

BAB 9

PENGANTAR TENTANG ENZIM

Oleh: SUHARA

Kata Kunci

Enzim sebagai Katalisator	Enzim merupakan katalis yang dapat mengubah laju reaksi tanpa ikut bereaksi. Enzim bersifat khas (spesifik kerjanya) dan aktivitasnya dapat diatur. Umumnya suatu enzim itu adalah protein, walaupun ada beberapa senyawa yang dapat bertindak sebagai katalis, misalnya RNA.
Energi aktivasi & Tahap Transisi	Agar suatu reaksi kimia dapat berlangsung, energi pembatas diperlukan untuk mengubah molekul substrat menuju pada tahap transisi. Tahap transisi memiliki energi bebas terbesar di dalam tahapan suatu reaksi kimia. Perbedaan dalam energi bebas diantara substrat dan tahap transisi ditentukan oleh energi bebas aktivasi Gibbs ($\Delta G^\ddagger$). Enzim menstabilkan tahapan transisi dibawah ($\Delta G^\ddagger$), selanjutnya meningkatkan laju reaksi.
Sisi Aktif Enzim	Sisi aktif enzim (<i>active site</i>) adalah bagian dari molekul enzim tempat berikatannya substrat, untuk membentuk kompleks enzim substrat, dan selanjutnya membentuk produk akhir. Sisi aktif suatu enzim berbentuk tiga dimensi, sering berupa lekukan pada permukaan protein enzim, tempat substrat berikatan secara lemah. Dua model telah diusulkan untuk menjelaskan bagaimana enzim berikatan dengan substrat : 1) model kunci – dan anak kunci dan 2) induced – fit model .
Kontrol terhadap Kerja Enzim	Dalam sistem biologis, kecepatan kerja enzim dapat dipengaruhi oleh kehadiran suatu molekul lain yang dapat berperan sebagai pemicu (activator) atau penghambat (inhibitor), keduanya biasanya disebut secara bersama-sama sebagai efektor .
Enzim alosterik	Enzim alosterik , adalah enzim yang memiliki titik kontrol lainnya tempat substrat berikatan selain sisi aktif enzim

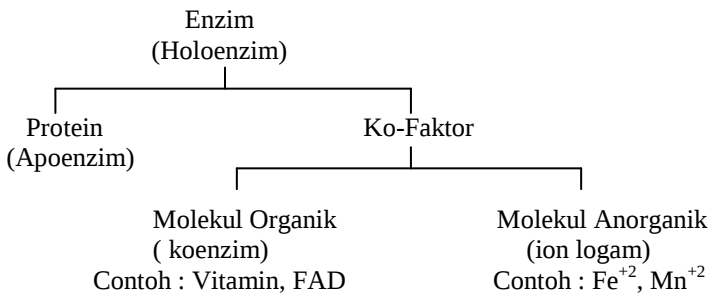
1. Sejarah Penemuan Enzim

Pada tahun 1850, **Louis Pasteur** menyimpulkan bahwa fermentasi gula menjadi alkohol oleh ragi yang dikatalisis ‘fermen’. Pasteur mengemukakan bahwa fermentasi ini, yang kemudian dinamakan **enzim** (‘di dalam ragi’) tidak dapat dipisahkan dari struktur sel ragi hidup, suatu pendapat yang bertahan selama bertahun-tahun. Penemuan penting oleh **Eduard Buchner** tahun 1897 berhasil mengekstrak ke dalam larutan, suatu bentuk yang aktif dari sel ragi, yaitu serangkaian enzim yang mengkatalisis fermentasi gula menjadi alkohol. Penemuan ini membuktikan, bahwa enzim yang penting ini, yang mengkatalisis lintas metabolik utama penghasil energi, dapat tetap berfungsi jika dipindahkan dari struktur sel hidup.

Baru pada tahun 1926, enzim **urease** dapat diisolasi dan dikristalkan oleh **James Sumner**. Beliau juga menemukan bahwa semua enzim adalah protein yang memiliki berat molekul antara 12.000-1 juta. Pada tahun 1930 **John Northrop** berhasil mengkristalkan enzim **pepsin** dan **trypsin**.

