

ENZIMOLOGI



PENULIS :

**Ahmad Purnawarman Faisal, Asti Vebriyanti Asjur, Tika Afriani,
Fahmy Rinanda Saputri, Fitra Fauziah, Syaifullah Saputro,
Nur Maulida Safitri, Selvia Wiliantari, Muhammad Yusuf,
Muhammad Akmal A Sukara, Eri Marwati**

ENZIMOLOGI

**Ahmad Purnawarman Faisal
Asti Vebriyanti Asjur
Tika Afriani
Fahmy Rinanda Saputri
Fitra Fauziah
Syaifullah Saputro
Nur Maulida Safitri
Selvia Wiliantari
Muhammad Yusuf
Muhammad Akmal A Sukara
Eri Marwati**



GETPRESS INDONESIA

ENZIMOLOGI

Penulis :

Ahmad Purnawarman Faisal
Tika Afriani
Asti Vebriyanti Asjur
Fahmy Rinanda Saputri
Fitra Fauziah
Syaifullah Saputro
Nur Maulida Safitri
Selvia Wiliantari
Muhammad Yusuf
Muhammad Akmal A Sukara
Eri Marwati

ISBN : 978-623-198-549-1

Editor : Dr. Oktavianis, M.Biomed.

Dr. Neila Sulung, N.S., S.Pd., M.Kes.

Penyunting: Mila Sari, M.Si.

Desain Sampul dan Tata Letak : Tri Putri Wahyuni, S.Pd.

Penerbit : GETPRESS INDONESIA

Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

Redaksi :

Jl. Palarik RT 01 RW 06 Kelurahan Air Pacah
Kecamatan Koto Tangah Padang Sumatera Barat

website: www.getpress.co.id
email: adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, 1 Agustus 2023

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk
dan dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan puji syukur kehadirat Allah SWT, atas limpahan rahmat dan hidayahNya, maka Penulisan Buku dengan judul Enzimologi dapat diselesaikan dengan baik atas kerjasama tim penulis. Buku ini menjabarkan tentang topik-topik diantaranya: enzim dalam kehidupan, sel sebagai reaktor, enzim sebagai katalis, kinetika reaksi enzim, penggolongan dan tata nama enzim, suhu dan pH terhadap enzim, inhibitor enzim dan kinetiknya, konsentrasi enzim dan substrat, enzim pencernaan, enzim dan kesehatan, aplikasi enzim di era kemajuan industri di abad-21.

Buku ini masih banyak kekurangan dalam penyusunannya. Oleh karena itu, kami sangat mengharapkan kritik dan saran demi perbaikan dan kesempurnaan buku ini selanjutnya. Kami mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu dalam proses penyelesaian Buku ini. Semoga Buku ini dapat menjadi sumber referensi dan literatur yang mudah dipahami.

Padang, 1 Agustus 2023

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI.....	ii
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR TABEL.....	vii
BAB 1 ENZIM DALAM KEHIDUPAN	1
1.1 Pendahuluan.....	1
1.2 Peran enzim.....	1
1.2.1 Pengembangan enzim.....	2
1.2.2 Fungsi Enzim	3
1.2.3 Mekanisme Enzim	3
1.2.4 Faktor yang mempengaruhi aktivitas Enzim	5
DAFTAR PUSTAKA.....	7
BAB 2 SEL SEBAGAI REAKTOR	9
2.1 Pendahuluan.....	9
2.2 Sel Sebagai Reaktor.....	10
2.3 Struktur Utama Sel.....	11
2.3.1 Sel Prokariot	14
2.3.2 Sel Eukariot	19
DAFTAR PUSTAKA.....	22
BAB 3 ENZIM SEBAGAI KATALIS	23
3.1 Pendahuluan.....	23
3.2 Sifat Enzim	25
3.3 Klasifikasi Enzim	26
3.4 Pembentukan kompleks enzim-substrat (ES)	27
3.5 Faktor-faktor yang mempengaruhi aktivitas enzim	28
DAFTAR PUSTAKA.....	34
BAB 4 KINETIKA REAKSI ENZIM.....	35
4.1 Pendahuluan.....	35
4.2 Prinsip Katalis.....	37
4.2.1 Katalis Asam.....	39
4.2.2 Enzim Katalis	41
4.2.3 Aplikasi Enzim	46
4.3 Persamaan Kinetika Reaksi Enzim.....	47
4.3.1 Kinetika Enzim Michaelis-Menten	47
4.3.2 Signifikansi K_M dan V_{max}	51

4.4 Sistem Multisubstrat	53
4.5 Inhibitor Kerja Enzim	54
4.6 Interaksi Alosterik.....	57
4.7 Efek pH dalam Kinetika Reaksi Enzim	60
4.8 Efek Suhu dalam Kinetika Reaksi Enzim	61
DAFTAR PUSTAKA.....	63
BAB 5 PENGGOLONGAN DAN TATA NAMA ENZIM	65
5.1 Pendahuluan.....	65
5.2 Penggolongan Enzim.....	65
5.2.1 Kelas Oksidoreduktase.....	68
5.2.2 Kelas Transferase	70
5.2.3 Kelas Hidrolase.....	72
5.2.4 Kelas Liase	73
5.2.5 Kelas Isomerase.....	75
5.2.6 Kelas Ligase.....	76
5.3 Tata Nama Enzim.....	78
DAFTAR PUSTAKA.....	80
BAB 6 SUHU DAN PH TERHADAP ENZIM	81
6.1 Pendahuluan.....	81
6.2 Pengaruh Suhu	82
6.2 Pengaruh pH	86
DAFTAR PUSTAKA.....	92
BAB 7 INHIBITOR ENZIM DAN KINETIKANYA.....	93
7.1 Inhibitor Enzim.....	93
7.2 Inhibitor Enzim Reversibel	94
7.3 Inhibitor Kompetitif	95
7.4 Inhibitor Non-kompetitif.....	97
7.5 Inhibitor <i>Uncompetitive</i>	99
7.6 Inhibitor Enzim Ireversibel.....	101
7.7 Inhibitor Alosterik.....	103
7.8 Fosforilasi.....	106
DAFTAR PUSTAKA.....	109
BAB 8 KONSENTRASI ENZIM DAN SUBSTRAT	111
8.1 Pendahuluan.....	111
8.2 Kerja Enzim	112
8.2.1 Prinsip Kerja Enzim.....	113
8.2.2 Konsentrasi Enzim	116

8.2.3 Konsentrasi Substrat.....	117
DAFTAR PUSTAKA.....	123
BAB 9 ENZIM PENCERNAAN.....	125
9.1 Pendahuluan.....	125
9.2 Metabolisme Pencernaan.....	126
9.2.1 Pencernaan di Mulut.....	126
9.2.2 Pencernaan Karbohidrat.....	127
9.2.3 Pencernaan Lambung.....	127
9.2.4 Pencernaan Protein.....	128
9.2.5 Pencernaan Di Dalam Lumen Usus Halus.....	129
9.2.6 Pencernaan Enzimatis di Dinding Usus Halus.....	131
9.3 Hasil Akhir Pencernaan.....	134
DAFTAR PUSTAKA.....	137
BAB 10 ENZIM DAN KESEHATAN.....	139
10.1 Pendahuluan.....	139
10.2 Obesitas.....	140
10.3 Diabetes.....	145
10.3.1 Produksi dan Pelepasan Insulin—Koneksi Kalsium ATPase dengan Sel Beta Pankreatik.....	146
10.3.2 Gula Darah Tinggi—Berita Buruk Untuk Kalsium ATPase.....	149
10.3.3 Penyakit Yang Terkait Diabetes dan Kalsium ATPase.....	151
DAFTAR PUSTAKA.....	156
BAB 11 APLIKASI ENZIM DI ERA KEMAJUAN INDUSTRI DI ABAD-21.....	159
11.1 Pendahuluan.....	159
11.2 Aplikasi Enzim Dalam Industri.....	163
11.2.1 Produksi Enzim di Industri.....	163
11.2.2 Contoh Terkait Aplikasi Enzim dalam Katalisis Industri.....	165
11.3 Produksi Enzim Mikroba.....	169
11.3.1 Enzim Mikroba.....	169
DAFTAR PUSTAKA.....	173
BIODATA PENULIS	

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1 Enzim	2
Gambar 1.2 Model Enzim	4
Gambar 2.1 Struktur sel Prokariot.....	12
Gambar 2.2. Struktur sel Eukariot	13
Gambar 2.3 Bentuk dasar Prokariot.....	15
Gambar 2.4. Eschericia coli	17
Gambar 3.1. Katalisator menurunkan batas energi aktivasi reaksi kimia	25
Gambar 3.1. Model Lock and Key	27
Gambar 3.2. Model ketepatan induksi.....	28
Gambar 3.3. Pengaruh kadar enzim terhadap laju reaksi	29
Gambar 3.3. Pengaruh kadar substrat terhadap laju reaksi	29
Gambar 3.4. Hubungan antara aktivitas enzim dengan pH	33
Gambar 4.1 Perbandingan profil energi dengan dan tanpa adanya katalis	38
Gambar 4.2 Enzim menurunkan energi aktivasi dengan membentuk kompleks enzim-substrat yang memungkinkan produk reaksi enzim dibentuk dan dilepaskan.	42
Gambar 4.3 Enzim mempercepat reaksi kimia dengan menurunkan energi aktivasinya, energi yang harus disediakan agar molekul dapat bereaksi satu sama lain.....	43
Gambar 4.4 Apoenzim dan kofaktor bergabung membentuk haloenzim. Jika kofaktor adalah molekul organik, itu disebut koenzim	44
Gambar 4.5 Enzim mengkatalisis reaksi dua substrat dan membentuk satu produk.....	47
Gambar 4.6 Grafik yang menunjukkan batasan untuk analisis substrat dan enzim dalam metode analisis kinetika kimia katalis enzim.....	50
Gambar 4.7 Inhibisi kompetitif pada enzim	56
Gambar 6.1 Hubungan suhu dan kecepatan reaksi	84
Gambar 6.2 Hubungan antara Aktivitas enzim dan pH	88
Gambar 7.1. Kurva kinetik inhibitor ezim reversibel	95
Gambar 7.2. Persamaan dan plot Dixon inhibitor Kompetitif	96
Gambar 7.3. Persamaan dan plot Dixon inhibitor non kompetitif.....	93
Gambar 7.4. Persamaan dan plot Dixon inhibitor uncompetitive	99
Gambar 7.5. Inhibitor Alosterik.....	104

Gambar 7.6. Fosforilasi dan defosforilasi	107
Gambar 8.1 Enzim bekerja mempercepat reaksi dengan menurunkan energi aktivitas	114
Gambar 8.2 Model gembok dan kunci	114
Gambar 8.3 Model terinduksi.....	115
Gambar 8.4 Peran ko-faktor dalam reaksi enzimatis	115
Gambar 8.5 Ketergantungan kecepatan aksi pada konsentrasi enzim...	116
Gambar 8.6 Efek konsentrasi substrat terhadap aktivitas enzim	118
Gambar 8.7 Kurva Michaelis-Menten, plot antara kecepatan reaksi (v) terhadap konsentrasi substrat (s).....	120
Gambar 8.8 Efek konsentrasi substrat pada aktivitas enzim allosterik	122
Gambar 11.1. Tantangan dan Solusi Manufaktur Biokatalitik.....	162
Gambar 11.2. Contoh diagram alir tahapan yang terlibat dalam pemrosesan tekstil katun tenun dalam pengaturan komersial.....	167

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Komponen Penyusun Sebuah Sel E.coli.....	18
Tabel 3.1. Penggolongan enzim menurut proses yang dikatalisisnya	26
Tabel 4.1 Parameter Kinetik Enzim.....	52
Tabel 5.1 Penggolongan Enzim	66
Tabel 7.1. Karakteristik Inhibitor Reversibel.....	100
Tabel 7.2. Perbedaan antara inhibitor reversibel dan ireversibel.....	102
Tabel 9.1 Enzim pencernaan	130
Tabel 9.2 Enzim–Enzim Brush Border.....	132
Tabel 9.3 Hasil akhir pencernaan.....	134
Tabel 11.1 Aplikasi Industri Katalisis Enzim	164
Tabel 11.2. Enzim Aktif yang tersedia secara Komersial digunakan dalam Deterjen.....	168
Tabel 11.3 Contoh Aplikasi Industri Katalis Mikroba	170

BAB 1

ENZIM DALAM KEHIDUPAN

Oleh Ahmad Purnawarman Faisal

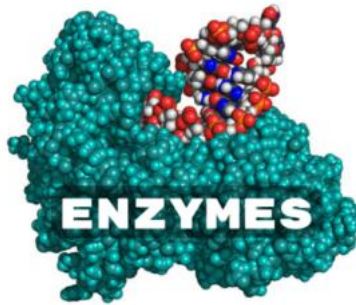
1.1 Pendahuluan

Kehidupan yang panjang dan sehat bersumber dari satu kata: Enzim. Enzim merupakan katalis protein aktif secara biologis. Apapun makhluk hidup, baik itu hewan maupun tumbuhan, selalu ada enzim.

Enzim berperan dalam seluruh aktivitas dalam petahanan kehidupan, seperti penguraian, transportasi, sintesis, dan ketersediaan energi. Semua kegiatan tersebut tidak akan terlaksana tanpa enzim. Enzim makanan dapat digunakan untuk melengkapi produksi alami tubuh dari enzim ini. Enzim datang dalam berbagai macam, dan masing-masing memiliki tujuan yang berbeda.

1.2 Peran enzim

Konservasi enzim sangat penting untuk menjaga kesehatan yang baik. Teori dalam Hiromi Shinya (2018) mengistilahkan enzim "pangkal" dalam menyebut katalis enzim yang mengembang berbagai aktivitas dalam tubuh manusia. Berperan ajaib dalam membantu tubuh memulihkan diri dengan cara yang signifikan.



Gambar 1.1 Enzim

(Sumber : Bornscheuer, U. T., Buchholz, K., Kasche, V. (2012)

Gagasan enzim pangkal ini diamati bahwa ketika tubuh tengah membutuhkan suplai, secara khusus tubuh mengkonsumsi enzim tertentu dalam jumlah besar, tetapi pada saat bersamaan bagian lain tubuh cenderung kekurangan enzim Bornscheuer, U. T., Buchholz, K., Kasche, V. (2012).

Enzim awal diubah menjadi enzim spesifik saat dibutuhkan, dan dikonsumsi di area yang membutuhkannya; jumlah enzim telah ditentukan ada ribuan enzim unik. Ketika kegunaan enzim telah dimanfaatkan sepenuhnya, hidup tubuh pun akan berakhir Bornscheuer, U. T., Buchholz, K., Kasche, V. (2012).

1.2.1 Pengembangan enzim

Penelitian tentang enzim terus mengalami pengembangan, hal ini dibuktikan adanya banyaknya bukti klinis yang tersedia dalam mendukung teori enzim dalam memperkuat karakteristik dalam kesehatan dan gaya hidup (Illanes, A. (2008).

Gaya hidup sehat yang disarankan sering terkait dengan ilmu kedokteran modern, tubuh dianggap sebagai mesin yang memiliki banyak bagian dan merupakan unit kesatuan yang saling berhubungan (Illanes, A. (2008).

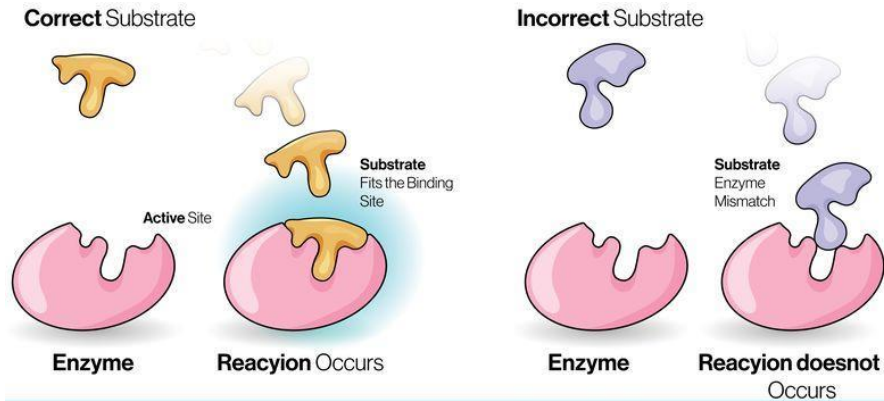
1.2.2 Fungsi Enzim

Sebagai katalis, enzim mempercepat reaksi kimia yang penting bagi kehidupan. Enzim mengikat molekul dan mengubahnya untuk mempercepat reaksi kimia dalam tubuh manusia. Selain perannya dalam respirasi dan pencernaan, enzim juga membantu menjaga fungsi otot dan neuron yang sehat, dan banyak fungsi lainnya (Illanes, A. (2008).

1.2.3 Mekanisme Enzim

Ketika metabolisme sel harus bergeser, pertama-tama ia harus memecah molekul kompleks tertentu dan kemudian mengatasi penghalang energi ini. Energi aktivasi yang disediakan oleh panas cukup untuk mencapai hal ini, tetapi kenaikan suhu selanjutnya akan berakibat fatal bagi sel.

Penggunaan katalis untuk mengurangi energi aktivasi adalah pilihan lain. Enzim melakukan fungsi ini di dalam tubuh. Mereka bergabung dengan substrat untuk menciptakan kompleks - "keadaan transisi" - yang memfasilitasi reaksi lebih lanjut dengan pengurangan pengeluaran energi.



Gambar 1.2 Model Enzim
(Sumber : Illanes, A. (2008).

Dekomposisi cepat dari intermediat yang tidak stabil menjadi produk reaksi membuat enzim utuh tersedia untuk mengkatalisis reaksi lain.

Situs aktif adalah satu-satunya area enzim yang berinteraksi dengan media. Situs aktif adalah ceruk atau kantong dalam struktur tiga dimensi protein (Anonymous, (1970). Spesifisitas suatu enzim ditentukan oleh struktur tiga dimensinya, serta karakteristik kimia dan listrik situs aktif, seperti yang ditentukan oleh asam amino dan kofaktor di sana.

Lokasi ekspresi gen dalam sel memiliki konsekuensi untuk sintesis dan aktivitas enzim, sel tertentu tidak membuat enzim tertentu, dan enzim lain hanya dibuat saat dibutuhkan (Anonymous, (2008).

Kadang-kadang enzim hanya ada dalam struktur subseluler tertentu, sementara di lain waktu enzim hanya ditemukan di nukleus, di membran sel, atau di lokasi khusus lainnya di dalam sel. Hormon, sekresi saraf, dan substansi lain yang mengubah interior seluler juga berperan dalam mengatur tempo sintesis protein dan aktivitas enzim.

1.2.4 Faktor yang mempengaruhi aktivitas Enzim

Enzim adalah katalis yang sangat efisien, tetapi hanya diperlukan dalam jumlah kecil karena dapat digunakan kembali berulang kali. Hanya dalam satu detik, molekul enzim yang khas dapat mempercepat penguraian ribuan molekul substrat. Laju reaksi enzimatik dimaksimalkan pada keterlibatan penuh substrat, yang terjadi pada konsentrasi substrat tertinggi.

Ketika tingkat konversi situs aktif substrat menjadi produk mencapai maksimum, enzim dikatakan jenuh. Ada banyak metode untuk menekan aktivitas enzim. Inhibitor kompetitif adalah zat yang mengikat situs aktif enzim dan menghambat substrat untuk menempel di sana (Anonymous, (1970). Sebagai contoh, penisilin adalah penghambat kompetitif yang mengganggu enzim yang digunakan banyak bakteri untuk membangun dinding selnya. Ketika inhibitor menempel pada enzim di luar situs aktif, enzim dihambat dengan cara non kompetitif. Inhibisi nonkompetitif terjadi ketika inhibitor mengikat enzim dengan cara yang mencegah akses ke situs aktif.

Situs aktif enzim dianggap hancur ketika inhibitor mengikatnya, membuat enzim tidak dapat berinteraksi dengan substratnya. Penghambatan non-kompetitif dikenal sebagai penghambatan alosterik, dan lokasi di mana inhibitor berikatan

dengan enzim disebut situs alosterik. Produk akhir jalur metabolisme dapat menghambat enzim inisiasi melalui mekanisme alosterik. Salah satu contoh umpan balik negatif adalah penghambatan enzim oleh produk sampingan rute.

Aktivitas enzim dapat distimulasi atau dihambat melalui regulasi alosterik. Dengan mengikat ke situs alosterik, molekul aktivator dapat menyebabkan reaksi terjadi di situs aktif, beradaptasi dengan substrat yang biasanya tidak melakukannya (Anonymous, (2008).

Aktivator umum termasuk hormon dan produk limbah dari reaksi enzimatik sebelumnya. Ini dimungkinkan oleh stimulasi dan penghambatan alosterik, yang memberi sinyal ke sel ketika mereka perlu menciptakan energi dan bahan dan ketika mereka memiliki cukup.

DAFTAR PUSTAKA

- Bornscheuer, U. T., Buchholz, K., Kasche, V. (2012). Biocatalysts and Enzyme Technology. Jerman: Wiley.
- Illanes, A. (2008). Enzyme Biocatalysis: Principles and Applications. Belanda: Springer Netherlands.
- The Enzymes. (1970). Britania Raya: Academic Press.
- The Miracle of Enzyme. (2008). Indonesia: Qanita.
- The Miracle of Enzyme: Self-healing Program. (2019). Indonesia: mizan millennial creativa.
- Methods in Enzymology: Preparation and assay of enzymes. (1965). Amerika Serikat: Academic Press.

BAB 2

SEL SEBAGAI REAKTOR

Oleh Asti Vebriyanti Asjur

2.1 Pendahuluan

Di awal dekade 1990-an, diketahui bahwa sel-sel manusia dapat dikultivasi secara *in vitro* (Leland & Ginocchio, 2007). Untuk tujuan penelitian dan diagnosis, sel dari jaringan atau organ tertentu dapat digunakan. Ini terutama berlaku untuk infeksi virus (Hudu et al., 2016). Jika pertimbangan etis dan prosedur klinis memungkinkan, sel dapat diperoleh dari jaringan normal, seperti kulit (Philippeos et al., 2012). Sel juga bisa didapatkan dari jaringan yang tidak sehat (misalnya, sel kanker hati) yang diambil selama pembedahan sebagai bagian dari pengobatan untuk pasien (Philippeos et al., 2012).

Kehidupan terdiri dari sel. Apa komponen seluler? Sekitar 80% sel terdiri dari air. Dari berat yang tersisa, ada sekitar 10% lipid, 15% karbohidrat, 50% protein, 15% asam nukleat. Bentuk dan ukuran sel sangat berbeda. Mereka dapat dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan apakah membran penutup materi genetik genom sel ada atau tidak. Kelompok pertama adalah **sel eukaryotes** (bahasa Yunani: *eu* artinya baik atau benar, *karyon* artinya inti) memiliki organel pusat yang merupakan membran tertutup yang mengelilingi DNA ; dan **prokariot** (bahasa Yunani: *pro* artinya sebelum) yang kekurangan struktur ini. Organisme

prokariot memiliki dua bagian, yaitu. *Eubacteria* dan *Archaea*. Berbeda dengan sel prokariotik dan eukariotik, virus tidak dianggap sebagai organisme hidup. Virus adalah "kelompok molekul" yang sederhana, tidak seperti sel (Azhar, 2016).

2.2 Sel Sebagai Reaktor

Karena reaksi kimia terjadi di dalam sel, sel disebut sebagai reaktor. Ini adalah keuntungan sel dibandingkan dengan reaktor buatan manusia karena reaksi kimia akan berlangsung secara otomatis tanpa operator. (Madigan et al., 2009).

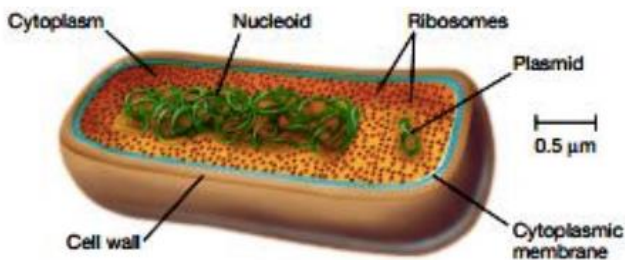
Sel memiliki kemampuan untuk melakukan sejumlah reaksi kimia yang dikenal sebagai "reaksi metabolisme", di mana senyawa kimia kompleks berubah menjadi senyawa kimia sederhana atau sebaliknya berubah menjadi senyawa kimia kompleks. Selain itu, sel memiliki kemampuan untuk melakukan aktivitas mekanik seperti memasukkan materi zat dari luar ke dalam sel, bergerak dari satu tempat ke tempat lain seperti sel sperma, menyekresi zat seperti kelenjar minyak, dan melakukan aktivitas fisik lainnya.

Organisme yang hidup hari ini diturunkan dari satu sel punca yang ada jutaan tahun yang lalu. Sel induk ini berubah secara bertahap dan perlahan untuk dapat beradaptasi dengan lingkungannya, untuk melanjutkan hidupnya. Perubahan struktural dan fungsional ini memunculkan dua kelompok utama yang sekarang kita sebut sel prokariotik dan eukariotik. Dua kelompok sel yang berbeda dalam ukuran dan struktur internal atau organel yang dikandungnya (Madigan et al., 2009).

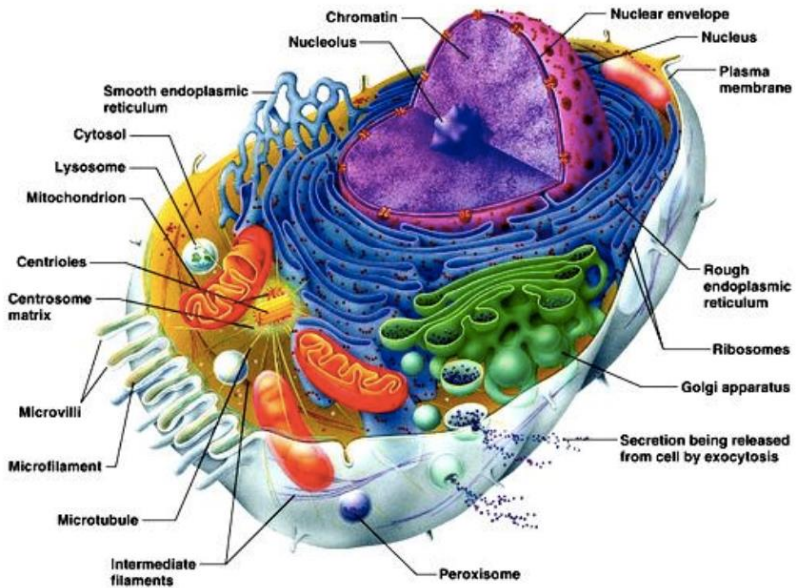
2.3 Struktur Utama Sel

Komponen dasar serupa ditemukan di semua sel. Semua sel memiliki membran yang dapat dilalui yang disebut **membran sitoplasma**. Lapisan ini mengisolasi kandungan sel dari lingkungan luar sel. Kandungan sel atau materi sel disebut sitoplasma. Karena sitoplasma mengandung bahan yang terlarut dan tersebar, itu tidak seragam, atau larut. Bagian cairan dari sitoplasma disebut sebagai **sitosol** (*cytosol*). **Sitoplasma** (*cytoplasm*) adalah lapisan tipis yang terdiri dari fosfolipid, protein, dan karbohidrat. Lapisan ini bertindak sebagai penghalang selektif yang mengatur pergerakan zat-zat ke dalam dan keluar sel. Selain itu, sitoplasma juga mengandung berbagai organel, seperti mitokondria, retikulum endoplasma, dan badan Golgi, yang berperan dalam proses metabolisme dan sintesis molekul. Dengan demikian, sitoplasma merupakan bagian yang sangat penting dalam sel, karena tempat terjadinya berbagai reaksi kimia yang mendukung kehidupan sel **dinding sel** yang kuat. Dinding sel relatif memiliki kekuatan yang lebih besar daripada membran sitoplasma dan dapat dilewati. Sebagian besar mikroorganisme dan sel tumbuhan memiliki dinding sel, tetapi tidak sel binatang. Kompleks supermolekul terbentuk oleh kombinasi berbagai makromolekul. Banyak jenis kompleks supermolekul dapat ditemukan dalam organel sel. **Organel sel** tidak terlarut dalam sel. Komponen sel ada yang memiliki selaput (berlapis selaput) dan ada yang tidak memiliki selaput. Komponen sel berlapis selaput, contohnya mitokondria dan kloroplas, sementara ribosom adalah bagian sel yang tidak memiliki selaput (Azhar, 2016).

Jika dibandingkan dengan struktur sel eukariot, struktur internal sel prokariot sangat sederhana (Gambar 2.2). Dibandingkan dengan sel eukariotik, sel prokariotik sangat sederhana, dan sel eukariotik lebih besar dan lebih kompleks. DNA sel prokariotik ditutupi oleh membran inti, sedangkan sel prokariotik tidak. Organel sel membran tertutup yang hanya ditemukan pada sel eukariotik adalah mitokondria dan kloroplas, yang berfungsi sebagai tempat respirasi sel dan fotosintesis (Azhar, 2016).



Gambar 2.1 Struktur sel Prokariot (Madigan et al., 2012)



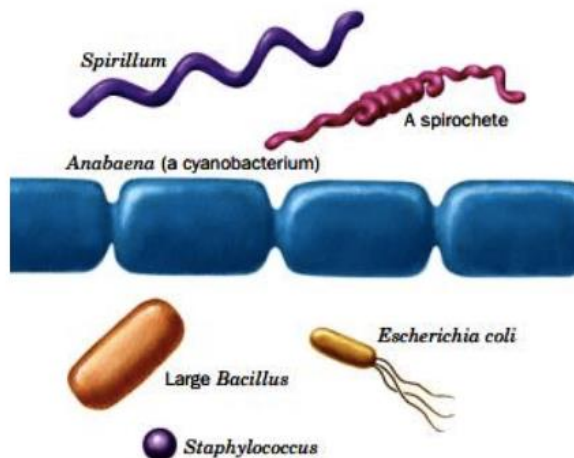
Gambar 2.2. Struktur sel Eukariot (Madigan et al., 2012)

Baik eukariota dan prokariota memiliki ribosom, yang merupakan organel seluler tanpa membran. Situs splicing RNA adalah fitur mendasar dari eukariota. RNA disintesis di luar sel dalam, kemudian diuji di luar sel dalam. Selama prokariota, mRNA ditranskripsi dari DNA ke RNA sementara mRNA diterjemahkan. Kemiripan mencolok lainnya adalah bahwa setiap sel prokariotik memiliki molekul DNA kecil yang dinamakan **DNA plasmid**. Plasmid ditemukan dalam sel eukariot yang paling sederhana, seperti sel *Saccharomyces cerevisiae*. DNA genom memiliki ukuran yang lebih besar daripada DNA plasmid. Oleh karena itu, jika dibandingkan dengan sel eukariot, struktur internal sel prokariot sangat sederhana. (Azhar, 2016).

2.3.1 Sel Prokariot

Prokariot adalah organisme bersel tunggal. Pencipta mikroskop Antonie van Leeuwenhoek pertama kali melihat prokariot pada tahun 1683. Ukuran prokariota biasanya berkisar antara 1-10 μ m. Prokariota adalah organisme yang paling umum dan dapat ditemukan di mana pun di Bumi. Ini disebabkan oleh kemampuan prokariota untuk beradaptasi dengan metabolisme yang tinggi dalam berbagai lingkungan. Beberapa jenis prokariota berkembang di lingkungan dengan kondisi ekstrim seperti keasaman yang sangat tinggi, kebasaaan yang sangat tinggi, dan suhu yang tinggi. Sel prokariota memiliki tiga bentuk dasar, adalah berbentuk bulat (*kokus*), contoh batang (***bacilli***) dan seperti spiral melingkar (***spirilla***). Tiga bentuk dasar sel prokariotik ditunjukkan pada Gambar 9. Baik spirulina maupun spirochetes adalah spiral yang melingkar. Sementara Staphylococcus berbentuk bola, Anabaena, E.coli, dan Bacillus berbentuk batang. Membran plasma setebal sekitar 70 Å menutupi sel prokariotik, meskipun memiliki berbagai bentuk. Yang paling banyak dipelajari dari semua prokariota adalah Bakteri E. Coli. Theodor Escherich menemukan dan mempelajari E. Coli secara genetik dan biokimia lebih dari seratus tahun yang lalu. Selama lima puluh tahun, organisme ini telah digunakan sebagai model sistem biologis untuk mengumpulkan data. Banyak reaksi biokimia yang dijelaskan dalam buku ini pertama kali terlihat pada E. coli. Sel E. Coli memiliki diameter 0,5 μ m dan panjang 1,5 μ m. Dinamakan jaringan protein ***flagella*** berotasi untuk menggerakkan sel. **Pili** Versi yang lebih pendek membuat hubungan seksual lebih mudah dan dapat membantu sel bakteri E. coli menempel pada permukaan sel bakteri E. coli lainnya. Ruang **periplasmik**

merupakan tempat penampungan air yang dipisahkan oleh membran luar dan membran sitoplasma. Meskipun *E. coli* adalah jenis bakteri yang agak unik, ada beberapa bakteri yang tidak sama dengan *E. coli*. Kebanyakan keragaman bakteri terjadi pada tingkat molekuler. Proteobacteria, cyanobacteria, bakteri gram positif, cren-archaeota, dan euryarchaeota adalah beberapa kelompok prokariota. Dengan demikian, prokariota terbagi menjadi dua bagian, seperti ***Bacteria*** dan ***Archaea***. (Azhar, 2016).

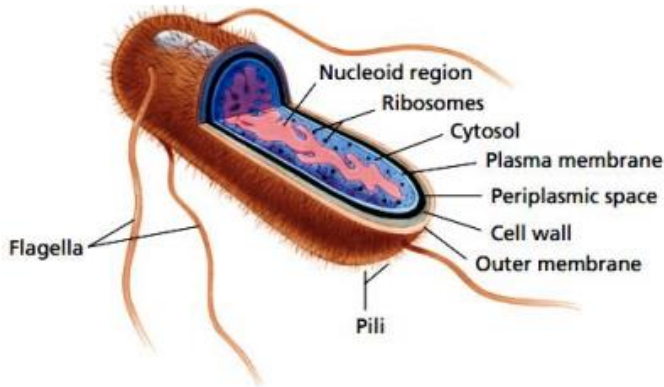


Gambar 2.3 Bentuk dasar Prokariot (Voet & Voet, 2011)

Prokariota ditemukan di hampir semua lingkungan di planet ini, mulai dari endapan belerang panas hingga dasar laut. DNA genom prokariotik tidak terbungkus dalam lapisan tipis tetapi dalam cairan sitoplasma yang dikenal sebagai ***nucleoid region*** ‘daerah inti’. Genom sebagian besar jenis bakteri memiliki sekitar 1000 gen, Meskipun demikian, bakteri

melakukan sebagian besar reaksi biokimia penting yang dilakukan oleh semua sel, termasuk sel kita sendiri.

Ratusan genom bakteri telah diurutkan untuk nukleotidanya. Urutan ini diunggah ke basis data GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Bank Gen adalah basis data yang tersedia untuk umum yang diterbitkan sekitar tahun 1982. Pada tahun 2014, Menurut Benson et al. (2014), urutan basa nukleotida lebih dari 280.000 spesies ditemukan di Bank Gen Database. Ketersediaan data ini, kami dapat menemukan beberapa enzim yang sangat penting untuk kehidupan. Sebagian besar bakteri (seperti *E. coli*) tidak dapat hidup bersama-sama, tetapi beberapa spesies tertentu, seperti myxobacteria, menunjukkan "tingkah laku sosial" sederhana, yaitu pembentukan kelompok sel yang besar.. Salah satu bakteri prokariota yang paling banyak dipelajari adalah *E.coli*. Pada sitoplasma *E.coli* terdapat sekitar 15.000 **ribosom**. Di dalam setiap sel *E. coli* mengandung sekitar 70 cairan berbeda, sekitar 3000 subunit berbeda dengan 500 monomer dan zat antara, 20 lipid berbeda, 5 polisakarida berbeda, 20 ion anorganik berbeda, dan 1 molekul DNA. (Tabel 1.1).



