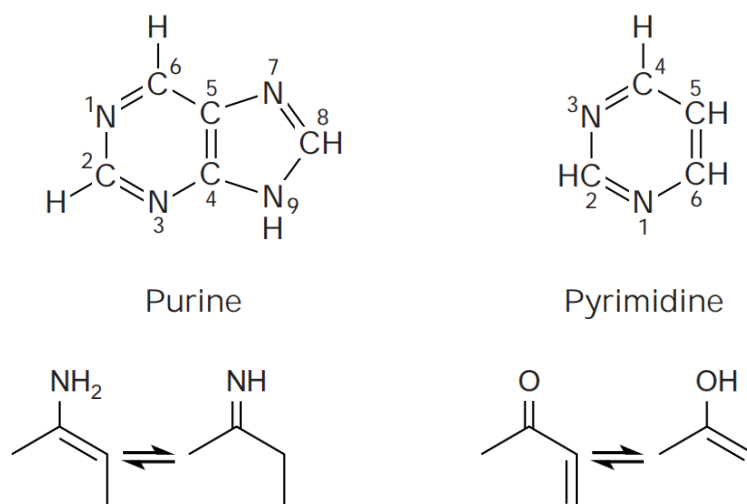


Purin dan Metabolismenya

Muhammad Fakhri Ramadhan, S.Si., M.Biomed.

Purin, atau secara lebih luas yaitu nukleotida, memiliki peran yang sangat luas pada metabolisme seluler. Nukleotida berperan dalam transaksi metabolik sebagai “mata uang” energi, penghubung kimiawi yang penting dalam respon sel terhadap hormon atau rangsangan ekstraseluler lain, komponen struktural dari koenzim (vitamin dan turunannya) dan intermediat metabolik, serta konstituen dari asam nukleat, yaitu DNA dan RNA, sebagai tempat penyimpanan molekuler informasi genetik. Struktur semua protein, bahkan semua biomolekul dan komponen seluler adalah hasil informasi yang terprogram dalam sekuens nukleotida dari asam nukleat pada sel. Kemampuan menyimpan dan mewariskan informasi genetik dari satu generasi ke generasi selanjutnya adalah kondisi mendasar untuk kehidupan.^{2,3}

Purin bersama pirimidin adalah senyawa dasar penyusun nukleotida. Purin dan pirimidin adalah senyawa heterosiklik dengan sifat basa lemah (pK_b 10-11) yang mengandung nitrogen, sehingga sering disebut basa nitrogen. Molekul purin memiliki ukuran lebih besar dibandingkan molekul pirimidin, serta memiliki sifat tautomerisme keto-enol pada gugus oksonya dan tautomerisme amina-imina pada gugus aminonya seperti dapat dilihat pada Gambar 1.^{2,3}

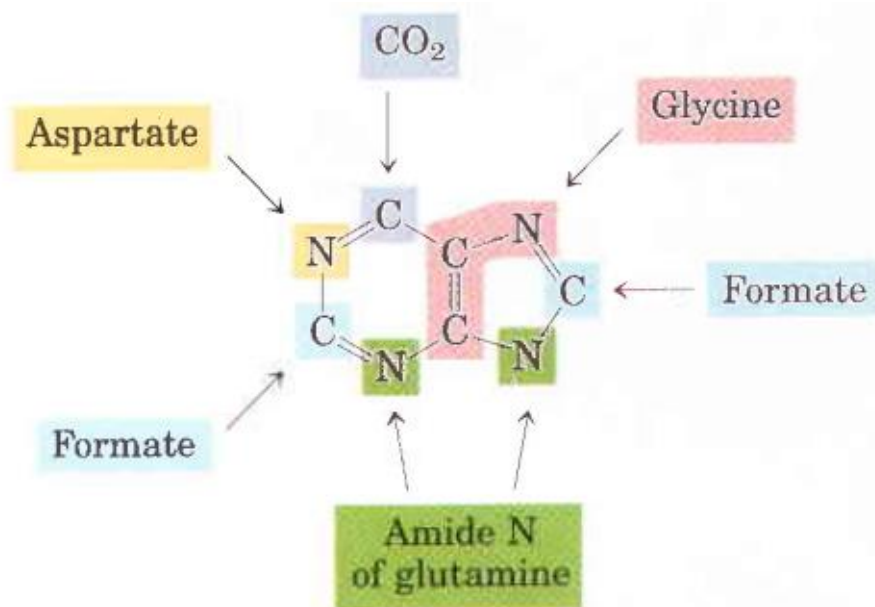


Gambar 1 Molekul purin (atas kiri) dan pirimidin (atas kanan) dengan penomoran atom sesuai sistem internasional. Sifat tautomerisme dari purin dan pirimidin: amina-imina pada gugus amino (bawah kiri) dan keto-enol pada gugus okso.²

