

**Uji *In silico* Potensi Proteolitik Enzim Papain dan Enzim Zingibain Terhadap Protein Pembentuk Katarak Kongenital dan Senilis**

***In silico* Test Proteolytic Potential of Papain and Zingibain Enzymes Against Protein Forming Congenital and Senilis Cataracts**

Gangsar Lintas Damai<sup>1</sup>, Nugraha Wahyu Cahyana<sup>2\*)</sup>, Ayu Munawaroh Aziz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Undergraduate Program of Medical Faculty, University of Jember

<sup>2</sup>Ophthalmology Department, Medical Faculty, University of Jember

<sup>3</sup>Histology Department, Medical Faculty, University of Jember

**Article Info**

**Article History:**

Received: February 24, 2021

Accepted: February 20, 2022

Published: February 28, 2022

\*)Corresponding author:

E-mail: [nugraha.nwc@gmail.com](mailto:nugraha.nwc@gmail.com)

**How to cite this article:**

Damai G.L., Cahyana, N.W., Aziz, A.M. (2022). *In silico* Test Proteolytic Potential of Papain and Zingibain Enzymes. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*, 8(1): 39-45.

<https://doi.org/10.19184/ams.v8i1.23324>

**Abstrak**

Fakoemulsifikasi adalah metode baku emas terapi katarak dengan angka komplikasi terendah dan angka visual outcome terbaik. Namun, fakoemulsifikasi membutuhkan biaya yang mahal sehingga sulit digunakan secara luas. Patogenesis katarak terkait dengan pembentukan protein Crystalline P23T  $\gamma$ D pada katarak kongenital dan protein  $\beta$ -amyloid (A $\beta$ ) pada katarak senilis. Enzim papain dan enzim zingibain menjadi alternatif terapi katarak dengan efek proteolitik yang berpotensi melisiskan protein tersebut. Injeksi proteolitik dengan 30-gauge needle menyebabkan luka insisi yang kecil dan bersifat aman. Enzim papain berasal dari tanaman *Carica Papaya* dan enzim zingibain berasal dari tanaman *Zingiber Officinale* yang banyak tumbuh di Indonesia sehingga menjadi sumber proteolitik yang murah. Tujuan penelitian ini untuk membandingkan probabilitas binding energy berdasarkan Model Interaksi Pengikatan (MIP) antara enzim papain dan zingibain terhadap protein Crystalline P23T  $\gamma$ D dan protein  $\beta$ -amyloid (A $\beta$ ) dengan molecular docking. Penelitian ini menggunakan situs <https://cluspro.bu.edu/login.php>. MIP dengan binding energy terendah memiliki ikatan paling stabil. Hasil docking menunjukkan probabilitas interaksi antara enzim papain dengan protein P23T crystalline  $\gamma$ D memiliki nilai binding energy terendah sebesar -730.4 kJ/mol pada MIP 1. Probabilitas Interaksi antara enzim papain dengan protein  $\beta$ -amyloid memiliki nilai binding energy terendah sebesar -697.2 kJ/mol pada MIP 1. Probabilitas interaksi antara enzim zingibain dengan protein P23T crystalline  $\gamma$ D memiliki nilai binding energy terendah sebesar -890.5 kJ/mol pada MIP 2. Probabilitas Interaksi antara enzim zingibain dengan protein  $\beta$ -amyloid memiliki nilai binding energy terendah sebesar -873.5 kJ/mol pada MIP 0. Diperoleh kesimpulan bahwa enzim zingibain memiliki probabilitas membentuk ikatan paling stabil terhadap protein P23T crystalline  $\gamma$ D dan protein  $\beta$ -amyloid.

**Kata Kunci:** *In silico*, papain, zingibain, katarak.

**Abstract**

Phacoemulsification is cataract therapy's gold standard with lowest complication rate and best visual outcome. However, phacoemulsification is expensive and difficult to use widely. Pathogenesis of cataract related to Crystalline P23T  $\gamma$ D protein in congenital cataracts and  $\beta$ -amyloid protein in senile cataract. Papain enzymes and zingibain enzymes are cataract's alternatives therapy with proteolytic effects that potentially lyse these proteins. Proteolytic injection with 30-gauge needle results in small, safe incision. Papain enzyme from *Carica Papaya* plant and zingibain enzyme from *Zingiber Officinale*



plant which grows plentifully in Indonesia that becomes cheap source of proteolytic. This study's purpose is to compare probability of binding energy based on Binding Interaction Model (BIM) between papain and zingibain enzymes against Crystalline P23T  $\gamma$ D protein and  $\beta$ -amyloid protein with molecular docking. This research uses <https://cluspro.bu.edu./login.php>. BIM with lowest binding energy has most stable bond. Docking results show interaction probability between papain enzyme and Crystalline P23T  $\gamma$ D protein has lowest binding energy of -730.4 kJ/mol at BIM 1. Probability of interaction between papain enzyme and  $\beta$ -amyloid protein has lowest binding energy of -697.2 kJ/mol at BIM 1. Probability of interaction between the enzyme zingibain and the crystalline P23T protein  $\gamma$ D has lowest binding energy of -890.5 kJ/mol at BIM 2. Probability of interaction between the enzyme zingibain and the  $\beta$ -amyloid protein has lowest binding energy of -873.5 kJ/mol at BIM 0. It was concluded that the zingibain enzyme has the most stable probability of forming a stable bond to Crystalline P23T  $\gamma$ D protein and  $\beta$ -amyloid protein.

