

Hemoprotein dalam Tubuh Manusia

Husnil Kadri

Abstrak

Hemoprotein adalah protein dengan kandungan hem yang terdapat hampir dalam semua sel manusia, hewan, dan pigmen fotosintesis tumbuhan. Ada berbagai macam hemoprotein yang tersebar luas dalam tubuh manusia, seperti hemoglobin, myoglobin, citoglobin, neuroglobin, dan lain-lain. Semua hemoprotein tersebut memiliki fungsi beragam yang penting untuk berlangsungnya proses metabolisme dalam tubuh. Struktur hem pada pigmen fotosintesis (klorofil) tumbuhan sama dengan hemoglobin pada manusia, tetapi ion logam pada klorofil adalah magnesium (Mg) sedangkan pada hemoglobin adalah besi (Fe). Perbedaan inilah yang kurang diketahui oleh sebagian masyarakat sehingga ada yang mengira mengkonsumsi klorofil tumbuhan dapat meningkatkan kadar hemoglobin darah. Oleh karena itu, artikel ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan antara hemoprotein manusia dengan klorofil dan fungsi hemoprotein dalam tubuh manusia.

Berdasarkan bentuk ion Fe pada gugus hemnya, maka hemoprotein dapat dibagi atas: (1) Hemoprotein yang memiliki ion Fe^{2+} sehingga mampu mengikat oksigen yaitu; hemoglobin, myoglobin, neuroglobin, dan cytoglobin. (2) Hemoprotein yang memiliki ion Fe^{3+} sehingga berperan sebagai enzim oksidoreduktase yaitu; Sitokrom P450, Sitokrom yang terlibat dalam fosforilasi oksidatif, katalase, triptopan pirolase, dan NO sintase.

Kata kunci: hemoprotein, ion Fe^{2+} , ion Fe^{3+}

Abstract

Hemoproteins are proteins containing heme that widely distributed in humans, animals, and photosynthetic pigment of plants. There are many kind of hemoproteins in human body, such as hemoglobin, myoglobin, cytoglobin, neuroglobin, etc. Hemoproteins have the varied functions to keep normal metabolism in the body. Photosynthetic pigment of plants (chlorophyll) and human's hemoglobin have the same structure but the metal ions are different. Chlorophyll has magnesium and human's hemoglobin has iron (Fe). Not many people knew this difference, so some people thought if consume chlorophyll will increase blood hemoglobin level. Because of that reason, the objective of this article was to determine the difference between human's hemoprotein and chlorophyll, and the functions of hemoproteins in the human body.

Base on Fe ion state in heme group, hemoproteins are divided into: (1) Hemoproteins have ion Fe^{2+} state that can bind oxygen, such as hemoglobin, myoglobin, neuroglobin, and cytoglobin. (2) Hemoproteins have ion Fe^{3+} state that act as oxidoreductase enzymes, such as [cytochrome P450](#), [cytochromes](#) in oxidative phosphorylation, catalase, tryptophan pyrrolase, and NO synthase.

Keywords: hemoproteins, ion Fe^{2+} state, ion Fe^{3+} state

Affiliasi penulis : Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.

Korespondensi : Husnil Kadri, Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang. husnilbiokimia@yahoo.com

Pendahuluan

Hemoprotein adalah suatu protein dengan kandungan hem yang terdapat hampir dalam semua sel tubuh manusia. Kandungan hem dari hemoprotein ini juga terdapat pada hewan dan pigmen fotosintesis tumbuhan.¹ Hem ini selanjutnya akan berikatan dengan berbagai macam protein, seperti hem yang terikat pada protein globin akan membentuk hemoglobin, yaitu suatu hemoprotein yang sudah dikenal sebagai alat transport O_2 dalam eritrosit untuk dibawa ke jaringan.²

Sebenarnya masih ada hemoprotein lain yang tersebar luas dalam tubuh manusia, seperti myoglobin, citoglobin, neuroglobin, dan lain-lain. Semua hemoprotein tersebut memiliki fungsi beragam yang penting untuk berlangsungnya proses metabolisme dalam tubuh.

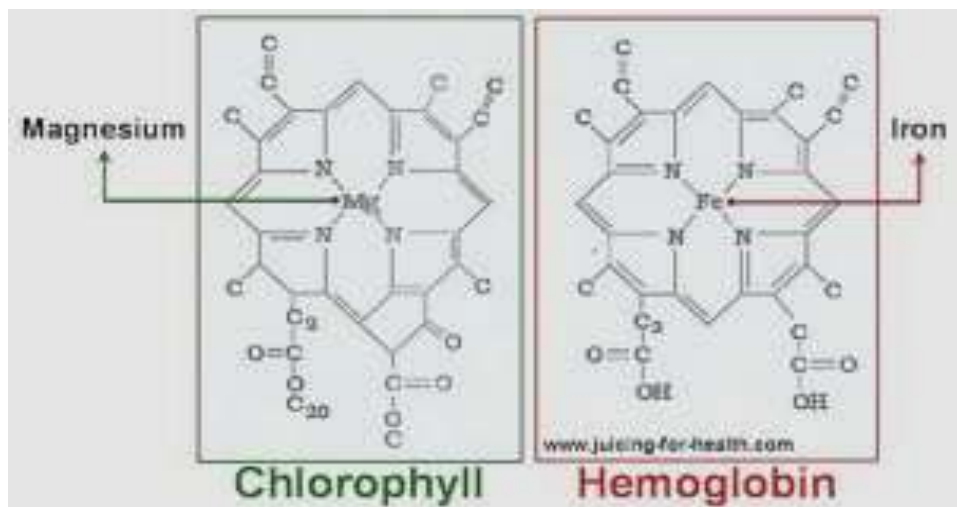
Struktur hem pada pigmen fotosintesis (klorofil) tumbuhan sama dengan hemoglobin pada manusia, tetapi berbeda ion logamnya. Perbedaan inilah yang kurang diketahui oleh sebagian masyarakat sehingga ada yang mengira jika mengkonsumsi klorofil tumbuhan dapat meningkatkan kadar hemoglobin darah.

