METABOLISME LIPID

.

DEFINISI

Lipid adalah segolongan senyawa yang relatif tak larut dalam air tetapi larut dalam pelarut nonpolar

Turunan/berkaitan dengan asam lemak

Macam2 Lipid :
Triasilgliserol (TG)
Kolesterol
Fosfolipid
Steroid

FUNGSI LIPID

- Sumber energi
- Cadangan penghasil energi
- Hormon
- Pelarut beberapa vitamin (A, D, E, K)
- Isolator panas
- Pelindung organ penting
- Ciri kelamin sekunder
- Bahan penyusun :
  - membran sel/organel
  - lipoprotein

ABSORBSI LIPID pd GIT

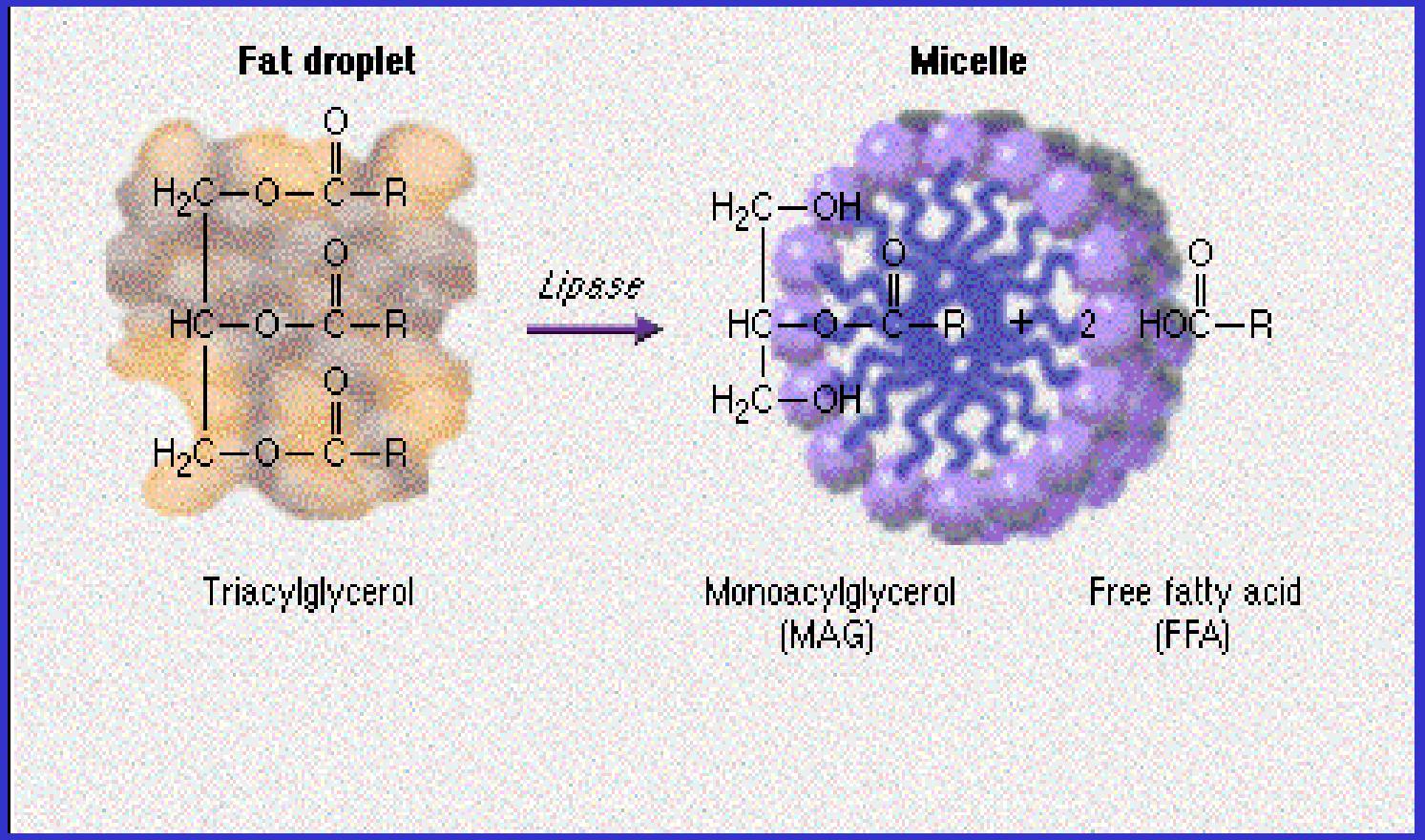
* Lipid dr diet → > TG

* Pencernaan dan Absorbsi Lemak → mutlak perlu asam / garam empedu untuk emulsifikasi lemak dlm sistem pencernaan dan melarutkannya dalam

↓

MICELLE

Absorbsi TG


Fat droplet
Micelle
Lipase
Triacylglycerol
Monoacylglycerol (MAG)
Free fatty acid (FFA)

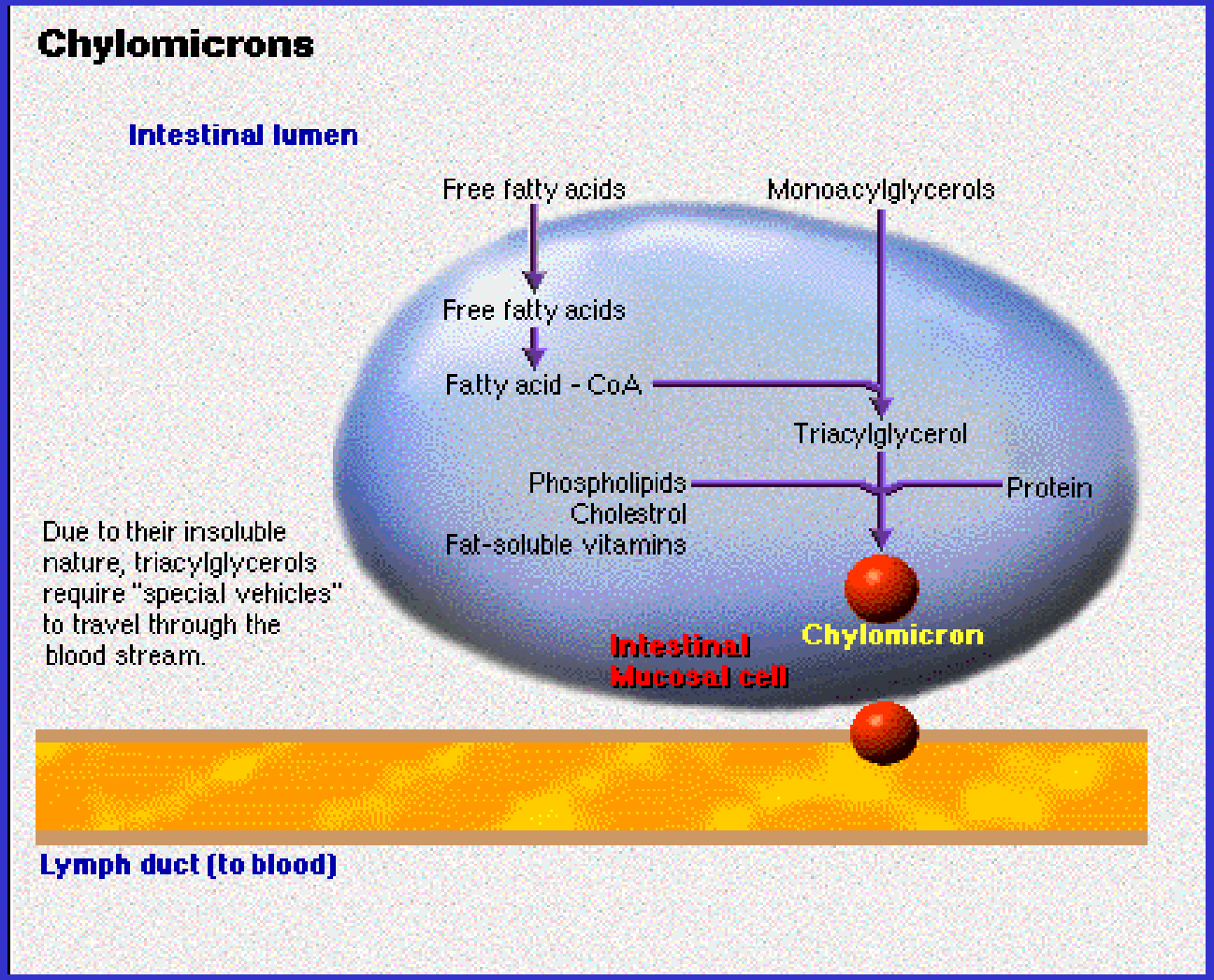
3 JALUR UTAMA ABSORBSI TG

- **Dengan bantuan enzim Lipase pankreas, TG dr makanan dihidrolisis dan diabsorbsi lewat 3 jalur :**
  1. **2-Monoasilgliserol : ± 72%**
  2. **1-Monoasilgliserol : ± 6%**
  3. **Gliserol : ± 22%**

- **Diabsorbsi oleh sel epitel mukosa intestinum**

  → Asil CoA → TG

ABSORBSI LIPID



TRANSPORT LIPID

- **TG dari Usus (Asal Makanan)**

Usus → Jaringan Ekstrahepatik → Oksidasi

Usus → Jaringan Lemak ⟶ Ditimbun/Esterifikasi

- **TG dari Hati (Hasil Sintesis)**

Hati → Jaringan Ekstrahepatik → Oksidasi

Hati → Jaringan Lemak ⟶ Ditimbun/Esterifikasi

Asam Lemak Hasil Lipolisis TG Dalam Jar.lemak ⟶

Jar. Lemak → Jaringan Ekstrahepatik → Oksidasi

Jar. Lemak → Hati ⟶ Diesterifikasi

Dioksidasi

Ketogenesis

TRANSPORT LIPID dlm DARAH

Dasar :

- Lipid (Hidrofobik) → Tdk larut dalam air
- Darah terutama terdiri dari air

Transport Lipid Dlm Darah → LIPOPROTEIN,
strukturnya terdiri dari :

- Lemak polar : Fosfolipid
- Lemak agak polar : Kholesterol Bebas
- Lemak Nonpolar :TG, Kholesterol Ester
- Protein : Apoprotein

- PEMERIKSAAN FRAKSI LIPOPROTEIN BERDASAR

  DENSITAS – ULTRASENTIFUGASI :

  - KILOMIKRON
  - VLDL (Very Low Density Lipoprotein)
  - IDL (Intermediate Density Lipoprotein)
  - LDL (Low Density Lipoprotein)
  - HDL (High Density Lipoprotein)

