

**FORMULASI MODEL MATEMATIKA UNTUK REAKSI
KIMIA YANG MELIBATKAN ENZIM BROMELIN PADA
NANAS**

SKRIPSI

**OLEH:
ALMA TSABITA KHANSA
NIM. 210601110092**



**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
2024**

**FORMULASI MODEL MATEMATIKA UNTUK REAKSI
KIMIA YANG MELIBATKAN ENZIM BROMELIN PADA
NANAS**

SKRIPSI

**Diajukan Kepada
Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam
Memperoleh Gelar Sarjana Matematika (S. Mat.)**

**Oleh:
Alma Tsabita Khansa
NIM. 210601110092**

**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
2024**

FORMULASI MODEL MATEMATIKA UNTUK REAKSI KIMIA YANG MELIBATKAN ENZIM BROMELIN PADA NANAS

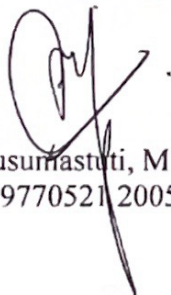
SKRIPSI

Oleh:
Alma Tsabita Khansa
NIM. 210601110092

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji

Malang, 05 Desember 2024

Dosen Pembimbing I



Ari Kusumastuti, M.Pd., M.Si.
NIP. 19770521 200501 2 004

Dosen Pembimbing II



Dr. Fachrud Rozi, M.Si.
NIP. 19800527 200801 1 012



Mengetahui,
Ketua Program Studi Matematika



Dr. Elly Susanti, M.Sc.
NIP. 19741129 200012 2 005

FORMULASI MODEL MATEMATIKA UNTUK REAKSI KIMIA YANG MELIBATKAN ENZIM BROMELIN PADA NANAS

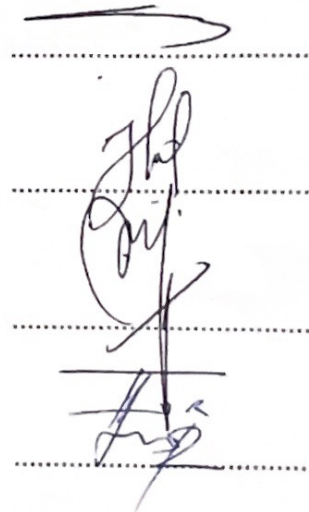
SKRIPSI

Oleh:
Alma Tsabita Khansa
NIM. 210601110092

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi
dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan
untuk Memperoleh Gelar Sarjana Matematika (S.Mat.)

Tanggal 21 Desember 2024

Ketua Penguji	: Dr. Usman Pagalay, M.Si.
Anggota Penguji 1	: Juhari, M.Si.
Anggota Penguji 2	: Ari Kusumastuti, M.Pd., M.Si.
Anggota Penguji 3	: Dr. Fachrur Rozi, M.Si.



Mengetahui,
Ketua Program Studi Matematika



Dr. Elly Susanti, M.Sc.
NIP. 19741129 200012 2 005

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya bertanda tangan dibawah ini

Nama : Alma Tsabita Khansa

NIM : 210601110092

Program Studi : Matematika

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Skripsi : Formulasi Model Matematika untuk Reaksi Kimia yang Melibatkan Enzim Bromelin pada Nanas

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini merupakan hasil karya sendiri. Bukan pengambilan tulisan, data, atau pemikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan dan pemikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila di kemudian hari terbukti skripsi ini adalah hasil jiplakan atau tiruan, maka saya bersedia menerima sanksi yang berlaku atas perbuatan tersebut.

Malang, 21 Desember 2024

Yang membuat pernyataan,



Alma Tsabita Khansa

NIM. 210601110092

MOTO

“Make it Happen”

(Alma Tsabita)

HALAMAN PERSEMBAHAN

Bismillahirrahmanirrahim, dengan mengucapkan Syukur kepada Allah SWT. Skripsi ini penulis persembahkan kepada tiga orang hebat dalam hidup saya, Ayahanda Muhammad Subhan, Ibunda Inna Insiya Fathma, dan Adik Akhdan Araffa Asmaraqand yang selalu membantu, mendukung, dan mendoakan penulis untuk menyelesaikan skripsi ini dengan baik. Para dosen yang telah membantu penulis untuk memecahkan masalah dan kesulitan saat pengerjaan skripsi. Teman-teman yang selalu mendukung dan membantu penulis dalam proses pengerjaan skripsi. Serta diri saya sendiri yang mau terus berusaha & komitmen untuk mengerjakan skripsi ini sampai selesai.

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, Allah SWT atas segala nikmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik dan lancar. Penulisan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi syarat untuk memperoleh gelar sarjana yang diselenggarakan oleh Program Studi Matematika di Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Penyusunan skripsi ini tidak luput dari doa, bimbingan, dan dukungan dari semua pihak. Penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada pihak-pihak yang sudah membantu dalam penelitian ini, diantaranya:

1. Prof. Dr. H. M. Zainuddin, M.A., selaku rector Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Prof. Dr. Sri Harini, M.Si., selaku dekan Fakultas Sains dan Teknologi.
3. Dr. Elly Susanti, M.Sc., selaku ketua Program Studi Matematika.
4. Ari Kusumastuti, M.Pd., M.Si., selaku dosen pembimbing I yang telah memberikan bimbingan dan dukungan penuh kepada penulis.
5. Dr. Fachrur Rozi, M.Si., selaku dosen pembimbing II yang telah memberikan bimbingan dan dukungan penuh kepada penulis.
6. Dr. Usman Pagalay, M.Si., selaku ketua penguji dalam ujian skripsi yang telah memberikan bimbingan dan saran yang bermanfaat kepada penulis.
7. Juhari, M.Si., selaku anggota penguji I dalam ujian skripsi yang telah memberikan bimbingan dan saran yang bermanfaat kepada penulis.
8. Seluruh dosen Program Studi Matematika di Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Maulana Malik Ibrahim Malang yang telah memberikan ilmu baru selama perkuliahan.
9. Dr. Anik Maunatin, S.T., M.P., selaku dosen Program Studi Kimia yang telah memberikan ilmu baru dan bantuan kepada penulis.
10. Didik Wahyudi, M.Si., selaku dosen Program Studi Biologi yang telah memberikan ilmu baru dan bantuan kepada penulis.

11. Abi Muhammad Subhan, Bunda Inna Insiya Fathma, dan Adik Akhdan Araffa Asmaraqand yang telah memberikan dukungan, bantuan, dan doa kepada penulis.
12. Amira Salwa Bahira, Melati Putri Juliyanti, dan Elra Raiqah Prihartono, yang telah memberikan pengetahuan baru, dukungan, dan bantuan kepada penulis.
13. Nikmatun Awwaliyah, yang selalu memberikan dukungan penuh dan bantuan kepada penulis selama proses pengerjaan skripsi.
14. Teman-teman Program Studi Matematika angkatan 2021, yang telah memberikan dukungan dan bantuan kepada penulis selama perkuliahan.

Penulis meminta maaf yang sebesar-besarnya jika dalam penulisan penelitian ini masih terdapat banyak kekurangan dan kesalahan. Oleh karena itu, penulis sangat membutuhkan kritik dan saran dari para pembaca. Semoga kebaikan yang telah diberikan kepada penulis mendapatkan balasan yang baik dari Allah SWT.

Akhir kata, penulis mengucapkan terima kasih dan berharap penelitian ini dapat memberikan banyak manfaat kepada semua pihak yang membutuhkan.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Malang, 21 Desember 2024

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAB PERSETUJUAN.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	v
MOTO	vi
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	vii
KATA PENGANTAR.....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
ABSTRAK	xv
ABSTRACT	xvi
مستخلص البحث.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.5 Batasan Masalah.....	6
1.6 Definisi Istilah.....	7
BAB II KAJIAN TEORI	10
2.1 Teori Pendukung	10
2.1.1 Model Matematika.....	10
2.1.2 Persamaan Diferensial Biasa	12
2.1.3 Hukum Keseimbangan Massa	14
2.1.4 Hukum Aksi Massa	15
2.1.5 Persamaan <i>Michaelis-Menten</i>	18
2.1.6 Inhibisi Kompetitif	20
2.1.7 Contoh Aplikasi dalam Teori	23
2.1.8 Minuman Probiotik.....	26
2.1.9 Nanas	27
2.1.10 Enzim Bromelin	29
2.1.11 Protease	30
2.1.12 Identifikasi Skor Kepercayaan Interaksi Antar Protein	32
2.2 Ciptaan Allah SWT Tidak Ada yang Sia-Sia.....	35
2.3 Kajian Penelitian dengan Teori Pendukung	36
BAB III METODE PENELITIAN	38
3.1 Jenis Penelitian.....	38
3.2 Pra Penelitian	38
3.3 Tahapan Penelitian	39
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	41
4.1 Formulasi Model Matematika untuk Reaksi Kimia	41

4.1.1	Menganalisis Reaksi Kinetik dari Mekanisme Interaksi Antar Protein	41
4.1.2	Formulasi Model Matematika	49
4.2	Simulasi Numerik Model Matematika	59
4.3	Hubungan Ciptaan Allah SWT dengan Model Matematika	63
BAB V	PENUTUP	65
5.1	Kesimpulan	65
5.2	Saran.....	66
DAFTAR PUSTAKA		67
RIWAYAT HIDUP		70

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Skor Kepercayaan Interaksi Antar Protein.....	33
Tabel 4.1 Jenis Interaksi Antar Protein yang Melibatkan Enzim Bromelin di Nanas	46
Tabel 4.2 Skema Reaksi Kinetik Mekanisme Interaksi Antar Protein.....	49
Tabel 4.3 Nilai <i>ki</i> dan Nilai Awal.....	60

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1 Mekanisme Interaksi Antar Protein yang Melibatkan Enzim Bromelin (STRING, 2024)	7
Gambar 2.1 Diagram Tahapan Pemodelan Matematika (Ndi, 2018)	12
Gambar 2.2 Hukum Keseimbangan Massa (Liu, 2012).....	14
Gambar 2.3 Reaksi Enzimatik (Liu, 2012)	18
Gambar 2.4 Skema Reaksi Enzimatik Inhibisi Kompetitif (Liu, 2012).....	21
Gambar 4.1 Jalur Interaksi <i>Cysteine Proteinase 1</i> dengan Bromelin Buah (STRING, 2024)	43
Gambar 4.2 Jalur Interaksi Bromelin Buah dengan <i>Cysteine Proteinase 15A</i> (STRING, 2024)	44
Gambar 4.3 Jalur Interaksi <i>Cysteine Proteinase 15A</i> dengan <i>Cysteine Proteinase 1</i> (STRING, 2024)	45
Gambar 4.4 Plot Simulasi Numerik Model Matematika.....	61

DAFTAR SINGKATAN

CP1	= <i>Cysteine Proteinase 1</i>
Br	= Bromelin buah
CP15A	= <i>Cysteine Proteinase 15A</i>
pCP1	= <i>Cysteine Proteinase 1</i> yang terfosforilasi
pBr	= Bromelin buah yang terfosforilasi
pCP15A	= <i>Cysteine Proteinase 15A</i> yang terfosforilasi
k_i	= Konstanta laju reaksi ke- i .
C_i	= Kompleks dari enzim dan substrat ke- i .

ABSTRAK

Khansa, Alma Tsabita. 2024. **Formulasi Model Matematika untuk Reaksi Kimia yang Melibatkan Enzim Bromelin pada Nanas**. Skripsi. Jurusan Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (1) Ari Kusumastuti, M.Pd., M.Si., (2) Dr. Fachrur Rozi, M.Si.

Kata kunci: Enzim Bromelin, Reaksi Kimia, Model Matematika.

Penelitian ini membahas mengenai formulasi model matematika untuk reaksi kimia pada interaksi antar protein yang melibatkan enzim bromelin di nanas dan dijelaskan pada *website* STRING. Protein tersebut diantaranya *Cysteine Proteinase* 1, Bromelin buah, dan *Cysteine Proteinase* 15A. Tahapan dari penelitian ini adalah melakukan identifikasi pada interaksi antar protein untuk mendapatkan reaksi kinetik yang melibatkan enzim bromelin dan melakukan formulasi model matematika dalam bentuk sistem persamaan diferensial biasa nonlinier bergantung waktu. Model matematika untuk reaksi kimia yang melibatkan enzim bromelin pada nanas dengan mekanisme interaksi patogen tanaman memiliki bentuk persamaan diferensial biasa bergantung waktu dengan variabel terikat diantaranya $[CP1]$, $[Br]$, $[CP15A]$, $[pCP1]$, $[pBr]$, dan $[pCP15A]$.

ABSTRACT

Khansa, Alma Tsabita. 2024. **Formulation of a Mathematical Model for Chemical Reactions Involving Bromelain Enzyme in Pineapples**. Thesis. Department of Mathematics, Faculty of Science and Technology, Maulana Malik Ibrahim State Islamic University Malang. Supervisors: (1) Ari Kusumastuti, M.Pd., M.Si., (2) Dr. Fachrur Rozi, M.Si.

Keywords: Bromelain Enzyme, Chemical Reactions, Mathematical Models.

This study discusses the formulation of a mathematical model for chemical reactions in the interaction between proteins involving bromelain enzyme in pineapple and is explained on the STRING website. These proteins include Cysteine Proteinase 1, Fruit Bromelain, and Cysteine Proteinase 15A. The stage of this study is to identify the interactions between proteins to obtain kinetic reactions involving bromelain enzymes and formulate mathematical models in the form of a time-dependent system of ordinary non-linear differential equations. The mathematical model for chemical reactions involving bromelain enzyme in pineapples with plant pathogen interaction mechanisms has the form of a time-dependent ordinary differential equation with bound variables including $[CP1]$, $[Br]$, $[CP15A]$, $[pCP1]$, $[pBr]$, and $[pCP15A]$.

مستخلص البحث

خانسا ، ألى ثابتة حنرى. ٢٠٢٤. صياغة النموذج الرياضي للتفاعلات الكيميائية التي تنطوي على إنزيم البروميلين في الأناناس. البحث الجامعي. قسم الرياضيات ، كلية العلوم والتكنولوجيا ، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج. المشرفون: (١) آري كوسومستوتي ، عضو البرلمان ، الماجستر ، (٢) الدكتور شرف روزي ، الماجستر.

الكلمات المفتاحية: إنزيم البروميلين, التفاعلات الكيميائية, النماذج الرياضية

ناقشت هذه الدراسة صياغة النموذج الرياضي للتفاعلات الكيميائية في التفاعل بين البروتينات التي تحتوي على إنزيم البروميلين في الأناناس وتم شرحها على موقع خيط. تشمل هذه البروتينات سيستين بروتيناز ١ و بروميلين الفاكهة و سيستين بروتيناز ١٥ أ. تمثل مرحلة هذه الدراسة في تحديد التفاعلات بين البروتينات للحصول على تفاعلات حركية تتضمن إنزيمات البروميلين وصياغة النماذج الرياضية في شكل نظام يعتمد على الوقت من المعادلات التفاضلية غير الخطية العادية. النموذج الرياضي للتفاعلات الكيميائية التي تنطوي على إنزيم البروميلين في الأناناس مع آليات تفاعل مسببات الأمراض النباتية له شكل معادلة تفاضلية عادية تعتمد على الوقت مع متغيرات مرتبطة بما في ذلك $[CP1]$ و $[Br]$ و $[CP15A]$ و $[pCP1]$ و $[pBr]$ و $[pCP15A]$.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nanas merupakan buah tropis yang memiliki kandungan enzim bromelin di dalamnya. Enzim bromelin atau *sulphydryl proteolytic enzymes* adalah suatu protein yang berasal dari keluarga *Bromeliaceae* dan termasuk dalam enzim protease. Enzim protease ini dapat menghidrolisis ikatan peptida pada protein menjadi molekul yang lebih kecil. Bromelin banyak ditemukan di berbagai bagian tumbuhan nanas seperti tangkai, batang, daun, kulit, dan buah dalam jumlah yang berbeda-beda. Daging buah nanas dengan *Enzyme Comission* (EC) 3.4.22.33 merupakan bagian dengan jumlah bromelin terbanyak (Sari, dkk., 2022).

Berawal dari enzim bromelin yang melakukan pengikatan substrat protein pada situs aktifnya. Di sini lah reaksi kimia mulai terjadi. Setelah proses pengikatan substrat, kompleks enzim-substrat mulai terbentuk. Enzim ini memberi sinyal kepada molekul air untuk mulai bekerja dan mempersiapkan dirinya untuk melawan ikatan peptida (ikatan antara asam amino) dalam protein. Perlawanan ini menimbulkan pemutusan ikatan peptida di mana rantai-rantai protein menjadi asam amino. Setelah tahapan pemutusan ikatan ini selesai, asam amino yang menjadi produk dalam reaksi hidrolisis oleh bromelin dibebaskan oleh enzim. Setelah itu, enzim berperan sukarela untuk mengikat substrat baru dan melanjutkan tahapan reaksi berikutnya. Dalam reaksi ini protein menjadi substrat, (H_2O) merupakan molekul air yang dibutuhkan untuk proses hidrolisis, dan peptida serta asam amino yang menjadi hasil produk dari reaksi hidrolisis oleh bromelin (Effendi & Sumarni,

2012).