2. Struktur Enzim

Enzim yang strukturnya sempurna dan aktif mengkatalisis, bersama-sama dengan koenzim atau gugus logamnya disebut **holoenzim**. Secara ringkas struktur sebuah enzim yang aktif dapat dilihat pada bagan di bawah ini (Gb 9.1).



Gb. 9.1 Bagan struktur molekul enzim

Kofaktor pada beberapa enzim dapat terikat secara lemah atau terikat secara kuat (permanent). Jika kofaktor terikat kuat dengan protein enzim dinamakan bagian **prostetik**. Beberapa jenis logam sebagai bagian kofaktor dari beberapa enzim dapat dilihat pada Tabel 9.1 dan Tabel 9.2. Tidak semua enzim memiliki struktur yang lengkap terdiri dari apoenzim dan kofaktor. Contoh enzim **ribonuklease pankreas** hanya terdiri atas polipeptida dan tidak mengandung gugus kimiawi yang lain.

Tabel 9.1 Beberapa logam sebagai kofaktor

Logam	Nama Enzim
Fe ⁺² dan Fe ⁺³	Oksidase sitokrom, Katalase, Peroksidase
Cu ⁺²	Oksidase sitokrom
Zn ⁺²	Polymerase DNA, Anhidrase karbonik, Dehidrogenase alkohol.
Mg ⁺²	Heksokinase, 6-fosfatase glukosa
Mn ⁺²	Arginase
K ⁺	Kinase piruvat (juga memerlukan Mg ⁺²)
Ni ⁺²	Urease
Mo	Reduktase nitrat
Se	Peroksidase glutasion

Tabel 9.2 Beberapa koenzim sebagai kofaktor dan senyawa yang dipindahkan

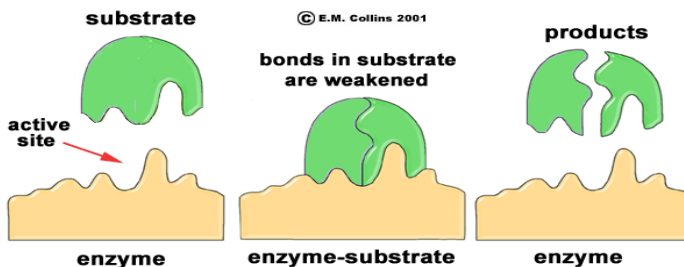
Koenzim	Senyawa yang Dipindahkan
---------	--------------------------

1. Thiamin pirofosfat	Aldehida
2. Flavin adenin dinukleotida (FAD)	Atom hidrogen Ion hidrida (H ⁻)
3. Nikotinamida adenin dinukleotida (NAD)	Gugus asil Gugus amino Atom H dan gugus alkyl
4. Koenzim A	
5. Piridoksal fosfat	
6. 5'- deoksiadenosilkobalamin (koenzim B ₁₂)	
7. Biositin	CO ₂
8. Tetrahidrofolat	Gugus satu-karbon lainnya

3. Sisi Aktif suatu Enzim (*Active Site*)

Sisi aktif enzim (*active site*) adalah bagian dari molekul enzim tempat berikatannya substrat, untuk membentuk kompleks enzim substrat, dan selanjutnya membentuk produk akhir. Sisi aktif suatu enzim berbentuk tiga dimensi, sering berupa lekukan pada permukaan protein enzim, tempat substrat berikatan secara lemah.

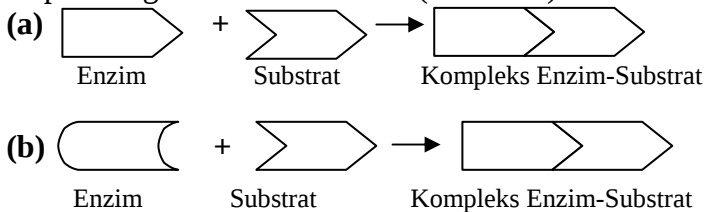
Substrat berikatan dengan sisi aktif suatu enzim melalui beberapa bentuk ikatan kimia yang lemah (misalnya interaksi elektrostatik, ikatan hidrogen, ikatan van der Waals, dan interaksi hidrofobik). Setelah berikatan dengan bagian sisi aktif enzim, substrat bersama-sama enzim kemudian membentuk suatu kompleks enzim-substrat, selanjutnya terjadi proses katalisis oleh enzim untuk membentuk produk. Ketika produk sudah terbentuk enzim menjadi bebas kembali untuk selanjutnya bereaksi kembali dengan substrat (Gb. 9.2)



