

## FUNGSI BIOLOGI ASAM SIALAT, PRODUKSI DAN PERANANNYA DALAM INDUSTRI MAKANAN BAYI

*Biological Function of Sialic Acid, Production, and Their Role  
in Infant Food Industry*

**Krishna Purnawan Candra**

Laboratorium Kimia dan Biokimia Program Studi Teknologi Hasil Pertanian Fakultas  
Pertanian Universitas Mulawarman Jl.Tanah Grogot, Samarinda 75123,  
E-mail: candra@faperta.unmul.ac.id

Received 01 September 2007, accepted 13 December 2007

### ABSTRACT

The term sialic acid (*sia*) refers to the different natural derivatives of neuraminic acid. This amino sugar, with pyranose structure and nine C-atoms, possesses a negative charge due to the carboxyl group at C-atom 1. They have mostly been found as the terminal sugar, linked to oligosaccharides, glycoproteins or glycolipids. Because of their negative charge and terminal position on carbohydrate chains, they have unique physicochemical properties. High content of *sia* in mother milk, especially in colostrums and they are found in milk ganglioside constantly, show that *sia* are important as infant nutrient. They play an important role in immune system and developing of brain cells, this makes food industries now using substance-containing *sia* as additives in infant formula to improve its nutrition. Bird nest and cow's milk is potential source for substance-containing *sia*. Substance-containing *sia* of about 4 mg could be achieved from 1 liter of cow's milk.

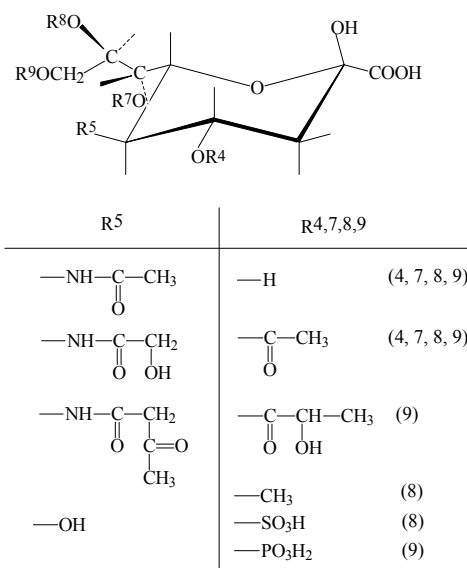
*Key word: neuraminic acid, sialic acid, glycoprotein, ganglioside, oligosaccharide, milk.*

### PENDAHULUAN

Nama umum asam sialat berasal dari kata latin “σialον, sialon” yang berarti saliva (air liur) karena banyak terdapat pada kelenjar ludah (Siebert, 2002). Asam sialat (*sialic acid, sia*) ini adalah gula beratom C-9 yang merupakan turunan asam *N*-Asetilneuraminat (*N-Acetylneuraminic acid*). Kini telah dikenal sekitar 40 turunan asam neuraminat, 2 turunan utamanya terjadi karena modifikasi gugus pada atom C-5 (Gambar 1). Dinamakan *N-acetylneuraminic acid (Neu5Ac)* atau *N-glycolylneuraminic acid (Neu5Gc)* bila gugus *acetyl* atau *glycolyl* terdapat pada atom C-5 tersebut (Schauer *et al*, 1995). Lokasi seluler dan enzim yang terlibat dalam modifikasi *sia* yang dapat menghasilkan turunan yang sangat beragam tersebut disajikan pada Gambar 2.

*Sia* tersebar diberbagai organisme seperti virus, bakteri, fungi dan hewan, tetapi tidak pada golongan tumbuh-tumbuhan. *Sia* tidak ditemukan dalam keadaan bebas di alam melainkan kebanyakan ditemukan

sebagai molekul terminal dengan ikatan α-pada suatu glikoprotein atau gangliosida, di samping ditemukan pula dalam bentuk oligosakarida (Corfield & Schauer, 1982).



**Figure 1. Sialic acid are *N*-Acetylneuraminic acid dan its derivates**

Rumus bangun dari sialillaktosa dan gangliosida GM3 dapat dilihat pada Gambar 3. Keberadaannya yang sangat luas pada berbagai organisme dan jaringan, serta

kekuatan muatan negatifnya ( $pK_a \approx 2$ ) meyakinkan bahwa gula ini mempunyai peran di tingkat seluler.