Dalam al-qur'an terdapat ayat yang menyuarakan orang-orang yang memiliki akal bersih mengetahui kebenaran secara jelas, yaitu surat Al-Imran ayat 190 (Kemenag, 2022) yang berbunyi:

إِنَّ فِي خَلْقِ السَّمُوتِ وَالْأَرْضِ وَاخْتِلَافِ اللَّيْلِ وَالنَّهَارِ لَآيَاتٍ لِّأُولِي الْأَلْبَابِ

Artinya: *“Sesungguhnya dalam penciptaan langit dan bumi, serta pergantian malam dan siang terdapat tanda-tanda (kebesaran Allah) bagi orang yang berakal.”*

Ayat di atas menjelaskan tentang ketetapan Allah SWT yang Maha Pengatur lagi Maha Menguasai segala sesuatu. Oleh karena itu, dalam penelitian ini akan diketahui kebenaran-kebenaran dari formulasi model matematika untuk reaksi kimia yang melibatkan enzim bromelin di nanas. Selain itu, terdapat ayat yang menyuarakan kepada manusia untuk memikirkan ciptaan Allah SWT yang ada di langit dan bumi dengan adanya tujuan khusus, yaitu surat Al-Imran ayat 191 (Kemenag, 2022) yang berbunyi:

الَّذِينَ يَذْكُرُونَ اللَّهَ قِيَامًا وَقُعُودًا وَعَلَىٰ جُنُوبِهِمْ وَيَتَفَكَّرُونَ فِي خَلْقِ السَّمُوتِ وَالْأَرْضِ رَبَّنَا مَا خَلَقْتَ هَذَا بَاطِلًا سُبْحَانَكَ فَقِنَا عَذَابَ النَّارِ

Artinya: *(yaitu) orang-orang yang mengingat Allah sambil berdiri, duduk, atau dalam keadaan berbaring, dan memikirkan tentang penciptaan langit dan bumi (seraya berkata), “Ya Tuhan kami, tidaklah Engkau menciptakan semua ini sia-sia. Maha Suci Engkau. Lindungilah kami dari azab neraka.”*

Tujuan utama surat Al-Imran ini adalah untuk menunjukkan kekuasaan dan keesaan Allah SWT. Menurut tafsir dari Ibnu Katsir pada ayat 191 ditunjukkan bahwa Allah SWT menyuruh umatnya untuk berpikir karena dalam penciptaan-Nya terdapat tanda-tanda kemahakuasaan Allah SWT bagi ulul Albab atau orang-orang yang memiliki akal murni (Sofia, 2021). Oleh karena itu, penelitian ini

difokuskan dari buah nanas yang memiliki enzim bromelin dengan adanya interaksi antar protein yang melibatkan enzim tersebut. Lalu dari interaksi antar protein tersebut akan menghasilkan reaksi kinetik yang akan diformulasikan dengan model matematika menggunakan sistem Persamaan Diferensial Biasa (PDB) nonlinier bergantung waktu.

Penelitian ini difokuskan pada formulasi model matematika dalam bentuk Persamaan Diferensial Biasa (PDB) nonlinier bergantung waktu untuk reaksi kinetik antar protein yang melibatkan bromelin. Pada proses formulasi model, maka kaidah teorema biologi seperti hukum keseimbangan massa dan persamaan *Michaelis-Menten* digunakan sebagai dasar proses yang dimaksud. Hukum keseimbangan massa merupakan hukum yang menyatakan bahwa laju pemasukan massa ke dalam suatu sistem sama dengan jumlah laju perubahan massa di dalam sistem dengan waktu dan laju pengeluaran dari sistem. Sedangkan, persamaan *Michaelis-Menten* dari buku Liu tahun 2012 merupakan suatu persamaan pemodelan matematika dari reaksi kimia.

Untuk menganalisis reaksi kimia yang melibatkan enzim bromelin, dibutuhkan pemodelan matematika supaya lebih mudah dipahami dan diinterpretasikan. Pada suatu reaksi enzim memiliki sifat tetap sedangkan substrat atau protein-protein lain akan digantikan menjadi produk. Perlu diketahui terlebih dahulu skor kepercayaan dari masing-masing interaksi antar proteinnya. Lalu mengidentifikasi peran protein, antara enzim atau substrat. Kemudian, persamaan reaksi ini disusun menggunakan hukum keseimbangan massa, hukum aksi massa, dan persamaan *Michaelis-Menten* (Liu, 2012). Selanjutnya simulasi numerik menggunakan Python yang digunakan untuk mengamati profil grafik dari model

yang telah dibangun.

Untuk memahami penggunaan formulasi model matematika pada reaksi kimia enzim bromelin, perlu melihat dari penelitian terdahulu. Terdapat beberapa penelitian relevan yang dirujuk dalam penelitian ini. Pertama, penelitian yang dilakukan oleh Wang, dkk., pada tahun 2014 membahas tentang sifat fungsional proteinase sistein dari buah nanas dengan peningkatan resistensi terhadap patogen jamur di *Arabidopsis thaliana*. Kedua penelitian yang dilakukan oleh Sheokand, dkk., pada tahun 2005 yang membahas tentang ekspresi protease sistein yang dimodifikasi memengaruhi perkecambahan biji, pertumbuhan vegetatif, dan perkembangan bintil pada jalur transgenik *Medicago truncatula*. Dalam kedua penelitian di atas, terdapat konstanta *Michaelis* dan konstanta katalik yang akan digunakan dalam simulasi numerik. Ketiga dari buku Liu tahun 2012 yang berisi tentang penjelasan formulasi pemodelan matematika di dalam sistem biologis. Keempat dari penelitian yang dilakukan oleh Kusumastuti, dkk., pada tahun 2023 yang membahas tentang konstruksi model matematika untuk mekanisme sintesis protein yang melibatkan mTORC1 dari jalur AMPK.

Berdasarkan paparan di atas, maka penelitian ini mengangkat isu formulasi model matematika untuk reaksi kimia yang melibatkan enzim bromelin pada nanas. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi penghubung bagi bidang ilmu lain. Model tersebut diharapkan dapat berkembang lebih baik di penelitian selanjutnya.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas, maka masalah dirumuskan sebagai berikut:

1. Bagaimana formulasi dari model matematika untuk reaksi kimia yang melibatkan enzim bromelin pada nanas?
2. Bagaimana simulasi plot grafik model matematika untuk reaksi kimia yang melibatkan enzim bromelin pada nanas?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah diuraikan di atas, maka tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Melakukan formulasi model matematika untuk reaksi kimia yang melibatkan enzim bromelin pada nanas.
2. Melakukan simulasi plot grafik model matematika untuk reaksi kimia yang melibatkan enzim bromelin pada nanas.

1.4 Manfaat Penelitian

Berdasarkan tujuan yang telah diuraikan di atas, maka diperoleh manfaat penelitian ini adalah sebagai berikut:

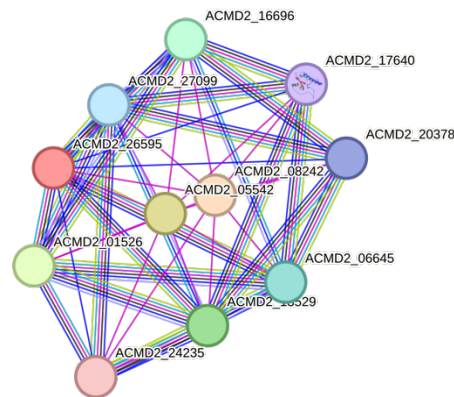
1. Dengan terbentuknya model matematika untuk reaksi kimia yang melibatkan enzim bromelin pada nanas, maka dapat diperoleh deskripsi secara matematika tentang bagaimana reaksi itu terjadi yang memudahkan komputasi untuk menjalankan simulasinya. Selain itu, model tersebut dapat memudahkan dalam memahami interaksi patogen tanaman yang ada di dalam buah nanas.

2. Dengan mengetahui grafik model, maka dapat dibandingkan dengan plot grafik dari hasil percobaan di laboratorium (jika ada). Hal ini juga dapat digunakan sebagai acuan untuk validasi model.

1.5 Batasan Masalah

Berdasarkan rumusan masalah yang telah diuraikan di atas, maka disusun batasan dari penelitian ini sebagai berikut:

1. Formulasi model dilakukan atas dasar sifat konservatif dari kompleks.
2. Buku acuan yang digunakan untuk pemodelan adalah “*Introduction to Modeling Biological Cellular Control Systems*” dengan penulis Liu tahun 2012.
3. Sumber informasi tentang enzim, protein, dan metabolik yang terlibat digali dari KEGG (*Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*) pathway, NCBI (*National Center for Biotechnology Information*), UniPort (*The Universal Protein Knowledgebase*), dan STRING (*Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins*) database.
4. Skema mekanisme interaksi antar *Cysteine Proteinase 1* dengan bromelin buah, bromelin buah dengan *Cysteine Proteinase 15A*, dan *Cysteine Proteinase 15A* dengan *Cysteine Proteinase 1* didapatkan melalui website STRING.



Gambar 1.1 Mekanisme Interaksi Antar Protein yang Melibatkan Enzim Bromelin (STRING, 2024)

5. Variabel bebas yang digunakan adalah variabel waktu t .
6. Variabel terikat yang digunakan diantaranya $[CP1]$, $[Br]$, $[pBr]$, $[CP15A]$, $[pCP15A]$, dan $[pCP1]$.
7. Jenis interaksi antar protein yang dilakukan menggunakan inhibisi kompetitif.

1.6 Definisi Istilah

Berdasarkan penelitian yang telah dibuat, maka penting adanya definisi istilah untuk mencegah terjadinya perbedaan penggunaan istilah. Definisi-definisi istilah akan dijelaskan di bawah ini, yaitu:

1. Model matematika = Hubungan antara variabel dan parameter yang terdiri dari variabel, parameter, dan fungsi (Ndi, 2022).
2. Bromelin = Protein dari buah nenas ini merupakan salah satu jenis enzim protease sulfhidril (Sari, dkk., 2022).

3. Reaksi kimia = Persamaan umum yang dibentuk menjadi interaksi dengan adanya komponen dari sistem kimia (Érdi & Tóth, 1989).
4. Reaksi kinetik = Reaksi enzimatik yang memiliki bentuk dari persamaan reaksi kimia dan mengatur kecepatan perubahan komposisi (Érdi & Tóth, 1989).
5. Enzim = Protein yang bertugas sebagai biokatalisator, yaitu senyawa yang mempercepat laju reaksi kimia (Wahyudiati, 2017).
6. Laju reaksi = Disebut juga kecepatan reaksi yang diartikan menjadi laju perubahan konsentrasi produk seiring berjalannya waktu (Liu, 2012).
7. Protein = Elemen utama dari sel manusia, hewan, dan tumbuhan berbentuk polimer yang disusun oleh asam amino (Wahyudiati, 2017).
8. Substrat = Suatu senyawa yang memberikan reaksi dengan bantuan enzim (Wahyudiati, 2017).
9. Katalisator = Suatu senyawa yang memberi kecepatan pada laju reaksi (Wahyudiati, 2017).
10. KEGG = Sumber data untuk memahami fungsi dari sistem biologis seperti sel, ekosistem, organisme, dan molekuler.
11. NCBI = Sumber informasi untuk ilmu pengetahuan dan kesehatan di bidang biomedis dan genomik.

12. UniProt = Data informasi barisan protein dan fungsional berkualitas tinggi, komprehensif, dan dapat diakses secara umum di seluruh dunia.
13. STRING db = Basis data tentang interaksi protein-protein.

BAB II

KAJIAN TEORI

2.1 Teori Pendukung

2.1.1 Model Matematika

Pemodelan matematika merupakan suatu teknik yang digunakan untuk menunjukkan sistem kompleks dalam model matematika. Teknik ini memiliki suatu persamaan di mana permasalahan kompleks yang sedang diteliti akan ditunjukkan. Oleh karena itu, formulasi model matematika yang akan dilakukan mendapatkan penjelasan masalah kompleks yang sedang diteliti. Model matematika terbagi menjadi dua kategori, yaitu model fenomena (*phenomenological model*) dan model mekanistik (*mechanistic model*). Model fenomena adalah suatu jenis model di mana menggambarkan suatu kejadian yang sedang terjadi secara konsisten melalui teori yang tidak diformulasikan secara langsung. Sedangkan model mekanistik adalah mekanisme permasalahan yang terjadi dilakukan dengan formulasi menggunakan persamaan atau sistem persamaan diferensial (Ndii, 2022).

Untuk membuat model matematika diperlukan langkah-langkah supaya hasil model nya menjadi valid, diantaranya:

1. Identifikasi masalah

Tahapan pertama ini penting dilakukan karena keberhasilan sebuah model sangat bergantung pada hasil identifikasi masalah. Langkah ini merupakan tahapan penting dalam pemahaman masalah yang akan dirumuskan dengan menyusun pertanyaan dan tujuan yang relevan. Selain itu, pertanyaan yang

diformulasikan juga menjadi penanda apakah model tersebut mampu mengatasi setiap permasalahan yang muncul.

2. Membuat beberapa asumsi

Asumsi tentang model matematika disesuaikan dengan tujuan yang dibuat di tahapan identifikasi masalah, sehingga model tersebut dapat fokus pada permasalahan yang ingin dipecahkan.

3. Formulasi model matematika

Langkah ketiga ini dilakukan dengan cara membentuk alur, diagram, sampai bentuk persamaan model matematika. Di samping itu, model yang akan diformulasi harus disesuaikan dengan asumsi yang dibuat di tahapan kedua.

4. Analisis model

Pengujian model dilakukan untuk mencari jawaban dari pertanyaan yang telah dirumuskan saat proses identifikasi masalah. Dalam pengembangan model, pengujian model dapat dilakukan melalui proses optimisasi untuk menemukan solusi yang diharapkan dan simulasi untuk memprediksi hasil yang mungkin terjadi dalam situasi yang dimodelkan.

5. Interpretasi model

Interpretasi hasil dari analisis model penting untuk mengevaluasi kecukupan model dan keberhasilan model tersebut dengan menggunakan bantuan perangkat lunak komputer.

6. Validasi model

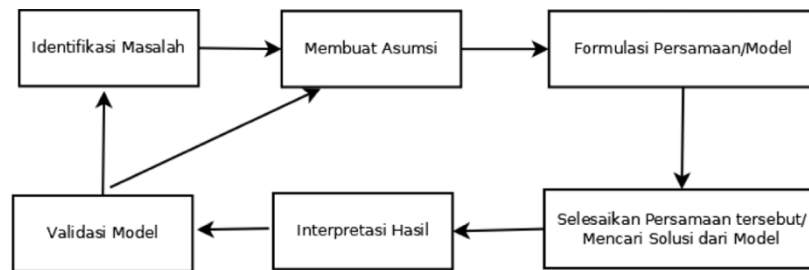
Validasi model dan asumsi yang digunakan memiliki signifikansi yang besar. Kriteria kevalid-an model mencakup kepatuhan terhadap prinsip teoritis dan interpretasi yang sejalan dengan standar statistik serta prinsip

matematika yang berlaku. Jika model memenuhi persyaratan tersebut, maka model tersebut siap untuk diimplementasikan. Namun, jika validasi tidak terpenuhi, maka perlu dilakukan restrukturisasi model.

7. Implementasi

Apabila hasil verifikasi model telah memenuhi standar dan logis, maka model tersebut layak untuk diterima dan diterapkan.

Langkah-langkah pemodelan matematika menurut Ndii, (2018) dapat dilihat pada gambar 2.1.



Gambar 2.1 Diagram Tahapan Pemodelan Matematika (Ndii, 2018)

2.1.2 Persamaan Diferensial Biasa

Menurut Murtafi'ah & Apriandi, (2018), Persamaan Diferensial Biasa (PDB) merupakan suatu bentuk persamaan diferensial di mana satu atau lebih variabel yang bergantung dikaitkan dengan satu variabel bebas. Orde dari suatu persamaan diferensial adalah derajat tertinggi dari turunan yang terdapat dalam persamaan tersebut. Terdapat bentuk umum Persamaan Diferensial Biasa (PDB) orde ke- n sebagai berikut.

$$F(t, y, \dot{y}, \ddot{y}, \dots, \dot{y}^{(n)}) = 0 \quad (2.1)$$

Di mana penyelesaiannya merupakan sebuah fungsi $y(x)$ dengan turunannya yang kontinu pada selang $1 \{x|a < x < b\}$ jika disubstitusikan ke dalam

persamaan (2.1), maka didapatkan identitas persamaan. Penyelesaian ini terbagi menjadi dua jenis, yaitu penyelesaian umum dan penyelesaian khusus dengan syarat sebagai berikut:

1. Penyelesaian umum PDB orde ke- n di selang 1 jika,
 - a. Memenuhi persamaan diferensial yang diberikan.
 - b. Memenuhi n konstanta sebarang $C_1, C_2, \dots, C_n$.
2. Penyelesaian khusus PDB orde ke- n di selang 1 jika,
 - a. Memenuhi persamaan diferensial yang diberikan.
 - b. Memenuhi n konstanta tertentu $C_1 = a_1, C_2 = a_2, \dots, C_n = a_n$.