Gambar 2.4. *Escherichia coli* (Moran et al., 2012)

Ada tiga jenis struktur dinding sel yang berbeda yang ditemukan dalam sel prokariot, sehingga disebut ***mycoplasma***, **bakteri gram-positif** dan **bakteri gram-negatif**. *Mycoplasma* merupakan kelompok bakteri tanpa dinding sel, seperti *Mycoplasma pneumoniae*, memiliki struktur membran yang berbeda yang membuatnya lebih tahan terhadap antibiotik tersebut. Oleh karena itu, pengobatan infeksi bakteri yang bertujuan untuk mencegah pembentukan dinding sel bakteri tidak dapat mempengaruhi mycoplasma. ***Mycoplasma* adalah sel bakteri yang paling kecil** berdiameter sekitar $0,1\ \mu\text{m}$. *Mycoplasma* mampu bertahan hidup tanpa udara. *Mycoplasma* memiliki dinding sel yang sedikit lebih keras dibandingkan dengan organisme prokariot lainnya karena hanya memiliki satu lapisan lipopolisakarida untuk membran luar. (Azhar, 2016).

Tabel 2.1 Komponen Penyusun Sebuah Sel *E.coli*

Komponen	Persen total berat sel	Perkiraan jumlah molekul yang berbeda
Air	70	1
Protein	15	3.000
Asam nukleat		
DNA	1	1
RNA	6	>3.000
Polisakarida	3	5
Lipid	2	20
Subunit monomer dan intermediet	2	500
Ion inorganik	1	20

Sementara bakteri gram-negatif memiliki dinding sel yang terdiri dari peptidoglikan, bakteri gram-positip memiliki **periplasmic space** ‘ruang periplasmik’ antara peptidoglikan dan lapisan luar membran sitoplasma. Selain itu, bakteri gram-negatif memiliki lapisan yang disebut lapisan luar membran. di mana peptidoglikan terbungkus. Bakteri gram negatif memiliki lapisan lipid yang kedua dari dua lapisan. Oleh karena itu, pewarnaan dapat membantu membedakan bakteri gram negatif dan gram positip dengan **gram stain**. Membran luar bakteri gram-negatif memiliki lapisan luar yang lebih tipis daripada lapisan kedua yang kompleks yang mengelilingi peptidoglikan, sehingga mereka tidak bisa diwarnai. Bakteri gram-positif juga tidak memiliki lapisan luar ini, sehingga gram-negatif tidak bisa diwarnai. (Azhar, 2016).

2.3.2 Sel Eukariot

Ernest Haeckel menggunakan istilah protist pada tahun 1866. Protest adalah prozoa, dan jamur lendir dan jamur air mirip dengan jamur. Protes paling sering tinggal di tempat air. Mayoritas protista adalah organisme yang melakukan fotosintesis, yang berarti mereka menggunakan energi matahari untuk menghasilkan makanan mereka sendiri. Mereka adalah produsen utama dalam rantai makanan, terutama di dalam plankton laut. Spesies patogen yang mirip dengan kinetoplastid adalah contoh lain dari protein. Penyakit tidur disebabkan oleh trypanosoma brucei, dan malaria disebabkan oleh plasmodium apicomplexan (Azhar, 2016).

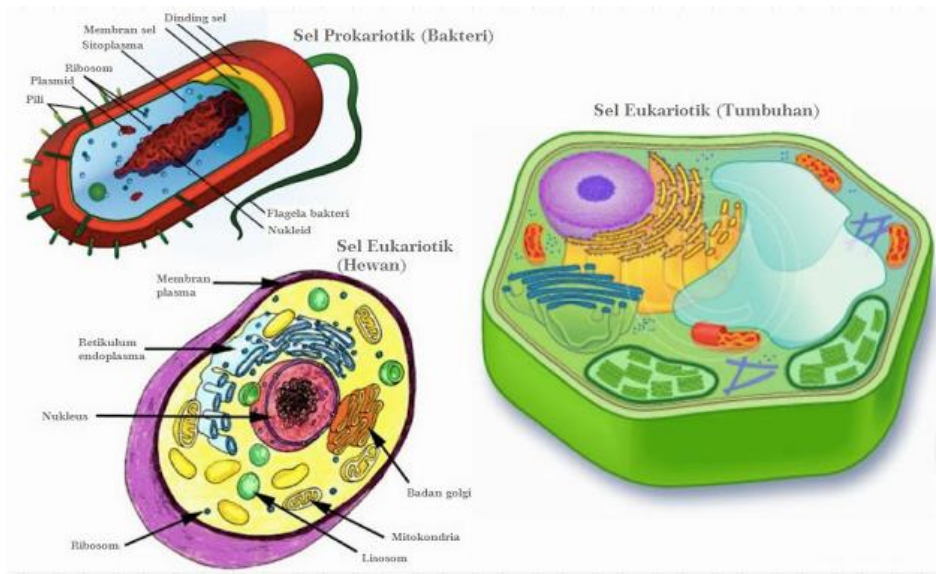
Sel eukariot memiliki volume seratus sampai sejuta kali lebih tinggi daripada sel mikroba, dan karena dimensinya yang besar dan organisasi internalnya yang rumit, sel eukariot membutuhkan sistem transportasi yang cepat dan komunikasi yang efisien di dalam dan ke luar lingkungan. Diameter sel eukariot biasanya berkisar antara 5 dan 100 μm . Cytoskeleton, jaringan protein fiber, membantu membentuk dan mengelola lalu lintas dalam sel. Selain itu, ia menghubungkan seluruh sel. Cytoskeleton juga ada di sitoplasma (Azhar, 2016).

Sel bakteri lebih kecil daripada sel eukariot. Sel eukariot biasanya memiliki diameter antara 5 dan 100 μm dan memiliki volume seratus hingga sejuta kali lipat ukurannya dari pada sel bakteri. Karena ukurannya yang besar dan struktur internal yang kompleks, mereka membutuhkan mekanisme transportasi yang cepat dan komunikasi yang baik di dalam sel dan dengan lingkungan luar sel eukariotik. Sitoskeleton, jaringan serat protein yang menghubungkan semua sel, membantu

membentuk sel dan mengatur lalu lintas di dalam sel. Sitoskeleton juga hadir dalam sitoplasma. Hampir semua sel eukariot memiliki ruang bermembran tertutup di dalamnya, yang dikenal sebagai **organel bermembran**. Organel yang tidak berlapis adalah ribosom.

Struktur dan sifat fisik organel sel biasanya terkait dengan fungsi khusus mereka. Setiap organel sel, termasuk nukleus sel, mitokondria, dan kloroplas, terbenam dalam sistem lapisan yang melindungi sel secara keseluruhan dan mengalami proses biokimia tertentu. Material bergerak melalui jalur yang dibatasi oleh tabung dan lapisan kecil. Di dalam sel, material bergerak dengan sangat cepat, sangat selektif, dan diatur dengan sangat baik. Memiliki nukleus dan organel sel adalah ciri sel eukariotik. Organel sel berlapis tertutup melakukan berbagai fungsi, seperti mitokondria, retikulum endoplasma, kompleks Golgi, peroksisom, dan lisosom. Kloroplas dan vakuola juga terdapat dalam sel tumbuhan. Granula yang mengandung nutrisi penyimpanan seperti glikogen, lemak, dan pati ditemukan di dalam sitoplasma sebagian besar sel. Sentrifugasi dapat digunakan untuk membedakan organik ini dari sitosol dan bagian sel lainnya. Nukleus sel, mitokondria, dan sitoskeleton ditemukan di kedua sel tumbuhan dan hewan. Dinding sel yang kaku biasanya mengelilingi sel tumbuhan. Kloroplas juga ada dalam alga dan beberapa protista. Selulosa adalah komponen utama dinding sel tumbuhan. Struktur sel hewan, tumbuhan, dan prokariot adalah sama: sebagian besar eukariota multiseluler mengandung jaringan. Kelompok sel yang serupa dalam jaringan dikelilingi oleh matriks ekstraseluler yang terdiri dari protein dan polisakarida. Matriks ini secara fisik mendukung jaringan dan kadang-kadang membantu

pertumbuhan dan pergerakan sel dimuat pada Gambar 2.5 (Azhar, 2016)



Gambar 2.5 Sel Prokariot, Sel Eukariotik (Tumbuhan), Sel Eukariotik (Hewan) (Azhar, 2016)

DAFTAR PUSTAKA

- Azhar, M. (2016). *Biomolekul sel: karbohidrat, protein, dan enzim*. UNP Press.
- Hudu, S. A., Alshrari, A. S., Syahida, A., & Sekawi, Z. (2016). Cell culture, technology: enhancing the culture of diagnosing human diseases. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 10(3), DE01.
- Leland, D. S., & Ginocchio, C. C. (2007). Role of cell culture for virus detection in the age of technology. *Clinical microbiology reviews*, 20(1), 49–78.
- Madigan, M. T., Martinko, J. M., Dunlap, P. V, & Clark, D. P. (2009). *Brock-Biology of Microorganisms. 12th International Edition*. Pearson Benjamin Cummings, San Francisco, CA94111.
- Madigan, M. T., Martinko, J. M., Stahl, D. A., & Clark, D. P. (2012). Cell structure and function in bacteria and archaea. *Brock biology of microorganisms*, 49.
- Moran, L. A., Horton, H. R., Scrimgeour, K. G., Perry, M. D., & Rawn, D. (2012). *Principles of biochemistry*. Pearson Boston.
- Philippeos, C., Hughes, R. D., Dhawan, A., & Mitry, R. R. (2012). Introduction to cell culture. *Human Cell Culture Protocols*, 1–13.
- Voet, D., & Voet, J. G. (2011). *Biochemistry*. John Wiley & Sons.

BAB 3

ENZIM SEBAGAI KATALIS

Oleh Tika Afriani

3.1 Pendahuluan

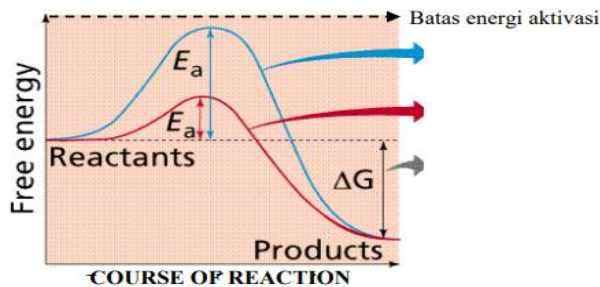
Enzim merupakan kelompok protein berbentuk globular yang ditemukan pada organisme yang berfungsi sebagai biokatalisator dalam reaksi-reaksi kimia. Biokatalisator adalah senyawa yang dapat mempercepat proses kimia tanpa mengambil bagian dalam reaksi itu sendiri (Marks, D.B.A.D., and Marks, C.M., 2000). Enzim merupakan biokatalisator yang aktif, karena dapat mengatur jalannya proses kimia dalam jumlah yang sangat sedikit pada kondisi yang tepat (Haryanto, Toto dan Saputra, 2015).

Enzim merupakan katalis yang paling efektif karena dapat mempercepat reaksi 10^8 - 10^{11} kali lebih cepat daripada reaksi kimia yang tidak menggunakan katalis (Poedjiadi, A., Supriyanti, 2009). Dalam reaksi ini enzim mengubah substrat menjadi suatu senyawa baru yang disebut produk, tapi enzim tidak ikut berubah dalam reaksi tersebut. Sebagai contoh, pada suhu 0°C , enzim katalase yang mengandung ion besi (Fe) dapat mendegradasi 5.000.000 molekul hidrogen peroksida (H_2O_2) setiap menitnya. H_2O_2 hanya dapat dipecah oleh atom besi, namun dibutuhkan waktu 300 tahun untuk satu atom besi untuk

memecah sejumlah molekul H_2O_2 yang dapat didegradasi dalam satu detik oleh satu molekul katalase (Suhara, 2008).

Proses kimia yang menggunakan enzim telah dikenal sejak zaman kuno, contoh pada produksi anggur yang menggunakan peragian atau *fermentation*. Produksi cuka juga merupakan proses kimiawi yang juga membutuhkan aktivitas enzim. Selama ini diasumsikan bahwa proses fermentasi (Pasteur) hanya berlangsung pada sel hidup yang mengandung enzim. Asumsi ini dibantah saat Buchner menunjukkan bahwa cairan ragi yang tidak berasal dari sel hidup dapat mendorong perubahan gula (glukosa, sukrosa, fruktosa) menjadi etanol dan karbon dioksida (Ischak *et al.*, 2017).

Reaksi kimia dapat terjadi ketika molekul yang terlibat memiliki energi internal yang cukup untuk mendorongnya ke puncak bukit energi (Gambar 2.1) ke bentuk reaktif yang disebut fase transisi. Energi aktivasi suatu reaksi adalah jumlah energi, dalam kalori, yang diperlukan untuk memindahkan semua molekul dalam 1 mol senyawa ke keadaan transisi di atas batas energi pada suhu tertentu. Reaksi kimia dapat dipercepat dengan dua cara: pertama dengan menaikkan temperatur, dan kedua dengan menambahkan katalis. Reaksi tanpa katalis membutuhkan energi aktivasi yang tinggi, sedangkan reaksi yang menggunakan katalis membutuhkan energi aktivasi yang lebih rendah (Suhara, 2008).



Gambar 3.1. Katalisator menurunkan batas energi aktivasi reaksi kimia. (Sumber: Suhara, 2008)

3.2 Sifat Enzim

Enzim tidak sama dengan katalis sintetis (non-enzimatis). Enzim bersifat unik (kerja khusus) karena hanya digunakan untuk satu reaksi saja (satu enzim untuk satu reaksi) dan aktivitasnya dapat dikendalikan. Tidak seperti katalis lain yang dapat bertindak dalam reaksi yang berbeda. Enzim urease, misalnya, hanya dapat bekerja dengan urea sebagai substrat. Namun, ada enzim yang bekerja pada beberapa substrat, meskipun enzim ini mempertahankan sifat tertentu. Enzim esterase, misalnya, dapat memecah beberapa ester asam lemak tetapi tidak dengan jenis ester lainnya (Ischak *et al.*, 2017).

Keunggulan enzim sebagai katalis dibandingkan katalis sintetis yaitu (Sutandi, 2003; Ischak *et al.*, 2017):

1. Reaksi yang dikatalis oleh enzim memiliki laju reaksi yang jauh lebih tinggi dibandingkan reaksi yang tidak dikatalisis katalis kimia.
2. Enzim memiliki spesifitas tinggi terhadap substrat dan produknya,

3. Enzim bekerja secara spesifik (hanya mengkatalisis substrat tertentu),
4. Tidak ada produk sampingan yang tidak diinginkan,
5. Memiliki produktivitas tinggi sehingga mengurangi biaya,
6. Produk akhir umumnya tidak tercemar, sehingga mengurangi biaya pembersihan dan mengurangi dampak kerusakan lingkungan.

Pemanfaatan enzim sebagai biokatalisator sudah cukup luas dalam bidang pangan, kedokteran (diagnosis), farmasi dan kimia (Junita, 2002). Amilase, invertase, glukosa-isomerase, papain dan bromelin merupakan enzim yang sering dimanfaatkan di bidang pangan, sedangkan amilase, lipase dan protease banyak dimanfaatkan di bidang Kesehatan.

3.3 Klasifikasi Enzim

Tabel 3.1. Penggolongan enzim menurut proses yang dikatalisisnya

Penggolongan	Jenis Reaksi
Oksidoreduktase	Oksidasi reduksi
Transferase	Transfer gugus fungsi
Hidrolase	Hidrolisis
Liase	Eliminasi gugus membentuk ikatan rangkap dua
Isomerase	Isomerase
Ligase	Pembentuk ikatan yang disertai hidrolisis ATP

Sumber: (Ischak *et al.*, 2017)

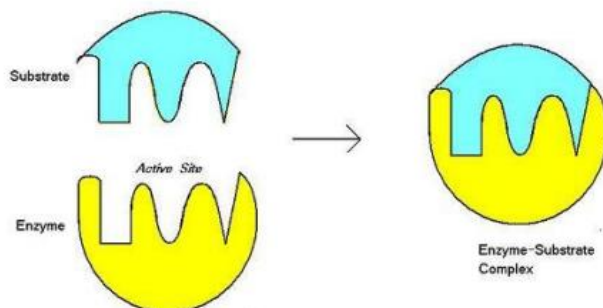
3.4 Pembentukan kompleks enzim-substrat (ES)

Mekanisme katalis enzim dimulai dengan terbentuknya keadaan transisi pada kompleks enzim-substrat. Substrat berikatan dengan sisi aktif (*active site*), juga dikenal sebagai sisi katalitik atau sisi pengikatan substrat dari enzim. Pada bagian ini terdapat asam amino dengan gugus fungsi tertentu yang bekerja dengan mengikat molekul substrat. Pengikatan hanya akan terjadi jika sisi aktif memiliki cukup ruang untuk menampung substrat. Kompleks enzim-substrat yang dihasilkan bersifat sementara dan terdisosiasi lagi setelah reaksi yang diperlukan terjadi (Ischak *et al.*, 2017; Wahyuni, 2017).

Model sisi aktif dalam interaksi/kompleks enzim-substrat dikelompokkan menjadi 2 yaitu (Ischak *et al.*, 2017; Wahyuni, 2017):

1. Model gembok dan anak kunci (*Lock and Key*)

Model ini diusulkan oleh Emil Fischer. Seperti layaknya kunci dan gembok, substrat berikatan pada bagian enzim yang berkomplemen dengan strukturnya.

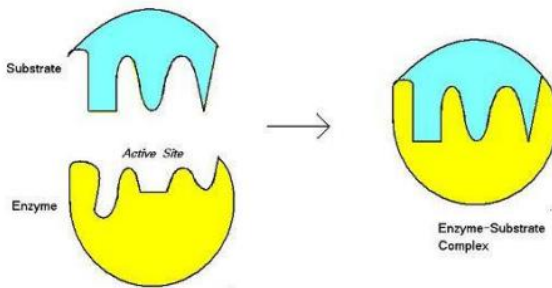


Gambar 3.1. Model *Lock and Key*

(Sumber: <https://alevelnotes.com/Enzymes/144>)

2. Model ketepatan Induksi (*Induced Fit*)

Model ini diusulkan oleh Daniel Koshland. Pengikatan substrat dapat menyebabkan perubahan bentuk di sisi aktif hingga berada pada posisi yang benar untuk mengikat enzim dan substrat. Sisi aktif enzim dengan demikian memiliki bentuk tiga dimensi yang berbeda sebelum dan sesudah berikatan dengan substrat.

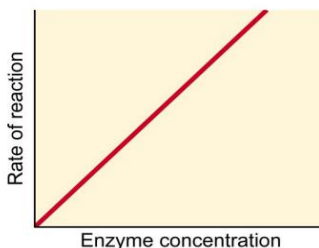


Gambar 3.2. Model ketepatan induksi
(Sumber: <https://alevelnotes.com/Enzymes/144>)

3.5 Faktor-faktor yang mempengaruhi aktivitas enzim

1. Kadar Enzim

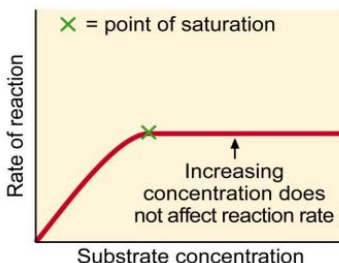
Laju reaksi enzim secara langsung dipengaruhi oleh kadar enzim, dengan peningkatan kadar enzim akan meningkatkan laju reaksi. Selama kadar enzim secara signifikan jauh lebih rendah dari kadar substrat, laju reaksi meningkat secara linier (Ischak *et al.*, 2017; Wahyuni, 2017)



Gambar 3.3. Pengaruh kadar enzim terhadap laju reaksi
(Sumber: <http://www.rsc.org/Education/Teachers/Resources/cfb/enzymes.htm>)

2. Kadar Substrat

Ada hubungan antara aktivitas enzim dan kadar substrat pada saat kadar enzim konstan dan bervariasi. Aktivitas katalitik berkurang ketika kadar substrat terlalu rendah. Meskipun peningkatan kadar substrat meningkatkan aktivitas enzim secara linier, hal itu tidak meningkatkan kecepatan reaksi. Keadaan ini disebut sebagai kinetika penjumlahan (Ischak *et al.*, 2017; Wahyuni, 2017).



Gambar 3.3. Pengaruh kadar substrat terhadap laju reaksi

(Sumber: <http://www.rsc.org/Education/Teachers/Resources/cfb/enzymes.htm>)

3. Inhibitor

Mekanisme reaksi enzimatik terjadi melalui pembentukan kompleks enzim-substrat. Karena adanya zat kimia tertentu dalam larutan substrat enzim, proses penghambatan yang menggunakan enzim sebagai katalis dapat membatasi laju reaksi enzimatik. Inhibitor adalah molekul atau ion yang dapat menghentikan proses ini. Inhibitor bekerja dengan menargetkan sisi aktif enzim, mencegahnya menempel pada substrat dan dengan demikian akan mengurangi aktivitas katalitiknya (Ischak *et al.*, 2017; Wahyuni, 2017)

Inhibitor diklasifikasikan menjadi dua jenis, yaitu (Suhara, 2008):

a) Inhibitor yang bekerja secara *irreversible*

Inhibitor *irreversible* adalah bahan kimia yang bereaksi dengan atau merusak gugus fungsi pada molekul enzim yang penting untuk katalisis. Misalnya, diisopropilfluorofosfat (DFP), yang menghambat enzim asetilkolinesterase, yang berperan dalam penghantaran impuls saraf. Asetilkolinesterase adalah enzim yang mengkatalisis hidrolisis asetilkolin, molekul neurotransmitter yang berperan menghantarkan impuls di celah sinapsis. Asetilkolin kemudian ditransmisikan ke sel saraf lainnya (misalnya otot) untuk melanjutkan impuls saraf. Namun, asetilkolin tersebut harus dihidrolisis oleh enzim asetilkolinesterase di persimpangan neuron. Inhibitor DFP ini sangat reaktif dan bereaksi

dengan sisi aktif enzim asetilkolinesterase, yaitu gugus hidroksil dari residu serin esensial, membuat asetilkolinesterase tidak dapat mengkatalis asetilkolin.

- b) Inhibitor yang bekerja secara *reversible*
Inhibitor ini terbagi dalam 2 kategori: inhibitor kompetitif dan inhibitor nonkompetitif.

✓ Inhibitor kompetitif

Penghambatan ini disebabkan adanya molekul yang mirip substrat yang juga dapat membentuk kompleks, yaitu kompleks enzim-inhibitor (EI). Akibatnya, persaingan antara inhibitor dan substrat terjadi pada sisi aktif enzim. Situasi ini memperlambat laju reaksi. Namun, efek inhibitor dapat diiadakan dengan menambah sejumlah besar substrat.

✓ Inhibitor non-kompetitif

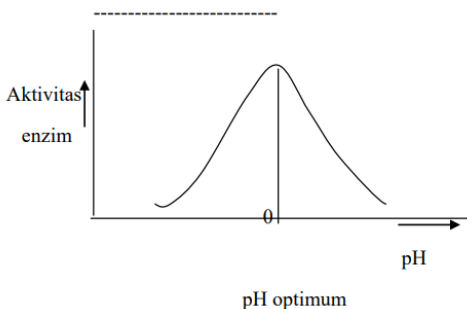
Inhibitor non-kompetitif tidak terpengaruh oleh konsentrasi substrat. Inhibitor dapat mengikat enzim di luar sisi aktif. Pengikatan dapat terjadi dengan enzim bebas atau enzim yang mengikat substrat, menghasilkan kompleks enzim-substrat (ESI).

4. Suhu

Suhu optimum adalah suhu dimana enzim menunjukkan aktivitas maksimumnya. Sampai batas tertentu, suhu dapat mempercepat proses enzimatik. Suhu yang terlalu tinggi (jauh di atas suhu optimal enzim) dapat menyebabkan denaturasi enzim. Ini terkait dengan terbukanya lipatan molekul enzim, yang mengurangi kontak hidrofobik dan akhirnya mengarah pada pembentukan agregat. Pada suhu tinggi, perubahan konformasi pada substrat dapat terjadi, mengakibatkan kerusakan pada gugus reaktifnya atau hambatan dalam mencapai sisi aktif enzim (Megiandari, 2009).

5. pH

Struktur ionik enzim dipengaruhi oleh pH lingkungan. Enzim dapat ada dalam bentuk ion positif dan negatif (Zwitter ion). Dengan demikian, perubahan pH mempengaruhi efisiensi komponen aktif enzim dalam membentuk kompleks enzim-substrat. Selain itu, pH yang tinggi dapat memicu terjadinya proses denaturasi yang berujung pada penurunan aktivitas enzim. Beberapa enzim bekerja paling baik pada tingkat pH mulai dari 4,5-8,0. pH optimal enzim pepsin, misalnya adalah 2, sedangkan pH optimum enzim tripsin adalah 8,5 (Poedjiadi, A., dan Supriyanti, 2009).



Gambar 3.4. Hubungan antara aktivitas enzim dengan pH (Sumber: Ischak *et al.*, 2017)

6. Kofaktor

Kofaktor adalah bahan kimia yang membantu fungsi enzim. Ikatan kofaktor - enzim bisa sangat kuat, atau mungkin terkait secara longgar. Kofaktor dapat dibagi menjadi dua kelompok: molekul organik kecil dan logam. Kofaktor dapat berupa satu atau lebih ion anorganik seperti Zn^{2+} atau Fe^{2+} atau suatu molekul organik kompleks yang disebut koenzim. Bersama dengan koenzim atau ion logamnya (kofaktor), enzim disebut holoenzim. Bagian protein dari enzim, bahkan tanpa kofaktor, disebut apoenzim (Wahyuni, 2017).

DAFTAR PUSTAKA

- Haryanto, Toto dan Saputra, J.H. (2015) *Klasifikasi Enzim Protein menggunakan Metode K-Nearest Neighbor dan Analisis Komponen Utama*. IPB.
- Ischak, Netty Ino., Salimi, Yuszda K., Botutihe, D.N. (2017) *Buku Ajar Biokimia Dasar 1*. Gorontalo: UNG Press.
- Junita (2002) *Mempelajari Stabilitas Termal Enzim Protease dari Bacillus stearothermophilus Dalam Pelarut Heksana, Toluena, dan Benzena*. Bogor.
- Marks, D.B.A.D., Marks, C.M., S. (2000) *Biokimia Kedokteran Dasar: Sebuah Pendekatan Klinis*. Jakarta: EGC.
- Megiandari, A. (2009) *Isolasi Dan Pencirian Enzim Protease Keratinolitik Dari Usus Biawak Air*. IPB.
- Poedjiadi, A., Supriyanti, F.M.. (2009) *Dasar-Dasar Biokimia*. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Suhara (2008) *Dasar-Dasar Biokimia*. Bandung: Prisma Press.
- Wahyuni, S. (2017) *Biokimia Enzim dan Karbohidrat*. Lhokseumawe: UNIMAL PRESS.

BAB 4

KINETIKA REAKSI ENZIM

Oleh Fahmy Rinanda Saputri

4.1 Pendahuluan

Kinetika reaksi enzim merupakan bagian yang penting dalam studi biokimia, yang berfokus pada pemahaman tentang kecepatan reaksi enzim dan faktor-faktor yang memengaruhinya. Kinetika reaksi enzim menjadi kunci dalam memahami bagaimana enzim berfungsi sebagai biokatalisator dan bagaimana mereka berinteraksi dengan substratnya.

Kinetika enzim adalah cabang ilmu yang mempelajari laju reaksi dan mekanisme reaksi enzim. Ini melibatkan pemahaman tentang bagaimana enzim berinteraksi dengan substrat, membentuk kompleks enzim-substrat, dan mengkatalisis reaksi kimia yang spesifik. Beberapa deskripsi tentang konsep penting dalam kinetika enzim yaitu terkait laju reaksi enzim, model kinetik, konstanta Mivhaelis-Menten, konstanta laju maksimum, mekanisme reaksi enzim, dan pengaruh faktor eksternal.

Enzim merupakan protein yang memiliki peran penting dalam proses biokimia. Mereka bekerja dengan cara mengkatalisis reaksi kimia yang terjadi dalam organisme hidup. Enzim mempercepat kecepatan reaksi dengan menurunkan energi aktivasi yang diperlukan untuk mencapai keadaan transisi, di mana reaksi dapat terjadi. Pentingnya enzim dapat

dilihat dari keterlibatannya dalam hampir semua proses metabolik dalam sel, mulai dari metabolisme karbohidrat, protein, lemak, hingga asam nukleat.

Struktur enzim memainkan peran kunci dalam fungsinya sebagai biokatalisator. Mereka memiliki struktur tiga dimensi yang kompleks, yang memungkinkan mereka berinteraksi secara spesifik dengan substratnya. Setiap enzim memiliki daerah aktif yang khusus, yang dapat berikatan dengan substrat secara kimiawi dan mengkatalisis reaksi yang sesuai. Spesifitas enzim ini penting untuk memastikan bahwa reaksi yang tepat terjadi dengan substrat yang tepat.

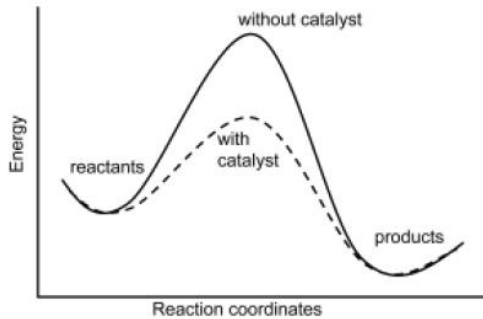
Mekanisme reaksi enzim melibatkan pembentukan kompleks enzim-substrat. Substrat berikatan dengan enzim melalui interaksi non-kovalen, membentuk kompleks yang disebut kompleks enzim-substrat. Di dalam kompleks ini, enzim memfasilitasi perubahan struktur substrat yang diperlukan untuk menghasilkan produk reaksi. Proses ini melibatkan serangkaian langkah-langkah reaksi yang terkoordinasi dengan presisi tertentu.

Pentingnya memahami kinetika reaksi enzim berada pada kemampuan kita untuk menggambarkan dan memprediksi bagaimana kecepatan reaksi berubah seiring dengan perubahan kondisi eksperimental. Beberapa faktor yang mempengaruhi kinetika reaksi enzim antara lain suhu, pH, konsentrasi enzim dan substrat, serta kehadiran inhibitor. Dengan mempelajari faktor-faktor ini, kita dapat mendapatkan pemahaman yang lebih mendalam tentang sifat dan regulasi enzim.

Analisis kinetika reaksi enzim melibatkan pengukuran kecepatan reaksi dalam berbagai kondisi eksperimental, seperti mengamati perubahan konsentrasi substrat seiring waktu atau perubahan konsentrasi produk reaksi. Data kinetik ini kemudian dianalisis dan dimodelkan untuk memahami kinetika reaksi enzim dan mencari persamaan laju reaksi yang sesuai.

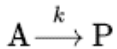
4.2 Prinsip Katalis

Seperti dapat dilihat dari persamaan Arrhenius, besarnya energi aktivasi, E_a , menentukan nilai konstanta laju, k , pada suhu tertentu dan dengan demikian laju reaksi keseluruhan. Katalis menyediakan sarana untuk mengurangi E_a dan meningkatkan laju reaksi. Katalis didefinisikan sebagai zat yang berpartisipasi dalam reaksi kimia tetapi tidak diubah atau dikonsumsi. Sebaliknya mereka menyediakan mekanisme baru untuk reaksi terjadi yang memiliki energi aktivasi lebih rendah daripada reaksi tanpa katalis. Katalisis homogen mengacu pada reaksi dimana katalis berada dalam larutan dengan setidaknya satu reaktan sedangkan katalisis heterogen mengacu pada reaksi di mana katalis hadir dalam fase yang berbeda, biasanya sebagai padatan, daripada reaktan. Gambar 4.1 menunjukkan perbandingan profil energi reaksi tanpa adanya dan adanya katalis (Hinshelwood, 1945).



Gambar 4.1 Perbandingan profil energi dengan dan tanpa adanya katalis
(Hinshelwood, 1945)

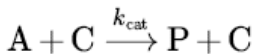
Reaksi dasar non-katalis



yang berlangsung dengan laju k pada temperatur tertentu. Laju reaksi dapat dinyatakan sebagai

$$\frac{d[A]}{dt} = -k[A]$$

Dengan adanya katalis , kita dapat menulis reaksi sebagai



Dan laju reaksi sebagai

$$\frac{d[A]}{dt} = -k[A] - k_{\text{cat}}[A][C]$$

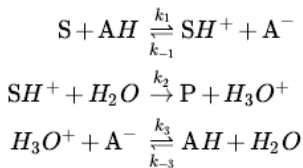
di mana istilah pertama mewakili reaksi yang tidak dikatalisis dan istilah kedua mewakili reaksi yang dikatalisis. Karena laju reaksi dari reaksi yang dikatalisis seringkali lebih besar daripada reaksi yang tidak dikatalisis (yaitu $k_{\text{cat}} \gg k$), suku pertama sering diabaikan.

4.2.1 Katalis Asam

Contoh umum dari katalis homogen adalah asam dan basa. Misalnya, diberikan reaksi keseluruhan adalah $S \rightarrow P$. Jika k adalah laju, maka

$$\frac{d[P]}{dt} = k[S]$$

Tujuan enzim adalah untuk meningkatkan laju produksi produk. Persamaan reaksi katalis asam adalah



Persamaan kinetiknya adalah

$$\begin{aligned}\frac{d[S]}{dt} &= -k_1 [S] [AH] + k_{-1} [SH^+] [A^-] \\ \frac{d[AH]}{dt} &= -k_1 [S] [AH] + k_{-1} [SH^+] [A^-] - k_{-3} [AH] + k_3 [H_3O^+] [A^-] \\ \frac{d[SH^+]}{dt} &= k_1 [S] [AH] - k_{-1} [SH^+] [A^-] - k_2 [SH^+] \\ \frac{d[A^-]}{dt} &= k_1 [S] [AH] - k_{-1} [SH^+] [A^-] - k_2 [A^-] [H_3O^+] + k_{-3} [AH] \\ \frac{d[P]}{dt} &= k_2 [SH^+] \\ \frac{d[H_3O^+]}{dt} &= -k_2 [SH^+] - k_3 [H_3O^+] [A^-] + k_{-3} [AH]\end{aligned}$$

Tidak mudah untuk menyelesaikannya karena tidak linier. Namun mari kita tinjau dua kasus $k_2 \gg k_{-1} [A^-]$ dan $k_2 \ll k_{-1} [A^-]$. Di kedua kasus, SH^+ dikonsumsi dengan cepat dan dapat kita terapkan pendekatan *steady state*.

$$\frac{d[SH^+]}{dt} = k_1 [S] [AH] - k_{-1} [A^-] [SH^+] - k_2 [SH^+] = 0$$

Penataan ulang SH^+ , sehingga

$$[SH^+] = \frac{k_1 [S] [AH]}{k_{-1} [A^-] + k_2}$$

Dan laju produksi P dapat ditulis sebagai

$$\frac{d[P]}{dt} = k_2 [SH^+] = \frac{k_1 k_2 [S] [AH]}{k_{-1} [A^-] + k_2}$$

Dalam kasus dimana $k_2 \gg k_{-1} [A^-]$, persamaan sebelumnya dapat ditulis sebagai

$$\frac{d[P]}{dt} = k_1 [S] [AH]$$

Yang dikenal sebagai reaksi katalis asam. Namun, jika $k_2 \ll k_{-1} [A^-]$, kita dapat menggunakan pendekatan kesetimbangan untuk menulis laju produksi P sebagai

$$\frac{d[P]}{dt} = \frac{k_1 k_2 [S] [AH]}{k_{-1} [A^-]} = \frac{k_1 k_2}{k_{-1} K} [S] [H^+]$$

Dimana K adalah konstanta disosiasi asam

$$K = \frac{[A^-] [H^+]}{[AH]}$$

Dalam hal ini, reaksinya adalah katalis ion hidrogen.

