

Enzim dan Bioenergetika

Biokimia • SKDI BIOMEDIK

Course biokimia dasar membahas struktur enzim, kinetika reaksi, Inhibisi enzim, serta prinsip bioenergetika: ATP, oksidasi-reduksi, dan metabolisme energi untuk memahami dasar molekuler kehidupan.

Modul 1: Dasar Enzimologi

1.1 Struktur dan Klasifikasi Enzim

Pengertian dan Peran Enzim

Enzim adalah biokatalisator berupa protein (kecuali ribozim yang berupa RNA) yang mempercepat reaksi kimia dalam sel tanpa ikut habis bereaksi. Enzim menurunkan energi aktivasi dengan menstabilkan keadaan transisi, sehingga laju reaksi dapat meningkat hingga jutaan kali lipat dibanding reaksi non-katalitik. Tanpa enzim, banyak reaksi metabolisme yang penting bagi kehidupan akan berlangsung terlalu lambat untuk menopang homeostasis. Enzim bekerja secara spesifik terhadap substrat tertentu, mencerminkan hubungan komplementer antara sisi aktif enzim dan substrat sesuai model lock-and-key dan induced-fit.

Struktur Enzim

Enzim tersusun atas rantai polipeptida yang terlipat membentuk struktur tiga dimensi. Tiap enzim memiliki satu atau lebih sisi aktif (active site) yang dibentuk oleh residu asam amino tertentu, biasanya berada pada celah di permukaan enzim. Sisi alosterik (allosteric site) merupakan lokasi terpisah yang mengikat modulator. Beberapa enzim merupakan protein sederhana (holoenzim tanpa komponen non-protein), namun banyak enzim memerlukan kofaktor berupa ion logam (Zn^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+}) atau koenzim (NAD^+ , $NADP^+$, FAD, koenzim A, tiamin pirofosfat) yang berperan dalam transfer elektron atau gugus kimia. Apoenzim adalah bagian protein yang inaktif tanpa kofaktor, sedangkan holoenzim adalah bentuk aktif lengkap.

Klasifikasi Enzim

Berdasarkan rekomendasi International Union of Biochemistry (IUB), enzim diklasifikasikan menjadi enam kelas utama berdasarkan reaksi yang dikatalisis: (1) Oksidoreduktase, yang mentransfer elektron atau atom hidrogen; (2) Transferase, yang memindahkan gugus fungsional; (3) Hidrolase, yang memecah ikatan dengan penambahan air; (4) Liase, yang memutus ikatan tanpa hidrolisis atau oksidasi; (5) Isomerase, yang mengubah isomer substrat; dan (6) Ligase, yang menggabungkan dua molekul dengan ikatan kovalen menggunakan ATP.

Korelasi Klinis

Defisiensi atau mutasi gen pengkode enzim tertentu dapat menyebabkan penyakit metabolik (contoh klasik: fenilketonuria akibat defisiensi fenilalanin hidroksilase).

Pemahaman struktur enzim juga mendasari pengembangan obat target.

- Enzim = biokatalisator protein
- Sisi aktif = tempat pengikatan substrat
- Klasifikasi IUB: 6 kelas utama

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini dan

konsultasikan dengan dosen/supervisor.

1.2 Kinetika Enzim dan Persamaan Michaelis-Menten

Konsep Kinetika Enzim

Kinetika enzim mempelajari laju reaksi enzimatik dan faktor-faktor yang mempengaruhinya. Laju reaksi enzim dipengaruhi oleh konsentrasi substrat, konsentrasi enzim, suhu, pH, dan kehadiran aktivator/inhibitor. Model paling sederhana adalah kinetika Michaelis-Menten, yang mengasumsikan terbentuknya kompleks enzim-substrat (ES) sebagai intermediat sebelum menghasilkan produk (P) dan enzim bebas (E). Enzim bekerja dengan menurunkan energi aktivasi melalui stabilisasi keadaan transisi, bukan dengan mengubah kesetimbangan reaksi secara termodinamika.

Persamaan Michaelis-Menten

Persamaan Michaelis-Menten dituliskan sebagai $v = (V_{\max} [S]) / (K_m + [S])$, di mana v adalah laju awal reaksi, $V_{\max}$ adalah laju maksimum yang tercapai saat enzim jenuh substrat, dan K_m (konstanta Michaelis) adalah konsentrasi substrat saat $v = \frac{1}{2} V_{\max}$. K_m mencerminkan afinitas enzim terhadap substrat: semakin rendah K_m , semakin tinggi afinitas. Satuan K_m adalah molar sehingga dapat dibandingkan antar-substrat. Asumsi model ini mencakup substrat tunggal, kondisi steady-state, dan tidak adanya produk balik.

