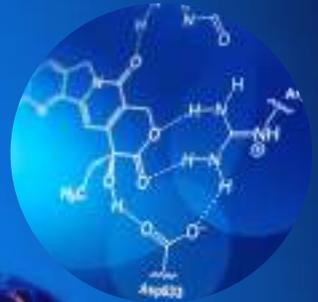


ENZIM

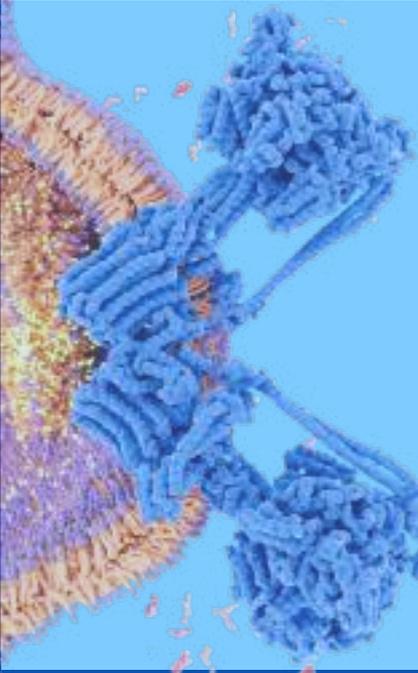
Mesin Molekuler Penggerak Kehidupan

Dr. Juniarti, S.Si., M.Si

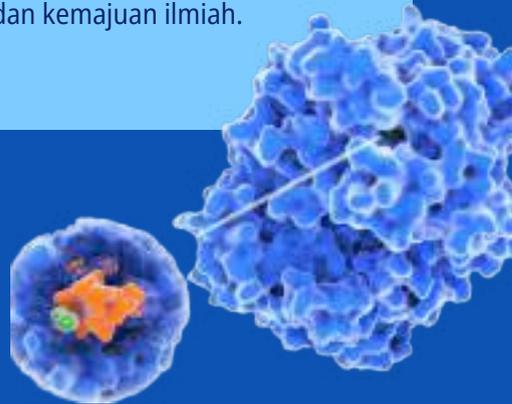


ENZIM

Mesin Molekuler Penggerak Kehidupan



Buku ini membahas peran krusial enzim sebagai "mesin molekuler" dalam proses biologis. Enzim, sebagai protein yang mempercepat reaksi kimia dalam sel, sangat penting untuk berbagai fungsi hidup. Penulis menguraikan cara kerja enzim, aplikasinya dalam bidang medis dan industri, serta dampaknya terhadap teknologi dan kesehatan manusia. Dengan penjelasan yang jelas dan ilustrasi yang mendukung, buku ini memberikan wawasan mendalam tentang bagaimana enzim memengaruhi kehidupan sehari-hari dan kemajuan ilmiah.



Penerbit
Universitas YARSI
Jl. Letjend Soeprapto, Cempaka Putih
Jakarta Pusat 10510
Telp. (021) 4206674
Fax. (021) 4224611



Tentang Penulis Dr. Juniarti, S.Si., M.Si

Dr. Juniarti, S.Si., M.Si menyelesaikan pendidikan sarjana Kimia UNAND tahun 1999, magister Kimia UNAND tahun 2001 dan doktoral Biomedis Universitas Indonesia tahun 2014. Saat ini beliau menjadi dosen tetap di Fakultas Kedokteran dan Pascasarjana Sains Biomedis Universitas YARSI.

Enzim : Mesin Molekuler Penggerak Kehidupan

Dr. Juniarti, SSi, MSi

**Enzim : Mesin Molekuler Penggerak
Kehidupan**

(Enzymes: Molecular Machines Driving Life)

Undang-Undang No. 28 tahun 2014 pasal 113 tentang Hak Cipta

(1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).

(2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

(3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).

(4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

Enzim : Mesin Molekuler Penggerak Kehidupan

Dr. Juniarti, SSi, MSi

Enzim : Mesin Molekuler Penggerak Kehidupan

Universitas YARSI

Jl. Letjend Soeprapto, Cempaka Putih

Jakarta Pusat 10510

Telp. (021) 4206674-7 (hunting)

Fax. (021)4224611



© 2024 Universitas YARSI

Dilarang mengutip dan atau memperbanyak tanpa izin tertulis dari penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apapun, baik cetak, footprint, microfilm dan sebagainya

Penulis : Dr. Juniarti, SSi., MSi
Desain Cover : Indah Permata Yuda
Desain Isi : Indah Permata Yuda

Cetakan Pertama - 2023

Penerbit:

Universitas YARSI
Jl. Letjend Soeprapto, Cempaka Putih
Jakarta Pusat 10510
Telp. (021) 4206674-7 (hunting)
Fax. (021)4224611

Di cetak oleh : Universitas YARSI Press
Enzim: Mesin Molekuler Penggerak Kehidupan
Editor: Indah Permata Yuda
Cet. 1 - Jakarta: Universitas YARSI Press, 2023 xi,
68 hal.; ilus., 15,5 x 23 cm
Bibliografi ada.
ISBN
19 20 21 22 23 / 9 8 7 6 5 4 3 2 1

Kata Pengantar

Puji dan syukur kami panjatkan kehadiran Allah subhanahu wata'ala atas segala rahmat dan karunia-Nya, sehingga buku ajar **Enzim : Mesin Molekuler Penggerak Kehidupan** telah dapat diselesaikan dengan baik. Buku ini di tulis untuk membantu pembaca dalam memahami peran enzim dalam mempercepat reaksi biokimia. Zat ini tidak hanya berperan dalam membantu reaksi biokimia dalam tubuh, tapi juga sangat berperan dalam dunia kesehatan seperti dalam mengatur metabolisme saat pemberian obat, sebagai marker diagnostik dalam memegakkan diagnosis, industri pangan dan bioteknologi. Kehadiran buku ini diharapkan dapat dijadikan sebagai panduan mahasiswa dalam memahami enzim dan perannya sebagai penggerak kehidupan.

Akhir kata dengan segala kerendahan hati, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun, karena buku ini masih jauh dari sempurna. Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan moril maupun materil atas terbitnya buku ini. Penulis berharap buku ini dapat memberikan kontribusi positif dalam mencerdaskan kehidupan bangsa, terutama di bidang enzimologi dan biokimia.

Penulis

Dr. Juniarti S.Si., M.Si

Daftar Isi

KATA PENGANTAR.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
I. PENDAHULUAN TENTANG ENZIM.....	1
1.1. Pengertian dan Defenisi	1
1.2. Sejarah Penemuan Enzim	5
1.3. Penamaan Enzim	8
II. DASAR-DASAR ENZIMOLOGI	12
2.1. Struktur Enzim	12
2.2. Kekhususan Reaksi Enzim dan Substrat	17
2.3. Aktivitas Reaksi Enzimatis	20
III. KLASIFIKASI ENZIM	21
3.1 Oksidoreduktase	21
3.2 Transferase	23
3.3 Hidrolase	28
3.4 Liase	28
3.5 Isomerase	29
3.6 Ligase	30
3.7 Fungsi Enzim	31
IV. MEKANISME KERJA ENZIM	33
4.1 Cara Kerja Reaksi Enzimatis.....	33
4.2 Langkah-Langkah Reaksi Enzimatis.....	36
4.3 Mekanisme Katalitik	39

Enzim : Mesin Molekuler Penggerak Kehidupan

4.4 Kinetika Enzim	44
3.5 Isomerase	29
3.6 Ligase	30
3.7 Fungsi Enzim	31
BAB V. OBAT YANG MENARGETKAN ENZIM	50
5.1 Penghambat Reversibel	51
5.2 Penghambat Irreversibel	53
5.3 Penghambat Keadaan Transisi	55
5.4 Agonis.....	58
5.5 Antagonis	60
5.6 Agonis Parsial	61
5.7 Obat yang menargetkan Asam Nukleat	61
5.8 Antimetabolit	62
5.9 Penghambat Enzim	65
BAB 6. PERAN ENZIM DALAM METABOLISME.....	67
6.1 Fungsi Dasar Enzim.....	67
6.2 Peran Enzim dalam Jalur Metabolik	68
6.3 Memfasilitasi Reaksi Kimia	69
6.4 Pengaturan Jalur Metabolisme	70
6.5. Detoksifikasi dan Pengolahan Limbah.....	71
6.6. Contoh Jalur Metabolisme dengan Peran Enzim	71
6.7 Asam Sitrat	72
BAB 7. APLIKASI ENZIM DALAM BIDANG KESEHATAN DAN KEDOKTERAN	74
7.1 Diagnostik Medis.....	74
7.2 Terapi Enzim	75

7.3 Enzim sebagai Obat	76
6.4 Aplikasi dalam Penelitian dan Teknologi Biomedis	76
6.5. Aplikasi dalam Pengobatan Penyakit Metabolik.....	78
6.6. Penggunaan Enzim dalam Pengobatan Gangguan Pencernaan	78
BAB 8. APLIKASI ENZIM DALAM INDUSTRI.....	80
8.1 Industri Pangan dan Minuman	80
8.2 Industri Tekstil.....	82
8.3 Industri kertas dan Pulp	82
8.4 Industri Deterjen	83
8.5. Industri Farmasi	83
8.6. Industri Energi.....	84
REFERENSI	86
TENTANG PENULIS.....	89

Daftar Gambar

Gambar 1.1. Para Pendahulu Peneliti Enzim	6
Gambar 2.1. Salah Satu Contoh Struktur Enzim.....	12
Gambar 2.2. Bagian-Bagian Enzim.....	14
Gambar 2.3. Enzim Terkonjugasi dengan Ko Enzim atau Ko Faktor Membentuk Holoenzim	16
Gambar 2.4. Representasi Planar dari Keterikatan Tiga Titik Suatu Substrat ke Sisi Aktif Enzim.	18
Gambar 2.5. Reaksi enzimatik akan Berlangsung dengan Baik apabila Terjadi Kecocokan antara Substrat dan Enzim	19
Gambar 2.6. Cara Kerja Reaksi Enzimatik.....	8
Gambar 4.1. Model Kunci dan Gembok	34
Gambar 4.2. Model Penyesuaian Terinduksi	36
Gambar 4.3. Grafik Michaelis-Menten.....	46
Gambar 5.1. Kesamaan struktur malonat dan suksinat menjelaskan mengapa malonat menghambat dehidrogenase suksinat	52
Gambar 5.2. Contoh penghambat topoisomerase	66

I. PENDAHULUAN TENTANG ENZIM

1.1. Pengertian dan Definisi

Enzim merupakan protein spesial dan luar biasa karena mempunyai kekuatan katalitik yang luar biasa, seringkali jauh lebih besar dibandingkan katalis sintetik atau anorganik. Mereka mempunyai tingkat kekhususan yang tinggi terhadap substratnya, mempercepat reaksi kimia secara luar biasa, berfungsi dalam larutan air di bawah kondisi suhu dan pH yang sesuai. Sifat-sifat ini hanya dimiliki oleh sekelompok kecil katalis non biologis. Enzim sangat penting dalam setiap proses biokimia. Bertindak dalam urutan yang terorganisir, mereka mengkatalisasi ratusan reaksi bertahap yang menurunkan energi aktivasi, melestarikan dan mengubah energi kimia, dan membuat makromolekul biologis dari prekursor sederhana. Melalui aksi enzim pengatur, jalur metabolisme sangat terkoordinasi untuk menghasilkan interaksi yang harmonis di antara banyak reaksi yang diperlukan untuk menopang kehidupan. Studi tentang enzim memiliki kepentingan praktis yang sangat besar. Pada beberapa penyakit, terutama

yang bersifat genetik, kelainan dapat disebabkan oleh kekurangan atau bahkan tidak adanya satu atau lebih enzim sama sekali. Untuk kondisi penyakit lainnya, aktivitas enzim yang berlebihan mungkin menjadi penyebab. Pengukuran aktivitas enzim di plasma darah, eritrosit, atau sampel jaringan penting dalam mendiagnosis penyakit tertentu. Banyak obat yang efek biologisnya bekerja melalui interaksi dengan enzim. Dan enzim adalah sangat penting, tidak hanya dalam bidang kedokteran tetapi dalam industri kimia, makanan pengolahan, dan pertanian.

Enzim merupakan polimer biologis sangat penting dalam setiap proses biokimia yang mengkatalisis reaksi dan memungkinkan kehidupan dapat berlangsung. Katalis ini dapat meningkatkan laju reaksi biokimia (minimal 10^6 kali lipat) tanpa mempengaruhi kesetimbangannya dan memungkinkan beragam proses metabolisme terjadi pada tubuh manusia. Enzim dapat memfasilitasi konversi substrat menjadi produk dengan menyediakan kondisi yang menguntungkan dengan cara menurunkan energi aktivasi reaksi. Enzim bisa berupa protein atau glikoprotein, dan terdiri dari setidaknya satu bagian

polipeptida. Daerah enzim yang terlibat langsung dalam proses katalitik disebut sisi aktif. Enzim mungkin memiliki satu atau lebih kelompok yang penting untuk aktivitas katalitik yang terkait dengan situs aktif melalui salah satu kovalen atau obligasi nonkovalen; bagian protein atau glikoprotein dalam enzim semacam itu disebut apoenzim, sedangkan bagian non protein disebut bagian prostetik. Kombinasi apoenzim dengan kelompok prostetik menghasilkan holoenzim. Enzim D-asam amino oksidase, misalnya, mengkatalisis konversi D amino asam menjadi asam 2-keto.

Enzim juga terlibat dalam banyak pengaturan mekanisme yang memungkinkan metabolisme beradaptasi dengan kondisi yang berubah. Keberadaan enzim yang lengkap dan seimbang sangat diperlukan untuk menguraikan nutrisi yang di konsumsi menjadi energi dan menjadi bahan kimia dasar penyusun protein, DNA, membra, sel dan jarinagn serta memanfaatkan energy utnuk melakukan aktivitas. Kekurangan jumlah atau aktivitas enzim tertentu dapat mengakibatkan kelainan genetik, kekurangan gizi atau toksin. Seperti sifat katalis yang lain, enzim

tidak dihabiskan atau diubah secara permanen pada saat zat ini terlibat dalam suatu reaksi, tetapi akan terbentuk kembali di akhir reaksi.

Enzim monomerik, terdiri dari satu apoenzim polipeptida dan satu gugus prostetik, satu gugus flavin adenine dinucleotide (FAD) yang terikat tak kovalen. Holoenzim aktif dapat dibuat, atau disusun kembali, dengan penambahan FAD ke larutan yang mengandung apoenzim. FAD adalah kelompok prostetik aktif-redoks yang biasa ditemukan di situs aktif enzim oksidase. Spesies terkait, flavin mononucleotide (FMN) hadir di situs aktif banyak enzim dehidrogenase. Apa dua kelompok prostetik ini kesamaannya adalah bagian flavin, yang mampu menjalani siklus redoks dua proton, dua elektron yang dapat dibalik. Kelompok prostetik menerima elektron dari spesies substrat yang akan dihasilkan flavin tereduksi dari bentuk teroksidasi di situs aktif; produk utama berdifusi menjauh dari situs aktif, dan substrat sekunder, akseptor elektron seperti oksigen molekuler, kemudian meregenerasi bentuk teroksidasi flavin di situs aktif untuk menyelesaikan siklus katalitik. Siklus ini adalah tipikal dari banyak

reaksi enzimatik, dimana konversi substrat awal diikuti dengan langkah regenerasi enzim.