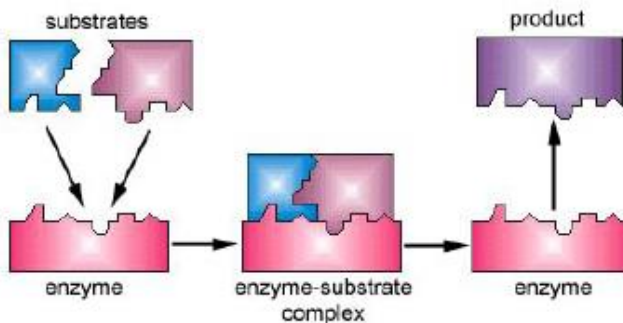
4.2.2 Enzim Katalis

Untuk hidup, tumbuh, dan bereproduksi, mikroorganisme mengalami berbagai perubahan kimia. Mereka mengubah nutrisi sehingga mereka dapat memasuki sel dan mereka mengubahnya begitu mereka masuk untuk mensintesis bagian-bagian sel dan mendapatkan energi.

Metabolisme mengacu pada semua reaksi kimia terorganisir dalam sel. Reaksi dimana senyawa kimia dipecah disebut reaksi katabolik sedangkan reaksi di mana senyawa kimia disintesis disebut reaksi anabolik. Semua reaksi ini berada di bawah kendali enzim.

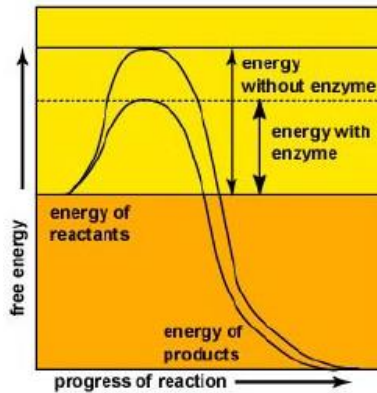
Enzim adalah zat yang ada dalam sel dalam jumlah kecil yang berfungsi untuk mempercepat atau mengkatalisis reaksi kimia. Pada permukaan enzim biasanya celah kecil yang

berfungsi sebagai situs aktif atau situs katalitik yang satu atau dua substrat tertentu dapat mengikat. (Apa pun yang biasanya digabungkan dengan enzim disebut substrat.) Pengikatan substrat ke enzim menyebabkan enzim fleksibel berubah bentuk sedikit melalui proses yang disebut induced fit untuk membentuk zat antara tempore yang disebut kompleks enzim-substrat.



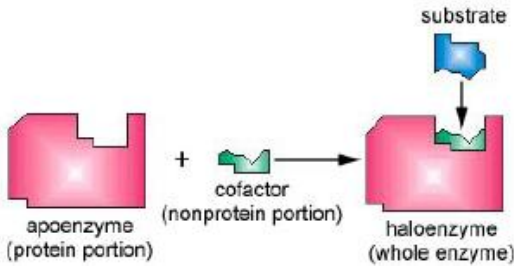
Gambar 4.2 Enzim menurunkan energi aktivasi dengan membentuk kompleks enzim-substrat yang memungkinkan produk reaksi enzim dibentuk dan dilepaskan.
(Hinshelwood, 1945)

Enzim mempercepat laju reaksi kimia karena menurunkan energi aktivasi, energi yang harus disediakan agar molekul dapat bereaksi satu sama lain seperti digambarkan pada Gambar 4.3. Seperti katalis homogen yang dibahas di atas, enzim menurunkan energi aktivasi dengan membentuk kompleks enzim-substrat yang memungkinkan produk reaksi enzim dibentuk dan dilepaskan (Gambar 4.2).



Gambar 4.3 Enzim mempercepat reaksi kimia dengan menurunkan energi aktivasinya, energi yang harus disediakan agar molekul dapat bereaksi satu sama lain.
(Hinshelwood, 1945)

Banyak enzim membutuhkan kofaktor nonprotein untuk membantu mereka dalam reaksinya. Dalam hal ini, bagian protein dari enzim, yang disebut apoenzim, bergabung dengan kofaktor untuk membentuk keseluruhan enzim atau haloenzim (Gambar 4.4). Beberapa kofaktor adalah ion-ion seperti Ca^{++} , Mg^{++} , dan K^{+} ; kofaktor lain adalah molekul organik yang disebut dengan koenzim yang berfungsi sebagai pembawa gugus kimia atau elektron. NAD^{+} , NADP^{+} , FAD , dan koenzim A (CoA) adalah contoh koenzim.



Gambar 4.4 Apoenzim dan kofaktor bergabung membentuk haloenzim. Jika kofaktor adalah molekul organik, itu disebut koenzim (Hinshelwood, 1945)

Enzim umumnya protein globular. (Beberapa molekul RNA yang disebut ribozim juga bisa enzim. Ini biasanya ditemukan di wilayah inti sel dan mengkatalisis pemisahan molekul RNA.). Enzim adalah katalis yang memecah atau mensintesis senyawa kimia yang lebih kompleks. Mereka memungkinkan reaksi kimia terjadi cukup cepat untuk mendukung kehidupan. Enzim mempercepat laju reaksi kimia karena mereka menurunkan energi aktivasi, energi yang harus disediakan agar molekul bereaksi satu sama lain. Apa pun yang biasanya digabungkan dengan enzim disebut substrat. Enzim sangat efisien dengan enzim biasanya umumnya mampu mengkatalisis antara 1 dan 10.000 molekul substrat per detik. Berarti bahwa enzim hanya harus hadir dalam jumlah kecil dalam sel sejak. Mereka tidak berubah selama reaksi mereka dan sangat spesifik untuk substrat mereka, dengan umumnya satu enzim spesifik didedikasikan untuk setiap reaksi kimia tertentu.

Ada beberapa faktor yang mempengaruhi laju reaksi enzim, di antaranya:

1. **Konsentrasi Substrat:** Laju reaksi enzim umumnya meningkat dengan peningkatan konsentrasi substrat. Ini terjadi karena peningkatan konsentrasi substrat meningkatkan peluang tumbukan antara substrat dan enzim, sehingga meningkatkan laju reaksi. Namun, ada batas maksimum untuk laju reaksi ketika enzim sudah jenuh dengan substrat.
2. **Konsentrasi Enzim:** Laju reaksi enzim juga dapat dipengaruhi oleh konsentrasi enzim. Dalam keadaan lain konstan, jika konsentrasi enzim meningkat, jumlah situs aktif yang tersedia untuk berinteraksi dengan substrat juga meningkat. Ini dapat meningkatkan laju reaksi. Namun, seperti halnya konsentrasi substrat, ada batas maksimum untuk laju reaksi ketika semua situs aktif enzim sudah terisi.
3. **Suhu:** Suhu mempengaruhi laju reaksi enzim. Pada umumnya, laju reaksi meningkat dengan peningkatan suhu karena meningkatkan energi kinetik molekul, yang meningkatkan kecepatan tumbukan antara substrat dan enzim. Namun, suhu yang terlalu tinggi dapat mengakibatkan denaturasi enzim, yang dapat mengurangi atau bahkan menghentikan aktivitas katalitiknya.
4. **pH:** pH juga mempengaruhi laju reaksi enzim. Enzim memiliki pH optimum di mana aktivitasnya paling tinggi. Perubahan pH dari kondisi optimum dapat mengubah struktur enzim dan mengurangi aktivitasnya. Ini karena pH yang ekstrim dapat mengganggu ikatan ionik dan kestabilan struktur protein enzim.

5. Keberadaan Kofaktor atau Koenzim: Beberapa enzim membutuhkan keberadaan kofaktor atau koenzim untuk berfungsi secara efisien. Kofaktor adalah senyawa nonprotein yang diperlukan untuk aktivitas enzim, seperti ion logam atau koenzim organik. Kehadiran atau kekurangan kofaktor dapat mempengaruhi laju reaksi enzim.
6. Penghambat dan Aktivator: Ada zat-zat yang dapat mempengaruhi laju reaksi enzim dengan cara menghambat atau mengaktivasi aktivitas enzim. Penghambat dapat bersifat reversibel atau ireversibel, dan mereka mengganggu aktivitas enzim dengan mengikat enzim atau mengubah konformasi strukturalnya. Sebaliknya, aktivator meningkatkan aktivitas enzim dengan mengikat enzim atau memodifikasi struktur enzim.

4.2.3 Aplikasi Enzim

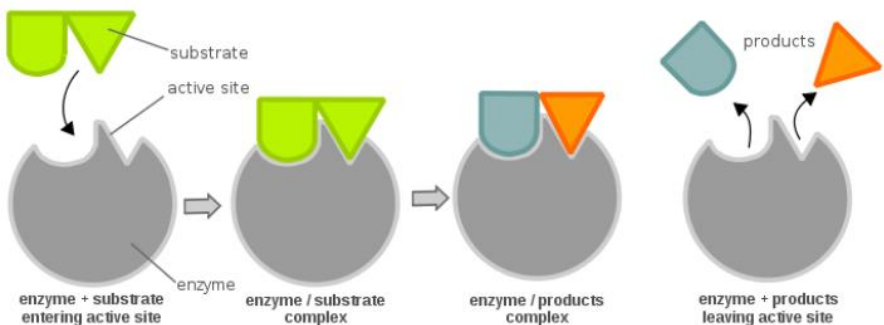
Enzim sangat penting untuk mempertahankan homeostasis karena kerusakan enzim dapat menyebabkan penyakit. Oleh karena itu, perusahaan farmasi mempelajari enzim untuk memanipulasi dan mensintesis obat baru. Selain aplikasi obat mereka, enzim dalam industri penting karena enzim membantu memecah selulosa, limbah, dll. Enzim sangat penting dalam proses pembuatan produk baru di banyak industri seperti farmasi, makanan, kertas, anggur, dll.

4.3 Persamaan Kinetika Reaksi Enzim

Dalam sistem biologis, enzim bertindak sebagai katalis dan memainkan peran penting dalam mempercepat reaksi, di mana saja dari 10^3 hingga 10^7 kali lebih cepat dari reaksi biasanya akan berlangsung. Enzim adalah protein dengan berat molekul tinggi yang bekerja pada substrat, atau molekul reaktan, untuk membentuk satu atau lebih produk.

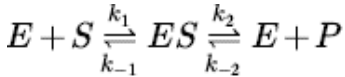
4.3.1 Kinetika Enzim Michaelis-Menten

Enzim adalah katalis yang sangat spesifik untuk reaksi biokimia, dengan masing-masing enzim menunjukkan selektivitas untuk reaktan tunggal, atau substrat. Sebagai contoh, enzim asetilkolinesterase mengkatalisis penguraian neurotransmitter asetilkolin menjadi kolin dan asam asetat. Banyak reaksi enzim-substrat mengikuti mekanisme sederhana yang terdiri dari pembentukan awal kompleks enzim-substrat, ES yang kemudian terurai menjadi produk, melepaskan enzim untuk bereaksi lagi.



Gambar 4.5 Enzim mengkatalisis reaksi dua substrat dan membentuk satu produk
(Hinshelwood, 1945)

Ini dijelaskan dalam mekanisme multi-langkah berikut



Dimana k_1 , k_{-1} , k_2 , dan k_{-2} adalah konstanta laju. Hukum kecepatan reaksi untuk menghasilkan produk $[P]$ adalah

$$rate = \frac{d[P]}{dt} = k_2[ES] - k_{-2}[E][P]$$

Namun, jika kita melakukan pengukuran di awal reaksi, konsentrasi produk dapat diabaikan, yaitu,

$$[P] \approx 0$$

dan kita dapat mengabaikan reaksi balik. Kemudian dalam kondisi ini, laju reaksinya adalah

$$rate = \frac{d[P]}{dt} = k_2[ES]$$

Agar bermanfaat secara analitis, kita perlu menulis persamaan tersebut dalam kaitannya dengan reaktan (misalnya konsentrasi enzim dan substrat). Untuk melakukan ini, kami menggunakan perkiraan kondisi tunak, di mana kita mengasumsikan bahwa konsentrasi ES pada dasarnya tetap konstan. Mengikuti periode awal, di mana kompleks enzim-substrat pertama kali terbentuk, laju pembentukan ES

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_1[E][S] - k_1([E]_0 - [ES])[S]$$

sama dengan tingkat di mana ia menghilang

$$-\frac{d[ES]}{dt} = k_{-1}[ES] + k_2[ES]$$

Dimana $[E]_0$ adalah konsentrasi awal enzim. Kombinasi kedua persamaan tersebut

$$k_1([E]_0 - [ES])[S] = k_{-1}[ES] + k_2[ES]$$

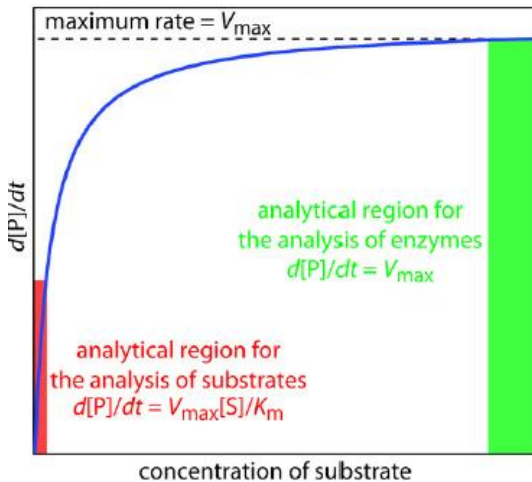
yang dipecahkan untuk konsentrasi kompleks enzim-substrat

$$[ES] = \frac{[E]_0[S]}{\frac{k_{-1} + k_2}{k_1} + [S]} = \frac{[E]_0[S]}{K_m + [S]}$$

Dimana K_m adalah konstanta Michaelis. Substitusi persamaan.

$$\frac{d[P]}{dt} = \frac{k_2[E]_0[S]}{K_m + [S]}$$

Persamaan ini dapat diplot sehingga menjadi grafik pada Gambar 4.6.



Gambar 4.6 Grafik yang menunjukkan batasan untuk analisis substrat dan enzim dalam metode analisis kinetika kimia katalis enzim.
(Hinshelwood, 1945)

Untuk konsentrasi substrat tinggi dimana $[S] \gg K_m$, persamaan menjadi

$$\frac{d[P]}{dt} = \frac{k_2[E]_0[S]}{K_m + [S]} \approx \frac{k_2[E]_0[S]}{[S]} = k_2[E]_0 = V_{\max}$$

Dimana $V_{\max}$ adalah laju maksimum untuk reaksi katalis. Dalam kondisi ini reaksi adalah orde nol dalam substrat dan dapat menggunakan $V_{\max}$ untuk menghitung konsentrasi enzim, biasanya menggunakan metode waktu variabel. Pada konsentrasi substrat yang lebih rendah, dimana $[S] \ll K_m$ maka persamaan menjadi

$$\frac{d[P]}{dt} = \frac{k_2[E]_0[S]}{K_m + [S]} \approx \frac{k_2[E]_0[S]}{K_m} = \frac{V_{max}[S]}{K_m}$$

Reaksi sekarang orde pertama dalam substrat, dan kita dapat menggunakan laju reaksi untuk menentukan konsentrasi substrat dengan metode waktu tetap.

Dari persamaan tersebut, kita dapat tulis persamaan dengan turnover number (k_{cat})

$$V_{max} = k_{cat}[E]_0$$

Dimana $[E]_0$ adalah konsentrasi enzim dan k_{cat} adalah turnover number. Didefinisikan sebagai jumlah maksimum molekul substrat yang diubah menjadi produk per molekul enzim per detik. Oleh karena itu, angka pergantian didefinisikan sebagai jumlah maksimum konversi kimia dari molekul substrat per detik yang akan dilakukan oleh satu situs katalitik untuk konsentrasi enzim $[E]_0$ tertentu.

4.3.2 Signifikansi K_M dan V_{max}

Model Michaelis-Menten digunakan dalam berbagai situasi biokimia selain interaksi enzim-substrat, termasuk pengikatan antigen-antibodi, hibridisasi DNA-DNA, dan interaksi protein-protein. Ini dapat digunakan untuk mengkarakterisasi reaksi biokimia generik, dengan cara yang sama seperti persamaan Langmuir dapat digunakan untuk memodelkan adsorpsi generik spesies biomolekuler. Ketika persamaan empiris dari bentuk ini diterapkan pada pertumbuhan mikroba. Nilai parameter yang ditentukan secara eksperimental sangat bervariasi antara enzim (Tabel 4.1).

Tabel 4.1 Parameter Kinetik Enzim. (Hinshelwood, 1945)

Enzyme	K_m (M)	k_{cat} (1/s)	k_{cat}/K_m (1/M.s)
Chymotrypsin	1.5×10^{-2}	0.14	9.3
Pepsin	3.0×10^{-4}	0.50	1.7×10^3
Tyrosyl-tRNA synthetase	9.0×10^{-4}	7.6	8.4×10^3
Ribonuclease	7.9×10^{-3}	7.9×10^2	1.0×10^5
Carbonic anhydrase	2.6×10^{-2}	4.0×10^5	1.5×10^7
Fumarase	5.0×10^{-6}	8.0×10^2	1.6×10^8

Sementara K_m sama dengan konsentrasi substrat di mana enzim mengubah substrat menjadi produk pada setengah kecepatan maksimalnya dan karenanya terkait dengan afinitas substrat terhadap enzim. Laju katalitik k_{cat} adalah laju pembentukan produk ketika enzim jenuh dengan substrat dan karena itu mencerminkan laju maksimum enzim. Tingkat pembentukan produk tergantung pada seberapa baik enzim mengikat substrat dan seberapa cepat enzim mengubah substrat menjadi produk setelah substrat terikat. Untuk enzim yang sempurna secara kinetik, setiap perjumpaan antara enzim dan substrat mengarah ke produk dan oleh karena itu kecepatan reaksi hanya dibatasi oleh laju perjumpaan enzim dengan substrat dalam larutan. Dari persamaan, efisiensi katalitik protein dapat dievaluasi

$$\frac{k_{cat}}{K_m} = \frac{k_2}{K_m} = \frac{k_1 k_2}{k_{-1} + k_2}$$

K_{cat}/K_m ini merupakan konstanta spesifisitas ukuran seberapa efisien enzim mengubah substrat menjadi produk. Ini memiliki batas atas teoretis $10^8 - 10^{10} / \text{M.s}$; enzim yang bekerja mendekati ini, seperti fumarase, disebut superefisien.

4.4 Sistem Multisubstrat

Sistem multisubstrat merujuk pada reaksi enzimatik yang melibatkan lebih dari satu substrat. Dalam sistem ini, enzim berinteraksi dengan dua atau lebih substrat dan mengkatalisis serangkaian langkah reaksi yang melibatkan interaksi kompleks antara enzim dan substrat-substrat tersebut. Ada beberapa jenis sistem multisubstrat yang umum, termasuk reaksi ping-pong, reaksi terikat sekuensial, dan reaksi terikat bersama.

Reaksi Ping-Pong: Dalam reaksi ini, substrat awal pertama berinteraksi dengan enzim dan menghasilkan produk antara, yang kemudian dilepaskan. Setelah itu, substrat kedua berikatan dengan enzim dan menghasilkan produk akhir. Dalam reaksi ini, enzim berubah konformasi setelah pelepasan produk antara, sehingga substrat kedua dapat berikatan. Contoh yang terkenal adalah reaksi enzim katalase, yang mengkatalisis penguraian hidrogen peroksida menjadi air dan oksigen.

Reaksi Terikat Sekuensial: Dalam reaksi ini, kedua substrat berikatan dengan enzim secara berurutan. Substrat pertama berikatan dengan enzim dan mengalami reaksi katalisis, menghasilkan produk antara yang tetap berikatan dengan enzim. Kemudian, substrat kedua berikatan dengan enzim, mengalami reaksi katalisis yang kedua, dan menghasilkan produk akhir. Contoh yang umum adalah reaksi enzim glikolisis, seperti reaksi enzim fosfofruktokinase.

Reaksi Terikat Bersama: Dalam reaksi ini, kedua substrat berikatan dengan enzim secara bersamaan dan mengalami reaksi katalisis bersama. Interaksi antara substrat-substrat ini pada situs aktif enzim memungkinkan reaksi yang efisien. Contoh yang terkenal adalah reaksi enzim DNA polimerase, yang

mengkatalisis sintesis rantai ganda DNA dengan menggunakan dua substrat berupa nukleotida dan untai DNA matriks.

Dalam sistem multisubstrat, kinetika enzim menjadi lebih kompleks karena melibatkan lebih banyak variabel dan konformasi yang berbeda. Pemodelan kinetika sistem multisubstrat sering melibatkan persamaan matematika yang kompleks, seperti persamaan Michaelis-Menten yang dimodifikasi, persamaan Briggs-Haldane, atau persamaan Lineweaver-Burk. Persamaan-persamaan ini digunakan untuk menggambarkan hubungan antara kecepatan reaksi, konsentrasi substrat, dan parameter kinetik seperti konstanta Michaelis-Menten.

4.5 Inhibitor Kerja Enzim

Penghambatan enzim adalah proses di mana aktivitas enzim dikurangi atau dihentikan oleh suatu senyawa atau molekul lain yang disebut penghambat. Penghambatan enzim dapat terjadi secara reversibel atau ireversibel, tergantung pada sifat interaksi antara enzim dan penghambat.

Inhibisi ireversibel adalah jenis penghambatan enzim dimana penghambat berikatan secara kovalen atau dengan kuat pada enzim dan mengubah struktur enzim secara permanen, sehingga menghentikan atau mengurangi aktivitas katalitiknya secara permanen. Dalam inhibisi ireversibel, penghambat tidak dapat dengan mudah dilepaskan dari enzim.

Beberapa contoh penghambat ireversibel termasuk senyawa seperti zat merkuri, organofosfat, atau senyawa yang mengandung grup reaktif seperti epoksi atau asetilasi. Ketika

penghambat irreversibel berikatan dengan enzim, mereka dapat membentuk ikatan kovalen dengan residu asam amino spesifik di dalam enzim, menghancurkan ikatan kovalen yang penting untuk aktivitas enzim atau mengubah struktur enzim secara signifikan.

Karena penghambatan irreversibel mengubah struktur enzim secara permanen, enzim yang dihambat dengan cara ini kehilangan aktivitasnya secara permanen dan biasanya membutuhkan sintesis enzim baru untuk memulihkan aktivitas katalitik.

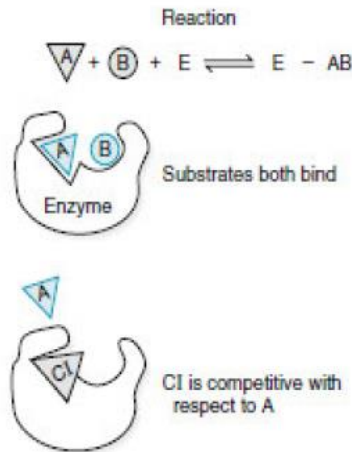
Penghambatan irreversibel dapat digunakan dalam aplikasi farmasi untuk mengembangkan obat-obatan yang bertujuan menghambat enzim yang terkait dengan penyakit, seperti penghambatan enzim yang terlibat dalam replikasi virus atau pertumbuhan sel kanker. Penghambatan irreversibel juga digunakan dalam penelitian biokimia untuk mempelajari fungsi dan mekanisme reaksi enzim.

Inhibisi reversibel adalah jenis penghambatan enzim di mana penghambat dapat berikatan dengan enzim secara lemah dan dapat dengan mudah dilepaskan dari enzim. Ini berarti penghambatan dapat dibalik dan aktivitas enzim dapat dipulihkan setelah penghambat dilepaskan.

Ada beberapa jenis inhibisi reversibel yang umum:

1. Inhibisi Bersaing (Competitive Inhibition): Dalam inhibisi bersaing, penghambat berkompetisi dengan substrat untuk mengikat pada situs aktif enzim. Penghambat ini memiliki struktur yang mirip dengan substrat dan dapat menghambat aksi enzim dengan menghambat akses

substrat ke situs aktif. Penghambatan bersaing dapat diatasi dengan peningkatan konsentrasi substrat.



Gambar 4.7 Inhibisi kompetitif pada enzim
(Wahyuni, 2017)

2. Inhibisi Tak Bersaing (Non-competitive Inhibition): Dalam inhibisi tak bersaing, penghambat berikatan pada situs lain di luar situs aktif enzim, yang disebut situs alosterik. Penghambat tak bersaing tidak mempengaruhi ikatan substrat pada situs aktif, tetapi mengganggu aktivitas enzim secara keseluruhan. Penambahan substrat tidak dapat mengatasi inhibisi tak bersaing.
3. Inhibisi Campuran (Mixed Inhibition): Dalam inhibisi campuran, penghambat dapat berikatan baik pada situs aktif maupun situs alosterik enzim. Penghambatan campuran dapat mempengaruhi ikatan substrat pada situs aktif dan/atau aktivitas enzim secara keseluruhan.

Penghambatan reversibel sering digunakan dalam pengembangan obat-obatan, karena dapat dikendalikan dan diatur dengan baik. Penghambatan ini dapat diatasi dengan mengubah konsentrasi substrat atau mengeluarkan penghambat dari sistem. Dalam penelitian dan aplikasi industri, penghambatan reversibel digunakan untuk mempelajari dan memanipulasi jalur metabolik dan aktivitas enzim.

Penting untuk dicatat bahwa penghambatan reversibel dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti konsentrasi substrat, konsentrasi penghambat, dan sifat interaksi enzim-penghambat. Dalam pengembangan obat, perhatian khusus diberikan pada selektivitas penghambatan, yaitu kemampuan menghambat enzim target tanpa menghambat enzim lain yang penting bagi fungsi normal tubuh.

4.6 Interaksi Alosterik

Interaksi alosterik adalah jenis interaksi antara enzim dan molekul pengatur yang terikat pada situs alosterik, yang berada pada jarak yang jauh dari situs aktif enzim. Interaksi ini dapat mengubah aktivitas enzim dengan mengubah konformasi enzim tersebut.

Dalam konteks kinetika enzim, interaksi alosterik dapat mempengaruhi kecepatan reaksi enzimatik. Ada dua jenis model alosterik yang umum digunakan dalam kinetika enzim, yaitu model MWC (Monod-Wyman-Changeux) dan model KNF (Koshland-Némethy-Filmer).

Dalam model MWC, enzim memiliki dua konformasi yang berbeda: satu konformasi yang aktif dan satu konformasi yang

tidak aktif. Ketika molekul pengatur terikat pada situs alosterik, konformasi enzim berubah, yang pada gilirannya mempengaruhi aktivitas enzim pada situs aktif. Interaksi alosterik dalam model MWC sering kali bersifat kooperatif, yang berarti pengikatan satu molekul pengatur dapat meningkatkan afinitas enzim terhadap molekul pengatur lainnya.

Dalam model KNF, terdapat satu situs pengikatan yang dapat berinteraksi dengan molekul pengatur dan situs aktif enzim. Interaksi molekul pengatur dengan situs alosterik mengubah struktur enzim, sehingga meningkatkan atau mengurangi aktivitas enzim pada situs aktif. Model KNF sering kali menggambarkan efek positif (aktivator) atau efek negatif (inhibitor) dari molekul pengatur terhadap enzim.

Dalam kedua model alosterik, interaksi alosterik mengubah kecepatan reaksi enzimatik dengan mengubah afinitas enzim terhadap substrat atau mempengaruhi langkah-langkah kinetik yang terlibat dalam katalisis enzimatik. Mekanisme alosterik ini memberikan cara untuk mengatur aktivitas enzim secara koordinatif, sesuai dengan kebutuhan sel atau lingkungan.

Terkait dengan kinetika enzim alosterik, perubahan aktivitas enzim disebabkan oleh perubahan konformasi enzim yang diinduksi oleh interaksi alosterik. Konformasi enzim yang berbeda dapat memiliki afinitas yang berbeda terhadap substrat, kofaktor, atau produk, yang pada gilirannya mempengaruhi kecepatan reaksi enzimatik.

Dalam model MWC, afinitas enzim terhadap substrat dapat meningkat atau menurun sebagai respons terhadap pengikatan molekul pengatur pada situs alosterik. Jika molekul pengatur

adalah aktivator, pengikatan molekul pengatur akan meningkatkan afinitas enzim terhadap substrat, sehingga meningkatkan kecepatan reaksi. Sebaliknya, jika molekul pengatur adalah inhibitor, pengikatan molekul pengatur akan mengurangi afinitas enzim terhadap substrat, sehingga mengurangi kecepatan reaksi.

Dalam model KNF, perubahan konformasi enzim yang diinduksi oleh pengikatan molekul pengatur pada situs alosterik dapat mempengaruhi langkah-langkah kinetik yang terlibat dalam katalisis enzimatis. Misalnya, perubahan konformasi dapat mempengaruhi afinitas enzim terhadap substrat atau dapat mempengaruhi kemampuan enzim untuk mengkatalisis langkah-langkah reaksi tertentu.

Selain itu, interaksi alosterik juga dapat mempengaruhi kooperativitas enzim. Kooperativitas adalah fenomena di mana pengikatan satu substrat pada satu situs aktif enzim meningkatkan afinitas enzim terhadap substrat pada situs aktif lainnya. Interaksi alosterik dapat mempengaruhi tingkat kooperativitas enzim, sehingga mempengaruhi kecepatan reaksi enzimatis secara keseluruhan.

Interaksi alosterik juga dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti pH, suhu, dan konsentrasi ion logam. Perubahan kondisi ini dapat mempengaruhi stabilitas atau afinitas enzim terhadap molekul pengatur dan, akibatnya, mengubah aktivitas enzim secara alosterik.

4.7 Efek pH dalam Kinetika Reaksi Enzim

Efek pH sangat penting dalam kinetika reaksi enzim karena pH mempengaruhi struktur enzim dan keadaan ionisasi substrat. Perubahan pH dapat mempengaruhi laju reaksi enzim dengan beberapa mekanisme.

1. Pengaruh pada Struktur Enzim: Enzim memiliki struktur tiga dimensi yang kritis untuk aktivitas katalitiknya. pH dapat mempengaruhi muatan listrik pada asam amino dalam enzim dan mempengaruhi interaksi elektrostatis antara residu asam amino. Perubahan pH yang signifikan dapat mengubah konformasi enzim, menyebabkan denaturasi atau perubahan struktural yang dapat mengurangi atau menghilangkan aktivitas enzim.
2. Pengaruh pada Ionisasi Substrat: pH juga mempengaruhi ionisasi substrat. Banyak substrat enzimatis bersifat asam atau basa, dan keadaan ionisasi mereka memengaruhi reaktivitas mereka. pH yang tepat diperlukan untuk menjaga ionisasi optimal substrat agar dapat berikatan dan berinteraksi dengan enzim dengan efisiensi maksimum.
3. Efek pada Aktivitas Enzim: Aktivitas enzim dapat dipengaruhi oleh pH melalui dua faktor utama: aktivitas katalitik dan stabilitas enzim. Beberapa enzim memiliki pH optimum di mana mereka memiliki aktivitas maksimum. Di luar rentang pH ini, aktivitas enzim dapat menurun. Selain itu, perubahan pH yang signifikan dapat menyebabkan denaturasi enzim, yang mengakibatkan kehilangan aktivitas katalitik secara permanen.

Setiap enzim memiliki pH optimumnya sendiri, yang tergantung pada lingkungan fisiologisnya. Misalnya, enzim yang bekerja di lambung memiliki pH optimum yang lebih rendah (asam), sementara enzim yang bekerja di usus halus memiliki pH optimum yang lebih tinggi (alkali).

4.8 Efek Suhu dalam Kinetika Reaksi Enzim

Efek suhu dalam kinetika reaksi enzim sangat signifikan. Suhu mempengaruhi kecepatan reaksi enzim karena mengubah laju tumbukan antara substrat dan enzim, serta mengubah stabilitas struktur enzim. Peningkatan suhu umumnya meningkatkan kecepatan reaksi enzim. Hal ini terjadi karena kenaikan suhu meningkatkan energi kinetik molekul, sehingga meningkatkan frekuensi dan kecepatan tumbukan antara substrat dan enzim. Dalam kinetika reaksi enzim, ini sering disebut sebagai efek aktivasi termal.

Ada batasan untuk peningkatan suhu yang menguntungkan. Enzim adalah protein, dan suhu yang terlalu tinggi dapat menyebabkan denaturasi, yaitu perubahan struktur enzim yang mengakibatkan kehilangan aktivitas katalitik. Setiap enzim memiliki suhu optimum, yaitu suhu di mana enzim mencapai aktivitas maksimumnya. Suhu di atas suhu optimum dapat menyebabkan penurunan aktivitas enzim karena denaturasi. Selain itu, suhu juga mempengaruhi konstanta kecepatan enzim (K_m) dan konstanta kecepatan maksimum (V_{max}). Peningkatan suhu cenderung mengurangi nilai K_m karena meningkatkan afinitas enzim terhadap substrat. Namun, efek suhu pada V_{max} dapat bervariasi tergantung pada mekanisme reaksi enzim. Pada umumnya, suhu optimum enzim

berada dalam rentang suhu fisiologis organisme tempat enzim tersebut beroperasi. Namun, terdapat variasi suhu optimum antara enzim yang berbeda tergantung pada habitat organisme tersebut.

Pemahaman tentang efek suhu dalam kinetika reaksi enzim penting dalam berbagai bidang, termasuk biokimia, bioteknologi, dan industri pangan. Dalam pengembangan obat, pemahaman tentang efek suhu dapat membantu dalam perancangan obat yang dapat bertahan pada suhu tubuh manusia. Dalam industri pangan, pemahaman tentang efek suhu pada enzim dapat digunakan untuk mengoptimalkan proses pengolahan makanan yang melibatkan enzim, seperti fermentasi atau pemurnian enzim. perangkat dari berbagai produsen dan jenis dapat bekerja bersama dalam jaringan yang sama.

DAFTAR PUSTAKA

- Hinshelwood, C. N. (1945). Physical chemistry. *Nature*, 156(3958), 283–284. <https://doi.org/10.1038/156283a0>
- Wahyuni, S. (2017). *Biokimia Enzim dan Karbohidrat*. Unimal Press.

BAB 5

PENGGOLONGAN DAN TATA NAMA ENZIM

Oleh Fitra Fauziah

5.1 Pendahuluan

Penggolongan dan tata nama enzim merupakan sistem yang memungkinkan untuk mengidentifikasi enzim dengan jelas. Tata nama enzim pertama kali dilakukan oleh Malcolm Dixon dan Edwin Webb pada tahun 1958 dengan menggolongkan enzim berdasarkan reaksi yang dikatalisisnya, bukan berdasarkan strukturnya. Sistem ini diadopsi dan dikembangkan oleh International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB), melalui Joint Nomenclature Committee dengan International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) ke dalam daftar Nomenklatur Enzim (Boyce & Tripton, 2007).

5.2 Penggolongan Enzim

Penggolongan enzim berdasarkan kelas dan fungsi adalah salah satu cara paling umum dalam mengkategorikan enzim. Tabel 5.1 berikut menunjukkan kelas dari penggolongan enzim. Selain itu, enzim juga dapat digolongkan berdasarkan sistem klasifikasi numerik. Salah satu contohnya adalah sistem Enzyme

Commission (EC) yang diperkenalkan oleh International Union of Biochemistry pada tahun 1961. Sistem EC menggunakan kode numerik unik untuk menggambarkan enzim berdasarkan reaksi katalitik dan substratnya. Kode EC terdiri dari empat angka yang dipisahkan oleh titik, yang menunjukkan tingkat spesifisitas substrat enzim. Misalnya enzim amilase pankreas manusia memiliki kode EC 3.2.1.1, dimana angka pertama menunjukkan kelas enzim (hidrolase), dan angka berikutnya menggambarkan spesifisitas substrat dan jenis reaksi yang dikatalisis (Boyce & Tripton, 2007).