METABOLISME DAN FUNGSI LIPOPROTEIN PLASMA

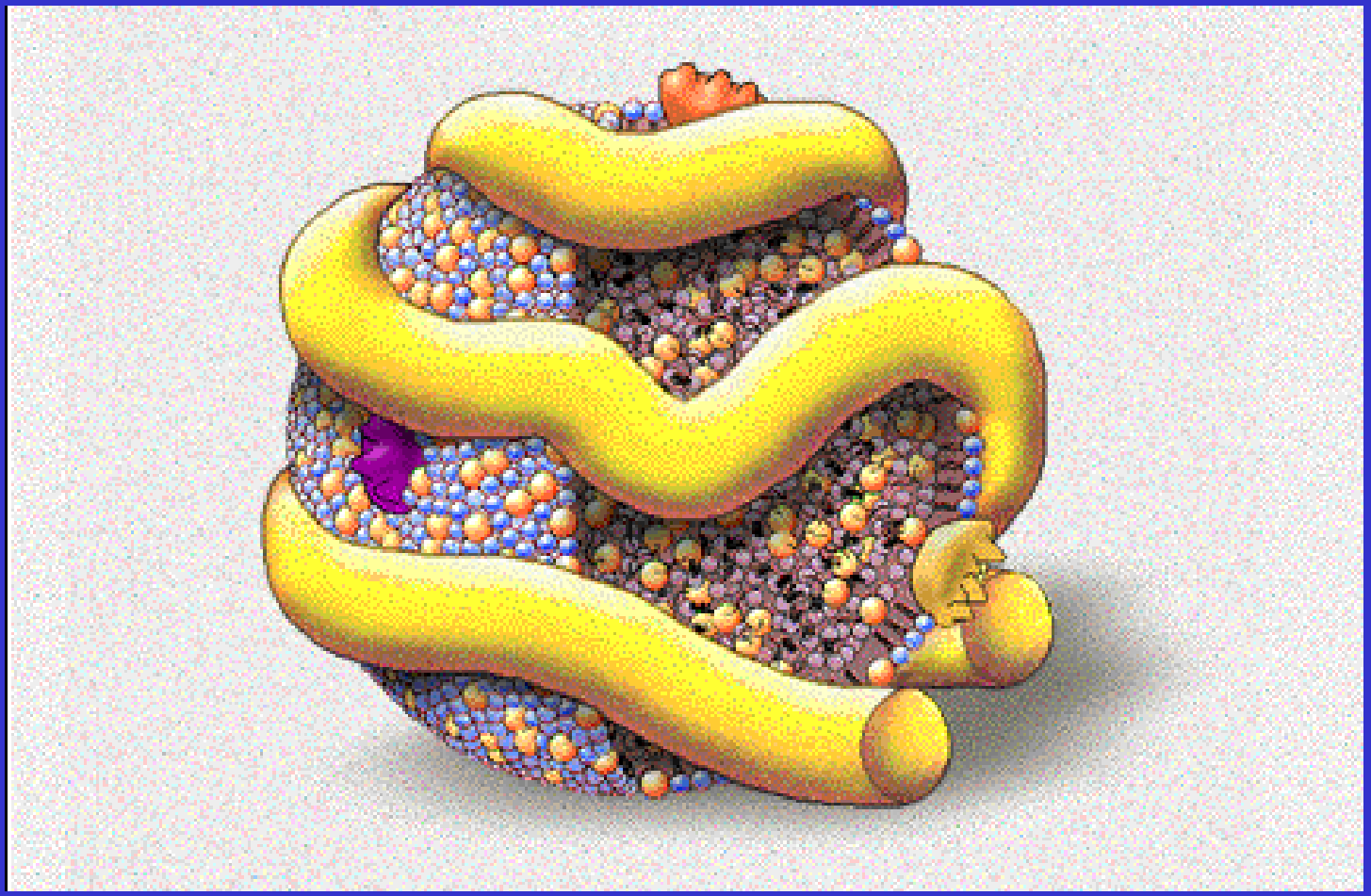
KILOMIKRON

- Dibentuk : di sel epitel usus
- Apoprotein : A, B, CII
- Diameter : terbesar → >TG → Teringan
- Fungsi :

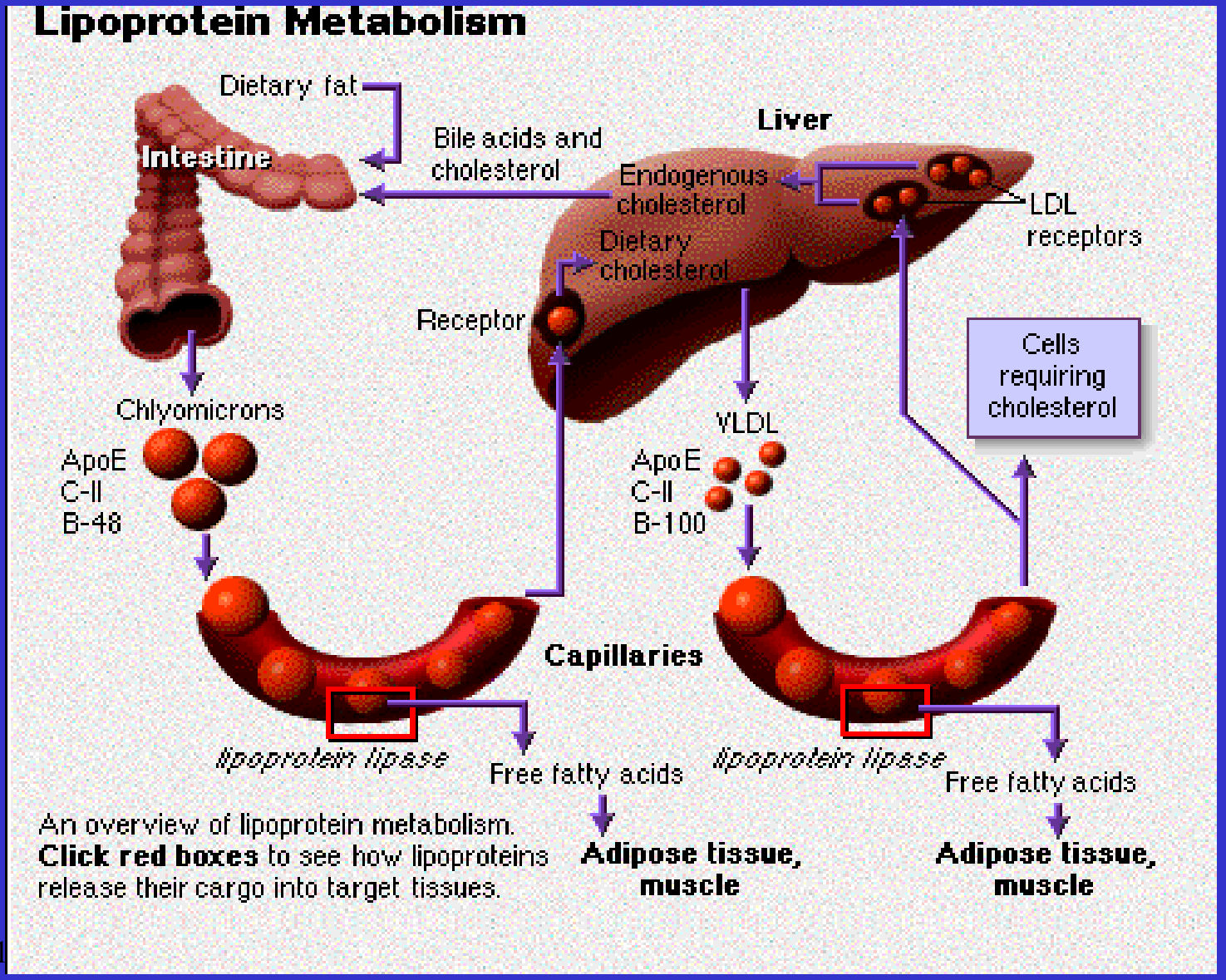
  * Mengangkut TG dr usus ke jar. axtrahepatik dan jar. adiposa

  * Mengangkut kolesterol dan kolesterol ester dr epitel usus

Struktur Lipoprotein



Metabolisme Lipoprotein



VLDL

- Dibentuk : di sel parenkim hati
- Apoprotein : B, CII
- Fungsi :

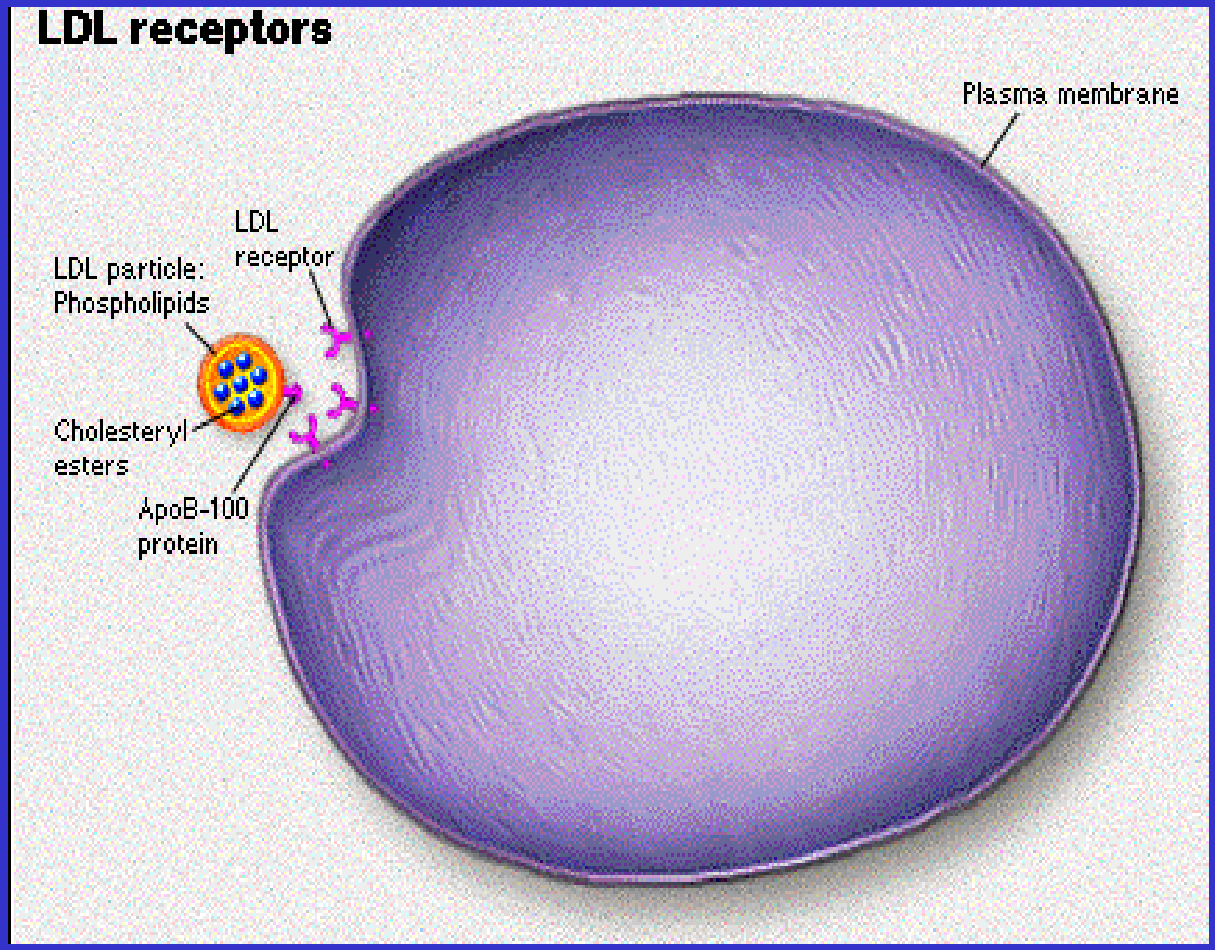
  * Mengangkut TG yg disintesis hepar ke jar. extrahepatik dan jar. adiposa

  * Mengangkut kolesterol dan kolesterol ester dr hepar ke sirkulasi darah

IDL

- Merupakan bentuk peralihan VLDL → LDL
- Dalam sirkulasi darah dalam waktu singkat
  - **LDL**
- Terbentuk dlm sirkulasi darah → hasil akhir katabolisme VLDL
- Apoprotein : B
- >> Kolesterol
- Fungsi : transport kolesterol ke jaringan

Reseptor LDL



HDL

- Dibentuk di hati, usus dan sirkulasi darah
- Apoprotein : > A dan CII
- Fungsi :

  * Transport balik kolesterol → ekskresi
  * Reservoir Apo CII
  * Membantu metabolisme Kilomikron & LDL
- Berkorelasi negatif dengan LDL