Berdasarkan sifat linieritasnya, PDB dapat dibagi menjadi dua kategori, yaitu linier dan nonlinier. Sebuah PDB dianggap linier jika variabel terikat dan turunannya memiliki derajat satu, tidak ada perkalian antara variabel terikat, tidak ada perkalian antara turunan satu dengan turunan lainnya, serta tidak ada perkalian antara variabel terikat dan turunannya. Sedangkan sebuah PDB diklasifikasikan sebagai nonlinier jika tidak memenuhi syarat-syarat tersebut (Boyce & DiPrima, 2005). Bentuk umum persamaan diferensial linier orde ke- n adalah sebagai berikut.

$$f(t) = a_n(Br)y^{(n)} + a_{n-1}(Br)y^{(n-1)} + \dots + a_2(Br)\ddot{y} + a_1(Br)\dot{y} + a_0(Br)y \quad (2.2)$$

dengan $a_0, a_1, a_2, \dots, a_{n-1}, a_n$ adalah konstanta dan $f(t)$ adalah fungsi kontinu terhadap t . PDB memiliki dua contoh kategori, diantaranya:

PDB linier orde satu: $\frac{d(Br)}{dt} + (Br) = kt \quad (2.3)$

PDB linier orde dua: $\frac{d^2(Br)}{dt^2} + \frac{d(Br)}{dt} + (Br) = kt \quad (2.4)$

di mana k adalah konstanta. persamaan (2.3) dan (2.4) dikategorikan sebagai PDB linier karena tidak ada perkalian antara variabel terikat dengan turunannya.

Persamaan Diferensial Biasa (PDB) nonlinier adalah persamaan diferensial yang memiliki perkalian antara variabel terikat dan turunannya, serta memiliki fungsi-fungsi nonlinier, diantaranya fungsi trigonometri, fungsi algoritmik, dan fungsi eksponensial. Akan tetapi, sistem persamaan nonlinier dapat menjadi persamaan linier jika dilakukan linierisasi (Maya, 2014). Bentuk umum PDB nonlinier dapat dinyatakan sebagai berikut.

$$\frac{d[mLST8]}{dt} = k_{25}[C_{10}] - k_{27}[mLST8][mTOR] \quad (2.5)$$

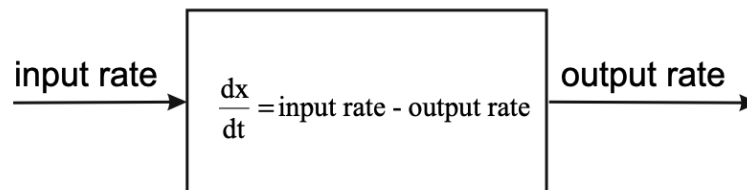
Sebaliknya, persamaan (2.5) dianggap sebagai PDB nonlinier karena terdapat perkalian antara variabel terikat dan turunannya (Kusumastuti, dkk., 2023).

2.1.3 Hukum Keseimbangan Massa

Laju pemasukan massa ke dalam suatu sistem sama dengan jumlah laju perubahan massa di dalam sistem dengan waktu dan laju pengeluaran dari sistem merupakan pernyataan dari hukum keseimbangan massa (Liu, 2012). Hukum tersebut dinyatakan sebagai berikut;

$$\frac{dx}{dt} = \text{laju masuk} - \text{laju keluar} \quad (2.6)$$

di mana x merupakan total massa dalam sistem. Selain itu, hukum keseimbangan massa dapat digambarkan sebagai berikut.



Gambar 2.2 Hukum Keseimbangan Massa (Liu, 2012)

Laju masuk sama dengan nol dan laju keluar sebanding dengan x merupakan pernyataan dari sistem sederhana. Oleh karena itu, hukum keseimbangan massa pada persamaan (2.8) dapat diberikan sebagai berikut:

$$\frac{dx}{dt} = -kx, \quad (2.7)$$

$$x(0) = x_0, \quad (2.8)$$

di mana k merupakan konstanta positif dan x_0 merupakan kondisi awal. Penyelesaian dari persamaan (2.9) diselesaikan sebagai berikut.

$$x = x_0 e^{-kt}. \quad (2.9)$$

Waktu paruh suatu zat yang mengalami peluruhan adalah jangka waktu yang diperlukan oleh zat supaya jumlahnya berkurang setengah. Misal $t_{1/2}$ disimbolkan sebagai waktu paruh suatu zat. Maka persamaan (2.11) menjadi

$$\frac{1}{2}x_0 = x_0 e^{-kt_{1/2}}.$$

Oleh karena itu, nilai k diperoleh pada kondisi waktu paruh, yaitu.

$$k = \frac{\ln 2}{t_{1/2}}. \quad (2.10)$$

2.1.4 Hukum Aksi Massa

Suatu model matematika yang mendefinisikan kinetika dari reaksi kimia merupakan definisi dari hukum aksi massa. Hukum ini menyatakan bahwa setiap laju reaksi maju v_+ atau laju reaksi mundur v_- sepadan dengan hasil dari konsentrasi molekul yang ada. Reaksi kimia yang akan diubah menjadi model matematika adalah sebagai berikut.



Di mana A dan B adalah reaktan, C dan D adalah produk, a, b, c , dan d adalah koefisien stoikiometri dari reaksi setimbang, serta k_+ dan k_- adalah konstanta positif atau yang disebut laju konstanta. Laju reaksi atau kecepatan reaksi adalah berubahnya laju konsentrasi reaktan atau produk dengan perubahan waktu. Laju reaksi didapatkan dari hasil turunan $\frac{dA}{dt}$, $\frac{dB}{dt}$, $\frac{dC}{dt}$, dan $\frac{dD}{dt}$. Dari reaksi kinetik (2.13) di atas, maka diterapkan hukum aksi massa sebagai berikut.

1. Laju reaksi maju: $v_+ = k_+[A]^a[B]^b$
2. Laju reaksi mundur: $v_- = k_-[C]^c[D]^d$

Di mana simbol $[]$ merupakan konsentrasi bahan kimia. Eksponen a, b, c , dan d adalah order. Di mana a merupakan order untuk A , b order untuk B , dan sebagainya. Biasanya order merupakan bilangan bulat positif, akan tetapi order dapat menjadi bilangan bulat negatif, nol, bahkan pecahan. Eksponen a, b, c , dan d dapat memiliki perbedaan dari koefisien stoikiometri di reaksi setimbang. Maka dari itu, eksponen-eksponen tersebut harus ditentukan melewati eksperimental.

Dari hukum keseimbangan massa, persamaan laju reaksi kinetik dapat diturunkan sebagai berikut.

$$\frac{d[C]}{dt} = v_+ - v_- = k_+[A]^a[B]^b - k_-[C]^c[D]^d \quad (2.12)$$

dalam kesetimbangan, konsentrasi di dalam reaksi tetap atau tidak mengalami perubahan. Maka dari itu, $\frac{d[C]}{dt} = 0$ dan disubstitusikan ke dalam persamaan (2.14) serta menjadi konstanta kesetimbangan reaksi sebagai berikut.

$$k_+[A]^a[B]^b - k_-[C]^c[D]^d = 0$$

$$k_+[A]^a[B]^b = k_-[C]^c[D]^d$$

$$\frac{k_+}{k_-} = \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b} = k_{eq} \quad (2.13)$$

Dengan langkah yang sama, persamaan-persamaan laju reaksi untuk A , B , dan D dalam persamaan diferensial biasa adalah sebagai berikut:

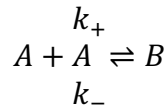
$$\frac{d[A]}{dt} = -k_+[A]^a [B]^b + k_-[C]^c [D]^d,$$

$$\frac{d[B]}{dt} = -k_+[A]^a [B]^b + k_-[C]^c [D]^d,$$

$$\frac{d[D]}{dt} = k_+[A]^a [B]^b - k_-[C]^c [D]^d.$$

Karena $\frac{d[A]}{dt} + \frac{d[C]}{dt} = 0$, $[A] + [C] = A_0$ adalah nilai tetap (konstanta), maka konservatif merupakan sifat dari penjumlahan $[A] + [D]$, $[B] + [C]$, dan $[B] + [D]$.

Pada dimerisasi dua monomer dari spesies A yang sama untuk menghasilkan spesies B dapat diberikan sebagai berikut



Perlu diperhatikan saat hukum keseimbangan massa diterapkan. Dikarenakan Ketika setiap B terbentuk dari A dan terurai menjadi dua A , maka persamaan laju reaksi untuk A adalah

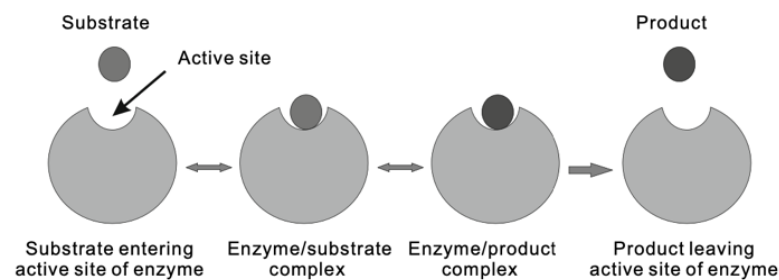
$$\frac{d[A]}{dt} = -2k_+[A]^2 + 2k_-[B].$$

Laju produksi B adalah setengah dari A yang diberikan sebagai berikut

$$\frac{d[A]}{dt} = -\frac{1}{2} \frac{d[A]}{dt} = k_+[A]^2 - k_-[B].$$

2.1.5 Persamaan *Michaelis-Menten*

Dalam reaksi enzimatik, pembuatan kompleks enzim atau substrat dilakukan oleh substrat yang berikatan dengan enzim. Setelah terjadinya reaksi, kompleks enzim atau substrat ini akan digantikan menjadi kompleks enzim atau produk. Setelah itu, produk ini akan dibebaskan. Reaksi enzimatik tersebut digambarkan seperti di bawah ini.



Gambar 2.3 Reaksi Enzimatik (Liu, 2012)

Untuk mengformulasikan reaksi kimia terhadap pemodelan matematika, diberikan persamaan sebagai berikut.



Dengan E adalah enzim, S adalah substrat, C adalah kompleks yang terbuat dari E dan S , P adalah produk, serta k_1 , k_{-1} , dan k_2 adalah laju konstan. Reaksi kimia di atas memiliki penjelasan sebagai berikut:

1. Tahap pengikatan substrat

a. Reaksi maju (k_1)

Enzim bebas (E) yang berikatan dengan substrat (S) membentuk kompleks enzim-substrat (C).

b. Reaksi mundur (k_{-1})

Kompleks enzim-substrat (C) dapat terurai kembali menjadi enzim bebas (E) dan substrat (S).

c. Keadaan reversibel

Keadaan ini bersifat bolak-balik, tergantung pada konsentrasi enzim bebas (E), substrat (S), dan kompleks enzim-substrat (C).

2. Tahap pemecahan kompleks dan pembentukan produk

Setelah kompleks enzim-substrat (C) terbentuk, (C) mengalami reaksi kimia (katalisis) untuk menghasilkan produk (P). Pada waktu yang sama, enzim (E) dilepaskan kembali dalam bentuk bebas, sehingga dapat digunakan kembali. Reaksi ini dianggap irreversibel atau tidak dapat dikembalikan ke keadaan sebelumnya.

Hukum aksi massa dan hukum keseimbangan massa diterapkan pada reaksi kinetik (2.14) dan membentuk sistem persamaan diferensial biasa sebagai berikut:

$$\frac{d[S]}{dt} = -k_1[E][S] + k_{-1}[C] \quad (2.15)$$

Persamaan (2.15) merupakan laju perubahan konsentrasi substrat (S) terhadap waktu. Substrat (S) berkurang saat berikatan dengan enzim (E) yang membentuk kompleks enzim-substrat (C). Lalu substrat (S) dilepaskan kembali dari kompleks (C) yang terurai dan dikembalikan ke larutan.

$$\frac{d[E]}{dt} = -k_1[E][S] + (k_{-1} + k_2)[C] \quad (2.16)$$

Persamaan (2.16) merupakan laju perubahan konsentrasi enzim (E) terhadap waktu. Enzim bebas (E) berkurang saat berikatan dengan substrat (S) yang membentuk kompleks enzim-substrat (C). Lalu enzim bebas dilepaskan dari kompleks enzim-substrat (C) yang terurai dan setelah produk terbentuk.

$$\frac{d[C]}{dt} = k_1[E][S] - (k_{-1} + k_2)[C] \quad (2.17)$$

Persamaan (2.16) merupakan laju perubahan konsentrasi kompleks enzim-substrat (C) terhadap waktu. Kompleks (C) terbentuk ketika enzim bebas (E) berikatan dengan substrat (S). Lalu kompleks enzim-substrat (C) terurai dan pembentukan produk.

$$\frac{d[P]}{dt} = k_2[C] \quad (2.18)$$

Persamaan (2.18) merupakan laju perubahan konsentrasi produk (P) terhadap waktu. Produk (P) terbentuk dari kompleks (C) melalui reaksi maju dan produk (P) memiliki peningkatan.

Pada persamaan *Michaelis-Menten*, keadaan *steady state* terjadi ketika

$$\frac{d[E]}{dt} + \frac{d[C]}{dt} = 0$$

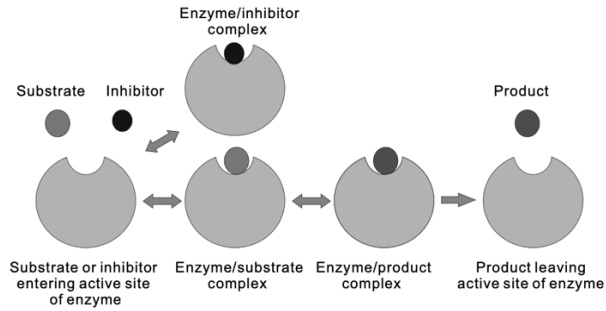
Maka, persamaan di atas diintegrasikan terhadap t yang diperoleh

$$\begin{aligned} [E] + [C] &= [E_0] \\ \Leftrightarrow [C] &= [E_0] - [E] \end{aligned} \quad (2.19)$$

di mana $[E_0]$ adalah konsentrasi jumlah enzim yang tersedia (Liu, 2012).

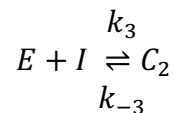
2.1.6 Inhibisi Kompetitif

Jika keadaan suatu inhibitor (senyawa yang menurunkan laju reaksi enzimatik) berkompetisi dengan molekul substrat yang bertujuan untuk masuk ke dalam situs aktif enzim bebas, maka dapat dikatakan inhibisi kompetitif. Inhibitor kompetitif merupakan suatu senyawa yang menurunkan laju reaksi enzimatik dari inhibisi kompetitif. Di bawah ini merupakan skema reaksi enzimatik dari inhibisi kompetitif.



Gambar 2.4 Skema Reaksi Enzimatik Inhibisi Kompetitif (Liu, 2012)

Gambar 2.4 di atas menggambarkan inhibitor berkompetisi dengan substrat untuk masuk ke dalam situs aktif enzim. Suatu reaksi yang telah terjadi membentuk enzim atau inhibitor kompleks dan enzim atau substrat kompleks. Setelah itu, enzim atau inhibitor kompleks ini menjadi tidak aktif di dalam proses pembentukan produk karena inhibitor hanya mengurangi laju reaksi enzimatik dari substrat terhadap enzim. Sedangkan, enzim atau substrat kompleks dapat diubah menjadi enzim atau produk kompleks di mana suatu produk dibebaskan untuk meninggalkan situs aktif enzim. Buku Liu (2012) mengatakan bahwa skema reaksi enzimatik inhibisi kompetitif dari Gambar 2.4 dapat digambarkan ke dalam reaksi kinetik berikut.



dengan E adalah enzim, S adalah substrat, C_1 adalah kompleks yang terbentuk dari E dan S , C_2 adalah kompleks yang terbentuk dari E dan I , P adalah produk, serta $k_1, k_{-1}, k_2, k_3, k_{-3}$ adalah laju konstan.

Penerapan hukum keseimbangan massa dan hukum aksi massa pada reaksi kinetik inhibisi kompetitif dapat menghasilkan sistem PDB sebagai berikut:

$$\frac{d[S]}{dt} = -k_1[E][S] + k_{-1}[C] \quad (2.21)$$

$$\frac{d[E]}{dt} = -k_1[E][S] - k_3[E][I] + (k_{-1} + k_2)[C_1] + k_{-3}[C_2] \quad (2.22)$$

$$\frac{d[I]}{dt} = k_{-3}[C_2] - k_3[E][I] \quad (2.23)$$

$$\frac{d[C_1]}{dt} = k_1[E][S] - (k_{-1} + k_2)[C_1] \quad (2.24)$$

$$\frac{d[C_2]}{dt} = k_3[E][I] - k_{-3}[C_2] \quad (2.25)$$

$$\frac{d[P]}{dt} = k_2[C_1] \quad (2.26)$$

Lalu perhitungan fungsi $[C_i]$ pada sistem PDB (2.23) sampai (2.28) akan dilakukan dengan menjumlahkan PDB yang memperoleh keadaan stabil atau *steady state*. Keadaan ini terjadi pada inhibisi kompetitif ketika

$$\frac{d[E]}{dt} + \frac{d[C_1]}{dt} + \frac{d[C_2]}{dt} = 0 \quad (2.27)$$

$$\frac{d[I]}{dt} + \frac{d[C_2]}{dt} = 0 \quad (2.28)$$

Setelah itu, persamaan (2.27) diintegrasikan terhadap t didapatkan

$$\begin{aligned} [E] + [C_1] + [C_2] &= [E_0] \\ \Leftrightarrow [C_1] &= [E_0] - [E] - [C_2] \end{aligned} \quad (2.29)$$

Dan persamaan (2.29) diintegrasikan terhadap t didapatkan

$$\begin{aligned} [I] + [C_2] &= [I_0] \\ \Leftrightarrow [C_2] &= [I_0] - [I] \end{aligned} \quad (2.30)$$

Setelah itu, persamaan (2.30) disubstitusi ke dalam persamaan (2.29) didapatkan

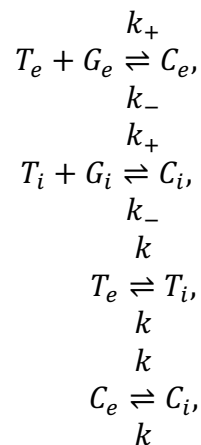
$$[C_1] = [E_0] - [E] - ([I_0] - [I]) \quad (2.31)$$

di mana $[E_0]$ adalah konsentrasi jumlah enzim dan $[I_0]$ adalah konsentrasi total inhibitor yang tersedia (Liu, 2012).