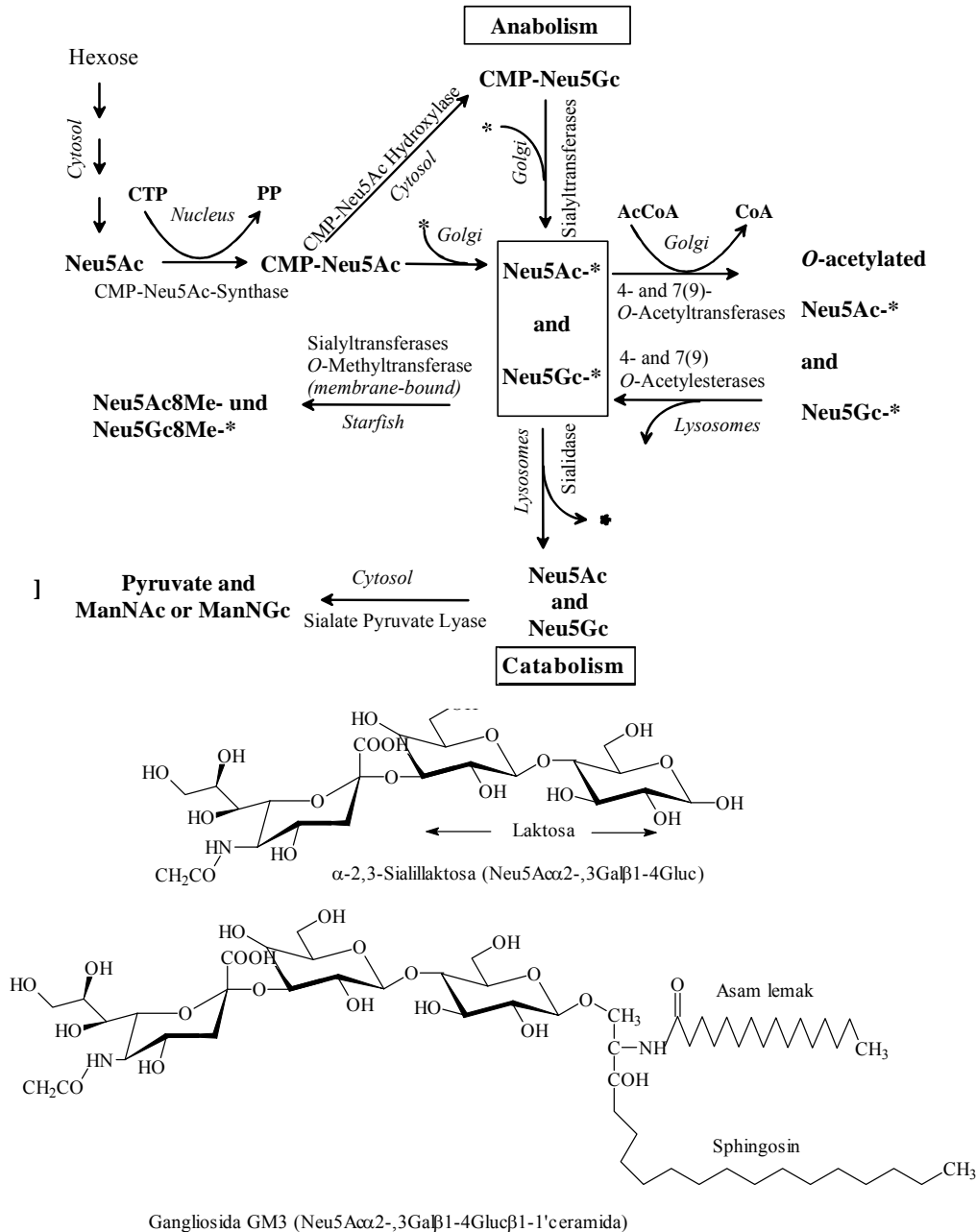


Figure 3. Formula of 2 substance-containing sia (sialyllactose and ganglioside) (Kawakami, 1997)

Fungsi *sia* antara lain adalah: (1) berperan pada adhesi dan transpor komponen bermuatan positif (melalui jembatan  $Ca^{2+}$ ) dan pada penggumpalan atau

efek sebaliknya dan sel misalnya pada set darah putih, karena muatan negatifnya yang kuat, (2) menentukan konformasi spesifik dan suatu glikoprotein, (3) dapat dipakai

sebagai pendeteksi antigen untuk beberapa sistem mamalia dan bakteri, (4) merupakan ligan penting untuk beberapa peptida, hormon, toksin dan virus, (5) tetapi sebaliknya juga menghindari pengenalan suatu reseptor atau berfungsi sebagai tameng (Schauer, 1985).