**Keywords:** *In silico*, papain, zingibain, cataract

## Pendahuluan

Katarak kongenital adalah kekeruhan lensa mata yang ditemukan sejak lahir baik bersifat unilateral maupun bilateral (Tätaru et al., 2020). Angka kejadian bergantung pada perkembangan sosial ekonomi suatu daerah, pada negara industri terdapat 1 hingga 6 kasus per 10.000 kelahiran hidup, dan 5 hingga 15 kasus per 10.000 di wilayah termiskin dunia. Katarak senilis adalah kekeruhan pada lensa yang terdapat pada usia lanjut yaitu diatas 40 tahun. Katarak senilis adalah katarak yang paling sering (Nizami & Gulani, 2021).

Penyakit katarak kongenital terkait dengan pembentukan Mutan P23T protein *crystalline* gamma lensa. protein mutan ini memiliki berat molekul yang semakin meningkat dan cenderung beragregasi (Pande et al., 2005). Sedangkan pembentukan katarak senilis terkait dengan proses agregasi protein melalui jalur pembentukan struktur amyloid (Fukumoto et al., 2004). Radiasi UV dapat menginduksi struktur  $\beta$ -amyloid (A $\beta$ ) dan dapat membuat endapan yang mengandung amyloid fibril dan agregat amorf (Alperstein et al., 2019) Pembentukan amyloid fibril cenderung mengganggu homogenitas lensa. Berkurangnya  $\alpha$ -Crystalline seiring bertambahnya usia juga menyebabkan  $\beta\gamma$ -Crystalline yang rusak (mengalami *misfolding*) menjadi agregat yang menyebabkan kekeruhan mata (Boatz et al., 2017)

Saat ini, operasi pengangkatan lensa mata keruh dan penggantian dengan lensa mata intraokular sintesis merupakan satu-satunya pengobatan katarak yang tersedia (Sreelakshmi dan Abraham, 2016). Namun, operasi katarak yang ada membutuhkan luka insisi yang relatif besar dan tidak bebas dari kejadian komplikasi. Fakoemulsifikasi dianggap sebagai baku emas untuk tata laksana katarak (Haripriya et al., 2017). Fakoemulsifikasi hanya memerlukan insisi hingga 3 mm dan bekerja menggunakan gelombang ultrasonik (Jin et al., 2017; Sengupta et al., 2016) Hal ini menyebabkan fakoemulsifikasi memiliki angka kejadian komplikasi terendah dan angka *visual outcome* paling baik dibandingkan metode yang lain (Sen et al., 2019). Kelemahan dari fakoemulsifikasi adalah biaya yang mahal sehingga tidak dapat digunakan di layanan kesehatan secara luas (Filho et al., 2020). Oleh karena itu diperlukan upaya lain untuk mengobati penyakit katarak. Penggunaan enzim proteolitik seperti enzim papain dari papaya dan enzim zingibain dari jahe

dapat menjadi alternatif pengobatan katarak yang aman dan murah karena berasal dari sumber daya alam yang telah banyak tersedia. Penggunaan enzim proteolitik berpotensi melisiskan protein penyusun katarak. Pemilihan 30-gauge needle untuk menginjeksikan proteolitik dan pemasangan Intraocular lens (IOL) hanya membutuhkan insisi kecil sehingga dapat menurunkan angka kejadian komplikasi dan meningkatkan angka visual outcome (Kim & Kim, 2021).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui probabilitas *binding energy* dan model interaksi pengikatan antara enzim papain dan zingibain terhadap protein *Crystalline* P23T  $\gamma$ D dan protein  $\beta$ -amyloid (A $\beta$ ) sebagai protein pembentuk katarak kongenital dan senilis melalui uji *in silico molecular docking*

## Metode

Penelitian ini menggunakan metode *Blind Docking*. Proses *docking* ligan dilakukan ke seluruh permukaan protein tanpa mengetahui lebih dahulu tentang situs pengikatan dalam protein. Kode *Protein Data Bank* (PDB) struktur enzim papain (9PAP), enzim zingibain (1CQD), protein *Crystalline* P23T  $\gamma$ D (2KFB), dan protein  $\beta$ -amyloid (2BP4) diperoleh dengan mengakses situs <https://www.rcsb.org/>. Kode yang didapatkan kemudian digunakan untuk proses *molecular docking* di situs <http://cluspro.bu.edu/>. Kode PDB enzim papain dan zingibain kemudian dimasukkan pada kolom *receptor* sedangkan kode protein *Crystalline* P23T  $\gamma$ D (2KFB) dan protein  $\beta$ -amyloid digunakan untuk mengisi kolom *ligand*. Setelah proses *docking* dilakukan, didapatkan berbagai probabilitas Model Interaksi Pengikatan (MAP) dan *binding energy* tiap interaksi antara reseptor dan ligan.

