

Peran enzim dalam metabolisme

Tiwuk Susantiningsih

Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Metabolisme merupakan sekumpulan reaksi kimia yang terjadi pada makhluk hidup untuk menjaga kelangsungan hidup. Dalam proses metabolisme diperlukan suatu biokatalisator enzim. Penggunaan enzim secara luas sudah dimanfaatkan dalam bidang teknologi dan kesehatan. Pemanfaatan enzim secara luas seperti penggunaan enzim sebagai alat diagnosis, seperti penggunaan enzim sebagai suatu marker penanda kerusakan atau kematian jaringan seperti enzim alanin aminotransferase sebagai penanda infeksi virus hepatitis. Penggunaan enzim sebagai pengobatan pada kelainan enzim seperti hemofilia, pemanfaatan enzim sebagai sasaran pengobatan dengan memodifikasi kerja enzim angiotensin II, seperti pada hipertensi. Penghambatan enzim pada biosintesis purin dan pirimidin juga dapat digunakan sebagai terapi kanker karena mitosis sel sel kanker juga memerlukan basa purin dan pirimidin, yang tidak akan terbentuk jika enzimnya dihambat sehingga menyebabkan pertumbuhan sel kanker akan dihambat

Kata kunci: enzim, kanker, metabolisme, terapi.

Pendahuluan

Enzim merupakan biomolekul yang mengkatalis reaksi kimia, dimana hampir semua enzim adalah protein. Pada reaksi-reaksi enzimatik, molekul yang mengawali reaksi disebut substrat, sedangkan hasilnya disebut produk. Cara kerja enzim dalam mengkatalisis reaksi kimia substansi lain tidak merubah atau merusak reaksi ini.

Metabolisme merupakan sekumpulan reaksi kimia yang terjadi pada makhluk hidup untuk menjaga kelangsungan hidup. Reaksi-reaksi ini meliputi sintesis molekul besar menjadi molekul yang lebih kecil (anabolisme) dan penyusunan molekul besar dari molekul yang lebih kecil (katabolisme). Beberapa reaksi kimia tersebut antara lain respirasi, glikolisis, fotosintesis pada tumbuhan, dan sintesis protein. Dengan mengikuti ketentuan bahwa suatu reaksi kimia akan berjalan lebih cepat dengan adanya asupan energi dari luar (umumnya pemanasan), maka seyogyanya reaksi kimia yang terjadi di dalam tubuh manusia harus diikuti dengan pemberian panas dari luar. Sebagai contoh adalah pembentukan urea yang semestinya

membutuhkan suhu ratusan derajat celsius dengan katalisator logam, hal tersebut tidak mungkin terjadi di dalam suhu tubuh fisiologis manusia, sekitar 37 °C.

Adanya enzim yang merupakan katalisator biologis menyebabkan reaksi-reaksi tersebut berjalan dalam suhu fisiologis tubuh manusia, sebab enzim berperan dalam menurunkan energi aktivasi menjadi lebih rendah dari yang semestinya dicapai dengan pemberian panas dari luar. Kerja enzim dengan cara menurunkan energi aktivasi sama sekali tidak mengubah ΔG reaksi (selisih antara energi bebas produk dan reaktan), sehingga dengan demikian kerja enzim tidak berlawanan dengan Hukum Hess 1 mengenai kekekalan energi. Selain itu, enzim menimbulkan pengaruh yang besar pada kecepatan reaksi kimia yang berlangsung dalam organisme.

Reaksi-reaksi yang berlangsung selama beberapa minggu atau bulan di bawah kondisi laboratorium normal dapat terjadi hanya dalam beberapa detik di bawah pengaruh enzim di dalam tubuh.

Contoh penggunaan enzim sebagai reagen adalah sebagai berikut:

- Uricase yang berasal dari jamur *Candida utilis* dan bakteri *Arthobacter globiformis* dapat digunakan untuk mengukur asam urat.
- Pengukuran kolesterol dapat dilakukan dengan bantuan enzim kolesterol-oksidadase yang dihasilkan bakteri *Pseudomonas fluorescens*.
- Pengukuran alkohol, terutama etanol pada penderita alkoholisme dan keracunan alkohol dapat dilakukan dengan menggunakan enzim alkohol dehidrogenase yang dihasilkan oleh *Saccharomyces cerevisiae*, dan lain-lain.