1.2. Sejarah Penemuan Enzim

Sebagian besar sejarah biokimia adalah sejarah tentang penelitian enzim. Katalisis biologis pertama kali dikenali dan dijelaskan pada akhir 1700-an, dalam studi tentang pencernaan daging dengan sekresi perut, dan penelitian dilanjutkan pada tahun 1800-an dengan pemeriksaan konversi pati menjadi gula dengan air liur dan berbagai tanaman ekstrak. Pada tahun 1850-an, Louis Pasteur menyimpulkan fermentasi itu gula menjadi alkohol oleh ragi dikatalisis oleh "fermentasi." Dia menyatakan bahwa fermentasi ini tidak dapat dipisahkan dari struktur sel ragi hidup; ini pandangan, yang disebut vitalisme, berlaku selama beberapa dekade. Kemudian pada tahun 1897 Eduard Buchner menemukan bahwa ekstrak ragi bisa fermentasi gula menjadi alkohol, membuktikan bahwa fermentasi itu dipromosikan oleh molekul yang terus berfungsi saat dihapus dari sel. Frederick W. Kühne menyebut ini molekul enzim. Seperti gagasan hidup yang

vital dibantah, isolasi enzim baru dan penyelidikan sifat mereka memajukan ilmu biokimia.



Eduard Buchner,
1860–1917



James Sumner,
1887–1955



J. B. S. Haldane,
1892–1964

Gambar 1.1. Para pendahulu peneliti enzim

Sumner pada tahun 1926 memberikan terobosan dalam enzim awal studi. Sumner menemukan bahwa kristal urease terdiri seluruhnya dari protein, dan dia mendalilkan bahwa semua enzim adalah protein. Dengan tidak adanya contoh lain, ide ini tetap kontroversial untuk beberapa waktu. Hanya di 1930-an adalah kesimpulan Sumner diterima secara luas, setelah itu John Northrop dan Moses Kunitz mengkristal pepsin, tripsin, dan enzim pencernaan lainnya dan menemukannya juga menjadi protein. Selama periode ini, J.B.S. Haldane menulis risalah berjudul Enzim.

Meski bersifat molekuler, enzim belum sepenuhnya menjadi perhatian, Haldane memberikan saran yang luar biasa tentang interaksi ikatan yang lemah antara enzim dan substratnya mungkin digunakan untuk mengkatalis reaksi. Sejak bagian akhir kedua puluh abad, penelitian tentang enzim lebih intensif. Hal ini mendorong pada pemurnian ribuan enzim, penjelasan dari struktur dan mekanisme kimia banyak dari mereka, dan pemahaman umum tentang bagaimana enzim bekerja. Kebanyakan Enzim adalah protein kecuali sekelompok kecil molekul RNA katalitik. Aktivitas katalitik enzim bergantung pada integritasnya dengan konformasi protein. Jika enzim didenaturasi atau dipisahkan menjadi sub unitnya, aktivitas katalitiknya akan berkurang. Jika enzim dipecah menjadi komponen asam aminonya, aktivitas katalitiknya akan hilang. Jadi struktur protein enzim primer, sekunder, tersier dan kuartener sangat menentukan aktivitas katalitiknya. Enzim, seperti protein lain, memiliki molekul bobot mulai dari sekitar 12.000 hingga lebih dari 1 juta. Beberapa enzim tidak memerlukan gugus kimia untuk aktivitas selain residu asam amino mereka. Enzim lainnya

mebutuhkan komponen kimia tambahan yang disebut kofaktor yang merupakan salah satu atau lebih ion anorganik, seperti Fe^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , atau Zn^{2+} , atau kompleks molekul organik atau metaloorganik disebut koenzim.

2.1. Penamaan Enzim

Penamaan enzim adalah proses sistematis yang mengikuti aturan yang ditetapkan oleh Komisi Enzim dari Persatuan Biokimia dan Biologi Molekuler Internasional (IUBMB). Tujuan dari penamaan ini adalah untuk memberikan nama yang konsisten dan deskriptif berdasarkan fungsi enzim tersebut. Berikut adalah beberapa aspek penting dari penamaan enzim:

Nama Umum (Trivial)

Nama Umum: Enzim biasanya memiliki nama umum yang lebih mudah diingat. Nama ini sering kali didasarkan pada substrat atau reaksi yang dikatalisis, diikuti oleh akhiran "-ase".

Contoh: *Laktase* adalah enzim yang mengkatalisis pemecahan laktosa.

Sistem Penamaan IUBMB

IUBMB mengembangkan sistem penamaan enzim yang lebih terstruktur yang mencakup klasifikasi berdasarkan tipe reaksi yang dikatalisis.

Klasifikasi Enzim

Enzim diklasifikasikan ke dalam enam kelas utama berdasarkan tipe reaksi yang mereka katalisis:

1. **Oksidoreduktase:** Mengkatalisis reaksi oksidasi-reduksi.
 - Contoh: *Dehidrogenase, oksidase.*
2. **Transferase:** Mengkatalisis transfer gugus fungsi dari satu molekul ke molekul lain.
 - Contoh: *Kinase* (memindahkan gugus fosfat), *transaminase.*
3. **Hidrolase:** Mengkatalisis pemecahan ikatan melalui penambahan air.
 - Contoh: *Esterase, protease.*

4. **Liase**: Mengkatalisis pemecahan ikatan kimia tanpa air atau oksidasi, sering kali membentuk ikatan rangkap atau menambahkan gugus ke ikatan rangkap.

- o Contoh: *Decarboxylase, sintase*.

5. **Isomerase**: Mengkatalisis isomerisasi, perubahan struktur dalam molekul.

- o Contoh: *Isomerase, mutase*.

6. **Ligase**: Mengkatalisis penggabungan dua molekul dengan pembentukan ikatan baru, biasanya dengan konsumsi ATP.

- o Contoh: *Synthetase, ligase*.

Penamaan dan Nomor Enzim (EC Number)

Setiap enzim dalam sistem IUBMB diberi nomor unik yang disebut *Enzyme Commission Number (EC Number)* yang terdiri dari empat bagian, dipisahkan oleh titik:

EC X.X.X.X:

- Bagian pertama menunjukkan kelas utama.
- Bagian kedua menunjukkan subclass berdasarkan tipe reaksi spesifik.

- Bagian ketiga menunjukkan sub subclass berdasarkan jenis substrat atau akseptor.

Bagian keempat adalah nomor seri spesifik enzim tersebut dalam sub subclass.

Contoh: *Laktase* memiliki EC Number **3.2.1.108**.

- 3: Hidrolase
- 2: Mengkatalisis pemecahan glikosidik
- 1: Hidrolase glikosidik
- 108: Spesifik untuk lactase

Contoh Penamaan Enzim

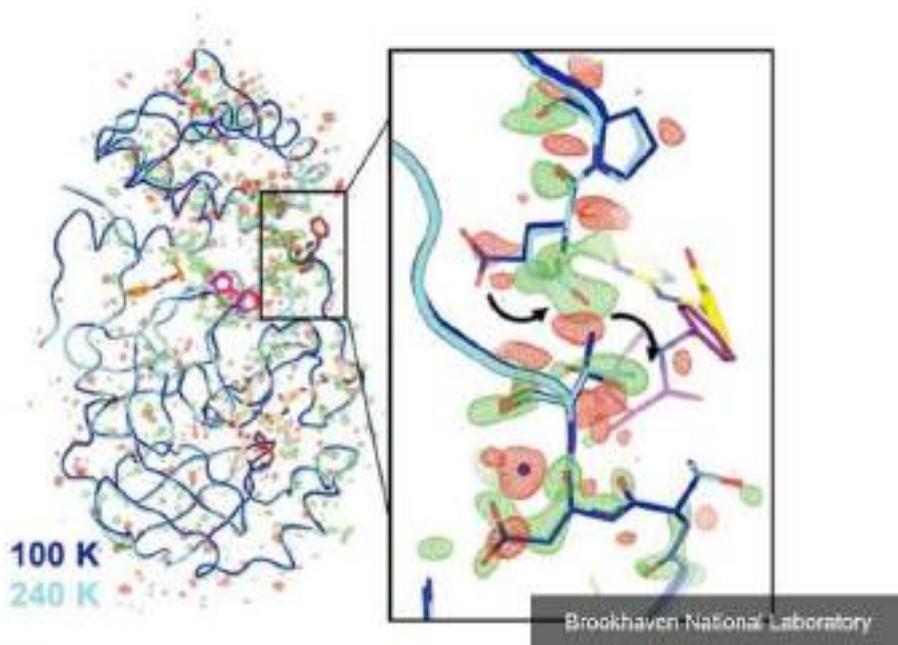
- ***Hexokinase***: Mengkatalisis fosforilasi glukosa menjadi glukosa-6-fosfat. (EC 2.7.1.1)
- ***Alcohol dehydrogenase***: Mengkatalisis oksidasi alkohol menjadi aldehida atau keton. (EC 1.1.1.1)

Dengan penamaan yang terstruktur ini, setiap enzim dapat dikenali berdasarkan fungsi dan reaksi yang dikatalisisnya, memudahkan komunikasi dan penelitian dalam biokimia.

II. DASAR-DASAR ENZIMOLOGI

2.1. Struktur Enzim

Enzim adalah protein globular yang terdiri dari rantai panjang asam amino. Struktur dan fungsi enzim ditentukan oleh urutan asam amino. Bentuk unik dari situs aktif enzim, tempat substrat berikatan, sangat penting fungsinya. Situs aktif terdiri dari asam amino spesifik yang berinteraksi dengan substrat dan mengkatalisis reaksi.



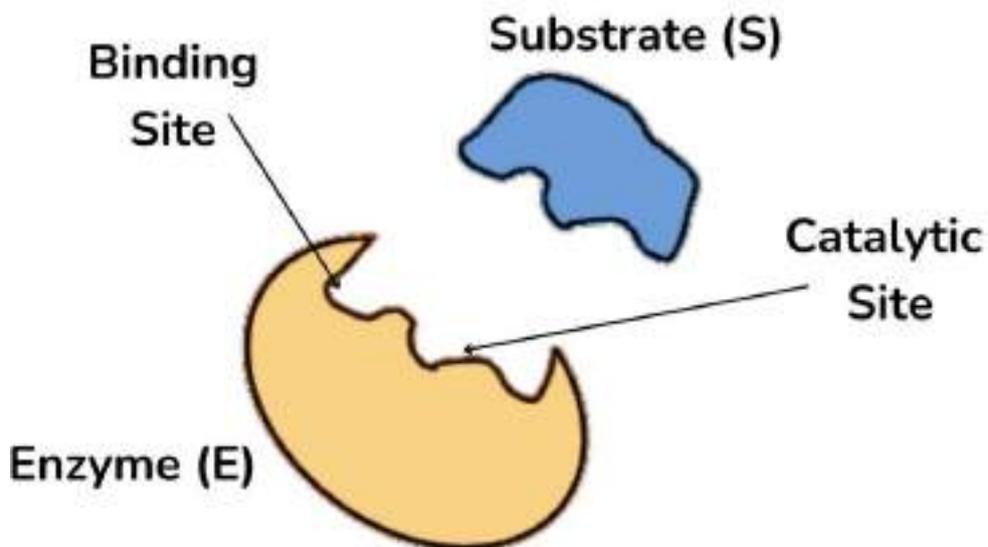
Gambar 2.1. Salah satu contoh struktur enzim

Struktur enzim tertentu dapat bervariasi dari spesies ke spesies. Perbedaan ini, yang cenderung menggantikan satu atau

beberapa residu asam amino dengan residu alternatif, mungkin penting karena dapat membentuk target selektif untuk obat. Sebagai contoh, perbedaan dalam struktur DHF manusia dan bakteri menyebabkan trimetoprin antibakteri mengikat secara khusus pada bakteri DBD. Struktur enzim juga dapat bervariasi dalam diri seseorang, karena gen yang berbeda dapat menyandikan enzim yang mengkatalisasi reaksi yang sama. Enzim ini dikenal sebagai isozim. Isozim sering kali spesifik untuk berbagai jenis jaringan. Misalnya, laktat dehidrogenase (LDH) diproduksi dalam dua bentuk, tipe-M (otot) dan tipe-H (jantung). Tipe-M mendominasi jaringan yang mengalami kondisi anaerobik, seperti otot rangka dan jaringan hati, sedangkan tipe-H mendominasi jaringan dalam kondisi aerobik, seperti jantung. Isozim dapat digunakan sebagai alat bantu diagnosis. Misalnya, keberadaan LDH tipe-H dalam darah menunjukkan serangan jantung, karena serangan jantung menyebabkan kematian otot jantung dengan pelepasan LDH tipe-H ke dalam sistem peredaran darah. Variasi struktur enzim dalam suatu spesies juga dapat terjadi di antara dan di dalam kelompok etnis dari spesies yang

sama. Misalnya angka isoenzim alkohol dehidrogenase yang berbeda telah diamati pada beberapa orang Asia.

Situs Aktif: Bagian dari enzim tempat substrat berikatan. Situs aktif memiliki konfigurasi tiga dimensi yang unik dan spesifik untuk substrat tertentu, memungkinkan enzim mengenali dan mengikat substrat dengan sangat selektif.



Gambar 2.2. Bagian-bagian enzim

Sumber <https://www.biologynotes.in/2022/09/active-site-of-enzyme.html>

Apoenzim dan Kofaktor.