Plot dan Interpretasi

Plot v terhadap $[S]$ membentuk kurva hiperbolik, sedangkan plot Lineweaver-Burk ($1/v$ vs $1/[S]$) menghasilkan garis lurus yang memudahkan ekstrapolasi $V_{\max}$ dan K_m . Namun, plot Lineweaver-Burk sensitif terhadap kesalahan pada data dengan $[S]$ rendah. Pada konsentrasi substrat rendah ($[S] \ll K_m$), laju reaksi meningkat hampir linear mengikuti orde satu, sedangkan pada konsentrasi substrat tinggi ($[S] \gg K_m$), laju mencapai orde nol mendekati $V_{\max}$.

Korelasi Klinis

Nilai K_m dan $V_{\max}$ digunakan dalam desain regimen dosis obat, terutama untuk obat yang bekerja sebagai inhibitor enzim. Variasi genetik enzim metabolisme obat (misalnya sitokrom P450) dapat mengubah K_m atau $V_{\max}$ dan memengaruhi respons terapi.

- Persamaan Michaelis-Menten: $v = V_{\max}[S]/(K_m + [S])$
- K_m rendah = afinitas tinggi
- Plot Lineweaver-Burk untuk analisis

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini dan konsultasikan dengan dosen/supervisor.

1.3 Inhibisi Enzim dan Regulasi Aktivitas

Jenis Inhibisi Enzim

Aktivitas enzim dapat diatur melalui inhibisi, yang dibedakan menjadi reversible dan irreversible. Inhibisi reversible terbagi atas inhibitor kompetitif (bersaing dengan substrat di sisi aktif), non-kompetitif (mengikat sisi alosterik), dan unkompetitif (mengikat kompleks ES).

Inhibitor kompetitif meningkatkan K_m tanpa mengubah V_{max} , sementara inhibitor non-kompetitif menurunkan V_{max} tanpa mengubah K_m . Inhibitor unkompetitif menurunkan keduanya.

Inhibisi Reversibel vs Irreversible

Inhibitor reversible terdisosiasi dari enzim, sedangkan inhibitor irreversible berikatan secara kovalen atau sangat kuat sehingga aktivitas enzim tidak dapat dipulihkan. Contoh klasik inhibitor irreversible adalah aspirin yang mengasetilasi residu serin pada siklooksigenase (COX), menurunkan produksi prostaglandin.

Regulasi Alosterik

Enzim alosterik selain berperan dalam inhibisi juga berperan dalam aktivasi. Efektor alosterik dapat berupa activator (meningkatkan aktivitas) atau inhibitor (menurunkan aktivitas). Enzim alosterik umumnya bersifat multimerik dan tidak mengikuti kinetika Michaelis-Menten sederhana, tetapi menunjukkan kurva sigmoid. Model kooperativitas tersebut dijelaskan oleh model concerted (MWC) atau sequential (KNF).

Regulasi Kovalen

Beberapa enzim diaktifkan/dimatikan melalui fosforilasi atau defosforilasi oleh kinase dan fosfatase. Contoh termasuk glikogen fosforilase yang diaktifkan oleh fosforilasi saat peningkatan kebutuhan energi.

Korelasi Klinis

Metotreksat (inhibitor dihidrofolat reduktase), statin (inhibitor HMG-CoA reduktase), dan antiretroviral (inhibitor protease HIV) adalah contoh obat yang bekerja sebagai inhibitor enzim. Defek regulasi alosterik dapat berperan dalam kanker dan metabolik.

- Inhibitor kompetitif: K_m naik, V_{max} tetap
- Inhibitor non-kompetitif: V_{max} turun, K_m tetap
- Enzim alosterik: kurva sigmoid

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini dan konsultasikan dengan dosen/supervisor.

Modul 2: Bioenergetika dan Metabolisme Energi

2.1 Prinsip Termodinamika dan Energi Bebas

Konsep Bioenergetika

Bioenergetika adalah cabang biokimia yang membahas transformasi energi dalam sistem biologis. Prinsipnya berakar pada termodinamika, yang mempelajari hubungan antara panas, kerja, dan energi. Dua besaran penting adalah entalpi (H) dan entropi (S). Untuk sistem biologis, parameter yang paling relevan adalah perubahan energi bebas Gibbs (ΔG) yang menentukan apakah suatu reaksi berlangsung spontan.

Energi Bebas Gibbs

ΔG pada kondisi standar (pH 7, suhu 25°C, konsentrasi 1 M) dinyatakan sebagai ΔG° . Hubungan $\Delta G = \Delta G^\circ + RT \ln\left(\frac{[\text{produk}]}{[\text{reaktan}]}\right)$ menunjukkan ΔG bergantung pada konsentrasi aktual. Reaksi dengan $\Delta G < 0$ bersifat eksergonik (melepas energi, berjalan spontan), sedangkan $\Delta G > 0$ bersifat endergonik (membutuhkan energi input). Jika $\Delta G = 0$, sistem berada pada kesetimbangan. Penting untuk dipahami bahwa enzim tidak mengubah ΔG hanya mempercepat pencapaian kesetimbangan.