Oleh karena itulah, tulisan ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan struktur antara hemoprotein manusia dengan klorofil dan fungsi hemoprotein dalam metabolisme sel tubuh manusia.

Struktur Hem

Hem disintesis dari senyawa siklik porfirin yaitu protoporfirin IX, yaitu suatu molekul planar yang terdiri dari empat cincin pirol.^{1,3} Empat cincin pirol ini saling terhubung oleh jembatan metilen (-HC=). Setiap cincin pirol mengikat satu atom nitrogen. Hem terbentuk bila terjadi penambahan ion ferro (besi) pada protoporfirin IX. Porfirin ini disebut juga metalloporfirin karena mengikat

satu ion logam ferro seperti yang terdapat pada sel tubuh manusia dan hewan (Gambar 1), tetapi pada tumbuhan hanya mengikat satu ion magnesium.¹



Gambar 1. Struktur Hem pada Klorofil Tumbuhan dan Hemoglobin
(www.juicing-for-health.com.2011)⁴

Sintesis Hem

Sumber hem dapat berasal dari makanan produk hewani dan hasil biosintesis sel tubuh sendiri. Pencernaan hem terjadi di lambung dan usus halus dengan bantuan protease saluran cerna. Mula-mula hem dibebaskan terlebih dahulu dari struktur proteinnya, kemudian hem yang mengandung besi diabsorpsi 25-35% oleh enterosit usus halus, sedangkan hem non besi hanya diabsorpsi 2-20% saja.⁵

Hasil biosintesis sel tubuh sendiri sekitar 85% terjadi dalam sel prekursor eritrosit pada sumsum tulang dan sebagian besar sisanya dalam hepatosit.¹ Biosintesis hem terdiri dari delapan tahap enzimatik yang terjadi empat tahap di mitokondria dan empat tahap juga di sitosol. Tahap enzimatik pertama dan tiga terakhir terjadi di mitokondria, sedangkan tahap dua sampai lima terjadi di sitosol.³

Material pertama yang diperlukan adalah suksinil KoA yang berasal dari siklus Krebs dan asam amino glisin. Piridoksal fosfat (vitamin piridoksin) diperlukan untuk mengaktifkan glisin. Hasil kondensasi suksinil KoA dan glisin adalah asam α -amino- β -ketoasid yang dengan cepat didekarboksilasi oleh ALA sintase (Aminolevulinat sintase) menjadi δ -aminolevulinat (ALA). Dua molekul ALA pindah ke sitosol untuk dikatalisis oleh ALA dehidratase menjadi porfobilinogen.^{1,3} Untuk lebih jelasnya, gambar tahap-tahap biosintesis hemoglobin dibawah ini dapat menerangkan bagaimana hem disintesis (Gambar 2). Perubahan protoporfirinogen III menjadi protoporfirin IX adalah satu-satunya proses oksidasi porfirin yang normal terjadi dalam tubuh. Tahap akhir biosintesis hem ialah penggabungan ion ferro kedalam protoporfirin yang dikatalisis oleh ferrokelatase (hem-sintase).^{1,3}

Pengaturan biosintesis hem terjadi melalui kerja enzim ALA sintase. Enzim ini terdapat sebagai ALAS 1 di hepar dan ALAS 2 di sel-sel prekursor eritrosit, tetapi

hanya ALAS 1 yang berperan dalam pengaturan biosintesis hem. Sintesis ALAS 1 akan meningkat bila terjadi kekurangan hem intrasel. Keadaan ini juga bisa disebabkan oleh peningkatan penggunaan hem untuk membentuk hemoprotein sitokrom P450 yang berperan dalam metabolisme obat-obatan.¹

Hemoprotein Yang Terdapat Dalam Tubuh Manusia

Topik berikut ini akan memaparkan peranan beberapa hemoprotein penting yang berperan dalam mengatur metabolisme tubuh

1. HEMOGLOBIN

Hemoglobin adalah molekul hem dalam sel eritrosit yang mengandung hampir duapertiga kebutuhan besi tubuh. Sebuah sel eritrosit dapat mengangkut sekitar 250 juta molekul hemoglobin. Satu molekul hemoglobin terdiri dari empat ion ferro untuk empat hem yang dimilikinya.⁵