OKSIDASI ASAM LEMAK

- Disebut juga Oksidasi β asam lemak rangkaian reaksi asam lemak mengalami oksidasi / dehidrogenasi pada atom Cβ
- Dapat menghasilkan ATP
- Terjadi pembuangan 2 atom karbon dari ujung karboksil

OKSIDASI ASAM LEMAK

Asam lemak sitoplasma

Tiokinase aktivasi

ASIL KoA

Rantai panjang

Membran dalam mitokondria

sistem transporter karnitin

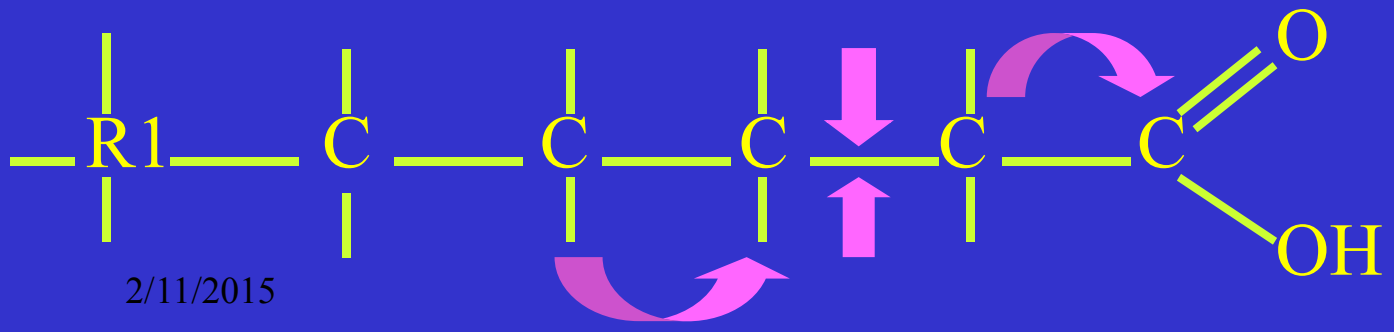
- Masuk matrix mitokondria

OKSIDASI ASAM LEMAK

Dasar

- Asam lemak adalah sumber energi
- Hidrolisis TG/fosfolipid untuk membebaskan asam lemak → Oksidasi asam lemak (oksidasi beta)

  Oksidasi Asam lemak atau β Oksidasi
- Terjadi oksidasi atau dehidrogenasi pertama kali pada atom karbon posisi β
- Terjadi pembuangan 2 atom karbon dari ujung karboksil



Secara Keseluruhan Proses Oksidasi beta, berlangsung

•Tahap Pertama : Aktivasi asam lemak (sitoplasma) menjadi Asil-KoA dikatalisis enzim tiokinase

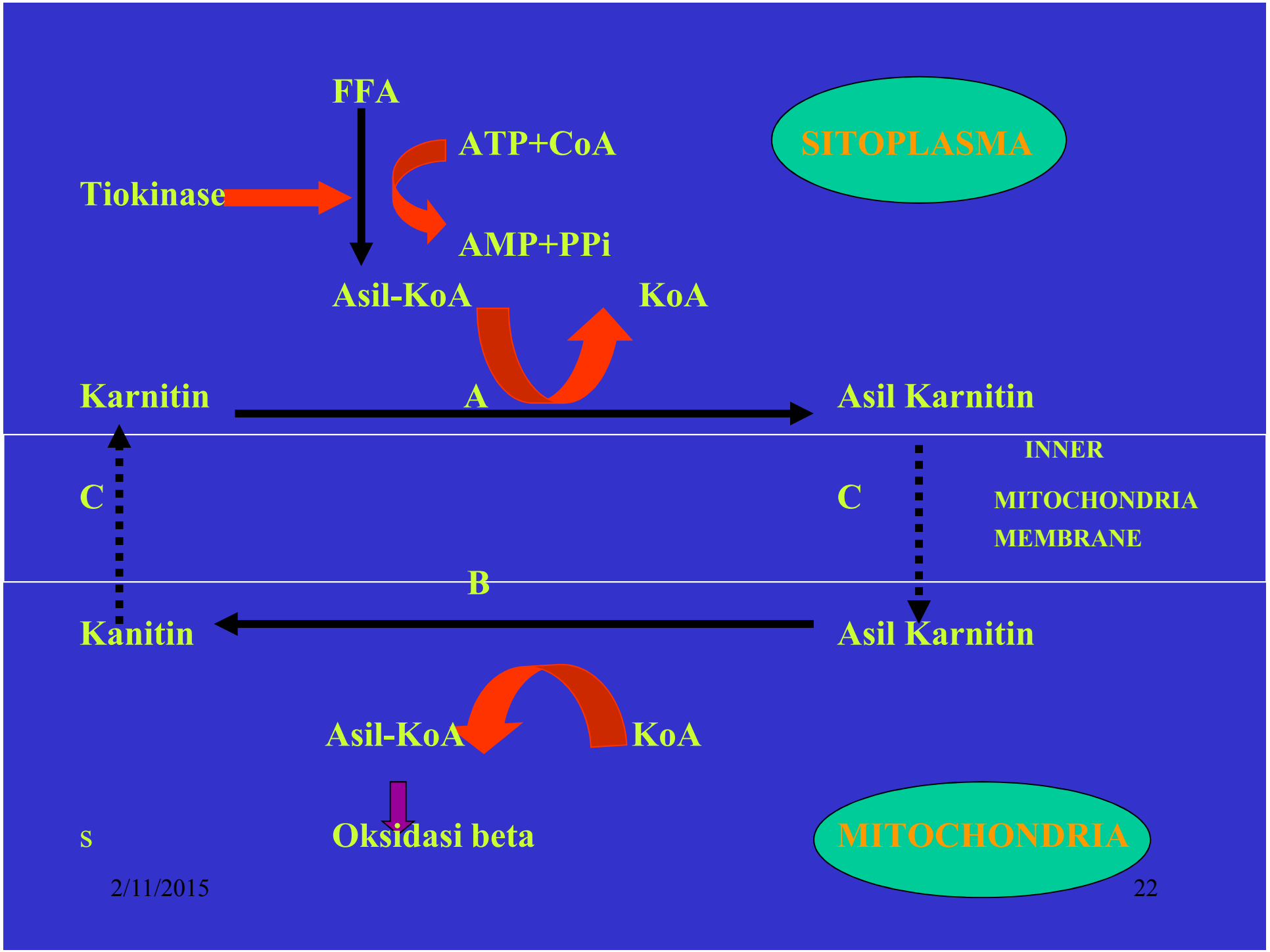
•Tahap Kedua : Dalam mitokondria, terjadi pemindahan Asil-KoA dari sitoplasma ke dalam mitokondria oleh "Sistem Transporter Karnitin"

Sistem Transporter Karnitin, terdiri dari :

-Enzim Karnitin asil transferase I (A) → *Rate limiting enzyme*

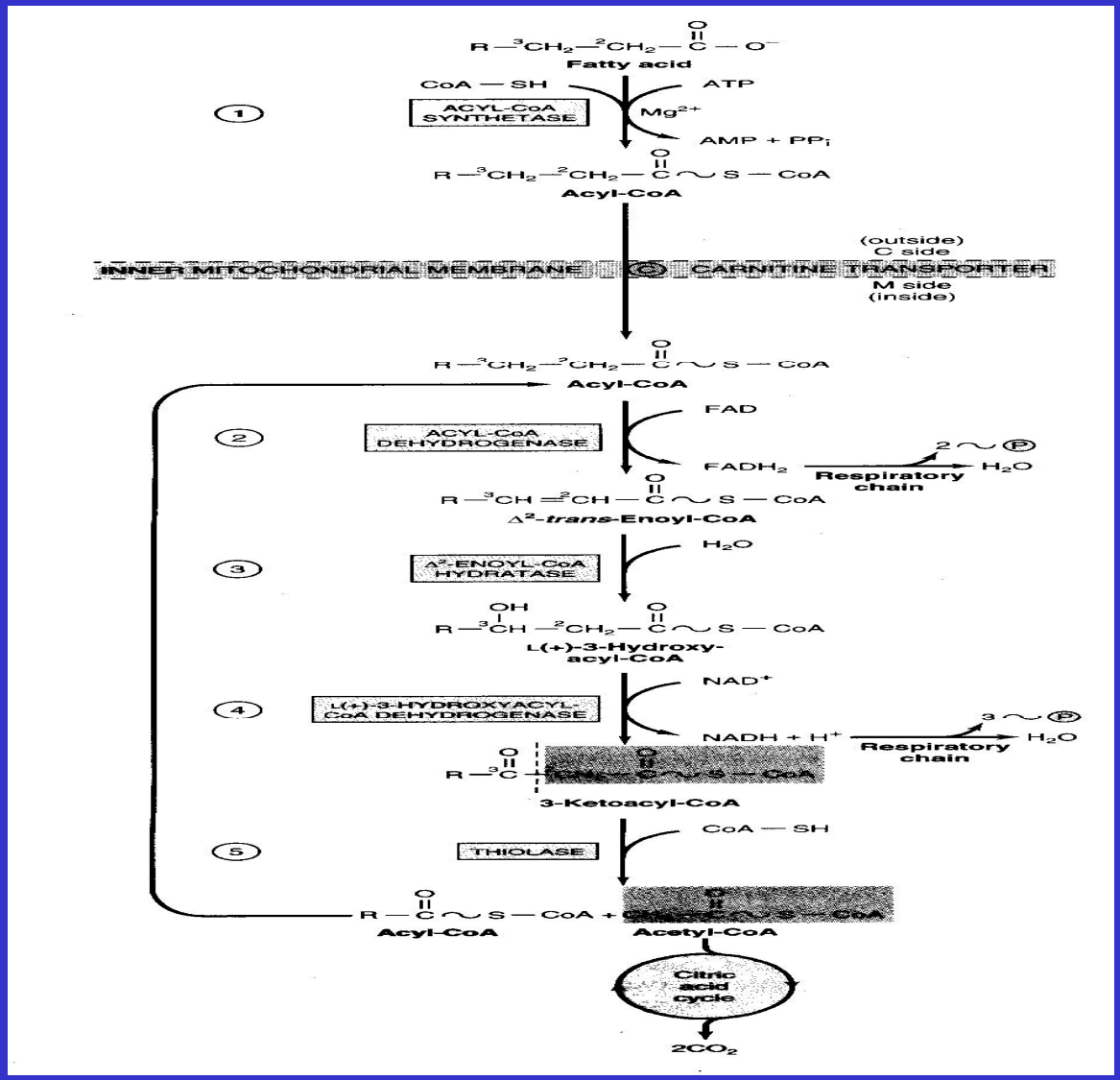
-Enzim Karnitin asil transferase II (B)

-Enzim Karnitin asil karnitin translokase (C)


FFA
ATP+CoA
Tiokinase
AMP+PPi
SITOPLASMA
Asil-KoA
KoA
Karnitin
A
Asil Karnitin
INNER
MITOCHONDRIA
MEMBRANE
C
C
B
Kanitin
Asil Karnitin
Asil-KoA
KoA
Oksidasi beta
MITOCHONDRIA

s

Tahap Reaksi Oksidasi β Asam Lemak



ENERGETIKA OKSIDASI ASAM LEMAK

Contoh : Asam Palmitat, $CH_3(CH_2)_{14}COOH$

Mengalami 7 siklus

Tiap siklus menghasilkan 5 mol ATP

→ 7 X 5 mol ATP = 35 mol ATP

Oksidasi 1 molekul Asetil KoA dlm Siklus TCA akan menghasilkan 12 mol ATP (Hasil oksidasi Asam Palmitat menghasilkan 8 molekul Asetil-KoA)