2.1.7 Contoh Aplikasi dalam Teori

Pada soal latihan dari buku Liu tahun 2012 halaman 31 bagian 2.2., diberikan soal sebagai berikut.

1. Proses transpor glukosa dapat dimodelkan sebagai berikut: Kita anggap bahwa transporter glukosa (T) memiliki dua keadaan konformasi, T_i dan T_e , dengan tempat pengikatan glukosanya yang terpapar di bagian dalam sel (subskrip i) atau bagian luar (subskrip e) membran. Glukosa di bagian dalam G_i dapat berikatan dengan T_i dan glukosa di bagian luar dapat berikatan dengan T_e untuk membentuk kompleks C_i atau C_e , masing-masing. Akhirnya, perubahan konformasi mengubah C_i menjadi C_e dan sebaliknya. Pernyataan-pernyataan ini dirangkum sebagai berikut:



- a. Tentukan persamaan diferensial untuk $[T_i]$, $[T_e]$, $[C_i]$, dan $[C_e]$.

Variabel-variabel dari proses transpor glukosa dijelaskan sebagai berikut:

$[T_i]$ = Konsentrasi transporter dengan situs pengikatan yang terpapar pada bagian dalam sel.

$[T_e]$ = Konsentrasi transporter dengan situs pengikatan yang terpapar pada bagian luar sel.

$[C_i]$ = Konsentrasi kompleks transporter glukosa di dalam sel.

$[C_e]$ = Konsentrasi kompleks transporter glukosa di luar sel.

Dari reaksi kinetik di atas, dapat dibentuk persamaan diferensial dari persamaan *Michaelis-menten* sebagai berikut.

1) Untuk $[T_i]$,

$$\frac{d[T_i]}{dt} = -k_+[G_i][T_i] + k_-[C_i] + k[T_e] - k[T_i]$$

Laju perubahan konsentrasi transporter di sisi dalam membran merupakan pengurangan $[T_i]$ terjadi ketika glukosa di dalam $[G_i]$ berikatan dengan transporter di sisi dalam $[T_i]$ membentuk kompleks $[C_i]$. Kemudian, penambahan $[T_i]$ terjadi ketika kompleks $[C_i]$ terurai menjadi $[T_i]$ dan $[G_i]$. Lalu, penambahan $[T_i]$ terjadi karena transporter di sisi luar $[T_e]$ berpindah ke sisi dalam. Setelah itu, pengurangan $[T_i]$ terjadi ketika transporter di sisi dalam berpindah ke sisi luar $[T_e]$.

2) Untuk $[T_e]$,

$$\frac{d[T_e]}{dt} = -k_+[G_e][T_e] + k_-[C_e] - k[T_e] + k[T_i]$$

Laju perubahan konsentrasi transporter di sisi luar membrane merupakan pengurangan $[T_e]$ terjadi ketika glukosa di luar $[G_e]$ berikatan dengan transporter di sisi luar $[T_e]$ membentuk

kompleks $[C_e]$. Kemudian, penambahan $[T_e]$ terjadi ketika kompleks $[C_e]$ terurai menjadi $[T_e]$ dan $[G_e]$. Lalu, pengurangan $[T_e]$ terjadi karena transporter di sisi luar berpindah ke sisi dalam $[T_i]$. Setelah itu, penambahan $[T_e]$ terjadi karena transporter di sisi dalam $[T_i]$ berpindah ke sisi luar.

3) Untuk $[C_i]$,

$$\frac{d[C_i]}{dt} = k_+[G_i][T_i] - k_-[C_i] + k[C_e] - k[C_i]$$

Laju perubahan konsentrasi kompleks transporter-glukosa di sisi dalam merupakan penambahan $[C_i]$ terjadi karena glukosa di dalam $[G_i]$ berikatan dengan transporter di sisi dalam $[T_i]$. Kemudian, pengurangan $[C_i]$ terjadi karena kompleks $[C_i]$ terurai menjadi $[T_i]$ dan $[G_i]$. Lalu, penambahan $[C_i]$ terjadi karena kompleks di sisi luar $[C_e]$ berpindah ke sisi dalam. Setelah itu, pengurangan $[C_i]$ terjadi karena kompleks di sisi dalam $[C_i]$ berpindah ke sisi luar.

4) Untuk $[C_e]$,

$$\frac{d[C_e]}{dt} = k_+[G_e][T_e] - k_-[C_e] - k[C_e] + k[C_i]$$

Laju perubahan konsentrasi kompleks transporter-glukosa di sisi luar merupakan penambahan $[C_e]$ terjadi karena glukosa di luar $[G_e]$ berikatan dengan transporter di sisi luar $[T_e]$. Kemudian, pengurangan $[C_e]$ terjadi karena kompleks $[C_e]$ terurai menjadi $[T_e]$ dan $[G_e]$. Lalu, pengurangan $[C_e]$ terjadi

karena kompleks di sisi luar $[C_e]$ berpindah ke sisi dalam. Setelah itu, penambahan $[C_e]$ terjadi karena kompleks di sisi dalam $[C_i]$ berpindah ke sisi luar.

2.1.8 Minuman Probiotik

Para peneliti sudah menunjukkan probiotik untuk memulihkan mikrobiota usus dan mengatur respons imun usus pada infeksi pernapasan virus. Minuman probiotik termasuk salah satu minuman masa depan yang akan sering muncul dengan ketertarikan yang luas di kalangan para konsumen. Nilai pasar global nya semakin meningkat sebesar 42,55 miliar USD di tahun 2017 dan ada perkiraan mencapai 94,48 miliar USD pada tahun 2024. Wilayah Asia dan Pasifik memegang angka ini dibandingkan wilayah Eropa karena adanya peraturan dari kesehatan bahwa tingkat pertumbuhan minuman probiotik di Eropa yang lambat. Jenis minuman probiotik pertama adalah susu yang di fermentasi, yaitu Yakult yang mengandung probiotik *Lactobacillus casei shirota*.

Probiotik memberikan manfaat kesehatan untuk konsumen saat mereka mengonsumsinya di jumlah yang normal. Seperti menyeimbangkan kinerja usus, meningkatkan sistem kekebalan tubuh manusia, mengurangi resiko penyakit kanker, meningkatkan pencernaan laktosa, pencegahan penyakit kardiovaskular, diabetes, dan beberapa alergi. Setelah mengonsumsi probiotik, mikrobioma usus berubah melalui respons imun yang berguna dan membentuk penghalang di saluran usus untuk perlindungan terhadap patogen. Dari sini, berbagai produk minuman yoghurt sudah banyak diterima untuk pengiriman probiotik dikarenakan kemampuan nutrisinya yang menarik dan memberikan kapasitas

dalam kondisi asam lambung di rentang pH 2 sampai pH 3 untuk kelangsungan hidup probiotik dalam jumlah normal di usus bagian bawah yaitu 6 sampai 8 Log CFU/mL.

Namun, harus dilihat juga efek samping dari probiotik yang harus dipertimbangkan dari sudut pandang keamanan para konsumen. Bakteri asam laktat yaitu *Lactococcus* dan *Lactobacillus*, sudah di uji dan di analisis bahwa bakteri ini aman di lambung manusia. Maka dari itu, untuk menilai keamanan keseluruhan minuman probiotik, pertimbangan asal dan sifatnya, proses administrasi, kemampuan membawa gen resistensi antibiotik atau tidak, tingkat paparan, status kesehatan, dan tujuan penggunaannya harus dianalisis lebih dalam lagi (Koirala & Anal, 2021).

2.1.9 Nanas

Tanaman dengan percampuran rasa manis dan asam ini menyebar luas ke seluruh dunia. Tanaman nanas merupakan pertenokarpi atau tidak memiliki biji. Akan tetapi, nanas memiliki banyak bentuk bunga dengan warna kemerahan dan mahkota termasuk tangkai dengan beberapa daun yang berada diatasnya, di mana kelopak daunnya terdiri dari tiga lembar, tebal, dan rendah. Di bagian bawah lembar daunnya terdapat pucuk batang. Lalu bagian yang berada di bawah batang atau atas tanah adalah akar tumbuhan nanas. Biasanya ukuran panjang akar tumbuhan ini kurang dari 50 cm (Rizal, & Rahmatika, 2023).

Tumbuhan nanas memiliki syarat-syarat tertentu supaya dapat hidup dengan sehat dan baik. Salah satunya yaitu tumbuhan ini harus berada di negara yang beriklim tropis. Maka dari itu, tumbuhan nanas dipelihara dengan baik di

Indonesia. Nanas terbagi menjadi empat jenis berdasarkan bentuk buah dan daunnya, diantaranya:

1. *Abacaxi* = berbentuk silindris seperti piramida dan daun panjang berduri kasar.
2. *Spanish* = berbentuk bulat dengan mata datar dan daun Panjang kecil berduri halus hingga kasar.
3. *Queen* = berbentuk lonjong seperti kerucut dan daun pendek berduri tajam.
4. *Cayenne* = berbentuk besar dan daun halus tidak berduri.

Nanas dengan Jenis *Queen* dan *Cayenne* berada di Perkebunan Indonesia, sedangkan *Abacaxi* dan *Spanish* berada di Malaysia, Mexico, Puerte Rico, dan kepulauan India Barat.

Buah berwarna kekuningan hingga kuning keorenan ini memiliki nama spesies yaitu *Ananas Comosus* (L.) Merr. Nanas termasuk salah satu buah unggulan Indonesia karena produksinya yang tinggi setelah pisang dan mangga. Selain Filipina dan Thailand, Indonesia menduduki peringkat ketiga penghasil nanas terbesar di Asia Tenggara. Nanas memiliki daging, kulit, mahkota, inti, dan batang dengan manfaat yang berbeda-beda. Manusia hanya mengonsumsi daging buah nanas sehingga bagian nanas yang tidak digunakan diproses menjadi limbah. Bagian dari nanas yang digunakan hanya sekitar 30%, sedangkan 70% nya merupakan anggota-anggota yang tidak digunakan. Hal ini menyebabkan limbah yang meningkat dari nanas menjadi peningkatan produksi nanas. Di samping itu, nanas mengandung protein bromelin (Sari, dkk., 2022).

2.1.10 Enzim Bromelin

Protein yang berasal dari buah nanas ini merupakan salah satu jenis enzim protease sulfhidril yang dapat menghidrolisis ikatan peptida pada protein atau polipeptida membuat molekul dengan ukuran yang lebih kecil (Sari, dkk., 2022). Selain itu, enzim ini memiliki substrat sintetis yang baik, yaitu Bz-Phe-Val-Arg+NHMec di mana tidak memiliki aksi terhadap Z-Arg-Arg-NHMec (Kaur, dkk., 2015). Tascias-Pascacio, dkk. (2024) mengatakan bahwa bromelin masuk ke dalam klasifikasi proteinase sistein dikarenakan di dalam tempat aktifnya terdapat tiol sistein. Dalam hal ini, bromelin dapat memecah ikatan peptida glisil, alil, dan leusil. Didalam bromelin terdapat empat endopeptidase sistein, yaitu bromelin batang, bromelin buah, nanain, dan comosaina.

Jenis yang paling sering digunakan adalah bromelin buah dengan EC 3.4.22.33 yang diambil dari KEGG *Pathway* (KEGG, 2024). Bromelain buah ini merupakan protein anionik dengan titik isoelektrik $\geq 4,6$. Kondisi pH optimal nya diantara 3-8 dan suhu optimal nya berada di kisaran 37-70 °C. Enzim ini memiliki aktivitas terapi yang sangat penting, diantaranya antikanker, anti-inflamasi, antimikroba, antitrombotik, dan fibrinolitik. Selain itu, enzim bromelin memiliki antivirus untuk banyaknya jenis SARS-CoV-2. Buah nanas ini menghasilkan enzim bromelin dengan jumlah banyak di mana dapat dijadikan bermacam-macam penelitian dengan tujuan tertentu (Tacias-Pascacio, dkk., 2024)

Reaksi kimia dalam enzim bromelin terjadi saat melakukan pengikatan substrat protein pada situs aktifnya. Setelah proses pengikatan substrat, kompleks enzim-substrat mulai terbentuk. Enzim ini memberi sinyal kepada molekul air untuk mulai bekerja dan mempersiapkan dirinya untuk melawan ikatan peptida

atau ikatan antara asam amino dalam protein. Perlawanan ini menimbulkan pemutusan ikatan peptida di mana rantai-rantai protein menjadi asam amino. Setelah tahapan pemutusan ikatan ini selesai, asam amino yang menjadi produk dalam reaksi hidrolisis oleh bromelin dibebaskan oleh enzim. Setelah itu, enzim berperan sukarela untuk mengikat substrat baru dan melanjutkan tahapan reaksi berikutnya. Dalam reaksi ini protein menjadi substrat, (H_2O) merupakan molekul air yang dibutuhkan untuk proses hidrolisis, asam amino yang menjadi hasil produk, dan enzim menjadi katalis bioorganik, di mana enzim bekerja untuk mempercepat reaksi tetapi tidak ikut bereaksi (Effendi, & Sumarni, 2012)

2.1.11 Protease

Pada awalnya protease diklasifikasikan dari superfamili lalu diikuti oleh kelompok famili dan subfamili. Protease diatur berdasarkan lipatan berbeda yang ada didalam struktur tersiernya, mekanisme katalitik spesifik yang digunakan, dan susunan residu katalitik didalam uurutannya. Setelah itu, protease didalam superfamili terbagi menjadi beberapa famili di mana kesamaan urutan yang ditentukan dan setiap famili dapat meliputi banyaknya variabel protease yang dimiliki. Famili ini diklasifikasikan menjadi sepuluh bagian di mana papain menjadi *cysteine proteinase* (CP) yang paling banyak diamati dan termasuk dalam keluarga peptidase C1. Keluarga peptidase C1 mencakup banyak eksopeptidase dan endopeptidase, yaitu protein yang lebih kecil dari protease tanaman lainnya. Misalnya bromelin batang dan buah serta penghambat bromelin yaitu bromein, caricain, chymopapain, arcain, actinidin, ananain, comosain, dan lainnya. Eksopeptidase melakukan pemecahan ikatan peptida di ujung protein dekat

dengan N-termini atau amino dan C-termini atau karboksil, sedangkan endopeptidase melakukan pemecahan ikatan peptida di bagian tengah rantai protein di mana letaknya jauh dari ujungnya. *Cysteine proteinase* ditemukan dalam banyak organisme, dari manusia hingga tumbuhan. Famili C1 ini terbagi menjadi dua subfamili, yaitu C1A dan C1B. C1A serupa dengan enzim papain dari pepaya dan melakukan pemecahan protein di berbagai titik. Sedangkan C1B memiliki hubungan dengan bleomisin hydrolase, yaitu enzim yang berpartisipasi dalam mengatur protein di sel.

Protease memiliki nama lain yaitu proteinase atau peptidase yang merupakan kumpulan enzim yang dapat melakukan pemecahan protein menjadi polipeptida atau asam amino yang lebih kecil. Enzim ini terbagi menjadi tujuh kelompok, salah satunya yaitu *Cysteine Proteinase* yang memiliki tiol sistein di dalam triad katalitik. *Cysteine Proteinase* telah tersebar luas di dunia dan mendapat ketertarikan dari bidang pengobatan dan bioteknologi karena sifatnya yang dapat dimanfaatkan dengan baik. Enzim bromelin dari nanas merupakan protease tanaman yang terkenal dengan angka penjualan yang unggul. *Cysteine Proteinase* memiliki lebih dari dua puluh famili, salah satunya yaitu cathepsins yang merupakan *cysteine proteinase* 1 dari subfamili C1A (Ramli, dkk., 2018). Di bawah ini merupakan penjelasan dari kedua protein yang akan digunakan dalam penelitian ini, yaitu

1. *Cysteine Proteinase* 1 (CP1)

Enzim yang bertugas membagi suatu protein pada ikatan peptida menggunakan residu sistein atau sejenis asam amino di dalam tempat aktifnya (Tryselius, & Hultmark, 1997).

2. *Cysteine Proteinase 15A (CP15A)*

Enzim yang bertugas di perkecambahan biji, membantu fungsi bintil pada tanaman, dan membantu tanaman untuk beradaptasi saat mengalami kondisi stres (Sheokand, dkk., 2005).