Susu mengandung *sia* (sebagai *Neu5Ac*) pada komponen glikoprotein seperti  $\kappa$ -kasein dan laktoferin, dan glikolipid seperti monogangliosida 3 (GM3), disialogangliosida 3 (GD3), serta 4 gangliosida lain yang baru dikenal seperti GX1, GX2, GX3 dan GX4, di samping dalam bentuk oligosakarida seperti  $\alpha$ -2,3-sialillaktosa dan  $\alpha$ -2,6-sialillaktosa (Kawakami, 1997; Pan & Izumi, 2000).

Kandungan *sia* yang relatif tinggi pada kolostrum (susu yang diperoleh pada awal masa laktasi,  $\approx 1,415$  mg/mL) dibandingkan dengan susu yang diperoleh pada 7 bulan masa laktasi ( $\approx 0,208$  mg/mL) memberikan gambaran tentang pentingnya *sia* ini sebagai nutrisi untuk bayi karena pada masa tersebut susu adalah sumber nutrisi satu-satunya, lebih penting lagi karena kandungan *sia* dalam susu ibu ternyata jauh lebih tinggi dibandingkan dengan susu sapi ( $\approx 0,186$  mg/mL) (Carlson, 1985).

Makalah ini merupakan ulasan singkat tentang pentingnya substansi yang mengandung *sia* dalam nutrisi bayi untuk pertahanan tubuh dan pertumbuhan sel-sel otak, serta perkembangan teknologi yang memanfaatkan substansi yang mengandung *sia* sebagai bahan aditif makanan bayi.

Oligosakarida dan glikoprotein merupakan substansi yang mengandung *sia* utama

(Tabel 1) dalam susu, sedangkan glikolipid hanya terdapat dalam persentase yang kecil (Tabel 2). Kandungan *sia* dan oligosakarida mengalami penurunan sesuai dengan lama waktu laktasi. Hal ini disebabkan karena penurunan persentase dan  $\alpha$ -2,6-sialillaktosa sedangkan  $\alpha$ -2,3-sialillaktosa relatif tetap (Kawakami, 1997). Sebaliknya, kandungan *sia* pada gangliosida cenderung tetap. Pada kenyataannya, terjadi fluktuasi yang saling aditif antara konsentrasi GM3 dan GD3 dalam susu selama masa laktasi tersebut. Persentase GM3 meningkat sesuai dengan lama waktu laktasi, sebaliknya GD3 menurun dengan jumlah yang sama sehingga total *sia* dan gangliosida dalam susu relatif tetap.

**Fungsi biologis dan *sia* dalam susu**

Infeksi gastrointestinal selalu diawali oleh adhesi (penempelan) bakteri enteropatogen pada dinding usus. Adhesi ini terjadi karena reseptor yang biasanya terdapat sebagai protein terminal dan fili bakteri menemukan ligan yang cocok pada dinding sel usus. Ligan tersebut kebanyakan merupakan gugus terminal dan glikoprotein atau glikolipid yang terdapat pada membran sel. Infeksi ini dapat dicegah melalui inhibisi (penghambatan) adhesi bakteri tersebut pada membran sel dengan cara menambahkan substansi eksogen yang mempunyai kandungan gugus karbohidrat (ligan) yang cocok dengan reseptor pada bakteri sehingga terjadi inhibisi kompetitif terhadap adhesi bakteri pada dinding usus. Proses inhibisi kompetitif terhadap adhesi bakteri, toksin atau virus oleh substansi yang mengandung *sia* dapat dilihat pada Gambar 4.