Analisis data hasil *docking* dari aplikasi Cluspro berdasarkan nilai *binding energy*. Probabilitas model interaksi pengikatan dengan nilai *binding energy* terendah menunjukkan interaksi yang bersifat stabil sehingga berpotensi untuk digunakan sebagai proteolitik. Oleh karena itu, probabilitas model interaksi yang memiliki *binding energy* paling rendah adalah yang akan digunakan.

## Hasil

Nilai *binding energy* terendah dan model interaksi pengikatan setiap enzim terhadap target *docking* ditampilkan pada tabel 1. Hasil *docking* menunjukkan probabilitas interaksi antara enzim papain dengan protein P23T *crystalline*  $\gamma$ D memiliki nilai *binding energy* terendah sebesar -730.4 kJ/mol pada MIP 1 (Gambar 1). Probabilitas interaksi antara enzim papain dengan protein *B-amyloid* memiliki nilai *binding energy* terendah sebesar -697.2 kJ/mol pada MIP 1 (Gambar 2). Probabilitas interaksi antara enzim zingibain dengan protein P23T *crystalline*  $\gamma$ D memiliki nilai *binding energy* terendah sebesar -890.5 kJ/mol pada MIP 2 (Gambar 3). Probabilitas interaksi antara enzim zingibain dengan protein *B-amyloid* memiliki nilai *binding energy* terendah sebesar -873.5 kJ/mol pada MIP 0 (Gambar 4.)

## Pembahasan

Penelitian pada tingkat genetik menunjukkan setidaknya 15 mutasi berbeda pada gen *crystalline* terlibat dalam pembentukan katarak (Moore, 2004). Namun masih sedikit penelitian penapisan sistematis dari semua gen *crystalline* pada populasi pasien yang besar. Sebuah penelitian melaporkan telah menggunakan analisis keterkaitan dan penapisan gen kandidat untuk menyelidiki patologi molekuler dari katarak yang diturunkan pada 38 keluarga di Australia Selatan. Hasil penelitian menunjukkan hanya dua mutasi, yaitu mutasi *missense* (P23T) di CRYGD dan mutasi situs CRYBA1 / A3 yang teridentifikasi dalam 38 silsilah keluarga (Moore, 2004). Mutan P23T protein *crystalline* gamma lensa berkaitan dengan katarak kongenital. Protein mutan ini memiliki berat molekul yang semakin meningkat dan cenderung beragregasi (Pande et al., 2005).

Sedangkan pembentukan katarak senilis terkait dengan proses agregasi protein melalui jalur pembentukan struktur amyloid (Fukumoto et al., 2004). Radiasi UV dapat menginduksi struktur  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ ) dan dapat membuat endapan yang mengandung amyloid fibril dan agregat amorf (Alperstein et al., 2019). Pembentukan amyloid fibril cenderung mengganggu homogenitas lensa. Berkurangnya  $\alpha$ -Crystalline seiring bertambahnya usia juga menyebabkan  $\beta\gamma$ -Crystalline yang rusak (mengalami *misfolding*) menjadi agregat yang menyebabkan kekeruhan mata (Boatz et al., 2017).

Enzim protease yang berasal dari tanaman pepaya (enzim papain) maupun jahe (enzim zingibain) memiliki efek proteolitik yang memiliki probabilitas melisiskan protein *Crystalline* P23T  $\gamma$ D dan protein  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ ) sehingga dapat menjadi alternatif penanganan dari katarak. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa penggunaan protease dari tanaman seperti enzim papain dapat menurunkan terjadinya opasitas vitreous mata (Takeuchi et al., 2020). Namun, belum ada penelitian tentang probabilitas enzim papain dan zingibain terkait efek proteolitik pada protein *Crystalline* P23T  $\gamma$ D dan protein  $\beta$ -amyloid.

Pepaya (*Carica papaya*) merupakan salah satu buah yang telah banyak tumbuh dan dikenal luas di Indonesia. Pepaya banyak dimanfaatkan sebagai pelunak daging (Anggraini, 2020). Enzim papain adalah enzim protease yang diisolasi dari lateks pepaya. Karena aktivitas proteolitik papain yang kuat, papain telah dimanfaatkan tidak hanya dalam industri makanan, tetapi juga dalam bidang lain, seperti biomedis, industri gigi atau tekstil

(Shouket et al., 2020). Karena jumlahnya yang melimpah *Carica papaya* dapat dijadikan sebagai sumber enzim papain yang melimpah dan murah.