Dalam menjalankan fungsinya sebagai katalisator suatu reaksi, terkadang enzim cukup mengandalkan struktur protein, tetapi

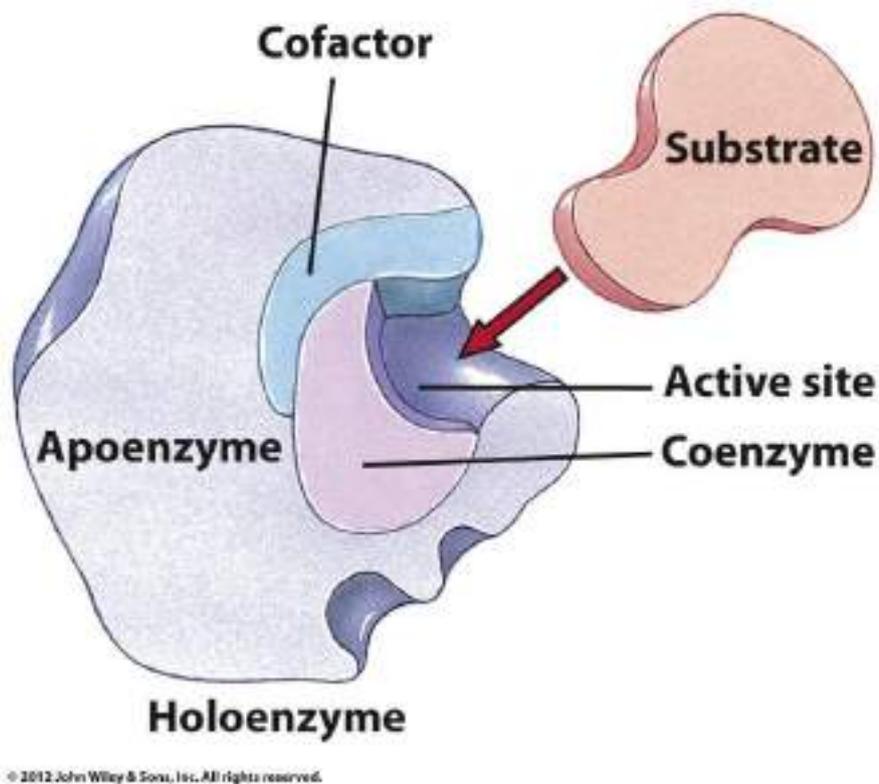
kadang enzim membutuhkan senyawa lain yang bukan protein yang disebut kofaktor ataupun koenzim.

Apoenzim adalah bagian protein dari enzim yang mungkin memerlukan kofaktor untuk menjadi aktif. Enzim terkonjugasi terdiri dari sebagian protein (**apoenzim**) dan bagian lain dari non protein yang terdiri dari dua kategori:

1. Kofaktor adalah ion logam anorganik seperti besi, magnesium atau seng. Zat anorganik (seng, besi, tembaga) kadang-kadang diperlukan dalam untuk menghasil reaksi enzimatis yang tepat. Pembantu non-protein ini dapat berikatan dengan sisi aktif enzim untuk menyempurnakan reaksi.

Contoh:

Besi harus ada di kuartener agar struktur hemoglobin dapat bekerja mengangkut oksigen



Gambar 2.3. Enzim terkonjugasi dengan ko enzim atau ko faktor membentuk holoenzim

2. Koenzim adalah senyawa organik yang terdiri dari vitamin atau turunan vitamin. Senyawa organik dengan sifat sebagai berikut :

- Mudah terdisosiasi
- Bersifat termotabil
- Berat molekul rendah
- Banyak terdapat pada vit,B Komplek
- Bisa dianggap sebagai substrat kedua

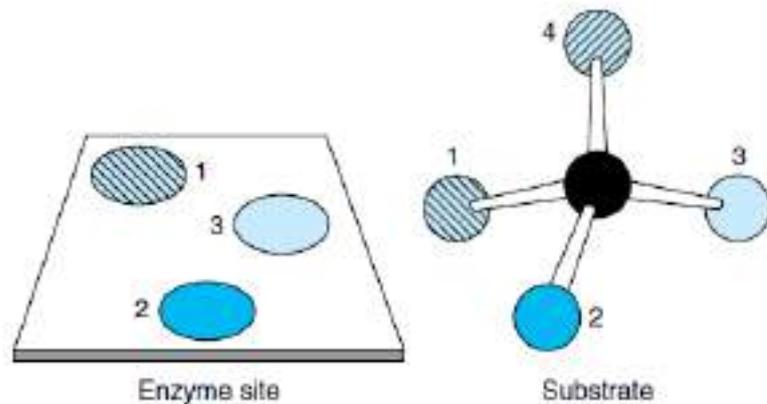
- Dapat dipisahkan dari enzimnya dg cara dialisis
- Mentranspor gugus kimia/elektron dari 1 enzim ke enzim lainnya.
- Contoh : NAD,NADP,FAD,FMN,dll

Kofaktor dan koenzim membantu untuk menyelesaikan struktur enzim terkonjugasi, membentuk **holoenzim**

2.2. Kekhususan Reaksi Enzim dan Substrat

Selain sangat efisien, enzim juga sangat selektif. Tidak seperti kebanyakan katalis yang digunakan dalam kimia sintetis, enzim sangat spesifik untuk satu jenis substrat dalam mempercepat reaksi yang akan dikatalisasi. Enzim juga merupakan katalis stereospesifik dan biasanya hanya bisa menjadi dari katalisator reaksi stereoisomer spesifik, misalnya enzim yang dapat mengkatalisis senyawa—, D(*Dextrorotation*/kanan)-glukosa tidak dapat mengkatalisis senyawa L (*levorotation*/kiri) begitu juga dengan katalis yang dapat mengkatalisis L- amino tidak dapat digunakan untuk D amino. Hal ini disebabkan karena enzim mengikat substrat

setidaknya melalui " keterikatan tiga titik " seperti terlihat pada Gambar 2.4.



Gambar 2.4. Representasi planar dari keterikatan tiga titik suatu substrat ke sisi aktif enzim. Meskipun atom 1 dan 4 identik, namun atom 3 dan 4 telah terikat ke bagian komplemennya (Sumber :Harpers Illustrate)

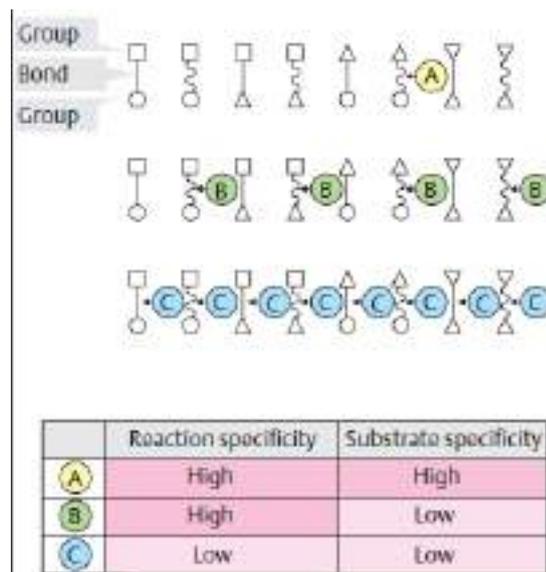
Enzim bahkan bisa mengubah substrat non kiral menjadi produk kiral. Kespesifikan pada reaksi enzimatik diilustrasikan pada Gambar 2.5.

Aktivitas Reaksi Enzimatis

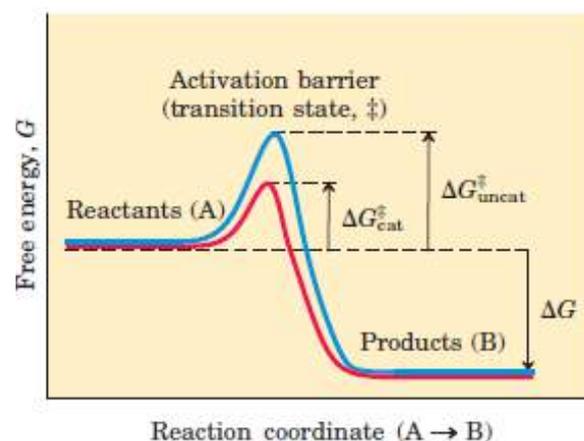
Hampir semua enzim adalah protein (dengan pengecualian pada molekul RNA katalitik), sehingga semua sifat protein juga berlaku untuk enzim. Cara kerja enzim dalam meningkatkan laju reaksi adalah dengan cara mengurangi jumlah

Enzim: Mesin Molekuler Penggerak Kehidupan

energi yang dibutuhkan untuk aktivasi reaktan awal (substrat), sehingga persentase molekul substrat yang memiliki energi yang cukup untuk bereaksi akan meningkat seperti disajikan pada Gambar 2.6.



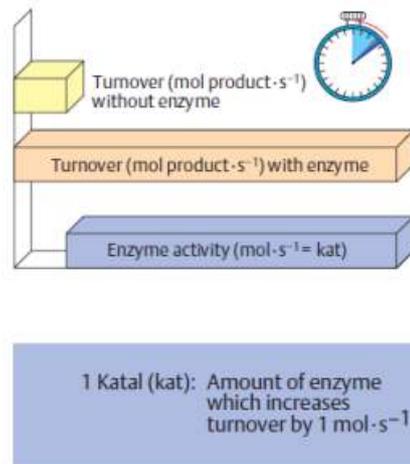
Gambar 2.5. Reaksi enzimatik akan berlangsung dengan baik apabila terjadi kecocokan antara substrat dan enzim (sumber: Color Atlas of Bio)



Gambar 2.6. Cara kerja reaksi enzimatik (Sumber: Biochemistry Lehninger)

2.3. Aktivitas Reaksi Enzimatis

Aktivitas katalitik suatu enzim diukur dengan menentukan kenaikan laju reaksi dalam kondisi yang ditentukan secara tepat. Biasanya, laju reaksi dinyatakan sebagai perubahan konsentrasi per unit waktu ($\text{mol}^{-1} \text{s}^{-1}$). Karena aktivitas katalitik suatu enzim adalah tidak tergantung volume, maka volume, satuan yang digunakan untuk enzim biasanya perputaran per satuan waktu, dinyatakan dalam katal (kat , mol s^{-1}). Namun, dalam unit internasional masih lebih umum digunakan U (pergantian $\mu\text{mol min}^{-1}$; $1 \text{ U} = 16,7 \text{ nkat}$). Aktivitas enzim ditampilkan pada Gambar 2.7.



Gambar 2.7. Aktivitas enzim dinyatakan dalam satuan mol s^{-1} atau kat)
(Sumber : Color Atlas of Bio)

III. KLASIFIKASI ENZIM

Enzim diklasifikasikan oleh Komisi Enzim dari Persatuan Biokimia dan Biologi Molekuler Internasional (IUBMB) berdasarkan tipe reaksi yang mereka katalisis. Enzim dikelompokkan ke dalam enam kelas utama, masing-masing dengan subkelas dan sub-subkelas yang lebih spesifik.

3.1. Oksidoreduktase

Fungsi:

Mengkatalisis reaksi oksidasi-reduksi, di mana transfer elektron atau hidrogen terjadi antara molekul.

Subkelas:

Dehidrogenase: Menghilangkan hidrogen dari substrat. Contoh: *Laktat dehidrogenase* yang mengkatalisis konversi laktat menjadi piruvat.

Oksidase: Transfer elektron dari substrat ke oksigen, menghasilkan air atau hidrogen peroksida. Contoh: *Glukosa oksidase* yang mengkatalisis oksidasi glukosa menjadi glukonolakton.

Contoh:

Laktat Dehidrogenase (LDH)

- **Reaksi:** $\text{Laktat} + \text{NAD}^+ \rightleftharpoons \text{Piruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+$

Enzim ini mengkatalisis konversi laktat menjadi piruvat dalam siklus asam sitrat dan glikolisis. Reaksi ini penting dalam metabolisme anaerobik di mana laktat diproduksi dari piruvat untuk menghasilkan NAD^+ yang dibutuhkan dalam glikolisis.

Alkohol Dehidrogenase (ADH)

Reaksi: $\text{Etanol} + \text{NAD}^+ \rightleftharpoons \text{Asetaldehida} + \text{NADH} + \text{H}^+$

ADH mengkatalisis oksidasi etanol menjadi asetaldehida dalam metabolisme alkohol.

Reaksi ini terjadi terutama di hati dan berperan dalam detoksifikasi alkohol yang dikonsumsi.

Suksinat Dehidrogenase

Reaksi: $\text{Suksinat} + \text{FAD} \rightarrow \text{Fumarat} + \text{FADH}_2$

Enzim ini adalah bagian dari siklus asam sitrat (Krebs) dan juga berfungsi dalam rantai transpor elektron sebagai bagian dari

kompleks II. Mengoksidasi suksinat menjadi fumarat dengan reduksi FAD menjadi FADH₂.

Enzim oksidoreduktase sangat penting dalam berbagai jalur metabolisme yang terkait dengan produksi energi, detoksifikasi, dan sintesis biomolekul. Mereka bekerja dengan cara mengkatalisis transfer elektron, biasanya dari donor ke akseptor, yang dapat berupa NAD⁺, NADP⁺, FAD, atau molekul lain yang dapat mengubah kondisi redoksnya. Ini memungkinkan sel untuk mengelola energi secara efisien dan mempertahankan homeostasis.

3.2. Transferase

Enzim transferase adalah kelompok enzim yang mengkatalisis transfer gugus fungsional dari satu molekul (donor) ke molekul lain (akseptor). Berikut adalah beberapa contoh enzim transferase beserta reaksi yang mereka katalisis dan konteks biologisnya.

Contoh

1. Hexokinase

Reaksi: Glukosa + ATP → Glukosa-6-fosfat + ADP

Hexokinase berperan dalam langkah pertama jalur glikolisis. Enzim ini memfasilitasi fosforilasi glukosa, mengubahnya menjadi glukosa-6-fosfat, sehingga mengunci glukosa di dalam sel dan mempersiapkannya untuk metabolisme lebih lanjut.

- Hexokinase berfungsi di hampir semua sel tubuh, sementara isoenzimnya, glukokinase, lebih spesifik untuk hati dan pankreas, dengan afinitas yang lebih rendah untuk glukosa.

2. Aspartat Aminotransferase (AST)

Reaksi:

Aspartat + α -Ketoglutarat \leftrightarrow Oksaloasetat

AST terlibat dalam metabolisme asam amino dan siklus urea.

Enzim ini mengkatalisis transfer gugus amino dari aspartat ke α -ketoglutarat, menghasilkan oksaloasetat dan glutamat.

AST digunakan sebagai indikator fungsi hati dalam tes darah klinis karena kadar AST yang tinggi dapat mengindikasikan kerusakan sel hati.

3. Alanine Aminotransferase (ALT)

Reaksi

Alanine + α -Ketoglutarat \leftrightarrow Piruvat + Glutamat

ALT juga terlibat dalam metabolisme asam amino, terutama dalam siklus urea. Mengkatalisis transfer gugus amino dari alanin ke α -ketoglutarat, menghasilkan piruvat dan glutamat. Seperti AST, ALT adalah biomarker penting dalam tes fungsi hati.

4. Phosphofruktokinase-1 (PFK-1)

Reaksi

Fruktosa-6-fosfat + ATP \rightarrow Fruktosa-1,6-bisfosfat + ADP

PFK-1 adalah enzim kunci pengatur glikolisis. Mengkatalisis transfer fosfat dari ATP ke fruktosa-6-fosfat untuk membentuk fruktosa-1,6-bisfosfat.

Aktivitas PFK-1 diatur oleh berbagai metabolit seperti ATP, AMP, dan fruktosa-2,6-bisfosfat, menjadikannya titik kontrol penting untuk laju glikolisis.

5. Protein Kinase A (PKA)

Reaksi



PKA mengkatalisis transfer gugus fosfat dari ATP ke residu serin atau treonin pada protein target. Berperan dalam banyak jalur sinyal sel, terutama dalam respon terhadap hormon seperti adrenalin melalui jalur cAMP. Fosforilasi protein oleh PKA mengubah aktivitas atau fungsi protein, berfungsi sebagai mekanisme regulasi penting dalam sel.

