# KONSTRUKSI MODEL MATEMATIKA SINTESIS PROTEIN MENGGUNAKAN HUKUM AKSI DAN KESEIMBANGAN MASSA



JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
2020

# KONSTRUKSI MODEL MATEMATIKA SINTESIS PROTEIN MENGGUNAKAN HUKUM AKSI DAN KESEIMBANGAN MASSA

# **SKRIPSI**

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

> Oleh JINGGA SUKMA TITANICA NIM. 16610116

JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
2020

# KONSTRUKSI MODEL MATEMATIKA SINTESIS PROTEIN MENGGUNAKAN HUKUM AKSI DAN KESEIMBANGAN MASSA

# **SKRIPSI**

Oleh Jingga Sukma Titanica NIM. 16610116

Telah Diperiksa dan Disetujui Untuk di Uji Tanggal 28 Oktober 2020

Pembimbing I

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

Juhari, M.Si NIDT. 1984020920160801105**5** 

Mengetahui, Ketua Jurusan Matematika

Dr. Usman Pagalay, M.Si NIP. 19650414 200312 1 001

# KONSTRUKSI MODEL MATEMATIKA SINTESIS PROTEIN MENGGUNAKAN HUKUM AKSI MASSA DAN KESEIMBANGAN MASSA

# **SKRIPSI**

# Oleh

# Jingga Sukma Titanica

## 16610116

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi dan Dinyatakan Diterima sebagai salah satu Persyaratan untuk Memperoleh Gelar Sarjana Matematika (S.Mat)

Tanggal 28 Oktober 2020

Penguji Utama : Dr. Usman Pagalay, M.Si

Ketua Penguji : Dr. Heni Widayani, M.Si

Sekertaris Penguji : Ari Kusumastuti, M.Si, M.Pd

Anggota Penguji : Juhari, M.Si

Mengetahui,

Ketua Jurusan Matematika

Dr. Usman Pagalay, M.Si

NIP. 19650414 200312 1 001

## PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Jingga Sukma Titanica

NIM : 16610116

Jurusan : Matematika

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Skripsi : Konstruksi Model Matematika Sintesis Protein Menggunakan

Hukum Aksi dan Keseimbangan Massa

menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar rujukan.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 28 Oktober 2020 Yang membuat pernyataan,

900E0AHF63269128

Jingga Sukma Titanica NIM. 16610116

# **MOTO**

"Karunia Allah yang paling lengkap adalah kehidupan yang didasarkan pada ilmu pengetahuan"



# **PERSEMBAHAN**

Alhamdulillahi Robbil'alamin, dengan mengucap syukur kepada Allah Swt, Penulis mempersembahkan skripsi ini untuk kedua orang tua saya yang sangat saya cintai, Bapak Joko Guntoro dan Ibu Suharnik yang senantiasa dengan ikhlas mendoakan, memberikan nasihat, semangat dan kasih sayang yang tak ternilai. Serta saudara-saudara tersayang Johany Putria Perdana dan Moh Ridak yang selalu memberikan motivasi kepada penulis. Serta Ibu Ari Kusumastuti, yang selalu memberikan motivasi, arahan dan dukungan kepada penulis.

### **KATA PENGANTAR**

Assalamu'alaikum Wr.Wb.

Segala puji bagi Allah Swt yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini sebagai syarat untuk memperoleh gelar sarjana di Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang

Dalam proses penyusunan skripsi ini, penulis banyak mendapat arahan dan bimbingan dari berbagai pihak. Maka dari itu ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan terutama kepada:

- Prof. Dr. Abd. Haris, M.Ag, selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
- 2. Dr. Sri Harini, M.Si, selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
- 3. Dr. Usman Pagalay, M.Si, selaku Ketua Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
- 4. Ari Kusumastuti, M.Si, selaku dosen pembimbing skripsi I, yang telah menyisihkan waktu untuk memberikan arahan dan berbagi ilmunya kepada penulis.
- 5. Juhari, M.Si, selaku dosen pembimbing II, yang telah banyak memberikan arahan, nasihat selama penulisan skripsi ini.
- 6. Bapak ibu tercinta yang selalu memberikan do'a, semangat, serta motivasi kepada penulis sampai saat ini.