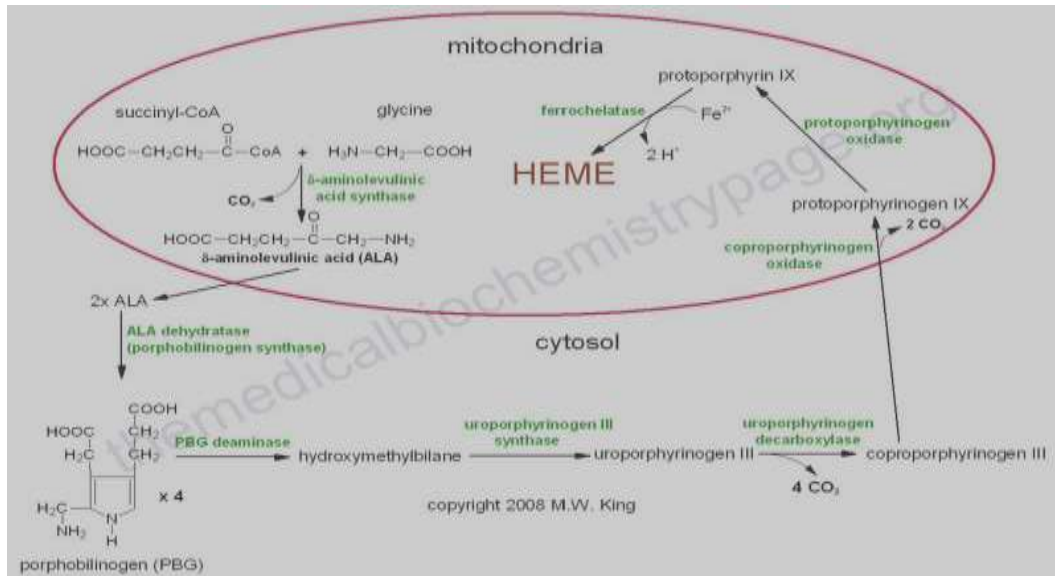
Bentuk hemoglobin utama pada manusia adalah HbA₁, yang mana rantai globinnya terdiri dari dua rantai α dan dua rantai β ($\alpha_2\beta_2$). Polipeptida α mempunyai 141 asam amino dan β mempunyai 146 asam amino. Hemoglobin lain ialah HbA₂ yang hanya ada sekitar 2% dari populasi. HbA₂ mengandung $\alpha_2\beta_2$. Darah janin mempunyai Hb berbeda dari orang dewasa yaitu HbF yang globinnya terdiri dari $\alpha_2\gamma_2$.⁷

Selain hemoglobin diatas, terdapat juga istilah untuk gangguan genetik akibat mutasi gen pada satu atau lebih urutan asam amino yang membentuk rantai globin yang disebut hemoglobinopati dan *hemoglobin variant*. Menurut situs HbVar (<http://globin.bx.psu.edu/hbvar>), sampai Oktober 2006 telah terdapat sebanyak 1273 bentuk mutasi Hb dan talasemia.⁸

Fungsi utama hemoglobin ialah mentranspor O₂ dari paru-paru ke berbagai jaringan dan membawa CO₂ serta proton (H⁺) dari jaringan ke paru-paru.^{2,7} Sebuah

hemoglobin mengikat satu molekul O₂ untuk tiap hem, jadi satu molekul hemoglobin dapat mengikat empat molekul O₂, tetapi hanya satu molekul CO₂ yang terikat pada rantai polipeptida globin sebagai karbamat hemoglobin (kadarnya 15% dari CO₂ darah vena).² Walaupun begitu, tidak terjadi kompetisi antar kedua gas tersebut.⁹

Normalnya, besi hem tereduksi sebagai ion ferro saja yang mampu mengikat O₂. Jika besi hem teroksidasi, maka enzim methemo-globin reduktase akan mereduksi ferri kembali menjadi ferro.² Hemoglobin juga mengikat vaso-dilator nitrit oksida (NO) dan inhibitor agregasi platelet.⁷



Gambar 2. Tahap-tahap biosintesis hemoglobin (copyright 2008 M.W. King)⁶

2. MYOGLOBIN

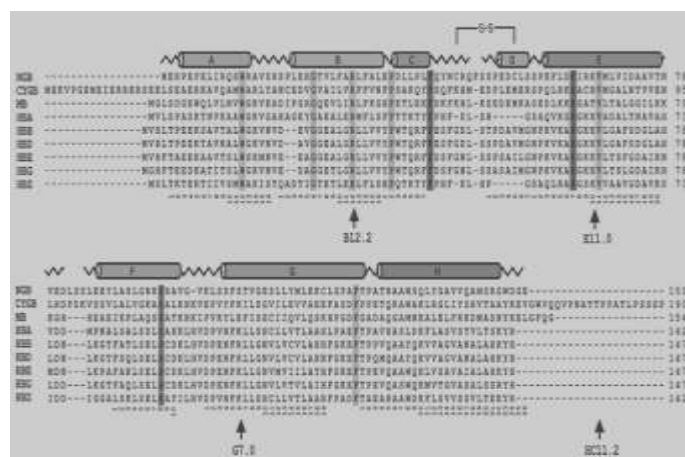
Hem pada myoglobin mengandung ion ferro seperti yang terdapat pada hemoglobin. Apabila ion ferro teroksidasi menjadi ferri, maka myoglobin juga akan kehilangan aktifitas biologisnya.² Myoglobin berbeda dari hemoglobin karena hemoprotein sitoplasma ini hanya mengandung sebuah rantai polipeptida globin dengan 154 asam amino. Hemoprotein ini terutama terdapat pada sel myosit otot jantung dan serat otot rangka oksidatif.¹⁰

Fungsi myoglobin adalah sebagai penyimpan O₂ pada sel otot, kemudian melepaskan O₂ tersebut ke mitokondria untuk sintesis ATP pada saat latihan berat.² Myoglobin juga berfungsi sebagai buffer intrasellular konsentrasi O₂, tujuannya agar konsentrasi O₂ tetap konstan meskipun aktifitas otot sangat

meningkat.¹¹ Fungsi lainnya ialah mengikat vasodilator NO, karena NO mempunyai kemampuan menghinibisi sitokrom c oksidase yang berpotensi merusak sistem respirasi mitokondria pada otot rangka dan jantung.¹²

3. NEUROGLOBIN

Neuroglobin adalah hemoprotein yang berhasil diidentifikasi oleh Thorsten Burmester dan kawan-kawan pada tahun 2000. Hemoprotein ini terdapat terutama dalam sistem saraf (kecuali sel glia), retina, dan beberapa jaringan endokrin (adenohipofisis, adrenal, testis).¹³ Rantai globinnya mirip dengan myoglobin, tetapi jumlah asam aminonya berbeda (neuroglobin = 151 aa, myoglobin = 154 aa).¹⁴