Enzim transferase memainkan peran kunci dalam berbagai proses metabolisme dan biosintesis dengan mengalihkan gugus fungsi antar molekul. Proses ini esensial untuk regulasi dan keberlanjutan jalur metabolisme, pengaturan sinyal seluler, dan pemeliharaan homeostasis. Transferase yang paling umum melibatkan transfer gugus fosfat, amino, glikosil, dan metil, serta memainkan peran penting dalam regulasi aktivitas enzim dan protein lain melalui modifikasi kovalen.

Enzim transferase dapat memiliki spesifisitas tinggi terhadap donor atau akseptor tertentu, dan regulasi aktivitas mereka seringkali dilakukan oleh faktor alosterik atau post-translational modifications, yang memungkinkan respon adaptif terhadap perubahan kondisi seluler atau lingkungan.

Fungsi:

- Mengkatalisis transfer gugus fungsi dari satu molekul (donor) ke molekul lain (akseptor).

Subkelas:

- **Kinase:** Transfer gugus fosfat dari ATP ke substrat. Contoh: *Hexokinase* yang mengkatalisis fosforilasi glukosa menjadi glukosa-6-fosfat.
- **Transaminase:** Transfer gugus amino antara asam amino dan asam keto. Contoh: *Aspartat transaminase*.

Contoh:

- *Hexokinase* (EC 2.7.1.1) mengkatalisis reaksi:
 $\text{Glukosa} + \text{ATP} \rightarrow \text{Glukosa-6-fosfat} + \text{ADP}$
-

3.3. Hidrolase

Fungsi:

- Mengkatalisis pemecahan ikatan kimia dengan penambahan air (hidrolisis).

Subkelas:

- **Esterase:** Menghidrolisis ester menjadi asam dan alkohol.
Contoh: *Lipase* yang mengkatalisis hidrolisis trigliserida menjadi asam lemak dan gliserol.
- **Protease:** Menghidrolisis ikatan peptida dalam protein.
Contoh: *Pepsin*.

Contoh:

- *Lipase* (EC 3.1.1.3) mengkatalisis reaksi:
 $\text{Trigliserida} + \text{Air} \rightarrow \text{Asam lemak} + \text{Gliserol}$

3.4. Liase

Fungsi:

- Mengkatalisis pemecahan ikatan kimia dengan cara selain hidrolisis dan oksidasi, sering kali membentuk ikatan rangkap atau menambahkan gugus ke ikatan rangkap.

Subkelas:

- ***Decarboxylase***: Menghilangkan karbon dioksida dari asam karboksilat. Contoh: *Piruvat decarboxylase*.
- ***Aldolase***: Membelah atau membentuk ikatan karbon-karbon. Contoh: *Aldolase* dalam jalur glikolisis.

Contoh:

- *Piruvat decarboxylase* (EC 4.1.1.1) mengkatalisis reaksi:
Piruvat → Asetaldehida + CO₂
-

3. 5. Isomerase

Fungsi:

- Mengkatalisis isomerisasi dalam molekul, mengubah susunan atom-atom.

Subkelas:

- ***Racemase***: Mengubah konfigurasi stereokimia. Contoh: *Alanine racemase*.
- ***Mutase***: Memindahkan gugus fungsional dalam molekul. Contoh: *Phosphoglucomutase*.

Contoh:

- *Phosphoglucomutase* (EC 5.4.2.2) mengkatalisis reaksi:
Glukosa-1-fosfat \rightleftharpoons Glukosa-6-fosfat

3.6. Ligase

Fungsi:

- Mengkatalisis penggabungan dua molekul dengan pembentukan ikatan baru, biasanya disertai hidrolisis ATP.

Subkelas:

- ***Synthetase***: Menggabungkan dua molekul dengan pembentukan ikatan dan konsumsi ATP. Contoh: *DNA ligase*.
- ***Carboxylase***: Menambahkan karbon dioksida ke substrat. Contoh: *Acetyl-CoA carboxylase*.

Contoh:

- *DNA ligase* (EC 6.5.1.1) mengkatalisis pembentukan ikatan fosfodiester: DNA +ATP \rightarrow DNA +AMP+ PPi

3.7. Fungsi Enzim

Enzim memainkan peran esensial dalam berbagai proses biokimia, termasuk metabolisme, regulasi sinyal sel, replikasi DNA, dan banyak lagi. Berikut adalah beberapa fungsi utama enzim dalam tubuh:

1. Mempercepat Reaksi Kimia

Enzim bertindak sebagai katalis biologis yang mempercepat reaksi kimia dengan menurunkan energi aktivasi, memungkinkan reaksi berlangsung lebih cepat dan efisien pada suhu tubuh.

2. Spesifisitas Reaksi

Enzim sangat spesifik terhadap substrat tertentu dan reaksi tertentu, yang memastikan bahwa reaksi biokimia yang tepat terjadi pada waktu yang tepat dan dalam kondisi yang tepat.

3. Regulasi Metabolisme

Enzim berperan dalam mengatur jalur metabolisme dengan mengaktifkan atau menghambat reaksi sesuai kebutuhan sel atau organisme, sering kali diatur oleh mekanisme umpan balik atau modifikasi alosterik.

4. Transduksi Sinyal

Enzim terlibat dalam jalur transduksi sinyal, memediasi respons sel terhadap rangsangan eksternal melalui pengaktifan atau penghambatan enzim kunci dalam jalur sinyal.

5. Replikasi dan Perbaikan DNA

Enzim seperti *DNA polimerase* dan *DNA ligase* memainkan peran penting dalam replikasi dan perbaikan DNA, memastikan integritas dan akurasi materi genetik.

Dengan memahami klasifikasi dan fungsi enzim, kita mendapatkan wawasan penting tentang bagaimana proses biokimia terkoordinasi dan diatur dalam organisme hidup, serta bagaimana gangguan dalam aktivitas enzim dapat menyebabkan penyakit atau kondisi patologis lainnya.

IV. MEKANISME KERJA ENZIM

Reaksi enzimatis adalah proses di mana enzim mempercepat reaksi kimia dalam tubuh atau dalam lingkungan tertentu. Enzim adalah protein yang bertindak sebagai katalisator, mempercepat laju reaksi tanpa mengalami perubahan permanen.

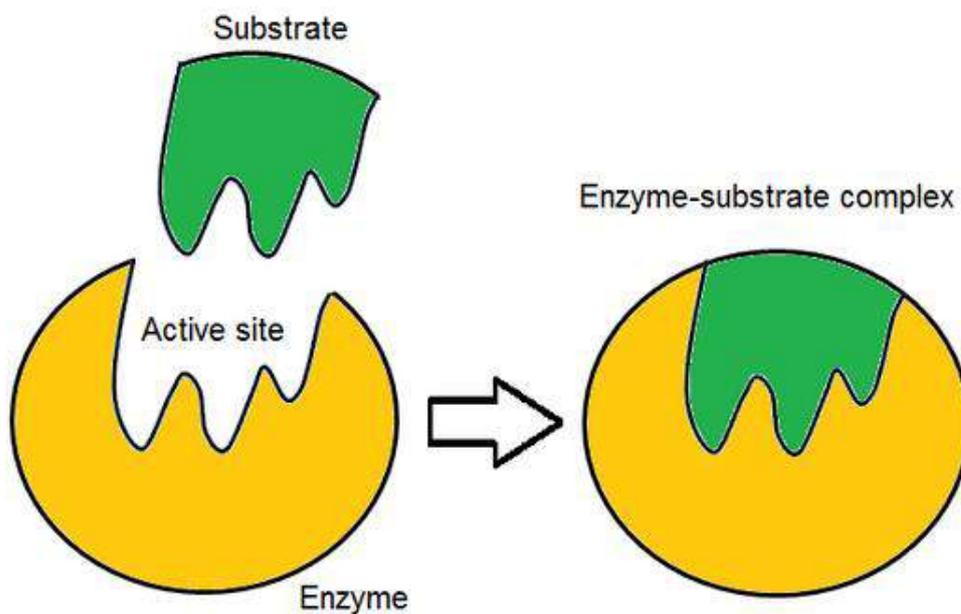
4.1. Cara Kerja Reaksi Enzimatis

Cara kerja reaksi enzimatis dapat dijelaskan melalui konsep model kunci dan gembok (*lock and key model*) atau model penyesuaian terinduksi (*induced fit model*).

Model Kunci dan Gembok (*Lock and Key Model*)

Model ini menggambarkan bagaimana substrat cocok dengan situs aktif enzim seperti kunci yang cocok dengan gembok. Enzim dan substrat memiliki bentuk yang spesifik, sehingga hanya substrat tertentu yang dapat berikatan dengan enzim tersebut.

Enzim sangat spesifik dan dikemukakan oleh Fischer pada tahun 1890 bahwa hal ini disebabkan oleh enzim mempunyai sifat tertentu. Bentuk yang sesuai antara enzim dengan substrat dikenal sebagai hipotesis gembok dan kunci (*Lock and Key*) seperti ditampilkan pada Gambar 4.1.



Gambar 4.1. Model Kunci dan Gembok (*Lock and Key Model*)

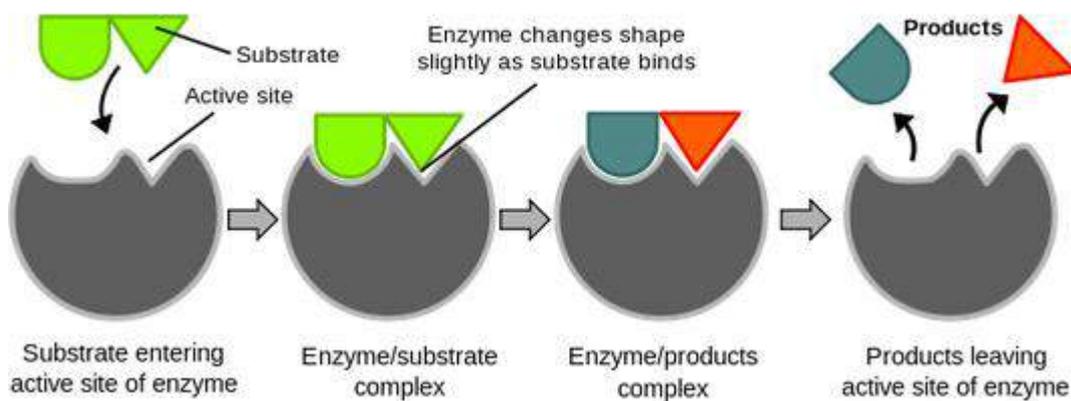
Menurut model ini, bentuk situs aktif enzim saling melengkapi dengan bentuk molekul substrat. Substrat ibarat kunci yang bentuknya melengkapi enzim yang seharusnya gembok dan terpasang sempurna. Enzim hanya mengkatalisis substrat yang cocok dengan sisi aktif enzim tersebut. Kebanyakan

enzim berukuran jauh lebih besar daripada molekul substrat yang bekerja dan situs aktifnya biasanya sangat kecil. Setelah produk terbentuk, mereka tidak lagi masuk ke situs aktif dan keluar ke media sekitarnya. Menurut model gembok dan kunci, enzim berperilaku sebagai molekul kaku. Namun, sebagian besar enzim berbentuk bulat dan berbentuk bulat fleksibel dengan bentuk yang bervariasi.

Model Penyesuaian Terinduksi (*Induced Fit Model*)

Model ini menyatakan bahwa saat substrat berikatan dengan enzim, situs aktif enzim dapat berubah bentuk untuk menyesuaikan dengan substrat. Ini meningkatkan kecocokan dan efisiensi reaksi. Pada tahun 1959, Koshland mengusulkan modifikasi terhadap hipotesis yang dikenal sebagai 'Induksi kecocokan (*Induced Fit Model*)'. Model ini menggambarkan bahwa beberapa enzim dan situs aktifnya lebih fleksibel. Untuk ini, beliau mengusulkan bahwa situs aktif dapat mengubah bentuknya ketika substrat berinteraksi dengan enzim. Asam amino yang membentuk situs aktif dibentuk menjadi bentuk yang tepat

sehingga memungkinkan enzim untuk memerankan fungsi katalitiknya dengan efisien. Analogi yang cocok untuk menggambarkan model kecocokan terinduksi adalah tangan yang mengubah bentuk sarung tangan saat individu mengenakan sarung tangan. Oleh karena itu dalam hal ini sarung tangan adalah tempat aktif enzim dan tangan adalah tempat aktif substrat. Namun, dalam beberapa kasus, molekul substrat sedikit berubah saat memasuki situs aktif sebelum berikatan.



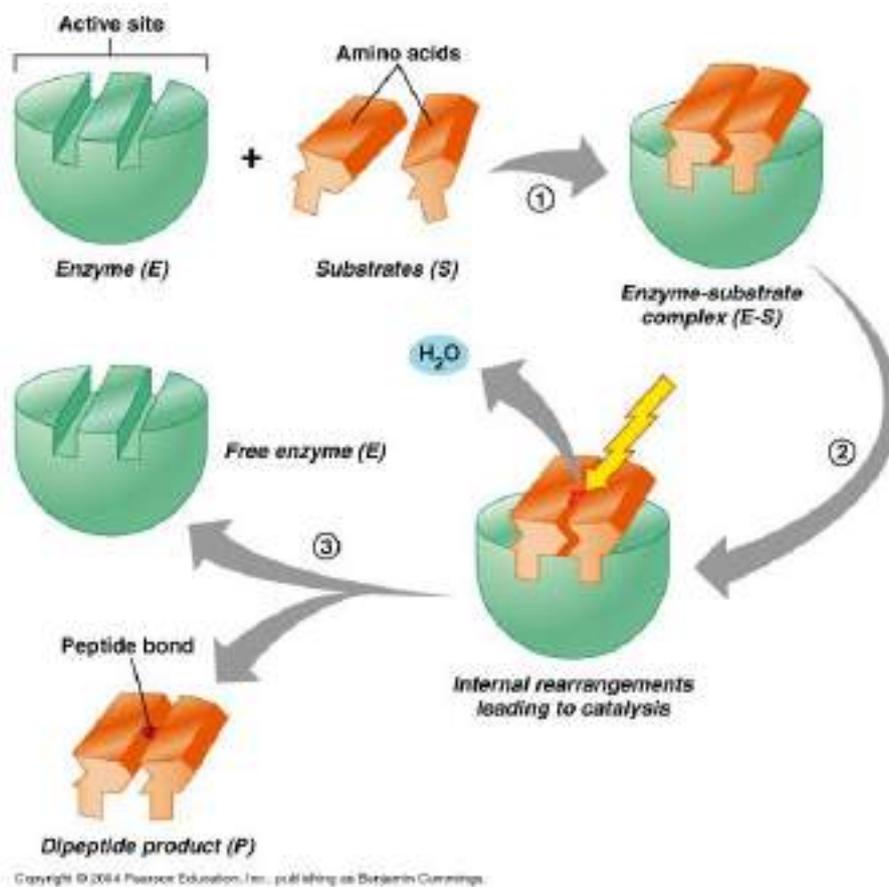
Gambar 4.2. Model Penyesuaian Terinduksi (*Induced Fit Model*), (Sumber <https://www.differencebetween.com/difference-between-induced-fit-and-lock-and-key/>)

4.2. Langkah-langkah Reaksi Enzimatis

Pengikatan Substrat (*Substrate Binding*):

Substrat, molekul yang akan diubah dalam reaksi, berikatan dengan situs aktif enzim. Situs aktif adalah area khusus

pada enzim yang memiliki struktur unik, memungkinkan substrat untuk berikatan dengan cara yang spesifik.