- 7. Seluruh teman-teman Jurusan Matematika angkatan 2016 atas kekeluargaan yang telah diberikan.
- 8. Semua pihak yang telah mendukung selama ini, baik moril maupun materil. Akhirnya penulis hanya dapat berharap, di balik skripsi ini dapat ditemukan sesuatu yang dapat memberikan manfaat dan wawasan yang lebih luas atau bahkan hikmah bagi penulis, pembaca, dan bagi seluruh mahasiswa.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Malang, 28 November 2020

Penulis

# **DAFTAR ISI**

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGAJUAN	
HALAMAN PERSETUJUAN	
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	
HALAMAN MOTO	
HALAMAN PERSEMBAHAN	
KATA PENGANTAR	ix
DAFTAR ISI	X
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
ABSTRAK	XV
ABSTRACT	xvi
مستخلص	
	xvii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Batasan Masalah	4
1.5 Manfaat Penelitian	6
1.6 Metode Penelitian	6 8
1.7 Sistematika Penulisan	0

# BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kaidah Pemodelan
2.2 Persamaan Diferensial Biasa Bergantung Waktu
2.3 Sinyal Insulin
2.3.1 Insulin Reseptor
2.3.2 Insulin Reseptor Substrat-1
2.3.3 Protein Kinase B
2.3.4 Mammalian Target Of Rhapamycin Complex 1
2.3.5 S6 Kinase 1
2.4 Sintesis Protein
2.5 Hukum Keseimbangan Massa
2.6 Hukum Aksi Massa
2.7 Persamaan Michaels-Menten
2.8 Inhibitor
2.9 Kajian Agama
BAB III PEMBAHASAN
3.1 Analisis skema untuk mekanisme sintesis protein yang
melibatkan mTORC1 pada pathway signaling mTOR
3.1.1 Identifikasi Jenis Interaksi antar Substrat
3.1.2 Menyusun Reaksi dan Identifikasi dari Substrat
3.2 Formulasi Model Matematika untuk Mekanisme Sintesis
Protein yang Melibatkan Interaksi beberapa Gen
3.2.1 Identifikasi Variabel
3.2.2 Formulasi dalam bentuk persamaan matematika
3.2.3 Menghitung Fungsi [ $C_i$ ] Yang Terlibat dalam 51 Model Matematika
3.2.4 Substitusi [ $C_i$ ] ke Model
BAB IV PENUTUP
4.1 Kesimpulan
4.1 Kesimpulan 69 4.2 Saran 70

# DAFTAR PUSTAKA RIWAYAT HIDUP

# **DAFTAR TABEL**

Tabel 3.1 Hasi	l analisis <i>String</i>	untuk Sintesis I	Protein	



# **DAFTAR GAMBAR**

Gambar 1.1 Pathway Signaling mTOR	5				
Gambar 2.1 Grafik Pertumbuhan Gen IRS-1	17				
Gambar 2.2 Grafik Pertumbuhan Substrat PKB	20				
Gambar 2.3 Grafik Pertumbuhan Substrat mTORC1					
Gambar 2.4 Deskripsi skematis dari reaksi enzimatik					
Gambar 2.5 Kinetika glikogen fosforilase persamaan Michaelis-Menten					
Gambar 2.6 Jalur Metabolisme generic					
Gambar 2.7 Deskripsi skematis dari reaksi enzmatik dengan penghambatan	35				
Gambar 3.1 Diagram Alur Mekanisme Sintesis Protein	39				
Gambar 3.2 Skema reaksi kinetik Insulin dengan Insulin Reseptor					
Gambar 3.3 Skema reaksi kinetik Insulin Reseptor dengan Insulin	42				
Reseptor Substrate-1					
Gambar 3.4 Persamaan reaksi kinetik Insulin Reseptor Substrate 1	43				
dengan P13K					
Gambar 3.5 Persamaan reaksi kinetik PI3K dengan PDK1	43				
Gambar 3.6 Persamaan reaksi kinetiik PDK1 dengan Akt	43				
Gambar 3.7 Persamaan reaksi kinetik Akt dengan mTORC1	44				
Gambar 3.8 Persamaan reaksi kinetik PRAS40 dengan mTOR	44				
Gambar 3.9 Persamaan reaksi kinetik Raptor dengan mTOR	45				
Gambar 3.10 Skema reaksi kinetic Deptor dengan mTOR	45				
Gambar 3.11 Skema reaksi kinetic antara mLST8 dan mTOR	45				
Gambar 3.12 Skema reaksi kinetik Raptor dengan mTOR	46				
Gambar 3.13 Skema raksi kinetik S6K1 dengan amTORC1	46				
Gambar 3.14 Skema reaksi kinetik untuk mekanisme sintesis protein	47				
dari Ins yang melibatkan mTORC1					