Tabel 5.1 Penggolongan Enzim

No	Kelas	Tipe reaksi yang dikatalisis
1	Oksidoreduktase	Transfer elektron (ion hidrida atau atom H)
2	Transferase	Reaksi transfer gugus
3	Hidrolase	Reaksi hidrolisis
4	Liase	Penambahan gugus pada ikatan rangkap, atau pembentukan ikatan rangkap dengan menghilangkan gugus
5	Isomerase	Transfer gugus dalam molekul untuk menghasilkan bentuk isomer
6	Ligase	Pembentukan ikatan C-C, C-S, C-O, dan C-N melalui reaksi kondensasi yang digabungkan dengan pemecahan ATP

Sumber: Nelson & Cox, 2017

Berikut penjelasan masing-masing angka dalam kode EC (McDonald & Tipton, 2021):

1. Kelas enzim (Class): Angka pertama dalam kode EC menunjukkan kelas enzim. Kelas enzim mengacu pada jenis reaksi katalitik yang dilakukan oleh enzim tersebut. Terdapat enam kelas enzim utama dalam sistem EC yaitu :
 - Kelas 1 : Oksidoreduktase
 - Kelas 2 : Transferase
 - Kelas 3 : Hidrolase
 - Kelas 4 : Liase
 - Kelas 5 : Isomerase
 - Kelas 6 : Ligase
2. Subkelas (Subclass): Angka kedua dalam kode EC menunjukkan subkelas enzim. Subkelas enzim memberikan informasi lebih rinci tentang reaksi katalitik yang dilakukannya oleh enzim dalam kelas tertentu, contoh dalam kelas oksidoreduktase, subkelas enzim mencakup dehidrogenase, oksidase, dan lain-lain.
3. Sub-subkelas (Sub-subclass) : Angka ketiga dalam kode EC menunjukkan sub-subkelas enzim. Sub-subkelas memberikan lebih banyak rincian tentang kelompok enzim yang memiliki karakteristik serupa dalam subkelas tertentu.
4. Nomor urut (Serial Number) : Angka keempat dalam kode EC adalah nomor urut yang diberikan untuk enzim spesifik dalam sub-sub kelas tertentu. Nomor urut digunakan untuk membedakan enzim yang termasuk dalam kategori yang sama dalam tingkat yang paling rinci.

Dengan menggunakan sistem klasifikasi numerik ini, setiap enzim diberikan kode EC yang unik, yang memungkinkan para ilmuwan untuk mengidentifikasi dan mengkategorikan enzim dengan jelas berdasarkan karakteristik reaksi katalitik

dan substrat yang dimiliki. Kode EC ini membantu untuk memudahkan komunikasi dan pertukaran informasi antara para ilmuwan di bidang biokimia dan biologi molekuler.

5.2.1 Kelas Oksidoreduktase

Golongan ini berisi enzim yang mengkatalisis reaksi oksidasi dan reduksi. Reaksi oksidasi melibatkan kehilangan elektron, sedangkan reaksi reduksi melibatkan penerimaan elektron. Enzim oksidoreduktase membantu mengkatalisis transfer elektron dari satu substrat ke substrat lainnya, sehingga berperan penting dalam banyak jalur metabolisme dan proses biokimia. Reaksi umum yang dikatalisis enzim ini yaitu (Tipton & Boyce, 2000):



Enzim oksidoreduktase memiliki beberapa karakteristik umum. Enzim ini mengandung koenzim atau kofaktor yang diperlukan untuk melakukan reaksi oksidasi dan reduksi. Koenzim ini seringkali berperan sebagai donor atau akseptor elektron dalam reaksi tersebut. Contoh koenzim yang umum digunakan adalah NAD⁺ (nikotinamid adenin dinukleotida) dan FAD (flavin adenin dinukleotida). Selain itu, enzim-enzim oksidoreduktase juga memiliki situs aktif yang mengandung residu asam amino untuk mengikat dan memfasilitasi transfer elektron.

Penggolongan enzim oksidoreduktase dalam sistem Enzyme Commission (EC) didasarkan pada jenis substrat yang terlibat dalam reaksi katalitik. Berikut ini adalah beberapa contoh enzim oksidoreduktase (McDonald, Boyce & Tipton, 2015):

1. Dehidrogenase

Enzim dehidrogenase mengkatalisis reaksi penghilangan hidrogen (dehidrogenasi) dari substrat organik. Contoh enzim ini yaitu dehidrogenase laktat yang merupakan enzim pada jalur metabolik anaerobik dengan mengoksidasi laktat menjadi piruvat dalam proses produksi energi selama metabolisme glukosa.

2. Oksidase

Enzim oksidase juga mengoksidasi substrat organik, tetapi dalam reaksi ini oksigen diambil sebagai akseptor elektron. Contoh enzim ini yaitu sitokrom oksidase yang terlibat dalam jalur respirasi seluler, mengkatalisis oksidasi NADH dan FADH₂ untuk menghasilkan energi dalam bentuk ATP.

3. Reduktase

Enzim reduktase bertindak sebagai akseptor elektron dalam reaksi reduksi. Enzim ini mengkatalisis transfer elektron dari donor elektron ke substrat. Contoh enzim ini yaitu NADH reduktase dalam jalur respirasi mengkatalisis transfer elektron dari NADH ke substrat berikutnya dalam rantai transpor elektron.

4. Peroksidase

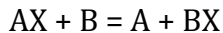
Enzim peroksidase mengkatalisis reaksi penguraian peroksida, seperti hidrogen peroksida (H₂O₂). Enzim ini membantu melindungi sel dari kerusakan oksidatif dan berperan dalam pengaturan kadar peroksida dalam tubuh.

Enzim-enzim oksidoreduktase berperan penting dalam banyak proses biologis, seperti metabolisme energi, detoksifikasi senyawa beracun, sintesis senyawa biologis, dan lain-lain. Melalui klasifikasi dan pemahaman tentang enzim

oksidoreduktase, kita dapat memperoleh wawasan yang lebih baik tentang mekanisme reaksi dan perannya dalam menjaga keseimbangan biokimia dalam sistem biologis.

5.2.2 Kelas Transferase

Enzim transferase merupakan enzim yang berperan dalam transfer gugus fungsional (seperti gugus metil, gugus fosfat, gugus asetil, dan lain-lain) dari satu substrat ke substrat lain. Reaksi umum yang dikatalisis enzim ini yaitu (Tipton and Boyce, 2000):



Enzim ini memfasilitasi perpindahan gugus fungsional antara molekul dengan cara mengkatalisis reaksi transfer yang spesifik. Enzim ini berperan penting dalam berbagai proses biologis termasuk metabolisme, sintesis molekul, detoksifikasi dan regulasi jalur biokimia. Enzim ini merupakan kunci dalam modifikasi dan pengaturan aktivitas molekul dalam sel. Berikut contoh enzim transferase (McDonald, Boyce & Tipton, 2015):

1. Metiltransferase

Enzim metiltransferase mentransfer gugus metil (CH_3) dari donor metil ke substrat yang sesuai. Contohnya yaitu DNA metiltransferase yang bertanggung jawab untuk menambahkan gugus metil ke DNA, yang berperan dalam regulasi ekspresi genetik.

2. Kinase

Enzim kinase mentransfer gugus fosfat (PO_4) dari donor fosfat anorganik (seperti ATP) ke substrat organik, seperti protein atau molekul karbohidrat. Reaksi ini menghasilkan molekul fosforilasi yang penting dalam regulasi metabolisme dan transduksi sinyal seluler.

3. Transferase glutation

Enzim transferase glutation (GST) mentransfer gugus glutation (tripeptida yang terdiri atas asam amino glisin, sistein, dan glutation) dari glutation ke substrat. Enzim ini berperan dalam detoksifikasi senyawa berbahaya dan pembuangan metabolit dari sel.

4. Asetiltransferase

Enzim asetiltransferase mentransfer gugus asetil ($\text{CH}_3\text{CO}-$) dari donor asetil (seperti asetil CoA) ke substrat organik, seperti protein atau molekul karbohidrat. Contoh enzim ini yaitu asetiltransferase histon yang berperan dalam modifikasi kromatin dan pengaturan ekspresi genetik

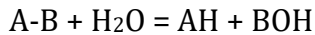
5. Glukosiltransferase

Enzim glukosiltransferase mentransfer gugus glukosa dari donor glukosil (seperti UDP-glukosa) ke substrat organik, seperti protein atau lipid. Enzim ini terlibat dalam pembentukan glikoprotein, glikolipid, dan glikosaminoglikan.

Enzim-enzim transferase dikelompokkan ke dalam kelas 2 dalam sistem EC. Kelas ini mencakup enzim yang mengkatalisis reaksi transfer gugus fungsional dan disebut sebagai transferase. Melalui pemahaman tentang golongan ini kita dapat mengetahui peran dan pentingnya enzim ini dalam berbagai jalur metabolik, modifikasi molekul, dan regulasi proses biokimia dalam sel. Enzim ini berperan sentral dalam pengaturan aktivitas enzim, modifikasi protein, dan pengaturan jalur metabolik yang kompleks.

5.2.3 Kelas Hidrolase

Enzim hidrolase berperan dalam reaksi hidrolisis. Reaksi hidrolisis merupakan proses pemecahan ikatan kimia dengan menambahkan air, sehingga substrat yang lebih kompleks terpecah menjadi molekul yang lebih sederhana. Reaksi umum yang dikatalisis enzim ini yaitu (Tipton & Boyce, 2000):



Enzim ini memiliki kemampuan katalitik untuk memfasilitasi reaksi hidrolisis dengan mempercepat laju reaksi. Enzim hidrolase memecah ikatan kimia dalam molekul substrat dengan memasukkan molekul air, sehingga menghasilkan produk yang lebih sederhana. Enzim ini berperan penting dalam jalur metabolik dan proses biokimia, termasuk pencernaan, pemecahan senyawa kompleks, dan penyusunan atau perombakan molekul dalam sel.

Klasifikasi enzim hidrolase dalam sistem EC didasarkan pada jenis ikatan kimia yang terlibat dalam reaksi hidrolisis dan substrat yang dihidrolisis. Berikut beberapa contoh enzim hidrolase (McDonald, Boyce & Tipton, 2015):

1. Protease

Enzim protease mengkatalisis hidrolisis ikatan peptida dalam protein. Enzim ini memecah protein menjadi asam amino. Tripsi dan pepsin merupakan enzim protease, yang terlibat dalam pencernaan protein dalam saluran pencernaan.

2. Lipase

Enzim lipase mengkatalisis hidrolisis ikatan ester dalam lipid. Enzim ini memecah lipid menjadi asam

lemak dan gliserol. Lipase berperan dalam pemecahan dan penyerapan lemak dalam sistem pencernaan.

3. Amilase

Enzim amilase mengkatalisis hidrolisis ikatan glikosidik dalam polisakarida seperti amilum dan glikogen. Enzim ini memecah polisakarida menjadi molekul gula yang lebih sederhana. Amilase terlibat dalam pencernaan karbohidrat di mulut dan usus.

4. Nuklease

Enzim nuklease mengkatalisis hidrolisis ikatan fosfodiester dalam asam nuklear DNA dan RNA. Enzim ini memecah DNA dan RNA menjadi nukleotida. Nuklease berperan dalam proses replikasi, transkripsi, dan degradasi asam nukleat.

5. Glukosidase

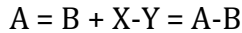
Enzim glukosidase mengkatalisis hidrolisis ikatan glikosidik dalam oligosakarida dan disakarida, seperti sukrosa dan laktosa. Enzim ini memecah oligosakarida menjadi monosakarida yang lebih sederhana.

Enzim-enzim hidrolase memiliki peran penting dalam berbagai proses biologis, termasuk pencernaan, métabolisme energi, penyusunan dan pemecahan molekul kompleks, serta regulasi jalur biokimia.

5.2.4 Kelas Liase

Enzim liase merupakan enzim yang berperan dalam modifikasi struktur molekul tanpa melibatkan reaksi hidrolisis atau oksidasi. Enzim ini mengkatalisis pemutusan, penambahan, atau penggabungan ikatan kimia dalam substrat, yang mengarah

pada perubahan bentuk atau konfigurasi molekul. Reaksi umum yang dikatalisis enzim ini yaitu (Tipton & Boyce, 2000):



Enzim liase memiliki kemampuan untuk memodifikasi substrat dengan cara sebagai berikut (McDonald & Tipton, 2021) :

1. Pemutusan ikatan

Enzim liase dapat memutuskan ikatan dalam molekul substrat, sehingga menghasilkan dua produk yang berbeda. Contohnya, enzim fosfodiesterase memutuskan ikatan fosfodiester dalam DNA atau RNA, menghasilkan fragmen-fragmen yang lebih pendek.

2. Penambahan ikatan

Enzim liase dapat menambahkan ikatan antara dua molekul yang berbeda. Contohnya, enzim karbonilase yang mengkatalisis reaksi penambahan karbonil (CO) ke substrat, membentuk ikatan baru dalam molekul.

3. Penggabungan molekul

Enzim liase dapat menggabungkan dua molekul menjadi satu molekul yang lebih besar. Contohnya, enzim sintase asam amino mengkatalisis penggabungan dua asam amino menjadi dipeptida.

Enzim liase memiliki peran penting dalam berbagai jalur metabolik dan proses biokimia. Enzim ini terlibat dalam sintesis senyawa kompleks, pemecahan senyawa kompleks, dan regulasi jalur metabolik. Contoh enzim ini seperti enzim sitrat sintase

yang terlibat dalam siklus asam sitrat dan berperan dalam produksi energi seluler.

Dalam sistem EC, enzim liase dikelompokkan ke dalam kelas 4. Kelas ini mencakup enzim yang mengkatalisis reaksi modifikasi struktural yang tidak masuk ke dalam kelas enzim lainnya, seperti oksidoreduktase, transferase, hidrolase, atau isomerase.

5.2.5 Kelas Isomerase

Enzim isomerase merupakan enzim yang berperan dalam mengkatalisis reaksi isomerisasi, yaitu perubahan struktur isomerik dari molekul substrat tanpa menambah atau mengurangi atom-atom. Dalam reaksi isomerisasi terjadi perubahan posisi atau pengubahan konfigurasi ikatan kimia dalam substrat, menghasilkan isomer-isomer baru dengan struktur yang berbeda, tetapi tetap memiliki komposisi atom yang sama. Reaksi umum yang dikatalisis enzim ini yaitu (Tipton & Boyce, 2000):



Enzim isomerase memiliki peran penting dalam banyak proses biokimia, termasuk metabolisme karbohidrat, metabolisme asam amino, dan jalur biosintesis. Enzim ini berperan penting dalam mengubah bentuk atau konfigurasi molekul untuk memfasilitasi jalur metabolik dan proses biologis yang berbeda.

Beberapa contoh enzim isomerase adalah sebagai berikut (McDonald, Boyce & Tipton, 2015):

1. Isomerase aldolase

Enzim aldolase mengkatalisis reaksi isomerisasi aldol, yaitu perubahan posisi ikatan dalam senyawa aldol. Contohnya, aldolase fruktosa-1,6-bifosfatase terlibat dalam jalur glikolisis dalam métabolisme karbohidrat.

2. Isomerase cis-trans

Enzim cis-trans isomerase mengkatalisis konversi antara isomer cis-trans dalam molekul substrat. Contohnya, enzim peptidilprolil isomerase mengkatalisis perubahan konformasi dalam rantai peptida dalam sintesis protein.

3. Isomerase racemase

Enzim racemase mengkatalisis konversi stereoisomerik antara enansiomer, yaitu perubahan posisi kelompok fungsional dalam molekul substrat. Contohnya, rasemase asam amino serin mengkatalisis konversi antara serin D dan serin L.

4. Isomerase epimerase

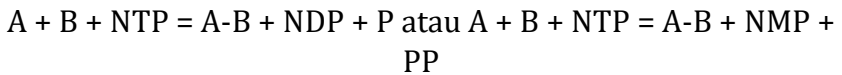
Enzim epimerase mengkatalisis perubahan stereokimia pada atom karbon tertentu dalam molekul substrat. Contohnya, epimerase glukosa-6-fosfatase terlibat dalam jalur glikolisis dan glukoneogenesis.

Enzim isomerase dikelompokkan kedalam kelas 5 dalam sistem EC. Kelas ini mencakup enzim yang mengkatalisis reaksi perubahan isomerik dalam substrat. Enzim ini berperan penting dalam mengatur struktur molekul, mengubah konfigurasi atom, dan memfasilitasi jalur reaksi biokimia yang kompleks.

5.2.6 Kelas Ligase

Enzim ligase dikenal juga sebagai sintase, merupakan enzim yang berperan dalam membentuk ikatan kovalen antara dua substrat dengan menggunakan energi dari ATP atau GTP. Reaksi yang dikatalisis oleh enzim ligase disebut reaksi ligasi.

Reaksi umum yang dikatalisis enzim ini yaitu (Tipton & Boyce, 2000):



Dimana : NTP = nukleosida trifosfat, NDP = nukleosida difosfat, NMP = nukleosida monofosfat, PP = pirofosfat

Enzim ligase berperan penting dalam proses sintesis dan perbaikan DNA, sintesis protein, serta pembentukan ikatan fosfodiester dalam RNA. Enzim ini memiliki peran kunci dalam replikasi DNA, transkripsi, translasi dan berbagai jalur metabolik dalam sel.

Beberapa karakteristik dan fungsi enzim ligase adalah sebagai berikut (McDonald & Tipton, 2021) :

1. Pembentukan ikatan kovalen

Enzim ligase mengkatalisis pembentukan ikatan kovalen antara dua molekul substrat yang berbeda, menghasilkan produk yang lebih besar. Reaksi ini memerlukan energi yang diperoleh dari hidrolisis ATP atau GTP.

2. Proses yang tergantung ATP atau GTP

Enzim ligase menggunakan energi yang tersimpan dalam molekul ATP atau GTP untuk melaksanakan reaksi ligasi. Molekul nukleotida trifosfat ini diubah menjadi nukleotida difosfat dengan pelepasan energi yang digunakan dalam reaksi ligasi.

3. Penting dalam sintesis dan perbaikan DNA

Enzim ligase terlibat dalam sintesis DNA baru saat replikasi dan dalam perbaikan DNA selama mekanisme perbaikan.

4. Peran dalam sintesis protein

Enzim ligase juga terlibat dalam sintesis protein melalui proses translasi. Enzim ini membantu membentuk ikatan peptida antara asam amino yang dihasilkan oleh ribosom, membentuk rantai polipeptida.

Contoh enzim ligase adalah DNA ligase, yang bertanggung jawab untuk menggabungkan fragmen-fragmen DNA Okazaki selama replikasi DNA dan memperbaiki ikatan DNA yang terputus. Enzim ligase dikelompokkan ke dalam kelas 6 dalam sistem EC. Kelas ini mencakup enzim yang mengkatalisis reaksi penggabungan atau sintesis. Enzim ini sangat berperan penting dalam berbagai proses biologis, terutama dalam sintesis DNA, sintesis protein, dan perbaikan DNA (Tomkinson, *et al.*, 2006).

5.3 Tata Nama Enzim

Tata nama enzim merupakan sistem penamaan yang digunakan untuk mengidentifikasi dan mengklasifikasikan enzim berdasarkan jenis reaksi yang dikatalisis dan substrat yang digunakan. Sistem tata nama enzim yang umum digunakan saat ini didasarkan pada sistem EC yang dikembangkan oleh IUBMB. Sistem EC memberikan kode numerik unik untuk setiap enzim yang mencerminkan klasifikasi dan aktivitas enzim tersebut (McDonald & Tipton, 2021).

Tata nama enzim menggunakan notasi numerik dalam bentuk EC X.Y.Z, dimana setiap angka memiliki makna khusus. Berikut adalah penjelasan untuk setiap angka dalam sistem EC (McDonald, Boyce & Tipton, 2015):

1. Nomor kelas : Angka pertama (X) dalam tata nama EC mengidentifikasi kelas utama enzim berdasarkan jenis reaksi yang dikatalisis. Ada enam kelas enzim utama dalam sistem EC yaitu :
 - a. Oksidoreduktase (EC 1)
 - b. Transferase (EC 2)
 - c. Hidrolase (EC 3)
 - d. Liase (EC 4)
 - e. Isomerase (EC 5)
 - f. Ligase (EC 6)
2. Subkelas : Angka kedua (Y) dalam tata nama EC menunjukkan subkelas enzim. Subkelas ini memberikan informasi tambahan tentang jenis reaksi yang dikatalisis atau kelompok substrat yang terlibat.
3. Nomor urutan : Angka ketiga (Z) dalam tata nama EC menunjukkan nomor urutan enzim dalam klasifikasi yang lebih spesifik. Nomor ini diberikan secara berurutan saat enzim baru ditemukan atau dikarakterisasi.

Contoh tata nama enzim menggunakan sistem EC adalah DNA polimerase I yang memiliki tata nama EC 2.7.7.7. Angka pertama (2) menunjukkan bahwa enzim ini termasuk dalam kelas transferase. Angka kedua (7) menunjukkan bahwa enzim ini termasuk dalam subkelas fosfotransferase. Angka ketiga (7) menunjukkan bahwa enzim ini adalah urutan ketujuh yang diklasifikasikan dalam subkelas fosfotransferase yaitu nukleotidiltransferase (McDonald, Boyce & Tipton, 2015).

DAFTAR PUSTAKA

- Boyce, S. & Tipton, K.F. 2007. *Enzyme Classification and Nomenclature. Food Biochemistry and Food Processing*, 135–154. <https://doi.org/10.1002/9780470277577.ch6>.
- McDonald, A.G., Boyce, S. & Tipton, K.F. 2015. *Enzyme Classification and Nomenclature*. 1–11. <https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0000710.pub3>.
- McDonald, A.G. & Tipton, K.F. 2021. *Enzyme Nomenclature and Classification: The State of The Art. FEBS Journal*. <https://doi.org/10.1111/febs.16274>.
- Nelson, D.L. & Cox, M.M. 2017. *Lehninger Principles of Biochemistry, Fourth Edition*. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-049601-3.50017-1>.
- Tipton, K. & Boyce, S. 2000. *History of The Enzyme Nomenclature System. Bioinformatics*, 16(1), 34–40. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/16.1.34>.
- Tomkinson, A.E., Vijayakumar, S., Pascal, J.M., & Ellenberger, T. 2006. *DNA Ligases: Structure, Reaction Mechanism, and Function. Chemical Reviews*, 106(2), 687–699. <https://doi.org/10.1021/cr040498d>

BAB 6

SUHU DAN PH TERHADAP ENZIM

Oleh Syaifullah Saputro

6.1 Pendahuluan

Enzim merupakan biokatalisator yang terdiri dari struktur protein dan aktivitasnya dalam mekanisme kerja dipengaruhi oleh sejumlah faktor penting. Beberapa faktor yang mempengaruhi aktivitas enzim termasuk pH, suhu, konsentrasi substrat, konsentrasi enzim, serta kehadiran aktivator atau inhibitor. Dalam proses reaksi biokimia, pH yang tepat dapat mempengaruhi kestabilan struktur enzim dan kemampuannya untuk berinteraksi dengan substrat. Suhu juga menjadi faktor kritis, karena setiap enzim memiliki suhu optimal di mana aktivitasnya mencapai puncaknya. Konsentrasi substrat dan enzim juga berperan penting dalam mengatur kecepatan reaksi enzimatik, di mana perubahan konsentrasi dapat mempengaruhi kecepatan reaksi tersebut. Selain itu, kehadiran aktivator atau inhibitor dapat mengubah aktivitas enzim dengan cara mempercepat atau menghambat reaksi katalisis. Memahami faktor-faktor ini merupakan langkah penting dalam mengoptimalkan kinerja enzim dalam berbagai aplikasi bioteknologi dan proses biokimia (Poedjiadi, 1994).

Laju katalisis enzim dapat sangat dipengaruhi bahkan hanya oleh perubahan kecil dalam kondisi kimia dan dalam batas-batas fisiologisnya. Perubahan-perubahan ini memiliki peran penting dalam mengontrol dan mengatur sistem enzim yang saling terkait, yang sangat dibutuhkan oleh sel-sel kehidupan. Enzim-enzim memiliki lingkungan kimia yang spesifik di mana mereka beroperasi dengan efisiensi maksimal. Bahkan perubahan kecil dalam pH atau suhu dapat mengubah struktur enzim, mempengaruhi kestabilan dan aktivitasnya (Ischak et al., 2017).

Perubahan-perubahan ini berperan dalam pengendalian sistem enzim yang kompleks dalam sel-sel hidup. Interaksi dan pengaturan enzim-enzim ini menjadi penting untuk memastikan berlangsungnya reaksi biokimia yang tepat, serta pengaturan dan koordinasi berbagai jalur metabolik. Melalui pengaturan kondisi kimia, sel-sel mampu mengoptimalkan aktivitas enzim-enzim yang relevan dengan kebutuhan dan lingkungan mereka (Poedjiadi, 1994).

6.2 Pengaruh Suhu

Aktivitas enzim pada dasarnya tergantung pada suhu. Seperti halnya dengan reaksi kimia pada umumnya, kecepatan reaksi yang dikatalisis oleh enzim meningkat dengan faktor 2–3 per setiap 10°C menurut aturan van't Hoff (Bisswanger, 2017).

Suhu memiliki pengaruh terhadap katalisis enzim melalui dua mekanisme. Pertama, kenaikan suhu meningkatkan energi termal molekul substrat yang bereaksi. Pada akhirnya, energi kinetik enzim akan melewati hambatan energi sehingga

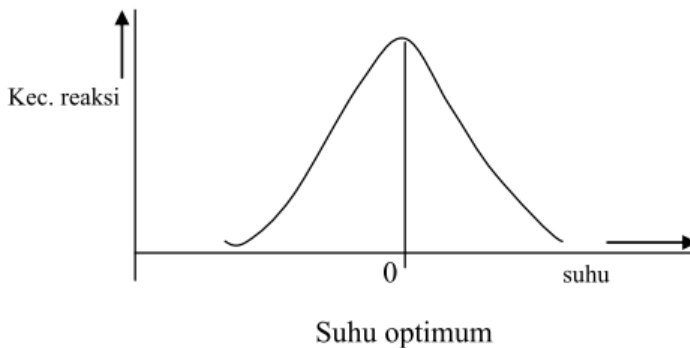
meningkatkan kecepatan reaksi. Energi kinetik enzim ini mampu memutuskan ikatan hidrogen dan hidrofobik yang lemah, yang mempertahankan struktur sekunder-tersiernya. Pada suhu tertentu, terjadi denaturasi dengan cepat yang disertai dengan hilangnya aktivitas katalitik. Rentang suhu di mana enzim mempertahankan konformasi yang stabil dan memiliki kemampuan katalisis umumnya bergantung pada suhu lingkungan seluler organisme, sedikit melebihi suhu tersebut(Wahyuni, 2017)

Reaksi berlangsung dengan lambat pada suhu rendah, sementara pada suhu yang lebih tinggi, reaksi berjalan lebih cepat. Karena enzim merupakan protein, peningkatan suhu dapat menyebabkan denaturasi, yang mengganggu bagian aktif enzim. Akibatnya, konsentrasi efektif enzim menurun dan kecepatan reaksi juga menurun (Ischak et al., 2017).

Penurunan ini disebabkan oleh keterbatasan stabilitas termal, suatu sifat umum pada setiap protein. Oleh karena itu, sifat enzim yang bergantung pada suhu ditentukan oleh dua proses yang berbeda dan independen. Jika aktivitas enzim diuji berdasarkan suhu, kurva yang menyerupai kurva optimum pH berbentuk lonceng akan diperoleh, tetapi harus diinterpretasikan dengan cara yang berbeda: peningkatan awal secara kontinu yang disebabkan oleh Hukum *van't Hoff* dikompensasi oleh proses denaturasi. Denaturasi protein bukan hanya proses yang tergantung pada suhu, tetapi juga tergantung pada waktu. Inkubasi enzim pada suhu tinggi untuk waktu yang lebih lama akan menyebabkan inaktivasi yang lebih besar, dan suhu maksimum akan bergeser menuju suhu yang lebih rendah. Tidak seperti optimum pH, suhu maksimum dari enzim yang

berbeda tidak dapat dianggap sebagai nilai konstan (Bisswanger, 2017).

Dikarenakan adanya dua faktor yang bertentangan, akan ada sebuah titik optimal di mana suhu menjadi paling optimal untuk suatu reaksi yang melibatkan enzim tertentu. Gambar 6.1 menggambarkan hubungan antara kecepatan reaksi (V) dan suhu.



Gambar 6.1 Hubungan suhu dan kecepatan reaksi
(Sumber : Ischak et al., 2017)

Titik 0 menunjukkan suhu optimum, yaitu suhu yang menyebabkan terjadinya reaksi kimia dengan kecepatan paling besar. Tiap enzim mempunyai suhu optimum tertentu, sebagian besar enzim tetap aktif hingga suhu fisiologis (37°C), tetapi hanya beberapa derajat di atasnya, antara 40 dan 50°C enzim dapat menjadi tidak stabil. Enzim yang sangat peka terhadap suhu mengalami inaktivasi bahkan pada suhu lebih rendah, seperti dehidrogenase alkohol, yang menjadi tidak stabil di atas 30°C , sedangkan dehidrogenase laktat stabil hingga 50°C (Ischak et al., 2017).

Mikroorganisme termofilik yang hidup di mata air panas bertahan hidup bahkan dalam air mendidih, dan dapat diasumsikan bahwa semua enzim mereka dapat bertahan terhadap suhu yang tinggi. Hal ini memang terjadi pada banyak enzim tersebut, tetapi tidak pada semua enzim; beberapa menjadi tidak aktif jauh di bawah suhu optimal pertumbuhan organisme tersebut. Jelas bahwa enzim-enzim ini distabilkan oleh komponen sel yang berbeda, terutama larutan protein yang sangat terkonsentrasi. Fakta menarik bahwa enzim-enzim dari organisme termofilik secara struktural terkait erat dengan enzim-enzim dari organisme mesofilik. Tidak ada perbedaan esensial yang dapat dideteksi bahkan dalam komposisi asam amino, selain beberapa peningkatan dalam residu hidrofobik dan bermuatan, yang menyebabkan protein menjadi lebih kaku (Bisswanger, 2017).

Sifat enzim yang tergantung suhu dapat dipelajari melalui dua prosedur yang berbeda. Enzim dapat diuji langsung dalam suatu pengujian yang disesuaikan dengan suhu yang ingin diuji, atau enzim dapat diinkubasi terlebih dahulu pada suhu yang hendak diuji selama interval waktu yang berbeda, dan diuji pada suhu pengujian normal. Prosedur pertama mempertimbangkan langsung pengaruh suhu terhadap aktivitas, prosedur kedua mengamati pengaruh waktu dan stabilitas jangka panjang enzim. Pada kasus pertama, reaksi diuji segera setelah penambahan enzim. Inkubasi sebelumnya yang lebih lama sebaiknya dihindari untuk mengesampingkan aspek yang tergantung waktu, yang harus dipelajari secara terpisah (Bisswanger, 2017).

6.2 Pengaruh pH

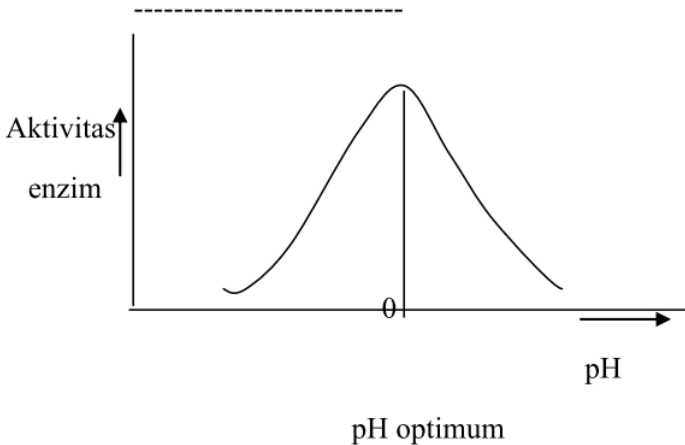
Seperti halnya dengan protein pada umumnya, struktur ion enzim juga sangat bergantung pada pH lingkungannya. Enzim dapat berada dalam bentuk ion positif, ion negatif, atau ion bermuatan ganda yang disebut zwitterion. Oleh karena itu, perubahan pH lingkungan akan memiliki pengaruh terhadap efektivitas bagian aktif enzim dalam membentuk kompleks enzim-substrat (Ischak et al., 2017).

Perubahan pH dapat mempengaruhi interaksi elektrostatis antara enzim dan substrat. Pada pH tertentu, muatan pada residu asam amino dalam enzim dapat berubah, yang pada gilirannya mempengaruhi ikatan dan interaksi dengan substrat. Misalnya, pada pH asam tertentu, ionisasi asam amino tertentu dapat terjadi dan mengubah sifat muatan enzim, sehingga mempengaruhi interaksi enzim-substrat. Perubahan pH juga dapat mempengaruhi stabilitas struktur enzim. Lingkungan pH yang ekstrem dapat mengganggu ikatan hidrogen dan interaksi ionik dalam struktur enzim, menyebabkan denaturasi dan kehilangan aktivitas enzim (Ischak et al., 2017).

Terdapat dua alasan penting untuk mengetahui tingkat keasaman atau pH terhadap aktivitas enzim. Pertama, secara teoritis, selalu ada kemungkinan bahwa pH dapat mempengaruhi aktivitas biologis dari enzim tersebut, karena pH memengaruhi muatan dan interaksi kimia dalam struktur enzim. Kedua, sebagai protein, enzim tidak berbeda dengan protein lainnya dalam hal kerentanan terhadap perubahan pH. Setiap enzim memiliki pH optimum di mana kecepatan reaksi yang dikatalisis mencapai maksimumnya. Perubahan kecil

dalam pH dari nilai optimum dapat menurunkan aktivitas enzim karena perubahan ionisasi gugus-gugus pada situs aktif enzim. Deviasi pH yang signifikan dapat menyebabkan denaturasi protein enzim itu sendiri, karena mengganggu banyak ikatan non-kovalen yang menjaga struktur tiga dimensi enzim (Wahyuni, 2017).

Proses denaturasi dapat terjadi baik pada pH rendah maupun pH tinggi, dan hal ini akan menyebabkan penurunan aktivitas enzim. Gambar 6.2 menggambarkan hubungan antara aktivitas enzim dan pH. Dari bentuk kurva pada gambar tersebut, terlihat bahwa terdapat pH tertentu atau rentang pH di mana kecepatan reaksi enzimatis mencapai tingkat tertinggi. pH ini disebut pH optimum. Pada pH optimum, kondisi lingkungan menciptakan struktur optimal pada enzim, yang memungkinkannya berinteraksi dengan substrat secara efisien dan meningkatkan aktivitas katalitik. Di sekitar pH optimum, perubahan kecil dalam pH dapat berdampak signifikan pada aktivitas enzim. Ketika pH bergeser dari nilai optimum, ikatan hidrogen dan interaksi ionik yang mempertahankan struktur tiga dimensi enzim dapat terganggu, mengakibatkan perubahan konformasi dan penurunan aktivitas enzim (Ischak et al., 2017).