Gb. 9.2 Mekanisme kerja enzim

Dua model telah diusulkan untuk menjelaskan bagaimana enzim berikatan dengan substrat:

- 1) **Model kunci – dan anak kunci** yang diusulkan oleh Emil Fisher pada tahun 1894, yang menyatakan bahwa bentuk molekul substrat dengan sisi aktif enzim serupa dengan anak kunci dengan kuncinya. (Gb 9.3 a)
- 2) **Induced-fit model** diusulkan pada tahun 1958 oleh Daniel E. Koshland, Jr. yang menyatakan bahwa terikatnya substrat menyebabkan **perubahan konformasi** pada bagian sisi aktif enzim. (Gb. 9.3 b)



Gb. 9.3 Proses terikatnya substrat pada enzim (a) model anak kunci – kuncinya, (b) induced – fit model

4. Penggolongan Enzim

Banyak enzim yang telah dinamakan dengan menambahkan akhiran ase kepada nama substratnya, misalnya **urease** mengkatalisis hidrolisis urea, amilase menghidrolisis amilum. Tetapi banyak pula enzim yang dinamakan tidak berdasarkan nama substratnya, misalnya tripsin dan pepsin. Juga ada enzim yang dikenal dengan dua nama, misalnya amilase yang dihasilkan kelenjar ludah dinamakan pula **ptialin**. Karena itu, dan juga dengan terus meningkatnya jumlah enzim yang baru ditemukan, suatu dasar penggolongan enzim secara sistematis telah dikemukakan oleh persetujuan Internasional. Sistem ini menempatkan semua enzim ke dalam **enam kelas utama**, masing-masing dengan subkelas, berdasarkan atas jenis reaksi yang dikatalisisnya (Tabel 9.3).

Tabel 9.3 Klasifikasi Enzim Secara Internasional

No	Nama Enzim	Tipe reaksi yang dikatalisis	Contoh
1.	Oksidoreduktase	Transfer elektron	Alkohol dehidrogenase
2.	Transferase	Transfer gugus fungsi	Heksokinase
3.	Hidrolase	Reaksi hidrolisis	Tripsin
4.	Liase	Pemutusan ikatan C-C, C-O, C-N, membentuk ikatan rangkap	Piruvat dekarboksilase
5	Isomerase	Pemindahan gugus di dalam molekul, membentuk isomer	Maleat Isomerase
6	Ligase (sintetase)	Pembentukan ikatan	Piruvat karboksilase

Tiap-tiap enzim ditetapkan ke dalam empat tingkat nomor kelas dan diberikan suatu nama sistematis, yang mengidentifikasi reaksi yang dikatalisis. Contoh, enzim yang mengkatalisis reaksi:



Nama sistematis formal enzim ini adalah: ***fosfotransferase ATP: glukosa***, yang menunjukkan bahwa enzim ini mengkatalisis pemindahan gugus fosfat dari ATP ke glukosa. Enzim ini ditempatkan ke dalam kelas 2 pada tabel 4, dan nomor klasifikasinya adalah 2.7.1.1, dengan bilangan pertama (yaitu 2) menunjukkan nama kelas (transferase), bilangan kedua (7) bagi subkelas (fosfotransferase) dan bilangan ketiga (1) bagi sub-sub kelas (fosfotransferase dengan gugus hidroksil sebagai penerima), dan bilangan keempat (1) bagi D-glukosa sebagai penerima gugus fosfat. Jika nama sistematisnya rumit, maka nama biasa dari enzim ini adalah **heksokinase**.