Jaringan tubuh manusia normal dapat menyintesis purin dan pirimidin dari zat antara amfibolik dalam jumlah dan waktu yang sesuai untuk memenuhi kebutuhan fisiologis yang bervariasi. Hal ini menyebabkan asam nukleat dan nukleotida yang dikonsumsi bersifat nonesensial secara dietetik. Nukleotida yang dikonsumsi akan diuraikan menjadi purin dan pirimidin yang kemudian akan dioksidasi menjadi asam urat yang dapat diserap maupun diekskresikan bersama urin. Disebabkan banyaknya kebutuhan nukleotida dan asam nukleat serta mempunyai hampir semua makhluk hidup (kecuali protozoa parasit) untuk menyintesis purin dan pirimidin, maka terdapat dua jalur khusus yang mengarah pada pembentukan nukleotida, yaitu jalur *de novo* dan jalur penyelamatan (*salvage*).^{2,3}

Jalur *de novo* dilakukan dengan menyintesis purin/pirimidin dari prekursor metaboliknya, yaitu asam amino, ribosa-5-fosfat, CO₂, dan NH₃. Jalur penyelamatan, di lain hal, menggunakan kembali purin/pirimidin bebas dan nukleosida yang dibebaskan dari penguraian asam nukleat untuk membentuk kembali asam nukleat. Sintesis *de novo* purin dan pirimidin hampir sama pada semua makhluk hidup, namun purin dan pirimidin bebas bukanlah intermediat pada jalur *de novo*. Purin dan pirimidin tidak dibentuk terlebih dahulu baru kemudian digabungkan dengan ribosa, namun struktur cincin purin dan pirimidin dibangun satu persatu dengan prekursornya sambil digabungkan dengan ribosa selama prosesnya. Proses penggabungan tersebut dilakukan oleh serangkaian enzim yang membentuk suatu kompleks protein pada sitoplasma yang biasa disebut purinosom. Nama yang beragam digunakan pada jalur lain seperti glikosom untuk glikolisis, dan metabolon untuk jalur metabolisme secara umum.^{1,2,3}

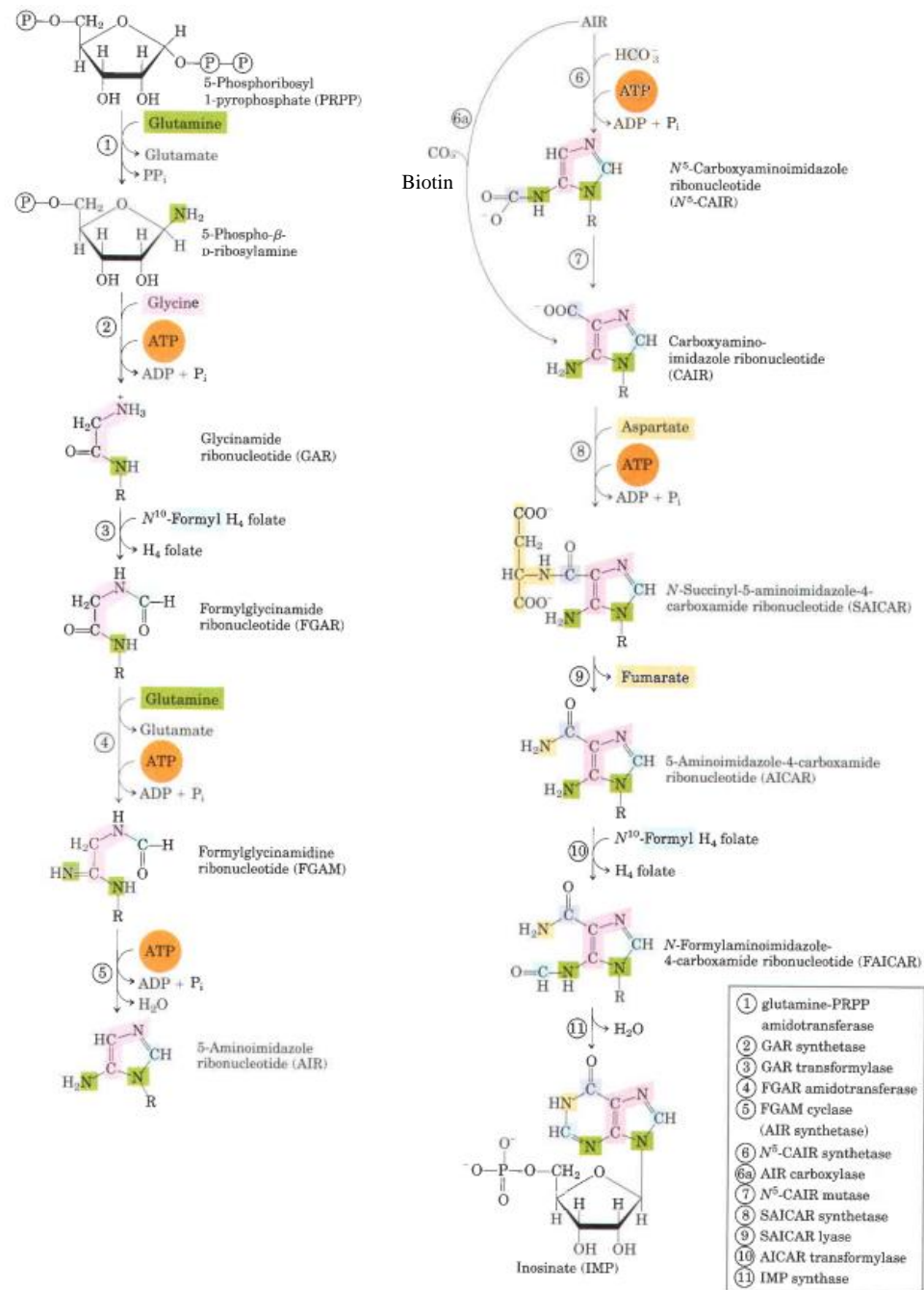
Dua nukleotida purin induk dalam asam nukleat adalah adenosin monofosfat (AMP; adenilat) dan guanosin monofosfat (GMP; guanilat), mengandung basa purin adenin dan guanin. Struktur dasar cincin purin beserta sumbernya dapat dilihat pada Gambar 2, sesuai dengan penelitian John Buchanan yang menggunakan pelacak isotopik pada burung. Ia lalu menemukan jalur biosintesis purin secara rinci setelah menelitinya bersama dengan G. Robert Greenberg pada sekitar tahun 1950.^{2,3}