→ 8 X 12 mol ATP = 96 mol ATP

Energi Bruto yang dihasilkan : 96 + 35 = 131 mol ATP

Untuk aktivasi As. Lemak dibutuhkan : 2 mol ATP

Energi Netto yang dihasilkan : 131 – 2 = 129 mol ATP

SINTESIS ASAM LEMAK

- 1. Sintesis de novo / LIPOGENESIS
- 2. PEMANJANGAN RANTAI
- 3. DESATURASI / SINTESIS ASAM LEMAK TAK JENUH

SINTESIS DE NOVO ASAM LEMAK = LIPOGENESIS

- **Sumber Asam Lemak :** - **diet**
  - **Sintesis dalam tubuh**

Bahan Sintesis Asam lemak (Palmitat) adalah Asetil Ko-A berasal dari Glikolisis Katabolime Asam Amino

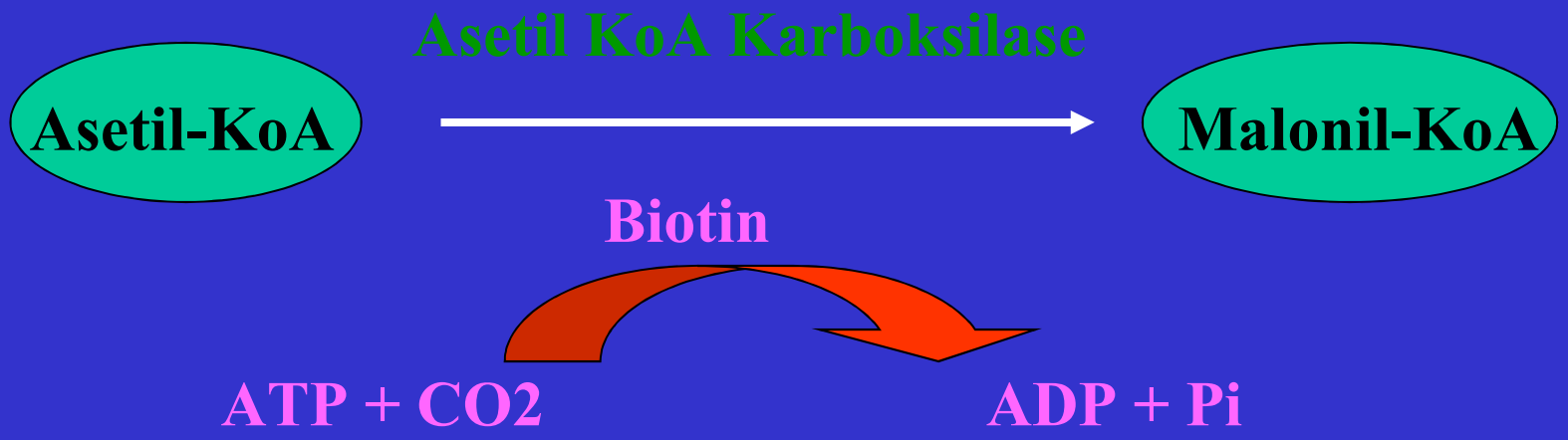
- **Juga membutuhkan :**
  - **NADPH ⟶ sebagai pembawa H^+**
  - **ATP dan CO2**

- Terjadi terutama di dalam hati (sitosol) dibawa dan disimpan dalam jaringan lemak (sbg TG)

- Tahapan sintesis de novo (Lipogenesis) meliputi :
  - Pembentukan Malonil-KoA
  - Sintesis Palmitat dari Asetil-KoA
- Asetil KoA, Malonil KoA, Asil KoA dan senyawa antara terikat pd ACP (Acyl Carrying Protein) pd komplek Sintetase Asam Lemak
- Pada akhir proses ⟶ Palmitil KoA dihidolisis dari ACP

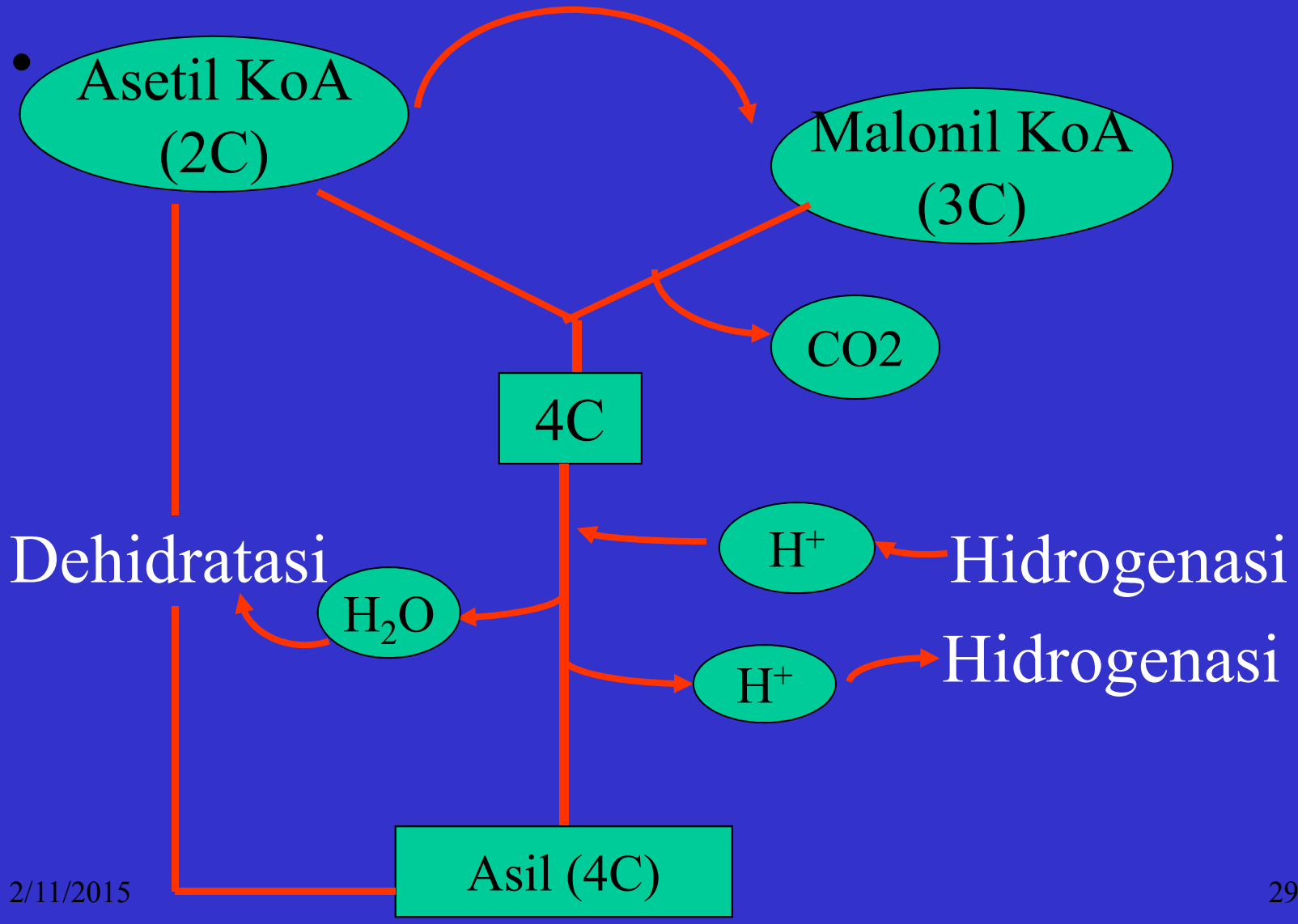
Tahap 1 : Pembentukan Malonil-KoA

= Sebagai Penambah 2 Atom C



- **Asetil KoA Karboksilase sebagai "Rate Limiting Enzyme"**
- **Diaktifkan Oleh Sitrat**
- **Inaktivasi oleh Asil KoA Rantai Panjang**
- **Memerlukan Biotin**

Bagan Dasar Sintesis de Novo



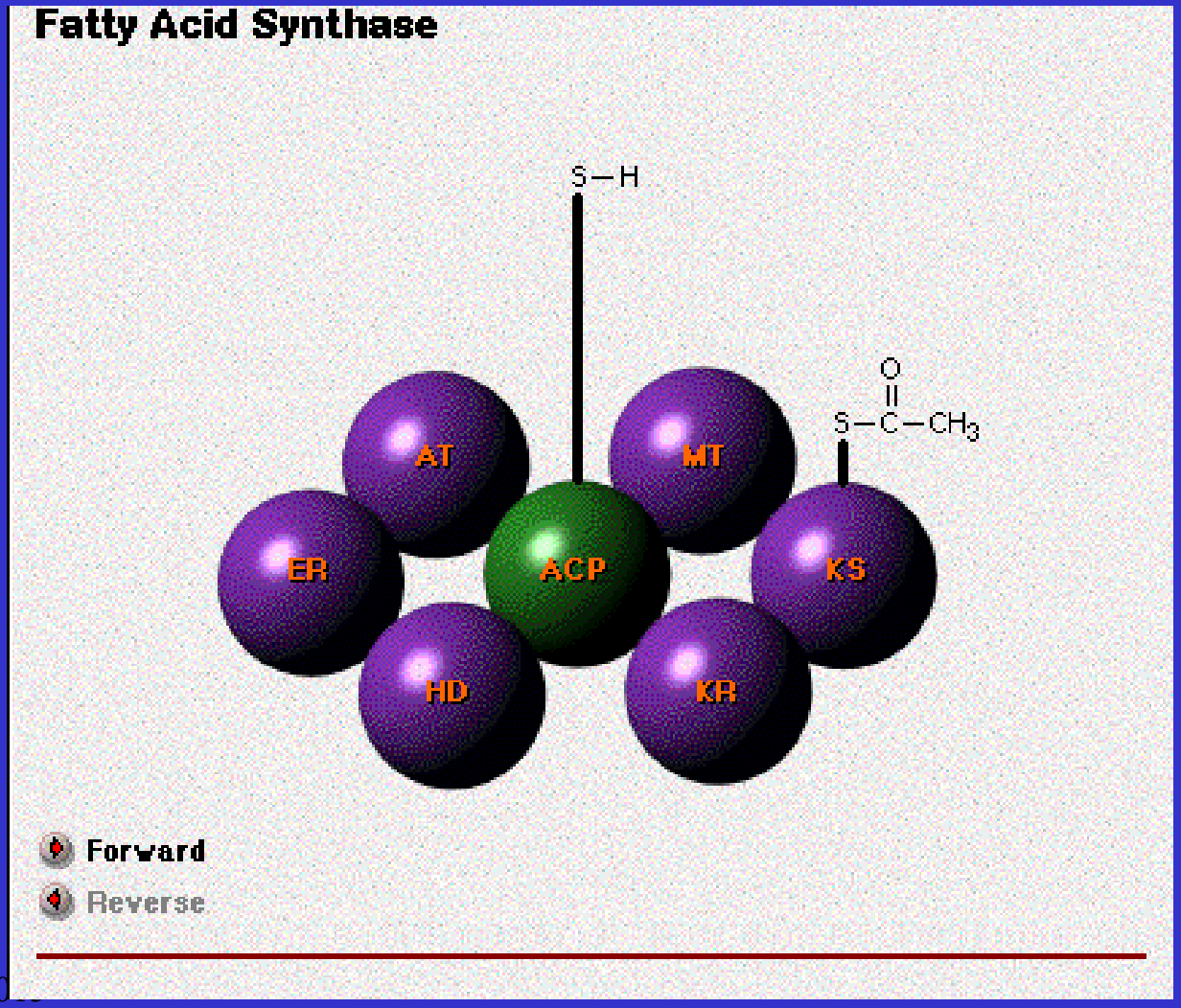
Tahap 2 : Sintesis Palmitat dari Asetil KoA