### **DAFTAR SINGKATAN**

Singkatan-singkatan yang digunakan dalam skripsi ini mempunyai makna sebagai berikut:

IR : Insulin Reseptor

IRS-1 : Insulin Reseptor Substrat-1

PKB : Protein Kinase B

mTORC1 : mammalian Target of Rhapamycin Complex 1

S6K1 : Ribosomal Protein S6 Kinase Beta 1

PDK1 : Phospoinositide-dependent Kinase-1

PDK2 : Phospoinositide-dependent Kinase-2

mTORC2 : mammalian Target of Rhapamycin Complex 2

DNA : Deokyribonucleic Acids

RNA : Ribonucleic Acids

mRNA : messenger-RNA

PH : Patologi Homolog

PTB : *P-Tyrosin Binding* 

SH2 : Src Homologi 2

PI3K : Phosphatidylinositol-3 Kinase

PIP3 : *Phosphatidylinositol*, *ptdlns* (3,4,5)*P*3

PIP2 : *Phosphatidylinositol* (3,4)-bisphosphate, ptdlns (3,4) P2

PRAS40 : Proline-rich Akt Substrat of 40 kDa

FKBP12 : Peptidyl-prolil cis-trans isomerase FKBP12

DEPTOR : DEP Demain containing mTOR

RAPTOR : Regulatory-Associated Protein of mTOR

mTOR : mammalian Target of Rhapamycin

4EBP1 : Eukariotik 1E-Binding Protein

Grb10 : Growth factor Receptor-Bound protein 10

p70S6K1 : Phosporylation and degradation of S6

## **ABSTRAK**

Titanica, Jingga Sukma, 2020. **Konstruksi Model Matematika Sintesis Protein yang Menggunakan Hukum Aksi Massa dan Keseimbangan Massa.** Skripsi Jurusan Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang, Pembimbing: (1) Ari Kusumastuti M,Pd, M.Si, (2) Juhari, M.Si.

# Kata kunci: Sintesis Protein, mTORC1, Hukum Aksi Massa, Model matematika

Penelitian ini membahas konstruksi model matematika untuk mekanisme sintesis protein yang melibatkan gen regulator utama mTORC1 yang dijelaskan pada pathway signaling mTOR dari jalur Insulin. substrat-substrat yang dimaksud meliputi: Ins, IR, IRS-1, PI3K, PDK1, PKB/AKT, mTORC1 dan S6K. Metode yang digunakan untuk penelitian ini dibagi menjadi dua tahap yaitu analisis pathway untuk mekanisme sintesis protein dan formulasi model matematika. Analisis *pathway* dilakukan sebagai acuan dalam mendeskripsikan interaksi dalam bentuk skema reaksi kinetik. Setelah skema interaksi dibuat maka selanjutnya diformulasikan ke dalam model matematika dengan variabel bebas adalah waktu. Model matematika untuk sintesis protein yang melibatkan mTORC1 dari jalur Insulin berbentuk persamaan diferensial biasa bergantung waktu yang melibatkan variabel tak bebas [Ins], [aIns], [IR], [pIR], [IRS-1], [pIRS-1], [PI3K], [PDK1], [Akt], [a mTORC1], [Deptor], [PRAS40], [mTOR], [mLST8], [S6K1], [pS6K1].

### **ABSTRACT**

Titanica, Jingga Sukma, 2020. Construction of a Mathematical Model of Protein Synthesis Using the Law of Mass Action and Mass Balance. Thesis Department of Mathematics, Faculty of Science and Technology, Maulana Malik Ibrahim State Islamic University Malang, Advisors: (1) Ari Kusumastuti M, Pd, M.Si, (2) Juhari, M.Si.

Keywords: Protein Synthesis, mTORC1, Law of Mass Action, Mathematical Model

This study examines the construction of a mathematical model for a protein synthesis mechanism which is involving the principal regulatory gene mTORC1 described in the mTOR signaling pathway of the Insulin pathway. These substrates include: Ins, IR, IRS-1, PI3K, PDK1, PKB / AKT, mTORC1 and S6K. The method used in this research is divided into two stages, namely the pathway analysis for the protein synthesis mechanism and the second is the formulation of a mathematical model. Pathway analysis is carried out as a reference in describing interactions in the form of a kinetic reaction scheme. After the interaction scheme is made, then formulation into a mathematical model was compiled. The mathematical model for protein synthesis involving mTORC1 from the Insulin pathway is in the form of a time-dependent ordinary differential equation involving dependent variables [Ins], [aIns], [IR], [pIR], [IRS-1], [pIRS-1], [PI3K], [PDK1], [Akt], [a mTORC1], [Deptor], [PRAS40], [mTOR], [mLST8], [S6K1], [pS6K1].