Gambar 2 Asal atom cincin purin, berdasarkan percobaan isotopik dengan prekursor berlabel- C^{14} atau $-N^{15}$. Asam format tersedia dalam bentuk N^{10} -formiltetrahidrofolat dan N^5, N^{10} -meteniltetrahidrofolat.³

Senyawa yang pertama terbentuk dari ribosa-5-fosfat adalah fosforibosil pirofosfat (PRPP) dengan memindahkan gugus fosfat dari ATP melalui bantuan enzim PRPP sintase. PRPP juga berperan penting sebagai zat antara pada biosintesis pirimidin, NAD^+ , dan $NADP^+$. PRPP selanjutnya ditambahkan gugus amina oleh glutamin pada gugus C-1 dikatalisis enzim PRPP glutamil aminotransferase, menghasilkan 5-fosforibosilamina yang sangat tidak stabil, dengan waktu paruh 30 detik pada pH 7,5. Langkah selanjutnya adalah reaksi kondensasi, yaitu penambahan 3 atom dari glisin dibantu dengan ATP untuk mengaktifasi gugus karboksil glisin (dalam bentuk asil fosfat) dikatalisis glisinamida ribonukleotida sintetase membentuk glisinamida ribonukleotida (GAR). Gugus amina glisin GAR kemudian diformilasi oleh N^5, N^{10} -meteniltetrahidrofolat dikatalisis oleh GAR transformilase membentuk formilglisinamida ribonukleotida (FGAR). FGAR lalu ditambahkan gugus nitrogen dari glutamin dikatalisis oleh formilglisinamidin ribonukleotida sintetase membentuk formilglisinamidin ribonukleotida (FGAM). FGAM lalu mengalami dehidrasi dan penutupan cincin dikatalisis aminoimidazol ribonukleotida sintetase menghasilkan cincin imidazol beratom lima sebagai inti purin, 5-aminoimidazol ribonukleotida (AIR).^{2,3}