2.1.12 Identifikasi Skor Kepercayaan Interaksi Antar Protein

Skor kepercayaan interaksi antar protein merupakan suatu langkah untuk memperkirakan tingkat interaksi antara enzim dan substrat menggunakan parameter dan melalui *website* STRING. Identifikasi dilakukan dari *Cysteine Proteinase 1* dengan bromelin buah, bromelin buah dengan *Cysteine Proteinase 15A*, dan *Cysteine Proteinase 15A* dengan *Cysteine Proteinase 1*. Skor kepercayaan memiliki empat tingkat, diantaranya data eksperimental/biokimia (*experimental/biochemical data*), asosiasi dalam basis data yang dikurasi (*association in curated databases*), disebutkan dalam abstrak pubmed (*co-mentioned in pubmed abstracts*), dan skor gabungan (*combined score*). Tingkat skor kepercayaan interaksi antar protein terbagi menjadi empat bagian, diantaranya:

1. Kepercayaan rendah dengan skor 0.01 – 0.39
2. Kepercayaan sedang dengan skor 0.40 – 0.69
3. Kepercayaan tinggi dengan skor 0.70 – 0.89
4. Kepercayaan tertinggi dengan skor ≥ 0.90 .

Di bawah ini merupakan skor kepercayaan interaksi antar protein pada bromelin yang didapatkan dari *website* STRING.

Tabel 2.1 Skor Kepercayaan Interaksi Antar Protein (STRING, 2024)

Nama Protein	Jenis Interaksi	Skor Kepercayaan				Enzim
		<i>Biochemical Data</i>	<i>Association in Curated Databases</i>	<i>Co-mentioned in Pubmed Abstracts</i>	<i>Combined Score</i>	
CP1 dan bromelin buah	Inhibisi dengan fosforilasi	0,104	0,211	0,076	0,625	CP1
Bromelin buah dan CP15A	Inhibisi dengan fosforilasi	0,104	0,211	0,076	0,618	Bromelin
CP15A dan CP1	Inhibisi dengan fosforilasi	Tidak ada	0,815	Tidak ada	0,82	CP15A

Berdasarkan skor kepercayaan dari tabel 2.1, diberikan penjelasan interaksi antar protein sebagai berikut.

1. Interaksi antara *Cysteine Proteinase 1* (CP1) dan Bromelin Buah

Pada tabel 2.1 ditunjukkan bahwa skor kepercayaan berdasarkan *experimental/biochemical data* sebesar 0.104, *association in curated databases* sebesar 0.211, *comention in Pubmed abstracts* sebesar 0.076, dan *combined score* sebesar 0.618. *Combined score* pada interaksi antara proteinase 1 dan bromelin buah didapatkan skor kepercayaan sedang. Artinya interaksi ini memiliki interaksi tingkat sedang. Penelitian yang telah dilakukan sebelumnya oleh Tryselius dan Hultmark tahun 1997 mengatakan bahwa *Cysteine Proteinase 1* merupakan bagian dari keluarga peptidase C1 di mana enzim ini bertugas untuk memecah suatu protein pada ikatan peptida. Pada interaksi ini enzim diperankan oleh *Cysteine Proteinase 1* dan substrat diperankan oleh bromelin buah.

2. Interaksi antara Bromelin Buah dengan *Cysteine Proteinase 15A* (CP15A)

Pada tabel 2.1 ditunjukkan bahwa skor kepercayaan berdasarkan *experimental/biochemical data* sebesar 0.104, *association in curated databases* sebesar 0.211, *comention in Pubmed abstracts* sebesar 0.076, dan *combined score* sebesar 0.625. *Combined score* pada interaksi antara bromelin buah dan *Cysteine Proteinase 15A* didapatkan skor kepercayaan sedang. Artinya interaksi ini memiliki interaksi tingkat sedang. Sari, dkk. (2022) mengatakan bahwa bromelin dapat memecah ikatan peptida pada protein menjadi molekul yang lebih kecil. *Cysteine Proteinase 15A* merupakan keluarga peptidase C1A (Ramli, dkk., 2018). Pada interaksi ini enzim diperankan oleh bromelin buah dan substrat diperankan oleh *Cysteine Proteinase 15A*.

3. Interaksi antara *Cysteine Proteinase 15A* (CP15A) dan *Cysteine Proteinase 1* (CP1)

Pada tabel 2.1 ditunjukkan bahwa skor kepercayaan berdasarkan *association in curated databases* sebesar 0.815 dan *combined score* sebesar 0.820. *Combined score* pada interaksi antara *Cysteine Proteinase 15A* dan *Cysteine Proteinase 1* didapatkan skor kepercayaan tinggi. Artinya interaksi ini memiliki interaksi tingkat tinggi. Kedua protein ini dapat melakukan pemecahan protein satu sama lain karena menggunakan sistein di lingkungan aktifnya (Tryselius, & Hultmark, 1997). Pada interaksi ini enzim diperankan oleh *Cysteine Proteinase 15A* dan substrat diperankan oleh *Cysteine Proteinase 1*.

2.2 Ciptaan Allah SWT Tidak Ada yang Sia-Sia

Pada Bab I penulis telah menjelaskan tentang orang-orang yang berakal untuk mengetahui dan memahami kebenaran dari segala ciptaan Allah SWT di langit maupun bumi dalam semua kondisi sesuai dengan surat Al-Imran ayat 190 dan 191. Manusia wajib merenungkan segala ciptaan-Nya dikarenakan sikap ini diperlukan oleh ulul Albab untuk memeriksa, memahami, dan menganalisis suatu masalah secara matematis.

Sebagaimana dibuktikan di surat Shaad ayat 27 (Kemenag, 2022) yang berbunyi:

وَمَا خَلَقْنَا السَّمَاءَ وَالْأَرْضَ وَمَا بَيْنَهُمَا بَاطِلًا ۚ ذَٰلِكَ ظَنُّ الَّذِينَ كَفَرُوا ۖ فَوَيْلٌ لِلَّذِينَ كَفَرُوا مِنَ النَّارِ

Artinya: “Kami tidak menciptakan langit dan bumi serta apa yang ada di antara keduanya secara sia-sia. Itulah anggapan orang-orang yang kafir. Maka, celakalah orang-orang yang kafir karena (mereka akan masuk) neraka.”

Pada surat Shaad ayat 27 tersebut juga dapat menjadi landasan dasar dalam memahami dan menganalisis ciptaan Allah SWT diantara langit dan bumi. Tafsir Jalalain mengatakan bahwa penciptaan di antara langit dan bumi tidak ada yang sia-sia atau dengan pengertian lain memiliki hikmah. Bumi memiliki isi yang sangat luas untuk dipahami dan dianalisis oleh orang-orang yang berakal (Saputra & Santri, 2022). Oleh karena itu, bumi memiliki buah nanas di mana enzim bromelin terdapat didalamnya. Lalu enzim tersebut terlibat dalam interaksi-interaksi antar protein seperti *Cysteine Proteinase 1* dan *Cysteine Proteinase 15A*. Dalam penelitian ini interaksi antar protein tersebut menghasilkan reaksi kinetik dan akan diformulasikan dengan model matematika melalui sistem PDB nonlinier bergantung waktu.

2.3 Kajian Penelitian dengan Teori Pendukung

Penelitian ini difokuskan pada formulasi model matematika untuk reaksi kimia pada enzim bromelin di nanas. Enzim bromelin yang digunakan adalah bromelin buah dengan kode EC 3.4.22.33 dari KEGG *pathway*. Mekanisme interaksi antar protein pada bromelin didapatkan dari *website* STRING. Analisis reaksi kinetik yang terbentuk dilakukan menggunakan hukum keseimbangan massa, hukum aksi massa, dan persamaan *Michaelis-Menten* (Liu, 2012). Penelitian ini menggunakan referensi utama dari buku Liu, (2012) dan *website* STRING untuk menganalisis reaksi kinetik pada mekanisme interaksi antar protein pada bromelin.

Formulasi model matematika ini dilakukan dengan memahami beberapa penelitian terdahulu. Penelitian sebelumnya telah dilakukan oleh Wang, dkk. pada tahun 2014 membahas tentang sifat fungsional proteinase sistein dari buah nanas dengan peningkatan resistensi terhadap patogen jamur di *Arabidopsis thaliana*. Penelitian ini memiliki konstanta *Michaelis-menten* (K_m) dan konstanta laju katalitik (K_{cat}) yang dimurnikan dengan substrat Bz-Phe-Val-Arg-NH-Mec dan Z-Arg-Arg-NH-Mec. Data ini mewakili nilai rata-rata dari tiga ulangan $\pm$ SE ($n = 3$). Lalu penelitian sebelumnya telah dilakukan oleh Sheokand, dkk., pada tahun 2005 yang membahas tentang ekspresi protease sistein yang dimodifikasi memengaruhi perkecambahan biji, pertumbuhan vegetatif, dan perkembangan bintil pada jalur transgenik *Medicago truncatula*. Penelitian ini memiliki konstanta *Michaelis-menten* (K_m) dan konstanta laju katalitik (K_{cat}) yang mengandung *Cysteine Proteinase 15A*. Selain itu, penelitian sebelumnya telah dilakukan oleh Kusumastuti, dkk., pada tahun 2023 yang membahas tentang konstruksi model matematika untuk mekanisme sintesis protein yang melibatkan mTORC1 dari jalur

AMPK. Penelitian ini menggunakan dua metode, yaitu analisis jalur untuk mekanisme sintesis protein dan formulasi model matematika. Model yang didapatkan digunakan untuk memahami dinamika kompleks kaskade persinyalan biokimiawi pada jalur mTOR.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini menggunakan metode kuantitatif dan kualitatif di mana penulis menganalisis reaksi kinetik dari interaksi antar protein yang melibatkan enzim bromelin pada nanas dan melakukan formulasi model matematika. Penelitian kuantitatif adalah penelitian yang merujuk pada data statistik untuk menganalisis sesuatu. Metode ini menggunakan pendekatan berpikir deduktif untuk memahami suatu fenomena berdasarkan teori secara teratur. Sedangkan penelitian kualitatif adalah penelitian yang merujuk pada metode penelitian dalam mengumpulkan data deskriptif yang bertujuan untuk memahami dan mengungkap kebenaran terkait objek penelitian. Berdasarkan pengamatan empiris-rasional, pendekatan ini menggunakan proses induksi untuk mengembangkan teori yang bersumber dari data yang diamati, bukan dari suatu hipotesis yang telah ada sebelumnya (Hardani, dkk., 2020).

3.2 Pra Penelitian

Pada pra penelitian ini penulis melakukan pencarian referensi terhadap beberapa informasi tentang topik yang akan di teliti sebelum melakukan penelitian lebih lanjut. Pertama penulis melakukan beberapa referensi yang sesuai dengan topik, kedua mempelajari dan memahami interaksi antar protein yang melibatkan enzim bromelin di nanas pada *website* STRING, ketiga mengidentifikasi skor

kepercayaan dan jenis interaksi antar protein pada *website* STRING, dan keempat menentukan hasil akhir penelitian.

3.3 Tahapan Penelitian

Pada tahapan-tahapan penelitian untuk mengformulasikan model matematika pada penelitian ini memerlukan beberapa langkah sebagai berikut:

1. Formulasi model matematika untuk reaksi kimia yang melibatkan enzim bromelin pada nanas akan dilakukan dengan langkah-langkah dibawah ini:
 - a. Menganalisis reaksi kinetik dari mekanisme interaksi antar protein yang melibatkan enzim bromelin pada nanas akan dilakukan dengan langkah-langkah dibawah ini:
 - 1) Mengidentifikasi jenis interaksi antar protein, diantaranya:
 - i. Interaksi antara *Cysteine Proteinase 1* dan bromelin
 - ii. Interaksi antara bromelin dan *Cysteine Proteinase 15A*
 - iii. Interaksi antara *Cysteine Proteinase 15A* dan *Cysteine Proteinase 1*
 - 2) Menyusun reaksi kinetik pada interaksi antar protein.
 - b. Formulasi model matematika untuk reaksi kimia yang melibatkan enzim bromelin pada nanas akan dilakukan dengan langkah-langkah dibawah ini:
 - 1) Mengidentifikasi variabel.
 - 2) Menyusun model matematika dari reaksi kinetik dengan bentuk Persamaan Diferensial Biasa (PDB) nonlinier bergantung waktu.
 - 3) Menghitung fungsi $[C_i]$ yang terlibat dalam model matematika.

- 4) Mensubstitusi fungsi $[C_i]$ ke model matematika pada bagian nomor 2.
 - 5) Melakukan interpretasi dari model matematika yang sudah dibentuk.
2. Simulasi plot grafik model matematika untuk reaksi kimia yang melibatkan enzim bromelin pada nanas akan dilakukan dengan langkah-langkah dibawah ini:
 - a. Mencari nilai k_i dan nilai awal untuk setiap variabel.
 - b. Melakukan simulasi plot grafik menggunakan Python.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Formulasi Model Matematika untuk Reaksi Kimia

Formulasi model matematika untuk reaksi kimia yang melibatkan enzim bromelin pada nanas akan dilakukan dalam dua tahapan. Tahapan pertama yaitu menganalisis reaksi kinetik dari mekanisme interaksi antar protein yang melibatkan enzim bromelin pada nanas dengan cara mengidentifikasi jenis interaksi antar protein dan menyusun reaksi kinetik pada interaksi antar protein. Selanjutnya tahapan kedua yaitu mengformulasikan model matematika untuk reaksi kimia yang melibatkan enzim bromelin pada nanas dengan beberapa cara, diantaranya mengidentifikasi variabel, Menyusun model matematika dari reaksi kinetik pada interaksi antar protein, menghitung fungsi $[C_i]$ yang terlibat dalam model matematika, mensubstitusi fungsi $[C_i]$ ke model matematika, dan interpretasi model matematika. Di bawah ini merupakan beberapa tahapan untuk membuat formulasi model matematika untuk reaksi kimia yang melibatkan enzim bromelin pada nanas.

4.1.1 Menganalisis Reaksi Kinetik dari Mekanisme Interaksi Antar Protein

Analisis reaksi kinetik dari mekanisme interaksi antar protein yang melibatkan enzim bromelin di nanas dilakukan dalam dua tahapan. Tahapan pertama yaitu menganalisis reaksi kinetik dari mekanisme interaksi antar protein yang melibatkan enzim bromelin pada nanas dengan memperhatikan petunjuk mekanisme interaksi antar protein dari *website* STRING. Selain itu, pemahaman lebih mendalam tentang interaksi antar protein didapatkan dengan mempelajari

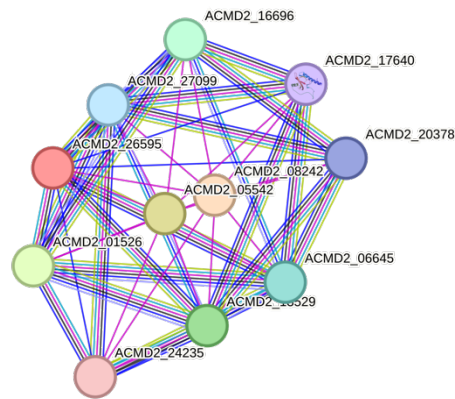
beberapa jurnal yang relevan, terutama melalui *website* PubMed dan UniProt. Identifikasi ini dilakukan untuk setiap interaksi antar protein, yaitu interaksi CP1 dengan Bro, interaksi CP15A dengan Bro, dan interaksi CP15A dengan CP1. Selanjutnya tahapan kedua dilakukan dengan cara Menyusun reaksi kinetik pada interaksi antar protein berdasarkan hasil yang telah didapatkan dari identifikasi jenis interaksi pada tahap pertama. Reaksi kinetik tersebut dibuat dengan menggunakan persamaan *Michaelis-Menten* dan teori inhibisi kompetitif. Di bawah ini merupakan beberapa tahapan dalam menyusun reaksi kinetik pada interaksi antar protein yang melibatkan enzim bromelin pada nanas.

1. Mengidentifikasi Jenis Interaksi Antar Protein

Analisis mekanisme interaksi antar protein yang melibatkan enzim bromelin pada nanas melibatkan CP1 dan CP15A. Identifikasi jenis interaksi antar protein dilakukan dengan mengikuti jalur interaksi pada Gambar 1.1. identifikasi tersebut dilakukan mulai dari interaksi CP1 dengan Bro, interaksi CP15A dengan Bro, dan interaksi CP15A dengan CP1. Jenis interaksi antar protein yang digunakan adalah aktivasi atau inhibisi dengan fosforilasi atau defosforilasi. Di bawah ini merupakan identifikasi jenis interaksi antar protein yang melibatkan enzim bromelin pada nanas.

a. Interaksi *Cysteine Proteinase* 1 dengan Bromelin Buah

Berdasarkan Gambar 4.1, interaksi *Cysteine Proteinase* 1 dengan Bromelin buah ditunjukkan pada jalur interaksi berikut.