Gambar 6.2 Hubungan antara Aktivitas enzim dan pH
(Sumber : Ischak et al., 2017)

Selain efek spesifik dari gugus-gugus yang terlibat langsung dalam mekanisme katalitik, enzim memiliki sejumlah besar gugus bermuatan di dalamnya dan di permukaannya, yang penting untuk fungsi enzim, untuk menjaga keseimbangan antara fleksibilitas yang signifikan untuk mekanisme katalitik, seperti pembentukan keadaan transisi, dan kekakuan untuk menjaga struktur tiga dimensi atau untuk melakukan perubahan konformasi terkendali. Sementara proses protonasi residu penting di pusat aktif secara dominan merupakan proses yang dapat terbalik, perubahan muatan pada gugus-gugus yang penting secara struktural dapat menyebabkan kerusakan tidak dapat diperbaiki pada struktur asli (Bisswanger, 2017).

Sebagian besar enzim memiliki pH optimum sekitar 6,8, namun terdapat perbedaan yang signifikan dalam pH optimum enzim dikarenakan lingkungan tempat enzim tersebut

beroperasi. Sebagai contoh, enzim pencernaan pepsin memiliki kemampuan untuk bekerja dalam kondisi pH yang sangat asam di lambung, di mana pH sekitar 2,0. Pepsin adalah enzim protease yang berperan dalam pencernaan protein di dalam lambung. Lingkungan lambung sangat asam karena adanya asam lambung (asam hidroklorida) yang diproduksi oleh sel-sel perut. pH rendah ini memungkinkan pepsin aktif secara optimal dalam mencerna protein yang masuk ke dalam lambung. Ketika makanan mencapai lambung, pH rendah memicu aktivasi pepsin dari bentuk inaktifnya menjadi bentuk aktif. Pepsin bekerja dengan sangat efisien pada pH asam, memecah ikatan peptida dalam protein menjadi fragmen yang lebih kecil. Perbedaan pH optimal enzim mencerminkan adaptasi enzim terhadap lingkungan spesifik tempat mereka beroperasi. Enzim dalam sistem pencernaan telah berevolusi untuk berfungsi pada kondisi lingkungan yang ekstrim, seperti pH rendah di lambung (Wahyuni, 2017).

Penentuan pH optimum enzim amilase misalnya, dapat dilakukan dengan mengukur jumlah milligram gula yang dihasilkan dari beberapa reaksi yang menggunakan enzim amilase pada berbagai pH, dengan amilum sebagai substrat (Ischak et al., 2017)

Langkah-langkah umum dalam menentukan pH optimum enzim amilase adalah sebagai berikut:

- Persiapan larutan enzim: Larutkan enzim amilase dalam larutan buffer dengan pH yang berbeda-beda. Buffer berfungsi untuk menjaga pH konstan selama percobaan.

- Persiapan substrat: Persiapkan larutan amilum dengan konsentrasi yang tepat dalam larutan buffer yang sama yang digunakan untuk larutan enzim.
- Persiapan tabung reaksi: Siapkan serangkaian tabung reaksi yang berisi larutan enzim dengan pH yang berbeda dan larutan amilum. Pastikan untuk membuat kontrol negatif yang hanya berisi buffer tanpa enzim.
- Inkubasi: Inkubasikan tabung reaksi pada suhu dan waktu tertentu yang sesuai dengan kondisi optimum enzim amilase.
- Penghentian reaksi: Hentikan reaksi dengan menambahkan larutan penghentian, seperti larutan asam atau larutan basa yang sesuai.
- Analisis jumlah gula yang dihasilkan: Gunakan metode analisis kimia atau metode spektrofotometri untuk mengukur jumlah gula yang dihasilkan dari setiap reaksi.
- Perbedaan jumlah gula yang dihasilkan pada berbagai pH akan membantu menentukan pH optimum enzim amilase.

Dengan melakukan serangkaian percobaan ini pada berbagai pH, dapat dibentuk kurva pH-aktivitas enzim amilase. Pada pH tertentu di mana aktivitas enzim amilase mencapai tingkat tertinggi, dapat dinyatakan sebagai pH optimum enzim amilase. Pendekatan ini memungkinkan penentuan pH optimum enzim amilase dengan mengamati produksi gula dari reaksi enzimatik menggunakan amilum sebagai substrat (Ischak et al., 2017).

Untuk membedakan antara efek pH yang ireversibel dan reversibel, kurva stabilitas pH harus dibandingkan dengan kurva pH optimum. Untuk menghasilkan kurva optimum, pH

yang sesuai langsung disesuaikan dalam pengujian, dan aktivitas diukur segera setelah penambahan enzim. Untuk kurva stabilitas pH, enzim diinkubasi terlebih dahulu sendiri (atau dalam kombinasi dengan komponen yang berbeda) pada pH yang sesuai selama interval waktu yang ditentukan (misalnya, 1 jam), dan kemudian diuji pada pH optimum dalam pengujian enzim normal. Proses reversibel seharusnya tidak mempengaruhi aktivitas enzim. Oleh karena itu, kurva stabilitas seringkali menunjukkan plateau yang lebar dalam rentang optimum, dan penurunan aktivitas terjadi lebih banyak pada nilai pH yang ekstrim dibandingkan dengan kurva optimum. Karena komponen lain dalam pengujian enzim juga sensitif terhadap nilai pH yang ekstrim, seperti NADH, pengujian stabilitas juga harus dilakukan dengan komponen-komponen tersebut (Bisswanger, 2017).

DAFTAR PUSTAKA

- Biszwanger, H., 2017. Enzyme Kinetics. Deutsche Nationalbibliothek, Weinheim.
- Ischak, N.I., Salimi Yuszda K, Botutihe, D.N., 2017. Biokimia Dasar. UNG press, Gorontalo.
- Poedjiadi, A., 1994. Dasar-Dasar Biokimia. UI Press, Jakarta.
- Wahyuni, S., 2017. Biokimia Enzim dan Karbohidrat, 1st ed. UNIMAL press, Lhokseumawe.

BAB 7

INHIBITOR ENZIM DAN KINETIKANYA

Oleh Nur Maulida Safitri

Kinetika enzim berkaitan erat dengan pengukuran laju reaksi secara kuantitatif yang menggunakan katalis enzim serta mempelajari faktor-faktor yang mempengaruhi laju tersebut. Analisis kinetik memungkinkan peneliti merekonstruksi urutan langkah-langkah dalam konversi enzim dari substrat menjadi produk. Enzim terlibat dalam keseluruhan proses fisiologis untuk mempertahankan homeostatis sehingga sering digunakan untuk mengidentifikasi karakteristik obat yang dapat menghambat laju reaksi tertentu secara selektif dengan enzim sebagai katalisator.

7.1 Inhibitor Enzim

Inhibitor enzim merupakan salah satu bentuk mekanisme pengendalian dari berbagai sistem biologis sehingga dipelajari untuk berbagai penemuan obat. Sejumlah kondisi patologis dapat dicegah atau disembuhkan menggunakan inhibitor enzim. Inhibitor enzim merupakan molekul yang dapat berikatan

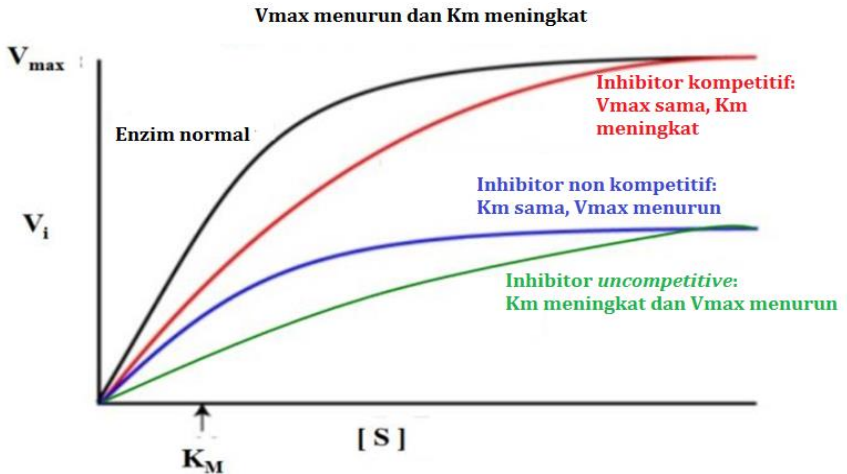
sebagian maupun seluruhnya dengan enzim target dan menghambat laju reaksi/aksi dari enzim tersebut.

Inhibitor enzim berbentuk molekul sederhana ataupun kompleks, organik maupun anorganik. Inhibitor enzim dapat berikatan pada lokasi substrat atau dapat menutupi sisi substrat tersebut, sehingga inhibitor yang melekat menggantikan posisi substrat menyebabkan substrat tidak bisa berikatan dengan enzim. Inhibitor enzim dinilai berdasarkan potensi dan tingkat spesifiknya yang tinggi sekaligus efek toksisitas yang lebih rendah. Saat konsentrasi inhibitor enzim meningkat, aktivitas inhibitor menjadi menurun.

Terdapat tiga bentuk inhibitor enzim, diantaranya reversibel, ireversibel, dan alosterik. Pada penghambatan enzim reversibel, terdapat beberapa jenis model inhibisi, seperti inhibisi kompetitif, non-kompetitif, dan *uncompetitive*. Selain jenis ini, fosforilasi merupakan mekanisme penghambatan yang cukup berbeda dengan model penghambatan lainnya.

7.2 Inhibitor Enzim Reversibel

Reversibel menunjukkan molekul penghambat enzim tidak berikatan secara kovalen dengan enzim. Setelah beberapa saat molekul tersebut akan meninggalkan enzim sehingga enzim menjadi bebas kembali. Inhibitor tipe ini melekat pada enzim menggunakan ikatan lemah seperti ikatan hidrogen, ikatan ion, maupun interaksi hidrofobik yang dapat terlepas selang beberapa waktu tertentu.



Gambar 7.1. Kurva kinetik inhibitor ezim reversibel

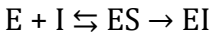
Aktivitas enzim dapat diperoleh kembali melalui dialisis maupun pengenceran. Penghambatan tergantung pada jenis ikatan dengan enzim maupun kompleks enzim—substrat. Inhibitor reversibel dapat diklasifikasikan menjadi tiga dengan mekanisme penghambatan yang berbeda (Gambar 7.1).

7.3 Inhibitor Kompetitif

Inhibitor kompetitif hanya bisa berikatan dengan enzim dan bukan dengan kompleks enzim—substrat karena afinitas substrat dan enzim tidak memiliki perbedaan besar. Inhibitor hanya memiliki afinitas untuk sisi aktif dan bukan lokasi alosterik. Setelah kompleks enzim—substrat telah terbentuk inhibitor tidak dapat bekerja. Jenis inhibisi ini dapat diatasi

dengan menambahkan substrat dengan konsentrasi tinggi. Derajat penghambatan bergantung pada konsentrasi substrat dan inhibitor. Contohnya adalah angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE-i) seperti captopril, ramipril, yang digunakan untuk pasien hipertensi.

Persamaan:

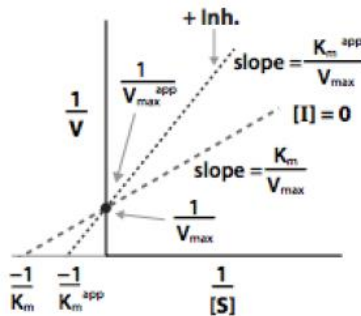


$$[ET] = [ES] + [E] + [EI]$$

$$V = \frac{V_{\max} [S]}{K_m (1 + \frac{[I]}{K_i}) + [S]}$$

$$\frac{1}{V} = \frac{1}{V_{\max}} + \frac{K_m (1 + \frac{[I]}{K_i})}{V_{\max}} \frac{1}{[S]}$$

$$K'_m = K_m (1 + \frac{[I]}{K_i})$$



Gambar 7.2. Persamaan dan plot Dixon inhibitor Kompetitif

Pada aktivitas enzimatik normal, $V_{\max}$ merupakan kecepatan maksimum reaksi, sedangkan K_M (konstanta Michaelis-Menten) merupakan separuh dari konsentrasi $V_{\max}$. K_m merupakan unit pengukuran untuk mengukur laku reaksi dengan adanya peningkatan konsentrasi substrat. Menurunkan K_m akan meningkatkan afinitas substrat (konstanta disosiasi meningkatkan K_I), dan berlaku sebaliknya. Terbentuk grafik datar dikarenakan semua molekul enzim jenuh dengan substrat yang tersedia dan tidak ada enzim selain substrat yang tersisa

untuk pengikatan lebih lanjut. Artinya, substrat ekstra yang tersedia ditinggalkan karena ketiadaan enzim yang menjadi faktor pembatas laju reaksi. Namun, pada penghambatan kompetitif, V_{max} tidak berubah atau reaksi mencapai V_{max} normal, namun untuk mencapai titik itu, diperlukan konsentrasi K_m yang lebih tinggi (Gambar 7.2).

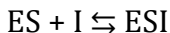
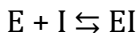
Kemiripan struktural antara substrat dan inhibitor menyebabkan adanya kompetisi untuk berikatan dengan sisi aktif enzim. Namun, saat konsentrasi inhibitor kompetitif melebihi konsentrasi substrat, inhibitor kompetitif dapat berikatan dengan sisi pengikatan aktif untuk membentuk kompleks enzim—inhibitor sehingga tidak ada produk yang terbentuk. Ikatan ini memaksa substrat berdisosiasi dari enzim melalui prinsip termodinamika dimana ikatan antara substrat/inhibitor dan enzim diatur oleh afinitas dan konsentrasi dari yang pertama melekat pada enzim.

7.4 Inhibitor Non-kompetitif

Inhibisi non-kompetitif berikatan dengan enzim namun tidak pada sisi aktif enzim tersebut. Substrat tetap berikatan dengan enzim namun kecepatan laju reaksinya menurun. Tingkat penghambatan secara langsung tergantung pada konsentrasi inhibitor. Disini memungkinkan adanya mekanisme enzim inhibitor dan pembentukan kompleks enzim inhibitor substrat. Contohnya adalah pepstatin yang merupakan inhibitor non-kompetitif dari aspartil protease.

Pada penghambatan non-kompetitif, tidak ada kesamaan antara struktur substrat dan inhibitor. Inhibitor mengikat enzim pada area selain tempat pengikatan substrat yang menyebabkan terbentuknya kompleks enzim inhibitor (EI) dan kompleks enzim inhibitor substrat (EIS). Inhibitor membentuk ikatan non-kovalen dengan enzim sehingga penghambatan enzim dapat dibalik dengan menghapus inhibitor. Dalam inhibisi non-kompetitif sederhana, baik enzim maupun kompleks enzim inhibitor memiliki afinitas yang sama terhadap substrat, sedangkan kompleks enzim inhibitor substrat menghasilkan produk dalam jumlah yang sangat kecil. Inhibitor non-kompetitif yang lebih kompleks terjadi saat ikatan inhibitor mempengaruhi afinitas enzim yang tampak terhadap substrat.

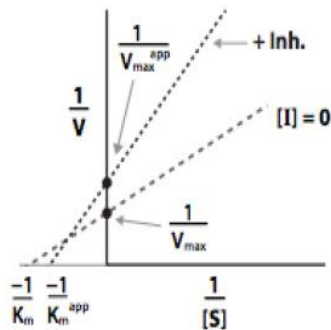
Persamaan:



$$[E] = [E] + [EI] + [ESI]$$

$$V = \frac{V_{\max} [S]}{K_m + [S] + \frac{[I]}{K_i}}$$

$$\frac{1}{V} = \left(\frac{K_m}{V_{\max}} \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{\max}} \right) \left(1 + \frac{[I]}{K_i} \right)$$



Gambar 7.3. Persamaan dan plot Dixon inhibitor non kompetitif

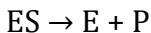
Inhibitor mengikat beberapa sisi lain dari enzim yang sama serta mengubah bentuk total dari sisi tersebut sehingga substrat tidak mudah masuk seperti sebelumnya, yang akhirnya

memperlambat laju reaksi enzim. Reaksi melambat namun tidak pernah berhenti, hanya meminimalkan laju reaksi enzim dan tidak mengganggu kuantitas substrat yang mengikat enzim. Inhibitor non-kompetitif tidak bersaing dengan substrat, sehingga efek inhibitor tidak dapat dikurangi hanya dengan meningkatkan konsentrasi substrat (Gambar 7.3).

7.5 Inhibitor *Uncompetitive*

Inhibitor *uncompetitive* hanya berikatan dengan kompleks enzim substrat. Inhibitor tidak berikatan dengan enzim bebas dan bekerja dengan mendistorsi struktur sisi aktif enzim sehingga setelah sisi aktif berubah maka molekul agonis tidak dapat berikatan dengan sisi aktif tersebut. Pada kondisi ini, efek farmakologis tidak didapatkan sehingga $V_{\max}$ dan K_m menurun (Gambar 7.4).

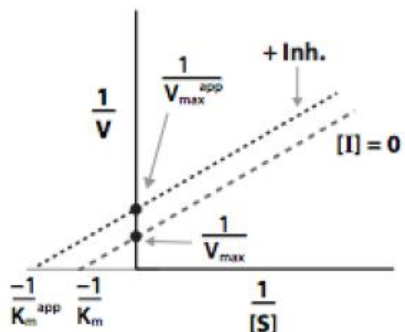
Persamaan:



$$[ET] = [ES] + [E] + [ESI]$$

$$V = \frac{V_{\max} [S]}{K_m (1 + \frac{[I]}{K_i}) + [S]}$$

$$\frac{1}{V} = \frac{K_m}{V_{\max}} \left(1 + \frac{[I]}{K_i} \right) \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{\max}}$$



Gambar 7.4. Persamaan dan plot Dixon inhibitor *uncompetitive*

$$V = \frac{V_{\max} [S]}{K_m (1 + \frac{[I]}{K_i})}$$

Secara umum, perbedaan antara inhibitor kompetitif, non-kompetitif, dan *uncompetitive* ditunjukkan pada Tabel 7.1.

Tabel 7.1. Karakteristik Inhibitor Reversibel

Inhibitor kompetitif	Inhibitor <i>uncompetitive</i>	Inhibitor non-kompetitif
Inhibitor berikatan dengan katalitik/tempat pengikatan substrat	Inhibitor berikatan dengan sisi katalitik/tempat pengikatan substrat	Inhibitor mengikat masing-masing enzim dan kompleks enzim—substrat jauh dari sisi katalitik/tempat pengikatan substrat sehingga tidak menghasilkan produk
Berkompetisi dengan substrat untuk berikatan dengan sisi aktif/katalitik enzim	Peningkatan konsentrasi substrat tidak menghilangkan penghambatan terhadap enzim	Peningkatan konsentrasi substrat tidak menghilangkan penghambatan terhadap enzim
Penghambatan reversibel adanya peningkatan konsentrasi substrat	Inhibitor hanya berikatan dengan enzim—substrat (ES)	Hanya $V_{\max}$ yang menurun proporsional terhadap konsentrasi inhibitor, sedangkan K_m tetap
$V_{\max}$ konstan, K_m meningkat	Laju reaksi dihambat sejajar dengan kinetika Michaelis-Menten sebagaimana ditunjukkan	yang K_m tidak berubah karena peningkatan konsentrasi substrat tidak efektif dengan

Inhibitor kompetitif	Inhibitor <i>uncompetitive</i>	Inhibitor kompetitif	non-
	adanya penurunan V_{max} dan K_m		
Inhibitor tidak mengubah bentuk sisi aktif enzim	Komplek enzim—Inhibitor tidak mengubah bentuk sisi aktif enzim inhibitor—substrat (ESI) tidak dapat membentuk produk karena adanya perubahan konformasi enzim		
Jika konsentrasi substrat meningkat, laju reaksi penghambatan menjadi menurun	Tidak ada pengaruh dari konsentrasi substrat terhadap laju reaksi penghambatan enzim oleh inhibitor		

7.6 Inhibitor Enzim Ireversibel

Inhibitor ireversibel berikatan dengan enzim dan memodifikasi secara kimiawi membentuk formasi ikatan kovalen pada enzim tersebut. Pada struktur enzim, terdapat beberapa asam amino kunci yang esensial bagi aktivitas enzim, sehingga inhibitor ireversibel membentuk ikatan kovalen dengan sisi aktif enzim target. Akan tetapi, ikatan yang kuat ini menyebabkan enzim tidak dapat dipisahkan dari inhibitor (ireversibel) atau terdisosiasi dengan sangat lambat. Aktivitas enzim tidak bisa didapatkan kembali dengan dialisis maupun peningkatan konsentrasi enzim. Inhibitor ireversibel dapat berikatan secara kovalen maupun non kovalen, dengan memodifikasi enzim secara permanen untuk menginaktivasi enzim. Contoh residu asam amino yang rentan adalah Cus dan Ser dimana masing-masing memiliki gugus $-SH$ dan $-OH$ reaktif.

Secara umum, perbedaan antara inhibitor reversibel dan ireversibel ditunjukkan pada Tabel 7.2.

Tabel 7.2. Perbedaan antara inhibitor reversibel dan ireversibel

Inhibitor Reversibel	Inhibitor Ireversibel
Enzim mengikuti persamaan reaksi Michaelis-Menten dan Plot Lineweaver-Burk	Enzim tidak mengikuti persamaan reaksi Michaelis-Menten dan Plot Lineweaver-Burk
Kurva [V] vs [S] berbentuk hiperbolik rectangular	Kurva [V] vs [S] berbentuk sigmoid
Diklasifikasikan menjadi 3 kategori: kompetitif, non-kompetitif, dan <i>uncompetitive</i>	Diklasifikasikan menjadi 3 kategori: inhibitor “bunuh diri”, substrat analog/label afinitas, dan <i>group specific reagents</i>
Dapat dengan mudah dipisahkan dari enzim target karena ikatan lemah	Dipisahkan dalam waktu yang sangat lama dari enzim target karena ikatan yang terbentuk kuat
Inhibitor reversibel berikatan dengan enzim melalui ikatan hidrogen, ionik, maupun interaksi hidrofobik	Inhibitor ireversibel berikatan dengan enzim melalui interaksi kovalen dengan memodifikasi residu asam amino oleh gugus fungsional reaktif
Reaksi bersifat reversibel	Reaksi bersifat ireversibel, sehingga tidak memungkinkan kembali pada kondisi yang sama
Saat inhibitor dilepaskan, enzim dapat kembali berfungsi secara bebas	Saat inhibitor dilepaskan, enzim bebas sudah tidak dapat berfungsi sebagaimana mestinya
Inhibitor kompetitif bersifat reversibel seiring dengan peningkatan konsentrasi substrat	Substrat analog meniru substrat enzim dan memodifikasi sisi aktif enzim secara ireversibel

Inhibitor ini juga sering disebut sebagai inhibitor bunuh diri (*suicide inhibitor*) karena melekat pada enzim dalam waktu yang lama dan tidak mudah terlepas dari tempat pengikatan. Itulah sebabnya toksisitas dapat dihasilkan dan menjadi alasan

kematian inhibitor tersebut. Contohnya adalah Malathion, yaitu inhibitor asetilkolin esterase yang digunakan sebagai insektisida organofosfor.

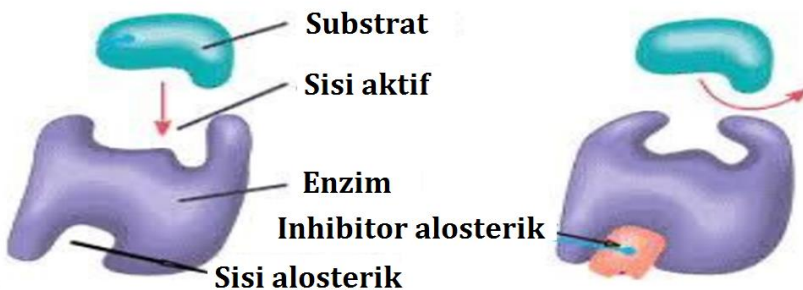
Inhibitor dengan mekanisme bunuh diri dapat menginaktifkan enzim dengan memodifikasi secara kovalen gugus enzim hingga menurunkan kadarnya. Sebagai contoh gugus prostetik flavin monoamine oksidase (MAO) dapat mengoksidasi N,N-dimethylpropargylamine sehingga enzim menjadi inaktif. MAO berperan dalam deaminasi neurotransmitter sehingga menurunkan kadar dopamin dan serotonin yang dikaitkan dengan adanya sindrom Parkinson. Adanya MAO-i (monoamine oksidase inhibitor) diharapkan dapat mencegah penyakit ini. Beberapa contoh inhibitor reversibel lain yang merupakan obat-obatan penting diantaranya adalah allopurinol, penisilin, dan streptomisin.

7.7 Inhibitor Alosterik

Merupakan tipe penghambatan enzim dimana reaksi dalam jalur dikatalis oleh berbagai enzim yang berbeda secara berurutan dan produk akhir yang dihasilkan mungkin berperan dalam menghambat aktivitas enzim pertama dari rentetan reaksi tersebut. Terdapat perubahan total pada bentuk struktural dari penghambatan yang disebabkan oleh produk akhir dari molekul substrat. Penghambatan tersebut disebut sebagai inhibisi alosterik dan enzim yang terlibat disebut dengan enzim alosterik.

Inhibitor alosterik menurunkan aktivitas enzim dengan berikatan pada sisi alosterik selain sisi aktif dari enzim target.

Interaksi ditunjukkan dengan perubahan konformasi enzim target yang menyebabkan pengubahan sisi aktif enzim—substrat, stabilisasi keadaan transisi, maupun kemampuan menurunkan energi aktivasi katalisis, seperti ditunjukkan pada Gambar 7.5.



Gambar 7.5. Inhibitor Alosterik

Beberapa enzim memiliki sisi tambahan selain sisi aktif yang disebut sebagai sisi alosterik yang merupakan target penting untuk penelitian obat-obatan karena memiliki sisi unik pada molekul proteinnya. Terdapat dua jenis, alosterik positif adalah saat aktivitas enzim menjadi meningkat dan alosterik negatif adalah saat aktivitas enzim menurun. Saat suatu inhibitor berikatan dengan sisi alosterik, konfigurasi sisi katalitik dimodifikasi sehingga substrat tidak dapat berikatan dengan tepat dengan enzim sehingga enzim tidak dapat bereaksi yang berarti aktivitas enzim dihambat.

Kinetika enzim pada penghambatan ini menunjukkan K_m meningkat dan V_{max} menurun. Enzim alosterik dimodulasi oleh ikatan non kovalen dari beberapa metabolit spesifik. Umumnya dapat mengkatalis reaksi pertama atau reaksi yang paling

penting dari urutan multi-enzim dan dihambat oleh produk akhir dari urutan tersebut yang berikatan dengan sisi alosterik atau regulator spesifik yang ada pada molekul enzim. Enzim alosterik umumnya ireversibel dalam kondisi intraseluler. Memiliki berat molekul yang jauh lebih besar dan konfigurasi lebih kompleks. Beberapa tidak stabil pada suhu nol derajat namun stabil pada suhu ruang.

Enzim alosterik yang memiliki modulator tunggal disebut sebagai monovalen dan yang memiliki multi modulator disebut polivalen. Enzim alosterik menunjukkan dua jenis kontrol yang berbeda, homotropik dan heterotropik. Enzim homotropik dimodulasi oleh substrat enzim itu sendiri, sedangkan enzim heterotropik stimulasi/dihambat oleh molekul efektor (modulator) diluar substratnya. Namun, sejumlah besar enzim alosterik memiliki tipe campuran dari homotropik dan heterotropik. Salah satu ciri khas penghambatan alosterik adalah penghambatan produk akhir yang diperlukan untuk mengatur jalur metabolisme agar fungsi seluler menjadi lebih efektif. Produk akhir dari jalur metabolisme dihasilkan dalam jumlah besar lalu menghambat enzim regulator pertama.

Enzim alosterik tidak mengikuti persamaan Michaelis-Menten karena banyaknya sisi aktif. Semua sisi aktif ini menunjukkan sifat kooperatif dalam enzim. Pengikatan pada satu sisi aktif mempengaruhi afinitas pada sisi aktif lain dari enzim tersebut. Enzim alosterik juga diatur oleh beberapa faktor lain, seperti pH, CO₂, serta molekul 2,3-bisphosphoglisarat (2,3-BPG), yang memodulasi afinitas ikatan hemoglobin ke oksigen.

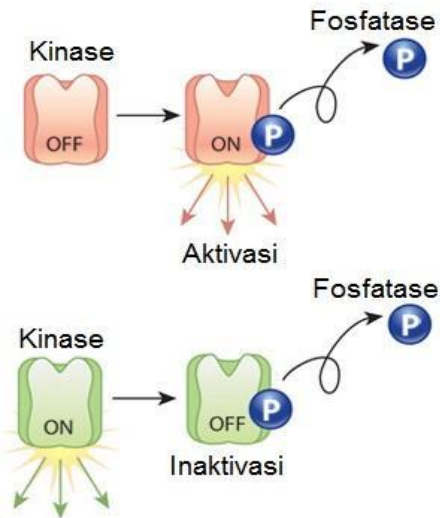
Penghambatan alosterik terjadi karena adanya sisi alosterik pada permukaan enzim alosterik. Sisi ini benar-benar

jauh dari sisi aktif enzim. Akumulasi produk akhir sangat cocok dengan sisi alosterik. Hal ini membawa perubahan struktural enzim sedemikian rupa sehingga sisi aktif enzim tidak dapat cocok dalam membuat kompleks ikatan dengan enzim. Penghambatan alosterik merupakan penghambatan yang bersifat reversibel. Saat konsentrasi produk akhir dalam sel menurun, inhibitor akan meninggalkan sisi alosterik yang mengakibatkan aktivitas enzim alosterik dapat dipulihkan kembali dalam sel.

7.8 Fosforilasi

Fosforilasi adalah penghambatan enzim penting dimana aktivitas protein dapat diubah setelah terbentuk. Suatu gugus fosfat ditambahkan ke protein oleh enzim spesifik yang disebut kinase. Gugus fosfat ini disediakan oleh ATP sebagai pembawa energi dari sel. Fosforilasi merupakan penambahan secara kimiawi gugus fosforil (PO_3^-) ke molekul organik. Penghapusan gugus fosforil disebut dengan defosforilasi. Baik fosforilasi maupun defosforilasi dilakukan oleh enzim.

Terdapat tiga jenis fosforilasi yang terjadi pada tubuh, yaitu fosforilasi glukosa, fosforilasi oksidatif, dan fosforilasi protein. Sebagai contoh, fosforilasi glukosa dapat ditingkatkan dengan pengikatan fruktosa-6-fosfat dan berkurang dengan pengikatan fruktosa-1-fosfat. Aktivasi alosterik oleh glukosa-6-fosfat, yang bertindak sebagai efektor, menstimulasi glikogen sintase dan glukosa-6-fosfat dapat menghambat fosforilasi glikogen sintase oleh protein kinase yang terstimulasi AMP siklik.



Gambar 7.6. Fosforilasi dan defosforilasi
Sumber: Nature, 2014

Fosforilasi suatu protein dapat menyebabkan protein tersebut aktif maupun nonaktif. Sebagai contoh, fosforilasi dapat mengaktifkan protein (berwarna kuning) maupun menonaktifkannya (hijau), seperti yang ditunjukkan pada Gambar 7.6. Fosforilasi protein diatur oleh protein kinase. Jika kinase merupakan enzim untuk memfosforilasi protein, maka fosfatase ialah enzim yang secara efektif digunakan untuk mendefosforilasi protein dengan membatalkan aksi kinase. Pada proses fosforilasi, kinase secara kovalen mengikat gugus fosfat ke rantai samping asam amino pada residu treonin (Thr), tirosin (Tyr), dan serin (Ser), sedangkan protein fosfatase menghilangkan gugus fosfat dari fosfoprotein.

Fosforilasi merupakan salah satu proses modifikasi pasca-translasi (PTM) yang paling banyak diamati. Fosforilasi penting untuk penelitian obat-obatan karena memiliki sisi unik pada molekul proteinnya. Terdapat dua jenis, alosterik positif adalah saat aktivitas enzim menjadi meningkat dan alosterik negatif adalah saat aktivitas enzim menurun. Saat suatu inhibitor berikatan dengan sisi alosterik, konfigurasi sisi katalitik dimodifikasi sehingga substrat tidak dapat berikatan dengan tepat dengan enzim sehingga enzim tidak dapat bereaksi yang berarti aktivitas enzim dihambat.

Fosforilasi bersifat cepat dan reversibel serta mengatur aktivitas protein dan proses selular. Fosforilasi menyebabkan perubahan struktur protein dan pengaturan interaksi protein—protein. Gugus fosforil dari residu terfosforilasi dapat membentuk ikatan hidrogen secara ekstensif antara oksigen fosfat dan residu di sekitarnya sehingga dapat mempengaruhi dinamika, kestabilan, serta sifat struktur protein.

DAFTAR PUSTAKA

- Chen, WQ., Yu, YQ., Cao, L., Yin, MM., Liu, Y., dan FL Jiang. 2022. Design and Construction of Competitive, Noncompetitive, and Uncompetitive Nano Inhibitors of Enzymes. *ChemComm Royal Society of Chemistry*. 1-4. DOI: 10.1039/d2cc05848k
- Murray, R.K., Bender, DA., Botham, KM., Rodwell, VW., dan PA Weil. 2014. Biokimia Harper Edisi 29 Bab 8 Enzim: Kinetika. Jakarta: EGC Medical Publisher
- Nature. 2014. The Phosphorylation of a Protein Can Make It Active or Inactive. <https://www.nature.com/scitable/content/the-phosphorylation-of-a-protein-can-make-14747879/#:~:text=Kinase%20is%20an%20enzyme%20that%20phosphorylate%20proteins>. Diakses pada 12 Juni 2023.
- Patadiya, N., Panchal, N., dan V. Vaghela. 2021. A Review of Ezyme Inhibitor. *International Research Journal of Pharmacy*. 12(6): 60-66. DOI: 10.7897/2230-8407.1206145
- Safitri, NM., Herawati EY, dan JL Hsu. 2017. Antioxidant Activity of Purified Active Peptide Derived from *Spirulina platensis* Enzymatic Hydrolysates. *Research Journal of Life Science*. 4(2): 119-128.

Safitri, NM^a. 2017. Screening of Bioactive Peptides with Angiotensin-I Converting Enzyme Inhibition and Antioxidative Activities from Enzymatic Hydrolysates of *Spirulina platensis* and *Chlorella sorokiniana*. Thesis. Universitas Brawijaya.

Safitri, NM^b., Hsu, JL., dan WA Violando. 2021. Antioxidant Activity from the Enzymatic Hydrolysates of *Chlorella sorokiniana* and Its Potential Peptides Identification in Combination with Molecular Docking Analysis. *Turkish Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*. 22(4): 1-10. <http://doi.org/10.4194/TRJFA>

S20316

Segel, IH. 2004. Enzyme Kinetics. *Encyclopedia of Biological Chemistry*. 2: 38-44. <https://doi.org/10.1016/B0-12-443710-9/00202-7>

Seok, SH. 2021. Structural Insight Into Protein Regulation by Phosphorylation and Substrate Recognition of Protein Kinases/Phosphatases. *Life (Basel)*. 11(9): 957-962. DOI: 10.3390/life11090957.

Strelow, J., Dewe, W., Iversen, PW., Brooks, HB., Radding, JA., McGee, J., dan J. Weidner. 2014. Mechanism of Action Assays for Enzymes. *Assay Guidance Manual*. 1-24.

Wahyuni, S. 2017. Biokimia Enzim dan Karbohidrat. Aceh: Unimal Press.

BAB 8

KONSENTRASI ENZIM DAN SUBSTRAT

Oleh Selvia Wiliantari

8.1 Pendahuluan

Enzim adalah katalis biologis yang memungkinkan organisme hidup mendapatkan dan menggunakan energi dengan cepat. Enzim, seperti katalis anorganik, mengubah kecepatan reaksi kimia tetapi tidak mengubah kesetimbangan akhir. Untuk mengubah molekul substrat secara signifikan, enzim hanya diperlukan dalam jumlah kecil. Meskipun demikian, ciri-ciri enzim berbeda dengan katalis anorganik; misalnya, enzim hanya akan mengkatalis reaksi bernilai kecil atau dalam beberapa kasus, hanya satu reaksi (Bintang, 2010).