Gambar 4.3. Contoh reaksi enzimatik, pembentukan dipeptida dari dua asam amino

Pembentukan Kompleks Enzim-Substrat (*Enzyme-Substrate Complex*):

Saat substrat berikatan dengan enzim, akan terbentuk kompleks sementara yang disebut kompleks enzim-substrat. Pada Langkah ini substrat diatur dan diposisikan untuk reaksi kimia berikutnya.

Katalisis (*Catalysis*):

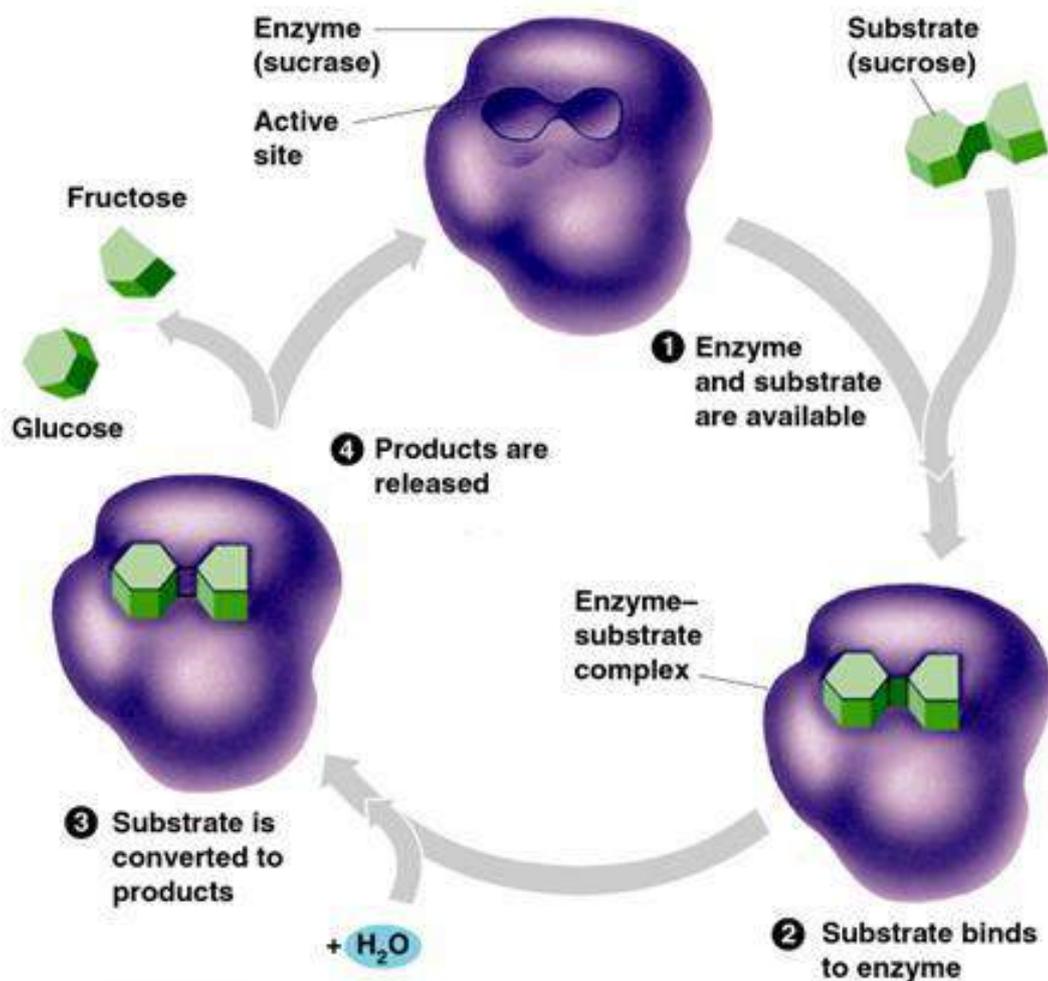
Enzim menurunkan energi aktivasi, yang merupakan energi minimum yang diperlukan untuk memulai reaksi. Hal ini memungkinkan reaksi berlangsung lebih cepat dibandingkan tanpa enzim. Dalam proses ini, substrat diubah menjadi produk.

Pembentukan Produk (*Product Formation*):

Setelah reaksi selesai, produk-produk terbentuk dan dilepaskan dari enzim.

Pelepasan Produk dan Regenerasi Enzim (*Release of Product and Enzyme Regeneration*)

Produk-produk yang terbentuk meninggalkan situs aktif, dan enzim kembali ke bentuk aslinya, siap untuk berikatan dengan molekul substrat baru.



Gambar 3.4. Contoh reaksi enzimatik, pemecahan disakarida (sukrosa) menjadi mono sakarida (fruktosa dan glukosa)

4.3. Mekanisme Katalitik

1. Katalisis Asam-Basa

Katalisis asam-basa melibatkan transfer proton (H^+) untuk menstabilkan keadaan transisi dan memfasilitasi pemecahan atau pembentukan ikatan kimia. Ini adalah salah satu mekanisme

paling umum yang digunakan oleh enzim untuk mempercepat reaksi kimia.

Katalisis Asam:

Penggunaan Proton: Enzim yang bertindak sebagai katalis asam akan menyumbangkan proton (H^+) kepada substrat. Hal ini dapat menstabilkan muatan negatif yang muncul pada keadaan transisi dan mempermudah pemecahan ikatan.

Contoh: *Pepsin*, enzim pencernaan yang memecah protein dalam perut, menggunakan asam untuk memecah ikatan peptida.

Katalisis Basa:

Penerimaan Proton: Dalam katalisis basa, enzim berfungsi sebagai akseptor proton, mengambil proton dari substrat. Hal ini akan menstabilkan keadaan transisi yang mengandung muatan positif atau meningkatkan nukleofilisitas.

Contoh: *RNAase A* menggunakan residu histidin untuk menarik proton dari substrat RNA, memicu pemecahan ikatan fosfodiester.

Contoh Enzim: *Chymotrypsin* adalah contoh enzim protease yang menggunakan katalisis asam-basa. Pada situs aktifnya, residu histidin berfungsi sebagai basa yang menarik proton dari

molekul air, memungkinkan serangan nukleofilik pada ikatan peptida dari substrat.

Katalisis Kovalen

Katalisis kovalen melibatkan pembentukan ikatan kovalen sementara antara enzim dan substrat selama reaksi. Proses ini terjadi melalui siklus pembentukan dan pemecahan ikatan, yang menurunkan energi aktivasi.

Tahapan:

Pembentukan Intermediet: Enzim membentuk kovalen intermediet dengan substrat. Biasanya melibatkan residu katalitik yang reaktif, seperti serin, sistein, atau lisin.

Pemecahan Intermediet: Kovalen intermediet kemudian dipecah dan enzim kembali ke keadaan awal dan menghasilkan produk reaksi.

Contoh Enzim: *Serin protease* seperti *trypsin* dan *chymotrypsin* membentuk intermediet acil-enzim dengan substrat melalui residu serin di situs aktif.

Katalisis Ion Logam

Ion logam sering berfungsi sebagai kofaktor enzim yang berperan penting dalam katalisis. Ion ini dapat berfungsi dengan beberapa cara:

Stabilisasi Muatan: Ion logam dapat menstabilkan muatan negatif yang muncul selama reaksi, membantu dalam pembentukan keadaan transisi.

Polarisasi Molekul Air: Ion logam dapat memfasilitasi pembentukan ion hidroksida dari air, yang kemudian dapat bertindak sebagai nukleofil.

Transfer Elektron: Ion logam berpartisipasi dalam reaksi redoks dengan memfasilitasi transfer elektron.

Contoh Enzim: *Karbonat anhidrase* menggunakan ion seng (Zn^{2+}) untuk mempolarisasi molekul air, menghasilkan ion hidroksida yang bereaksi dengan karbon dioksida untuk membentuk bikarbonat.

Katalase dan *superoksida dismutase* menggunakan ion logam seperti Fe atau Mn untuk katalisis redoks.

Efek Orientasi dan Proksimitas

Enzim mempercepat reaksi kimia dengan membawa molekul substrat dalam orientasi yang tepat dan dekat satu sama lain, yang meningkatkan kemungkinan terjadinya reaksi. Ini sering disebut sebagai efek orientasi dan proksimitas.

Mekanisme:

Orientasi Optimal: Enzim mengikat substrat dengan memaksimalkan posisi interaksi spesifik antara bagian reaktif dari substrat dan situs aktif enzim.

Peningkatan Keberhasilan Interaksi: Dengan mengatur posisi substrat secara tepat, enzim meningkatkan frekuensi dan efektivitas interaksi yang mengarah ke reaksi.

Contoh: Enzim *DNA polimerase* dan *RNA polimerase* mengatur nukleotida sehingga orientasi basa dan gula-fosfat dalam posisi yang benar untuk reaksi polimerisasi.

Mekanisme katalitik enzim menunjukkan cara enzim meningkatkan laju reaksi dengan memanfaatkan strategi berbeda, seperti transfer proton, pembentukan kovalen intermediat, penggunaan ion logam, dan efek orientasi.

Pemahaman tentang mekanisme ini memberikan wawasan tentang efisiensi dan spesifisitas enzim dalam sistem biologis.

4.4. Kinetika Enzim

Kinetika enzim adalah studi tentang faktor-faktor yang menentukan kecepatan reaksi yang dikatalisis oleh enzim. Salah satu model paling mendasar dalam kinetika enzim adalah persamaan Michaelis-Menten, yang memberikan gambaran tentang bagaimana laju reaksi enzimatik berubah dengan konsentrasi substrat.

Persamaan Michaelis-Menten

Persamaan Michaelis-Menten adalah salah satu model dasar dalam biokimia yang menggambarkan laju reaksi enzimatik, khususnya untuk reaksi yang melibatkan satu substrat yang diubah menjadi produk oleh enzim. Persamaan ini dinamai dari Leonor Michaelis dan Maud Menten yang mengembangkan model ini pada awal abad ke-20.

Reaksi enzimatik sederhana dapat digambarkan sebagai berikut:



Di mana:

- E adalah enzim.
- S adalah substrat.
- ES adalah kompleks enzim-substrat.
- P adalah produk reaksi.
- k_1 adalah konstanta laju asosiasi enzim dengan substrat.
- k_2 adalah konstanta laju disosiasi kompleks enzim-substrat menjadi produk dan enzim.

Persamaan Michaelis-Menten dirumuskan sebagai:

$$v = \frac{V_{\max} [S]}{K_m + [S]}$$

Di mana:

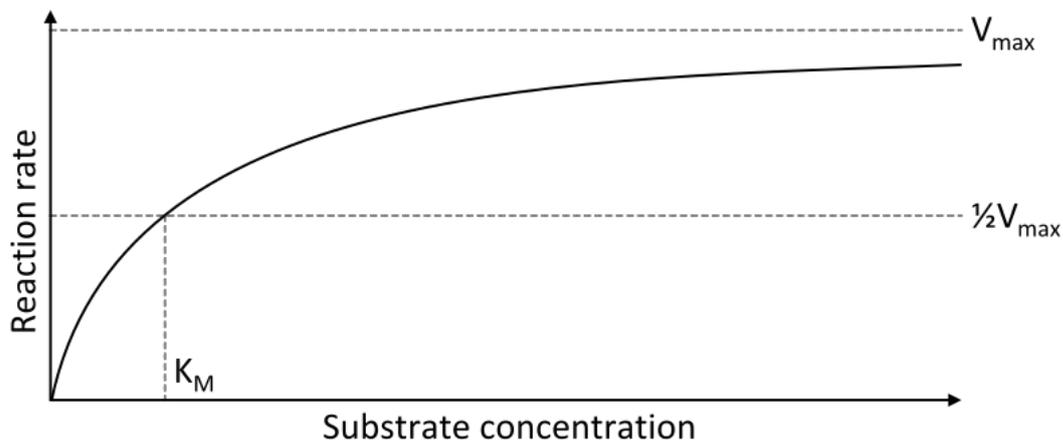
- v adalah laju awal reaksi (laju pembentukan produk).
- V_{\max} adalah laju maksimum reaksi ketika enzim jenuh dengan substrat.
- $[S]$ adalah konsentrasi substrat.

- K_m adalah konstanta Michaelis-Menten, yaitu konsentrasi substrat pada saat laju reaksi mencapai setengah dari V_{max} .

Makna Konstanta K_m

- K_m memberikan gambaran tentang afinitas enzim terhadap substrat. K_m yang rendah menunjukkan afinitas tinggi, karena enzim mampu mencapai setengah dari laju maksimumnya pada konsentrasi substrat yang rendah. Sebaliknya, K_m yang tinggi menunjukkan afinitas rendah, karena diperlukan lebih banyak substrat untuk mencapai setengah dari V_{max} .

Interpretasi Grafik



Gambar 4.3. Grafik Michaelis-Menten

Grafik Michaelis-Menten adalah grafik yang menunjukkan hubungan antara laju reaksi (v) dan konsentrasi substrat ($[S]$).

Bentuk grafik ini adalah hiperbolik:

- Pada konsentrasi substrat yang sangat rendah, laju reaksi meningkat secara linier dengan peningkatan konsentrasi substrat.
- Pada konsentrasi substrat yang tinggi, laju reaksi mendekati V_{max} dan menjadi hampir konstan, menunjukkan bahwa enzim telah jenuh dengan substrat.

Aplikasi

Persamaan Michaelis-Menten sangat penting dalam memahami dinamika reaksi enzimatik dan digunakan secara luas dalam berbagai bidang biologi dan biokimia untuk mengkarakterisasi aktivitas enzim, mengembangkan obat-obatan, dan mempelajari jalur metabolisme.

Inhibisi Enzim:

Inhibisi enzim adalah proses di mana molekul penghambat mengurangi aktivitas enzim. Ada beberapa jenis inhibisi enzim:

1. Inhibisi Kompetitif:

Inhibitor bersaing dengan substrat untuk mengikat ke situs aktif enzim. Ini meningkatkan nilai K_m tetapi tidak mempengaruhi V_{max} .

2. Inhibisi Non-kompetitif:

Inhibitor mengikat enzim di lokasi selain situs aktif, mengubah konformasi enzim, dan mengurangi aktivitasnya. Ini menurunkan V_{max} tanpa mengubah K_m .