5. Sifat-Sifat Enzim

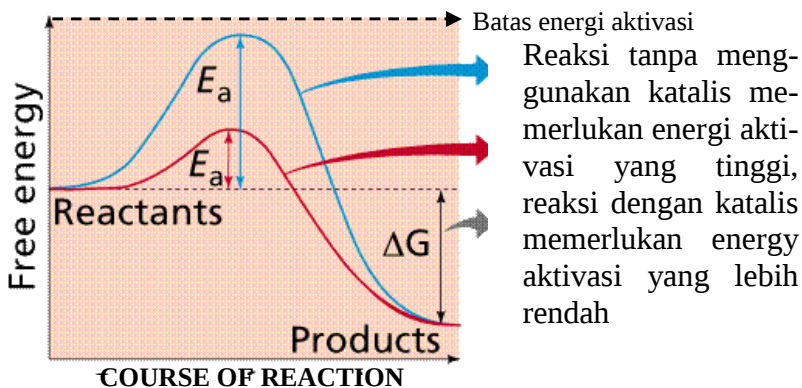
a. Enzim Sebagai Katalisator.

Enzim merupakan katalis yang dapat mengubah laju reaksi tanpa ikut bereaksi. Enzim bersifat khas (spesifik

kerjanya) dan aktivitasnya dapat diatur. Tanpa kehadiran enzim, suatu reaksi itu sangat sukar terjadi, sementara dengan kehadiran enzim kecepatan reaksinya dapat meningkat sampai 10^7 kali. Sebagai contoh, enzim katalase yang mengandung ion besi (Fe) mampu menguraikan 5.000.000 molekul hidrogen peroksida (H_2O_2) permenit pada 0°C . H_2O_2 hanya dapat diuraikan oleh atom besi, tetapi satu atom besi akan memerlukan waktu 300 tahun untuk menguraikan sejumlah molekul H_2O_2 yang oleh satu molekul katalase yang mengandung satu atom besi diuraikan dalam satu detik.

Bagaimanakah Katalisator, termasuk enzim, meningkatkan reaksi kimia?

Suatu reaksi kimia dapat terjadi jika molekul yang terlibat memiliki cukup energi internal untuk membawanya ke puncak bukit energi (Gambar 9.4), menuju bentuk reaktif yang disebut **tahap transisi**. Energi aktivasi suatu reaksi adalah jumlah energi dalam kalori yang diperlukan untuk membawa semua molekul pada 1 mol senyawa pada suhu tertentu menuju tingkat transisi pada puncak batas energi. Suatu reaksi kimia dapat dipercepat dengan dua cara, yaitu pertama meningkatkan suhu dan kedua dengan memberinya katalis.



Gb. 9.4 Katalisator menurunkan batas energi aktivasi reaksi kimia. Pada puncak pembatas energi aktivasi, terjadi keadaan transisi.

b. Enzim itu Suatu Protein

Struktur dari suatu enzim tidak lain adalah protein, karena aktivitas katalitiknya bergantung pada integritas strukturnya sebagai protein, walaupun ada beberapa senyawa yang dapat bertindak sebagai katalis, misalnya RNA.

c. Enzim itu Khusus

Fungsi enzim itu tertentu, tiap perubahan zat tertentu diperlukan suatu jenis enzim tertentu pula. Misalnya enzim katalase hanya digunakan untuk menguraikan H_2O_2 , amilase hanya untuk mengkatalisis amilum sebagai substratnya.

d. Enzim ada yang bisa bekerja bolak-balik

Beberapa enzim kerjanya dapat bolak balik, misalnya enzim lipase dapat bekerja untuk mengkatalisis molekul lemak menjadi komponen penyusunnya, yaitu asam lemak dan gliserol atau sebaliknya menyusun lemak dari komponennya.



6. Faktor-faktor Yang Mempengaruhi Kerja Enzim

Aktivitas enzim dipengaruhi beberapa faktor, antara lain:

a. Suhu

Kerja suatu enzim sangat dipengaruhi suhu lingkungannya. Setiap kenaikan suhu 10°C , kecepatan enzim akan menjadi dua kali lipat, sampai batas suhu tertentu. Enzim dan protein pada umumnya dinonaktifkan oleh suhu tinggi. Enzim berdarah panas dan manusia bekerja paling efisien pada suhu 37°C , sedangkan enzim hewan berdarah dingin pada suhu 25°C .

b. pH

Semua enzim peka terhadap perubahan pH, dan nonaktif pada lingkungan pH sangat rendah (asam kuat) dan pH tinggi (basa kuat). Contoh, enzim pepsin memiliki pH optimum 2, sedangkan enzim tripsin memiliki pH optimum 8,5.

c. Konsentrasi Enzim, Substrat dan Kofaktor.