Gambar 3. Urutan Asam Amino pada Globin Manusia (Burmester *et al*, 2002)¹⁵
 NGB=Neuroglobin, CYGB=Cytoglobin, MB=Myoglobin, Hb=Hemoglobin

Penelitian yang telah dilakukan tentang fungsi neuroglobin masih sangat sedikit, sehingga hasil dari suatu penelitian sering bertolakbelakang dengan penelitian lainnya. Walaupun begitu, fungsi neuroglobin mungkin adalah sebagai berikut;¹⁶

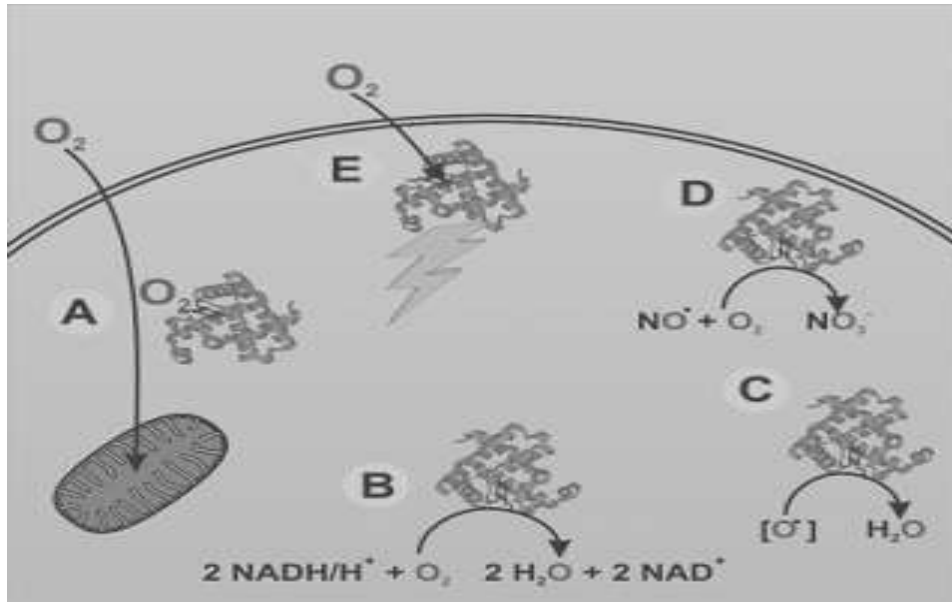
A. Sebagai neuronal myoglobin yang menyediakan O₂ ke rantai respirasi.

B. Sebagai oksidase yang menyediakan NAD⁺ ke glikolisis anaerob.

C. Detoksifikasi *reactive oxygen species* (ROS) pada kondisi hipoksia.

D. Detoksifikasi nitrit oksida (NO).

E. Sebagai sensor O₂.



Gambar 4. Fungsi Neuroglobin (Burmester et al,2004)¹⁶

4. Cytoglobin

Hemoprotein ini juga dipopulerkan oleh Thorsten Burmester dan kawan-kawan pada tahun 2002.¹⁵ Strukturnya juga hampir mirip myoglobin dan neuroglobin, tetapi cytoglobin terdapat dalam berbagai jaringan seperti jaringan penyambung, fibroblast, dan neuron,^{17,18} sedangkan rantai globinnya mengandung 190 asam amino.¹⁹

Penelitian yang telah dilakukan tentang fungsi cytoglobin juga masih sangat sedikit, kemungkinan terdapat persamaan fungsi dengan neuroglobin, Fungsi cytoglobin kemungkinan adalah sebagai;

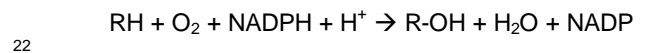
- Neuronal myoglobin yang menyediakan O₂ ke rantai respirasi.¹⁵
- Oksidase yang menyediakan NAD⁺ ke glikolisis anaerob.¹⁵
- Sensor O₂.¹⁵
- Sintesis kolagen.¹⁷
- Gen supresor tumor.²⁰

5. Sitokrom P450

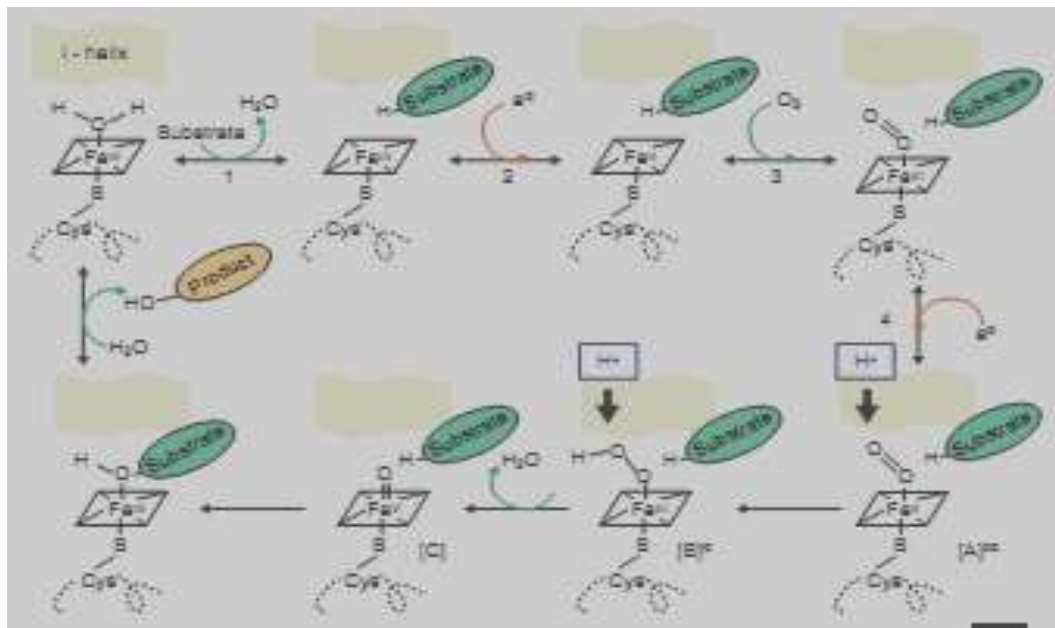
Adalah suatu enzim monooksigenase (oksigenase) yang merupakan anggota dari kelompok enzim oksidoreduktase.