3. Inhibisi Campuran:

Inhibitor dapat mengikat enzim baik dalam bentuk bebas atau sebagai bagian dari kompleks enzim-substrat, mempengaruhi K_m dan V_{max} .

4. Inhibisi Tidak Kompetitif:

Inhibitor hanya mengikat kompleks enzim-substrat, yang biasanya menurunkan V_{max} tetapi tidak mengubah K_m .

Analisis Data Kinetika:

Untuk mempelajari kinetika enzim, data yang diperoleh dari eksperimen sering dianalisis dengan cara memplotnya dalam bentuk grafik. Plot Lineweaver-Burk atau plot ganda balik adalah metode umum untuk menganalisis data kinetika enzim dan menentukan nilai K_m dan V_{max} .

V. OBAT YANG MENARGETKAN ENZIM

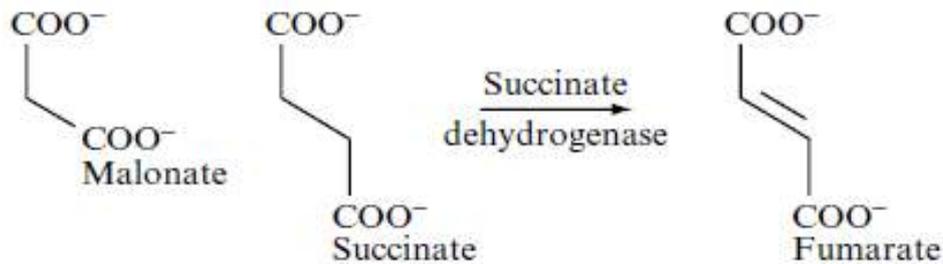
Enzim sering menjadi target dalam desain obat. Penghambatan menawarkan metode untuk mencegah atau mengatur reaksi kimia yang terjadi dalam kondisi patologis. Memilih timbal untuk target enzim memerlukan pengetahuan rinci tentang biokimia dari kondisi patologis atau penggunaannya teknik seperti komputasi dan kimia kombinatorial. Salah satu keuntungan dari enzim penargetan adalah bahwa proses enzim yang terjadi pada patogen mungkin tidak terjadi pada manusia. Ini berarti bahwa inhibitor yang aktif dalam patogen tidak boleh menghambat proses yang sama pada manusia. Penghambat enzim (I) mungkin memiliki tindakan yang reversibel atau tidak dapat diubah. Inhibitor reversibel cenderung berikatan dengan enzim (E) melalui ikatan elektrostatis, ikatan hidrogen, dan gaya van der Waals, sehingga cenderung membentuk sistem kesetimbangan dengan enzim. Beberapa inhibitor reversibel terikat oleh ikatan kovalen yang lemah, tetapi ini adalah pengecualian daripada aturannya. Inhibitor ireversibel biasanya mengikat enzim dengan ikatan kovalen yang kuat. Namun, baik

dalam inhibisi reversibel dan ireversibel, inhibitor tidak perlu mengikat situs aktif untuk mencegah kerja enzim. Dapat dibalik: $E + I \rightleftharpoons E \cdot I$ kompleks tidak dapat diubah: $E + I \rightarrow E \cdot I$ kompleks.

5.1. Penghambat reversibel

Ini adalah inhibitor yang membentuk sistem kesetimbangan dinamis dengan enzim. Efek penghambatan dari penghambat reversibel biasanya bergantung pada waktu karena penghilangan penghambat tak terikat dari sekitar tempat kerjanya oleh proses alami akan mengganggu keseimbangan ke kiri ini. Akibatnya, lebih banyak enzim tersedia, yang menyebabkan penurunan penghambatan proses yang dikatalisis oleh enzim. Akibatnya, penghambat enzim yang dapat dibalik hanya akan efektif untuk periode waktu tertentu. Sebagian besar inhibitor reversibel selanjutnya dapat diklasifikasikan sebagai *kompetitif*, *non-kompetitif* atau *tidak kompetitif*. Dalam inhibisi kompetitif, inhibitor biasanya terikat dengan proses yang dapat dibalik ke situs aktif enzim yang sama dengan substrat. Karena substrat dan inhibitor bersaing untuk situs aktif yang sama, maka secara

struktural mereka mungkin serupa (Gambar 2.1). Ini menawarkan pendekatan rasional untuk desain obat di bidang ini.



Gambar 5.1. Kesamaan struktur malonat dan suksinat menjelaskan mengapa malonat menghambat dehidrogenase suksinat

Inhibitor non-kompetitif mengikat secara reversibel ke situs alosterik pada enzim. Dalam inhibisi non-kompetitif murni, pengikatan inhibitor ke enzim tidak mempengaruhi pengikatan substrat ke enzim. Namun, situasi ini jarang terjadi, dan pengikatan inhibitor biasanya menyebabkan perubahan konformasi dalam struktur enzim, yang pada gilirannya mempengaruhi pengikatan substrat ke enzim. Ini dikenal sebagai inhibisi non kompetitif campuran. Fakta bahwa inhibitor tidak mengikat situs aktif enzim berarti bahwa struktur substrat tidak dapat digunakan sebagai dasar perancangan obat baru yang bertindak dengan cara ini untuk menghambat kerja enzim.

Inhibitor yang tidak kompetitif diyakini membentuk kompleks dengan kompleks enzim-substrat. Pembentukan kompleks ini mencegah substrat bereaksi membentuk produk normalnya.'

5.2. Penghambatan Ireversibel

Inhibitor ireversibel dapat diklasifikasikan demi kenyamanan sebagai inhibitor langsung situs aktif dan inhibitor bunuh diri atau berbasis mekanisme ireversibel. Mereka mengikat enzim dengan ikatan kovalen non-kovalen atau kuat. Inhibitor yang terikat oleh ikatan non-kovalen yang kuat akan perlahan berdisosiasi, melepaskan enzim untuk menjalankan fungsi normalnya. Namun, apa pun jenis pengikatannya, enzim akan kembali berfungsi normal setelah organisme mensintesis sejumlah molekul enzim tambahan yang cukup untuk mengatasi efek inhibitor. Inhibitor terarah situs aktif adalah senyawa yang mengikat pada atau di dekat situs aktif enzim. Inhibitor ini biasanya membentuk ikatan kovalen yang kuat dengan gugus fungsi yang ditemukan di situs aktif atau di dekat situs tersebut. Karena gugus ini biasanya nukleofil, penggabungan gugus

elektrofilik dalam struktur substrat dapat digunakan untuk mengembangkan inhibitor baru. Pendekatan ini juga dapat digunakan untuk meningkatkan kerja inhibitor yang diketahui. Sebagian besar inhibitor ireversibel aktif yang diarahkan pada situs dalam penggunaan klinis tidak dikembangkan dari substrat. Mereka diperoleh atau dikembangkan oleh rute lain dan hanya kemudian mode tindakan mereka ditemukan. Misalnya, *aspirin*, yang pertama kali digunakan secara klinis pada akhir abad ke-19 sebagai antipiretik, kini diyakini dapat menghambat prostaglandin sintase siklooksigenase secara permanen), enzim yang mengkatalisis konversi asam arakidonat menjadi PGG₂ yang bertindak sebagai sumber untuk sejumlah prostaglandin lainnya. Bukti eksperimental menunjukkan bahwa aspirin bekerja dengan asetilasi gugus hidroksi serin di situs aktif enzim, mungkin dengan mekanisme transesterifikasi. Inhibitor bunuh diri, atau dikenal sebagai Kcat atau inhibitor berbasis mekanisme ireversibel, adalah inhibitor ireversibel yang sering merupakan analog dari substrat normal enzim. Inhibitor mengikat ke situs aktif, di mana ia dimodifikasi oleh enzim untuk menghasilkan gugus reaktif,

yang bereaksi secara ireversibel untuk membentuk kompleks enzim-inhibitor yang stabil. Reaksi selanjutnya ini mungkin atau mungkin tidak melibatkan gugus fungsi di situs aktif. Ini berarti bahwa inhibitor bunuh diri cenderung spesifik dalam aksinya, karena mereka hanya dapat diaktifkan oleh enzim tertentu. Kekhususan ini berarti bahwa obat yang dirancang sebagai penghambat bunuh diri dapat menunjukkan tingkat toksisitas yang lebih rendah. Berbagai macam struktur telah ditemukan untuk bertindak sebagai sumber dari kelompok elektrofilik penghambat bunuh diri. Struktur ini hanya akan menimbulkan gugus elektrofilik jika senyawa yang mengandung struktur tersebut dapat berperan sebagai substrat untuk enzim. Mereka sering mengambil bentuk α, β senyawa karbonil tak jenuh dan imina yang dibentuk oleh kebalikan dari penambahan Michael di sisi aktif enzim.

5.3. Penghambat Keadaan Transisi

Substrat dalam reaksi yang dikatalisis oleh enzim diubah menjadi produk melalui serangkaian struktur keadaan transisi. Meskipun

struktur keadaan transisi ini bersifat sementara, mereka mengikat situs aktif enzim dan oleh karena itu harus memiliki struktur yang kompatibel dengan struktur situs aktif. Akibatnya, telah diusulkan bahwa senyawa stabil dengan struktur yang mirip dengan struktur keadaan transisi ini dapat berikatan dengan situs aktif enzim dan bertindak sebagai penghambat enzim tersebut. Senyawa itu memenuhi persyaratan ini dikenal sebagai penghambat keadaan transisi. Mereka dapat bertindak dengan cara yang dapat dibalik atau tidak dapat diubah. Struktur keadaan transisi dapat disimpulkan dengan menggunakan kimia klasik dan teori mekanistik. Struktur ini juga dapat divisualisasikan dengan menggunakan komputer. Struktur keadaan transisi resultan dan / atau gambar dapat digunakan sebagai titik awal untuk desain penghambat keadaan transisi. Sebagai contoh, pada awal 1950-an diamati bahwa beberapa tumor hati tikus tampaknya menggunakan lebih banyak urasil dalam pembentukan DNA daripada hati yang sehat. Langkah pertama dalam biosintesis pirimidin adalah kondensasi asam aspartat dengan karbamoil fosfat untuk membentuk asam aspartat N-karbamoil, reaksinya

dikatalisis oleh transkarbamoyil aspartat. Telah diusulkan bahwa keadaan transisi untuk konversi ini melibatkan hilangnya fosfat secara simultan dengan serangan gugus amino nukleofilik dari asam aspartat pada gugus karbonil dari karbamoil fosfat. Akibatnya, struktur obat antikanker eksperimental, natrium N-fosfonoasetil-L-aspartat, didasarkan pada struktur keadaan transisi ini tetapi tanpa gugus amino yang diperlukan untuk tahap selanjutnya dalam sintesis, yang merupakan konversi asam aspartat N-karbamoil menjadi asam dihidroorotik. Ditemukan bahwa PALA mengikat 103 kali lebih erat ke enzim daripada substrat normal, dan efektif melawan beberapa kanker pada tikus. Obat yang menargetkan reseptor Pengikatan obat ke reseptor dapat menghambat kerja reseptor atau menstimulasi reseptor untuk memberikan respon fisiologis yang merupakan karakteristik dari kerja obat. Obat yang berikatan dengan reseptor dan memberikan respon yang mirip dengan ligan endogen dikenal sebagai agonis, sedangkan obat yang berikatan dengan reseptor tetapi tidak menyebabkan respon disebut antagonis. Virus, bakteri, dan racun juga dapat mengikat ke situs

reseptor jaringan tertentu. Hal ini dapat menyebabkan terjadinya efek farmakologis yang tidak diinginkan.

5.4. Agonis

Respon karena agonis meningkat dengan meningkatnya konsentrasi agonis sampai respon tersebut mencapai maksimum. Pada titik ini, peningkatan lebih lanjut dalam konsentrasi agonis tidak berpengaruh lebih jauh pada respon. Agonis sering memiliki struktur yang mirip dengan ligan endogen. Akibatnya, titik awal normal untuk desain agonis baru biasanya adalah struktur ligan endogen atau farmakofornya. Informasi ini biasanya diperoleh dari studi tentang pengikatan ligan endogen ke reseptor menggunakan kristalografi sinar-X, resonansi magnetik nuklir (NMR) dan teknik pemodelan molekul terkomputerisasi. Akan tetapi, ditekankan bahwa banyak agonis memiliki struktur yang tidak langsung mirip dengan ligan endogennya. Pendekatan umum untuk merancang obat baru yang bekerja pada reseptor adalah dengan mensintesis dan menyelidiki aktivitas serangkaian senyawa dengan struktur yang mirip dengan senyawa yang

diketahui mengikat reseptor, ligan endogen, atau farmakofor ligan endogen. Pendekatan ini adalah contoh penggunaan SAR. Hal ini didasarkan pada asumsi bahwa agonis baru lebih mungkin efektif jika strukturnya mengandung gugus pengikatan yang sama dan memiliki kemiripan dengan ligan endogen. Kelompok pengikat bukan satu-satunya pertimbangan saat merancang obat untuk bekerja pada reseptor; obat juga harus memiliki ukuran dan bentuk yang benar untuk mengikat dan mengaktifkan reseptor. Sekali lagi, pendekatan awal adalah menggunakan struktur ligan endogen atau senyawa aktif lainnya sebagai model. Jika data yang cukup tersedia untuk membangun model komputer dari reseptor, prosedur docking dapat digunakan untuk memeriksa apakah kabel atau analognya kemungkinan besar dapat mengikat reseptor itu. Informasi mengenai bentuk terbaik untuk agonis baru juga dapat diperoleh dari studi tentang konformasi dan konfigurasi sejumlah analog aktif dari ligan endogen.

5.5. Antagonis

Antagonis adalah ligan yang menghambat kerja agonis. Mereka diklasifikasikan sebagai kompetitif atau non-kompetitif. Antagonis kompetitif berikatan dengan reseptor yang sama dengan agonis tetapi tidak menimbulkan respons. Ketika konsentrasi antagonis kompetitif meningkat, respon akibat agonis menurun. Namun, peningkatan konsentrasi agonis akan membalikkan penurunan ini. Dipercaya bahwa antagonis non-kompetitif mengikat secara ireversibel oleh ikatan yang kuat, seperti ikatan kovalen, ke situs alosterik pada reseptor. Ini mengubah konformasi situs reseptor, yang mencegah pengikatan agonis ke reseptor. Selain itu, peningkatan konsentrasi agonis tidak mengembalikan respons reseptor. Titik awal yang ideal untuk desain antagonis baru adalah struktur reseptor. Namun, seringkali sulit untuk mengidentifikasi reseptor dan juga mendapatkan informasi struktural dan stereokimia yang diperlukan. Akibatnya, meskipun ini bukan titik awal yang ideal, banyak perkembangan dimulai dengan struktur dan stereokimia ligan endogen atau agonis dan antagonis lain yang diketahui

untuk reseptor. Karena antagonis mengerahkan afinitas yang lebih kuat untuk reseptor daripada agonis alaminya, yaitu gugus pengikat obat baru yang dipilih sering kali merupakan kelompok yang dapat membentuk ikatan yang lebih kuat dengan reseptor. Selanjutnya, untuk mengikat reseptor, konformasi dan konfigurasi antagonis baru harus melengkapi struktur reseptor. Jika data yang cukup tersedia, teknik docking model molekuler dapat menghasilkan wawasan yang berharga tentang aspek pengikatan antagonis potensial ke reseptor.