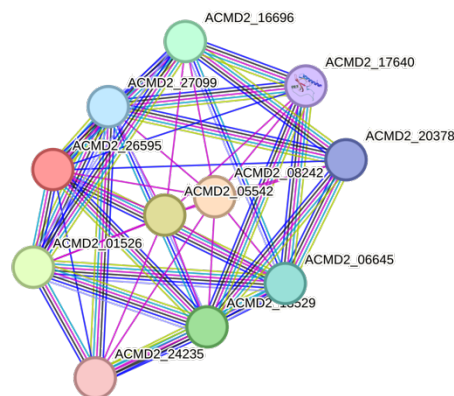
Gambar 4.1 Jalur Interaksi *Cysteine Proteinase 1* dengan Bromelin Buah (STRING, 2024)

Menurut *website* STRING (2024), gen ACMD2_16696 merupakan protein *Cysteine Proteinase 1* dan gen ACMD2_17640 merupakan protein Bromelin buah. Kedua protein ini termasuk ke dalam keluarga peptidase C1. Menurut Ramli, dkk., (2024), *Cysteine proteinase 1* termasuk domain penghambat propeptida cathepsin (I29) yang ditemukan di ujung N dari beberapa peptidase C1, contohnya Cathepsin L yang berfungsi sebagai propeptida. Penghambat proteinase peptida atau yang disebut penghambat sederhana dapat ditemukan sebagai protein domain tunggal. Domain ini mencegah akses substrat ke situs aktif. Penghapusan domain inhibitor terminal-N yang melalui interaksi dengan peptidase kedua atau pembelahan autokatalitik dapat mengaktifkan zimogen. Sedangkan inhibitor lain dapat berinteraksi langsung dengan proteinase menggunakan mekanisme *lock and key* non-kovalen yang sederhana, yaitu inhibisi kompetitif. Skor kepercayaan gabungan dari interaksi antara bromelin

buah dengan CP15A di atas termasuk ke dalam tingkat sedang dengan skor 0.625.

b. Interaksi Bromelin Buah dengan *Cysteine Proteinase 15A*

Berdasarkan Gambar 4.2, interaksi buah dengan *Cysteine Proteinase 15A* ditunjukkan pada jalur interaksi berikut.



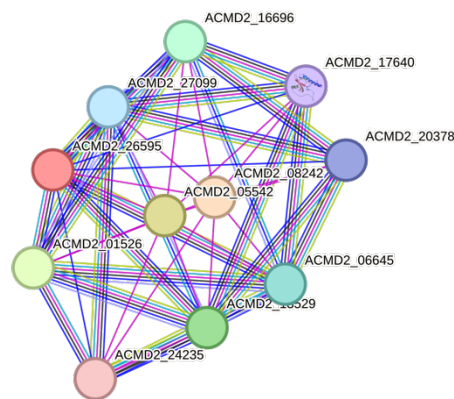
Gambar 4.2 Jalur Interaksi Bromelin Buah dengan *Cysteine Proteinase 15A* (STRING, 2024)

Menurut *website* STRING (2024), gen ACMD2_06645 merupakan protein *Cysteine Proteinase 15A*. aktivitas yang terjadi pada protein ini sama dengan *Cysteine Proteinase 1* karena termasuk ke dalam keluarga peptidase C1 juga. *Cysteine Proteinase 15A* merupakan domain penghambat propeptida cathepsin (I29). Penghambat proteinase peptida atau yang disebut penghambat sederhana dapat ditemukan sebagai protein domain tunggal. Domain ini mencegah akses substrat ke situs aktif. Penghapusan domain inhibitor terminal-N yang melalui interaksi dengan peptidase kedua atau pembelahan autokatalitik dapat mengaktifkan zimogen. Penghambat ini dapat menggunakan inhibisi kompetitif untuk membuat reaksi kinetik.

Menurut website UniProt (2024), protein dengan nama gen A0A199UFW2 ini memiliki 399 asam amino di dalam organisme *Ananas comosus*. Skor kepercayaan gabungan dari interaksi antara bromelin buah dengan CP15A di atas termasuk ke dalam tingkat sedang dengan skor 0.618.

c. Interaksi *Cysteine Proteinase* 15A dengan *Cysteine Proteinase* 1

Berdasarkan Gambar 4.3, interaksi *Cysteine Proteinase* 15A dengan *Cysteine Proteinase* 1 ditunjukkan pada jalur interaksi berikut.



Gambar 4.3 Jalur Interaksi *Cysteine Proteinase* 15A dengan *Cysteine Proteinase* 1 (STRING, 2024)

Menurut website STRING (2024), kedua protein ini termasuk ke dalam keluarga peptidase C1. Penelitian yang telah dilakukan oleh Yang, dkk., (2023) mengatakan bahwa *Cysteine Proteinase* merupakan suatu enzim yang bekerja dengan cara memecah protein dan mengandung asam amino sistein di bagian aktif enzimnya. Enzim ini penting karena dapat membantu pemrosesan protein. Pada interaksi patogen tanaman, *Cysteine Proteinase* dapat menyerap nutrisi dan inang, menghindari sistem kekebalan tubuh inang,

menyebabkan penyakit, serta membantu diagnosis dan pengobatan infeksi. Skor kepercayaan gabungan dari interaksi antara CP15A dengan CP1 di atas termasuk ke dalam tingkat tinggi dengan skor 0.820.

Di bawah ini merupakan hasil identifikasi jenis interaksi antar protein pada mekanisme interaksi antar protein yang melibatkan enzim bromelin pada nanas.

Tabel 4.1 Jenis Interaksi Antar Protein yang Melibatkan Enzim Bromelin di Nanas

Nama Protein	Jenis Interaksi	Keterangan	Enzim
CP1 dan Bromelin	Inhibisi	CP1 menghambat Bromelin (Rowan, dkk., 1990)	CP1
Bromelin dan CP15A	Inhibisi	Bromelin menghambat CP15A (Rowan, dkk., 1990)	Bromelin
CP15A dan CP1	Inhibisi	CP15A menghambat CP1 (Rowan, dkk., 1990)	CP15A

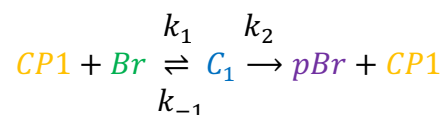
2. Menyusun Reaksi Kinetik pada Interaksi Antar Protein

Jenis interaksi antar protein yang diidentifikasi dalam bagian 4.1.1 akan di ubah menjadi skema reaksi kinetik dengan mengacu pada Gambar 4.1. Reaksi kinetik akan ditunjukkan dengan warna-warna yang berbeda supaya lebih mudah dipahami, diantaranya warna oranye menunjukkan enzim, warna hijau menunjukkan substrat, warna biru menunjukkan kompleks dari enzim atau substrat, dan warna ungu menunjukkan produk atau suatu

inhibitor kompetitif. Di bawah ini merupakan skema reaksi kinetik dalam mekanisme interaksi antar protein yang melibatkan enzim bromelin pada nanas.

- a. Skema Reaksi Kinetik Interaksi *Cysteine Proteinase 1* dengan Bromelin

Berdasarkan Tabel 4.1, CP1 mengaktifkan Bromelin melalui inhibisi kompetitif. Sehingga dengan menerapkan inhibisi kompetitif, didapatkan skema reaksi kinetik sebagai berikut.

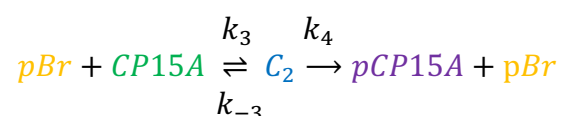


Gambar 4.4 Skema Reaksi Kinetik CP1 dengan Br

dengan *CP1* merupakan enzim, *Br* merupakan substrat, *C₁* merupakan kompleks yang terbentuk dari *CP1* dengan *Br*, dan *pBr* merupakan produk dari interaksi *CP1* dengan *Br* yang telah terfosforilasi.

- b. Skema Reaksi Kinetik Interaksi Bromelin dengan *Cysteine Proteinase 15A*

Berdasarkan Tabel 4.1, Bromelin mengaktifkan CP15A melalui inhibisi kompetitif. Sehingga dengan menerapkan inhibisi kompetitif, didapatkan skema reaksi kinetik sebagai berikut.

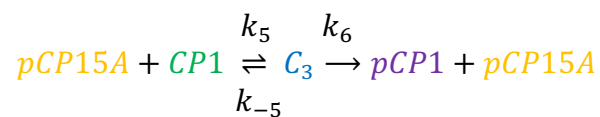


Gambar 4.5 Skema Reaksi Kinetik Br dengan CP15A

dengan pBr merupakan enzim, $CP15A$ merupakan substrat, C_2 merupakan kompleks yang terbentuk dari pBr dengan $CP15A$, dan $pCP15A$ merupakan produk dari interaksi pBr dengan $CP15A$ yang telah terfosforilasi.

- c. Skema Reaksi Kinetik Interaksi *Cysteine Proteinase 15A* dengan *Cysteine Proteinase 1*

Berdasarkan Tabel 4.1, pCP15A mengaktifkan CP1 melalui inhibisi kompetitif. Sehingga dengan menerapkan inhibisi kompetitif, didapatkan skema reaksi kinetik sebagai berikut.



Gambar 4.6 Skema Reaksi Kinetik CP15A dengan CP1

dengan $pCP15A$ merupakan enzim, $CP1$ merupakan substrat, C_3 merupakan kompleks yang terbentuk dari $pCP15A$ dengan $CP1$, dan $pCP1$ merupakan produk dari interaksi $pCP15A$ dengan $CP1$ yang telah terfosforilasi.

Di bawah ini merupakan skema reaksi kinetik yang telah tersusun pada setiap interaksi antar protein yang melibatkan enzim bromelin pada nanas.

Tabel 4.2 Skema Reaksi Kinetik Mekanisme Interaksi Antar Protein

Nama Protein	Skema Reaksi Kinetik
CP1 dengan Bromelin	$CP1 + Br \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_1} C_1 \xrightarrow{k_2} pBr + CP1$
Bromelin dengan CP15A	$pBr + CP15A \xrightleftharpoons[k_{-3}]{k_3} C_2 \xrightarrow{k_4} pCP15A + pBr$
CP15A dengan CP1	$pCP15A + CP1 \xrightleftharpoons[k_{-5}]{k_5} C_3 \xrightarrow{k_6} pCP1 + pCP15A$

4.1.2 Formulasi Model Matematika

Formulasi model matematika untuk reaksi kimia yang melibatkan enzim bromelin pada nanas diberikan dalam Gambar 1.1 akan dilakukan dalam lima tahapan. Tahapan pertama yaitu mengidentifikasi variabel bebas dan variabel terikat yang akan digunakan. Tahapan kedua yaitu menyusun model matematika dari reaksi kinetik pada setiap interaksi antar protein yang melibatkan enzim bromelin pada nanas dengan mengonversikan skema reaksi kinetik pada bagian 4.1.1 ke sistem Persamaan Diferensial Biasa (PDB) nonlinier bergantung waktu. Tahapan ini dilakukan dengan menerapkan hukum keseimbangan massa, hukum aksi massa, persamaan *Michaelis-Menten*, dan teori inhibisi kompetitif. Lalu, tahapan ketiga menghitung fungsi $[C_i]$ yang terlibat dalam model matematika pada sistem PDB. Setelah itu, tahapan keempat mensubstitusikan fungsi $[C_i]$ ke model matematika pada sistem PDB. Tahapan kelima yaitu melakukan interpretasi model matematika yang telah didapatkan.

1. Mengidentifikasi Variabel

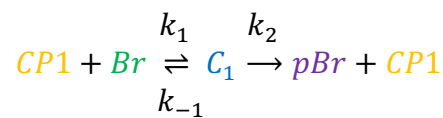
Terdapat dua jenis variabel untuk mengidentifikasi variabel pada formulasi model matematika, yaitu:

- a. Variabel bebas yang digunakan adalah variabel waktu t .
 - b. Variabel terikat yang digunakan diantaranya $[CP1]$, $[Br]$, $[pBr]$, $[CP15A]$, $[pCP15A]$, dan $[pCP1]$.
2. Menyusun Model Matematika dari Reaksi Kinetik pada Interaksi Antar Protein

Untuk Menyusun model matematika dari reaksi kinetik pada interaksi antar protein yang melibatkan enzim bromelin pada nanas, dilakukan dengan mengonversi reaksi kinetik pada Tabel 4.2 ke dalam sistem PDB nonlinier bergantung waktu. Proses konversi reaksi kinetik ini menggunakan persamaan *Michaelia-Menten* dari persamaan (2.15) sampai (2.18) dan teori inhibisi kompetitif pada persamaan (2.21) sampai (2.26). Di bawah ini merupakan model matematika mekanisme interaksi antar protein yang melibatkan enzim bromelin pada nanas yang bergantung pada $[C_i]$.

- a. Model Matematika Interaksi $CP1$ dengan Br

Berdasarkan Tabel 4.2, reaksi kinetik yang telah tersusun dari interaksi $CP1$ dengan bromelin buah yaitu



Penerapan dari persamaan *Michaelis-Menten* menghasilkan model matematika sebagai berikut:

$$\frac{d[Br]}{dt} = -k_1[CP1][Br] + k_{-1}[C_1] \quad (4.1)$$

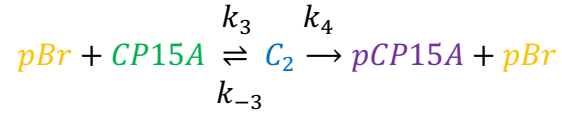
$$\frac{d[CP1]}{dt} = -k_1[CP1][Br] + (k_{-1} + k_2)[C_1] \quad (4.2)$$

$$\frac{d[C_1]}{dt} = k_1[CP1][Br] - (k_{-1} + k_2)[C_1] \quad (4.3)$$

$$\frac{d[pBr]}{dt} = k_2[C_1] \quad (4.4)$$

b. Model Matematika Interaksi *pBr* dengan *CP15A*

Berdasarkan Tabel 4.2, reaksi kinetik yang telah tersusun dari interaksi bromelin buah yang telah terfosforilasi dengan *CP15A* yaitu



Penerapan dari persamaan *Michaelis-Menten* menghasilkan model matematika sebagai berikut:

$$\frac{d[CP15A]}{dt} = -k_3[pBr][CP15A] + k_{-3}[C_2] \quad (4.5)$$

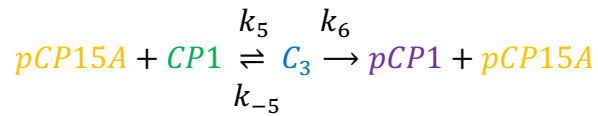
$$\frac{d[pBr]}{dt} = -k_3[pBr][CP15A] + (k_{-3} + k_4)[C_2] \quad (4.6)$$

$$\frac{d[C_2]}{dt} = k_3[pBr][CP15A] - (k_{-3} + k_4)[C_2] \quad (4.7)$$

$$\frac{d[pCP15A]}{dt} = k_4[C_2] \quad (4.8)$$

c. Model Matematika Interaksi *pCP15A* dengan *CP1*

Berdasarkan Tabel 4.2, reaksi kinetik yang telah tersusun dari interaksi *CP15A* yang telah terfosforilasi dengan *CP1* yaitud



Penerapan dari persamaan *Michaelis-Menten* menghasilkan model matematika sebagai berikut:

$$\frac{d[CP1]}{dt} = -k_5[pCP15A][CP1] + k_{-5}[C_3] \quad (4.9)$$

$$\frac{d[pCP15A]}{dt} = -k_5[pCP15A][CP1] + (k_{-5} + k_6) [C_3] \quad (4.10)$$

$$\frac{d[C_3]}{dt} = k_5[pCP15A][CP1] - (k_{-5} + k_6) [C_3] \quad (4.11)$$

$$\frac{d[pCP1]}{dt} = k_6[C_3] \quad (4.12)$$

3. Menghitung fungsi $[C_i]$ yang terlibat dalam model matematika

Untuk menghitung fungsi $[C_i]$, dilakukan menggunakan persamaan (2.19), (2.30), dan (2.31) dengan menjumlahkan persamaan model matematika pada setiap interaksi antar protein yang memperoleh kondisi *steady state*. Setelah itu, persamaan tersebut akan diintegrasikan terhadap t dan didapatkan $[C_i]$.

a. Menghitung Fungsi $[C_1]$

Berdasarkan model matematika pada persamaan (4.2) dan (4.3), diketahui bahwa

$$\frac{d[CP1]}{dt} + \frac{d[C_1]}{dt} = 0$$

Jika persamaan di atas diintegrasikan terhadap t , maka diperoleh

$$\begin{aligned} [CP1] + [C_1] &= [CP1_0] \\ \Leftrightarrow [C_1] &= [CP1_0] - [CP1] \end{aligned} \quad (4.13)$$

b. Menghitung Fungsi $[C_2]$

Berdasarkan model matematika pada persamaan (4.6) dan (4.7), diketahui bahwa

$$\frac{d[pBr]}{dt} + \frac{d[C_2]}{dt} = 0$$

Jika persamaan di atas diintegrasikan terhadap t , maka diperoleh

$$\begin{aligned} [pBr] + [C_2] &= [pBr_0] \\ \Leftrightarrow [C_2] &= [pBr_0] - [pBr] \end{aligned} \quad (4.14)$$

c. Menghitung Fungsi $[C_3]$

Berdasarkan model matematika pada persamaan (4.10) dan (4.11), diketahui bahwa

$$\frac{d[pCP15A]}{dt} + \frac{d[C_3]}{dt} = 0$$

Jika persamaan di atas diintegrasikan terhadap t , maka diperoleh

$$\begin{aligned} [pCP15A] + [C_3] &= [pCP15A_0] \\ \Leftrightarrow [C_3] &= [pCP15A_0] - [pCP15A] \end{aligned} \quad (4.15)$$

4. Mensubstitusi fungsi $[C_i]$ ke model matematika

Setelah didapatkannya fungsi $[C_i]$ pada bagian nomor 3, tahapan selanjutnya adalah mensubstitusikan fungsi $[C_i]$ ke dalam model matematika pada persamaan (4.1) sampai (4.12) dengan mengkaji keadaan *steady state*. Di bawah ini merupakan model matematika yang telah disubstitusi dengan fungsi $[C_i]$.