Monooksigenase ini mengkatalisis pemasukkan satu atom O dari molekul O₂ kedalam substrat (R) sedangkan atom O lainnya direduksi menjadi air.²¹

Sitokrom P450 berperan penting sebagai katalisator hidroksilasi pada Fase 1 dalam metabolisme xenobiotik (obat, karsinogen, pestisida, dan lain-lain) dan senyawa endogen (steroid, eikosanoid, asam lemak, dan lain-lain). Tujuan hidroksilasi adalah merubah substrat lipofilik menjadi hidrofilik agar bisa dikonjugasi dengan molekul (seperti asam glukuronat, sulfat, dan lain-lain) pada Fase 2 metabolisme xenobiotik.²²



Dinamakan sitokrom P450 (*cytochrome P450*) karena *cyto* menunjukkan lokasi dan *chromes* berarti karakteristik spektrofotometrik.²³ Enzim ini mengandung sebuah hem dengan spektrum absorbansi warna tertentu (P = Pigmen). Angka 450 bermula dari suatu pemeriksaan spektroskopi terhadap mikrosom sel hepar tikus pada tahun 1958. Fraksi mikrosom tersebut direduksi dengan dithionite yang dilanjutkan dengan CO (CO akan terikat pada hem ferro), sehingga menghasilkan absorbansi paling jelas pada panjang gelombang 450 nm.²⁴



Gambar 5. Mekanisme Kerja Sitokrom P450 (Reichhart et al,2000)²⁵

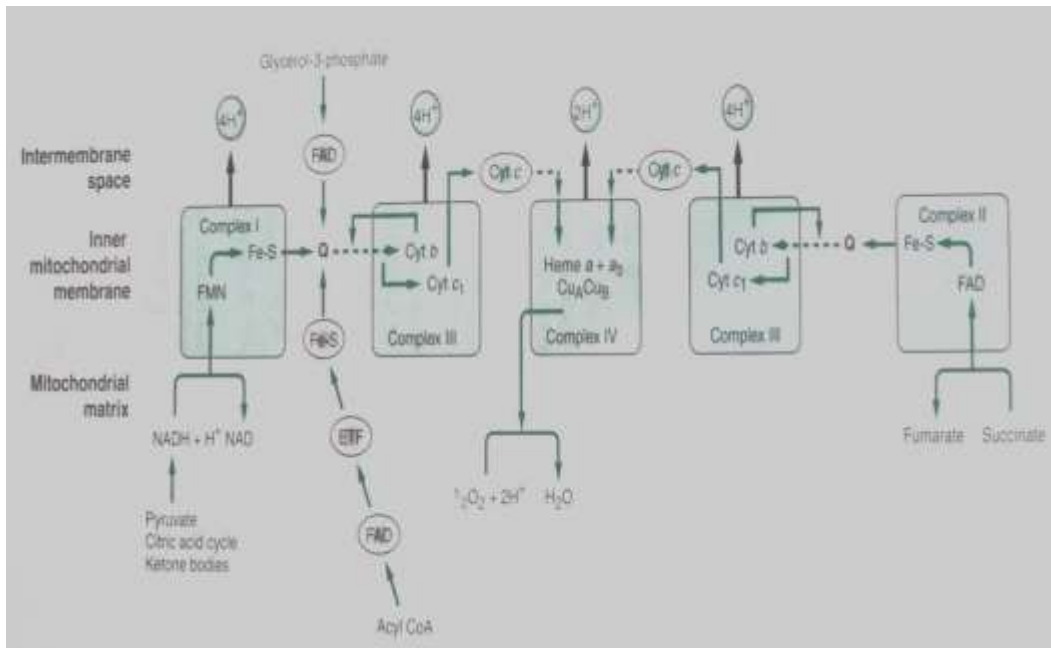
Ada berbagai macam isoform yang terdapat pada makhluk hidup, oleh karena itu diperlukan suatu pengaturan tatanama untuk membedakan berbagai isoform-isoform tersebut, dimana sitokrom P450 disimbolkan sebagai CYP, misalnya CYP1A1 berarti suatu sitokrom P450 yang merupakan anggota family 1, subfamily A, dan anggota pertama dari subfamily tersebut.²² Isoform-isoform tersebut merupakan protein yang terikat pada membran retikulum endoplasma dan membran dalam mitokondria. Manusia mempunyai 18 famili dan 44 subfamili gen sitokrom P450.²⁴

6. Sitokrom yang Terlibat dalam Fosforilasi Oksidatif

Energi dari hasil oksidasi bahan bakar diubah menjadi ikatan fosfat berenergi tinggi (ATP=Adenosin Trifosfat) melalui proses fosforilasi oksidatif yang berlangsung pada rantai transport elektron di membran dalam mitokondria. Hasil oksidasi bahan bakar tersebut

disimpan dalam bentuk koenzim penerima elektron tereduksi, NADH dan FAD(2H) di dalam matrik mitokondria. Rantai transport elektron akan mengoksidasi NADH dan FAD(2H) serta mereduksi O₂ sehingga energi dari hasil oksidasi-reduksi ini digunakan untuk fosforilasi ADP menjadi ATP oleh ATP sintase.²⁶