**Table 1. *Sia* (*Neu5Ac*) content in form of oligosaccharides and glycoprotein in mother milk and other milk product (Carlson, 1985)**

Lactation time (weeks)	Oligosaccharide <i>Neu5Ac</i> (mg/mL)	Glycoprotein <i>Neu5Ac</i> (mg/mL)
0-2	1.138	0.267
2-4	0.706	0.192
4-6	0.348	0.133
6-8	0.258	0.116
10-28	0.135	0.073
Cow milk	0.014	0.146
Formula cow milk (60/40 whey/casein)	0.072	0.067
Formula cow milk (18/82 whey/casein)	0.014	0.056
Soya milk	0	0

**Table 2. Ganglioside in mother- and cow milk (Pan dan Izumi, 2000)**

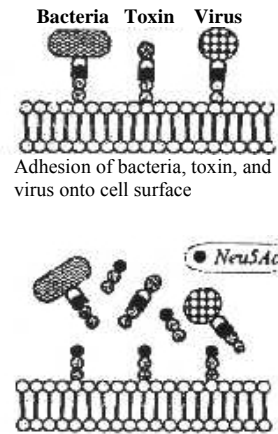
Substances	Mother milk		Cow milk
	Colostrum (2-6 days)	Pasca colostrum (7-46 days)	
Protein (mg/mL)	30,69	26,38	29,86
Total sialic acid (µg/mL)*)	9,51	9,70	3,98
GM3 (%)	3,28	27,72	2,75
GD3 (%)	48,99	31,82	61,03
GX1 (%)	20,70	20,24	7,50
GX2 (%)	4,87	3,79	16,65
GX3 + GX4 (%)	13,59	9,48	0,00
GM3/GD3 (%)	0,07	1,13	0,04

\* Total sialic acid bounded to lipid

Penambahan substansi yang mengandung *sia* seperti monogangliosida I (GM 1) diketahui dapat menghambat adhesi toksin kolera yang diproduksi oleh *Vibrio cholera*. Toksin kolera terdiri dari satu subunit A dan lima subunit B; subunit A bertanggung jawab mengaktifkan enzim *adenylate cyclase* dalam sel sehingga menyebabkan diare sedangkan subunit B bertanggungjawab melakukan adhesi pada dinding sel melalui adhesi pada oligosakarida sel membran.

GM1 merupakan ligan dari subunit B, sehingga adanya GM 1 eksogen dapat menghambat adhesi antara toksin dan dinding sel usus dan selanjutnya toksin tersebut dapat keluar dan tubuh (Idota *et al.*, 1995). Efek inhibisi yang sama juga terjadi bila sialillaktose eksogen, κ-kasein dan laktoferin, substansi yang mengandung *sia* dan oligosakarida dari glikoprotein susu, ditambahkan (Kawakami, 1997).

GM1 dan GM3 dapat menghambat adhesi *Escherichia coli* pada dinding sel usus masing-masing sekitar 20 dan 31,4% (Idota dan Kawakami, 1995). Di samping itu, kompo-nen susu yang lain Seperti kasein dan sialillaktosa diketahui dapat memacu pertumbuhan flora bakteni asam laktat dalam usus sehingga memungkinkan terhambatnya pertumbuhan bakteri berbahaya seperti galur patogen dan *E. coli*. *Neu5Ac* bebas juga diketahui memberikan pengaruh yang sama (Kawakami, 1997).



**Figure 4. Inhibition and adhesion of bacteria, toxin and virus on cell membrane by *Neu5Ac*-containing substance (Kawakami, 1997)**

**Fungsi penting lainnya**

Mamalia diketahui dapat mensintesis *sia* dari gula sederhana (Gambar 4) tetapi kemampuan tersebut belum terekspresi pada masa neonatal. Malnutrisi pada masa neonatal, merupakan masa pertumbuhan sel-sel otak yang paling aktif melalui akumulasi gangliosida, mengakibatkan berkurangnya konsentrasi gangliosida otak yang dapat diketahui dengan mengukur kandungan *sia*. Hal ini dapat mengakibatkan kelemahan kemampuan belajar individu (Carlson, 1985). Untuk menghindari gejala tersebut maka ketersediaan nutrisi dengan kandungan *sia*

yang tinggi seperti yang tersedia pada susu ibu adalah hal yang direkomendasikan agar pertumbuhan bayi pada saat neonatal dapat berjalan dengan normal. Pemberian infus gangliosida secara kontinyu pada penderita Alzheimer stadium awal diketahui dapat menghambat penyakit tersebut (Kawakami, 1997).