# مستخلص

تيتانيكا، جينكا سوكما، ٢٠٢٠. بناء نموذج الرياضيات لصناعية البروتين باستخدام قانون العمل الجماعي وتوازن الجماعي. البحث الجامعي، قسم الرياضيات، كلية العلوم والتكنولوجيا، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج، المشرفة: ١) أري كوسوما أستوتي، الماجستير

الكلمة المفتاحية: صناعي البروتين، mTORC1، قانون العمل الجماعي، نموذج الرياضيات

#### BAB I

### **PENDAHULUAN**

# 1.1 Latar Belakang

Protein adalah senyawa organik komplek berbobot molekul besar yang terdiri dari asam amino yang dihubungkan satu sama lain dengan ikatan peptida (Indana, 2015). Sintesis protein adalah proses yang terjadi di semua domain kehidupan yang menggunakan kode genetik yang sama untuk menguraikan asam amino. Mekanisme sintesis protein yang melibatkan interaksi beberapa gen dapat bersifat katalis yaitu proses mempercepat atau memperlambat reaksi kimia (Hermandez, 2016).

Dalam sel yang melibatkan interaksi beberapa gen / substrat / enzim utama yang bersifat katalis (mempercepat atau memperlambat reaksi kimia). Selanjutnya pada skripsi ini interaksi beberapa gen / substrat / enzim utama yang berpengaruh signifikan pada proses sintesis protein adalah pada Ins, IR, IRS-1, PI3K, PDK1, PKB/AKT, mTORC1. interaksi ini dapat dilihat pada pathway branmark 2018 selanjutnya substrat-substrat tersebut akan dipilih sebagai variabel utama dalam penelitian ini. Mekanisme interaksi ketujuh variabel di atas di deskripsikan pada KEGG pathway 2019. Selanjutnya penelitian ini berupaya untuk memodelkan interaksi protein tersebut dengan kaidah pemodelan matematika dengan pendekatan *button up* berbentuk Persamaan Diferensial biasa bergantung waktu.

Konstruksi model matematika pada pathway sintesis protein yang melibatkan mTORC1 dapat menjembatani bidang ilmu di luar biologi sel dalam memahami

Fenomena sintesis protein. Sehingga model yang terbentuk akan berguna dalam melihat regulasi Mtorc1 dalam melaksanakan tugasnya sebagai regulator utama dalam mengendalikan proses sintesis protein di dalam sel. Hasil simulasi dari model dapat dijadikan salah satu pertimbangan dalam kebijakan mekanisme sintesis protein dan kontrolnya. Penelitian ini bisa dikembangkan sebagai alat untuk *treatment* substrat dan mekanisme sintesis protein.

Pada tahun 2018, Mutia Rahmania Mas'udah melakukan penelitian menggunakan pathway Branmark (2013) untuk mengkonstruksi model matematika sintesis protein yang melibatkan interaksi beberapa gen. Adapun pada tahun 2019 Dewi Firdaus melakukan penelitian mekanisme sintesis protein yang melibatkan mTORC1 dari jalur AMPK yang menggunakan hukum aksi dan keseimbangan massa.

Adapun penelitian dalam skripsi ini mencoba untuk menyempurnakan penelitian sebelumnya dengan menggunakan KEGG Pathway dan hukum aksi dan keseimbangan massa. Pathway KEGG digunakan agar memudahkan peneliti dalam memodelkan sintesis protein dengan *output* berupa Persamaan Diferensial Biasa bergantung waktu.