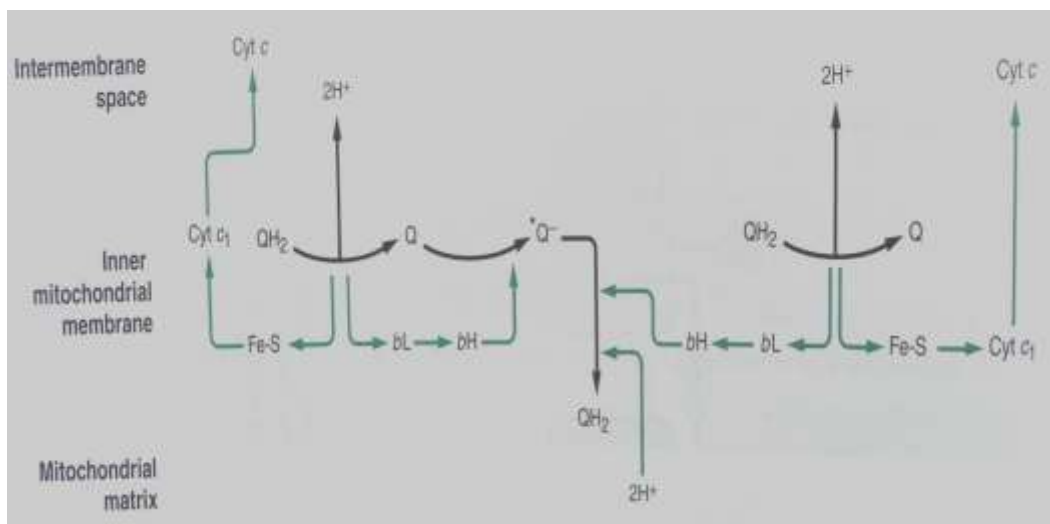
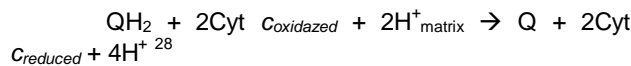
Sitokrom adalah suatu protein yang mengandung struktur hem berbeda dari hemoprotein pengikat oksigen seperti hemoglobin dan lain-lain. Besi pada hemoprotein pengikat oksigen harus dalam bentuk ion Ferro (Fe²⁺) yang tereduksi, tetapi besi pada sitokrom berada dalam keadaan bergantian antara teroksidasi (Fe³⁺) dan tereduksi (Fe²⁺) dalam rantai transport elektron pada proses fosforilasi oksidatif di mitokondria. Sitokrom ini dibedakan lagi berdasarkan struktur hem yang diikatnya yaitu hem tipe a, b, dan c, sehingga dibagi atas sitokrom tipe a, b, dan c.²⁷ Lokasi ketiga sitokrom tersebut dapat dilihat pada Gambar 6 dibawah ini.



Gambar 6. Sitokrom c,b, dan a pada Rantai Transpor Elektron (Botham et al,2006)²⁸

Pada Gambar 6 terlihat bahwa Komplek III mengandung sitokrom b dan c₁ sehingga disebut juga Komplek Sitokrom bc₁ atau Q-sitokrom c oksidoreduktase. Komplek III mengkatalisis transfer elektron dari Q (ubiquinol) ke sitokrom c (di ruang intermembran) agar terjadi translokasi proton dari membran dalam mitokondria ke ruang intermembran. Proses ini dinamakan Siklus Q.^{27,28}

Sewaktu sebuah QH₂ dioksidasi menjadi Q, maka satu elektron diberikan kepada Sitokrom c melalui Rieske Fe-S dan sitokrom c₁, sedangkan elektron kedua kepada Q untuk membentuk semiquinon ([•]Q) melalui sitokrom b_L (low-potential) dan b_H (high-potential). Semiquinon selanjutnya mendapatkan sebuah elektron lagi dari QH₂ kedua sehingga semiquinon tersebut tereduksi menjadi QH₂ dan 2H⁺ ditarik dari matrik.²⁷⁻²⁸ Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada Gambar.7 dibawah ini.



Gambar 7. Siklus Q (Botham et al,2006)²⁸

Sitokrom c tereduksi di ruang intermembran adalah pembawa elektron ke Komplek IV yang mengandung sitokrom c oksidase.²⁸ Enzim ini akan mengoksidasi sitokrom c bersamaan dengan tereduksinya O₂ menjadi H₂O. Reaksi ini diikuti dengan pemompaan

proton H⁺ ke ruang intermembran.^{28,29} Lihat Gambar.6 diatas. Transfer elektron dari sitokrom c tersebut, mula-mula melalui Cu_A kemudian berturut-turut ke hem a, hem a₃, Cu_B, dan terakhir kepada O₂.²⁸ Hem a dan a₃

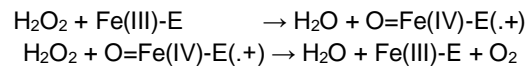
sebenarnya terdapat dalam satu protein yang dikenal sebagai sitokrom *aa₃*.²¹

7. Katalase

Peroksisom adalah organel dalam sel yang memiliki enzim-enzim dengan kemampuan menghasilkan hidrogenperoksida/ H_2O_2 (seperti oksidase) dan meredamnya (seperti katalase).²¹ Terdapat lebih dari 50 enzim dalam peroksisom dari jaringan berbeda. Beberapa dari enzim tersebut mengoksidasi asam amino, asam urat, dan lain-lain dengan menggunakan molekul