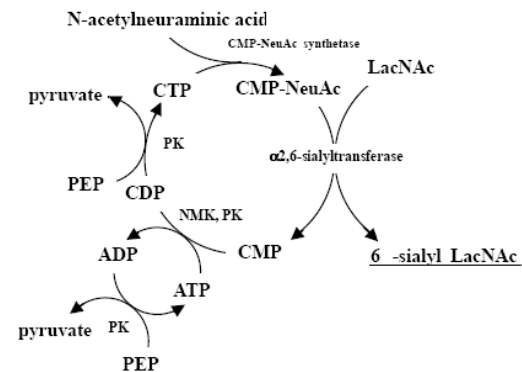
Kalau kondisi alami diasumsikan sebagai kondisi optimal untuk pertumbuhan maka disarankan agar jumlah dan komposisi substansi dalam makanan bayi harus sesuai dengan jumlah dan komposisi substansi dalam susu ibu. Hal ini dapat ditakukan melalui fortifikasi (pengkayaan) substansi yang mengandung *sia* baik dalam bentuk oligosakarida, glikoprotein ataupun glikolipid dalam makanan bayi untuk meningkatkan nilai nutrisinya. Saat ini teknik isolasi substansi yang mengandung *sia* dari susu sapi telah berkembang dengan baik dan makanan bayi dalam bentuk susu bubuk dengan fortifikasi sialilaktosa dan gangliosida telah diproduksi oleh Snow Brand Milk Product Co, Ltd., Jepang.

Seperti halnya substansi yang mengandung *sia* untuk fortifikasi pada susu formula telah dikembangkan pula kemoterapi untuk influenza A dan B melalui penggunaan analog asam sialat sebagai sialidase inhibitor. Kemoterapi untuk gejala influenza ini telah tersedia di swiss, Jerman dan Amerika Serikat (Kiefel dan von Itzstein, 1999; Wiehl, 1999).

Penyakit genetik akibat kegagalan katabolisme substans yang mengandung *sia* mulai dikenal pada pertengahan tahun 70-an.. Dua jenis penyakit genetik tersebut akibat tidak dapat terekspresikannya enzim lisosomal, yaitu sialidase akibat mutasi pada gen sialidase. Kelainan ini disebut sebagai sialidosis (Igdoura *et al.*, 1998), sedangkan kerusakan primer pada ekspresi enzim carboxypeptidase-A, yang mengakibatkan kerusakan sekunder pada sialidase dan  $\beta$ -galactosidase dikenal sebagai galaktosialidosis (Kleijer *et al.*, 1996, Vinogradova *et al.*, 1998). Penyakit genetik ini menampilkan gejala klinis antara lain *hurler phenotype, skeletal dysplasia, mental retardation, renal disease, hepatosplenomegaly, cherry-red macular spot, fine corneal opacities, myoclonus, seizures* (Cantz, 1982).

**Produksi substansi yang mengandung *sia***

Produksi substansi yang mengandung *sia* dilakukan dengan cara mengisolasi dari susu sapi. Kini produksi substansi yang mengandung *sia* tersebut mulai mendapat angin baru dengan berkembangnya bidang molekular biologi yang dapat mengidentifikasi gen glikosiltransferase pada bakteri (Tabel 3.) dan berhasil menunjukkan ekspresinya pada *Escherichia coli* sebagai enzim sitosolik (Koizumi, 2003). Kini diketahui pula bahwa trans-sialidase juga mempunyai potensi sebagai agen sintesis substansi yang mengandung *sia* (Lee *et al.*, 2002). Penggunaan teknik bioteknologi ini diyakini dapat meningkatkan produksi sekaligus menurunkan biaya produksinya dan sangat berarti bagi pengembangan bahan-bahan farmasi (Zhang *et al.*, 2001).



**Figure 5. Synthesis of 2,6- $\alpha$ -sialyllactose with recycling of CMP-Neu5Ac. PK, pyruvate kinase; NMPK, nucleoside monophosphate kinase; PEP, phosphoenol pyruvate (Koizumi, 2003)**