Jahe (*Zingiber officinale*) berasal dari asia Pasifik yang tersebar dari India sampai Cina. Jahe telah banyak tumbuh dan tersebar luas di Indonesia (Aidin et al., 2016). Sumatra Utara, Bengkulu, Jawa Barat, Jawa Tengah dan Jawa Timur merupakan pusat jahe di Indonesia (Pairul et al., 2017). Studi sebelumnya menunjukkan bahwa protease jahe atau enzim zingibain adalah salah satu protease utama yang digunakan untuk melunakkan daging (Gagaoua et al., 2021). Karena jumlahnya yang melimpah *zingiber officinale* dapat dijadikan sebagai sumber enzim zingibain yang melimpah dan murah.

Diperlukan penelitian untuk menilai potensi suatu bahan aktif dalam menimbulkan efek obat yang diinginkan. Salah satu metode penelitian yang murah dan cepat untuk membuktikan hal tersebut adalah dengan metode *in silico*. *In silico* dapat memprediksi efek biologis dari suatu bahan aktif melalui teknologi komputerisasi dengan tujuan untuk menemukan obat baru *Molecular docking* adalah salah satu metode *in silico* yang dapat menggunakan komputasi yang memprediksi pengikatan molekul ligan ke reseptor tertentu (Naqvi, et al., 2018).

Enzim adalah jenis dari protein yang memiliki fungsi katalis reaksi kimia. Enzim memiliki spesifisitas molekul yang menjadi substratnya untuk dikatalis. Pengujian enzim selektif dapat dilakukan dengan motif detection dari enzyme (Rawlings et al., 2002). Enzim papain memiliki spesifisitas yang luas, lebih luas dibanding enzim protease hewani (Tapal & Tiku, 2019). Dalam penelitian ini, dilakukan peninjauan probabilitas kestabilan ikatan dan model interaksi antara enzim papain dan zingibain terhadap protein P23T *crystalline*  $\gamma$ D dan protein  $\beta$ -amyloid sebagai protein pembentuk katarak.

Sifat proteolitik enzim papain dan enzim zingibain terhadap protein P23T *crystalline*  $\gamma$ D memiliki probabilitas mengurangi jumlah protein dengan tingkat kelarutan yang rendah, berat molekul yang tinggi, dan rentan terjadi agregasi. Oleh karena itu enzim papain dan zingibain berpotensi untuk digunakan sebagai terapi penyakit katarak kongenital. Selain itu, sifat proteolitik enzim papain dan enzim zingibain terhadap protein  $\beta$ -amyloid berpotensi menurunkan tingkat stres oksidatif dan mencegah terjadinya kerusakan protein *crystalline* penyusun struktur lensa mata. Oleh karena itu, enzim papain dan zingibain berpotensi menjadi terapi penyakit katarak senilis. Potensi enzim papain dan zingibain dapat diketahui melalui uji *in silico* dengan *molecular docking*.

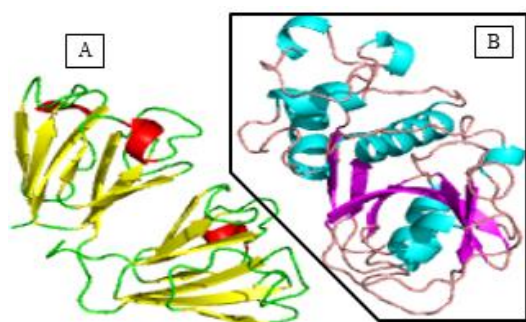
Analisis *docking* dilakukan untuk mengetahui probabilitas interaksi paling stabil antara protein ligan dan protein reseptor yang diproses melalui *docking*. Probabilitas interaksi dengan *binding energy* rendah memiliki kemungkinan untuk mudah berikatan. Hasil analisis *docking* disajikan dalam berbagai probabilitas model interaksi. probabilitas Model interaksi dengan *binding energy* terendah yang akan digunakan.

*Binding energy* adalah Energi yang diperlukan untuk interaksi antara reseptor dengan ligan (Yunta, 2016). Energi negatif menunjukkan selama proses pembentukan ikatan tidak diperlukan energi dari lingkungan melainkan ikatanlah yang melepaskan energi ke lingkungan. Oleh karena itu, semakin kecil atau negatif *binding energy* maka afinitas ligan dan protein

semakin baik atau ikatan yang dibentuk semakin stabil/kuat (Saâd, 2016).

