seperti *Helicobacter pylori*, menggunakan enzim lain untuk konversi ini – *succinyl-CoA:acetoacetate CoA-transferase* (EC 2.8.3.5).

Beberapa variabilitas juga ada pada langkah sebelumnya – konversi 2-oksoglutarat menjadi suksinil-KoA. Sementara kebanyakan organisme memanfaatkan *NAD<sup>+</sup>-dependent 2-oxoglutarate dehydrogenase*, beberapa bakteri menggunakan *ferredoxin-dependent 2-oxoglutarate synthase* (EC 1.2.7.3). Organisme lain, termasuk bakteri *obligat autotrofik* serta *metanotrofik* dan *archaea*, melewati suksinil-KoA seluruhnya, dan mengubah 2-oksoglutarat menjadi suksinat melalui semialdehid suksinat, menggunakan EC 4.1.1.71, *2-oksoglutarat dekarboksilase*, dan EC 1.2.1.79, *suksinat-semialdehid dehidrogenase*.

Pada kanker, ada gangguan metabolik substansial yang terjadi untuk memastikan proliferasi sel tumor, dan akibatnya metabolit dapat terakumulasi yang berfungsi untuk memfasilitasi tumorigenesis, yang disebut onkometabolit.

Di antara onkometabolit dengan karakteristik terbaik adalah 2-hidroksiglutarat yang dihasilkan melalui mutasi gain-of-fungsi heterozigot (khususnya yang neomorfik) dalam isositrat dehidrogenase (IDH) (yang dalam keadaan normal mengkatalisis oksidasi isositrat menjadi oksalosuksinat, yang kemudian secara spontan mendekarboksilat menjadi alfa-ketoglutarat, seperti yang dibahas di atas; dalam hal ini langkah reduksi tambahan terjadi setelah pembentukan alfa-ketoglutarat melalui NADPH untuk menghasilkan 2-hidroksiglutarat), dan karenanya IDH dianggap sebagai onkogen. Dalam kondisi fisiologis, 2-