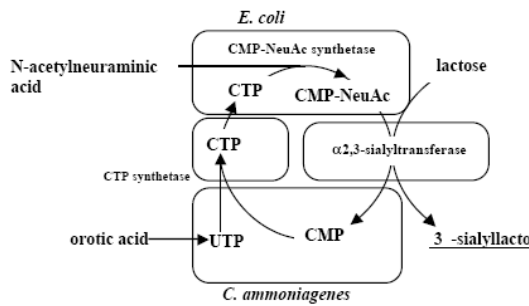
Produksi oligosakarida secara kimia yang sangat kompleks membuatnya kurang begitu realistis untuk dilaksanakan untuk industri, sebaliknya metode enzimatik dapat mengatasi kesulitan tersebut disamping mempunyai sifat-sifat lain yang menguntungkan antara lain mempunyai spesifik stereo dan regio untuk jenis ikatannya, dan memenuhi prinsip *zero waste* seperti pada contoh produksi 2,6- $\alpha$ -sialilaktosa (Gambar 5.). Teknik produksinya dapat menggunakan pasangan bakteri seperti pada produksi 2,3- $\alpha$ -sialilaktosa (Gambar 6.). Pada teknik ini membran sel bakteri dibuat menjadi *permeable*, sehingga sel bagaikan kantung

enzim. Teknik lain adalah dengan fermentasi seperti produksi 2,6- $\alpha$ -sialillaktosa (Gambar

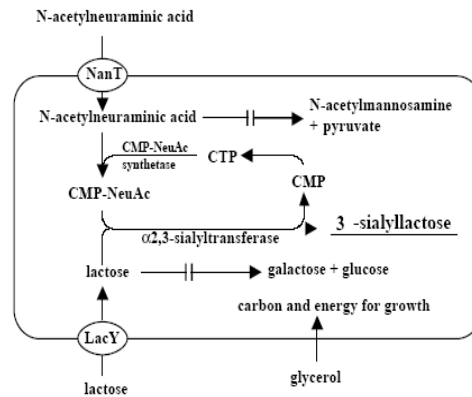
7.), yaitu produksi oligosakarida secara *in vivo* (Koizumi, 2003).

**Table 3. Some bacterial glycosyltransferase (Koizumi, 2003)**

Enzyme	Source
GalT	
$\beta$ -1,4-galactosyltransferase	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>S. Agalctie</i>
$\beta$ -1,3-galactosyltransferase	<i>Campilobacter jejuni</i> , <i>S. Agalctie</i>
$\alpha$ -1,4-galactosyltransferase	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>N. Meningitidis</i>
GlcNacT	
$\beta$ -1,3-GlcNac transferase	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>N. Meningitidis</i>
$\beta$ -1,4-GlcNac transferase	
GalNacT	
$\beta$ -1,3-GalNac transferase	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>N. Meningitidis</i> , <i>Campilobacter jejuni</i>
SiaT	
$\alpha$ -2,3-sialyltransferase	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>N. Meningitidis</i> , <i>Campilobacter jejuni</i> , <i>S. Agalctie</i> , <i>Haemophylus influenza</i> , <i>Haemophylus ducrey</i>
$\alpha$ -2,3/8-sialyltransferase	<i>Campilobacter jejuni</i>
$\alpha$ -2,6-sialyltransferase	<i>Photobacterium damsela</i>
$\alpha$ -2,8/9-sialyltransferase	<i>Escherichia coli</i>
FucT	
$\alpha$ -1,3-fucosyltransferase	<i>Helicobacter pylori</i>
$\alpha$ -1,2-fucosyltransferase	<i>Helicobacter pylori</i>
$\alpha$ -1,3/4-fucosyltransferase	<i>Helicobacter pylori</i>



**Figure 6. Production of 2,3- $\alpha$ -sialyllactose by bacterial coupling (Koizumi, 2003)**



**Figure 7. 2,3- $\alpha$ -sialyllactose production by fermentation. Lac Y, lactose permease; Nan-T, N-acetylneuraminic acid permease; close circle, intracellular concentration; open circle, extracellular concentration (Koizumi, 2003)**