Allah SWT menciptakan manusia dengan sempurna, termasuk organ-organ dan sistem sinyal insulin di dalamnya. Sebagaimana firman Allah yang telah dijelaskan dalam surat Al Mu"minun:14

Artinya: "Kemudian air mani itu Kami jadikan segumpal darah, lalu segumpal darah itu Kami jadikan segumpal daging, dan segumpal daging itu Kami jadikan tulang belulang, lalu tulang belulang itu Kami bungkus dengan daging. Kemudian Kami jadikan dia makhluk yang (berbentuk) lain. Maka Maha sucilah Allah, Pencipta Yang Paling Baik". (Kemudian air mani itu kami jadikan segumpal darah) darah kental (lalu segumpal

darah itu kami jadikan segumpal daging) daging yang besarnya sekepal tangan (dan segumpal daging itu kami jadikan tulang-belulang, lalu tulang-belulang itu Kami bungkus dengan daging). Menurut qiraat yang lain lafal "izhaaman dibaca Azhman" yakni dalam bentuk tunggal, dan lafal khalaqnaa yang artinya menciptakan, pada tiga tempat tadi bermakna shayyarnaa, artinya kami jadikan (kemudian kami jadikan dia sebagai makhluk yang lain) yaitu dengan ditiupkan roh ke dalam tubuhnya. (Maha sucilah Allah, pencipta paling baik) sebaik-baik yang menciptakan. Sedangkan Mumayyiz dari lafal ahsan tidak disebutkan, karena sudah dapat diketahui dengan sendirinya, yaitu lafal khalqan (Jalaludin, 2010).

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah:

- 1. Bagaimana diagram alur untuk reaksi kinetik pada mekanisme sintesis protein menggunakan hukum aksi masa dan keseimbangan masa?
- 2. Bagaimana konstruksi model matematika dari reaksi kinetik pada mekanisme sintesis protein menggunakan hukum aksi masa dan keseimbangan masa

# 1.2 Tujuan Penelitian

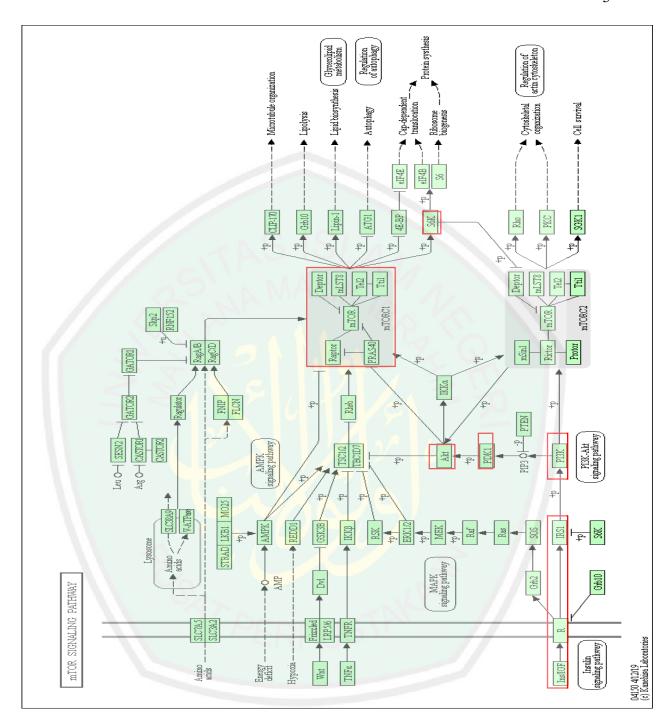
Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka tujuan penelitian ini adalah:

- 1. Menganalisis diagram alur untuk reaksi kinetik pada mekanisme sintesis protein menggunakan hukum aksi masa dan keseimbangan masa.
- 2. Mengkonstruksi model matematika dari reaksi kinetik pada mekanisme sintesis protein menggunakan hukum aksi masa dan keseimbangan masa.

# 1.3 Batasan Masalah

Untuk mendekati sasaran yang diharapkan, maka perlu diadakan pembatasan permasalahan, antara lain:

- 1. Substrat yang terlibat pada analisis konstruksi model matematika untuk sintesis protein meliputi: substrat IR, substrat IRS, substrat PKB, yang selanjutnya bertindak sebagai variabel model.
- 2. Diagram alur interaksi beberapa substrat menggunakan KEGG Pathway 2019 sintesis protein.



Gambar 1.1 Pathway Signaling mTOR (KEGG, 2019)

### 1.4 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat dari penelitian konstruksi model matematika untuk sintesis protein sebagai berikut:

- Dengan analisis skema tersebut maka dapat membantu memahami bagaimana interaksi antar substrat secara fisis yang terlibat dalam mekanisme sintesis protein.
- 2. Formulasi model matematika dalam penelitian ini dapat digunakan oleh bidang ilmu lainnya seperti dalam bidang medis untuk melihat reaksi antar substrat di dalam sel yang bergantung waktu dan analisis kontrol serta *treatmentnya*.