Peran Enzim dalam Metabolisme

Sebagai petanda pembantu dari reagensia, enzim bekerja dengan memperlihatkan reagensia lain dalam mengungkapkan senyawa yang dilacak. Senyawa yang dilacak dan diukur sama sekali bukan substrat yang khas bagi enzim yang digunakan. Selain itu, tidak semua senyawa memiliki enzimnya, terutama senyawa-senyawa sintetis. Oleh karena itu, pengenalan terhadap substrat dilakukan oleh antibodi. Adapun dalam hal ini enzim berfungsi dalam memperlihatkan keberadaan reaksi antara antibodi dan antigen. Contoh penggunaannya adalah sebagai berikut:

- Pada teknik imunoenzimatik ELISA (Enzim Linked Immuno Sorbent Assay), antibodi mengikat senyawa yang akan diukur, lalu antibodi kedua yang sudah ditandai dengan enzim akan mengikat senyawa yang sama. Kompleks antibodi-senyawa-antibodi ini lalu direaksikan dengan substrat enzim, hasilnya adalah zat berwarna yang tidak dapat diperoleh dengan cara imunosupresi biasa. Zat berwarna ini dapat digunakan untuk menghitung jumlah senyawa yang direaksikan. Enzim yang lazim digunakan dalam teknik ini adalah peroksidase, fosfatase alkali, glukosa oksidadase, amilase, galaktosidadase, dan asetil kolin transferase.
- Pada teknik EMIT (Enzim Multiplied Immunochemistry Test), molekul kecil seperti obat atau hormon ditandai oleh enzim tepat di situs katalitiknya, menyebabkan antibodi tidak dapat berikatan dengan molekul (obat atau hormon) tersebut. Enzim yang lazim digunakan dalam teknik ini adalah lisozim, malat dehidrogenase, dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase.

Pemanfaatan enzim untuk alat diagnosis secara garis besar dibagi dalam tiga kelompok:

1. Enzim sebagai petanda (marker) dari kerusakan suatu jaringan atau organ akibat penyakit tertentu.

Penggunaan enzim sebagai petanda dari kerusakan suatu jaringan mengikuti prinsip bahwasanya secara teoritis enzim intrasel seharusnya tidak terleak di cairan ekstrasel dalam jumlah yang signifikan. Pada kenyataannya selalu ada bagian kecil enzim yang berada di cairan ekstrasel. Keberadaan ini diakibatkan adanya sel yang mati dan pecah sehingga mengeluarkan isinya (enzim) ke lingkungan ekstrasel, namun jumlahnya sangat sedikit dan tetap. Apabila enzim intrasel terleak di dalam cairan ekstrasel dalam jumlah lebih besar dari yang seharusnya, atau mengalami peningkatan yang bermakna/signifikan, maka dapat diperkirakan terjadi kematian (yang diikuti oleh kebocoran akibat pecahnya membran) sel secara besar-besaran. Kematian sel ini dapat diakibatkan oleh beberapa hal, seperti keracunan bahan kimia (yang merusak tatanan lipid bilayer), kerusakan akibat senyawa radikal bebas, infeksi (virus), berkurangnya aliran darah sehingga lisosom mengalami lisis dan mengeluarkan enzim-enzimnya, atau terjadi perubahan komponen membrane sehingga sel imun tidak mampu lagi mengenali sel-sel tubuh dan sel-sel asing, dan akhirnya menyerang sel tubuh (penyakit

autoimun) dan mengakibatkan kebocoran membrane.

Contoh penggunaan enzim sebagai petanda adanya suatu kerusakan jaringan adalah sebagai berikut:

- Peningkatan aktivitas enzim renin menunjukkan adanya gangguan perfusi darah ke glomerulus ginjal, sehingga renin akan menghasilkan angiotensin II dari suatu protein serum yang berfungsi untuk menaikkan tekanan darah
- Peningkatan jumlah Alanin aminotransferase (ALT serum) hingga mencapai seratus kali lipat (normal 1-23 sampai 55U/L) menunjukkan adanya infeksi virus hepatitis, peningkatan sampai dua puluh kali dapat terjadi pada penyakit mononucleosis infeksiosa, sedangkan peningkatan pada kadar yang lebih rendah terjadi pada keadaan alkoholisme.
- Peningkatan jumlah tripsinogen I (salah satu isozim dari tripsin) hingga empat ratus kali menunjukkan adanya pankreatitis akut, dan lain-lain.

2. Enzim sebagai suatu reagensia diagnosis.

Sebagai reagensia diagnosis, enzim dimanfaatkan menjadi bahan untuk mencari petanda (marker) suatu senyawa. Dengan memanfaatkan enzim, keberadaan suatu senyawa petanda yang dicari dapat diketahui dan diukur berapa jumlahnya. Kelebihan penggunaan enzim sebagai suatu reagensia adalah pengukuran yang dihasilkan sangat khas dan lebih spesifik dibandingkan dengan pengukuran secara kimia, mampu digunakan untuk mengukur kadar senyawa yang jumlahnya sangat sedikit, serta praktis karena kemudahan dan ketepatannya dalam mengukur.