O_2 . Efek samping proses ini adalah terbentuknya H_2O_2 dalam jumlah besar.³⁰

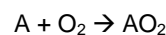
Katalase termasuk kelompok enzim hidroperoksidase yang terdapat dalam darah, sumsum tulang, membran mukosa, ginjal, dan hepar.²¹ Enzim ini mengandung empat gugus hem dan empat rantai polipeptida yang setiap rantainya terdiri dari sekitar 500 asam amino.³¹ Satu molekul katalase mampu meredam jutaan molekul H_2O_2 setiap detik.³² Mekanisme kerja katalase sebenarnya belum sepenuhnya dimengerti, kemungkinan terdiri dari dua tahap;³³



Fe(III)-E mewakili Fe dalam hem yang terikat pada enzim, sedangkan $O=Fe(IV)-E(.+)$ adalah kompleks yang mengandung Fe tidak teroksidasi sempurna, sehingga hem ini disebut juga radikal kation. Hasil akhir reaksi katalase dengan H_2O_2 ialah terbentuknya air dan oksigen.³³

8. L-Triptopan Dioksigenase

Enzim yang terutama terdapat dalam hepar ini disebut juga triptopan pirolase, mengkatalisis reaksi penggabungan satu molekul O_2 ke dalam substrat (A).²¹



Triptopan pirolase berperan penting untuk mengoksidasi asam amino esensial L-triptopan menjadi N_L-Formylkynurenine.³⁴ Enzim ini adalah protein homotetramer yang mengandung dua atom Cu dan dua molekul hem. Satu molekul triptopan pirolase diperkirakan mampu mengoksidasi 1950 molekul triptopan tiap menit.³⁵

9. NO Sintase

Enzim hemoprotein ini banyak terdapat dalam sitosol sel endotel otot polos. Fungsinya ialah mengkatalisis asam amino arginin menjadi sitrulin dan vasodilator NO (nitrit oksida) dengan Ca^{2+} sebagai aktivator. NO sintase adalah enzim yang sangat kompleks karena terdiri dari lima kofaktor redoks; NADPH, FAD, FMN, hem, dan tetrahidrobiopterin.³⁶

NO sintase terbagi atas subtype;³⁶

1. nNOS yang terdapat dalam sel neuron sebagai aktivator calmodulin
2. iNOS yang terikat calmodulin dalam makrofag
3. eNOS yang terdapat dalam sel endotel pembuluh darah

KESIMPULAN

Terdapat berbagai macam hemoprotein dalam tubuh manusia yang bila ditinjau dari kandungan ion Fe pada gugus hemnya dapat dibagi atas:

1. Hemoprotein yang memiliki afinitas terhadap oksigen bila ion Fe pada hemnya tereduksi (Fe^{2+}) yaitu; hemoglobin, myoglobin, neuroglobin, dan cytoglobin.
2. Hemoprotein yang berperan sebagai enzim oksidoreduktase bila ion Fe pada hemnya teroksidasi (Fe^{3+}) yaitu: Sitokrom P450, Sitokrom yang terlibat dalam fosforilasi oksidatif, katalase, triptopan pirolase, NO sintase.

KEPUSTAKAAN

1. Murray RK. Porphyrins & bile pigments. In: Murray RK, Granner DK, Rodwell VW, editors. Harper's Illustrated Biochemistry. 27th ed. United States: The McGraw-Hill Companies, 2006: 279-93.
2. Kennelly PJ, Rodwell VW. Protein: Myoglobin & hemoglobin. In: Murray RK, Granner DK, Rodwell VW, editors. Harper's Illustrated Biochemistry. 27th ed. United States: The McGraw-Hill Companies, 2006: 41-8.
3. Awad WM. Iron & heme metabolism. In: Devlin TM, editor. Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations. 5th ed. New York: Wiley-Liss, 2002: 1053-79.
4. www.juicing -for-health.com. Chlorophyll image. (cited 2011 June).
5. Wildman REC, Medeiros DM. Advanced human nutrition. Boca Raton London NY Washington: CRC Press; 2000.
6. King MW. Iron homeostasis. themedicalbiochemistrypage.org. 2011. (cited 2011 Desember 10): <http://themedicalbiochemistrypage.org/heme-porphyrin.html>
7. Schultz RM, Liebman MN. Protein II: structure-function relationships in protein families. In: Devlin TM, editor. Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations. 5th ed. New York: Wiley-Liss, 2002: 367-412.