#### 1.5 Metode Penelitian

- Langkah-langkah untuk menganalisis pathway dari mekanisme sintesis protein yang melibatkan mTORC1 dari jalur Insulin pada pathway signaling mTOR sebagai berikut:
  - a. Identifikasi interaksi antar substrat meliputi:
    - Interaksi antara Ins dengan R
    - Interaksi antara R dengan IRS1
    - Interaksi antara IRS1 dengan PI3K
    - Interaksi antara PI3K dengan PDK1
    - Interaksi antara PDK1 dengan Akt
    - Interaksi antara Akt dengan PRAS40
    - Interaksi antara PRAS40 dengan Raptor
    - Interaksi antara Raptor dengan mTOR

- Interaksi antara Deptor dengan mTOR
- Interaksi antara Mlst8 dengan mTOR
- Interaksi antara Tel2 dengan mTOR
- Interaksi antara Ttil dengan mTOR
- Interaksi antara mTORC1 dengan S6K
- Menyusun skema interaksi dari identifikasi yang disebutkan pada langkah
   1a.
- 2. Langkah-langkah untuk formulasi model matematika untuk mekanisme sintesis protein yang melibatkan interaksi beberapa substrat pada pathway signaling mTOR sebagai berikut:
  - a. Memahami fenomena interaksi beberapa protein dengan cara menyusun kompartemen dan struktur interaksi antar protein yang selanjutnya ditunjuk sebagai variabel model.
  - b. Menyusun persamaan kinetik menggunakan hukum aksi masa, keseimbangan massa dan kaidah Michaelis-Menten Substitusi [ $C_i$ ] ke persamaan diferensial.
  - c. Memformulasi reaksi kinetik dalam bentuk Persamaan Diferensial Biasa bergantung waktu.
  - d. Menentukan parameter  $C_i$  sebagai fungsi dari variabel penelitian.
  - e. Mensubstitusi  $C_i$  ke sistem PDB

Agar pembahasan dalam penelitian ini tersaji secara sistematis dan mempermudah pembaca untuk memahaminya, penulis menggunakan sistematika sebagai berikut:

### Bab I Pendahuluan

Bab ini terdiri dari latar belakang, rumusan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, batasan masalah, metode penelitian, dan sistematika penulisan.

# Bab II Kajian Pustaka

Bab ini terdiri dari atas teori-teori yang mendukung pembahasan. Teori tersebut meliputi; kaidah pemodelan matematika, persamaan diferensial biasa, dan substrat-substrat regulator utama untuk sintesis protein.

### Bab III Pembahasan

Bab ini menguraikan keseluruhan langkah yang disebutkan dalam metode penelitian, yaitu konstruksi diagram alur untuk sintesis protein yang melibatkan interaksi beberapa substrat, formulasi model matematika untuk sintesis protein yang melibatkan interaksi beberapa substrat, dan interpretasi grafik simulasi model matematika untuk sintesis protein yang melibatkan interaksi beberapa substrat, serta kajian agama.

# Bab IV Penutup

Bab ini memaparkan kesimpulan dari hasil penelitian yang telah dibahas pada bab pembahasan dan dilengkapi dengan saran untuk penelitian selanjutnya yang berkaitan dengan penelitian



#### **BAB II**

# TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Kaidah Pemodelan

Pemodelan sangat membantu manusia untuk memahami sistem alam yang kompleks, mulai dari mikroskopik sampai yang makroskopik. Model adalah representasi suatu realitas sedangkan. Pemodelan adalah proses penjabaran atau representasi keadaan nyata ke dalam bentuk matematis yang tidak lain merupakan proses berfikir melalui sekuen yang logis.

Untuk membangun suatu model yang reliabel diperlukan beberapa tahapan. Secara umum tahapan-tahapan tersebut adalah sebagai berikut (Pagalay, 2009):

### 1. Identifikasi masalah

Identifikasi masalah dilakukan untuk memahami masalah yang akan dirumuskan.