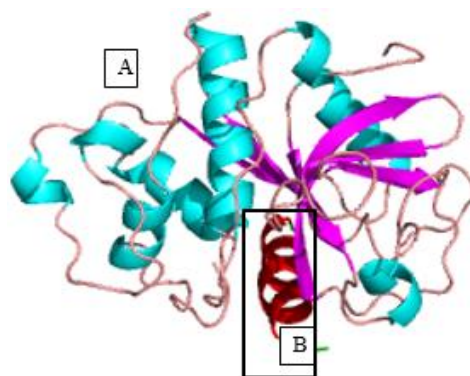
Tabel 4.1. Perbandingan nilai *binding energy* setiap enzim terhadap target *docking*

Target <i>Docking</i>	Enzim Papain		Enzim Zingibain	
	Model Interaksi Pengikatan	Nilai <i>Binding energy</i> (kJ/mol)	Model Interaksi Pengikatan	Nilai <i>Binding energy</i> (kJ/mol)
P23T <i>crystalline</i> $\gamma$ D	1	-730.4	2	-890.5
<i>B-amyloid</i>	1	-697.2	0	-873.5



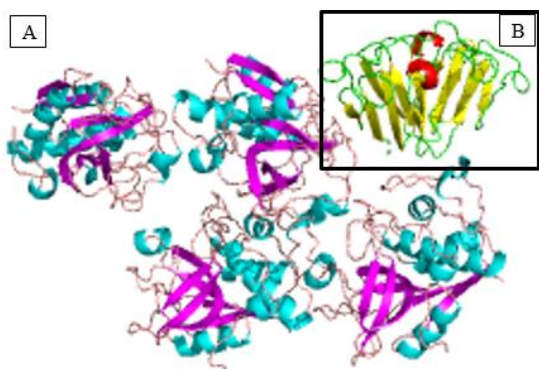
(A) protein P23T *crystalline*  $\gamma$ D; (B) enzim papain

**Gambar 1.** MIP 1 yang menjelaskan pengikatan enzim papain terhadap protein P23T *crystalline*  $\gamma$ D



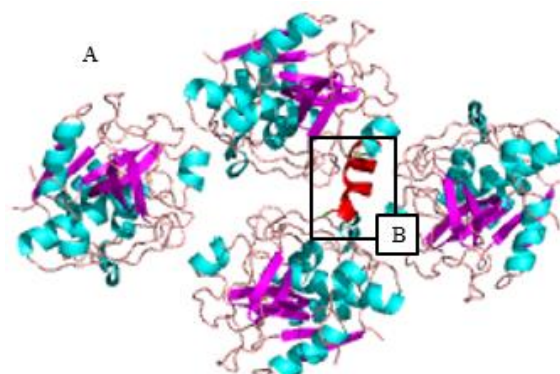
(A) enzim papain ; (B) protein *B-amyloid*

**Gambar 2.** MIP 1 yang menjelaskan pengikatan enzim papain terhadap protein *B-amyloid*



(A) enzim zingibain; (B) protein P23T *crystalline*  $\gamma$ D

**Gambar 3.** MIP 2 yang menjelaskan pengikatan enzim zingibain terhadap protein P23T *crystalline*



(A) enzim zingibain; (B) protein *B-amyloid*

**Gambar 4.** MIP 2 yang menjelaskan pengikatan enzim zingibain terhadap protein P23T *crystalline*  $\gamma$ D

**Interaksi Enzim Papain Terhadap Protein P23T *crystalline*  $\gamma$ D**

Hasil *docking* melalui aplikasi Cluspro antara enzim papain dengan Protein P23T *crystalline*  $\gamma$ D menunjukkan 30 probabilitas model interaksi pengikatan dengan nilai *binding energy* yang beragam. Probabilitas model interaksi pengikatan 1 (gambar 4.1) memiliki *binding energy* atau energi paling rendah yaitu sebesar -730.4 kJ/mol dibandingkan dengan model interaksi lainnya. Hal ini menunjukkan probabilitas model interaksi 1 memiliki

kekuatan ikatan paling stabil dan paling potensial untuk berinteraksi di kondisi nyata.

**Interaksi Enzim Papain Terhadap Protein *B-amyloid***

Hasil *docking* melalui aplikasi Cluspro antara enzim papain dengan Protein *B-amyloid* menunjukkan 18 probabilitas model interaksi pengikatan dengan nilai *binding energy* yang beragam. Probabilitas model interaksi pengikatan 1 (gambar 4.2) memiliki *binding energy* atau energi paling rendah yaitu sebesar -697.2

kJ/mol dibandingkan dengan model interaksi lainnya. Hal ini menunjukkan probabilitas model interaksi 1 memiliki kekuatan ikatan paling stabil dan paling potensial untuk berinteraksi di kondisi nyata.

#### **Interaksi Enzim zingibain Terhadap Protein P23T crystalline $\gamma$ D**

Hasil *docking* melalui aplikasi Cluspro antara enzim zingibain dengan Protein P23T *crystalline*  $\gamma$ D menunjukkan 30 probabilitas model interaksi pengikatan dengan nilai *binding energy* yang beragam. Probabilitas model interaksi pengikatan 2 (gambar 4.3) memiliki *binding energy* atau energi paling rendah yaitu sebesar -890.5 kJ/mol dibandingkan dengan probabilitas model interaksi lainnya. Hal ini menunjukkan probabilitas model interaksi pengikatan 2 memiliki kekuatan ikatan paling stabil dan paling potensial untuk berinteraksi di kondisi nyata.