Peran fisiologi enzim tidak cukup dijelaskan hanya berdasarkan strukturnya, namun penting juga diketahui mengenai kecepatan enzim mengkatalisis suatu reaksi, seberapa baik enzim mengenali substrat yang berbeda, atau bagaimana aktivitasnya dipengaruhi oleh senyawa-senyawa lain (Sismindari, Riris, Rumiyati, & Edy, 2019).

8.2 Kerja Enzim

Enzim dapat meningkatkan kecepatan reaksi kimia tertentu. Mungkin berhasil dengan mengurangi energi aktivasi reaksi. Enzim mengikat substrat atau reaktan ke tempat yang diinginkan dengan energi yang lebih rendah dari energi aktivitasnya. Enzim dapat kembali ke keadaan awalnya (Sismindari, Riris, Rumiati, & Edy, 2019)

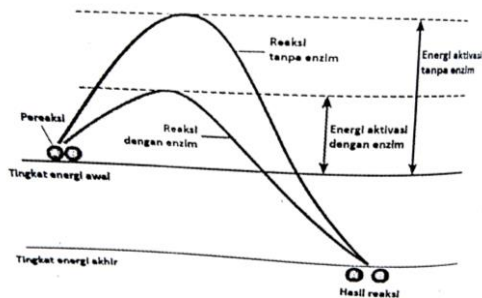
Faktor-faktor berikut dapat memberikan pengaruh pada kerja enzim, yaitu:

1. Suhu: Suhu dapat meningkatkan kecepatan reaksi katalis enzim, tetapi karena enzim adalah protein yang bisa mengalami proses denaturasi pada suhu tinggi, maka enzim memiliki suhu ideal untuk berkerja. Setiap enzim memiliki temperatur idealnya sendiri untuk meningkatkan efisiensi (McKee & McKee, 2004).
2. Nilai pH: Kerja enzim dapat dipengaruhi oleh konsentrasi ion hidrogen. Bisa jadi enzim terdenaturasi karena perubahan pH yang cepat. Beberapa enzim hanya dapat bekerja pada pH tertentu. Nilai pH yang ideal untuk masing-masing enzim bisa berbeda (McKee & McKee, 2004).
3. Konsentrasi enzim: Konsentrasi enzim menentukan kecepatan suatu reaksi yang menggunakannya. Kecepatan reaksi meningkat seiring dengan bertambahnya konsentrasi enzim pada substrat tertentu. Dalam situasi ini, substrat digunakan dalam jumlah yang berlebihan (Poedjiadi & Supriyanti, 2009).
4. Konsentrasi substrat: Untuk kompleks enzim-substrat terjadi, enzim dan substrat harus berinteraksi di bagian aktif enzim. Komponen aktif enzim hanya dapat menyerap sedikit substrat pada konsentrasi substrat rendah. Seiring

dengan peningkatan konsentrasi substrat maka substrat yang dapat berinteraksi dengan enzim pada komponen aktif juga akan meningkat. Oleh karena itu, konsentrasi kompleks enzim substrat meningkat, yang menghasilkan peningkatan kecepatan reaksi. Semua komponen aktif telah dipenuhi oleh substrat atau telah jenuh dengan substrat pada batas konsentrasi substrat tertentu. Dalam situasi ini, konsentrasi kompleks enzim substrat tidak meningkat bersamaan dengan konsentrasi substrat, sehingga jumlah hasil reaksi tidak meningkat (Poedjiadi & Supriyanti, 2009).

8.2.1 Prinsip Kerja Enzim

Enzim mengkatalisis suatu reaksi dengan mengurangi energi aktivitas reaksi tersebut. Energi yang dibutuhkan untuk membawa molekul substrat ke keadaan struktur molekul tertentu yang disebut bentuk peralihan atau transisi dikenal sebagai energi aktivitas. Dapat dikatakan, energi aktivitas diperlukan untuk menghasilkan kompleks substrat-enzim yang mampu menghasilkan produk atau hasil reaksi. Jika energi bebas yang diperlukan untuk membentuk kompleks substrat yang aktif lebih rendah, maka jumlah molekul yang dapat melewati "rintangan energi" ini pasti akan mengalami peningkatan. Dengan demikian, kecepatan reaksi akan meningkat (Gambar 8.1) (Sinaga, 2012).

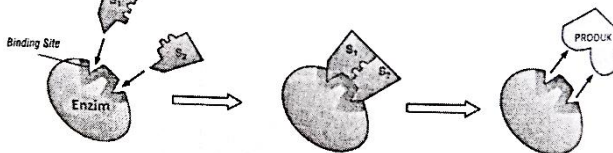


Gambar 8.1 Enzim bekerja mempercepat reaksi dengan menurunkan energi aktivitas
(Sumber : Sinaga, 2012)

Teori katalitik enzim ada 2 macam:

a. Teori *Lock and Key*

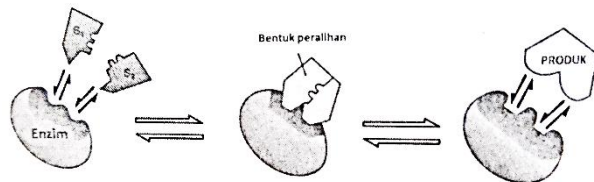
Teori yang berdasarkan pada kesesuaian bentuk antara enzim dan substrat memungkinkan terjadinya ikatan secara spesifik, seperti halnya gembok dan kunci. Pada proses ini, substrat terikat pada posisi yang tepat pada enzim di tempat yang disebut lokasi pengikatan (*binding site*) dengan bentuk yang sesuai dan kemudian mengalami reaksi hingga terbentuk produk (Gambar 8.2) (Sismindari, Riris, Rumiya, & Edy, 2019).



Gambar 8.2 Model gembok dan kunci
(Sumber : Sismindari, Riris, Rumiya, & Edy, 2019)

b. Teori penyesuaian (*Induced Fit Theory*)

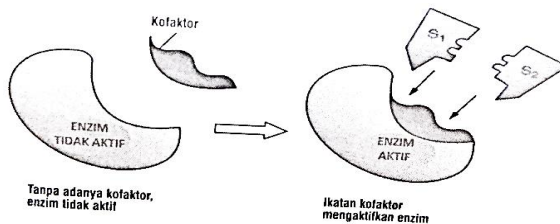
Dasar teori menyatakan bahwa struktur enzim di lokasi pengikatan adalah fleksibel dan dapat menyesuaikan dengan struktur substrat secara spesifik. Setelah substrat terikat pada lokasi pengikatan enzim, reaksi dapat dimulai. Teori ini menjelaskan bahwa reaksi enzimatik biasanya dapat terjadi secara *reversible* (Gambar 8.3) (Sismindari, Riris, Rumiyati, & Edy, 2019).



Gambar 8.3 Model terinduksi

(Sumber : Sismindari, Riris, Rumiyati, & Edy, 2019)

Adanya ko-faktor dapat mempermudah pengikatan substrat dengan enzim (Gambar 8.4).



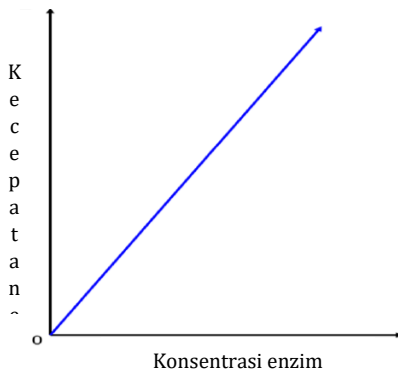
Gambar 8.4 Peran ko-faktor dalam reaksi enzimatik

(Sumber : Sismindari, Riris, Rumiyati, & Edy, 2019)

8.2.2 Konsentrasi Enzim

Konsentrasi enzim berbanding langsung dengan kecepatan reaksi enzimatik. Konsentrasi enzim yang semakin meningkat, maka kecepatan reaksi semakin meningkat. Pada jumlah enzim yang konstan, maka aktivitas akan mencapai maksimum dan kemudian konstan karena terjadi saturasi enzim dengan substrat. Kecepatan reaksi akan meningkat dengan peningkatan konsentrasi enzim yang menyebabkan tingkat kejenuhannya akan menaik (Sismindari, Riris, Rumiyati, & Edy, 2019).

Konsentrasi atau jumlah enzim dapat memengaruhi kecepatan reaksi katalitik yang terjadi. Secara umum, semakin tinggi konsentrasi enzim, semakin cepat pula kecepatan reaksi katalitiknya. Jika suhu dan pH tetap konstan, serta konsentrasi substrat mencukupi, maka peningkatan konsentrasi enzim akan berbanding lurus secara linear dengan peningkatan reaksi katalitik (Gambar 8.5) (Sinaga, 2012).



Gambar 8.5 Ketergantungan kecepatan aksi pada konsentrasi enzim

(Sumber : Bisswanger, 2014)

8.2.3 Konsentrasi Substrat

Dalam kondisi konsentrasi enzim yang tetap dan konsentrasi substrat yang rendah, konsentrasi substrat hanya memengaruhi peningkatan kecepatan reaksi di awal reaksi. Pada keadaan jumlah substrat yang stabil, semakin tinggi konsentrasi substrat, kecepatan reaksi akan meningkat hingga mencapai batas ketersediaan habis. Terlalu banyak penambahan substrat dapat menyebabkan keadaan kejenuhan enzim sehingga reaksi akan berjalan tetap (Sismindari, Riris, Rumiyati, & Edy, 2019).

8.3 Aktivitas Enzim dan Konsentrasi Substrat

Pada reaksi enzim, konsentrasi substrat dan produk umumnya jauh lebih tinggi dibandingkan konsentrasi enzim, bahkan bisa mencapai ratusan atau bahkan ribuan kali lipat. Hal ini mengakibatkan setiap molekul enzim dapat mengkatalisis reaksi perubahan dari banyak molekul substrat menjadi produk (Sinaga, 2012).

Modifikasi substrat menjadi produk melibatkan pembentukan keadaan peralihan (*transition state*), yang biasanya terjadi di situs katalitik molekul enzim. Kompleks yang terbentuk dikenal sebagai kompleks enzim-substrat (ES). Produk dihasilkan saat kompleks ES dipecahkan dan enzim dilepaskan kembali ke bentuk semula. (Sinaga, 2012).

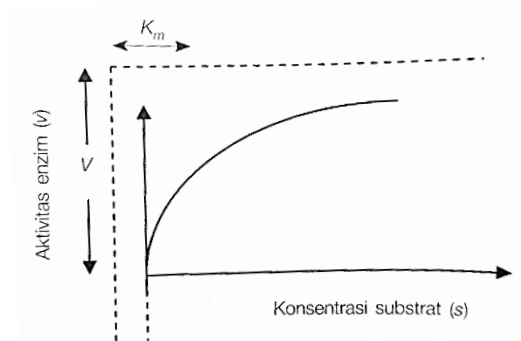
Pada permulaannya, terbentuklah kompleks ES, yang kemudian berubah menjadi wujud peralihan ES^* , selanjutnya

menjadi wujud EP, dan akhirnya terurai menjadi produk dan enzim kembali ke keadaan asalnya (Sinaga, 2012).



8.3.1 Michaelis-Menten

Ketika nilai konsentrasi substrat melebihi kinetika aktivitas enzim melebihi nilai konsentrasi substrat, maka terbentuk kurva hiperbola rektangular seperti pada Gambar 8.6.



Gambar 8.6 Efek konsentrasi substrat terhadap aktivitas enzim

(Sumber : Bintang, 2010)

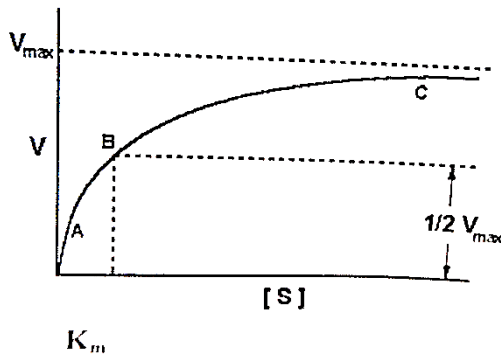
Kinetika tingkat pertama adalah $v = -ds/dt = ks$, di mana k adalah konstanta laju reaksi, dan perubahan kecepatan v akan linear dengan substrat s pada konsentrasi substrat yang rendah. Kinetika tingkat nol dihasilkan ketika v tidak tergantung pada s pada konsentrasi substrat yang tinggi: $v = -ds/dt = \text{konstan (tetap)} = \text{kecepatan awal } V$ (Bintang, 2010).

Konsentrasi substrat menengah atau *intermediate* adalah kombinasi kinetika tingkat pertama dan nol. Untuk kurva secara keseluruhan, persamaan dari hubungan antara v dan s dapat dibuat. Pada tahun 1913, Michaelis-Menten menciptakan persamaan ini :

$$v = \frac{Vs}{s + Km}$$

Pada dasarnya, diperkirakan bahwa enzim dan substrat akan membentuk kompleks, yang kemudian akan terurai menjadi enzim dan produk-produknya (Bintang, 2010).

Pada Gambar 8.7, Simbol A, B, dan C mencerminkan titik-titik penting pada kurva ini. Saat konsentrasi substrat tinggi, titik C menunjukkan kecepatan reaksi yang hampir mencapai nilai maksimum (V_{maks}). Setelah titik ini, peningkatan konsentrasi substrat hampir tidak mempengaruhi kecepatan reaksi. Ketika kurva Michaelis-Menten diperpanjang hingga mencapai konsentrasi substrat yang sangat tinggi (mendekati nilai tak terhingga, ∞), kecepatan reaksi (v) sama dengan nilai maksimum (V_{maks}). Ketika konsentrasi substrat tidak atau hampir tidak mempengaruhi kecepatan reaksi, kecepatan reaksi disebut "order nol" (Sinaga, 2012).



Gambar 8.7 Kurva Michaelis-Menten, plot antara kecepatan reaksi (v) terhadap konsentrasi substrat (s)

(Sumber : Sinaga, 2012)

Terdapat kecepatan reaksi yang sangat kecil perbedaannya pada konsentrasi substrat di sekitar titik C menunjukkan bahwa hampir semua molekul enzim sudah terikat pada molekul substrat pada konsentrasi ini. Karena itu, kecepatan reaksi tidak akan meningkat lagi meskipun substrat ditambahkan. Oleh karena itu, dalam kondisi ini, perubahan konsentrasi substrat tidak memengaruhi kecepatan reaksi, yang berarti reaksi memiliki order nol (Sinaga, 2012).

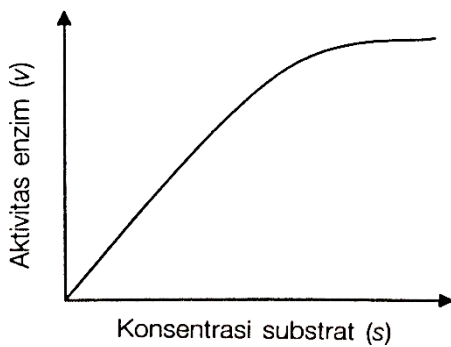
Saat konsentrasi substrat rendah, khususnya di sekitar titik A dan B, terjadi kecepatan reaksi yang rendah, hal ini menandakan bahwa hanya sedikit substrat yang mengikat pada molekul enzim pada waktu itu. Pada titik B, konsentrasi substrat yang ditunjukkan tepat setengah dari molekul enzim dalam sistem reaksi yang berikatan dengan substrat lalu membentuk kompleks ES. Maka, kecepatan reaksi saat itu (v) adalah setengah dari kecepatan reaksi maksimum ($1/2 V_{maks}$). Ketika

ada konsentrasi substrat di sekitar titik A, kecepatan reaksi disebut "order pertama" (Sinaga, 2012).

8.3.2 Enzim-enzim Allosterik

Enzim-enzim allosterik adalah enzim-enzim yang mengubah konformasinya saat berikatan dengan efektor (inhibitor atau aktivator). Ini adalah oligomer dengan struktur kuarterner yang mempengaruhi aktivitas biologinya dan juga memiliki beberapa subunit yang disebut proteomer (Bintang, 2010).

Terdapat beberapa enzim yang tidak mematuhi kinetika Michaelis-Menten dengan memberikan suatu kurva sigmoid ketika aktivitasnya diplot terhadap konsentrasi substrat (Gambar 8.8). Enzim-enzim ini tersusun dari subunit-subunit yang mengandung lebih dari satu sisi aktif per molekulnya. Kurva sigmoid v terhadap s terbentuk setelah terjadi perubahan konformasi akibat pengikatan molekul substrat, sehingga molekul substrat berikutnya dapat segera melakukan pengikatan lagi. Laju pengikatan molekul substrat tergantung pada jumlah sisi aktif yang telah ditempati oleh molekul substrat sebelumnya (Bintang, 2010).



Gambar 8.8 Efek konsentrasi substrat pada aktivitas enzim allosterik
(Sumber : Bintang, 2010)

DAFTAR PUSTAKA

- Bintang, M. 2010. *Biokimia Teknik Penelitian*. Jakarta: Penerbit Erlangga.
- Bisswanger, H. 2014. Enzyme assays. *Perspectives in Science*, 1(1-6), 41-55.
<https://doi.org/10.1016/j.pisc.2014.02.005>
- McKee, T., & McKee, J. 2004. *Biochemistry : The Molecular Basis of Life, 3th Edition*. New York: McGraww-Hill.
- Poedjiadi, A., & Supriyanti, F. T. 2009. *Dasar-Dasar Biokimia*. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia.
- Sinaga, E. 2012. *Biokimia Dasar*. Jakarta: PT. ISFI Penerbitan.
- Sismindari, Riris, I. J., Rumiya, & Edy, M. 2019. *Biokimia Farmasi*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.

BAB 9

ENZIM PENCERNAAN

Oleh Muhammad Yusuf

9.1 Pendahuluan

Salah satu fungsi dari sistem organ yakni bekerja dengan melalui proses pencernaan, dalam hal ini memecah suatu molekul dari makanan yang bersifat kompleks menjadi suatu molekul yang lebih sederhana. Dimana proses pencernaan ini dilakukan dengan bantuan mineral dan juga enzim untuk mengubah molekul kompleks menjadi suatu energi dan juga nutrisi agar mudah diserap oleh tubuh (Murray *et al.*, 2003).

Adapun tahapan proses yang terjadi pada saluran pencernaan diantaranya; 1) Makan (*Ingestion*): Proses masuknya makanan maupun minuman ke dalam mulut 2) Sekresi: Proses pelepasan suatu cairan seperti asam, air, enzim, dan buffer ke dalam saluran pencernaan 3) Pencampuran dan Penggerakan: Proses pencampuran makanan pada saluran pencernaan hingga disalurkan menuju anus. 4) Digesti: Proses pemecahan makanan secara mekanik dan juga kimiawi untuk membentuk molekul atau komponen terkecil. Dimana pada proses ini terjadi reaksi kimia yaitu hidrolisis. 5) Absorpsi: Proses masuknya suatu sari – sari makanan bersama dengan ion, cairan ke dalam epitel usus. 6) Defekasi: Proses pengeluaran makanan yang tidak tercerna, pengeluaran bakteri maupun

epitel yang telah terlepas pada saluran pencernaan, dan juga pengeluaran zat – zat sisa (Murray *et al.*, 2003; Copeland, 2005).

Pada proses pencernaan, terbagi menjadi 2 diantaranya mekanik dan kimiawi. Pada proses mekanik merupakan proses yang dilakukan untuk mengubah makanan dalam bentuk yang lebih besar/kasar untuk dibuah dalam bentuk yang lebih kecil/halus dan proses ini dilakukan oleh gigi. Sedangkan pada proses kimiawi merupakan proses perubahan zat yang bersifat kompleks seperti makanan hingga menjadi zat yang bersifat sederhana seperti enzim. Dimana enzim ini merupakan zat yang berfungsi untuk mempercepat dan membantu proses reaksi kimia yang dihasilkan oleh tubuh (Murray *et al.*, 2003; Copeland, 2005).

9.2 Metabolisme Pencernaan

Pada sistem pencernaan mengalami proses metabolisme makromolekul dan mikromolekul diantaranya (Tortora and Derrickson, 2018):

- a. Struktur senyawa makromolekul yang meliputi karbohidrat, lipid, dan protein
- b. Struktur senyawa mikromolekul yang meliputi vitamin dan mineral
- c. Serta proses pencernaan dan penyerapan senyawa makromolekul dan mikromolekul pada saluran pencernaan

9.2.1 Pencernaan di Mulut

Pada saat seseorang melakukan proses makan, makanan yang masuk ke dalam mulut akan bercampur dengan saliva pada bolus. Cairan saliva ini dihasilkan oleh kelenjar parotis,

submaksilaris, sublingual dan kelenjar buccal. Saliva ini juga merupakan cairan yang bersifat hipotonis dengan pH = 6,35-6,85. Dimana kandungan dari cairan saliva ini terdiri dari beberapa kandungan diantaranya 99,5% air dan zat terlarut 0,5% seperti; Natrium, Kalium, Kalsium yang merupakan golongan Kation, Klorida, Bikarbonat yang merupakan golongan dari anion, selanjutnya ada Mucin, Immunoglobulin A, serta beberapa Enzim diantaranya; Amilase/Ptyalin, Anhidrase Karbonat, Lingual Lipase, Protease, dan Phosphatase (Ha and Bhagavan, 2011; Rodwell et al., 2015; Tortora and Derrickson, 2018).

9.2.2 Pencernaan Karbohidrat

Pada mulut, terjadi proses pencernaan karbohidrat kompleks yang dibantu dengan Klorida serta enzim Ptyalin/Amilase sehingga mengubah atau memecah polisakarida menjadi monosakarida (Ha and Bhagavan, 2011; Rodwell et al., 2015; Tortora and Derrickson, 2018).

9.2.3 Pencernaan Lambung

Pada lambung, terjadi proses pencernaan. Lambung akan mensekresikan suatu getah lambung dengan pH= $\pm$ 1. Adapun kandungan dari getah lambung diantaranya; Mucin, Asam Klorida 0,2 % - 0,5 %, Garam – garam organik, serta Enzim pencernaan yang meliputi; Renin / Chymosin (Enzim yang hanya terdapat pada bayi), Pepsinogen, serta Lipase lambung. Pada lambung juga terjadi suatu proses pembentukan yang disebut chyme. Enzim amilase menjadi tidak aktif. Di lambung memiliki kondisi asam sehingga enzim lipase lingual dan lipase lambung akan mengalami pengaktifan. Enzim pepsinogen juga

diaktivasi oleh Asam klorida yang terdapat di lambung. Fungsi dari asam klorida pada lambung salah satunya berfungsi sebagai penyerapan vitamin B12. Selain itu, perubahan pH pada lambung setelah mengkonsumsi obat antasida juga dapat mengganggu suatu proses pencernaan protein (Ha and Bhagavan, 2011; Rodwell *et al.*, 2015; Tortora and Derrickson, 2018)

9.2.4 Pencernaan Protein

Proses pencernaan protein diawali di dalam lambung. Proses ini terjadi pada suasana asam, dimana protein akan diubah atau dipecah oleh Asam klorida, Pepsinogen, pepsin menjadi polipeptida hingga asam amino (Ha and Bhagavan, 2011; Rodwell *et al.*, 2015; Tortora and Derrickson, 2018).

Pada pencernaan protein terdapat enzim Tripsin yang berfungsi pada ikatan peptida asam amino basa, Enzim kemotripsin yang berfungsi pada ikatan peptida serta mengandung residu dari asam amino yang tidak memiliki muatan atau asam amino aromatik. Selanjutnya enzim elastase yang berfungsi pada ikatan yang berdekatan dengan residu pada asam amino seperti glisin, serin, dan alanin. Dari ke 3 enzim tersebut bekerja pada protein, proteosa dan pepton untuk diubah menjadi polipeptida (Tortora and Derrickson, 2018).

Selanjutnya juga terdapat Enzim karboksipeptidase. Enzim ini bekerja untuk melanjutkan proses pembentukan polipeptida dengan cara mengubah atau memecah ikatan dari peptida karboksiterminal, dan membebaskan asam amino tunggal (Copeland, 2005).

Selain itu terdapat enzim Hidrolase ester kolesterol. Enzim ini bekerja dengan cara mengkatalisis proses esterifikasi kolesterol bebas dengan asam lemak. Ketika berada di dalam usus, enzim ini bekerja dengan mengkatalisis ester kolesterol sehingga dapat diserap oleh usus dalam bentuk non ester (Harvey and Ferrier, 2011).

9.2.5 Pencernaan Di Dalam Lumen Usus Halus

Pada dinding usus halus terdapat jonjot – jonjot usus yang disebut sebagai vili – vili usus. Pada dinding vili – vili usus banyak mengandung suatu kapiler dan pembuluh limfe yang berfungsi untuk dapat mencapai darah. Sehingga molekul – molekul yang terserap harus menembus sel pada dinding usus halus yang setelah itu masuk ke dalam pembuluh darah.

Pada lumen usus halus, terjadi sekresi getah pankreas, dimana getah pankreas memiliki pH = 7,5 – 8 yang bersifat basa dan memiliki fungsi untuk menetralkan chyme. Adapun susunan dari getah pankreas yaitu ; protein, air, Senyawa organik dan anorganik yang meliputi Natrium, Kalium, Bikarbonat, Klorida, Kalsium, Zink, HPO_4 , dan SO_4 , Selanjutnya terdapat Proenzim yang meliputi ; Trypsinogen, procarboxypeptidase, chymotrypsinogen, dan proelastase. Dan juga terdapat enzim yang meliputi ; amilase, ribonuclease, lipase, dan deoxyribonuclease (Ha and Bhagavan, 2011).

Pada organ pankreas juga memiliki beberapa enzim, diantaranya (Tortora and Derrickson, 2018):

1. Strepsin (Lipase pankreas)

Enzim yang bekerja dengan cara mengubah lemak menjadi asam lemak dan juga gliserol

2. Amilopsin (Amilase Pankreas)

Enzim yang bekerja dengan cara mengubah amilum yang merupakan zat tepung menjadi maltosa yang merupakan gula yang lebih sederhana

3. Tripsinogen

Enzim yang bekerja dengan cara mengubah protein dan pepton menjadi asam amino dan juga dipeptida.

Tabel 9.1 Enzim pencernaan

Sekresi	Enzim	Substrat	Aksi	Produk Akhir
<i>Pancreatic exocrine secretion</i>	Lipase	Lemak	Hydrolysis monoglycerides	Asam lemak
	Cholesterol esterase	Cholesterol	Hidrolisis esters kolesterol dan asam lemak	Cholesterol
	Alpha-Amylase	Starch, dextrins	Hidrolisis	Dextrin, maltosa

Sumber: (Rodwell *et al.*, 2015)

Pada usus halus terjadi proses pencernaan karbohidrat oleh enzim alpha – amilase pankreas, melalui proses berikut;

Starch dipecah menjadi maltotriosa, maltosa dan dextrins oleh enzim alpha – amilase. Enzim alpha – amilase juga memecah dextrins menjadi disakarida (Harvey and Ferrier, 2011).

Selanjutnya proses pencernaan protein pada usus halus. Dimana Tripsinogen akan dipecah menjadi tripsin oleh enzim Enterokinase. Trypsin ini berfungsi untuk mengubah Chymotripsinogen dan proelastase menjadi Chymotripsin dan

elastase, sehingga polipeptida dapat dipecah menjadi tripeptida, dipeptida dan juga asam amino (Harvey and Ferrier, 2011).

Selanjutnya pencernaan DNA dan RNA. Pada proses ini terjadi hidrolisis RNA yang dikatalisis oleh enzim ribonuklease. Begitupun juga dengan hidrolisis DNA yang dikatalisis dengan enzim ribonuklease. Sehingga menghasilkan metabolit yakni Nukleotida (Murray *et al.*, 2003).

Pada usus halus juga mengalami Sekresi Empedu, Dimana empedu ini merupakan hasil dari hepatosit dan disimpan di dalam vesica fellea. Adapun susunan dari empedu diantaranya; asam kolat, asam chenodeoxycolate, garam empedu, kolesterol, pigmen empedu, lesitin dan elektrolit. Dimana fungsi dari garam empedu yaitu sebagai emulsifikasi lemak. Proses pencernaan lemak terjadi ketika empedu dan lemak diubah menjadi trigliserida selanjutnya akan dipecah menjadi asam lemak oleh enzim yang disebut Lipase pankreas (Murray *et al.*, 2003).

9.2.6 Pencernaan Enzimatis di Dinding Usus Halus

Pada dinding usus halus terdapat getah usus yang dihasilkan oleh suatu kelenjar brunner dan lieberkuhn yang mengandung suatu enzim diantaranya (Harvey and Ferrier, 2011):

- Enterokinase
Enzim yang dihasilkan oleh mukosa usus pada duodenum yang bekerja dengan cara mengubah zimogen dan tripsinogen yang belum aktif menjadi aktif sehingga dapat mengurai ikatan dari peptida.
- Sukrase, maltase dan laktase

Enzim yang bekerja mengubah maltosa, laktosa, dan sukrosa menjadi glukosa, galaktosa dan fruktosa.

- Aminopeptidase dan dipeptidase
Enzim yang berfungsi memecah ikatan peptida pada asam amino N- terminal pada polipeptida dan oligopeptida, yang selanjutnya akan membebaskan asam amino oleh enzim dipeptidase.
- Polinukleotidase
Enzim yang bekerja untuk memecah asam nukleat menjadi nukleotida
- Nukleotidase
Enzim yang bekerja pada nukleotida yang mengandung hipoxantin serta guanin.
- Fosfatase
Enzim yang bekerja dengan cara melepaskan fosfat dari senyawa-senyawa heksosa fosfat, gliserofosfat, dan nukleotida.

Tabel 9.2 Enzim–Enzim Brush Border

Enzim	Substrat	Reaksi yang Dikatalisis	Produk Akhir
Enterokinase	Tripsinogen	Aktivasi Trypsinogen	Trypsin
Carboxypeptidase; Dipeptidase; aminopeptidase	Poliipeptida, dipeptida	Hidrolisis	Asam Amino
Sukrase	Sukrosa	Hidrolisis	Fruktosa dan glukosa
Isomaltase	Dextrin	Hidrolisis	Glukosa
Maltase	Maltosa	Hidrolisis	Glukosa

Laktase	Laktosa	Hidrolisis	Glukosa dan Galaktosa
Nukleosidase dan Fosfatase	Nukleotida	Hidrolisis	Pentosa, Fosfat, basa nitrogen (purin dan pirimidin)

Sumber: (Rodwell *et al.*, 2015)

Pada pencernaan usus halus terjadi proses pencernaan karbohidrat yang dilakukan oleh enzim brush border. Diantaranya (Harvey and Ferrier, 2011):

- Dextrin dipecah menjadi glukosa oleh enzim isomaltase
- Sukrosa dipecah menjadi glukosa dan fruktosa oleh enzim Sukrase
- Laktosa dipecah menjadi glukosa dan galaktosa oleh enzim laktase
- Maltosa dipecah menjadi glukosa oleh enzim maltase

Adapun produk akhir dari proses pencernaan karbohidrat ini yang diabsorbsi pada usus halus yaitu glukosa, fruktosa, dan galaktosa. Selain itu, produk akhir dari proses pencernaan protein yang diabsorbsi pada usus halus yaitu asam amino, dipeptida dan tripeptida. Selanjutnya produk akhir dari proses pencernaan lemak yang diabsorbsi pada usus halus yaitu asam lemak, monogliserid, dan kolesterol.

9.3 Hasil Akhir Pencernaan

Tabel 9.3 Hasil akhir pencernaan (Harvey and Ferrier, 2011)

Sumber Sekresi	Enzim	Metode pengaktifan dan kondisi optimum pengaktifan	Substrat	Produk Akhir
Kelenjar liur: Mensekresi cairan saliva sebagai respon refleks terhadap adanya makanan dalam rongga mulut	Amilase	Ion Klorida pH 6,6 – 8,8	Pati glikogen	Oligosakari da + maltotriosa
Kelenjar lingualis	Lipase lingualis	pH 2,0 – 7,5	Ikatan ester primer	Asam lemak + 1,2-diasilglisero l
Kelenjar lambung: Sel chief dan parietal mensekresi getah lambung sebagai reaksi terhadap rangsang refleks dan kerja gastrin	Pepsin A (fundus) Pepsin B (pilorus)	Pepsinogen yang dikonversi menjadi pepsin aktif oleh Asam klorida, pH 1,0-2,0	Protein	Peptida
	Renin	Kalsium pH 4,0	Kasein susu	Koagulasi susu
Pankreas: Keberadaan chyme asam lambung yang mengaktifkan duodenum sehingga menghasilkan:	Tripsin	Tripsinogen dikonversi menjadi tripsin aktif, pH 5,2 – 6,0	peptida	Polipeptida dipeptida
	Khimotripsin	Disekresikan sebagai khimotripsinogen yang	peptida	Koagulan susu

Sumber Sekresi	Enzim	Metode pengaktifan dan kondisi optimum pengaktifan	Substrat	Produk Akhir
a. Sekretin Yang merangsang aliran getah pankreas b. Kolesistokinin Yang merangsang produksi enzim		diubah menjadi aktif, pH 8,0		
	Elastase	Disekresikan sebagai proelastase dan diubah menjadi aktif oleh tripsin	peptida	Poliipeptida dipeptida
	Karbosiipeptidase	Disekresikan sebagai prokarboksipeptidase	Poliipeptida	Asam amino bebas
	Amilase pankreatik	pH 7,1	Pati glikogen	oligosakarida
	Lipase	Diaktifkan oleh garam empedu, kolipase, fosfolipid	Ikatan ester primer	Asam lemak monoasilgiserol
	Ribonuklease		Asam ribonuklease	Nukleotida
	Deoksiribonuklease		Asam deoksiribonukleat	Nukleotida
	Hidrolase ester kolesterol	Diaktifkan oleh garam empedu	Ester kolesterol	Kolesterol bebas
	Fosfolipase A ₂	Disekresikan sebagai proenzim	Fosfolipid	Asam lemak
Hati dan kandung empedu:	Garam empedu dan alkali		Lemak yang menetralkan Asam Chyme	Garam empedu

Sumber Sekresi	Enzim	Metode pengaktifan dan kondisi optimum pengaktifan	Substrat	Produk Akhir
kolesistokinin, hormon dari mukosa usus halus	Amino-peptidase		Polipeptida	Peptida
	Dipeptidase		Dipeptida	Asam amino
	Sukrase	pH 5,0 – 7,0	Sukrosa	Fruktosa, glukosa
	Maltase	pH 5,8 – 6,2	Maltosa	Glukosa
	Laktase	pH 5,4 – 6,-	Laktosa	Glukosa
	Trehalase		Trehalaso	Fosfat bebas
	Fosfatase	pH 8,6	Fosfat Organik	Glukosa
	Isomaltase		1:6 glukosida	Glukosa
	Polinukleotidase		Asam nukleat	Nukleotida
	Nukleosidase		Nukleosida purin dan pirimidin	Pentosa fosfat

Sumber: (Harvey and Ferrier, 2011)

DAFTAR PUSTAKA

- Copeland, R.A. (2005) *Evaluation of Enzyme Inhibitors In Drug Discovery*.
- Ha, C.E. and Bhagavan, N. V (2011) *Essentials of medical biochemistry: with clinical cases*. Academic Press.
- Harvey, R.A. and Ferrier, D.R. (2011) *Biochemistry*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Murray, R.K. *et al.* (2003) *Harper 's Illustrated Biochemistry*.
- Rodwell, V.W. *et al.* (2015) *Illustrated Biochemistry*. New York: McGraw-Hill.
- Tortora, G.J. and Derrickson, B.H. (2018) *Principles of anatomy and physiology*. John Wiley & Sons.