# 2. Membangun asumsi-asumsi

Hal ini diperlukan karena model adalah realitas yang disederhanakan menjadi kompleks. Penyederhanaan kompleksitas permasalahan dapat dengan mengasumsikan hubungan sederhana antara variabel. Asumsi di sini terbagi dalam dua kategori yang utama yaitu:

# a. Klasifikasi variabel

Hal yang memengaruhi tingkah laku pengamatan langkah yang pertama yaitu diidentifikasikan sebagai variabel, berupa variabel bebas maupun variabel terikat. Dalam model akan dijelaskan variabel terikat dan yang

- lainnya adalah variabel bebas. Sehingga, dengan adanya klasifikasi variabel dapat dipilih variabel mana yang diabaikan.
- b. Menentukan interelasi antara variabel yang terseleksi untuk dipelajari Sebelum membuat hipotesa tentang relasi antar variabel, secara umum dibuat beberapa penyederhanaan tambahan. Persoalan yang cukup kompleks mengakibatkan relasi antara variabel tidak dapat dilihat secara permulaan. Dalam kasus ini biasanya dibuat submodel. Di sini satu atau lebih variabel bebas dipelajari secara terpisah. Yang perlu diperhatikan adalah submodel tersebut terintegral terhadap asumsi yang dibuat pada model utama.

# 3. Membuat konstruksi model

Membuat konstruksi model dapat dilakukan melalui hubungan fungsional dengan membuat diagram alur, persamaan-persamaan matematika maupun dengan bantuan software ataupun secara analitis.

# 4. Menganalisis model

Tahap ini dilakukan untuk mencari solusi untuk menjawab pertanyaan yang dibangun pada tahap identifikasi. Di dalam pemodelan, analisis dapat dilakukan dengan cara melakukan optimasi dan simulasi. Optimasi dirancang untuk mencari solusi apa yang seharusnya teejadi dan simulasi dirancang untuk mencari solusi apa yang terjadi.

# 5. Interpretasi

Interpretasi penting dilakukan untuk mengetahui hasil model tersebut rasional atau tidak.

# 6. Validasi

Sebelum menggunakan model untuk menyimpulkan kejadian dunia nyata, model tersebut harus diuji keabsahannya. Model yang valid tidak hanya mengikuti kaidah-kaidah teoritis yang sahih tetapi juga memberikan interpretasi atas hasil yang diperoleh mendekati kesesuaian. Jika sebagian besar standar verifikasi tersebut dapat dilalui, model dapat diimplementasikan, sebaliknya jika tidak, maka konstruksi model harus dirancang ulang.

# 7. Implementasi

Jika hasil validasi memenuhi syarat dan rasional maka hasilnya dapat diterima, baru kemudian dapat dilakukan implementasi dari model yang diperoleh (Pagalay, 2009).

# 2.2 Persamaan Diferensial Biasa Bergantung Waktu

Persamaan diferensial adalah persamaan yang melibatkan variabel-variabel tak bebas dan derivatif-derivatifnya terhadap variabel-variabel bebas. Berikut ini adalah contoh persamaan diferensial biasa bergantung waktu:

$$\frac{\mathrm{d}^2 y}{\mathrm{d}t^2} + 3x \, \frac{\mathrm{d}y}{\mathrm{d}t} - 2y = 0$$

$$\frac{d^3y}{dt^3} + \left(\frac{dy}{dt}\right)^2 - e^t = 0$$

Persamaan diferensial biasa (PDB) adalah suatu persamaan diferensial yang hanya mempunyai satu variabel bebas. Jika adalah suatu fungsi satu variabel, maka

dinamakan variabel bebas dan dinamakan variabel tak bebas. Persamaan di atas adalah contoh PDB.

Contoh nomor 1 dan 2 merupakan persamaan diferensial biasa, merupakan variabel bebas, dan merupakan variabel terikat. Penentuan order suatu persamaan diferensial tergantung pada kandungan fungsi turunan di dalam persamaan diferensial tersebut. Order atau tingkat suatu persamaan diferensial merupakan pangkat tertinggi turunan dalam persamaan diferensial (Lestari, 2013).

Persamaan diferensial merupakan suatu persamaan yang mengandung satu atau lebih dari turunan suatu fungsi yang tidak diketahui (Purcell, 1984). Suatu persamaan berbentuk

$$F(y,t,F(y,t,y^{(1)},....,y^{(n)})=0$$

dengan  $y^{(n)}$  adalah turunan y terhadap t ke n kali.

# 2.3 Sinyal Insulin

Sinyal insulin adalah jalur biokimia penting, yang mengatur beberapa fungsi biologis mendasar seperti glukosa dan metabolisme lipid, sintesis protein, proliferasi sel, diferensiasi sel dan apoptosis. Sinyal ini, melibatkan insulin sebagai faktor pertumbuhan yang menjadi acuan teraktivasinya substrat-substrat regulator utama di dalam sel.