a. Mensubstitusi Fungsi $[C_1]$ ke Model Matematika

Setelah didapatkan fungsi $[C_1]$ pada persamaan (4.13), tahapan berikutnya akan disubstitusikan ke dalam persamaan (4.1) sampai (4.4) yang diperoleh

$$\begin{aligned} \frac{d[Br]}{dt} &= -k_1[CP1][Br] + k_{-1}([CP1_0] - \\ &\quad [CP1]) \end{aligned} \quad (4.16)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[CP1]}{dt} = & -k_1[CP1][Br] + (k_{-1} + \\ & k_2) ([CP1_0] - [CP1]) \end{aligned} \quad (4.17)$$

$$\begin{aligned} \frac{d([CP1_0] - [CP1])}{dt} = & k_1[CP1][Br] - (k_{-1} + \\ & k_2) ([CP1_0] - [CP1]) \end{aligned} \quad (4.18)$$

$$\frac{d[pBr]}{dt} = k_3([CP1_0] - [CP1]) \quad (4.19)$$

Pada keadaan *steady state* $\frac{d[CP1_0]}{dt} = 0$, oleh karena itu persamaan (4.18) menjadi

$$\begin{aligned} \frac{-[CP1]}{dt} = & k_1[CP1][Br] - (k_{-1} + \\ & k_2)([CP1_0] - [CP1]) \end{aligned} \quad (4.20)$$

Persamaan (4.20) ekuivalen dengan persamaan (4.17), oleh karena itu model matematika pada interaksi CP1 dengan bromelin buah adalah persamaan (4.16), (4.17), dan (4.19).

b. Mensubstitusi Fungsi $[C_2]$ ke Model Matematika

Setelah didapatkan fungsi $[C_2]$ pada persamaan (4.14), tahapan berikutnya akan disubstitusikan ke dalam persamaan (4.5) sampai (4.8) yang diperoleh

$$\begin{aligned} \frac{d[CP15A]}{dt} = & -k_3[pBr][CP15A] + \\ & k_{-3}([pBr_0] - [pBr]) \end{aligned} \quad (4.21)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[pBr]}{dt} = & -k_3[pBr][CP15A] + (k_{-3} + \\ & k_4) ([pBr_0] - [pBr]) \end{aligned} \quad (4.22)$$

$$\begin{aligned} \frac{d([pBr_0] - [pBr])}{dt} = & k_3[pBr][CP15A] - (k_{-3} + \\ & k_4)([pBr_0] - [pBr]) \end{aligned} \quad (4.23)$$

$$\frac{d[pCP15A]}{dt} = k_4([pBr_0] - [pBr]) \quad (4.24)$$

Pada keadaan *steady state* $\frac{d[pBr_0]}{dt} = 0$, oleh karena itu persamaan (4.23) menjadi

$$\begin{aligned} \frac{-[pBr]}{dt} = k_3[pBr][CP15A] - (k_{-3} + \\ k_4)([pBr_0] - [pBr]) \end{aligned} \quad (4.25)$$

Persamaan (4.25) ekuivalen dengan persamaan (4.22), oleh karena itu model matematika pada interaksi bromelin buah dengan CP15A adalah persamaan (4.21), (4.22), dan (4.24).

c. Mensubstitusi Fungsi $[C_3]$ ke Model Matematika

Setelah didapatkan fungsi $[C_3]$ pada persamaan (4.15), tahapan berikutnya akan disubstitusikan ke dalam persamaan (4.9) sampai (4.12) yang diperoleh

$$\begin{aligned} \frac{d[CP1]}{dt} = -k_5[pCP15A][CP1] + \\ k_{-5}([pCP15A_0] - [pCP15A]) \end{aligned} \quad (4.26)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[pCP15A]}{dt} = -k_5[pCP15A][CP1] + (k_{-5} + \\ k_6)([pCP15A_0] - [pCP15A]) \end{aligned} \quad (4.27)$$

$$\begin{aligned} \frac{d([pCP15A_0] - [pCP15A])}{dt} = k_5[pCP15A][CP1] - \\ (k_{-5} + k_6)([pCP15A_0] - \\ [pCP15A]) \end{aligned} \quad (4.28)$$

$$\frac{d[pCP1]}{dt} = k_6([pCP15A_0] - [pCP15A]) \quad (4.29)$$

Pada keadaan *steady state* $\frac{d[pCP15A_0]}{dt} = 0$, oleh karena itu persamaan (4.28) menjadi

$$\begin{aligned} \frac{-[pCP15A]}{dt} = k_5[pBr][CP15A] - (k_{-5} + \\ k_6)([pBr_0] - [pBr]) \end{aligned} \quad (4.30)$$

Persamaan (4.30) ekuivalen dengan persamaan (4.27), oleh karena itu model matematika pada interaksi bromelin buah dengan CP15A adalah persamaan (4.26), (4.27), dan (4.29).

Berdasarkan hasil substitusi fungsi $[C_i]$ ke dalam persamaan (4.1) sampai (4.12), didapatkan bentuk sederhana dari model matematika mekanisme interaksi antar protein yang melibatkan enzim bromelin pada nanas sebagai berikut:

$$\frac{d[CP1]}{dt} = -k_1[CP1][Br] + (k_{-1} + k_2) ([CP1_0] - [CP1]) \quad (4.31)$$

Persamaan (4.31) di atas merupakan laju perubahan konsentrasi enzim *Cysteine Proteinase 1* terhadap waktu t . Konsentrasi *Cysteine Proteinase 1* menurun saat berikatan dengan bromelin yang membentuk kompleks dengan kecepatan konstanta laju reaksi k_1 , dimana kompleks enzim dan substrat nya yaitu jumlah hasil dari konsentrasi awal *Cysteine Proteinase 1* dikurangi konsentrasi *Cysteine Proteinase 1*. Konsentrasi *Cysteine Proteinase 1* dapat meningkat kembali jika kompleks terurai atau menghasilkan produk dengan hasil dari kecepatan konstanta laju reaksi k_{-1} dan k_2 .

$$\frac{d[Br]}{dt} = -k_1[CP1][Br] + k_{-1}([CP1_0] - [CP1]) \quad (4.32)$$

Persamaan (4.32) di atas merupakan laju perubahan konsentrasi substrat bromelin terhadap waktu t . Konsentrasi bromelin menurun karena pembentukan kompleks enzim dan substrat, yaitu jumlah hasil dari konsentrasi awal *Cysteine Proteinase 1* dikurangi konsentrasi *Cysteine*

Proteinase 1 dengan kecepatan konstanta laju reaksi k_1 . Konsentrasi bromelin dapat meningkat kembali jika kompleks terurai dengan kecepatan konstanta laju reaksi k_{-1} .

$$\frac{d[pBr]}{dt} = -k_3[pBr][CP15A] + (k_{-3} + k_4)([pBr_0] - [pBr]) \quad (4.33)$$

Persamaan (4.33) di atas merupakan laju perubahan konsentrasi enzim bromelin yang terfosforilasi terhadap waktu t . Konsentrasi bromelin yang terfosforilasi menurun saat berikatan dengan *Cysteine Proteinase 15A* yang membentuk kompleks dengan kecepatan konstanta laju reaksi k_3 , dimana kompleks enzim dan substrat nya yaitu jumlah hasil dari konsentrasi awal bromelin yang terfosforilasi dikurangi konsentrasi bromelin yang terfosforilasi. Konsentrasi bromelin yang terfosforilasi dapat meningkat kembali jika kompleks terurai atau menghasilkan produk dengan hasil dari kecepatan konstanta laju reaksi k_{-3} dan k_4 .

$$\frac{d[CP15A]}{dt} = -k_3[pBr][CP15A] + k_{-3}([pBr_0] - [pBr]) \quad (4.34)$$

Persamaan (4.34) di atas merupakan laju perubahan konsentrasi substrat *Cysteine Proteinase 15A* terhadap waktu t . Konsentrasi *Cysteine Proteinase 15A* menurun karena pembentukan kompleks enzim dan substrat, yaitu jumlah hasil dari konsentrasi awal bromelin yang terfosforilasi dikurangi konsentrasi bromelin yang terfosforilasi dengan kecepatan konstanta laju reaksi k_3 . Konsentrasi *Cysteine Proteinase 15A* dapat meningkat kembali jika kompleks terurai dengan kecepatan konstanta laju reaksi k_{-3} .

$$\begin{aligned} \frac{d[pCP15A]}{dt} = & -k_5[pCP15A][CP1] + (k_{-5} + \\ & k_6)([pCP15A_0] - [pCP15A]) \end{aligned} \quad (4.35)$$

Persamaan (4.35) di atas merupakan laju perubahan konsentrasi enzim *Cysteine Proteinase* 15A yang terfosforilasi terhadap waktu t . Konsentrasi *Cysteine Proteinase* 15A yang terfosforilasi menurun saat berikatan dengan *Cysteine Proteinase* 1 yang membentuk kompleks dengan kecepatan konstanta laju reaksi k_5 , dimana kompleks enzim dan substrat nya yaitu jumlah hasil dari konsentrasi awal *Cysteine Proteinase* 15A yang terfosforilasi dikurangi konsentrasi *Cysteine Proteinase* 15A yang terfosforilasi. Konsentrasi *Cysteine Proteinase* 15A yang terfosforilasi dapat meningkat kembali jika kompleks terurai atau menghasilkan produk dengan hasil dari kecepatan konstanta laju reaksi k_{-5} dan k_6 .

$$\frac{d[pCP1]}{dt} = k_6([pCP15A_0] - [pCP15A]) \quad (4.36)$$

Persamaan (4.36) di atas merupakan laju perubahan konsentrasi produk *Cysteine Proteinase* 1 yang terfosforilasi terhadap waktu t . Produk konsentrasi *Cysteine Proteinase* 1 yang terfosforilasi ini terbentuk dari kompleks enzim dan substrat, yaitu jumlah hasil dari konsentrasi awal *Cysteine Proteinase* 15A yang terfosforilasi dikurangi konsentrasi *Cysteine Proteinase* 15A yang terfosforilasi. dengan kecepatan konstanta laju reaksi k_6 .

Di mana

$$[CP1](0) = [CP1_0],$$

$$[Br](0) = [Br_0],$$

$$[pBr](0) = [pBr_0],$$

$$[CP15A](0) = [CP15A_0],$$

$$[pCP15A](0) = [pCP15A_0],$$

$$[pCP1](0) = [pCP1_0]$$

merupakan nilai awal setiap variabel dari model matematika di atas.

5. Interpretasi Model Matematika

Mekanisme interaksi antar protein yang melibatkan enzim bromelin pada nanas pada Gambar 1.1 menghasilkan model matematika dengan sistem PDB nonlinier orde satu dari persamaan (4.31) sampai (4.36). Model tersebut memberikan gambaran terjadinya interaksi patogen tanaman dari tiga inhibitor, yaitu *Cysteine Proteinase 1* (CP1), bromelin buah, dan *Cysteine Proteinase 15A* (CP15A) yang disebut domain inhibitor_I29. CP1 dan CP15A berinteraksi dengan melibatkan enzim bromelin pada nanas. Selain itu, interaksi antara patogen tanaman ini berkomunikasi melalui molekul tertentu yang dihasilkan, salah satunya yaitu protein. Molekul yang telah dilepaskan oleh patogen berfungsi untuk membantu masuknya patogen dan menyebarkan di dalam tanaman. Sedangkan, tanaman dapat mengeluarkan molekul yang mengetahui keberadaan patogen tersebut, oleh karena itu suatu tanaman dapat mengaktifkan sistem pertahanannya untuk melawan kontaminasi. Atau dengan kata lain, tanaman nanas dapat menjaga sistem pertahanan didalamnya untuk melawan penghambat yang akan masuk ke dalam situs aktifnya.

4.2 Simulasi Numerik Model Matematika

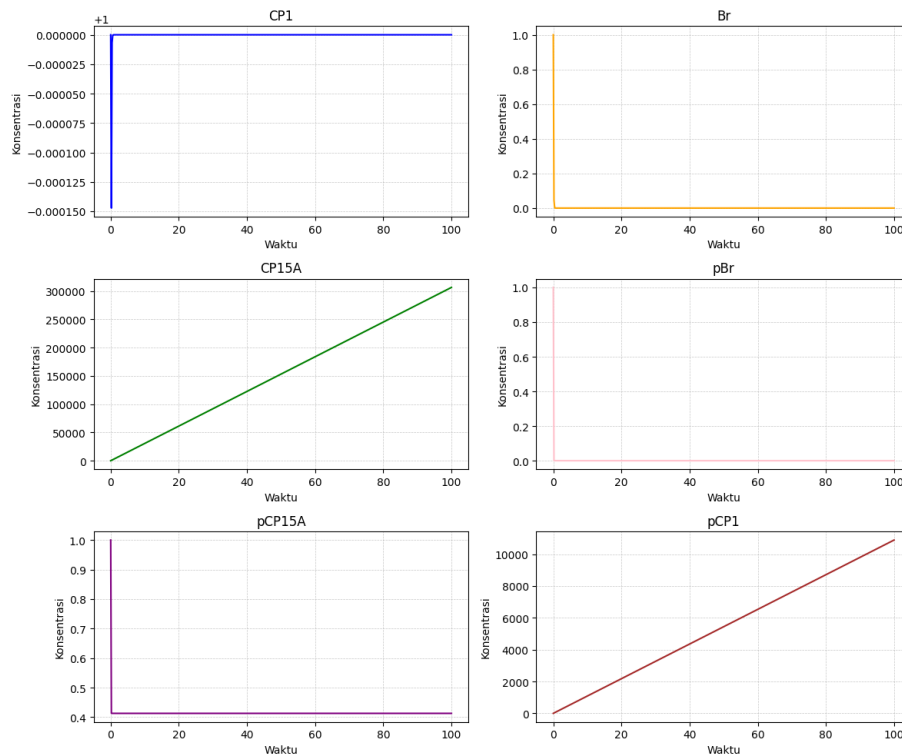
Simulasi numerik akan dilakukan setelah model matematika untuk reaksi kimia yang melibatkan enzim bromelin pada nanas terbentuk, seperti di subbab 4.1. Langkah-langkah untuk melakukan simulasi numerik model matematika yaitu

mencari nilai k_i dan nilai awal dari interaksi antar protein $CP1$ dengan Br , pBr dengan $CP15A$, dan $pCP15A$ dengan $CP1$. Setelah itu, melakukan simulasi model matematika menggunakan Python. Di bawah ini merupakan tabel yang berisi tentang nilai k_i dan nilai awal untuk setiap variabel yang terdapat dalam model matematika.

Tabel 4.3 Nilai k_i dan Nilai Awal

Notasi	Nama	Nilai awal	Nilai k_i	Satuan	Sumber
$CP1$	<i>Cysteine Proteinase 1</i>	1.0	$k_1: 3.2$ $k_{-1}: 15.4$	$k_1: \mu M$ $k_{-1}: S^{-1}$	(Wang, dkk., 2014)
Br	Bromelin buah	1.0	$k_2: 4812.5$	$Mm^{-1}S^{-1}$	(Wang, dkk., 2014)
pBr	Bromelin buah yang terfosforilasi	1.0	$k_3: 4.6$ $k_{-3}: 14.1$ 2	$k_3: \mu M$ $k_{-3}: S^{-1}$	(Wang, dkk., 2014)
$CP15A$	<i>Cysteine Proteinase 15A</i>	1.0	$k_4: 3065$	$Mm^{-1}S^{-1}$	(Wang, dkk., 2014)
$pCP15A$	<i>Cysteine Proteinase 15A</i> yang terfosforilasi	1.0	$k_5: 48.3$ $k_{-5}: 332.2$	μM	(Sheokand, dkk., 2005)
$pCP1$	<i>Cysteine Proteinase 1</i> yang terfosforilasi	1.0	$k_6: 185.4$	μM	(Sheokand, dkk., 2005)

Berdasarkan tabel 4.3 di atas tentang nilai k_i dan nilai awal dari setiap variabel, tahapan selanjutnya adalah melakukan simulasi model matematika menggunakan Python. Di bawah ini merupakan hasil plot grafik dari simulasi yang dilakukan..



Gambar 4.4 Plot Simulasi Numerik Model Matematika

Berdasarkan hasil simulasi plot grafik model matematika untuk reaksi kimia yang melibatkan enzim bromelin di atas, dapat dikatakan bahwa adanya perubahan konsentrasi setiap komponen terhadap waktu menggunakan Python. Interpretasi untuk setiap plot grafik akan diberikan sebagai berikut:

1. $[CP1]$

Garis solid berwarna biru dapat dilihat bahwa konsentrasi protein ini dimulai dari nilai kecil mendekati nol dan meningkat dengan sangat cepat mendekati nilai konstan di waktu awal. Setelah itu, konsentrasi tetap stabil sampai akhir waktu simulasi. Oleh karena itu, $[CP1]$ mencapai kesetimbangan dalam waktu yang sangat cepat.

2. $[Br]$

Garis putus-putus berwarna oranye dapat dilihat bahwa konsentrasi protein ini sangat tinggi di awal pada waktu nol kemudian menurun tajam ke nol dalam waktu yang sangat singkat. Konsentrasi $[Br]$ merupakan reaktan yang cepat habis selama reaksi berlangsung.

3. $[CP15A]$

Garis putus-titik berwarna hijau dapat dilihat bahwa adanya kenaikan konsentrasi $[CP15A]$ terhadap waktu. Hal ini menunjukkan bahwa $[CP15A]$ dihasilkan secara terus-menerus dengan laju tetap sepanjang simulasi.