Jika pH dan suhu suatu sistem enzim adalah konstan, dan jumlah substrat berlebihan, maka laju reaksi adalah sebanding dengan jumlah enzim yang ada. Sebaliknya jika pH, suhu dan konsentrasi enzim konstan, maka laju reaksi adalah sebanding dengan jumlah substrat.

d. Inhibitor

Aktivitas suatu enzim dapat dihambat oleh suatu senyawa yang dikenal sebagai inhibitor. Inhibitor digolongkan menjadi 2 jenis utama, yaitu: a) yang bekerja secara tidak dapat balik (*irreversible*), b) yang bekerja secara dapat balik (*reversible*).

Penghambat yang irreversible adalah golongan yang bereaksi dengan, atau merusakkan suatu gugus fungsional pada molekul enzim yang penting bagi aktivitas katalitiknya. Sebagai contoh, adalah senyawa ***diisopropilfluorofosfat*** (DFP), yang menghambat enzim ***asetilkolinesterase***, yaitu enzim yang penting di dalam transmisi impuls syaraf. Asetilkolinesterase mengkatalisis hidrolisis ***asetilkolin***, suatu senyawa neurotransmitter yang berfungsi di dalam bagian ***sinaps*** yang dihasilkan oleh ujung syaraf (akson) yang telah menerima impuls. Asetilkolin yang dihasilkan diteruskan ke sel syaraf lainnya atau ke efektor (misalnya otot) untuk meneruskan impuls syaraf. Akan tetapi, sebelum impuls kedua dapat dipancarkan melalui sinaps, asetilkolin yang dihasilkan setelah impuls pertama harus dihidrolisis oleh asetilkolinesterase pada sambungan sel syaraf. Produk

penguraian asetilkolin oleh asetilkolinesterase adalah asetat dan kolin, dan tidak memiliki aktivitas transmitter.

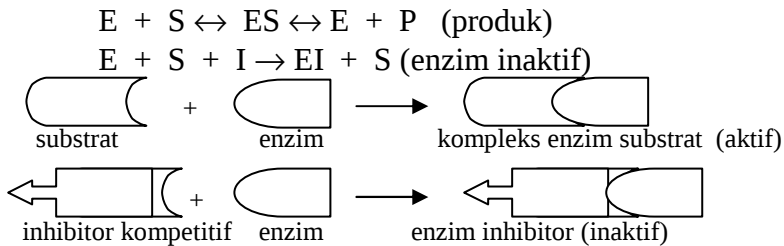
Penghambat DFP sangat reaktif, dan bereaksi dengan bagian sisi aktif dari enzim asetilkolinesterase, yaitu gugus hidroksil dari residu serin esensial, sehingga enzim tidak aktif untuk mengkatalisis asetilkolin. DFP merupakan gas syaraf yang pertama kali ditemukan, jika diberikan pada hewan, hewan tersebut menjadi lemah, tidak dapat lagi melaksanakan fungsi bagian-bagian tertentu, karena impuls syaraf tidak lagi dapat ditransmisikan secara normal. Tetapi, terdapat manfaat lain dari DFP. Senyawa ini menyebabkan berkembangnya **malation** dan insektisida lain yang relatif tidak beracun bagi manusia. Malation diubah oleh enzim-enzim pada insekta, menjadi penghambat aktif asetilkolinesterase insekta tersebut.

DFP telah ditemukan menghambat semua jenis enzim, banyak diantaranya yang mampu mengkatalisis hidrolisis ikatan peptida atau ester. Golongan ini tidak hanya mencakup asetilkolinesterase, tetapi juga tripsin, khimotripsin, elastase, fosfoglukomutase, dan kokoonase, suatu enzim yang dihasilkan oleh larva ulat sutra untuk menghidrolisis serat-serat sutra kepompong, dan menyebabkan larva dapat dibebaskan. Semua enzim yang dihambat oleh DFP memiliki residu serin esensial pada sisi aktifnya, yang berpartisipasi dalam aktivitas katalitiknya.