Kopling Energi

Reaksi endergonik dapat berlangsung jika dikopling dengan reaksi eksergonik. Sel menggunakan ATP sebagai perantara energi universal karena hidrolisisnya ($\text{ATP} \rightarrow \text{ADP} + \text{P}_i$) menghasilkan $\Delta G \approx -30.5 \text{ kJ/mol}$. Banyak reaksi yang tidak akan berlangsung spontan. Contoh klasik adalah fosforilasi glukosa menjadi glukosa-6-fosfat pada awal glikolisis.

Korelasi Klinis

Perubahan ΔG pada keseimbangan redoks pada mitokondria dan berperan dalam patofisiologi iskemia, hipoksia, dan kegagalan energi sel. Banyak toksin (misalnya sianida) mengganggu gradien energi.

- ΔG bergantung pada konsentrasi
- ΔG untuk seluruh energi
- ATP adalah pembawa energi universal

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini dan konsultasikan dengan dosen/supervisor.

2.2 ATP, Peran High-Energy Phosphate, dan Grup Transfer

Adenosine Triphosphate (ATP)

ATP adalah nukleotida yang terdiri atas adenin, ribosa, dan tiga gugus fosfat yang terikat secara berurutan. Ikatan fosfoanhidrat antara fosfat-2 dan -3 menyimpan energi kimia tinggi. Hidrolisis ATP menjadi ADP + P_i atau AMP + PP $_i$ melepaskan energi bebas besar yang digunakan untuk kerja mekanik (kontraksi otot), transport aktif (pompa Na $^+$ /K $^+$),

dan biosintesis.

Gugus Energi Tinggi

Selain ATP, senyawa lain juga memiliki ikatan dengan potensi transfer tinggi (energik), seperti fosfoenolpiruvat (PEP), 1,3-bisfosfoglisarat, fosfokreatin, dan asetil-KoA. Potensi transfer fosfat ($\Delta G^{\circ} = -6 \text{ kJ/mol}$) untuk mempertukarkan energi antar metabolit. Fosfokreatin berperan sebagai cadangan energi berasilasi cepat pada otot dan otak dengan reaksi yang dikatalisis kreatin kinase.

Siklus ATP dan Turnover

Manusia dewasa rerata menggunakan dan meregenerasi setara massa ATP tubuhnya sendiri setiap hari. ATP dihasilkan melalui fosforilasi oksidatif di mitokondria, glikolisis, dan reaksi kinase lain. Untuk menjaga rasio ATP/ADP yang tinggi, enzim-enzim tertentu (misalnya fosfofruktokinase-1) menghambat glikolisis saat energi cukup (umpan balik negatif), fenomena yang merupakan regulasi alosterik klasik pada bioenergetika.

Korelasi Klinis

Defisiensi energi selular yang mendasari berbagai penyakit neurodegeneratif dan metabolik. Gangguan pada rantai transpor elektron menyebabkan berbagai mitokondriopati.

- ATP = sumber energi utama sel
- Fosfokreatin = cadangan energi otot
- ATP/ADP adalah regulator metabolik

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini dan konsultasikan dengan dosen/supervisor.

2.3 Reaksi Redoks, Rantai Transpor Elektron, dan Fosforilasi Oksidatif

Reaksi Oksidasi-Reduksi

Reaksi redoks adalah perpindahan elektron dari donor (reduktan) ke akseptor (oksidan). Setiap reaksi redoks memiliki potensial reduksi standar (E°), yang menyatakan kecenderungan suatu zat untuk menerima elektron. Elektron mengalir dari pasangan redoks dengan E° lebih negatif ke pasangan dengan E° lebih positif. Dalam biokimia, koenzim NAD^+/NADH , $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$, FAD/FADH_2 , dan koenzim Q (ubiquinon) berperan sebagai pembawa elektron utama.

Rantai Transpor Elektron (RTE)

RTE mitokondria terdiri atas empat kompleks protein (I–IV) di membran internal mitokondria. NADH masuk via Kompleks I, FADH_2 masuk via Kompleks II. Elektron diteruskan ke ubiquinon, Kompleks III, sitokrom c, dan akhirnya Kompleks IV sebagai akseptor elektron terakhir, mereduksi O_2 menjadi H_2O . Selama aliran elektron, proton (H^+) dipompa dari matriks ke ruang antarmembran oleh Kompleks I, III, dan IV, membentuk gradien elektrokimia yang mencakup perbedaan pH dan potensial membran.