## PENUTUP

Kandungan *sia* yang tinggi dalam susu ibu (1,415 mg/mL pada awal masa laktasi dan 0,208 mg/mL setelah 7 bulan masa laktasi) dibanding kandungannya dalam susu sapi (0,086 mg/mL) memberikan gambaran pentingnya motekul ini sebagai nutrisi bayi. Penelitian sekitar asam sialat selama dua dekade ini membuka pengetahuan kita bahwa substansi yang mengandung *sia* dalam susu memegang peranan penting untuk perkembangan sel-sel otak bagi neonatal disamping berfungsi meminimalkan infeksi virus dan bakteri yang memerlukan *sia* sebagai ligan untuk dapat melakukan adhesi pada sel-sel tubuh. Kenyataan ini membuat industri farmasi terutama industri makanan bayi mulai memanfaatkan substansi yang mengandung *sia* seperti sialillaktosa dan gangliosida sebagai bahan fortifikasi untuk meningkatkan nilai nutrisi dan makanan bayi produksinya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Cantz M (1982) Sialidosis. Dalam: Sialic acids-chemistry, metabolism and function (Schauer, R. ed.). Cell biology monographs Vol. 10. Wien, New York: Springer, 263-305.
- Carlson SE (1985) *N*-acetylneuraminic acid concentration in human milk oligosaccharides and glycoproteins during lactation. American Journal of Clinical Nutrition 4: 720-726.
- Corfield AP, Schauer R (1982) Occurrence of sialic acids. Dalam: Schauer R (ed) Sialic-Acids Chemistry, Metabolism and Function. Cell Biology Monograph Vol.10. Wien, Springer, p 5-50.
- Idota T, Kawakami H (1995) Inhibitory effects of milk gangliosides on the adhesion of *Escherichia coli* to human intestinal carcinoma cells. Bioscience, Biotechnology and Biochemistry 59(1): 69-72.
- Idota T, Kawakami H, Murakami Y, Sugawara M (1995) Inhibition of cholera toxin by human milk fraction and sialyllactose. Bioscience, Biotechnology and Biochemistry 59(3): 417-419.
- Igdoura SA, Gafuik C, Mertineit C, Saberi F, Pshezhetsky AV, Potier M, Trasler JM, Gravel RA (1998) Cloning of the cDNA and gene encoding mouse lysosomal sialidase and correction of sialidase deficiency in human sialidosis and mouse SM/J fibroblasts. Human Molecular Genetics 7: 115-121.
- Kawakami H (1997) Biological significance of sialic acid-containing substance in milk and their application. Recent Research Development in Agricultural & Biological Chemistry :193-207.
- Kiefel JM, von Itzstein M (1999) Influenza virus sialidase: a target for drug discovery. Dalam: King FD, Oxford AW (ed) Progress in Medicinal Chemistry 36: 1-28.
- Kleijer WJ, Geilen GC, Janse HC, van Diggelen OP, Xiao Yan Zhou, Galjart NJ, D'azzo A (1996) Cathepsin A deficiency in galactosialidosis: Studies of patient and carriers in 16 families. Pediatric Research 39: 1067-1071.
- Koizumi S (2003) Large-scale of oligosaccharides using bacterial functions. Trends in Glycoscience and Glyco-technology 15(82): 65-74.
- Lee S-G, Shin D-H, Kim B-G (2002) Production of sialyloligosaccharides by *trans*-sialidase catalyzed reaction using fetuin as a sialic acid donor. Enzyme and Microbial Technology 31: 742-746.
- Pan XL, Izumi T (2000) Variation of the ganglioside composition of human milk, cow's milk and infant formulas. Early Human Development 57: 25-31.

- Schauer R (1985) Sialic acids and their role as biological masks. *Trends in Biochemical Sciences* 10 (9): 357-360.
- Schauer R, KeIm S, Reuter G, Roggentin P, Shaw L (1995) Biochemistry and role of sialic acids. Dalam: A. Rosenberg (Ed.), *Biology of Sialic Acids*. Plenum Press, New York, hal. 7-67.
- Siebert S, Siebert HC, Schauer R (2002) Sialinsäuren-wozu dienen diese sauren Zucker? *Praxis der Naturwissenschaften Chemie in der Schule* 51: 40-44.
- Vinogradova MV, Michaud L, Mezentsev AV, Lukong KE, El-alfy M, Morales CR, Potier M, Pshezhetsky AV (1998) Molecular mechanism of lysosomal sialidase deficiency in galactosialidosis involves its rapid degradation. *Biochem J* 330: 641-650.
- Whiel, M (1999) Neuraminidasehemmer, neue Option bei Influenza. *Deutsche Ärzteblatt*. 96(45): 30.
- Zhang J, Bingyuan W, Liu Z, Kowal P, Chen X, Shao J, Wang PG (2001) Large-scale synthesis of carbohydrates for pharmaceutical development. *Current Organic Chemistry* 5: 1169-1176.