8. Giardine B, dkk. HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations: 2007 update. Wiley-Liss, Inc. 2007. (cited 2011 July 01): <http://globin.bx.psu.edu/hbvar>
9. Linberg R, Conover CD, Shum KL, Shorr RG. "Haemoglobin based oxygen carriers: how much methaemoglobin is too much?". *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* **26** (2).
10. Kendrew JC, Parrish RG, Marrack JR. and Orlans ES. The species specificity of myoglobin. *Nature* 1954; 174: 946-49. In: Ordway GA, Garry DJ. Myoglobin: an essential hemoprotein in striated muscle. *The Journal of Experimental Biology* 2004; 207: 3441-446.
11. Meyer RA, Sweeney HL, and Kushmerick MJ. A simple analysis of the "phosphocreatine shuttle". *Am. J. Physiol. Cell Physiol* 1984; 246: C365-C377. In: Ordway GA, Garry DJ. Myoglobin: an essential hemoprotein in striated muscle. *The Journal of Experimental Biology* 2004; 207: 3441-446.
12. Brunori, M. Nitric oxide, cytochrome-c oxidase and myoglobin. *Trends Biochem Sci* 2001a. 26, 21-23. In: Ordway GA, Garry DJ. Myoglobin: an essential hemoprotein in striated muscle. *The Journal of Experimental Biology* 2004; 207: 3441-446.
13. Reuss S, Saaler-Reinhardt S, Weich B, Wystub S, Reuss M, Burmester T, and Hankeln T. Expression analysis of neuroglobin mRNA in rodent tissues. *Neuroscience* 2002; 115: 645-56.
14. Burmester T, Weich B, Reinhardt S, and Hankeln, T. A vertebrate globin expressed in the brain. *Nature* 2000, 407,520–523. In: Pesce A, Bolognesi M, Bocedi A, Ascenzi P, Dewilde S, Moens L, Hankeln T, and Burmester T. Neuroglobin and cytoglobin: Fresh blood for the vertebrate globin family. *EMBO reports* 2002; 3 (12):1146–51.
15. Burmester T, Ebner B, Weich B, and Hankeln T. Cytoglobin: a novel globin type ubiquitously expressed in vertebrate tissues, *Mol. Biol. Evol* 2002; 19: 416-21.
16. Burmester T, Hankeln T. Neuroglobin: A respiratory protein of the nervous system. *News Physiol Sci* 2004; 19: 110-13.
17. Schmidt M, Gerlach F, Avivi A, Laufs T, Wystub S, Simpson JC, Nevo E, Saaler-Reinhardt S, Reuss S, Hankeln T et al. Cytoglobin is a respiratory protein in connective tissue and neurons, which is up-regulated by hypoxia. *J Biol Chem* 2004; 279: 8063–69.
18. Nakatani K, Okuyama H, Shimahara Y, Saeki S, Kim DH, Nakajima Y, Seki S, Kawada N & Yoshizato K. Cytoglobin / STAP, its unique localization in splanchnic fibroblast-like cells and function in organ fibrogenesis. *Lab Invest* 2004; 84: 91–101.
19. De Sanctis D, Dewilde S, Pesce A, Moens L, Ascenzi P, Hankel T, Burmester T & Bolognesi M. Crystal structure of cytoglobin: the fourth globin type discovered in man displays heme hexa-coordination. *J Mol Biol* 2004; 336: 917–27.
20. Shivapurkar N, Stastny V, Okumura N, Girard L, Xie Y, Prinsen C, Thunnissen FB, Wistuba II, Czerniak B, Frenkel E et al. Cytoglobin, the newest member of the globin family, functions as a tumor suppressor gene. *Cancer Res* 2008; 68: 7448–56.
21. Botham KM, Mayes PA. Biologic oxidation. In: Murray RK, Granner DK, Rodwell VW, editors. *Harper's Illustrated Biochemistry*. 27th ed. United States: The McGraw-Hill Companies, 2006: 94-9.
22. Murray RK. Metabolism of xenobiotics. In: Murray RK, Granner DK, Rodwell VW, editors. *Harper's Illustrated Biochemistry*. 27th ed. United States: The McGraw-Hill Companies, 2006: 633-640.
23. Wikipedia, the free encyclopedia. Heme. (cited 2011 Aug 16): http://en.wikipedia.org/wiki/Cytochrome_P450
24. Nelson D. Cytochrome P450s in humans. *Molecular Basis of Disease IV*. (cited 2011 Feb 4): <http://drnelson.uthsc.edu/talks/P450lect.2009.pdf>
25. Reichhart DW, Feyereisen R. Cytochromes P450: a success story. *Genome Biology* 2000, 1(6):reviews3003.1–3003.9. (cited 2011 Mei 26): <http://genomebiology.com/2000/1/6/reviews/3003>
26. Marks DB, Marks AD, Smith CM. *Basic medical biochemistry: a clinical approach*. Dalam: B.U. Pendit, penerjemah. *Biokimia Kedokteran dasar: Sebuah Pendekatan Klinis*. Eds. J. Suyono., V. Sadikin., L.I. Mandera. Jakarta: EGC, 1996.
27. Beattie DS. Bioenergetics and oxidative metabolism. In: Devlin TM, editor. *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*. 5th ed. New York: Wiley-Liss, 2002: 536-95.
28. Botham KM, Mayes PA. The respiratory chain & oxidative phosphorylation. In: Murray RK, Granner DK, Rodwell VW, editors. *Harper's Illustrated Biochemistry*. 27th ed. United States: The McGraw-Hill Companies, 2006: 100-11.
29. Michel H. The mechanism of proton pumping by cytochrome c oxidase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95: 12819–24.
30. Devlin TM. Eukaryotic cell structure. In: Devlin TM, editor. *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*. 5th ed. New York: Wiley-Liss, 2002: 3-26.
31. Science Projects. Catalase kinetics. (cited 2011 Desember 11): <http://www.science-projects.com/catalasekinetics.htm>
32. Shanthini R. Introduction to enzymes, enzyme catalyzed reactions and simple enzyme kinetics. (cited 2011 September 23): http://rshanthini.com/tmp/CP504/CP504Lecture_03_OK.ppt
33. Boon EM, Downs A, Marcey D. Catalase: H₂O₂: H₂O₂ Oxidoreductase. *Catalase Structural Tutorial Text*. (cited 2007-02) <http://biology.kenyon.edu/BMB/Chime/catalase/frames/cattx.htm>

34. Rodwell VW. Catabolism of the carbon skeleton of amino acids. In: Murray RK, Granner DK, Rodwell VW, editors. Harper's Illustrated Biochemistry. 27th ed. United States: The McGraw-Hill Companies, 2006: 255-69.
35. [Poillon WN, Maeno H, Koike K, Feigelson P. "Tryptophan oxygenase of pseudomonas acidovorans. Purification, composition, and subunit structure." J Biol Chem 1969, 244\(13\): 3447-56. \(cited 2011 Desember 06\) in: <http://metacyc.org/META/NEW-IMAGE?type=ENZYME-IN-RXN-DISPLAY&object=CPLX-4621>](#)
36. Murray RK. Muscle & the cytoskeleton. In: Murray RK, Granner DK, Rodwell VW, editors. Harper's Illustrated Biochemistry. 27th ed. United States: The McGraw-Hill Companies, 2006: 565-87.