- Asetil KoA Sebagai " Primer" (Molekul Pemula)
- Enzyme : Kompleks Sintetase Asam Lemak
  dimana pada ujung kompleks enzyme terdapat ACP
  (Acyl Carrier Protein)

CH3-CO~S-CoA : Asetil KoA

HOOC-CH2- CO~S-CoA : Malonil-KoA

Enzim Kompleks Sintetase Asam Lemak



REAKSI PEMANJANGAN RANTAI

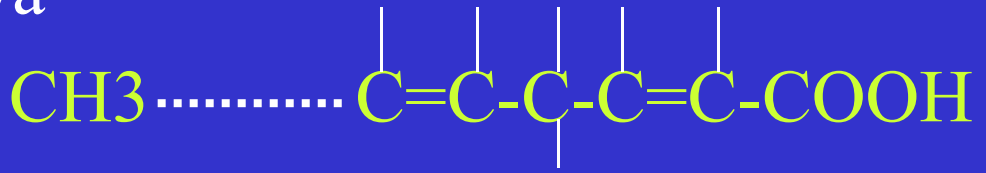
1. **Sistem Pemanjangan Rantai Pada Mikrosom**
   - Seperti sintesis de Novo
   - Senyawa antara berikatan dengan KoA
   - Penambah 2 atom C : Malonil-KoA
   - Donor Hidrogen : NADPH
   - Makin tidak jenuh → makin mudah diperpanjang
   - Asam lemak jenuh, maksimum jml atom C 16/< dan hasil utama : Stearat (18:0)
   - Asam lemak tdk jenuh, minimum jml Atom C 18/> dan hasil utama maksimum senyawa dgn 26 atom C

2. Sistem Pemanjangan Rantai Pada Mitokondria

- Seperti beta oksidasi (tapi kebalikannya)
- Penambah 2 atom C : Asetil-KoA
- Donor Hidrogen : NADPH dan NADH
- Bila Rasio $NADH:NAD^+$ ↗ (tinggi) maka → terjadi pemanjangan rantai
- Bila Rasio $NADH:NAD^+$ ↙ (rendah) maka → terjadi beta oksidasi

SINTESIS ASAM LEMAK TDK JENUH =Desaturasi

- Sumber As.lemak tdk jenuh : diet dan Sintesis dlm tubuh
- Enzim : Sistem desaturase asam lemak
- Ikatan rangkap pertama (I) terbentuk pada :
  antara atom C-9 dan C-10
- Ikatan rangkap kedua dan seterusnya :
  ke arah gugus karboksil dgn jarak 3 atom C dari ikatan rangkap sebelumnya



- Konfigurasi yang terbentuk (di alam) umumnya : Cis

ASAM LEMAK ESENSIAL

- Tdk dpt disintesis oleh tubuh tapi diperlukan :
  - Asam linoleat (18:3)
  - Asam linolenat (18:2)
- Fungsi : - Bahan dasar sintesis Prostaglandin
  - Fungsi reproduksi
  - Menyusun membran sel dan lipoprotein
- Pada keadaan defisiensi, tubuh dpt melakukan kompensasi membentuk asam lemak polienoat
- Contoh : Defisensi Asam linoleat → terjadi pemanjangan rantai & desaturasi Asam palmitat → menjadi delta-9 Eicosatrienoat (20:3)

SINTESIS TRIASILGLISEROL =TG

- Untuk disimpan (dalam jaringan lemak)
- Untuk ditransport dalam lipoprotein (epitel mukosa usus dan sel hati)
- Untuk dikeluarkan dalam air susu (gl. Mammae) pada masa laktasi
- Di otot dan ginjal relatip sedikit jumlahnya

SINTESIS FOSFOLIPID =PL

- Di sintesis dalam hati dan usus
- Untuk kepentingan pembentukan lipoprotein
- Untuk kepentingan pembentukan membran sel (jaringan ekstrahepatik)

- Struktur TG ~ Struktur PL

  (Ester asam lemak dan gliserol)

- Sintesis TG ~ Sintesis PL

- Aktivasi Gliserol → Gliserol-3P

  Asam Lemak → Asil Ko-A

Bahan Dasar Sintesis TG dan PL

SINTESIS TRIASILGLISEROL =TG

- **Gliserol-3-P, berasal dari :**
  - Glikolisis
  - Dihidroksi Aseton-Phosfat (DHAP)
  - Fosforilasi gliserol oleh ATP (pada jaringan yang banyak mengandung enzim gliserolkinase, contoh : hati, usus, ginjal)
- **Asil-KoA, berasal dari :**
  - Absorbsi asam lemak dari usus
  - Hidrolisis TG lipoprotein oleh LPL di jar.lemak
  - Sintesis dlm tubuh (hati, Gl. Mammae, ginjal)

SINTESIS FOSFOLIPID = PL

- **Pada hati dan usus :**
  - untuk menyusun lipoprotein jaringan tubuh lain
  - untuk bahan penyusun membran sel
- **Macam Fosfolipid :**

I. Fosfotidil Cholin/Fosfotidil Etanolamin

- Choline/Etanolamin harus diaktifkan dulu oleh ATP dan CTP baru berikatan dengan gliserol

II. Fosfotidil Serin/Fosfotidil Inositol

- Kerangka gliserol (Fosfatidat=1,2 diasilgliserol fosfat) harus diaktifkan dulu oleh CTP

METABOLISME JARINGAN LEMAK

- **Jaringan Lemak t.d. sel2 adiposit :**
  - menyimpan triasilgliserol (TG)
  - mengendalikan metabolisme hati dan jaringan ekstrahepatik

TG dalam jaringan lemak disintesis dari :

- **Asil KoA**

  Hasil aktivasi asam lemak dari

  - Asam lemak dalam TG (absorbsi dari saluran pencernaan → Khilomikron)
  - Asam lemak dalam TG (sintesis di Hati → VLDL)
  - Hasil lipogenesis dalam jaringan lemak

- **Gliserol-3-P (gliserol aktif)** → dari glikolisis

TG dalam jaringan lemak

Mengalami esterifikasi ⇄ lipolisis

Hasil lipolisis

- Asam lemak

  mengalami aktivasi dan esterifikasi → TG
- Gliserol

  Gliserolkinase dalam jaringan lemak rendah

  → Sirkulasi darah

- **Esterifikasi > Lipolisis**

  TG menumpuk dalam jaringan

- **Esterifikasi < Lipolisis**

  Asam lemak menumpuk dlm jaringan lemak

  → Sirkulasi Darah ↑ → Kadar Asam Lemak ↑

  → Hati dan Jaringan Ekstrahepatik →

  Mempengaruhi metabolsime jaringan tubuh lain

MOBILISASI ASAM LEMAK

- Puasa / Kelaparan :

  Kadar glukosa darah menurun

  ⟶ Sekresi insulin ↓ & Sekresi Glukagon ↑

  - Glukosa yg masuk sel adiposit ↓
  - Pembentukan gliserol –3-P ↓
  - Esterifikasi ↓ dan Lipolisis ↑
  - Asam lemak bebas dlm sel adiposit ↑
  - Mobilisasi asam lemak ke sirkulasi darah

Stress

- Sekresi epinefrin dan nor epinefrin meningkat

DM yg tidak terkontrol

- oleh karena kadar insulin rendah

- ESTERIFIKASI (PEMBENTUKAN TG)

  Bahan dasar : - Asil KoA dan Gliserol 3-fosfat

  ↑ → H. Insulin dan ketersediaan glukosa

- LIPOLISIS (PENGURAIAN TG → ASAM LEMAK DAN GLISEROL)