Jenis kedua adalah, penghambat enzim yang dapat balik, yang dapat digolongkan menjadi 2 jenis, yaitu: 1) zat penghambat yang bersaing (kompetitif), 2) zat penghambat yang tidak bersaing (non-kompetitif).

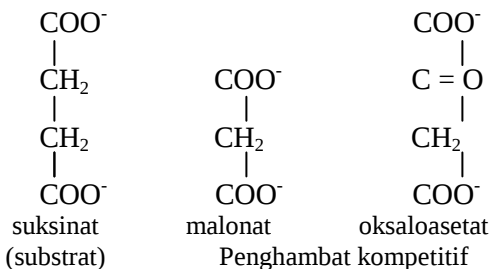
Zat penghambat yang bersaing itu mempunyai struktur mirip dengan struktur molekul substrat. Suatu penghambat kompetitif berlomba dengan substrat untuk berikatan dengan sisi aktif enzim, tetapi, sekali terikat tidak dapat diubah oleh enzim tersebut. Ciri penghambat kom-

petitif adalah penghambatan ini dapat dihilangkan dengan meningkatkan konsentrasi substrat.



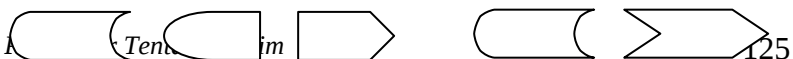
Gb. 9.5 Aktivitas inhibitor kompetitif

Contoh jenis penghambatan kompetitif adalah penghambatan kompetitif dehidrogenase suksinat oleh anion **malonat** dan **oksaloasetat**. Dehidrogenase suksinat adalah anggota golongan enzim yang mengkalatisis siklus asam sitrat yang dapat membebaskan 2 atom hidrogen dari suksinat. Dehidrogenase suksinat dihambat oleh malonat yang struktur molekulnya mirip suksinat.



Gb. 9.6 Contoh molekul penghambat kompetitif malonat dan oksaloasetat yang strukturnya mirip dengan substrat molekul suksinat.

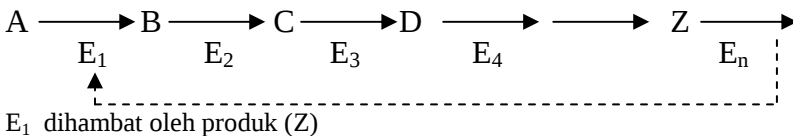
Sedangkan zat penghambat yang **tidak bersaing (non kompetitif)** dapat menempel pada enzim, pada sisi regulasi enzim, sehingga mengubah konformasi molekul enzim, sehingga menyebabkan inaktivasi enzim.





7. Kontrol Terhadap Kerja Enzim

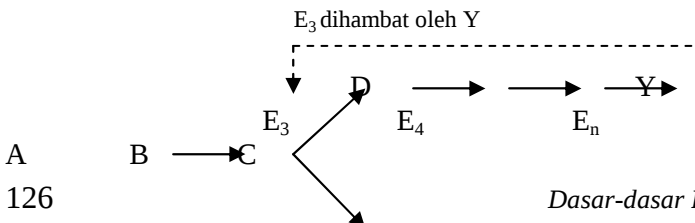
Dalam sistem biologis, kecepatan kerja enzim dapat dipengaruhi oleh kehadiran suatu molekul lain yang dapat berperan sebagai pemicu (**activator**) atau penghambat (**inhibitor**), keduanya biasanya disebut secara bersama-sama sebagai **efektor**. Pola umum pengontrolan jalur metabolisme biasanya terjadi ketika enzim pertama pada jalur metabolisme tersebut dihambat kerjanya oleh hasil akhir dari jalur metabolisme tersebut. Penghambatan ini biasanya dinamakan **feedback inhibition** (Gb 9.7).