Fosforilasi Oksidatif

Gradien proton ini dimanfaatkan oleh ATP sintase (Kompleks V) yang memungkinkan proton mengalir kembali ke matriks sambil menyintesis ATP dari ADP + Pi. Teori kemiosmotik (Peter Mitchell, 1961) menjelaskan bagaimana energi kimia redoks dikonversi menjadi gradien elektrokimia kemudian menjadi energi kimia ATP. Proses ini secara total menghasilkan sekitar 2,5 ATP per NADH dan 1,5 ATP per FADH₂.

Korelasi Klinis

Inhibitor RTE seperti amobarbital (Kompleks I), antimisin A (Kompleks III), dan sianida (Kompleks IV) menghentikan produksi ATP, menyebabkan ensefalopati dan kegagalan organ. Dinitrofenol dan uncoupler lain membuang gradien proton sehingga energi terlepas sebagai panas, memengaruhi berat badan.

- NADH/FADH₂ = pembawa elektron
- Kompleks I–IV RTE = pompa proton
- ATP sintase = mesinproduksi ATP

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini dan konsultasikan dengan dosen/supervisor.

2.4 Integrasi Metabolisme Energi: Glikolisis, TCA, dan Integrasi

Jalur Energi Utama

Sel menghasilkan ATP melalui tiga jalur terkoordinasi: glikolisis di sitoplasma, siklus asam sitrat (TCA/Krebs) di matriks mitokondria, dan fosforilasi oksidatif di membran internal mitokondria. Glikolisis memecah glukosa menjadi dua piruvat, menghasilkan 2 ATP substrat-level dan 2 NADH. Dalam kondisi aerob, piruvat masuk mitokondria, dioksidasi oleh kompleks piruvat dehidrogenase menjadi asetil-KoA, yang kemudian memasuki siklus TCA.

Siklus Asam Sitrat

Siklus TCA adalah siklus amfifolik yang menghasilkan NADH, FADH₂, dan GTP. Setiap putaran siklus menghasilkan 3 NADH, 1 FADH₂, dan 1 GTP setara ATP. Siklus ini juga menyediakan prekursor untuk biosintesis (asam amino, lipid, nukleotida), menjadikannya hub metabolik. Reaksi irreversible berada di bawah kontrol supresi alosterik (sitrat) dan aktivasi (ADP).

Integrasi dan Regulasi

Saat energi seluler cukup (rasio ATP/ADP tinggi dan NADH/NAD⁺ tinggi), jalur katabolik dihambat sedangkan jalur anabolik diaktifkan. Saat puasa, glukagon merangsang glikogenolisis dan glukoneogenesis, sementara insulin postprandial mengaktifkan glikolisis dan glikogenesis. Koordinasi ini memastikan homeostasis metabolisme tubuh.

Korelasi Klinis

Defisiensi enzim PDC menyebabkan asidosis laktat; defek TCA ditemukan pada beberapa neoplasma (efek Warburg). Toleransi olahraga berkorelasi dengan kapasitas RTE, dan disfungsi mitokondria terkait banyak penyakit degeneratif.

- Glikolisis = sitoplasma, ATP substrat-level

- TCA = matriks mitokondria, NADH/FADH₂
- Integrasi metabolik = homeostasis energi

> Disclaimer: Materi ini untuk tujuan pendidikan. Selalu rujuk buku teks biomedik terkini dan konsultasikan dengan dosen/supervisor.

Daftar Pustaka / Referensi

1. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. Harper's Illustrated Biochemistry. McGraw-Hill Education (2018).
2. Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principles of Biochemistry. W.H. Freeman (2017).
3. Berg JM, Tymoczko JL, Gatto GJ, Stryer L. Stryer's Biochemistry. W.H. Freeman (2019).
4. Voet D, Voet JG. Biochemistry. Wiley (2015).
5. Atkinson DE. Cellular Energy Metabolism and Its Regulation. Elsevier Academic Press (2016).
6. Devlin TM. Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations. Wiley-Liss (2015).
7. Bisswanger H. Enzyme Kinetics: Principles and Methods. Wiley-VCH (2017).
8. Campbell MK, Farrell SO. Biochemistry. Cengage Learning (2018).

Disclaimer / Pernyataan Penting

Materi dalam dokumen ini disusun untuk tujuan pendidikan kedokteran berdasarkan kurikulum SKDI 2012. Informasi klinis harus selalu diverifikasi dengan sumber terkini (pedoman nasional, jurnal terindeks, konsultasi supervisor klinis). Penulis dan Malayan Saintifika tidak bertanggung jawab atas keputusan klinis yang diambil berdasarkan materi ini semata.