  Asam lemak → dikeluarkan ke sirkulasi darah

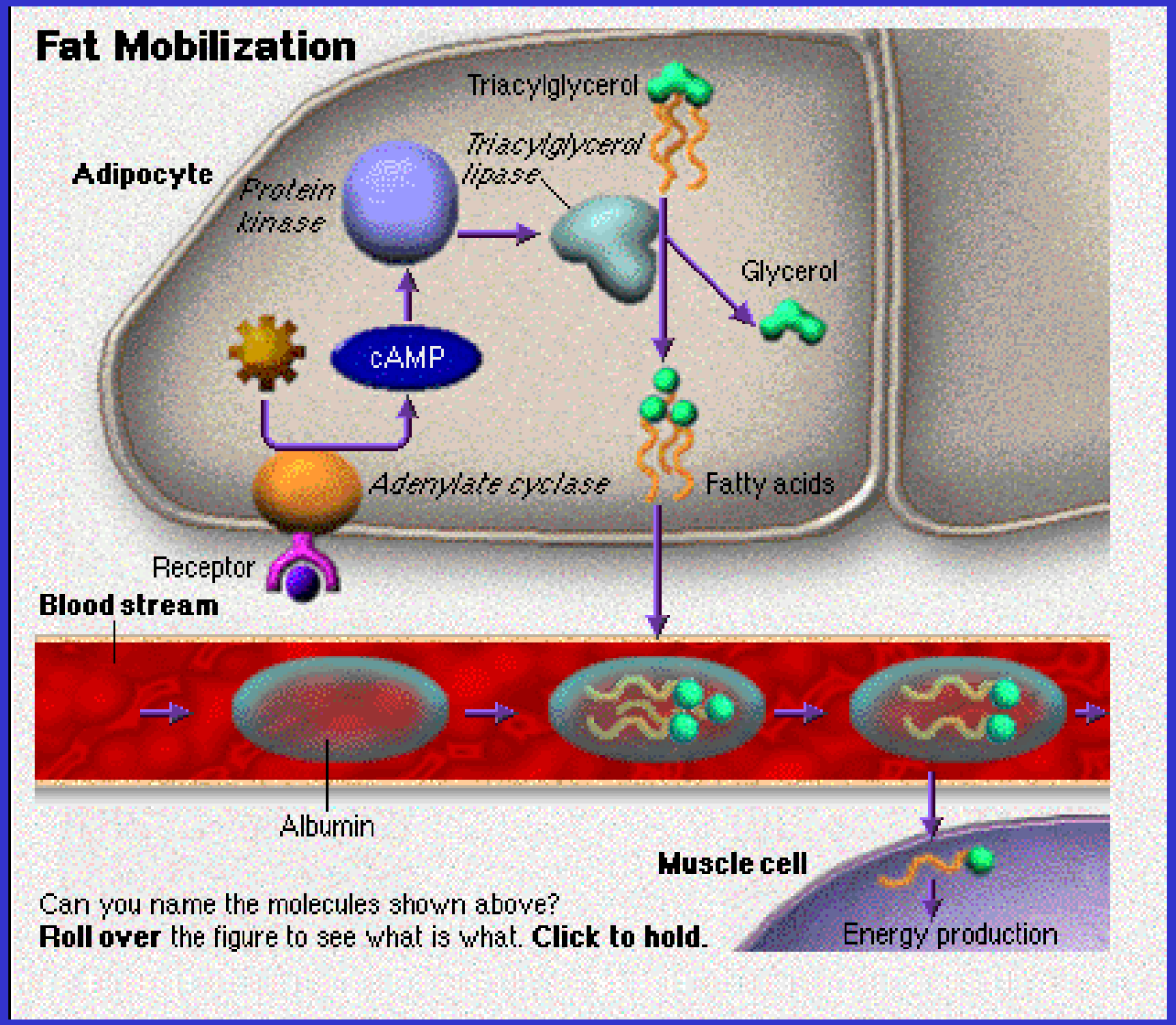
  → ke jaringan → dioksidasi

  diesterifikasi ulang → TG

  ↑ → Adrenalin, Tiroksin, Kafein

  ↓ → Insulin

Mobilisasi Lemak



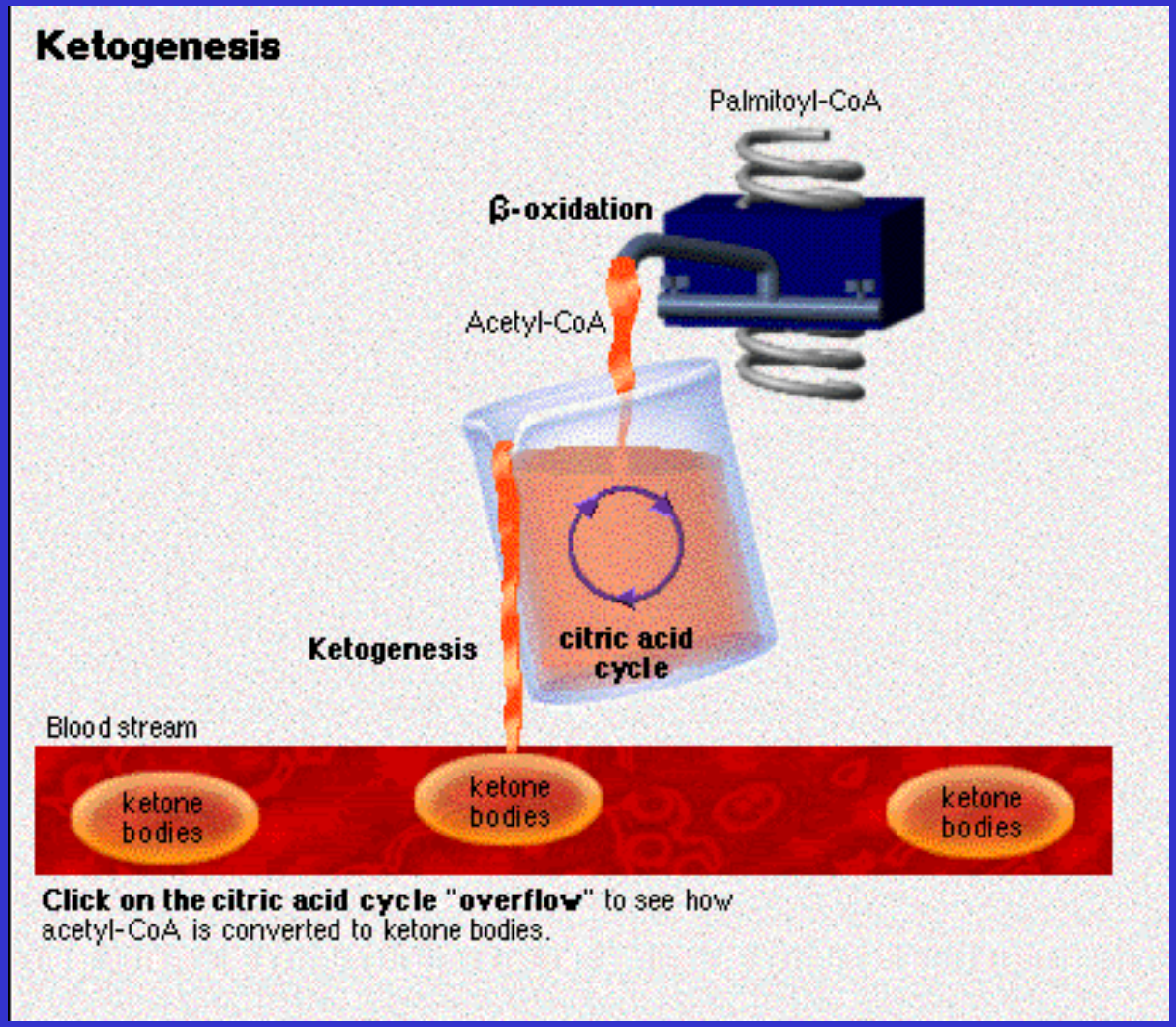
METABOLISME LEMAK DALAM HATI

Hati ⟶ organ penting untuk metabolisme lipid

↓

- Sintesis asam lemak, TG, Fosfolipid, Kholesterol, Lipoprotein ⟶ Sintesis VLDL
- Beta- Oksidasi
- Ketogenesis
- Sintesis HDL

Ketogenesis



KETOGENESIS

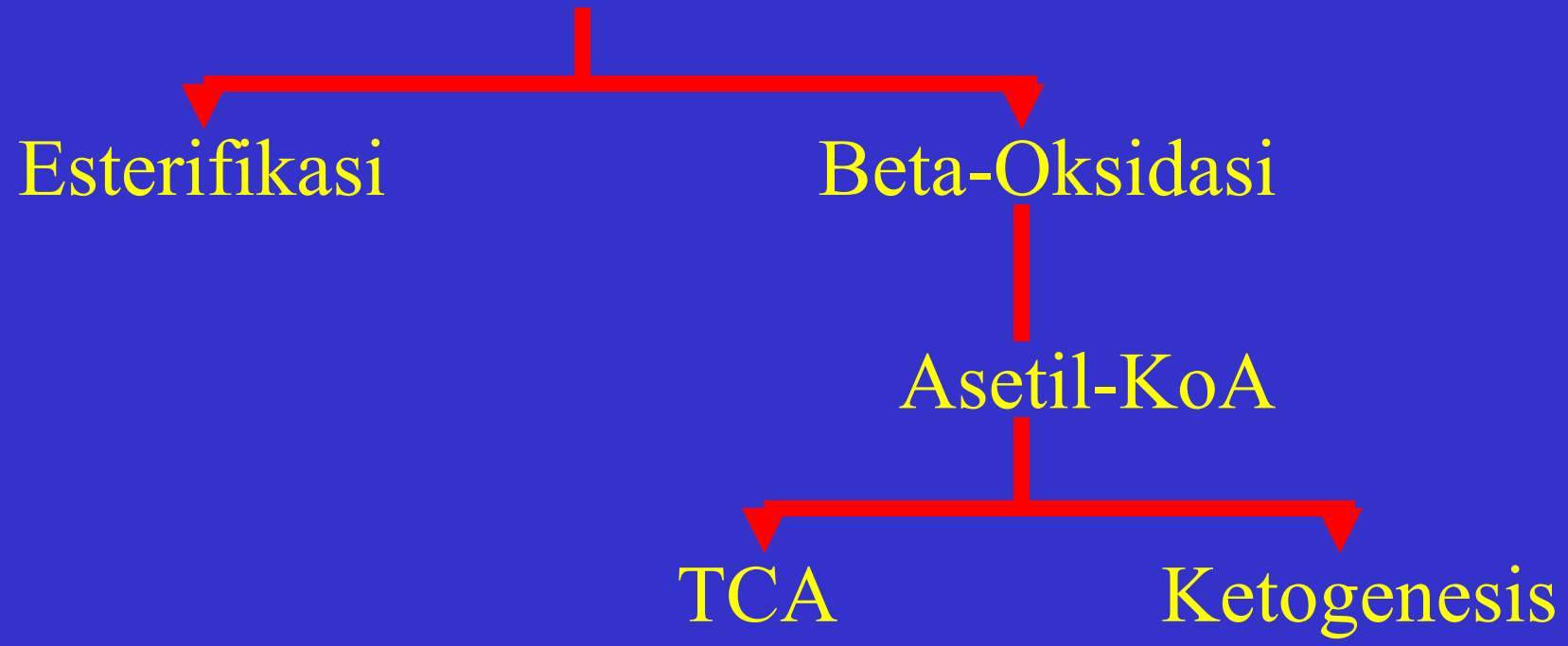
= Proses pembentukan senyawa keton di dalam tubuh, terdiri dari :

- Asetoasetat
- β-Hidroksi butirat
- Aseton

- Tempat sintesis : Hati
- Ketosis → Ketonuria
  → Ketonemia

Asam lemak hati berasal dari :

- Hasil sintesis
- Mobilisasi asam lemak



- Karbohidrat / Insulin cukup
  - Asam lemak mengalami esterifikasi/lipogenesis
  - Beta-oksidasi dihambat
- Karbohidrat / Insulin kurang
  - Mobilisasi asam lemak meningkat
  - Diet tinggi lemak

  - Bila jml Asetil-KoA ↗ , maka ketogenesis ↗

- Hati tidak memiliki enzim utk memecah senyawa keton menjadi Asetil-KoA
- Senyawa keton digunakan di jaringan ekstrahepatik (otot, otak, jantung dll)
- Senyawa aseton tdk dapat digunakan oleh jaringan ekstrahepatik, karena itu dikeluarkan melalui paru-paru

PERLEMAKAN HATI

- TG mengumpul dan ditimbun dlm hati

  Kronis : sel hati rusak → Jar. Ikat → Sirosis

  Normal : TG hati → VLDL → Sirkulasi

- Berhubungan dgn kadar asam lemak drh tinggi

  (Asam lemak dari sirkulasi → masuk ke hati)

  - beta oksidasi ↗ dan esterifikasi ↗
  - pembentukkan VLDL tdk dpt mengimbangi →

    sintesis TG → shg TG tdk dpt diangkut VLDL

    → ditimbun

- Akibat gangguan pembentukan lipoprotein
  - gangguan sintesis apoprotein
  - gangguan sintesis fosfolipid
  - gangguan penggabungan apoprotein dgn lipida pembentuk VLDL
  - gangguan mekanisme sekresi VLDL

- Perlemakan hati akibat alkoholisme

KHOLESTEROL

FUNGSI :

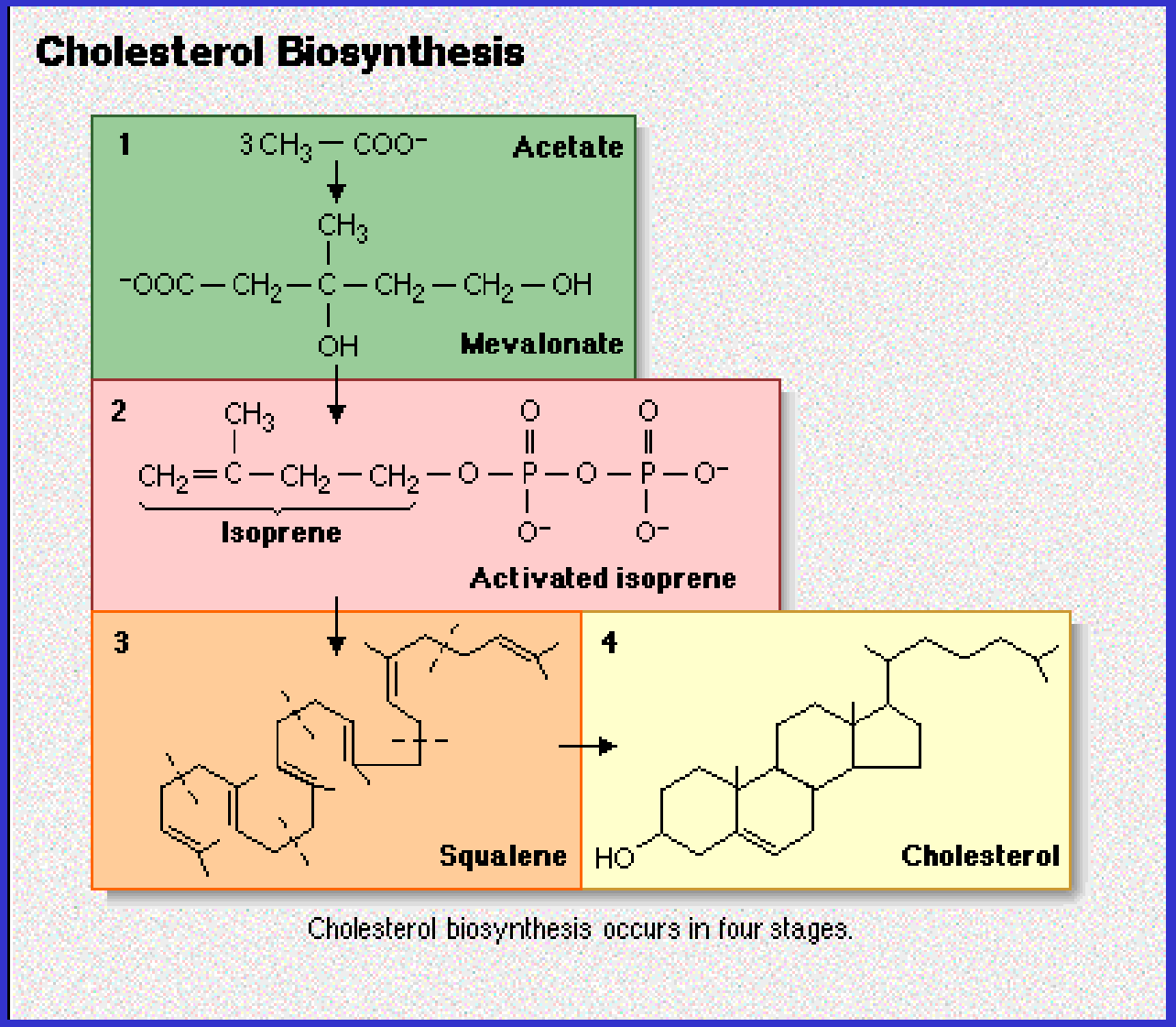
- Bahan utama penyusun membran sel
- Bahan utama penyusun lipoprotein
- Sebagai prazard hormon steroid
- Sebagai prazard asam empedu