BAB 10

ENZIM DAN KESEHATAN

Oleh Muhammad Akmal A Sukara

10.1 Pendahuluan

Ion kalsium memainkan peran penting dalam persentase yang signifikan dari reaksi kimia intraseluler. Kemampuan untuk mengirimkan kalsium di tempat yang dibutuhkan dan membuangnya di tempat yang tidak dibutuhkan adalah fungsi yang sangat penting dan tubuh kita telah mengembangkan cara canggih untuk menyelesaikan tugas ini. Cara utamanya adalah melalui enzim yang disebut Calcium ATPase (enzim adalah protein yang bertindak sebagai katalis untuk membantu memulai atau mempercepat reaksi kimia, seperti mengatur tingkat kalsium intraseluler yang optimal)

Walaupun keberadaan kalsium itu penting, penting juga bagi kita untuk memiliki jumlah kalsium yang tepat di dalam sel pada saat tertentu. Berapa banyak kalsium yang dikandung setiap sel dikalibrasi sesuai kebutuhan. Tubuh mempertahankan jumlah kalsium yang sangat rendah di dalam sel ketika menginginkan sel untuk beristirahat. Ketika tubuh ingin sel bekerja, sistem saraf memberi sinyal pada membran sel untuk memungkinkan lebih banyak kalsium masuk ke dalam sitoplasma.(Brunde broady, 2021)

Sebelum kita menyelami Kalsium ATPase dan penyakit, saya ingin memperjelas bahwa Kalsium ATPase yang berkurang bukanlah penyebab setiap penyakit atau satu-satunya jawaban untuk kesehatan yang optimal. Tubuh sangat kompleks karena banyak faktor, mulai dari genetika hingga kesehatan mitokondria hingga peradangan, dan daftarnya terus bertambah. Misalnya, mitokondria menghasilkan ATP yang dibutuhkan agar Kalsium ATPase berfungsi, tetapi jika Kalsium ATPase tidak cukup mitokondria mengkompensasi dengan mengambil kelebihan kalsium yang dapat menyebabkan kerusakan atau kematian mitokondria. Contoh lain adalah peradangan. Mengurangi Kalsium ATPase memperbesar respon inflamasi tubuh, tetapi pada saat yang sama mediator inflamasi mengurangi Kalsium ATPase. Apa yang dapat disimpulkan dengan tegas adalah bahwa kadar kalsium di dalam sel adalah tombol on/off untuk setiap fungsi sel. Jika ini tidak seimbang, masalah mungkin terjadi. Dalam semangat itulah penulis membagikan pengetahuan penting tentang enzim ini. (Brunde broady, 2021)

10.2 Obesitas

Ada tiga hal utama yang berkaitan dalam kontrol berat badan, khususnya dalam hubungan penyakit obesitas dan Enzim kalsium ATPase :

1. Adanya hubungan antara obesitas dan berkurangnya enzim kalsium ATPase
2. Kalsium ATPase memainkan peran penting dalam kecepatan metabolisme

3. Hormon thyroid berhubungan dengan level Kalsium ATPase

KALSIUM ATPase DAN OBESITAS

Selama lima belas tahun belakangan para peneliti menghubungkan antara obesitas dan berkurangnya kalsium ATPase. Sebuah study di publikasikan pada tahun 2023 yang menguji hubungan antara indeks massa tubuh (BMI) dengan kadar kalsium ATPase. Secara umum jika indeks massa tubuh antara 25-29 dikategorikan overweight sedangkan jika angkanya 30 maka tergolong obesitas. Penelitian ini melihat 30 wanita sehat yang memiliki indeks massa tubuh antara 20-40 yang telah memberikan donasi darahnya. Analisis regresi dilakukan untuk menentukan hubungan antara kadar kalsium ATPase didalam darah dengan indeks massa tubuh. Dimana terlihat adanya inverse korelasi, semakin tinggi indeks massa tubuh seseorang, semakin rendah kadar kalsium ATPase nya. (Nasser J, Hashim S, 2004)

Study pada hewan juga menunjukkan hubungan antara obesitas dan berkurangnya kadar kalsium ATPase. Penelitian menggunakan dua grup tikus dewasa dimana tikus grup kontrol diberikan makan secara normal sedangkan grup kedua di berikan makan dengan kalori tinggi yang kemudian membuat lebih 30% tikus grup kedua ini menjadi obes. Hasilnya bahwa sekitar 50% tikus grup kedua memiliki kadar kalsium ATPase yang lebih rendah dari tikus pada grup control. (Leopoldo A, Silva D, do Nascimento A, 2012)

Walaupun hubungan antara kalsium ATPase dan obesitas belum dipahami secara menyeluruh namun kita tahu bahwa obesitas akibat diet itu terasosiasi pada tingginya gula dalam darah (hiperglikemia) dan tinggi nya kadar gula dalam darah terbukti mengurangi Kalsium ATPase.(Brunde broady, 2021)

METABOLISME DAN KALSIUM ATPase

Tubuh kita menggunakan kalori dengan berbagai cara setiap hari. Laju metabolisme dalam istilah paling dasar adalah jumlah kalori yang digunakan tubuh kita setiap hari untuk menjalankan fungsinya. Kalsium ATPase menggunakan energy dalam bentuk ATP sebagai bahan bakar pompanya. Makanan yang kita makan melewati beberapa jalur metabolisme untuk membentuk ATP dan menghasilkan sumber daya yang penting lainnya seperti asam amino dan mineral. Kalori digunakan ketika ATP digunakan sebagai energy di dalam sel. Sehingga dapat didefinisikan bahwa jika kita tidak memiliki kadar kalsium ATPase yang memadai, energy ATP atau kalori yang dibakar yang digunakan oleh tubuh untuk mengatur kalsium intraseluler akan lebih rendah daripada jika kita memiliki kadar kalsium ATPase yang normal.(Brunde broady, 2021)

Kalsium ATPase membakar kalori dengan dua cara berbeda, salah satunya cara adalah ketika kalsium ATPase memompa kalsium ke dalam reticulum sarkoplasma atau endoplasma untuk mengembalikan kalsium intraseluler ke fase istirahat. Seperti kita ketahui, reticulum sarkoplasma adalah kantung penyimpanan kalsium yang berfungsi hampir sama dengan reticulum endoplasma tetapi hanya untuk sel otot. Cara kedua kalori dibakar adalah ketika pompa kalsium ATPase berfungsi tanpa memompa kalsium, ini disebut transportasi

“uncoupled”. Meskipun pompa tidak mengangkut kalsium tetapi tetap masih menggunakan ATP yang dilepaskan sebagai panas.4 kita bisa membayangkan perumpamaan diatas dengan menganalogikan sebuah mobil sewaan yang tiap hari harus ke bandara mengantar jemput penumpang. Bisa jadi terkadang banyak penumpang yang diangkut dan terkadang bus nya kosong. Namun dalam kedua kasus tersebut mobil tetap menggunakan bahan bakar. Ini merupakan analogi dari transport “uncoupled” dimana energy digunakan meskipun tidak ada transport kalsium.(Brunde broady, 2021)

Kalsium ATPase membakar kalori, baik ketika memompa dengan kalsium atau memompa tanpa kalsium. Kadar kalsium ATPase yang lebih rendah berarti bahwa akan lebih sedikit kalori yang dibakar dengan metode mana pun sehingga menghasilkan tingkat metabolisme yang lebih rendah dan akan membuat sulit dalam menurunkan berat badan. (Brunde broady, 2021)

OTOT RANGKA

Otot rangka sederhananya mengacu pada otot yang memungkinkan kita untuk menggerakkan berbagai bagian kerangka kita. Contoh otot ini termasuk bisept, trseps, quadriceps, dan hamstring. Semuanya ini menyumbang antara 40%-50% dari berat tubuh manusia oleh karena itu sangat relevan dalam hal metabolisme.(Brunde broady, 2021)

Dalam satu studi, peneliti melihat berapa banyak ATP yang dikonsumsi oleh kalsium ATPase dalam otot kelinci, dan ditemukan bahwa konsumsi ATP oleh kalsium ATPase dalam otot rangka bertanggung jawab sekitar 40%-50% kalori yang dibakar oleh otot saat istirahat. Namun karena tubuh tidak

hanya terdiri dari otot saja maka disimpulkan bahwa sekitar 12%-15% kalsium ATPase yang bertanggung jawab atas metabolisme tubuh secara total, perlu di ingat bahwa ini hanya untuk otot rangka sedangkan kalsium ATPase ditemukan di setiap sel tubuh yang memanfaatkan ATP.(Smith I, Bombardier E, Vigna C, 2013)

Para peneliti menyimpulkan bahwa kalsium ATPase dapat direpresentasikan sebagai target potensial untuk rancangan intervensi dalam mengobati obesitas.(Smith I, Bombardier E, Vigna C, 2013)

FUNGSI THYROID

Bagian terakhir dari teka teki dalam hubungan antara obesitas dan kalsium ATPase adalah fungsi tiroid. Kebanyakan orang menyadari sampai tingkat tertentu pentingnya hormone tiroid dalam metabolisme. Pada tingkat dasar, kadar hormone tiroid (hipotiroid) yang lebih rendah dari normal dapat menyebabkan penambahan berat badan, sedangkan kadar hormone tiroid yang berlebih (hipertiroid) dapat menyebabkan penurunan berat badan. Tapi apa yang kebanyakan orang tidak tahu adalah bahwa jembatan antara hormone tiroid dan metabolisme adalah Kalsium ATPase. Seperti yang kita bahas sebelumnya bahwa aktivitas Kalsium ATPase bertanggung jawab atas sebagian besar metabolisme tubuh. Ternyata hormone tiroid meningkatkan kadar kalsium ATPase sehingga meningkatkan laju metabolisme.(Brunde broady, 2021)

Satu penelitian mengamati kadar Kalsium ATPase otot rangka pada sebelas subjek manusia dengan kadar hipertiroid vs kelompok kontrol dengan tiroid normal. Pada subjek hipertiroid, kalsium ATPase kira kira 40% lebih tinggi daripada

144

kelompok kontrol, artinya subjek hipertiroid memiliki tingkat pengeluaran energi sekitar 40% lebih besar dari kontrol. Para peneliti menyimpulkan bahwa hormon tiroid, kadar kalsium ATPase, dan metabolisme berkorelasi secara signifikan. (Arruda AP, Da-Silva WS, Carvalho DP, 2003)

Studi lain membandingkan kadar kalsium ATPase otot rangka kelinci hipertiroid vs kadar kalsium ATPase otot rangka kelinci tiroid normal. Tingkat kalsium ATPase pada kelinci hipertiroid empat sampai lima kali lebih besar dari pada yang diperoleh dari kelompok kontrol. Selain meningkatkan kadar kalsium ATPase, hipertiroidisme meningkatkan laju transport uncoupled kalsium ATPase. Laju produksi panas oleh kalsium ATPase empat kali lebih besar pada otot rangka hipertiroid vs tiroid normal tergantung pada jenis ototnya. (de Meis L, Arruda AP, da-Silva WS, Reis M, 2003)

Pada kondisi hypothyroidism, ada penurunan jumlah kalsium ATPase. Satu penelitian melihat bagaimana hypothyroid mempengaruhi jumlah Kalsium ATPase pada jantung, dimana ditemukan tikus hypothyroid memiliki 49% kalsium ATPase yang lebih rendah pada ventrikel kiri jantungnya yang tentunya akan mengakibatkan gangguan kontraksi dan relaksasi pada jantung. (Brunde broady, 2021)

10.3 Diabetes

Kalsium ATPase berperan dalam diabetes dengan dua cara:

1. Kalsium ATPase yang berkurang memiliki efek negatif pada produksi dan pelepasan insulin.

2. Gula darah tinggi yang terkait dengan diabetes mengurangi kalsium ATPase, yang menghasilkan serangkaian efek negatif di seluruh tubuh.

Pada tingkat paling dasar, diabetes adalah ketidakmampuan tubuh untuk mengatur kadar gula darah, yang mengakibatkan peningkatan kadar gula darah yang disebut hiperglikemia. Hiperglikemia adalah akar dari semua masalah kesehatan terkait diabetes. Dalam keadaan normal, setelah makan, gula darah naik. Semakin banyak karbohidrat yang dimakan, semakin tinggi kadar gula darah. Merespon peningkatan gula yang juga dikenal sebagai glukosa, pankreas mengeluarkan insulin. Insulin mengangkut sebagian glukosa keluar dari darah dan masuk ke sel dan bagian tubuh lainnya, sehingga kadar glukosa darah kembali ke kisaran normal. Pada kondisi diabetes, ada ketidakmampuan pankreas untuk memproduksi insulin yang cukup, atau sel tidak lagi merespon insulin, yang menyebabkan hiperglikemia.(Brunde broady, 2021)

10.3.1 Produksi dan Pelepasan Insulin—Koneksi Kalsium ATPase dengan Sel Beta Pankreatik

Pankreas memproduksi dan mengeluarkan hormon insulin untuk mengurangi kelebihan gula darah dalam tubuh kita. Ini sangat penting karena efek negatif dari gula darah yang tinggi dapat. Pankreas mengandung sel-sel unik yang disebut sel beta yang berfungsi untuk memproduksi, menyimpan, dan melepaskan insulin. Saat gula darah naik, sel beta merespons dengan mengeluarkan insulin. Secara bersamaan, pelepasan insulin memicu produksi insulin, yang memastikan akan ada

pasokan insulin yang cukup untuk kebutuhan selanjutnya.(K, Fonseca S, Ishigaki S, Nguyen L, Fosse, Bortell R, Rossini A, 2006)

Seperti pada sel lain, peningkatan kalsium intraseluler dalam sel beta bertindak sebagai sinyal yang memicu respons. Pada sel beta, peningkatan kalsium intraseluler memicu vesikel penyimpanan insulin (mirip fungsinya dengan kantung penyimpanan retikulum endoplasma) untuk melepaskan insulin ke dalam aliran darah. Setelah insulin dilepaskan, Kalsium ATPase mengembalikan kalsium intraseluler ke fase istirahat dengan memompa kalsium ke dalam retikulum endoplasma, di mana selanjutnya akan tersedia untuk dilepaskan setelah adanya rangsangan berikutnya.(Brunde broady, 2021)

Dengan demikian, Kalsium ATPase memiliki dua fungsi: pertama mengurangi kalsium intraseluler ke tingkat istirahat, ini penting karena peningkatan kalsium intraseluler yang berkepanjangan menyebabkan kerusakan atau kematian sel, dan yang kedua mengisi ulang retikulum endoplasma dengan kalsium. Ini juga penting karena memastikan akan ada cukup kalsium yang disimpan untuk kebutuhan insulin di masa akan datang.(Brunde broady, 2021)

Jumlah kalsium yang disimpan dalam retikulum endoplasma tidak hanya mempengaruhi pelepasan insulin, tetapi juga mempengaruhi tahapan pembuatan insulin itu sendiri. Kalsium yang disimpan dalam retikulum endoplasma harus tetap pada tingkat tertentu atau akan memicu stres retikulum endoplasma, dimana sejumlah peristiwa negatif akan terjadi di dalam sel. ketika stres retikulum endoplasma terjadi produksi insulin sel beta terganggu.(Brunde broady, 2021)

Tahapan pembentukan insulin rusak dan persentase bahan insulin yang belum matang jauh lebih besar dan akan mengganggu perkembangan alami dan pasokan insulin yang siap dilepaskan. Dengan kata lain, jalur perakitan pembuatan insulin terganggu. Selain itu, insulin yang diproduksi memiliki peluang lebih besar untuk rusak. Selanjutnya, dalam kondisi stres retikulum endoplasma, hormon yang dilepaskan dapat menyebabkan kerusakan dan kematian sel beta. (Brunde broady, 2021)

Para peneliti secara genetik memanipulasi satu kelompok tikus untuk mengurangi kadar kalsium ATPase, sekitar 50% lebih rendah daripada kelompok kontrol. Kedua kelompok diberi diet tinggi kalori selama enam belas minggu. Akhirnya kedua kelompok mengalami kenaikan berat badan. Namun, setelah terjadi kenaikan berat badan, ditemukan perbedaan yang signifikan antara kemampuan kedua kelompok untuk mempertahankan kadar gula darah normal. Ditemukan kadar insulin serum 55% lebih rendah pada tikus yang dikurangi ATPase Kalsium dibandingkan dengan kontrol. Karena kadar insulin yang berkurang, butuh waktu lebih lama bagi tikus yang berkurang ATPase Kalsium untuk mengembalikan gula darah menjadi normal. Ada juga perbedaan yang signifikan dalam jumlah kalsium yang disimpan dalam retikulum endoplasma. (Ingat, berkurangnya kadar ATPase Kalsium menurut definisi berarti lebih sedikit kalsium yang dipompa ke dalam retikulum endoplasma. (Tong X, Kono T, Anderson-Baucum E, Yamamoto W, Gilon P, Lebeche D, Day R, Shull G, 2016)

Seperti yang telah disebutkan di atas, kadar kalsium retikulum endoplasma berdampak pada produksi, proses, dan pengemasan insulin, jadi tidak mengherankan bahwa jumlah total insulin yang disimpan dalam sel beta tikus ATPase Kalsium berkurang 20% lebih rendah. Selain itu, proses pematangan insulin tidak normal, persentase granula yang belum matang dua kali lebih tinggi pada tikus yang direduksi dengan ATPase Kalsium. Ada juga jumlah dan pengemasan insulin yang rusak secara signifikan lebih tinggi. Terlebih lagi, tikus yang berkurang Kalsium ATPase nya telah mengurangi pertumbuhan sel beta dan meningkatkan kematian sel beta. Studi tersebut menyimpulkan bahwa strategi yang ditujukan untuk meningkatkan fungsi Kalsium ATPase dapat menjadi strategi yang layak untuk meningkatkan stabilitas glukosa. (Tong X, Kono T, Anderson-Baucum E, Yamamoto W, Gilon P, Lebeche D, Day R, Shull G, 2016)

10.3.2 Gula Darah Tinggi—Berita Buruk Untuk Kalsium ATPase

Hiperglikemia berkepanjangan, atau gula darah tinggi, yang terjadi pada diabetes juga menghambat kalsium ATPase di banyak organ tubuh. Ini sangat penting, karena pengurangan kalsium ATPase berkontribusi pada banyak penyakit yang terkait dengan diabetes, termasuk penyakit jantung, hipertensi, neuropati sensorik, dan katarak. Ada dua cara utama kondisi gula darah tinggi mempengaruhi kalsium ATPase, pertama yaitu pembentukan produk akhir glikasi yang menonaktifkan kalsium ATPase dan yang kedua radikal bebas yang merusak kalsium ATPase. (Brunde broady, 2021)

Produk Akhir Glikasi / Advanced Glycation End Products (AGEs)

Produk akhir glikasi (AGEs) terbentuk dari reaksi antara gula dan protein. Jadi, ketika kadar gula darah meningkat, seperti pada diabetes, kemungkinan besar AGEs akan terbentuk. AGEs adalah parasit bagi protein tempat mereka menempel, yang pada akhirnya menonaktifkan fungsinya. Hal pentingnya adalah bahwa Kalsium ATPase adalah protein, dan diabetes meningkatkan pembentukan AGEs pada Kalsium ATPase, sehingga mengurangi kemampuannya untuk mengangkut kalsium. (Brunde broady, 2021)

Dalam satu penelitian yang menggunakan metode spektrometri massa untuk memeriksa protein Kalsium ATPase pada tikus diabetes. Tes tersebut mengungkapkan jumlah AGEs yang signifikan pada kalsium ATPase pada tikus diabetes dibandingkan dengan tikus nondiabetes. Tidak mengherankan, jumlah AGEs yang melekat pada Kalsium ATPase berkurang saat tikus diabetes diobati dengan insulin selama dua minggu. Insulin menurunkan kadar gula darah dan juga AGEs. (Bidasee K, Zhang Y, Shao C, Wang M, Patel K, Dincer U, 2004)

Gula Darah Tinggi dan Oksidasi

Cara kedua hiperglikemia mengurangi Kalsium ATPase adalah melalui pembentukan radikal bebas. Hiperglikemia telah terbukti menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS). ROS adalah molekul yang memiliki elektron tidak berpasangan di salah satu orbitnya, yang disebut radikal bebas. Keadaan radikal inimembuat molekul menjadi tidak stabil dan sangat reaktif. sehingga menjadi oksidan dan mengoksidasi molekul lain, yang pada dasarnya menyebabkannya kerusakan. Penumpukan ROS dalam sel dapat menyebabkan kerusakan pada DNA, RNA, dan

protein serta menyebabkan kematian sel. Kalsium ATPase adalah protein yang dapat dirusak oleh ROS yang terjadi pada keadaan gula darah tinggi. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>)

10.3.3 Penyakit Yang Terkait Diabetes dan Kalsium ATPase

PENYAKIT JANTUNG

Penyakit jantung adalah penyebab utama kematian pada pasien diabetes. Faktanya, dua dari setiap tiga penderita diabetes meninggal karena penyakit jantung. Istilah spesifik yang digunakan untuk menggambarkan disfungsi jantung ini adalah kardiomiopati diabetik. Walaupun diberi nama yang berbeda, kardiomiopati diabetik pada dasarnya adalah gagal jantung. (Brunde broady, 2021)

Dalam banyak penelitian telah melaporkan penurunan kadar kalsium ATPase di jantung pada penderita diabetes. Misalnya, dalam perbandingan langsung antara otot jantung tikus yang sehat versus otot jantung tikus yang menderita diabetes, satu studi menemukan bahwa enam minggu setelah di induksi, tikus yang menderita diabetes memiliki kadar ATPase Kalsium jantung sekitar 50% lebih rendah daripada tikus yang tidak menderita diabetes. (Brunde broady, 2021)

Penurunan Tingkat Kalsium ATPase pada tikus diabetes berkorelasi dengan berkurangnya kontraksi dan relaksasi otot jantung. Dengan demikian, penurunan kadar kalsium ATPase jantung pada pasien diabetes merupakan faktor penyebab disfungsi jantung. (Netticaden T, Temsah R, Kent A, Elimban V, 2001)

TEKANAN DARAH TINGGI

Dua dari tiga penderita diabetes juga memiliki tekanan darah tinggi. Mengingat fakta ini, peneliti ingin mengetahui apakah tekanan darah tinggi pada pasien diabetes dapat dikaitkan dengan penurunan kadar kalsium ATPase. Satu studi menemukan bahwa kadar ATPase Kalsium lebih rendah pada pasien diabetes yang tergantung insulin dan pada pasien yang tidak tergantung insulin dibandingkan dengan subjek kontrol. Para peneliti menemukan korelasi yang signifikan antara tekanan darah sistolik dan aktivitas Kalsium ATPase pada pasien yang tergantung insulin dan tidak tergantung insulin. (Spieker C, Fischer S, Zierden E, Schluter H, Tepel M, 1994)

NEUROPATI SENSORIK

Neuropati sensorik menunjukkan kerusakan pada neuron sensorik dan terjadi pada sekitar 50% pasien diabetes. Neuron sensorik adalah sel saraf yang bertanggung jawab untuk mengirimkan informasi yang diterima oleh tubuh kita (baik dari sumber internal maupun eksternal) ke otak kita. Misalnya, saat kita menyentuh sesuatu yang panas, neuron sensorik kita mengingatkan otak kita, dan kita menggerakkan tangan kita. Gejala neuropati sensorik yang paling umum adalah kesemutan, mati rasa, dan sensasi “kesemutan” di tangan, kaki, jari tangan, atau jari kaki. Selain tidak nyaman dan terkadang menyakitkan, neuropati sensorik dapat menyebabkan berkurangnya kemampuan untuk merasakan nyeri atau suhu ekstrem. Karena kesadaran sensorik yang berkurang ini, pasien mungkin tidak menyadari lecet, luka, atau luka bakar, yang dapat terinfeksi atau menjadi lebih serius dari yang dibayangkan. Ini semakin diperparah oleh fakta bahwa diabetes saja menyebabkan

152

berkurangnya aliran darah ke kaki, yang berarti waktu penyembuhan lebih lambat. Infeksi dapat menyebar ke tulang, yang pada saat nya mungkin tidak dapat diobati. Tragisnya, kondisi ini dapat mengakibatkan amputasi tungkai bawah, dan di Amerika Utara saja, 90.000 amputasi terkait diabetes dilakukan setiap tahun.(Verkhatsk A, 2008)

Dalam neuron, perubahan kalsium intraseluler bertanggung jawab atas pelepasan neurotransmitter dan transmisi sinyal saraf. Dengan demikian, regulasi kalsium merupakan pusat fungsi neuron. Pada neuron sensorik diabetik, sistem pengaturan kalsium terganggu, yang tercermin dalam peningkatan signifikan kadar kalsium intraseluler yang berkepanjangan. Seperti pada sel lain, peningkatan kalsium intraseluler merusak sel dan dalam hal ini menyebabkan disintegrasi akson neuron, yang merupakan bagian dari sel saraf yang membawa informasi ke bagian lain dari tubuh.(Coleman M., 2015), Selain itu, peningkatan kalsium mengurangi fungsi dan kemampuan neuron untuk tumbuh kembali dan beregenerasi. (Brandt PC, Siskin JE, Neve RL, 1996)

Untuk menggambarkan peran yang dimainkan oleh ATPase Kalsium dalam diregulasi kalsium yang ditemukan pada neuropati sensorik, para peneliti mengamati neuron sensorik dari tikus normal dan diabetes. Mereka menemukan bahwa aktivitas Kalsium ATPase berkurang sebesar lebih dari dua kali lipat pada tikus diabetes. Untuk mengkonfirmasi lebih lanjut bahwa pengurangan kalsium ATPase adalah pusat neuropati sensorik, para peneliti mengambil neuron sensorik dari tikus normal dan memberikan penghambat kalsium ATPase, sehingga menghalangi kerja kalsium ATPase. Ketika tikus normal di berikan dengan penghambat ATPase Kalsium, tikus tersebut

menunjukkan gejala disregulasi kalsium neuropati diabetik yang sama dengan tikus diabetes.(Zherebitskaya E, Schapansky J, Smith D, Ploeg R, Solovyova N, Verkhatsky A)

MASALAH PENGLIHATAN

Katarak umum terjadi pada pasien diabetes, dengan 66% penderita katarak dengan diabetes. Sementara pembedahan adalah pilihan sebagai penyembuhan, penderita diabetes memiliki risiko komplikasi yang lebih besar (termasuk kebutaan) karena faktor-faktor penyulit seperti kesulitan melebarkan pupil dan perkembangan edema makula diabetik. Oleh karena itu, penelitian substansial telah dilakukan untuk menentukan faktor mana yang berkontribusi terhadap pembentukan katarak pada pasien diabetes dengan tujuan mengembangkan metode untuk mengurangi kemungkinan pembentukan katarak.(Brunde broady, 2021)

Para peneliti telah mengidentifikasi beberapa jalur berbeda yang berkontribusi terhadap pembentukan katarak, termasuk peningkatan kadar kalsium intraseluler yang berkelanjutan pada model hewan dan manusia. Kalsium intraseluler meningkat secara signifikan hanya pada area buram di mana katarak terbentuk, sedangkan area bening di sekitarnya memiliki kadar kalsium intraseluler yang mendekati normal. Peningkatan kalsium intraseluler mengarah pada aktivasi proses yang berakhir dengan hilangnya protein lensa. Hilangnya protein lensa memainkan peran penting dalam pembentukan katarak. Homeostasis kalsium sangat penting untuk pencegahan katarak, dan kalsium ATPase adalah mekanisme utama untuk melakukan hal ini.(Duncan G, 1999)

Satu studi membandingkan kadar kalsium ATPase pada lensa tikus diabetes vs kelompok kontrol dan menemukan bahwa kadar kalsium ATPase lebih dari 80% lebih rendah pada tikus diabetes vs kelompok kontrol. Perbedaan ini menghasilkan peningkatan kadar kalsium intraseluler, yang dikaitkan dengan pembentukan katarak pada hewan diabetes. Kita dapat dengan jelas melihat bahwa penurunan kadar kalsium ATPase dapat berdampak buruk pada penglihatan kita melalui pembentukan katarak.(Sai Varsha M, Raman T, 2014)

DAFTAR PUSTAKA

- Arruda AP, Da-Silva WS, Carvalho DP, D.M.L. (2003) 'yperthyroidism increases the uncoupled ATPase activity and heat production by the sarcoplasmic reticulum Calcium-ATPase', *Biochem J*, 375, pp. 753–60.
- Bidasee K, Zhang Y, Shao C, Wang M, Patel K, Dincer U, B.H. (2004) 'Diabetes increases formation of advanced glycation end products on Sarco(endo)plasmic Reticulum CalciumATPase', *Diabetes*, 53.
- Brandt PC, Sisken JE, Neve RL, V.T. (1996) 'Blockade of plasma membrane calcium pumping ATPase isoform I impairs nerve growth factor-induced neurite extension in pheochromocytoma cells', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(24), pp. 13843–8.
- Brunde broady (2021) *The Calcium Connection 'The little Knwon Enzyme at the Root of Your Cellular Health'*.
- Coleman M. (2015) 'Axon Degeneration Mechanisms: Commonality amid Diversity', *Nature Reviews: Neuroscience*, 6, pp. 889–897.
- Duncan G (1999) 'Calcium cell signaling and cataract: role of the endoplasmic reticulum', *Eye*, 13, pp. 480–483.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov> (no date).
- K, Fonseca S, Ishigaki S, Nguyen L, Fosse, Bortell R, Rossini A, U.F. (2006) 'Regulation of insulin biosynthesis in pancreatic beta cells by an endoplasmic reticulum-resident protein kinase IRE1', *cell metabolism*, 4, pp. 245–254.

- Leopoldo A, Silva D, do Nascimento A, S. de C.D. (2012) 'Influence of Long Term Obesity on Myocardial Gene Expression', *Universidade Estadual Paulista* [Preprint].
- de Meis L, Arruda AP, da-Silva WS, Reis M, C.D. (2003) 'The thermogenic function of the sarcoplasmic reticulum Calcium-ATPase of normal and hyperthyroid rabbit', *Ann N Y Acad Sci*, 986, pp. 481–8.
- Nasser J, Hashim S, L.P. (2004) 'Calcium and Magnesium ATPase activities in Women with varying BMIs', *Obesity Research*, 10.
- Netticaden T, Temsah R, Kent A, Elimban V, D.N. (2001) 'Depressed levels of Calcium Cycling Proteins May Underlie Sarcoplasmic Reticulum Dysfunction in Diabetic Heart', *Diabetes*, 50.
- Sai Varsha M, Raman T, M.R. (2014) 'Inhibition of diabetic-cataract by vitamin K1 involves modulation of hyperglycemia-induced alterations to lens calcium homeostasis', *Experimental Eye Research*, 128, pp. 73–82.
- Smith I, Bombardier E, Vigna C, T.A. (2013) 'ATP Consumption by sarcoplasmic reticulum Calcium ATPase accounts for 40–50% of resting metabolic rate in mouse fast and slow twitch skeletal muscle', *PLOS*, 8(7).
- Spieker C, Fischer S, Zierden E, Schluter H, Tepel M, Z.W. (1994) 'Cellular Calcium ATPase Activity in Diabetes Mellitus', *Horm metab Res*, 26, pp. 544–547.

- Tong X, Kono T, Anderson-Baucum E, Yamamoto W, Gilon P, Lebeche D, Day R, Shull G, E.-M.C. (2016) 'SERCA2 Deficiency Impairs Pancreatic Beta-Cell Function in Response to Diet-Induced Obesity', *Diabetes*, 65, pp. 3039–3052.
- Verkh ratsk A, F.P. (2008) 'Mitochondrial malfunction and Calcium dyshomeostasis drive neuronal pathology in diabetes', *Cell Calcium*, 44, pp. 112–122.
- Zherebitskaya E, Schapansky J, Smith D, Ploeg R, Solovyova N, Verkh ratsky A, F.G. (no date) 'Sensory neurons derived from diabetic rats have diminished internal Calcium stores linked to impaired re-uptake by the endoplasmic reticulum', *Asn Neuro*, 4(1), p. e00072.

BAB 11

APLIKASI ENZIM DI ERA KEMAJUAN INDUSTRI DI ABAD-21

Oleh Eri Marwati

11.1 Pendahuluan

Saat ini, enzim banyak digunakan dibidang industri, terutama industri bioteknologi (Susanti & Febriana, 2017). Potensi bioteknologi industri dapat diwujudkan untuk pertumbuhan industri negara-negara berkembang yang inklusif dan berjangka panjang melalui kemitraan publik-swasta dalam penyampaian program kerja sama teknik. Selain itu, menggunakan bioteknologi untuk mempromosikan pembangunan industri yang inklusif dan berkelanjutan dapat membantu kita memenuhi kewajiban kita untuk mencapai Tujuan Pembangunan Berkelanjutan (SDGs), khususnya (Lokko *et al.*, 2018). Bioteknologi putih, juga disebut bioteknologi industri, menerapkan sains pada organisme hidup dan produknya. Berbeda dengan bioteknologi sintetik, bioteknologi putih memanfaatkan keanekaragaman hayati alami yang sudah ada untuk menciptakan proses industri yang seringkali dikaitkan dengan harapan akan hasil yang menguntungkan secara ekologis (Sachsenmeier, 2016).

Berbagai produk barang dan jasa bagi pemenuhan kebutuhan manusia telah dihasilkan dengan menggunakan proses-proses yang memanfaatkan enzim. Aplikasi enzim secara komersial telah tersebar di berbagai bidang. Aplikasi enzim juga terjadi dalam bidang kesehatan, farmasi hingga industri jasa analisa khususnya untuk diagnosa (Sutrisno, 2017). Saat ini, enzim dan mikroba ditemukan dalam berbagai produk yang digunakan sehari-hari, seperti deterjen, losion, bahan kimia bernilai tinggi, obat-obatan, dan vitamin, serta dalam pembuatan tekstil, kertas, kulit, dan antibiotik (Sachsenmeier, 2016).

Jumlah enzim yang tersedia telah meningkat secara signifikan sebagai hasil dari perkembangan dalam penambangan urutan (meta) genom, sintesis gen, dan desain dengan bantuan komputer, dan teknologi DNA rekombinan telah mempermudah produksi enzim ini secara komersial. Meningkatkan keefektifan katalitik dan stereoselektivitas enzim menjadi lebih mudah karena perkembangan evolusi terarah menggunakan metode rekayasa genetika dan kapasitas komputasi yang lebih besar (Sheldon & Brady, 2019). Pengembangan lebih lanjut dalam rekayasa desain proses dan desain biokatalis diperlukan untuk pertumbuhan biomanufaktur industri di abad ke 21. Selain itu, sangat penting untuk mempersingkat waktu antara desain ide dan relevansi industri. Biomanufaktur industri masa depan menunjukkan potensi yang sangat besar dalam memenuhi perubahan kebutuhan produksi bahan kimia di abad ini dan seterusnya, meskipun masih banyak pekerjaan yang harus dilakukan (Clomburg *et al.*, 2017).

Dengan tren terbaru untuk pembangkit biofuel dan konversi gas alam, katalisis enzim skala komersial telah digunakan di berbagai industri, termasuk farmasi dan makanan. Implementasi katalisis enzimatik dalam industri ini terbukti diatur oleh kondisi proses yang lebih ringan, kebutuhan energi yang lebih rendah, pengurangan limbah, dan selektivitas produk yang sangat tinggi, yang mengarah pada peningkatan ekonomi dan kelestarian lingkungan (Chapman *et al.*, 2018). Mengubah reaksi yang dikatalisis oleh enzim menjadi proses industri menghadapi tiga hambatan yang signifikan (**Gambar 11.1**). Enzim dianggap sebagai zat keajaiban kecil untuk inovasi, keunggulan proses, dan pengurangan biaya. Meskipun kemajuan signifikan ini telah dicapai, ada berbagai tantangan yang harus dihadapi manufaktur biokatalitik agar berhasil. Kinerja biokatalis yang buruk, pengembangan proses yang memakan waktu dan mahal, bersama dengan sedikit wawasan tentang perkembangan pasar dan intelijen adalah masalah utama yang dihadapi industri dengan biokatalisis. Mereka dapat diatasi dengan kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi yang semakin pesat serta cara berpikir dan pembelajaran baru yang diperlukan untuk pemanfaatan biokatalis yang berkembang dan efektif dalam industri (Hauer, 2020).