Pemanfaatan enzim dalam pengobatan meliputi penggunaan enzim sebagai obat, pemberian senyawa kimia untuk memanipulasi kinerja suatu enzim dengan

demikian suatu efek tertentu dapat dicapai (enzim sebagai sasaran pengobatan), serta manipulasi terhadap ikatan protein-ligan sebagai sasaran pengobatan.

Penggunaan enzim sebagai obat biasanya mengacu kepada pemberian enzim untuk mengatasi defisiensi enzim yang seyogyanya terdapat di dalam tubuh manusia untuk mengkatalis reaksi-reaksi tertentu. Berdasarkan lamanya pemberian enzim sebagai pengobatan, maka keadaan defisiensi enzim dapat diklasifikasikan menjadi dua yaitu keadaan defisiensi enzim yang bersifat sementara dan bersifat menetap. Contoh keadaan defisiensi enzim yang bersifat sementara adalah defisiensi enzim-enzim pencernaan. Seperti yang diketahui, enzim-enzim pencernaan sangat beragam, beberapa di antaranya adalah protease dan peptidase yang mengubah protein menjadi asam amino, lipase yang mengubah lemak menjadi asam lemak, karbohidrase yang mengubah karbohidrat seperti amilum menjadi glukosa serta nuklease yang mengubah asam nukleat menjadi nukleotida. Adapun defisiensi enzim yang bersifat menetap menyebabkan banyak kelainan, yang biasanya juga disebut sebagai kelainan genetik mengingat enzim merupakan protein yang ditentukan oleh gen. Contoh kelainan akibat defisiensi enzim antara lain adalah hemofilia. Hemofilia adalah suatu keadaan di mana penderita mengalami kesulitan penggumpalan darah (cenderung untuk pendarahan) akibat defisiensi enzim-enzim terkait penggumpalan darah.

Saat ini telah diketahui ada tiga belas faktor, sebagian besar adalah protease dalam bentuk proenzim, yang diperlukan dalam proses penggumpalan darah. Pada penderita hemofilia, terdapat gangguan/defisiensi pada faktor VIII (Anti-Hemophilic Factor), faktor IX, dan faktor XI. Kelainan ini dapat diatasi dengan transfer gen yang mengkode faktor IX. Diharapkan gen tersebut dapat mengkode enzim-enzim protease yang diperlukan dalam

proses penggumpalan darah.

Enzim sebagai sasaran pengobatan merupakan terapi di mana senyawa tertentu digunakan untuk memodifikasi kerja enzim, sehingga dengan demikian efek yang merugikan dapat dihambat dan efek yang menguntungkan dapat dibuat. Berdasarkan sasaran pengobatan, dapat dibagi menjadi terapi di mana enzim sel individu menjadi sasaran dan terapi di mana enzim bakteri patogen yang menjadi sasaran.

Pada terapi di mana enzim sel individu sebagai sasaran kinerja terapi, digunakan senyawa-senyawa untuk mempengaruhi kerja suatu enzim sebagai penghambat bersaing. Contoh penyakit yang dapat diobati dengan terapi ini adalah:

- Diabetes Melitus. Pada penyakit Diabetes Melitus, senyawa yang diinduksikan adalah akarbose (acarbose), di mana akarbose akan bersaing dengan amilum makanan untuk mendapatkan situs katalitik enzim amilase (pankreatik α -amilase) yang seyogyanya akan mengubah amilum menjadi glukosa sederhana. Akibatnya reaksi tersebut akan terganggu, sehingga kenaikan gula darah setelah makan dapat dikendalikan.
- Penumpukan cairan. Enzim anhidrase karbonat merupakan enzim yang mengatur pertukaran H dan Na di tubulus ginjal, dimana H akan keluar bersama urine, sedangkan Na akan diserap kembali ke dalam darah. Adalah senyawa turunan sulfonamida, yaitu azetolamida yang berfungsi menghambat kerja enzim tersebut secara kompetitif sehingga pertukaran kation di tubulus ginjal tidak akan terjadi. Ion Na akan dibuang keluar bersama dengan urine. Sifat ion Na yang higroskopis menyebabkan air akan ikut keluar bersamaan dengan ion Na; hal ini membawa keuntungan apabila terjadi penumpukan cairan bebas di ruang antar sel (udem). Dengan kata lain senyawa azetolamida turut berperan dalam menjaga kesetimbangan cairan tubuh.
- Pengendalian tekanan darah diatur oleh enzim renin-EKA dan angiosintase. Enzim renin-EKA berperan dalam menaikkan tekanan darah dengan menghasilkan produk angiotensin II, sedangkan angiosintase bekerja terbalik dengan mengurangi aktivitas angiotensin II. Untuk menghambat kenaikan tekanan darah, maka manipulasi terhadap kerja enzim khususnya EKA dapat dilakukan dengan pemberian obat penghambat EKA (ACE Inhibitor).
- Mediator radang prostaglandin yang dibentuk dari asam arakidonat melibatkan dua enzim, yaitu siklooksigenase I dan II (COX 1 dan COX II). Ada obat atau senyawa tertentu yang mempengaruhi kinerja COX 1 dan COX II sehingga dapat digunakan untuk mengurangi peradangan dan rasa sakit.
- Dengan menggunakan prinsip pengaruh senyawa terhadap enzim, maka enzim yang berfungsi untuk memecah AMP siklik (cAMP) yaitu fosfodiesterase (PD) dapat dihambat oleh berbagai senyawa, antara lain kafein (trimetilxantin), teofilin, pentoksifilin, dan sildenafil. Teofilin digunakan untuk mengobati sesak nafas karena asma, pentoksifilin digunakan untuk menambah kelenturan membran sel darah merah sehingga dapat memasuki relung kapiler, sedangkan sildenafil menyebabkan relaksasi kapiler di daerah penis sehingga aliran darah yang masuk akan bertambah dan tertahan untuk beberapa saat.
- Penyakit kanker merupakan penyakit sel ganas yang harus dicegah penyebarannya. Salah satu cara untuk mencegah penyebarannya adalah dengan menghambat mitosis sel ganas. Seperti yang diketahui, proses mitosis memerlukan pembentukan DNA baru (purin dan pirimidin). Pada pembentukan basa purin, terdapat dua langkah reaksi

yang melibatkan formilasi (penambahan gugus formil) dari asam folat yang telah direduksi. Reduksi asam folat ini dapat dihambat oleh senyawa ametopterin sehingga sintesis DNA menjadi tidak berlangsung. Selain itu penggunaan azaserin dapat menghambat biosintesis purin yang membutuhkan asam glutamate. 6-aminomerkaptopurin juga dapat menghambat adenilosuksinase sehingga menghambat pembentukan AMP (salah satu bahan DNA).

- Pada penderita penyakit kejiwaan, pemberian obat anti-depresi (senyawa) inhibitor monoamina oksidase (MAO inhibitor) dapat menghambat enzim monoamina oksidase yang mengkatalisis oksidasi senyawa amina primer yang berasal dari hasil dekarboksilasi asam amino. Enzim monoamina oksidase sendiri merupakan enzim yang mengalami peningkatan jumlah ada sel susunan saraf penderita penyakit kejiwaan.

Pada terapi dimana enzim mikroorganisme yang menjadi sasaran kerja, digunakan prinsip bahwa enzim yang dibidik tidak boleh mengkatalisis reaksi yang sama atau menjadi bagian dari proses yang sama dengan yang terdapat pada sel pejamu. Hal ini bertujuan untuk melindungi sel pejamu, sekaligus meningkatkan spesifitas terapi ini. Karena yang dibidik adalah enzim mikroorganisme, maka penyakit yang dihadapi kebanyakan adalah penyakit-penyakit infeksi. Contoh terapi dengan menjadikan enzim mikroorganisme sebagai sasaran kerja antara lain:

- Pada penyakit tumor, sel tumor dapat dikendalikan perkembangannya dengan menghambat mitosisnya. Mitosis sel tumor membutuhkan DNA baru (purin dan pirimidin baru). Proses ini membutuhkan asam folat sebagai donor metil yang dapat dibuat oleh mikroorganisme sendiri dengan memanfaatkan bahan baku asam p-

aminobenzoat (PABA), pteridin, dan asam glutamat. Suatu analog dari PABA, yaitu sulfonamida dan turunannya dapat dimanfaatkan untuk menghambat pemakaian PABA untuk membentuk asam folat.