- Diet : 300 – 750 mg/hari
- Sintesis 650 – 1.000 mg/hari
  - → Produk khas hewani
  - → Tumbuhan : phytosterol

- Sintesis Kholesterol (Dlm Sitosol) :

1. Pembentukkan mevalonat (= 6 C) dari asetil-KoA (= 2 C)
2. Pembentukkan senyawa squalene (= 30 C) dari mevalonat (= 6 C)
3. Pembentukkan kholesterol (= 27 C) dari senyawa squalene (= 30 C)

Sintesis Kolesterol



Cholesterol biosynthesis occurs in four stages.

- **Transport Kholesterol :**
- **Asal kholesterol**
  - dari usus (khilomikron)
  - dari jaringan perifer (HDL)
  - dari hasil sintesis (VLDL → LDL)

- **Ekskresi kholesterol**

  - Kholesterol tdk dpt dipecah menjadi CO_2+H_2O (utuh)
  - Dikonversi menjadi asam empedu (membutuhkan Vitamin C)

- Empedu primer (Sitosol) :

  - Kholat dan Khenodeoksikholat

- Empedu Sekunder (Saluran pencernaan) :

  - Deoksikholat dan Litokholat

Transport kholesterol dari usus

Kholesterol (asal usus)

- Kholesterol makanan

- Kholesterol bebas
- Kholesterol ester → hidrolisis oleh enzim (kholesterol esterase) dlm lumen usus → absorbsi

- Kholesterol hasil sintesis

- Kholesterol yang disintesis usus → sebagian besar mengalami esterifikasi

Kholesterol ester, Kholesterol bebas, TG, Fosfolipid, Apoporotein

↓

Khilomikron

↓ **LPL (pembuluh kapiler)**

Khilomikron remnant

↓

Hati

↓

Hidrolisis sebagian besar kholesterol ester

Transport kholesterol dari hati ke jaringan perifer

Kholesterol ester, Kholesterol bebas, TG, Fosfolipid, Apoporotein

↓

VLDL

↓ LPL (pembuluh kapiler)

Sirkulasi

↓

IDL

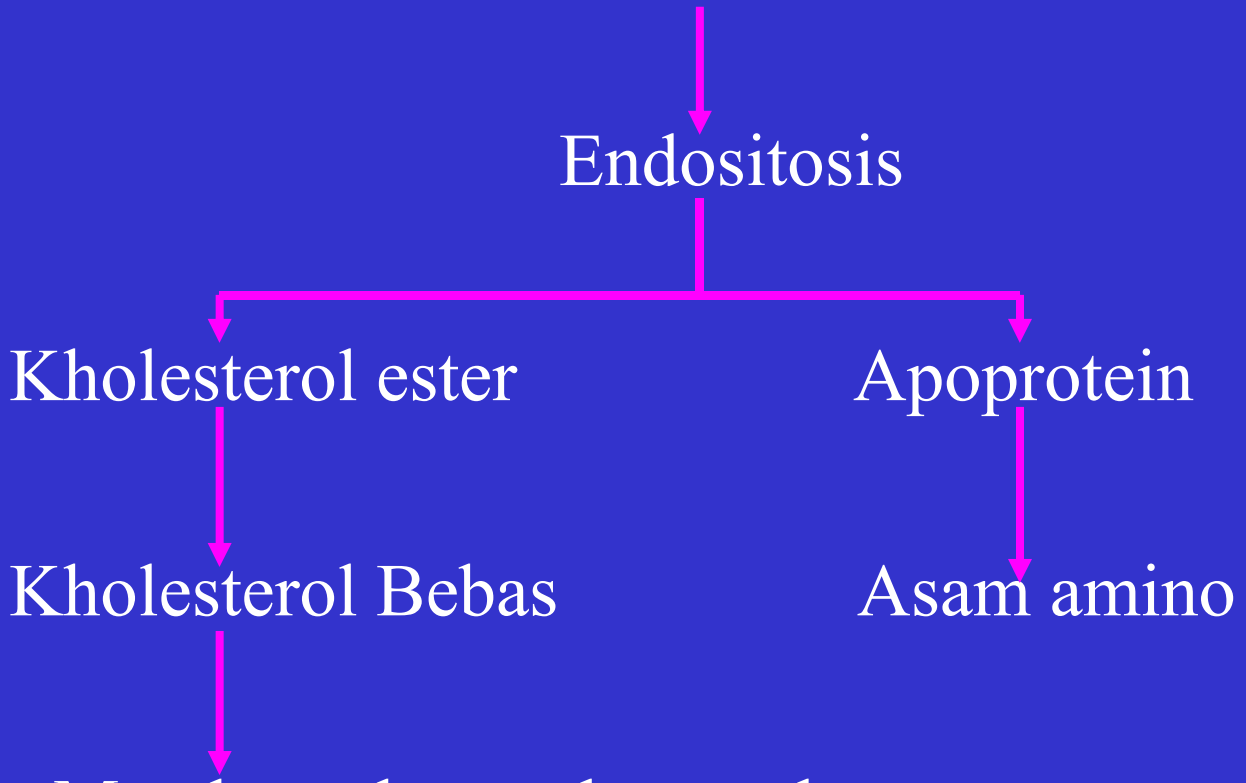
↓

LDL

↓

Jaringan perifer

LDL berikatan dgn reseptor spesifik pd permukaan sel jaringan perifer



Kholesterol dari LDL :

- menghambat HMG-KoA Reduktase
- menghambat sintesis reseptor → Kholesterol sel menurun
- menghambat akumulasi kholesterol dlm sel

Transport kholesterol dari jaringan perifer ke hati

Jaringan perifer :

- memperoleh kholesterol dari LDL
- sintesis kholesterol

Dilakukan oleh : HDL

EKSKRESI KHOLESTEROL

Tubuh tdk dpt memecah inti steroid, bila kholesterol diekskresi :

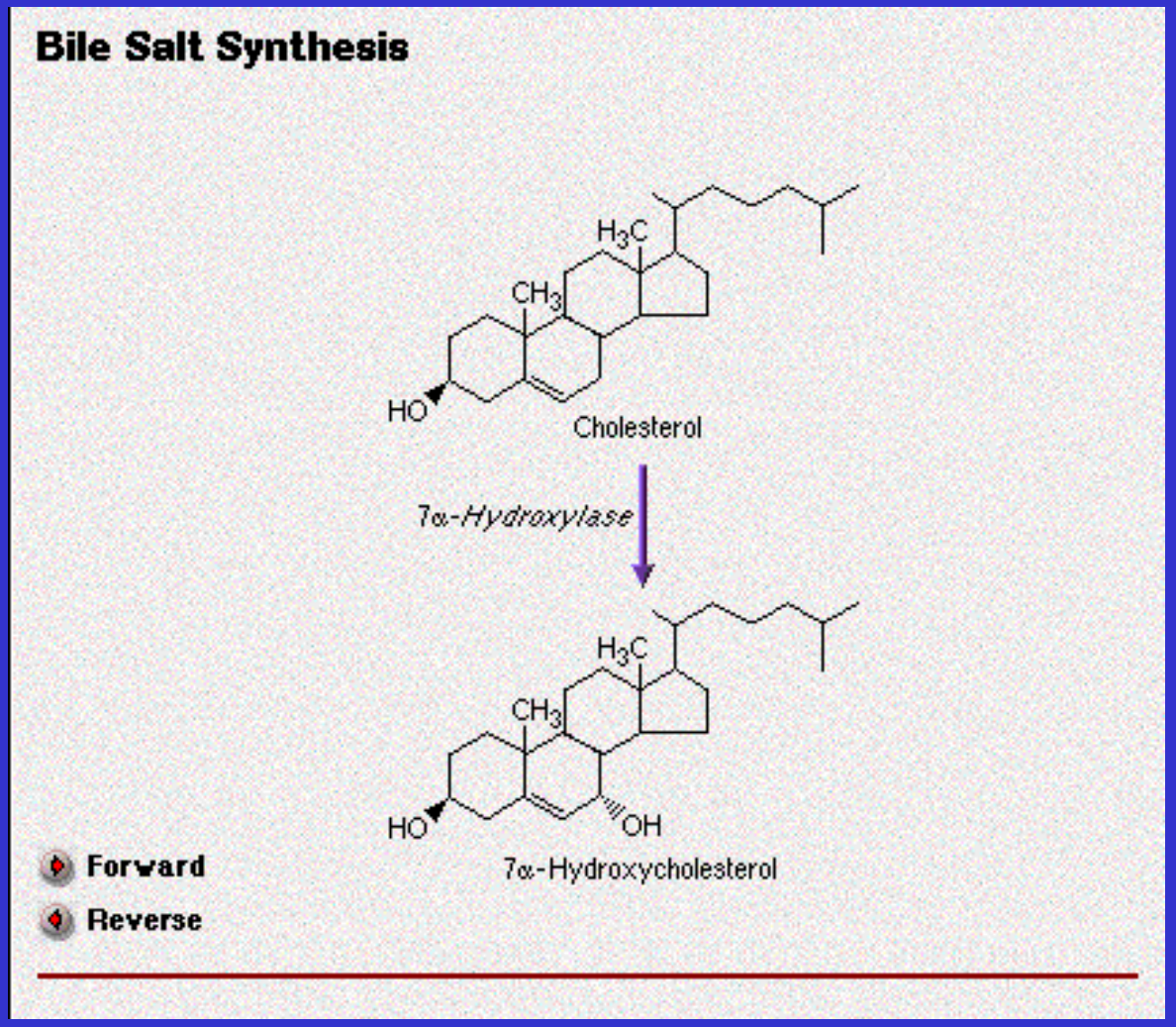
- secara utuh (melalui feses)
- konversi menjadi asam empedu

Konversi kholesterol menjadi asam empedu :