Gambar 11.1. Tantangan dan Solusi Manufaktur Biokatalitik
(Sumber : Hauer, 2020)

Di beberapa bidang, khususnya industri kimia dan farmasi, metode berbasis enzim telah secara konsisten menggantikan proses kimia konvensional selama beberapa dekade terakhir. Penggantian tersebut akan terjadi lebih cepat sebagai akibat dari kemajuan teknologi baru dalam rekayasa enzim, tekanan ekonomi, dan kepedulian masyarakat terhadap pencemaran lingkungan. Dengan demikian, ini akan menjadi kesempatan luar biasa bagi para peneliti untuk menyelidiki aplikasi baru dan kemajuan teknologi dalam rekayasa enzim. Evolusi yang diarahkan secara terfokus dikombinasikan dengan pendekatan komputasi yang mendukung tren saat ini dalam rekayasa enzim akan terus berlanjut dan bahkan semakin cepat (Choi et al., 2015a). Perkembangan aplikasi enzim di abad-21 pada berbagai industri akan dibahas lebih rinci, termasuk aplikasi industri enzim mikroba.

11.2 Aplikasi Enzim Dalam Industri

Industri enzim merupakan salah satu industri utama dunia. Selalu ada kebutuhan akan penemuan enzim dengan aktivitas baru dan lebih baik di pasar global. Kumpulan besar keanekaragaman mikroba memberikan sejumlah besar enzim potensial yang memiliki keunggulan tiada banding dalam spektrum industri yang luas seperti pengolahan makanan, industri pakan, industri polimer dan tekstil, industri kertas dan bubur kertas, industri deterjen, industri kimia dan industri farmasi, sektor terapeutik, dan industri bahan bakar nabati (Thapa *et al.*, 2019). Sebagian besar perusahaan farmasi besar telah membentuk departemen evolusi terarah atau memiliki perjanjian dengan perusahaan bio yang dapat dengan cepat mengembangkan enzim khusus untuk penggunaan tertentu. Namun, ada batasan penggunaan enzim sebagai katalis dalam kimia organik. Oleh karena itu, mereka tidak dapat diantisipasi untuk sepenuhnya menggantikan katalis dan reagen sintetik. Sebaliknya, pada abad ke 21, kedua metode katalisis tersebut akan terus saling melengkapi (Reetz, 2016).

11.2.1 Produksi Enzim di Industri

Menurut *International Union of biochemistry* (IUB), dan berdasarkan sifat reaksinya, enzim dibagi menjadi enam kelas: oksidoreduktase, transferase, hidrolase, liase, isomerase, dan ligase. Penggunaan enzim dalam proses industri sangat penting karena dapat menghilangkan penggunaan pelarut organik, suhu tinggi, atau nilai pH yang ekstrim. Pada saat yang sama, mereka menawarkan spesifisitas substrat yang tinggi, toksisitas rendah,

kemurnian produk, pengurangan dampak lingkungan, dan kemudahan penghentian aktivitas (Sanchez & Demain, 2017). **Tabel 11.1** mengilustrasikan aplikasi luas katalisis enzim di berbagai industri.

Tabel 11.1 Aplikasi Industri Katalisis Enzim

Bidang	Enzim	Aplikasi	Referensi
Farmasi	Nitrile hidratase, transaminase, monoamine oxidase, lipase, penicillin acylase	Sintesis zat antara untuk produksi senyawa obat aktif	(Choi <i>et al.</i> , 2015b; T. Li <i>et al.</i> , 2012; Marouf HM, 2018; Prasad & Roy, 2017)
Pengolahan Makanan	Trypsin, amylase, glucose isomerase, papain, pectinase	Konversi pati menjadi glukosa, produksi sirup jagung fruktosa tinggi, produksi prebiotik, debetting jus buah	(Badgujar <i>et al.</i> , 2016; Choi <i>et al.</i> , 2015b; Di Cosimo <i>et al.</i> , 2013; Elavarasan & Shamasundar, 2016; Kapoor <i>et al.</i> , 2017; Panesar <i>et al.</i> , 2013)
Deterjen	Protease, lipase, amylase, cellulose	Menghilangkan noda, menghilangkan lemak dan minyak, retensi warna	(Dewan, 2017; S. Li <i>et al.</i> , 2012)
Biofuel	Lipase, cellulase, xylanase	Produksi metil ester asam lemak, dekomposisi bahan lignoselulotik untuk produksi bioetanol	(Cardona <i>et al.</i> , 2010; Dewan, 2017; Liew <i>et al.</i> , 2014; Tan <i>et al.</i> , 2010; Zhang <i>et al.</i> , 2012)
Kertas dan Bubur Kertas	Lipase, cellulase, xylanase	Penghapusan lignin untuk pemutihan yang lebih baik,	(Bajpai, 1999; Bhat, 2000; Choi <i>et al.</i> , 2015b;

Bidang	Enzim	Aplikasi	Referensi
		perbaikan sifat serat	Prasad & Roy, 2017)

Sumber: (Chapman et al., 2018).

11.2.2 Contoh Terkait Aplikasi Enzim dalam Katalisis Industri

Beberapa contoh aplikasi enzim dalam berbagai industri sebagai berikut.

1. Industri Farmasi

Hidrogel baru untuk digunakan dalam pengiriman obat telah diproduksi berkat kemajuan pesat dalam ilmu polimer. Hidrogel yang responsif terhadap enzim (ERHs), di antara beberapa SHR, menjadi perhatian khusus karena mereka memiliki sejumlah penggunaan biomedis potensial (seperti pelepasan terkontrol, pemberian obat, dan lain-lain.). Enzim utama untuk membuat hidrogel biomedis dibahas, dan beberapa ERH lebih lanjut didefinisikan dengan penekanan pada proses yang dikatalisis oleh oksidase glukosa, galaktosidase, dan metalloproteinase (Sobczak, 2022). Uricase yang diperoleh dari *Aspergillus flavus* digunakan untuk pengobatan asam urat; penisilin oksidase, rifamicin B oksidase yang dihasilkan dari *Penicillium sp.* digunakan dalam sintesis antibiotik (Thapa *et al.*, 2019).

Glukoamilase dan glukosa oksidase digunakan dalam beberapa pasta gigi, karena glukoamilase membebaskan glukosa dari oligomer berbasis pati yang diproduksi oleh alfa-amilase dan oksidase glukosa mengubah glukosa menjadi asam glukonat dan hidrogen peroksida, yang keduanya berfungsi sebagai desinfektan. Gigi palsu dapat dibersihkan dengan larutan enzim pengurai protein. Enzim, sebagai

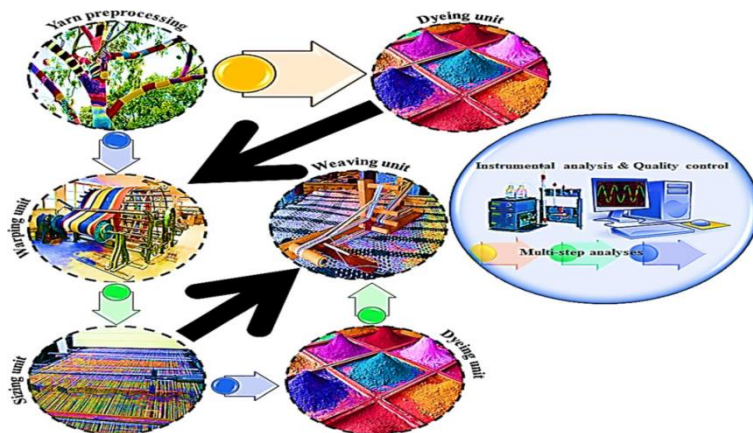
kitinase, sedang dipelajari juga untuk aplikasi dalam produk perawatan kulit dan rambut (Patel *et al.*, 2017). Ini sebagian kemajuan terbaru biokatalisis di industri farmasi.

2. Industri Makanan

Beberapa enzim makanan yang umum digunakan dalam pengolahan makanan adalah selulase, protease, lipase, amilase, dan pektinase. Enzim makanan ini terutama digunakan dalam industri produk susu (manufaktur keju), industri roti, pembuatan anggur dan pembuatan bir, produksi jus, dan pemrosesan pati (Thapa *et al.*, 2019). Alfa-amilase paling banyak dipelajari sehubungan dengan peningkatan kualitas roti dan peningkatan umur simpan. Baik amilase jamur dan bakteri digunakan. Jumlah yang ditambahkan perlu dikontrol dengan hati-hati karena overdosis dapat menyebabkan adonan lengket. Salah satu motivasi untuk mempelajari pengaruh enzim terhadap kualitas adonan dan roti berasal dari tekanan untuk mengurangi bahan tambahan lainnya (Patel *et al.*, 2017).

3. Industri Tekstil

Penggunaan enzim dalam industri tekstil merupakan salah satu bidang yang berkembang pesat dalam industri enzim. Amilase digunakan untuk desizing serat tekstil (Patel *et al.*, 2017). Penelitian telah dilakukan secara global di bidang bioteknologi pada umumnya dan teknik tekstil pada khususnya untuk menerapkan praktik bisnis yang ramah lingkungan dan ramah proses secara luas. **Gambar 11.2** menggambarkan berbagai proses pemrosesan yang relevan secara komersial yang terlibat dalam sektor anyaman tekstil kapas (Chatha *et al.*, 2017).



Gambar 11.2. Contoh diagram alir tahapan yang terlibat dalam pemrosesan tekstil katun tenun dalam pengaturan komersial
(Sumber : Chatha *et al.*, 2017)

4. Industri Deterjen

Saat ini, sistem mikroba atau benih tanaman digunakan untuk membuat enzim yang digunakan dalam industri. Enzim dari kloroplas dapat diawetkan dalam ekstrak daun mentah tanpa menggunakan protease inhibitor. Pada suhu rendah dan tinggi, ekstrak kasar daun ipase/mannanase secara efisien menghilangkan noda dari minyak coklat atau mustard. Selanjutnya, pada suhu 70°C, ekstrak kasar lipase daun atau mannanase (aktivitas 10%) membersihkan noda lebih efektif daripada enzim mikroba komersial. Endoglucanase dan exoglucanase dari ekstrak daun mentah secara efektif menghilangkan pewarna dari permukaan denim dan kain rajutan depilated dengan menghilangkan untaian serat horizontal (Kumari *et al.*, 2019).

Tabel 11.2. Enzim Aktif yang tersedia secara Komersial digunakan dalam Deterjen

Enzim	Fungsi	Noda
<i>Cold-active protease</i>	Hidrolisis ikatan peptida Penghapusan noda protein	Noda darah, telur, rumput, kakao, keringat manusia
<i>Cold-active lipase</i>	Hidrolisis lemak/lipid Menghilangkan noda lipid	Mentega, oli, saus, kosmetik, noda oli mesin
<i>Cold-active cellulose</i>	Hidrolisis penghilangan noda selulosa β -glukan; menghilangkan serat selulosa yang rusak; klarifikasi warna; anti pengendapan ulang	Kue, sereal, snack bar
<i>Cold-active amylase</i>	Menghidrolisis ikatan 1,4- α -glikosidik Menghilangkan noda pati	Sereal, buah-buahan, saus BBQ, saus, pasta
Cold-active mannanase	Menghidrolisis ikatan β -1,4 dalam polimer manosa Menurunkan mannan atau gom; penghilangan noda mannan	Noda makanan, perawatan personal, produk

Enzim	Fungsi	Noda
Cold-active pectate lyases	Hidrolisis ikatan α -1,4 glikosidik asam poligalakturonat Hidrolisis pektin Hydrolysis of pectin	Buah-buahan, jus buah, selai jeruk, saus tomat

Sumber: (Al-Ghanayem & Joseph, 2020)

11.3 Produksi Enzim Mikroba

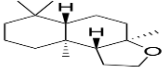
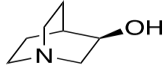
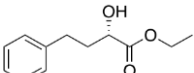
Prospek penggunaan industri enzim mikroba telah meningkat pesat di abad ke-21 dan terus meningkat karena enzim memiliki potensi yang signifikan bagi banyak industri untuk memenuhi permintaan populasi yang berkembang pesat dan mengatasi kelelahan sumber daya alam. Enzim yang berasal dari mikroba memiliki potensi yang signifikan dalam pengelolaan limbah, dan akibatnya dalam pengembangan lingkungan hijau. Enzim digunakan secara efektif di banyak industri untuk produksi berkualitas lebih tinggi dengan laju reaksi yang dipercepat dengan polusi yang tidak berbahaya dan efektivitas biaya (Singh *et al.*, 2016). Faktor-faktor yang terkait dengan peningkatan perhatian terhadap penggunaan industri enzim mikroba termasuk efisiensinya yang tinggi, nilai ekonomi, aktivitas katalitik, spesifisitas, stabilitas, nontoksitas, efektivitas biaya, kemudahan produksi, dan risiko rendah terhadap lingkungan (Choi *et al.*, 2015a).

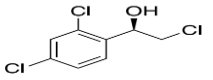
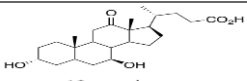
11.3.1 Enzim Mikroba

Enzim mikroba adalah sumber yang disukai tanaman atau hewan karena beberapa keuntungan seperti produksi yang mudah, hemat biaya dan konsisten (Raveendran *et al.*, 2018).

Terapi enzim merupakan salah satu metode alternatif untuk penanganan masalah kesehatan terutama terkait penyakit jantung, kanker, gangguan pencernaan, infeksi virus dan bakteri serta penyakit keturunan (Ni Nyoman Purwani, 2018). Enzim mikroba mampu mendegradasi senyawa kimia beracun limbah industri dan domestik (senyawa fenolik, nitril, amina dan lain-lain) baik melalui degradasi atau konversi (Singh *et al.*, 2016). PAL telah muncul sebagai enzim bio-medis yang menjanjikan. Signifikansi klinisnya dikaitkan dengan ketidakhadirannya pada mamalia, kemanjuran katalitik yang tinggi, tidak ada persyaratan kofaktor eksogen, dan afinitas substrat *in vivo* yang dapat diprediksi. Enzim ini sudah digunakan dalam rezim pengobatan standar fenilketonuria dan untuk produksi banyak senyawa industri penting. Ini telah menunjukkan hasil yang menjanjikan untuk pengobatan berbagai jenis kanker (Kawatra *et al.*, 2020). Berbagai enzim mikroba telah banyak digunakan di industri farmasi dapat dilihat pada **Tabel 11.3**.

Tabel 11.3 Contoh Aplikasi Industri Katalis Mikroba

Produk	Aplikasi	Enzim	Space-time yield	Jumlah Sel
 (-)-ambroxide	Fragrance intermediate	Squalene hopene cyclase	12 g L ⁻¹ h ⁻¹	375 g L ⁻¹ a
 R-3-quinuclidinol	Building block of antimuscarinic agent	Keto-reductase	63 g L ⁻¹ h ⁻¹	8 g g L ⁻¹ b
 S-2-hydroxy-4-phenylbutyrate	Precursor to ACE inhibitor	β-ketoacyl-ACP reductase	103 g L ⁻¹ h ⁻¹	30 g L ⁻¹ c

Produk	Aplikasi	Enzim	Space-time yield	Jumlah Sel
 <i>R</i> -2-chloro-1-(2,4-dichlorophenyl)ethanol	Intermediate for antifungal agents	Keto-reductase	11 g L ⁻¹ h ⁻¹	9.5 g L ⁻¹ ^b
 12-oxocholesterol	Key precursor for ursodeoxy-cholic acid	12 α -hydroxysteroid dehydrogenase	68 g L ⁻¹ h ⁻¹	5 g L ⁻¹ ^d

^aWet-weight cells. ^bFreeze-dried cells. ^cDry cells. ^dLyophilized *E. coli* cells harboring Rr12 α -HSDH and LDH genes, respectively
Sumber :(Hauer, 2020)

11.3.2 Teknologi Produksi Enzim Industri

Pemilihan strain untuk produksi enzim industri merupakan faktor yang sangat penting untuk keberhasilan proses industri. Idealnya strain yang menghasilkan enzim ekstraseluler harus dipilih karena membuat pemurnian dan pemulihan jauh lebih mudah daripada ketika enzim diproduksi secara intraseluler. Organisme yang berbeda mungkin juga berbeda dalam kesesuaiannya untuk fermentasi; karakteristik proses, seperti kekentalan atau daya pulih, atau izin legal organisme juga harus dipertimbangkan sebelum seleksi. Strain industri biasanya menghasilkan hingga 50 g/L protein ekstraseluler (Patel *et al.*, 2017).

Teknologi untuk penyaringan dan pemrosesan *high-throughput* dengan spesies mikroba yang efektif, serta penggabungan rekayasa genetika dari strain penghasil amilase, semuanya akan berkontribusi untuk meningkatkan produksi amilase untuk penggunaan komersial dan terapeutik (Anbu *et al.*, 2017). Dibandingkan dengan enzim tumbuhan dan hewan,

enzim mikroba dapat diproduksi dengan sangat efektif dengan teknik fermentasi yang berbeda seperti fermentasi padat dan terendam. Juga mudah untuk menghasilkan enzim mikroba dalam skala besar. Enzim mikroba dapat dengan mudah dimodifikasi melalui berbagai pendekatan molekuler dan biokimia (Raveendran *et al.*, 2018).

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Ghanayem, A. A., & Joseph, B. (2020). Current prospective in using cold-active enzymes as eco-friendly detergent additive. In *Applied Microbiology and Biotechnology* (Vol. 104, Issue 7, pp. 2871–2882). Springer. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10429-x>
- Anbu, P., Gopinath, S. C. B., Chaulagain, B. P., & Lakshmipriya, T. (2017). Microbial Enzymes and Their Applications in Industries and Medicine 2016. In *BioMed Research International* (Vol. 2017). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2017/2195808>
- Badgujar, K. C., Pai, P. A., & Bhanage, B. M. (2016). Enhanced biocatalytic activity of immobilized *Pseudomonas cepacia* lipase under sonicated condition. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, 39(2), 211–221. <https://doi.org/10.1007/s00449-015-1505-5>
- Bajpai, P. (1999). Application of enzymes in the pulp and paper industry. *Biotechnology Progress*, 15(2), 147–157. <https://doi.org/10.1021/bp990013k>
- Bhat, M. K. (2000). Cellulases and related enzymes in biotechnology. In *Biotechnology Advances* (Vol. 18).
- Cardona, C. A., Quintero, J. A., & Paz, I. C. (2010). Production of bioethanol from sugarcane bagasse: Status and perspectives. *Bioresource Technology*, 101(13), 4754–4766. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2009.10.097>
- Chapman, J., Ismail, A. E., & Dinu, C. Z. (2018). Industrial applications of enzymes: Recent advances, techniques, and outlooks. In *Catalysts* (Vol. 8, Issue 6). MDPI. <https://doi.org/10.3390/catal8060238>

- Chatha, S. A. S., Asgher, M., & Iqbal, H. M. N. (2017). Enzyme-based solutions for textile processing and dye contaminant biodegradation—a review. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(16), 14005–14018. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-8998-1>
- Choi, J. M., Han, S. S., & Kim, H. S. (2015a). Industrial applications of enzyme biocatalysis: Current status and future aspects. In *Biotechnology Advances* (Vol. 33, Issue 7, pp. 1443–1454). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2015.02.014>
- Choi, J. M., Han, S. S., & Kim, H. S. (2015b). Industrial applications of enzyme biocatalysis: Current status and future aspects. In *Biotechnology Advances* (Vol. 33, Issue 7, pp. 1443–1454). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2015.02.014>
- Clomburg, J. M., Crumbley, A. M., & Gonzalez, R. (2017). Industrial biomanufacturing: The future of chemical production. In *Science* (Vol. 355, Issue 6320). American Association for the Advancement of Science. <https://doi.org/10.1126/science.aag0804>
- Dewan, S. S. (2017). *Global Markets for Enzymes in Industrial Applications*.
- Di Cosimo, R., Mc Auliffe, J., Poulouse, A. J., & Bohlmann, G. (2013). Industrial use of immobilized enzymes. *Chemical Society Reviews*, 42(15), 6437–6474. <https://doi.org/10.1039/c3cs35506c>

- Elavarasan, K., & Shamasundar, B. A. (2016). Effect of oven drying and freeze drying on the antioxidant and functional properties of protein hydrolysates derived from freshwater fish (*Cirrhinus mrigala*) using papain enzyme. *Journal of Food Science and Technology*, 53(2), 1303–1311.
<https://doi.org/10.1007/s13197-015-2084-9>
- Hauer, B. (2020). Embracing Nature's Catalysts: A Viewpoint on the Future of Biocatalysis. In *ACS Catalysis* (Vol. 10, Issue 15, pp. 8418–8427). American Chemical Society.
<https://doi.org/10.1021/acscatal.0c01708>
- Kapoor, S., Rafiq, A., & Sharma, S. (2017). Protein engineering and its applications in food industry. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(11), 2321–2329.
<https://doi.org/10.1080/10408398.2014.1000481>
- Kawatra, A., Dhankhar, R., Mohanty, A., & Gulati, P. (2020). Biomedical applications of microbial phenylalanine ammonia lyase: Current status and future prospects. In *Biochimie* (Vol. 177, pp. 142–152). Elsevier B.V.
<https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.08.009>
- Kumari, U., Singh, R., Ray, T., Rana, S., Saha, P., Malhotra, K., & Daniell, H. (2019). Validation of leaf enzymes in the detergent and textile industries: launching of a new platform technology. *Plant Biotechnology Journal*, 17(6), 1167–1182.
<https://doi.org/10.1111/pbi.13122>
- Li, S., Yang, X., Yang, S., Zhu, M., & Wang, X. (2012). Technology prospecting on enzymes: Application, marketing and engineering. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 2(3), e201209017.
<https://doi.org/10.5936/csbj.201209017>

- Li, T., Liang, J., Ambrogelly, A., Brennan, T., Gloor, G., Huisman, G., Lalonde, J., Lekhal, A., Mijts, B., Muley, S., Newman, L., Tobin, M., Wong, G., Zaks, A., & Zhang, X. (2012). Efficient, chemoenzymatic process for manufacture of the boceprevir bicyclic [3.1.0]proline intermediate based on amine oxidase-catalyzed desymmetrization. *Journal of the American Chemical Society*, 134(14), 6467–6472. <https://doi.org/10.1021/ja3010495>
- Liew, W. H., Hassim, M. H., & Ng, D. K. S. (2014). Review of evolution, technology and sustainability assessments of biofuel production. *Journal of Cleaner Production*, 71, 11–29. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2014.01.006>
- Lokko, Y., Heijde, M., Schebesta, K., Scholtès, P., Van Montagu, M., & Giacca, M. (2018). Biotechnology and the bioeconomy—Towards inclusive and sustainable industrial development. In *New Biotechnology* (Vol. 40, pp. 5–10). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2017.06.005>
- Marouf HM. (2018). Effect of Pregabalin Premedication on Emergence Agitation in Children after Sevoflurane Anesthesia: A Randomized Controlled Study. *Anesth Essays Res*, 12(1), 31–35.
- Panesar, P. S., Kumari, S., & Panesar, R. (2013). Biotechnological approaches for the production of prebiotics and their potential applications. In *Critical Reviews in Biotechnology* (Vol. 33, Issue 4, pp. 345–364). <https://doi.org/10.3109/07388551.2012.709482>
- Patel, A. K., Singhania, R. R., & Pandey, A. (2017). Production, Purification, and Application of Microbial Enzymes. In G. Brahmachari, A. L. Demain, & J. L. Adrio (Eds.), *Biotechnology of Microbial Enzymes*. Elsevier.
- Prasad, S., & Roy, I. (2017). Converting Enzymes into Tools of Industrial Importance. *Recent Patents on Biotechnology*, 12(1). <https://doi.org/10.2174/1872208311666170612113303>

- Raveendran, S., Parameswaran, B., Ummalyma, S. B., Abraham, A., Mathew, A. K., Madhavan, A., Rebello, S., & Pandey, A. (2018). Applications of microbial enzymes in food industry. In *Food Technology and Biotechnology* (Vol. 56, Issue 1, pp. 16–30). University of Zagreb. <https://doi.org/10.17113/ftb.56.01.18.5491>
- Reetz, M. T. (2016). What are the Limitations of Enzymes in Synthetic Organic Chemistry? *Chemical Record*, 16(6), 2449–2459. <https://doi.org/10.1002/tcr.201600040>
- Sachsenmeier, P. (2016). Industry 5.0—The Relevance and Implications of Bionics and Synthetic Biology. *Engineering*, 2(2), 225–229. <https://doi.org/10.1016/J.ENG.2016.02.015>
- Sanchez, S., & Demain, A. L. (2017). Useful Microbial Enzymes—An Introduction. In G. Brahmachari, A. L. Demain, & J. L. Adrio (Eds.), *Biotechnology of Microbial Enzymes*. Elsevier.
- Sheldon, R. A., & Brady, D. (2019). Broadening the Scope of Biocatalysis in Sustainable Organic Synthesis. In *ChemSusChem* (Vol. 12, Issue 13, pp. 2859–2881). Wiley-VCH Verlag. <https://doi.org/10.1002/cssc.201900351>
- Singh, R., Kumar, M., Mittal, A., & Mehta, P. K. (2016). Microbial enzymes: industrial progress in 21st century. In *3 Biotech* (Vol. 6, Issue 2). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s13205-016-0485-8>
- Sobczak, M. (2022). Enzyme-Responsive Hydrogels as Potential Drug Delivery Systems—State of Knowledge and Future Prospects. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 8). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms23084421>
- Susanti, R., & Febriana, F. (2017). *Teknologi Enzim*. Andi.
- Sutrisno, A. (2017). *Teknologi Enzim*. UB Press.

- Tan, T., Lu, J., Nie, K., Deng, L., & Wang, F. (2010). Biodiesel production with immobilized lipase: A review. In *Biotechnology Advances* (Vol. 28, Issue 5, pp. 628–634). <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2010.05.012>
- Thapa, S., Li, H., OHair, J., Bhatti, S., Chen, F. C., Nasr, K. Al, Johnson, T., & Zhou, S. (2019). Biochemical Characteristics of Microbial Enzymes and Their Significance from Industrial Perspectives. In *Molecular Biotechnology* (Vol. 61, Issue 8, pp. 579–601). Humana Press Inc. <https://doi.org/10.1007/s12033-019-00187-1>
- Zhang, B., Weng, Y., Xu, H., & Mao, Z. (2012). Enzyme immobilization for biodiesel production. In *Applied Microbiology and Biotechnology* (Vol. 93, Issue 1, pp. 61–70). <https://doi.org/10.1007/s00253-011-3672-x>

BIODATA PENULIS

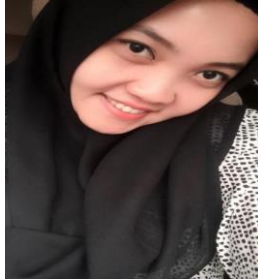


Ahmad Purnawarman Faisal

Dosen Jurusan Farmasi, Program Studi DIII Farmasi
Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Medan

Penulis lahir di Samarinda, tanggal 28 Mei 1990. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi DIII Farmasi. Menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi di Universitas Mulawarman Samarinda, lalu melanjutkan studi Profesi Apoteker dan S2 Farmasi Peminatan Bahan Alam di Universitas Setia Budi Surakarta.

BIODATA PENULIS



apt. Asti Vebriyanti Asjur, S.Si., M.Si

Dosen Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker
Fakultas Farmasi Universitas Megarezky

Penulis lahir di Ujung Pandang tanggal 9 Februari 1992. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker Fakultas Farmasi, Universitas Megarezky. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi UNHAS, melanjutkan Profesi Apoteker di UNHAS dan melanjutkan S2 pada Jurusan Farmasi Sains, Fakultas Farmasi UNHAS.

Penulis merupakan anak bungsu dari pasangan Bapak Abdul Asjur Salle dan Almarhumah Ibu Asri Ramli yang memiliki cita-cita awalnya untuk bisa mengobati Ibunya dari penyakit Diabetes Mellitus yang dialaminya selama kurang lebih 10 tahun. Akan tetapi, Allah berkehendak lain sehingga ilmu Apoteker yang didapatkan oleh Penulis dimanfaatkan untuk kesehatan dan kesejahteraan hidup orang lain. Bukan hanya untuk yang khusus memberikan edukasi pada orang yang

Diabetes Mellitus melainkan dapat juga untuk mengedukasi penyakit penyakit yang lainnya.

Menjadi orang yang berguna dunia akhirat adalah impiannya, berguna bagi masyarakat adalah harapannya dan beribadah adalah tujuan hidupnya. Semoga ilmu yang didapatkan bisa menjadi ladang pahala baginya. Aamiin

BIODATA PENULIS



Tika Afriani, M. Farm., Apt.

Dosen Program Studi Farmasi

Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Mohammad Natsir

Penulis lahir di Selayo tanggal 2 April 1990. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Mohammad Natsir Bukittinggi. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi dan melanjutkan program profesi Apoteker dan S2 pada Jurusan Farmasi di Universitas Andalas Padang.

Penulis juga aktif menulis berbagai artikel hasil penelitian yang diterbitkan di jurnal nasional terakreditasi maupun jurnal internasional.

BIODATA PENULIS



Fahmy Rinanda Saputri, S.T., M.Eng.

Dosen Program Studi Teknik Fisika
Fakultas Teknik dan Informatika Universitas Multimedia
Nusantara

Penulis lahir pada bulan Agustus 1993 di Cilacap. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Teknik Fisika Fakultas Teknik dan Informatika, Universitas Multimedia Nusantara. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Teknik Fisika Universitas Gadjah Mada dan melanjutkan studi pada Program Magister Teknik Fisika Universitas Gadjah Mada. Penulis menekuni bidang instrumentasi, fisika bangunan, dan energi baru terbarukan.

BIODATA PENULIS



apt. Fitra Fauziah, M.Farm

Dosen Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang

Penulis lahir di Padang tanggal 19 Juli 1986. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang (STIFARM Padang). Menyelesaikan pendidikan S1 Farmasi di Universitas Andalas, Profesi Apoteker di Universitas Andalas, dan S2 Farmasi di Universitas Andalas. Penulis menjadi dosen tetap di STIFARM Padang sejak tahun 2013 dan aktif melaksanakan tridharma di bidang Farmakologi dan Farmasi Klinis.

BIODATA PENULIS



apt. Syaifullah Saputro, S.Farm., M.Clin.Pharm

Dosen Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker
Fakultas Farmasi Universitas Megarezky

Penulis lahir di Mowewe tanggal 28 Januari 1996. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Pendidikan Pendidikan Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi Universitas Megarezky. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi pada tahun 2017, lulus profesi tahun 2019 dan menyelesaikan Program S2 pada Jurusan Magister Farmasi Klinis di Universitas Gadjah Mada pada tahun 2021.

BIODATA PENULIS



Nur Maulida Safitri, S.Kel., MP., M.Sc

Dosen Program Studi Akuakultur Fakultas Pertanian
Universitas Muhammadiyah Gresik

Lahir di Sidoarjo pada Desember 1991. Penulis menyelesaikan pendidikan S1 di Program Studi Ilmu Kelautan Universitas Brawijaya pada tahun 2014. Kemudian, penulis melanjutkan studi ke jenjang S2 *Double Degree* pada tahun 2015 dan mendapatkan gelar Magister Perikanan dari Universitas Brawijaya serta Master of Science di bidang Bioteknologi dari National Pingtung University of Science and Technology pada tahun 2017 dengan riset mengenai inhibitor enzim Angiotensin Converting Enzyme-1 menggunakan peptida mikroalga.

Saat ini, penulis merupakan staf pengajar di Program Studi Akuakultur, Fakultas Pertanian, Universitas Muhammadiyah Gresik. Beberapa mata kuliah yang pernah diampu oleh penulis diantaranya adalah: Biokimia Perikanan, Bioteknologi Perikanan, *Natural Product*, Rekayasa Pengolahan Hasil Perikanan, Mikrobiologi Akuatik, serta Komoditas Unggulan Akuakultur.

Email: nur.maulida@umg.ac.id / nurmsafitri@gmail.com

BIODATA PENULIS



Apt. Selvia Wiliantari, M.Si.

Dosen Biologi Farmasi

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang (STIFARM Padang)

Penulis lahir di Banda Aceh tanggal 25 Oktober 1993. Penulis adalah dosen tetap pada bidang Biologi Farmasi, STIFARM Padang. Penulis menyelesaikan pendidikan S1 pada bidang Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara dan melanjutkan S2 pada bidang Herbal Fakultas Farmasi Universitas Indonesia. Penulis menekuni bidang pendidikan, penelitian dan menulis.

Pada penelitian S1, penulis sudah memilih bidang penelitian biologi farmasi dan teknologi formulasi yang berkaitan dengan penggunaan enzim α -amilase dalam pembuatan dekstrin yang berasal dari bahan pati talas. Selanjutnya pada penelitian S2, penulis juga melanjutkan penelitian dalam bidang herbal dengan menggunakan enzim tirosinase sebagai salah satu metode pengujian dari keberhasilan sediaan krim masker wajah yang berasal dari bahan biji markisa.

Penulis berharap bab terkait konsentrasi enzim dan substrat ini dapat memberi manfaat bagi pembaca dan menambah ilmu pengetahuan serta memberikan ketertarikan pada pembaca untuk melakukan penelitian di bidang tersebut. Terima kasih.

BIODATA PENULIS



Muhammad Yusuf, S.Farm., M.Sc.

Dosen Program Studi Sarjana Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Meegarezky

Penulis lahir di Depok tanggal 22 November 1992. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Megarezky.

Penulis telah menyelesaikan Pendidikan di SDN Kebon Pedes V Kota Bogor (2004), SMPN 1 Lasusua (2007), dan SMAN 1 Kendari (2010). Kemudian penulis melanjutkan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia di Makassar sampai memperoleh gelar sarjana farmasi (S.Farm.) tahun 2014 setelah itu melanjutkan program magister pada program studi Ilmu Kedokteran Dasar & Biomedis pada konsentrasi Farmakologi Universitas Gadjah Mada hingga memperoleh gelar Magister Sains (M.Sc.) tahun 2016. Penulis menekuni bidang Farmakologi dan juga bidang menulis.

BIODATA PENULIS



apt. Muhammad Akmal A Sukara, S.Farm.,M.Si

Dosen Program Studi S1 Farmasi

Fakultas Farmasi Universitas Megarezky Makassar

Penulis lahir di Gowa tanggal 11 Mei 1988. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S1 farmasi Fakultas Farmasi Universitas Megarezky. Penulis Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi UIN Alauddin Makassar tahun 2011 kemudian melanjutkan Profesi Apoteker dan S2 Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Makassar. Besar Harapan penulis dengan adanya buku ini bisa memberi manfaat kepada para pembaca.

BIODATA PENULIS**apt. Eri Marwati, S.Farm, M.Si.**

Dosen Program Studi Farmasi
Fakultas Kedokteran Universitas Khairun

Penulis lahir di Mandati (Wakatobi) tanggal 3 Maret 1990. Saat ini bekerja sebagai dosen tetap pada Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Khairun. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi dan melanjutkan pendidikan apoteker dan S2 pada Farmasi di Universitas Setia Budi Surakarta. Pernah Bekerja sebagai dosen di Program Studi Kesehatan Masyarakat Universitas Muhammadiyah Maluku Utara. Salah satu mata kuliah yang diampu yaitu Biokimia. Beberapa artikel yang telah dipublikasi dalam bidang kesehatan dan farmasi diantaranya Uji Aktivitas Antimikroba Ekstrak Etanol Daging Buah dan Daun Pala (*Myristica fragrans*).