- Penggunaan antibiotika, yaitu senyawa yang dikeluarkan oleh suatu mikroorganisme di alam bebas dalam rangka mempertahankan substrat dari kolonisasi oleh mikroorganisme lain dalam memperebutkan sumber daya, juga berperan dalam terapi. Contohnya adalah penisilin, suatu antibiotik yang menghambat enzim transpeptidase yang mengkatalisis dipeptida D-alanil D-alanin sehingga peptidoglikan di dinding sel bakteri tidak terbentuk dengan sempurna. Bakteri akan rentan terhadap perbedaan tekanan osmotik sehingga gampang pecah.
- Perbedaan mekanisme sintesis protein antara mikroorganisme dan sel pejamu juga dapat dimanfaatkan sebagai salah satu prinsip terapi. Penggunaan antibiotika tertentu dapat menghambat sintesis protein pada mikroorganisme. Contohnya antara lain:
 - a. Tetrasiklin yang menghambat pengikatan asam amino-tRNA pada situs inisiator subunit 30S dari ribosom sehingga asam amino tidak dibawa oleh tRNA.
 - b. Streptomisin yang berikatan langsung dengan subunit 50S dari ribosom sehingga laju sintesis protein berkurang dan terbentuk protein yang tidak semestinya akibat kesalahan baca kodon mRNA.
 - c. Kloramfenikol yang menyaingi mRNA untuk duduk di ribosom
 - d. Neomisin B yang mengubah pengikatan asam amino-tRNA ke kompleks mRNA ribosom.
- 3. Interaksi protein-ligan sebagai sasaran pengobatan. Pengobatan dengan sasaran interaksi protein-ligan mengacu kepada

prinsip interaksi sistem mediator-reseptor, di mana apabila mediator disaingi oleh molekul analognya sehingga tidak dapat berikatan dengan reseptor, sehingga efek dari mediator tersebut tidak terjadi. Contoh pengobatan dengan menjadikan interaksi protein-ligan sebagai sasarannya antara lain:

- a. Pengendalian tekanan darah yang diatur oleh hormon adrenalin. Reseptor yang terdapat pada hormon adrenalin, yaitu α -reseptor dan β -reseptor dapat dihambat oleh senyawa-senyawa yang berbeda. Penghambatan pada β -reseptor dapat menimbulkan efek pelepasan otot polos dan penurunan detak jantung. Obat-obatan yang bekerja dengan cara tersebut dikenal sebagai β -blocker.
- b. Penggunaan antihistamin untuk tujuan tertentu. Histamin merupakan turunan asam amino histidin yang berperan sangat luas, mulai dari neuromediator, mediator radang pada kapiler, meningkatkan pembentukan dan pengeluaran asam lambung HCl, kontraksi otot polos di bronkus, dan lain-lain. Tidak jarang ketika misalnya terjadi peradangan yang memicu pengeluaran histamin, terjadi efek-efek lain seperti sakit perut dan lain-lain. Untuk itu dikembangkan senyawa spesifik yang mampu bekerja sebagai pesaing histamin, yaitu antihistamin. Dengan adanya antihistamin ini, maka respon yang ditimbulkan akibat kerja histamin dapat ditekan.

Daftar Pustaka

Campbell N, Reece J, Mitchell L. Biologi. 5th ed. Jakarta: Erlangga; 2002. p. 98–9. (Biologi; vol 1).

Gilman A. The Mechanism of diuretic action of the carbonic anhydrase Inhibitors [serial online] 2006 Dec 19 [cited 2009 Mar 24];71(Chlorothiazide and Other Diuretic Drugs):[355–62]. Available from: URL <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/119770370/PDFSTART>

Kay MA. Hepatic gene therapy for Haemophilia B. Haemophilia [serial online] 2003 Feb 6 [cited 2009 Mar 24];4(4):[389–92]. Available from: URL: <http://www3.interscience.wiley.com/journal/119135209/abstract?CRENTRY=1&SRETRY=0>

Sadikin M. Seri biokimia: biokimia enzim. Jakarta: Widya Medika; 2002.

Saunders. Kamus saku kedokteran Dorland. 25th ed. Jakarta: EGC; 1998. p. 388.

Sherwood L. Fisiologi manusia dari sel ke sistem. 2nd ed. Jakarta: EGC; 2001. p. A4–5.

Wikipedia The Free Encyclopaedia. Acarbose. [Online]. 2009 Feb 6 [cited 2009 March 24]; Available from: URL:<http://en.wikipedia.org/wiki/Acarbose>

Wikipedia The Free Encyclopaedia. Digestive enzim. [Online]. 2009 March 23 [cited 2009 March 24]; Available from: URL:http://en.wikipedia.org/wiki/Digestive_enzim

Wikipedia The Free Encyclopaedia. Enzim. [Online]. 2009 March 16 [cited 2009 March 23]; Available from: URL:<http://en.wikipedia.org/wiki/Enzim>

Wikipedia The Free Encyclopaedia. Metabolism. [Online]. 2009 March 17 [cited 2009 March 25]; Available from: URL: <http://en.wikipedia.org/wiki/Metabolism>