#### **Interaksi Enzim zingibain Terhadap Protein $\beta$ -amyloid**

Hasil *docking* melalui aplikasi Cluspro antara enzim zingibain dengan Protein *B-amyloid* menunjukkan 11 probabilitas model interaksi pengikatan dengan nilai *binding energy* yang beragam. Probabilitas model interaksi pengikatan 0 (gambar 4.4) memiliki *binding energy* atau energi paling rendah yaitu sebesar -873.5 kJ/mol dan menunjukkan ikatan paling stabil dibandingkan dengan probabilitas model interaksi lainnya. Hal ini menunjukkan probabilitas model interaksi pengikatan 0 memiliki kekuatan ikatan paling stabil dan paling potensial untuk berinteraksi di kondisi nyata.

#### **Perbandingan Interaksi Enzim Papain dan Enzim zingibain Terhadap Target Docking**

Berdasarkan hasil yang telah disebutkan dalam tabel 4.5, dapat diketahui bahwa enzim zingibain memiliki probabilitas nilai *binding energy* yang lebih rendah atau ikatan yang lebih stabil ketika diinteraksikan dengan protein P23T *crystalline*  $\gamma$ D dan protein  *$\beta$ -amyloid* dibandingkan dengan enzim papain. Oleh karena itu, enzim zingibain menjadi pilihan yang lebih potensial untuk dilanjutkan pada uji laboratorium untuk mengukur reaksinya terhadap protein P23T *crystalline*  $\gamma$ D dan protein  *$\beta$ -amyloid*.

#### **Perbandingan Hasil Nilai Binding energy Enzim Papain dengan Penelitian Sebelumnya**

Penelitian sebelumnya yang menguji enzim papain dengan target *docking* lain mempunyai nilai *binding energy* yang lebih stabil. Penelitian membuktikan bahwa uji *in silico* enzim papain terhadap  $\alpha$ -amilase menunjukkan nilai *binding energy* sebesar -799,4 kJ/mol, sedangkan interaksi antara Papain terhadap  $\alpha$ -glukosidase menunjukkan nilai *binding energy* sebesar -934,7 kJ/mol (Laily & Khoiri, 2016). Penelitian ini bertujuan untuk menguji potensi enzim papain sebagai antidiabetes. Hasil penelitian menunjukkan penghambatan  $\alpha$ -glukosidase akan menunda pencernaan dan penyerapan karbohidrat sehingga menekan hiperglikemia setelah makan (postprandial). Inhibitor  $\alpha$ -glukosidase juga dapat menghambat aktivitas enzim  $\alpha$ -amilase dalam menghidrolisis polisakarida dalam lumen usus. Aktivitas enzim  $\alpha$ -glukosidase seperti maltase dan sukrase dalam menghidrolisis oligosakarida menjadi glukosa, fruktosa dan monosakarida lain pada dinding usus halus dapat dihambat oleh senyawa obat inhibitor  $\alpha$ -glukosidase. Senyawa obat ini hanya berpengaruh terhadap penurunan kadar gula darah pada waktu makan dan tidak memengaruhi kadar gula darah setelahnya.

Perbedaan nilai *binding energy* ini dapat disebabkan oleh perbedaan struktur molekul antara protein P23T *crystalline*  $\gamma$ D dan protein  *$\beta$ -amyloid* dengan protein  $\alpha$ -glukosidase dan protein  $\alpha$ -amilase. Perbedaan struktur molekul akan menentukan jumlah ikatan hidrogen, interaksi elektrostatik, gaya hidrofobik dan Van der Waals yang terbentuk sehingga berpengaruh pada nilai *binding energy* (Zhang et al., 2017).

#### **Enzim-enzim Lain yang Berpotensi sebagai Proteolitik terhadap Protein P23T crystalline $\gamma$ D dan Protein $\beta$ -amyloid**

Sebenarnya terdapat berbagai macam proteolitik lain yang bersumber dari tanaman dan berpotensi sebagai terapi katarak senilis maupun kongenital. Bromelain dan ficin adalah enzim proteolitik yang bersumber dari tanaman dan mungkin memiliki potensi proteolitik yang lebih tinggi dibanding enzim papain dan zingibain.

Bromelain adalah kompleks enzim proteolitik yang berasal dari nanas (*Ananas cosmosus*) dan memiliki sifat terapeutik yang prominen. Bromelain telah digunakan selama bertahun-tahun dalam pengobatan tradisional untuk berbagai masalah kesehatan. Potensi nilai terapeutik bromelain adalah karena sifat biokimia dan farmakologisnya, dan bahan utama dalam bromelain mentah adalah enzim proteolitik (Rathnavelu et al., 2016).