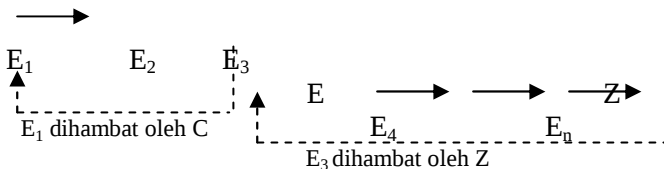


Gb. 9.7 Mekanisme Feedback Inhibition

Pengontrolan model *feedback inhibition*, dimana enzim yang bekerja pada tahap awal (E₁) dihambat kerjanya oleh produk akhir (Z), memberikan keuntungan pada sel, yaitu organisme tersebut dapat mengatur supply energi, dan mencegah menumpuknya senyawa intermediet (B-C-D ...) selama proses metabolisme terjadi.

Banyak jalur metabolisme dalam tubuh organisme berbentuk cabang, sehingga proses *feedback inhibition* yang terjadi dapat berlangsung di beberapa lokasi (Gambar 8.8). Mekanisme penghambatan ini dinamakan **sequential feed-back inhibition**.





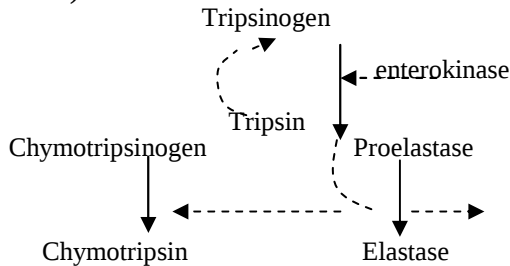
Gb. 9.8 Mekanisme Sequential Feedback Inhibition

Pada beberapa jenis jalur metabolisme, produk akhir dapat berikatan dengan enzim bukan pada sisi aktif enzim tetapi pada titik control lainnya. Jenis enzim demikian dinamakan **enzim alosterik**. Enzim alosterik sering berbentuk protein yang memiliki beberapa subunit protein dan memiliki satu atau lebih sisi aktif pada masing-masing subunitnya. Terikatnya substrat pada sisi aktif enzim akan menginduksi perubahan konformasi protein pada enzim tersebut yang memungkinkan sisi aktif lainnya memiliki afinitas untuk berikatan dengan molekul substrat.

Enzim alosterik dikontrol oleh molekul efektor (aktivator dan inhibitor) yang berikatan pada enzim pada bagian tertentu dari enzim tersebut di luar sisi aktif enzim, dan selanjutnya dapat menyebabkan perubahan konformasi sisi aktif enzim yang dapat mempengaruhi kecepatan enzim tersebut. Molekul aktivator alosterik dapat meningkatkan laju kerja enzim, sedangkan molekul inhibitor alosterik dapat menurunkan kerja enzim.

Kontrol kerja enzim lainnya dapat berbentuk pengaturan pada proses terjadinya enzim yang aktif yang berasal dari **enzim yang belum aktif (proenzim atau zymogen)**. Contoh, beberapa jenis enzim diproduksi oleh kelenjar tertentu dalam tubuh masih berupa proenzim atau zymogen yang belum aktif. Aktivasi zymogen menjadi enzim aktif bisa dilakukan oleh enzim lainnya yang sudah aktif. Sebagai contoh, enzim **tripsin**, pertama kali diproduksi oleh pankreas masih berupa **tripsinogen**. Tripsinogen dibawa ke usus halus dan diaktivasi oleh enzim **enteropeptidase** yang dihasilkan oleh usus halus membentuk enzim tripsin yang aktif. Selanjutnya enzim tripsin dapat mengaktivasi balik tripsi-