5.6. Agonis Parsial

Agonis parsial adalah senyawa yang bertindak sebagai agonis dan antagonis. Mereka diyakini bertindak sebagai antagonis dengan mencegah ligan endogen mengikat reseptor tetapi pada saat yang sama mengaktifkan reseptor dengan lemah.

5.7. Obat yang Menargetkan Asam Nukleat

Obat yang menargetkan DNA dan RNA bisa menghambat sintesis DNA dan RNA atau bekerja pada molekul asam nukleat yang ada. Mereka yang menghambat sintesis asam nukleat

biasanya bertindak sebagai antimetabolit dan penghambat enzim. Mereka yang bekerja pada molekul asam nukleat yang ada mungkin untuk kemudahan diklasifikasikan secara luas sebagai agen interkalasi, agen alkilasi dan agen pemecah rantai. Dalam kedua kasus tersebut, hasil akhirnya adalah pencegahan atau perlambatan pertumbuhan dan pembelahan sel. Konsekuensinya, penemuan obat baru yang menargetkan DNA dan RNA yang sudah ada merupakan pendekatan utama untuk pengembangan obat baru untuk pengobatan kanker dan infeksi bakteri dan lainnya akibat mikroorganisme.

5.8. Antimetabolit

Antimetabolit adalah senyawa yang memblokir jalur metabolisme normal yang beroperasi di dalam sel. Mereka bertindak baik dengan mengganti senyawa endogen di jalur dengan senyawa yang dimasukkan ke dalam sistem baik menghasilkan produk yang tidak lagi dapat memainkan bagian lebih lanjut dalam jalur atau menghambat enzim dalam jalur metabolisme di dalam sel. Kedua jenis intervensi tersebut menghambat jalur metabolisme

yang ditargetkan ke tingkat yang diharapkan memiliki pengaruh yang signifikan terhadap kesehatan pasien. Sifat aksi antimetabolit berarti bahwa titik awal yang rasional untuk perancangan obat baru adalah struktur metabolit normal yang digunakan oleh sel. Akibatnya, studi SAR berdasarkan metabolit endogen yang didukung oleh sintesis kombinatorial dan pemodelan molekuler menawarkan rute logis ke senyawa timbal baru dan pada akhirnya obat baru. Antimetabolit yang digunakan untuk mencegah pembentukan DNA dapat diklasifikasikan sebagai antifolat, antimetabolit purin, dan antimetabolit pirimidin. Antifolat dipercaya dapat menghambat dihidrofolat reduktase. Enzim ini bertanggung jawab untuk mengkatalisis konversi asam dihidrofolat (DHF atau FH₂) menjadi asam tetrahidrofolat (THF atau FH₄), yang terjadi pada biosintesis purin dan pirimidin. Selain itu, DHF juga menjadi katalisator terjadinya konversi asam folat menjadi DHF.

Antimetabolit purin adalah senyawa eksogen, seperti 6-merkaptopurin dan 6-tioguanin, dengan struktur yang didasarkan pada inti purin. Mereka menghambat sintesis DNA dan dalam

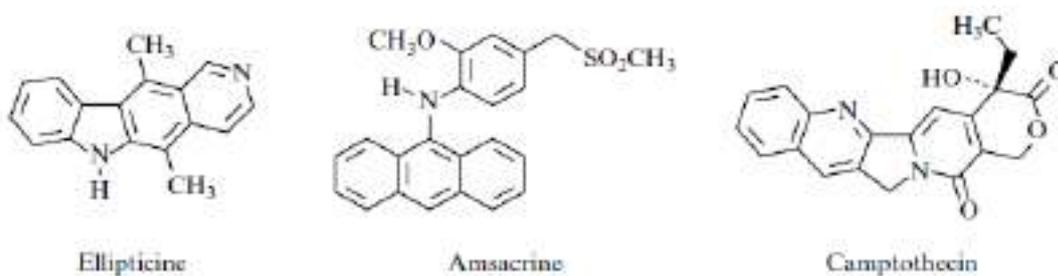
beberapa kasus RNA dengan sejumlah mekanisme berbeda. Antimetabolit pirimidin memiliki struktur yang sangat mirip dengan basa pirimidin endogen. Mereka biasanya bertindak dengan menghambat satu atau lebih dari enzim yang dibutuhkan untuk sintesis DNA. Misalnya, fluorourasil dimetabolisme dengan jalur metabolisme yang sama seperti urasil menjadi 5-fluoro-2'-deoxyuridyline monophosphate (FdUMP). FdUMP menghambat enzim timidilat sintetase, yang bertanggung jawab untuk transfer gugus metil dari N⁵, N¹⁰-metilen-THF ke atom C5 deoxyuridylate (dUMP). FdUMP mengikat ke enzim tetapi adanya ikatan C5-F yang tidak reaktif di FdUMP menghalangi metilasi FdUMP dan sebagai hasil pembentukan deoksitimidilat monofosfat (dTMP) dan penggabungan selanjutnya ke dalam DNA. Fluor dipilih untuk menggantikan hidrogen pada posisi C5 karena memiliki ukuran yang mirip dengan hidrogen (jari-jari atom: F, 0,13 nm, H, 0,12 nm). Diperkirakan bahwa kesamaan ukuran ini akan memberikan obat yang akan menyebabkan sedikit gangguan sterik pada jalur biosintetik. Dengan kata lain, FdUMP akan memiliki ukuran dan bentuk yang tepat untuk mengikat sisi aktif enzim yang sama

dengan dUMP. Analog yang mengandung atom halogen yang lebih besar tidak memiliki aktivitas yang berarti karena terlalu besar untuk mengikat secara efektif ke situs penggerak enzim.

5.9. Penghambat Enzim

Penghambat enzim dapat menghambat enzim yang secara langsung bertanggung jawab untuk pembentukan asam nukleat. Misalnya, topoisomerase, sekelompok enzim yang bertanggung jawab atas supercoiling, pembelahan dan penggabungan kembali DNA, dihambat oleh sejumlah senyawa. Penghambatan ini dipercaya dapat mencegah transkripsi DNA, yang pada akhirnya menyebabkan kematian sel, yang menjelaskan penggunaan obat tersebut untuk mengobati kanker. Berbagai macam senyawa juga menghambat sejumlah sistem enzim yang terlibat dalam biosintesis purin dan pirimidin pada bakteri. Misalnya, bakteriostatika sulfonamida menghambat sintetase dihidropteroat, yang mencegah pembentukan asam folat pada manusia dan bakteri. Namun, meskipun mamalia dan bakteri mensintesis asam folatnya dari PABA, mamalia juga dapat

memperolehnya dari makanannya. Sebaliknya, trimetoprim secara khusus menghambat DBD bakteri, yang mencegah konversi asam folat menjadi DBD dan DFH menjadi THF. Trimetoprim berikatan dengan DBD bakteri tetapi tidak dengan DBD manusia karena perbedaan struktur enzim ini karena perbedaan spesies. Pengamatan ini mengarah pada perkembangan kotrimoksazol, campuran satu bagian trimetoprim dan lima bagian sulfametoksazol, untuk mengobati infeksi bakteri.



Gambar 5.2. Contoh penghambat topoisomerase.

Ellipticine bekerja dengan interkalasi dan penghambatan enzim topoisomerase II. Ini aktif melawan karsinoma nasofaring. Amsacrine digunakan untuk mengobati karsinoma ovarium, limfoma, dan leukemia mielogen. Camptothecin adalah agen antitumor

VI. PERAN ENZIM DALAM METABOLISME

Metabolisme adalah serangkaian reaksi kimia yang terjadi di dalam sel hidup yang memungkinkan organisme untuk mempertahankan kehidupannya. Proses metabolisme dapat dibagi menjadi dua jenis utama: anabolisme, yang melibatkan pembentukan molekul kompleks dari molekul yang lebih sederhana, dan katabolisme, yang melibatkan pemecahan molekul kompleks menjadi komponen yang lebih sederhana. Enzim memainkan peran penting dalam kedua proses ini, bertindak sebagai katalis biologis yang mempercepat reaksi kimia tanpa ikut bereaksi secara langsung.

6.1. Fungsi Dasar Enzim

Enzim memiliki kemampuan untuk mempercepat reaksi kimia dengan menurunkan energi aktivasi yang diperlukan, memungkinkan reaksi terjadi dengan lebih cepat dan efisien. Setiap enzim sangat spesifik, biasanya hanya bekerja pada satu jenis reaksi tertentu, yang ditentukan oleh situs aktifnya—bagian

dari enzim yang berinteraksi dengan substrat. Substrat adalah molekul yang diubah oleh enzim menjadi produk dalam reaksi kimia. Spesifisitas enzim ini sering diilustrasikan dengan model "kunci dan gembok," di mana hanya substrat yang memiliki bentuk yang tepat yang dapat berinteraksi dengan situs aktif enzim.

6.2. Peran Enzim dalam Jalur Metabolik

Enzim beroperasi dalam jalur metabolik yang terorganisir, di mana produk dari satu reaksi berfungsi sebagai substrat untuk reaksi berikutnya. Misalnya, dalam proses glikolisis—sebuah contoh jalur katabolik—glukosa dipecah menjadi piruvat dengan bantuan serangkaian enzim. Di sisi lain, dalam proses anabolik seperti sintesis protein, enzim mengkatalisis penyatuan asam amino menjadi protein yang kompleks.

Enzim tidak hanya terlibat dalam pembuatan dan pemecahan molekul, tetapi juga berperan penting dalam penyimpanan dan pelepasan energi, reproduksi, respirasi, dan

proses vital lainnya. Dalam proses ini, enzim memastikan bahwa reaksi terjadi secara efisien dan sesuai kebutuhan sel.

6.3. Memfasilitasi Reaksi Kimia

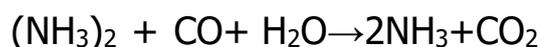
Enzim mempercepat reaksi kimia dengan menurunkan energi aktivasi, memungkinkan reaksi terjadi lebih cepat dan efisien pada suhu tubuh.

Contoh: Enzim karbonat anhidrase mempercepat konversi CO₂ dan H₂O menjadi asam karbonat, reaksi yang penting dalam pengangkutan CO₂ dalam darah.



Enzim menunjukkan spesifisitas yang tinggi untuk substrat tertentu, memastikan bahwa hanya reaksi yang diinginkan yang terjadi, dan mengurangi kemungkinan pembentukan produk samping.

Contoh: Urease mengkatalisis hidrolisis urea menjadi amonia dan karbon dioksida dengan spesifisitas tinggi.



6.4. Pengaturan Jalur Metabolisme

Enzim bertindak sebagai titik kontrol untuk mengatur laju dan arah jalur metabolik, sering kali melalui mekanisme umpan balik atau modifikasi alosterik.

Contoh: Phosphofruktokinase-1 (PFK-1) adalah enzim pengatur utama dalam glikolisis. Aktivitasnya diatur oleh ATP (sebagai inhibitor alosterik) dan AMP (sebagai aktivator), menyesuaikan laju glikolisis sesuai kebutuhan energi sel.

Produksi dan Penyimpanan Energi

Enzim berperan dalam konversi energi kimia dari nutrisi menjadi ATP, yang digunakan sebagai sumber energi oleh sel.

Contoh: ATP sintase adalah enzim kompleks yang menghasilkan ATP dari ADP dan fosfat anorganik, memanfaatkan gradien proton yang dihasilkan selama respirasi seluler di mitokondria.

Sintesis Molekul Esensial

Dalam anabolisme, enzim membantu dalam sintesis molekul kompleks dari prekursor yang lebih sederhana.

Contoh: *Fatty acid synthase* adalah kompleks enzim yang mengkatalisis sintesis asam lemak dari asetil-CoA dan malonil-CoA, penting dalam produksi lipid untuk membran sel.

6.5. Detoksifikasi dan Pengolahan Limbah

Enzim juga terlibat dalam detoksifikasi zat berbahaya dan pengolahan limbah metabolik.

Contoh: Cytochrome P450 adalah keluarga enzim yang mengkatalisis oksidasi berbagai substrat, termasuk obat dan racun, untuk meningkatkan kelarutan air dan ekskresi.

6.6. Contoh Jalur Metabolisme dengan Peran Enzim

Glikolisis

Glikolisis adalah jalur metabolik yang mengubah glukosa menjadi piruvat, menghasilkan ATP dan NADH sebagai sumber energi.

Berikut adalah beberapa enzim kunci dalam glikolisis:

1. Hexokinase/Glukokinase:

- Reaksi: Fosforilasi glukosa menjadi glukosa-6-fosfat.

- Signifikansi: Mengunci glukosa dalam sel dan memulai jalur glikolisis.

2. Phosphofruktokinase-1 (PFK-1):

- Reaksi: Mengubah fruktosa-6-fosfat menjadi fruktosa-1,6-bisfosfat.

- Signifikansi: Langkah pengatur utama dalam glikolisis.

3. Pyruvate Kinase:

- Reaksi: Mengubah fosfoenolpiruvat menjadi piruvat, menghasilkan ATP.

- Signifikansi: Langkah akhir dalam glikolisis yang menghasilkan ATP.

6.7. Asam Sitrat

Siklus asam sitrat (Krebs) adalah jalur metabolik sentral dalam respirasi sel yang memproduksi energi melalui oksidasi asetil-CoA.

1. Citrate Synthase:

Reaksi : Mengkondensasi asetil-CoA dan oksaloasetat menjadi sitrat.

- Signifikansi: Langkah awal yang memasukkan karbon baru ke dalam siklus.

2. Isocitrate Dehydrogenase:

Reaksi: Mengoksidasi isositrat menjadi α -ketoglutarat, menghasilkan NADH. Signifikansi: Langkah pengatur yang terlibat dalam produksi NADH.

α -Ketoglutarate Dehydrogenase:

Reaksi: Mengubah α -ketoglutarat menjadi suksinil-CoA, menghasilkan NADH. Signifikansi: Langkah kunci lainnya yang menghasilkan NADH untuk rantai transpor elektron.

Enzim adalah katalis biokimia yang sangat spesifik dan efisien, memainkan peran esensial dalam semua aspek metabolisme. Mereka tidak hanya mempercepat reaksi kimia tetapi juga memastikan bahwa reaksi berlangsung dalam kondisi yang tepat dan dalam urutan yang benar untuk mempertahankan kehidupan. Aktivitas enzim diatur dengan ketat untuk memenuhi kebutuhan energi sel dan memastikan keseimbangan metabolik.