Ficin adalah ekstrak enzim yang tersusun oleh beberapa protease yang berasal dari lateks buah ara (*Ficus carica*). Ficin telah lama digunakan untuk melunakkan daging karena sifat proteolitiknya (Morellon-Sterling et al., 2020).

Enzim proteolitik bromelain dan ficin tersebut dapat menjadi refrensi penelitian selanjutnya sehingga dapat dilakukan perbandingan kemampuan proteolitik dengan enzim papain dan zingibain sebagai terapi katarak kongenital dan senilis.

#### **Kesimpulan**

Diperoleh kesimpulan bahwa Enzim zingibain yang berasal dari tanaman *Zingiber officinale* memiliki probabilitas membentuk ikatan yang lebih stabil terhadap protein P23T *crystalline*  $\gamma$ D dan protein  *$\beta$ -amyloid* dibandingkan dengan enzim papain yang berasal dari tanaman *Carica papaya*. Oleh karena itu, enzim zingibain potensial untuk dikembangkan sebagai proteolitik yang berguna sebagai terapi berbagai gangguan lensa mata seperti katarak senilis dan kongenital.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut baik secara *in vivo* maupun *in vitro* untuk memastikan kemampuan proteolitik enzim zingibain terhadap protein P23T *crystalline*  $\gamma$ D dan protein  *$\beta$ -amyloid*. Selain itu, perlu dilakukan penelitian dengan menggunakan enzim proteolitik yang berasal dari tanaman lain untuk mengetahui perbandingan potensi proteolitik tiap enzimnya.

#### **References**

- Aidin, A., Sahiri, N., & Madauna, I. (2016). PENGARUH JENIS RIMPANG DAN KOMPOSISI MEDIA TANAM TERHADAP PERTUMBUHAN BIBIT JAHE MERAH (*Zingiber officinale* Rosc.) The Effect of Rhizome Types and The Composition of Planting Media on The Growth of Red Ginger (*Zingiber*