4. $[pBr]$

Garis putus-putus berwarna merah muda dapat dilihat bahwa konsentrasi $[pBr]$ hampir serupa dengan $[Br]$, yaitu sangat tinggi pada waktu nol dan menurun tajam ke nilai mendekati nol. Oleh karena itu, $[pBr]$ adalah bagian dari $[Br]$.

5. $[pCP15A]$

Garis solid berwarna ungu dapat dilihat bahwa konsentrasi $[pCP15A]$ berada pada nilai awal yang cukup besar, sedikit berfluktuasi di awal waktu, dan stabil mendekati nilai konstan setelah waktu singkat. Oleh karena itu, hal ini menggambarkan keberadaan suatu protein antara yang tidak terlibat langsung dalam reaksi lebih lanjut setelah waktu awal.

6. $[pCP1]$

Garis putus-putus berwarna merah dapat dilihat bahwa konsentrasi $[pCP1]$ meningkat terhadap waktu, serupa dengan $[CP15A]$. Hal ini menunjukkan bahwa $[pCP1]$ dihasilkan secara konsisten dengan laju tetap sepanjang waktu simulasi.

4.3 Hubungan Ciptaan Allah SWT dengan Model Matematika

Berdasarkan Bab I dan Bab II yang telah dijelaskan tentang penciptaan Allah SWT tidak ada yang sia-sia pada surat Al-Imran ayat 190 dan 191 serta Surat Shaad ayat 27, pada Bab IV ini akan dijelaskan lebih dalam tentang bagaimana hubungan ciptaan Allah SWT dengan model matematika. Model matematika merupakan cara untuk menjelaskan suatu permasalahan yang terjadi dengan menggunakan persamaan dalam bentuk matematika. Dalam Surat Al-Imran ayat 190, surat ini menjelaskan tentang penciptaan Allah SWT yang ada di langit maupun bumi. Lalu, Surat Al-Imran ayat 191 menjelaskan tentang memikirkan ciptaan Allah SWT yang ada di langit maupun bumi dengan tujuan khusus. Setelah itu, Surat Shaad ayat 27 menjelaskan tentang tidak ada yang sia-sia dari penciptaan Allah SWT di langit maupun bumi. Ketiga penjelasan dari surat ini dapat dihubungkan dengan prinsip matematika yang mendorong manusia untuk memahami pola yang ada di dalam model matematika.

Dengan adanya model matematika, manusia dapat menguji berbagai hipotesis tentang alam semesta dengan menyadari bahwa reaksi kinetik yang melibatkan enzim bromelin pada nanas terlibat dengan interaksi patogen tanaman. Patogen ini merupakan mikroorganisme yang dapat menyebabkan penyakit pada tanaman. Penyakit tanaman dapat dikatakan suatu gangguan dari keadaan tanaman yang sehat dengan mengubah fungsi aslinya. Untuk menyebabkan penyakit, patogen tanaman wajib menemukan dan mendapatkan akses ke tanaman inang, menghindari pertahanan tanaman, serta memaksa tanaman untuk menyediakan nutrisi yang memungkinkan terjadinya pertumbuhan. Dapat disimpulkan bahwa formulasi model matematika untuk reaksi kimia yang melibatkan enzim bromelin pada nanas

memiliki tujuan khusus, yaitu untuk mengamati ada atau tidaknya patogen di dalam tanaman nanas.

Dari persamaan (4.31) sampai (4.36), dapat dianalisis bahwa ternyata reaksi kimia yang melibatkan enzim bromelin pada nanas dapat dijadikan suatu model matematika sederhana. Model tersebut dapat memudahkan di bidang komputasi untuk menjalankan simulasinya dan peneliti lain untuk memahami interaksi patogen tanaman yang ada di dalam buah nanas. Dari buah nanas yang memiliki enzim bromelin, lalu memiliki interaksi antar protein dengan *Cysteine Proteinase* 1 dan *Cysteine Proteinase* 15A. Dengan mempelajari fenomena alam melalui model matematika, manusia tidak hanya mendapatkan pengetahuan ilmiah, tetapi ditujukan juga untuk menyadari kebesaran dan kemuliaan Allah SWT.

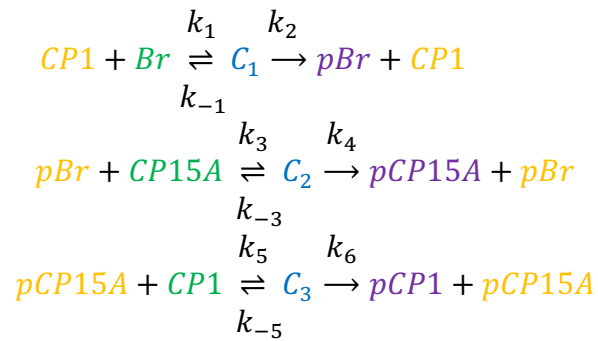
BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan yang telah dijelaskan di Bab IV, maka dapat diambil kesimpulan di bawah ini:

1. Formulasi model matematika untuk reaksi kimia yang melibatkan enzim bromelin pada nanas akan diberikan sebagai berikut:
 - a. Analisis reaksi kinetik pada mekanisme interaksi patogen tanaman dari interaksi antar protein, diantaranya:



- b. Formulasi model matematika untuk reaksi kimia yang melibatkan enzim bromelin pada nanas berbentuk sistem Persamaan Diferensial Biasa nonlinier bergantung waktu, diantaranya:

$$\frac{d[CP1]}{dt} = -k_1[CP1][Br] + (k_{-1} + k_2)([CP1_0] - [CP1])$$

$$\frac{d[Br]}{dt} = -k_1[CP1][Br] + k_{-1}([CP1_0] - [CP1])$$

$$\frac{d[pBr]}{dt} = -k_3[pBr][CP15A] + (k_{-3} + k_4)([pBr_0] - [pBr])$$

$$\frac{d[CP15A]}{dt} = -k_3[pBr][CP15A] + k_{-3}([pBr_0] - [pBr])$$

$$\frac{d[pCP15A]}{dt} = -k_5[pCP15A][CP1] + (k_{-5} + k_6) ([pCP15A_0] - [pCP15A])$$

$$\frac{d[pCP1]}{dt} = k_6([pCP15A_0] - [pCP15A])$$

2. Hasil simulasi plot grafik dari model matematika untuk reaksi kimia yang melibatkan enzim bromelin pada nanas dapat dikatakan bahwa reaksi dimulai dengan reaktan utama [Br] dan [pBr]. Plot grafik [CP1] mencapai kestabilan, plot grafik [CP15A] dan [pCP1] konsisten sampai akhir waktu simulasi, plot grafik [pCP15A] pengstabil reaksi.

5.2 Saran

Berdasarkan kesimpulan di atas, maka direkomendasikan untuk penelitian selanjutnya melaksanakan analisis validasi model dan cek eksistensi dan ketunggalan solusi model.

DAFTAR PUSTAKA

- Boyce, W. E., & DiPrima, R. C. (2005). *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems*. Wiley.
- Effendi, A. M., & Sumarni, W. (2012). Optimalisasi Penggunaan Enzim Bromelin dari Sari Bonggol Nanas dalam Pembuatan Minyak Kelapa.
- Érdi, P., & Tóth, J. (1989). *Mathematical models of chemical reactions: Theory and applications of deterministic and stochastic models*. Manchester University Press.
- Hardani, dkk. (2020). *Metode Penelitian Kualitatif & Kuantitatif*. Yogyakarta: CV Pustaka Ilmu.
- Kaur, T., Kaur, A., & Grewal, R. K. (2015). Kinetics studies with fruit bromelain (Ananas comosus) in the presence of cysteine and divalent ions. *Journal of Food Science and Technology*, 52(9), 5954–5960. <https://doi.org/10.1007/s13197-014-1639-5>.
- KEGG (2024). (EC) 3.4.22.33. <https://www.enzyme-database.org/query.php?ec=3.4.22.33>.
- Kementerian Agama. (2022). *Quran kemenag*.
- Koirala, S., & Anal, A. K. (2021). Probiotics-based foods and beverages as future foods and their overall safety and regulatory claims. *Future Foods*, 3, 100013. <https://doi.org/10.1016/j.fufo.2021.100013>
- Kusumastuti, A., Jamhuri, M., Firdaus, D., & Hidayati, N. A. (2023). The Construction of Mathematical Model for the Mechanism of Protein Synthesis Involving mTORC1 from the AMPK Pathway. *International Journal of Computing Science and Applied Mathematics*, 9(1), 21. <https://doi.org/10.12962/j24775401.v9i1.14351>.
- Liu, W. (2012). *Introduction to Modeling Biological Cellular Control Systems*. Springer Milan. <https://doi.org/10.1007/978-88-470-2490-8>
- Maya, R. (2014). *Persamaan Diferensial Biasa*. UIN Sunan Gunung Djati Bandung.
- Murtafi'ah, W. & Apriandi, D. (2018). *Persamaan Diferensial Biasa dan Aplikasinya*. Unipma Press.
- Ndii, M. Z. (2018). *Pemodelan Matematika Dinamika Populasi dan Penyebaran Penyakit Teori, Aplikasi, dan Numerik*. Deepublish.
- Ndii, M. Z. (2022). *Pemodelan Matematika*. PT. Nasya Expanding Management.

- Ramli, A. N. M., Manas, N. H. A., Hamid, A. A. A., Hamid, H. Abd., & Illias, R. Md. (2018). Comparative structural analysis of fruit and stem bromelain from *Ananas comosus*. *Food Chemistry*, 266, 183–191. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.05.125>
- Rizal, S., & Rahmatika, R. (2023). Jenis Jenis Nanas (*Ananas Comosus* L) yang Ditanam di Kabupaten/Kota Prabumulih Sumatera Selatan. 5(1).
- Rowan, A. D., Buttle, D. J., & Barrett, A. J. (1990). The Cysteine Proteinases of the Pineapple Plant. *Biochemical Journal*, 266(869-875).
- Sari, R. I. P., Salman., & Zaini, E. (2022). Isolasi dan Karakterisasi Serbuk Enzim Bromelin dari Batang Nanas (*Ananas Comosus* (L.) Merr.): Isolation and Characterization of Bromelin Enzyme Powder from Pineapple Stem (ANANAS COMOSUS (L.) MERR). *Medical Sains : Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 7(4), 751–758. <https://doi.org/10.37874/ms.v7i4.432>
- Saputra, E. A., & Santri, A. (2022). Peran Enzim dalam Metabolisme berdasarkan Al -Qur'an dan Hadist.
- Sheokand, S., Dahiya, P., Vincent, J. L., & Brewin, N. J. (2005). Modified expression of cysteine protease affects seed germination, vegetative growth and nodule development in transgenic lines of *Medicago truncatula*. *Plant Science*, 169(5), 966–975. <https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2005.07.003>
- Sofia, W. N. (2021). Interpretasi Imam Al-Maraghi dan Ibnu Katsir Terhadap Qs. Ali Imran Ayat 190-191: Imam Al-Maraghi and Ibn Kathir's Interpretation of Qs. Ali Imran Verses 190-191. *Tafkir: Interdisciplinary Journal of Islamic Education*, 2(1), 41–57. <https://doi.org/10.31538/tijie.v2i1.16>
- STRING (2024). *STRING Database*. Diakses tanggal 23 September 2024. <https://shorturl.at/dkxNp>.
- Tacias-Pascacio, V. G., Castañeda-Valbuena, D., Tavano, O., Abellanas-Perez, P., De Andrades, D., Santiz-Gómez, J. A., Berenguer-Murcia, Á., & Fernandez-Lafuente, R. (2024). A review on the immobilization of bromelain. *International Journal of Biological Macromolecules*, 273, 133089. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.133089>
- Tryselius, Y., & Hultmark, D. (1997). Cysteine proteinase 1 (CP1), a cathepsin L-like enzyme expressed in the *Drosophila melanogaster* haemocyte cell line mbn-2. *Insect Molecular Biology*, 6(2), 173–181. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2583.1997.tb00085.x>
- UniProt (2024). *UniProt*. Diakses tanggal 23 September 2024. <https://www.uniprot.org/keywords/KW-0788>.
- Wahyudiati, D. (2017). *Biokimia*. Mataram: Leppim Mataram.

- Wang, W., Zhang, L., Guo, N., Zhang, X., Zhang, C., Sun, G., & Xie, J. (2014). Functional Properties of a Cysteine Proteinase from Pineapple Fruit with Improved Resistance to Fungal Pathogens in *Arabidopsis thaliana*. *Molecules*, 19(2), 2374-2389. <https://doi.org/10.3390/molecules19022374>.
- Yang, N., Matthew, M. A., & Yao, C. (2023). Roles of Cysteine Proteases in Biology and Pathogenesis of Parasites. *Microorganisms*, 11, 1397. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11061397>.

RIWAYAT HIDUP



Alma Tsabita Khansa, biasa dipanggil Alsa, lahir di kota Tangerang pada tanggal 25 Maret 2003. Penulis merupakan anak pertama dari dua bersaudara, dari pasangan Abi Muhammad Subhan dan Bunda Inna Insiya Fathma. Penulis bertempat tinggal di Kelurahan Serua, Kecamatan Ciputat, Kota Tangerang Selatan.

Penulis menempuh pendidikan dimulai dari TK Bianglala Yogyakarta pada tahun 2007 sampai 2009, Sekolah Dasar Islam Al-Azhar 17 Bintaro pada tahun 2009 sampai 2015, SMP Insan Cendekia Madani Boarding School pada tahun 2015 sampai 2018, dan MAN 4 Jakarta pada tahun 2018 sampai 2021. Selanjutnya, penulis menempuh pendidikan tinggi di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang dengan Program Studi Matematika di Fakultas Sains dan Teknologi pada tahun 2021 melalui jalur SBMPTN.

Selama menempuh pendidikan tinggi, penulis aktif berpartisipasi dalam berbagai kegiatan akademik dan non-akademik. Penulis mengikuti kegiatan komunitas Mathematics English Club (MEC) sebagai anggota *teamwork* pada tahun 2021, di periode berikutnya penulis menjabat sebagai wakil ketua komunitas. Selain itu, penulis juga mengikuti beberapa kegiatan kepanitiaan di kampus, salah satunya yaitu ospek jurusan Matematika, yaitu SIGMA tahun 2022 sebagai anggota divisi pendamping. Penulis pernah menjadi asisten laboratorium Praktikum Pemodelan Matematika selama satu semester ganjil pada tahun 2024.

Di luar kampus, penulis mengikuti kegiatan yang mengasah *skill* dan jiwa kepemimpinan, yaitu AIESEC Future Leaders Winter Peak Batch 2 di Universitas Brawijaya pada tahun 2022 sebagai delegates. Kemudian penulis mengikuti periode berikutnya, yaitu AIESEC Future Leaders Summer Peak Batch 3 pada tahun 2023 sebagai coach dan mendapatkan penghargaan coach terbaik di bulan kedua. Selain itu, penulis pernah mengikuti kegiatan *internship* di King Mongkut's University of Technology Thonburi, Thailand selama satu bulan pada tahun 2023. Penulis juga pernah mengikuti komunitas dengan pembahasan isu Sosial dan Politik yang relevan bagi gen-Z dan Millennial, yaitu @pengamatnegeri.id tahun 2024.



KEMENTERIAN AGAMA RI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI

Jl. Gajayana No.50 Dinoyo Malang Telp. / Fax. (0341)558933

BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Alma Tsabita Khansa
NIM : 210601110092
Fakultas / Jurusan : Sains dan Teknologi / Matematika
Judul Skripsi : Formulasi Model Matematika untuk Reaksi Kimia yang Melibatkan Enzim Bromelin pada Nanas
Pembimbing I : Ari Kusumastuti, M.Pd., M.Si.
Pembimbing II : Dr. Fachrur Rozi, M.Si.

No	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1.	06 Maret 2024	Konsultasi Topik dan Data	1.
2.	25 April 2024	Konsultasi Bab I, II, dan III	2.
3.	16 Mei 2024	Konsultasi Bab I, II, dan III	3.
4.	03 Juni 2024	Konsultasi Bab I, II, dan III	4.
5.	26 Agustus 2024	Konsultasi Bab I, II, dan III	5.
6.	17 September 2024	Konsultasi Kajian Agama Bab I dan II	6.
7.	07 Oktober 2024	ACC Bab I, II, dan III	7.
8.	07 Oktober 2024	ACC Kajian Agama Bab I dan II	8.
9.	08 Oktober 2024	ACC Seminar Proposal	9.
10.	07 November 2024	Konsultasi Revisi Seminar Proposal	10.
11.	07 November 2024	Konsultasi Kajian Agama Bab IV	11.
12.	11 November 2024	ACC Kajian Agama Bab IV	12.
13.	20 November 2024	Konsultasi Bab IV dan V	13.
14.	23 November 2024	Konsultasi Bab IV dan V	14.
15.	25 November 2024	Konsultasi Bab IV dan V	15.



**KEMENTERIAN AGAMA RI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI**

Jl. Gajayana No.50 Dinoyo Malang Telp. / Fax. (0341)558933

16.	25 November 2024	ACC Bab IV dan V	16.	
17.	25 November 2024	ACC Seminar Hasil	17.	
18.	09 Desember 2024	Konsultasi Revisi Seminar Hasil	18.	
19.	05 Desember 2024	ACC Sidang Skripsi	19.	
20.	21 Desember 2024	ACC Keseluruhan	20.	

Malang, 27 Desember 2024

Mengetahui,

Ketua Program Studi Matematika



Dr. Elly Susanti, M.Sc.

NIP. 19741129 200012 2 005