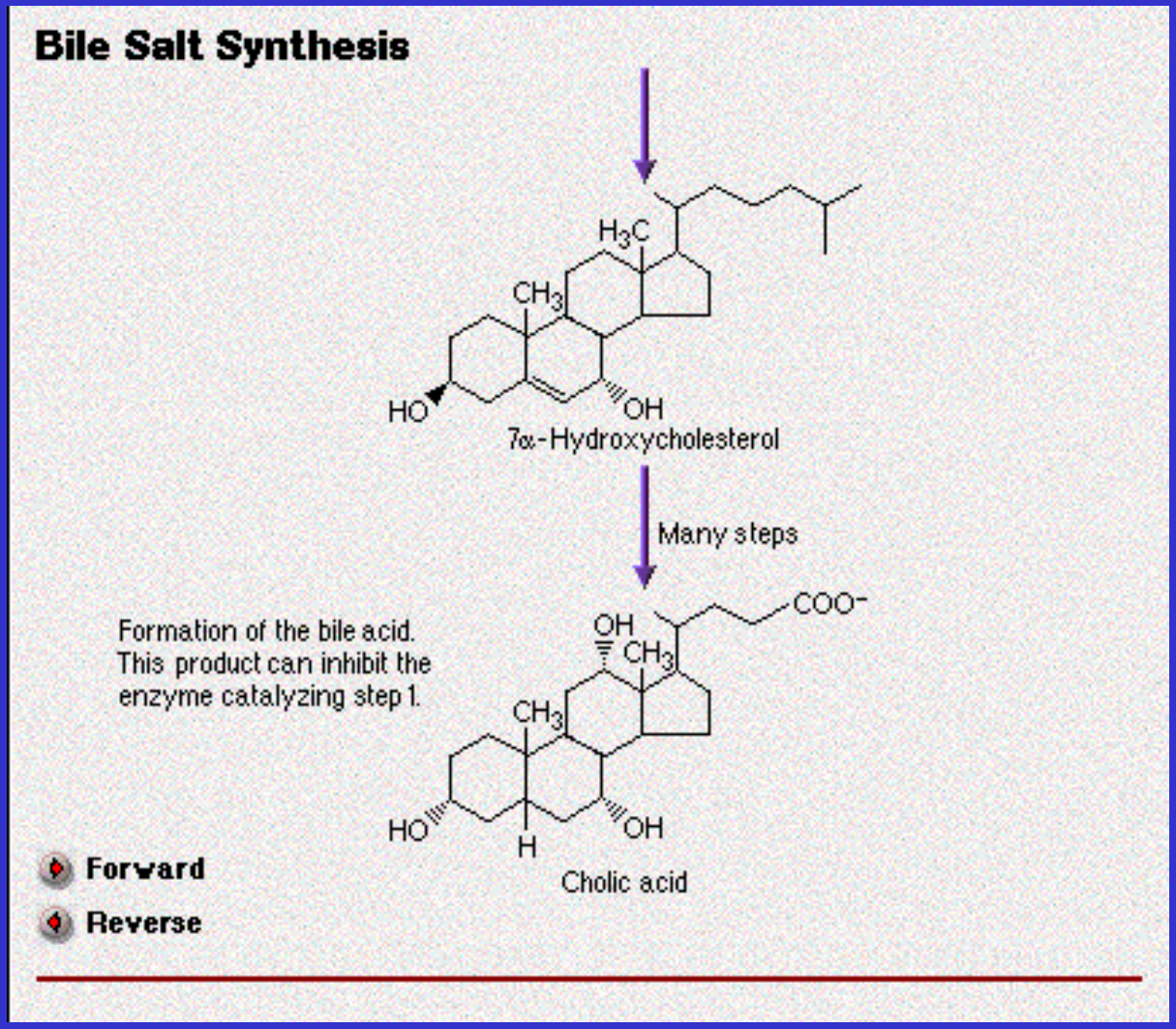
- terjadi dalam hati
- memerlukan vitamin C
- dihambat oleh asam empedu (feed back inhibiton)
- hasilnya berupa : asam empedu primer

  (kholat dan khenodeoksikholat dimana dlm hati terkonjungasi dgn glisin dan taurin)

Sintesis Garam Empedu



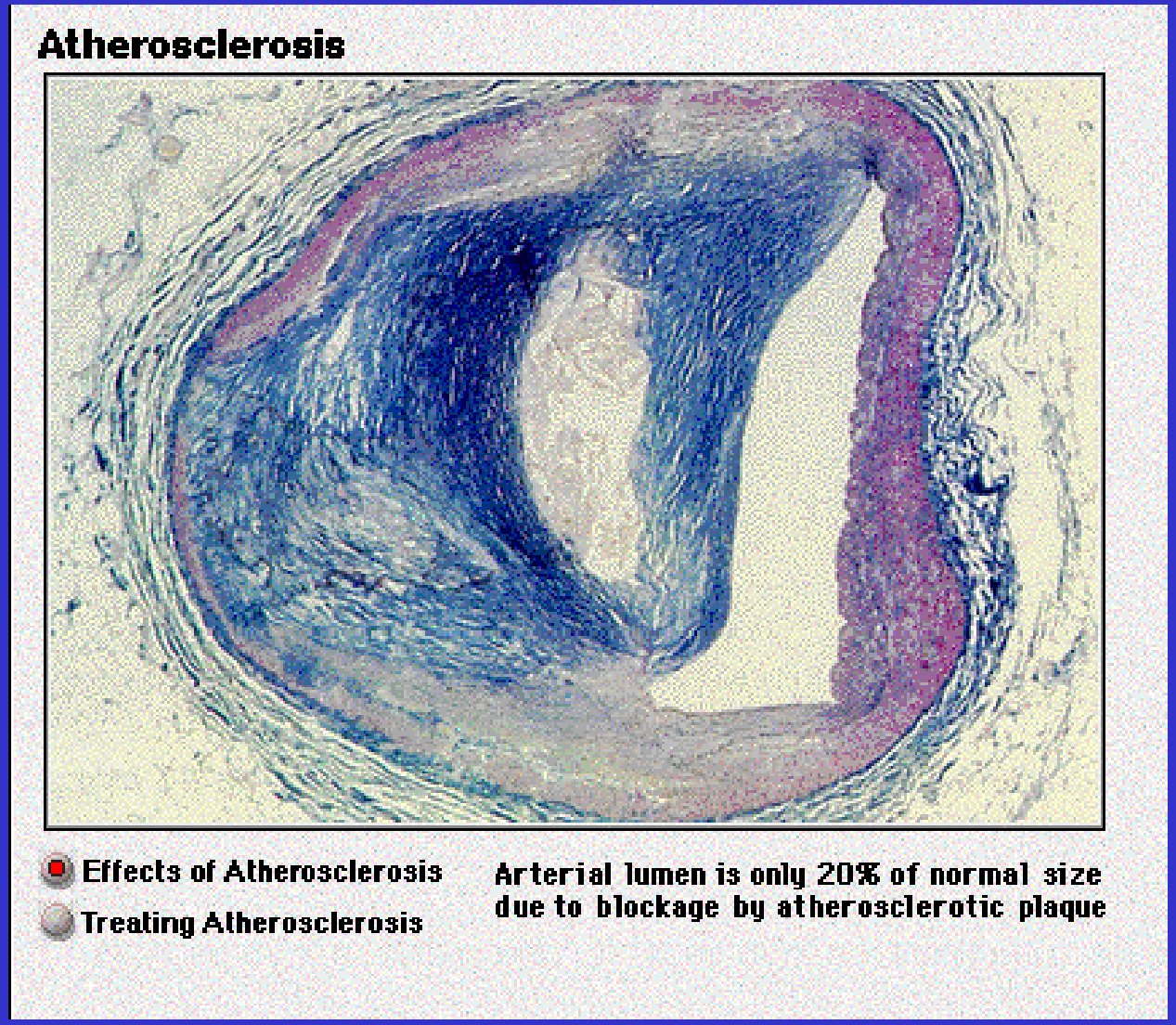
Sintesis Garam Empedu

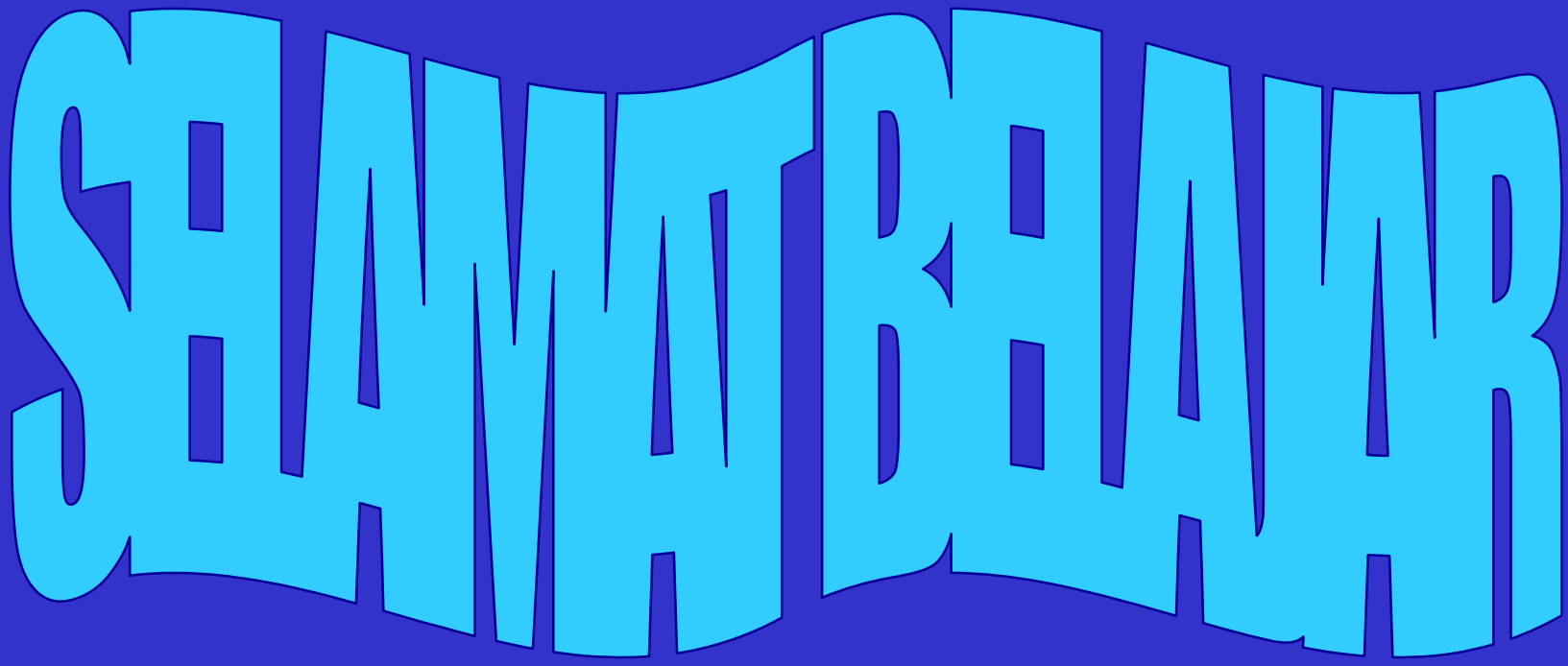


Asam empedu primer dan kholesterol dari hati di keluarkan ke usus :

- **Kholesterol**
  - sebagian besar diabsorbsi kembali (bersama kholesterol dari makanan)
  - sebagain diubah oleh bakteri dlm usus menjadi koprostanon dan koprostanol dan dikeluarkan melalui feses bersama sisa kholesterol
- **Asam empedu**
  - asam empedu primer dimodifikasi oleh bakteri usus menjadi asam empedu sekunder yaitu deoksikholat dan litokholat
  - sebagian besar asam empedu primer dan sekunder direabsorbsi (Vena porta → hati)
  - sebagian kecil (1%) diekskresi melalui feses

Atherosklerosis




SHAMTHAR