- Officinale Rosc.*) 4(4), 394–402.
- Alperstein, A. M., Ostrander, J. S., Zhang, T. O., & Zanni, M. T. (2019). Amyloid found in human cataracts with two-dimensional infrared spectroscopy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(14), 6602–6607. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1821534116>
- Anggraini, D. (2020). Efektifitas Krim Papain Kasar Getah Buah Pepaya (*Carica Papaya.L*) yang Diolah Dengan Metode Freeze Drying Terhadap Penyembuhan Penebalan Kulit (Callus). *Pharmauho: Jurnal Farmasi, Sains, dan Kesehatan*, 6(1), 1. <https://doi.org/10.33772/PHARMAUHO.V6I1.10407>
- Boatz, J. C., Whitley, M. J., Li, M., Gronenborn, A. M., & Van Der Wel, P. C. A. (2017). Cataract-associated P23T γD-crystallin retains a native-like fold in amorphous-looking aggregates formed at physiological pH. *Nature Communications* 2017 8:1, 8(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/ncomms15137>
- Filho, R. S., Moreto, R., Nakaghi, R. O., Haddad, W., Coelho, R. P., & Messias, A. (2020). Costs and outcomes of phacoemulsification for cataracts performed by residents. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*, 83(3), 209–214. <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20200059>
- Fukumoto, H., Rosene, D. L., Moss, M. B., Raju, S., Hyman, B. T., & Irizarry, M. C. (2004). Beta-secretase activity increases with aging in human, monkey, and mouse brain. *The American journal of pathology*, 164(2), 719–725. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63159-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63159-8)
- Gagaoua, M., Dib, A. L., Lakhdara, N., Lamri, M., Botineştean, C., & Lorenzo, J. M. (2021). Artificial meat tenderization using plant cysteine proteases. *Current Opinion in Food Science*, 38, 177–188. <https://doi.org/10.1016/J.COFS.2020.12.002>
- Haripriya, A., Sonawane, H., & Thulasiraj, R. D. (2017). Changing techniques in cataract surgery: how have patients benefited? *Community Eye Health*, 30(100), 80. Diambil dari /pmc/articles/PMC5820631/
- Jin, C., Chen, X., Law, A., Kang, Y., Wang, X., Xu, W., & Yao, K. (2017). Different-sized incisions for phacoemulsification in age-related cataract. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(9). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010510.PUB2>
- Kim, S., & Kim, J. T. (2021). The simply modified intrascleral fixation using round flange (SMURF) technique for intrascleral intraocular lens fixation. *Scientific Reports*, 11(1), 3904. <https://doi.org/10.1038/S41598-021-81924-Y>
- Laily, A. N., & Khoiri, A. N. (2016). IDENTIFIKASI SENYAWA ANTIDIABETES SECARA in Silico PADA *Carica pubescens* Lenne & K. Koch. *El-Hayah : Jurnal Biologi*, 5(4), 135–142. <https://doi.org/10.18860/ELHA.V5I4.3469>
- Moore, A. T. (2004). Understanding the molecular genetics of congenital cataract may have wider implications for age related cataract. *British Journal of Ophthalmology*, 88(1), 2–3. <https://doi.org/10.1136/BJO.88.1.2>
- Morellon-Sterling, R., El-Siar, H., Tavano, O. L., Berenguer-Murcia, Á., & Fernández-Lafuente, R. (2020). Ficin: A protease extract with relevance in biotechnology and biocatalysis. *International journal of biological macromolecules*, 162, 394–404. <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2020.06.144>
- Naqvi, A. A. T., Mohammad, T., Hasan, G. M., & Hassan, M. I. (2018). Advancements in Docking and Molecular Dynamics Simulations Towards Ligand-receptor Interactions and Structure-function Relationships. *Current topics in medicinal chemistry*, 18(20), 1755–1768. <https://doi.org/10.2174/1568026618666181025114157>
- Nizami, A. A., & Gulani, A. C. (2021). Cataract. *StatPearls*. Diambil dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539699/>
- Pairul, P. P. B., Susianti, & Nasution, S. H. (2017). Jahe ( *Zingiber Officinale* ) Sebagai Anti Ulserogenik. *Medula*, 7(5), 42–46.
- Pande, A., Annunziata, O., Asherie, N., Ogun, O., Benedek, G. B., & Pande, J. (2005). Decrease in protein solubility and cataract formation caused by the Pro23 to Thr mutation in human gamma D-crystallin. *Biochemistry*, 44(7), 2491–2500. <https://doi.org/10.1021/BI0479611>
- Rathnavelu, V., Alitheen, N. B., Sohila, S., Kanagesan, S., & Ramesh, R. (2016). Potential role of bromelain in clinical and therapeutic applications. *Biomedical Reports*, 5(3), 283. <https://doi.org/10.3892/BR.2016.720>
- Rawlings, N. D., O'Brien, E., & Barrett, A. J. (2002). MEROPS: the protease database. *Nucleic acids research*, 30(1), 343–346. <https://doi.org/10.1093/NAR/30.1.343>
- Saâd, B. (2016). Why Is The Nuclear Binding Energy Negative? Aston's whole number rule, mass-defect and binding energy. *Journal of Multidisciplinary Engineering Science and Technology*, 3(6), 2458–9403. Diambil dari [www.jmest.org](http://www.jmest.org)
- Sen, S., Patil, M., Saxena, R., Kumar, A., Amar, S., Das, D., ... Saini, P. (2019). Perceived difficulties and complications in learners of phacoemulsification: A principal component analysis model. *Indian journal of ophthalmology*, 67(2), 213–216. [https://doi.org/10.4103/IJO.IJO\\_1133\\_18](https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_1133_18)
- Sengupta, S., Venkatesh, R., Krishnamurthy, P., Nath, M., Mashruwala, A., Ramulu, P. Y., ... Lee, P. (2016). Intraocular Pressure Reduction after Phacoemulsification versus Manual Small-Incision Cataract Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Ophthalmology*, 123(8), 1695–1703. <https://doi.org/10.1016/J.OPHTHA.2016.04.014>
- Shouket, H. A., Ameen, I., Tursunov, O., Kholikova, K., Pirimov, O., Kurbonov, N., ... Mukimov, B. (2020). Study on industrial applications of papain: A succinct review. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 614(1), 012171. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/614/1/012171>
- Takeuchi, M., Shieh, P. C., & Horng, C. T. (2020). Treatment of Symptomatic Vitreous Opacities with Pharmacologic Vitreolysis Using a Mixture of Bromelain, Papain and Ficin Supplement. *Applied Sciences* 2020, Vol. 10, Page 5901, 10(17), 5901. <https://doi.org/10.3390/APP10175901>
- Tapal, A., & Tiku, P. K. (2019). Nutritional and Nutraceutical Improvement by Enzymatic Modification of Food Proteins. *Enzymes in Food Biotechnology: Production, Applications,*

- and Future Prospects, 471–481. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813280-7.00027-X>
- Tătaru, C. I., Tătaru, C. P., Costache, A., Boruga, O., Zemba, M., Ciuluvică, R. C., & Sima, G. (2020). Congenital cataract – clinical and morphological aspects. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 61(1), 105. <https://doi.org/10.47162/RJME.61.1.11>
- Yunta, M. (2016). Docking and Ligand Binding Affinity: Uses and Pitfalls. *American Journal of Modeling and Optimization*, 4, 74–114. <https://doi.org/10.12691/AJMO-4-3-2>
- Zhang, B. W., Li, X., Sun, W. L., Xing, Y., Xiu, Z. L., Zhuang, C. L., & Dong, Y. S. (2017). Dietary Flavonoids and Acarbose Synergistically Inhibit  $\alpha$ -Glucosidase and Lower Postprandial Blood Glucose. *Journal of agricultural and food chemistry*, 65(38), 8319–8330. <https://doi.org/10.1021/ACS.JAFC.7B02531>