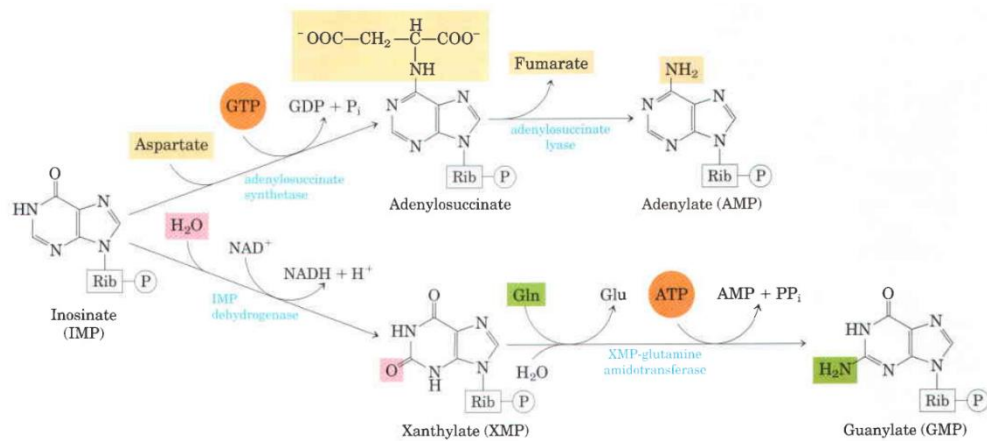
Tahap tersebut memperlihatkan bahwa tiga dari enam atom yang dibutuhkan cincin kedua pada struktur purin telah pada tempatnya. Langkah selanjutnya yang dibutuhkan adalah penambahan gugus karboksil pada AIR dikatalisis AIR karboksilase menghasilkan karboksiaminoimidazol ribonukleotida (CAIR). Gugus karboksil disediakan oleh CO₂ dan untuk melakukan tugasnya, AIR karboksilase membutuhkan koenzim biotin. Pada bakteri dan fungi, langkah karboksilasi membentuk CAIR tersebut membutuhkan dua tahap, dengan bikarbonat sebagai penyedia gugus karboksilnya. Langkah selanjutnya adalah pemberian gugus amina aspartat melalui dua tahap. Pertama, terjadi pembentukan ikatan amida aspartat dengan CAIR melalui katalisis *N*-suksinil-5-aminoimidazol-4-karboksamida ribonukleotida sintetase, menghasilkan *N*-suksinil-5-aminoimidazol-4-karboksamida ribonukleotida (SAICAR). Selanjutnya terjadi eliminasi kerangka karbon aspartat (sebagai fumarat) yang dikatalisis SAICAR liase, menghasilkan 5-aminoimidazol-4-karboksamida ribonukleotida (AICAR). Atom karbon terakhir ditambahkan *N*¹⁰-formiltetrahidrofolat yang dikatalisis AICAR transformilase menghasilkan *N*-formilaminoimidazol-4-karboksamida ribonukleotida (FAICAR). Selanjutnya cincin kedua inti purin ditutup melalui proses dehidrasi dan dikatalisis inosin monofosfat siklohidrolase/sintase menghasilkan inosin monofosfat (IMP), intermediat pertama dengan cincin purin sempurna. Keseluruhan jalur biosintesis *de novo* purin bisa dilihat pada Gambar 3.^{2,3}



Gambar 3 Biosintesis *de novo* purin; pembentukan cincin purin dari inosinat (IMP).³

IMP kemudian dikonversi menjadi AMP dan GMP seperti pada Gambar 4, melalui dua jalur yang berbeda. Pembentukan AMP dilakukan dengan menambahkan gugus amino dari aspartat melalui dua tahap reaksi, persis seperti reaksi penambahan N-1 pada cincin purin dalam pembentukan IMP. Perbedaannya yaitu bukanlah ATP yang digunakan sebagai fosfat berenergi tinggi, melainkan GTP, untuk membentuk adenilosuksinat, dikatalisis adenilosuksinat sintetase.

Kerangka karbon aspartat kemudian dilepaskan (sebagai fumarat) dikatalisis adenilosuksinat liase, menghasilkan AMP. Pembentukan GMP diawali oksidasi yang membutuhkan NAD^+ pada C-2 dari IMP dan dikatalisis oleh IMP dehidrogenase menghasilkan xantilat (XMP). XMP kemudian ditambahkan gugus amino yang berasal dari glutamin. Reaksi ini dikatalisis XMP-glutamin amidotransferase dan diikuti pemecahan ATP menjadi AMP dan PPi , menghasilkan produk GMP.^{2,3}



Gambar 4 Biosintesis AMP dan GMP dari IMP.³

DAFTAR PUSTAKA

1. Yin J, Ren W, Huang X, Deng J, Li T, Yin Y. Potential mechanisms connecting purine metabolism and cancer therapy. *Front Immunol.* 2018; 9(1697): 1-8.
2. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. *Biokimia harper*. Edisi 29. Manurung LR, Mander LI, penerjemah. Terjemahan dari: *Harper's illustrated biochemistry*. Jakarta: EGC; 2012.
3. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger principles of biochemistry*. 5th edition. New York: W. H. Freeman and Company; 2008.