VII. APLIKASI ENZIM DALAM BIDANG KESEHATAN DAN KEDOKTERAN

Enzim memiliki peran penting dalam bidang kesehatan dan kedokteran, di mana mereka digunakan untuk diagnosis, pengobatan, dan penelitian. Berikut ini adalah penjelasan tentang aplikasi enzim dalam bidang kesehatan dan kedokteran, lengkap dengan contoh dan rincian.

7.1. Diagnostik Medis

Enzim digunakan dalam tes diagnostik untuk mendeteksi dan mengukur biomolekul tertentu dalam sampel biologis, seperti darah dan urin.

Contoh:

Tes Glukosa Darah

Enzim yang Digunakan: Glukosa oksidase

Prinsip: Glukosa oksidase mengkatalisis oksidasi glukosa menjadi asam glukonat dan hidrogen peroksida. Hidrogen peroksida yang

dihasilkan kemudian diukur menggunakan peroksidase yang mengubahnya menjadi produk berwarna.

- Aplikasi: Digunakan untuk memonitor kadar glukosa darah pada pasien diabetes.

Tes Fungsi Hati

Enzim yang Digunakan: Alanine aminotransferase (ALT) dan aspartate aminotransferase (AST)

Prinsip: Pengukuran aktivitas ALT dan AST dalam serum darah untuk menilai kerusakan atau peradangan hati.

-Aplikasi : Diagnostik penyakit hati, seperti hepatitis dan sirosis.

7.2. Terapi Enzim

Terapi enzim melibatkan penggunaan enzim untuk mengobati penyakit, terutama penyakit genetik yang disebabkan oleh kekurangan enzim tertentu.

Contoh:

Terapi Enzim Pengganti (ERT)

Penyakit: Penyakit Gaucher, penyakit Pompe, dan penyakit Fabry.

Prinsip: Pasien diberikan enzim rekombinan untuk menggantikan enzim yang hilang atau tidak berfungsi dalam tubuh.

Contoh: Imiglucerase untuk penyakit Gaucher menggantikan enzim glukoserebrosidase yang hilang.

7.3. Enzim sebagai Obat

Penyakit: Kanker

Prinsip: Enzim seperti L-asparaginase digunakan untuk mengobati leukemia limfoblastik akut dengan menguras asparagin dari sirkulasi, yang penting untuk pertumbuhan sel leukemia.

- Contoh: L-asparaginase adalah bagian dari rejimen kemoterapi untuk leukemia limfoblastik akut.

7.4. Aplikasi dalam Penelitian dan Teknologi Biomedis

Enzim digunakan dalam berbagai aplikasi penelitian dan bioteknologi, termasuk manipulasi DNA, protein, dan metabolit.

Contoh:

Teknik Reaksi Berantai Polimerase (PCR)

Enzim yang Digunakan: Taq polimerase

Prinsip: Taq polimerase digunakan untuk mengamplifikasi segmen DNA tertentu dalam sampel, memungkinkan analisis genetik dan diagnosis infeksi.

- Aplikasi: Deteksi penyakit genetik, penentuan identitas forensik, dan deteksi patogen.

Pemotongan dan Modifikasi DNA

Enzim yang Digunakan: Restriksi endonuklease, ligase DNA

Prinsip: Restriksi endonuklease memotong DNA pada situs spesifik, dan ligase menghubungkan fragmen DNA, memungkinkan kloning gen dan rekayasa genetika.

Aplikasi: Pengembangan terapi gen, produksi protein rekombinan, dan penelitian genomik.

6.5. Aplikasi dalam Pengobatan Penyakit Metabolik

Enzim digunakan untuk memodifikasi atau memperbaiki jalur metabolik yang terganggu.

Contoh:

Penggunaan Enzim untuk Menurunkan Kolesterol

Enzim yang Digunakan: HMG-CoA reduktase

Prinsip: Statin adalah inhibitor HMG-CoA reduktase yang mengurangi sintesis kolesterol di hati.

- Aplikasi: Pengobatan hiperkolesterolemia dan pencegahan penyakit kardiovaskular.

6.6. Penggunaan Enzim dalam Pengobatan Gangguan Pencernaan

Enzim yang Digunakan: Laktase

Prinsip: Suplemen laktase membantu individu dengan intoleransi laktosa mencerna produk susu.

Aplikasi: Pengelolaan gejala intoleransi laktosa, seperti kembung dan diare.

Enzim memiliki aplikasi yang luas dalam bidang kesehatan dan kedokteran, mulai dari diagnostik dan terapi hingga penelitian dan pengobatan penyakit metabolik. Penggunaan enzim memungkinkan deteksi dini penyakit, pengembangan pengobatan yang lebih efektif, dan pemahaman yang lebih baik tentang mekanisme penyakit.

VIII. APLIKASI ENZIM DALAM INDUSTRI

Enzim telah digunakan secara luas dalam berbagai industri karena kemampuan mereka untuk mempercepat reaksi kimia secara spesifik dan efisien.

8.1. Industri Pangan dan Minuman

Enzim digunakan dalam produksi makanan dan minuman untuk meningkatkan kualitas produk, mempercepat proses produksi, dan meningkatkan efisiensi.

Contoh:

Produksi Roti

Enzim yang Digunakan: Amilase, protease, lipase

Prinsip: menguraikan pati menjadi gula sederhana yang meningkatkan fermentasi oleh ragi, menghasilkan roti yang lebih lembut dan bertekstur baik. Protease menguraikan protein gluten, meningkatkan elastisitas adonan dan memberikan tekstur yang lebih baik.

Lipase membantu meningkatkan aroma dan umur simpan roti.-

Aplikasi: Meningkatkan volume, tekstur, dan rasa roti.

Produksi Jus Buah

Enzim yang Digunakan: Pektinase

Prinsip: Pektinase menguraikan pektin dalam dinding sel tanaman, meningkatkan ekstraksi jus, dan mengurangi viskositas.

Aplikasi: Memperbaiki kejernihan jus dan meningkatkan hasil produksi.

8.2. Industri Tekstil

Enzim digunakan dalam proses perawatan tekstil untuk meningkatkan efisiensi dan mengurangi dampak lingkungan.

Contoh: Proses Pemutihan

Enzim yang Digunakan: Amilase, selulase

Prinsip: Amilase menghilangkan pati dari kain yang digunakan sebagai ukuran selama tenunan, membuatnya lebih bersih dan halus.

Selulase digunakan untuk pemolesan kain, meningkatkan kejernihan warna, dan mengurangi pilling (penumpukan serat).

Aplikasi: Peningkatan kualitas kain dan pengurangan penggunaan bahan kimia keras.

8.3. Industri Kertas dan Pulp

Enzim digunakan untuk meningkatkan kualitas kertas dan mengurangi penggunaan bahan kimia dalam proses pembuatan pulp.

Contoh: Proses Pemutihan Pulp

Enzim yang Digunakan: Xilanase

Prinsip: Xilanase membantu menguraikan hemiselulosa, memudahkan penghilangan lignin, dan meningkatkan efisiensi pemutihan.

Aplikasi: Mengurangi kebutuhan akan bahan kimia pemutih, seperti klorin, sehingga mengurangi dampak lingkungan.

8.4. Industri Detergen

Enzim ditambahkan ke detergen untuk meningkatkan kemampuan pembersihan dan menghilangkan noda.

Contoh: Detergen Cucian

Enzim yang Digunakan: Protease, amilase, lipase, selulase

Prinsip: Protease menguraikan protein dalam noda (seperti darah dan makanan).

Amilase menguraikan pati dalam noda makanan.

Lipase menguraikan lemak dan minyak.

Selulase membantu memelihara serat kain dan meningkatkan kejernihan warna.

Aplikasi: Meningkatkan efektivitas pembersihan pada suhu rendah dan mengurangi kebutuhan bahan kimia keras.

8.5. Industri Farmasi

Enzim digunakan dalam produksi obat-obatan dan bahan aktif farmasi.

Contoh: Produksi Penicillin

Enzim yang Digunakan: Penicillin acylase

Prinsip: Penicillin acylase digunakan untuk memodifikasi penicillin menjadi derivatif semisintetik seperti amoxicillin dan ampicillin.

Aplikasi: Memproduksi antibiotik yang lebih efektif dengan spektrum aktivitas yang lebih luas.

8. 6. Industri Energi

Enzim digunakan dalam produksi biofuel sebagai alternatif sumber energi yang lebih bersih.

Contoh:

Produksi Bioetanol

Enzim yang Digunakan: Selulase, amilase

Prinsip:

Selulase menguraikan selulosa dari biomassa menjadi gula sederhana yang dapat difermentasi.

Amilase menguraikan pati menjadi gula sederhana untuk fermentasi menjadi etanol.

Aplikasi: Menghasilkan bioetanol dari bahan baku terbarukan seperti tanaman pangan dan limbah pertanian.

Enzim telah menjadi alat penting dalam berbagai industri karena kemampuan mereka untuk meningkatkan efisiensi proses, mengurangi penggunaan bahan kimia berbahaya, dan meningkatkan kualitas produk akhir. Aplikasi enzim dalam industri terus berkembang seiring dengan kemajuan teknologi dan pemahaman yang lebih baik tentang biokatalisis.

REFERENSI

- Aehle, W., 2007. *Enzymes in Industry: Production and Applications*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Alberts, B., 2002. *Molecular Biology of the Cell*. Garland Science.
- Bajpai, P., 1999. Application of enzymes in the pulp and paper industry. *Biotechnology Progress*, 15(2), pp.147-157.
- Berg, J.M., Tymoczko, J.L. & Gatto Jr., G.J., 2015. *Biochemistry*. W.H. Freeman and Company.
- Bertini, I., Gray, H.B., Lippard, S.J. & Valentine, J.S. (Eds.), 1994. *Bioinorganic Chemistry*. University Science Books.
- Buchholz, K., Kasche, V. & Bornscheuer, U.T., 2012. *Biocatalysts and Enzyme Technology*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Cornish-Bowden, A., 2013. The origins of enzyme kinetics. *FEBS Letters*, 587(17), pp.2725-2730.
- De Steur, H., Gellynck, X., Feng, S., Rutsaert, P. & Verbeke, W., 2012. Determinants of willingness-to-pay for nano-packaging of food. *Food Quality and Preference*, 24(1), pp.82-91.
- Desnick, R.J. & Schuchman, E.H., 2012. Enzyme replacement and enhancement therapies: lessons from lysosomal disorders. *Nature Reviews Genetics*, 13(9), pp.709-720.
- European Commission, 2004. *Nanotechnology: Innovation for Tomorrow's World*. [online] Available at: <<http://www.nanowerk.com/nanotechnology/reports/reportpdf/report1.pdf>> [Accessed 6 September 2024].
- Fersht, A., 1999. *Structure and Mechanism in Protein Science: A Guide to Enzyme Catalysis and Protein Folding*. W.H. Freeman and Company.
- Garrett, R.H. & Grisham, C.M., 2013. *Biochemistry*. Cengage Learning.
- Holm, R.H., Kennepohl, P. & Solomon, E.I., 1996. Structural and functional aspects of metal sites in biology. *Chemical Reviews*, 96(7), pp.2239-2314.

- Iqbal, H.M.N. & Asgher, M., 2013. Textile bio-processing: enzyme applications. *Life Science Journal*, 10(9s), pp.751-754.
- Kashyap, D.R., Vohra, P.K., Chopra, S. & Tewari, R., 2001. Applications of pectinases in the commercial sector. *Process Biochemistry*, 36(8), pp.803-814.
- Kirby, A.J., 1980. Effective molarities for intramolecular reactions. *Advances in Physical Organic Chemistry*, 17, pp.183-278.
- Kirk, O., Borchert, T.V. & Fuglsang, C.C., 2002. Industrial enzyme applications. *Current Opinion in Biotechnology*, 13(4), pp.345-351.
- Mullis, K. & Faloona, F., 1987. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. *Methods in Enzymology*, 155, pp.335-350.
- Nelson, D.L. & Cox, M.M., 2008. *Lehninger Principles of Biochemistry*. W.H. Freeman.
- Page, M.I. & Jencks, W.P., 1971. Entropic contributions to rate accelerations in enzymic and intramolecular reactions and the chelate effect. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 68(8), pp.1678-1683.
- Pieters, R. & Hunger, S.P., 2012. The classification and treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *The Lancet*, 379(9817), pp.1486-1498.
- Pratt, D.S. & Kaplan, M.M., 2000. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *New England Journal of Medicine*, 342(17), pp.1266-1271.
- Ratner, M. & Ratner, D. (Eds.), 2003. *Nanotechnology*. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall.
- Roberts, R.J. & Halford, S.E., 1993. Type II restriction endonucleases. *Nucleic Acids Research*, 21(8), pp.1819-1820.
- Scrutton, M.C. & Utter, M.F., 1965. The regulation of enzymatic activity. *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*, 27, pp.1-47.

Sharma, A. & Singh, S., 2013. Enzyme biotechnology in India: a perspective. *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics*, 50, pp.160-169.

Shewale, J.G. & Sudhakaran, V.K., 1997. Penicillin acylase: enzyme production and its application in the manufacture of 6-APA. *Process Biochemistry*, 32(3), pp.201-211.

Silverman, D.N. & Lindskog, S., 1988. The catalytic mechanism of carbonic anhydrase: implications of a rate-limiting protolysis of water. *Accounts of Chemical Research*, 21(1), pp.30-36.

Swagerty, D.L., Walling, A.D. & Klein, R.M., 2002. Lactose intolerance. *American Family Physician*, 65(9), pp.1845-1850.

Tobert, J.A., 2003. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2(7), pp.517-526.

Turner, A.P.F., 2013. Biosensors: sense and sensibility. *Chemical Society Reviews*, 42(8), pp.3184-3196.

Voet, D. & Voet, J.G., 2011. *Biochemistry*. Wiley.

Britannica, 2024. Protein: Inhibition of enzymes. Britannica. [online] Available at: <<https://www.britannica.com/science/protein/Inhibition-of-enzymes>> [Accessed 6 September 2024].

Infinitabiotech, 2024. Role of enzymes in metabolism. Infinitabiotech. [online] Available at: <<https://infinitabiotech.com/blog/role-of-enzymes-in-metabolism/>> [Accessed 6 September 2024].

Tentang Penulis

Dr. Juniarti, S.Si., M.Si lahir di Pariaman 25 Juni 1975, menyelesaikan pendidikan S1 dan S2 dalam Bidang Kimia di FMIPA Universitas Andalas pada tahun 1999 dan 2001. Menyelesaikan pendidikan S3 di Program Doktor Ilmu Biomedik Universitas Indonesia pada tahun 2014. Sejak tahun 2002 aktif mengajar di Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran dan Magister Sains Biomedis Universitas YARSI sampai sekarang. Aktif menulis karya ilmiah yang dipublikasikan di seminar nasional, internasional dan beberapa jurnal nasional. Sejak tahun 2014 menjabat sebagai Kepala Pusat Studi Herbal Universitas YARSI sampai sekarang dan aktif melakukan penelitian di bidang herbal.