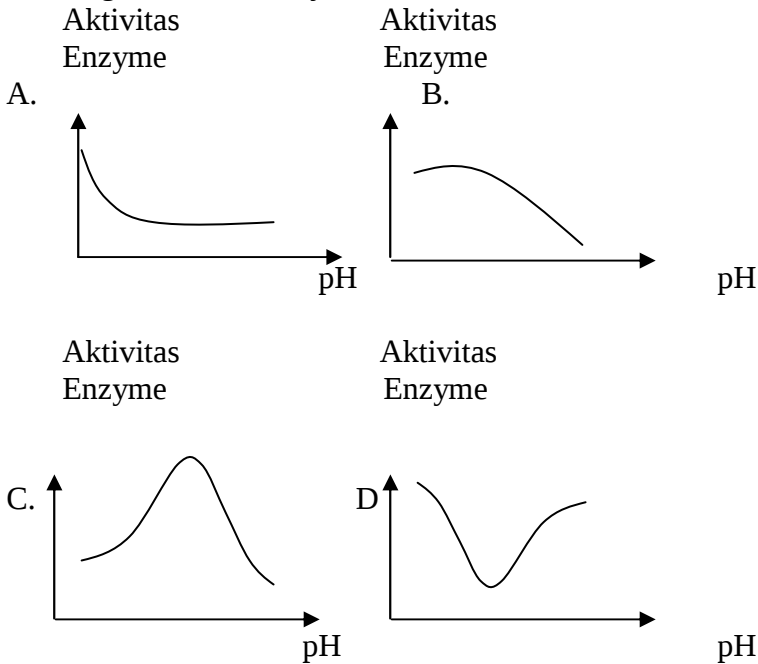
nogen atau zymogen lainnya misalnya **chymotrypsinogen** dan **proelastase** menjadi **chymotripsin** dan **elastase**. (Gambar 9.9).



Gb. 8.9 Proses perubahan zymogen oleh kerja enzim membentuk enzim aktif

LATIHAN SOAL PILIHAN GANDA

1. Grafik manakah yang menunjukkan hubungan pH dengan aktivitas kerja enzim ?



2. Amylase air ludah menjadi inaktif di dalam lambung, sebab
 - a. lambung memiliki temperatur yang tinggi yang menghambat kerja amylase
 - b. lambung memiliki HCl sehingga pH-nya rendah
 - c. lambung memiliki pH yang sangat tinggi
 - d. lambung memiliki ezim lain yang setara dengan amylase
3. Selama perkecambahan, perubahan kimia manakah yang terjadi pada cadangan manakan jika enzim protease aktif?
 - a. as. amino $\rightarrow$ protein c. zat pati $\rightarrow$ maltosa
 - b. protein $\rightarrow$ as. amino d. lemak $\rightarrow$ glycerol + asa.lemak
4. Reaksi di bawah ini mwnunjukkan aktivitas enzim **X**:

$$\text{Lemak} \xrightarrow{\text{X}} \text{glycerol} + \text{asam lemak}$$

 X adalah enzim....
 - a. amylase b. lipase c. katalase d. protease
5. Tentukan jenis enzyme, substrat and kondisi yang diperlukan untuk pencernaan makanan di mulut....

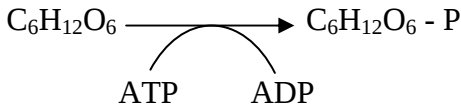
<i>enzyme</i>	<i>substrate</i>	<i>conditions</i>
a. amylase	amilum	netral
b. amylase	amilum	asam
c. protease	protein	netral
d. protease	protein	asam

LATIHAN SOAL URAIAN

1. Dua model telah dikembangkan mengenai bagaimana enzim berikatan dengan substrat. Tuliskan dua model tersebut dan jelaskan bagaimana cara kerja kedua model tersebut.
2. Enzim urease dapat menghidrolisis urea menjadi ammonia + CO₂. Pada suhu 21°C hidrolisis urea memerlukan energi untuk memulai reaksi sebesar 125 kJ/mol,

sementara jika ada urease energi yang diperlukan sebesar 46 kJ/mol. Mengapa hal ini dapat terjadi? Jelaskan !

3. Perhatikan reaksi di bawah ini:



Berdasarkan reaksi di atas, enzim yang bekerja untuk memberikan molekul fosfat (P) dari ATP diklasifikasikan sebagai enzim, contohnya adalah.

4. Diagram di bawah ini menunjukkan kerja enzim pepsin sangat baik pada lingkungan. Hal ini disebabkan pepsin merupakan enzim yang biasanya ditemukan di bagian yang memiliki pH rendah karena adanya. Sedangkan tripsin biasanya dihasilkan oleh yang memiliki kisaran pH netral.