Sintesis insulin dimulai pada terjemahan substrat insulin. Substrat diterjemahkan oleh sel menjadi protein, yang pada gilirannya mengkatalisasi reaksi yang terjadi dalam

sel dan berfungsi sebagai komponen struktural organel dan membran seluler (Lange, 2002). Selama translasi, dua intron dikeluarkan dari produk mRNA, yang mengkodekan protein dengan panjang 110 asam amino. Produk terjemahan utama ini disebut preproinsulin yang mengandung peptida sinya dari 24 asam amino yang diperlukan untuk protein melintasi membran sel. Setelah preproinsulin mencapai retikulum endoplasma, protease memotong peptida sinyal untuk membuat proinsulin. Proinsulin terdiri dari tiga domain; rantai B aminoterminal, rantai karboksil-A, dan peptida yang menghubungkan di tengah yang dikenal sebagai C-peptida (Dean, dkk, 2004).

Insulin merupakan hormon anabolik yang bekerja pada berbagai jaringan target, seperti otot rangka dan jaringan lemak yang mengatur kadar glukosa darah. Aktivitas enzim yang mengatur respons metabolik, seperti sintesis glikogen, glikogenolisis, glukoneogenesis, dan lipogenesis, dikontrol secara ketat melalui mekanisme sinyal intraseluler di bagian hilir reseptor insulin. (Satoh, 2014).

Insulin adalah hormon yang dilepaskan pankreas, bertanggung jawab dalam mempertahankan gula darah yang normal. Insulin memasukkan gula ke dalam sel sehingga bisa menghasilkan energi atau disimpan sebagai cadangan energi (Mirza, 2009). Insulin dilepaskan saat glukosa melimpah dan menstimulasi

### hal berikut:

- Hati dan otot untuk menyimpan glukosa sebagai glikogen.

- Jaringan adiposa (jaringan yang tersusun atas lipid atau lemak) untuk menyimpan glukosa sebagai lemak.
- Sel untuk menggunakan glukosa dalam sintesis protein.

Fungsi utama insulin untuk keperluan sintesis protein yaitu meningkatkan transkripsi substrat, mRNA, serta sintesis enzim melalui interaksi beberapa substrat, antara lain substrat IR, IRS-1, PKB, mTORC1, dan S6K1 (Dean,dkk, 2004).

# 2.3.1 Insulin Reseptor

Substrat IR merupakan reseptor tirosin kinase yang terdiri dari sepasang sub unit alfa dan sepasang sub unit beta. Reseptor (penerima) yaitu molekul protein yang menerima sinyal kimia dari luar sel yang mengarahkan kegiatan sel seperti membelah atau mengizinkan molekul tertentu untuk masuk atau keluar sel. Insulin berikatan dengan sub unit alfa dan menginduksi perubahan konformasi yang ditransmisikan ke sub unit beta yang autofosforat dan memulai serangkaian reaksi fosforilasi dan defosforilasi (Dean, dkk, 2004).

Efek dari pengikatan insulin adalah memicu serangkaian reaksi fosforilasi dan defosforilasi. Serupa dengan reseptor untuk hormon polipeptida lainnya, reseptor insulin dimasukkan ke dalam membran plasma yang terdiri dari sepasang sub unit alfa dan sepasang sub unit beta. Sub unit alfa mengandung tempat pengikatan insulin. Sub unit beta mencakup membran dan mengandung enzim tirosin kinase. Kinase adalah sekelompok enzim yang mengalami fosforilasi protein. Insulin yang mengikat sub unit

alfa menginduksi perubahan konformasi yang ditransmisikan ke sub unit beta dan menyebabkan autofosforilasi (Meyts, 2016).

Satu protein pengikat penting dalam insulin reseptor adalah substrat IRS-1 yang berikatan dengan residu Tyrosine di reseptor yang diaktifkan melalui domain Src homologi 2 (SH2) dengan fosforilasi. Pengikatan insulin ke reseptornya dapat memulai dua jalur sinyal yang berbeda (Dean, dkk, 2004).

# 2.3.2 Insulin Reseptor Substrat-1

Substrat IRS-1 adalah protein adaptor sinyal intraseluler yang mengintegrasikan dan mengkoordinasikan banyak sinyal ekstraseluler di dalam 30sel. Pertama kali diidentifikasi sebagai perantara sinyal dari reseptor insulin. Substrat IRS-1 juga merupakan substrat utama dari reseptor pertumbuhan insulin (Ikawati, 2006).

Dalam jalur sinyal insulin substrat IRS-1 merupakan elemen yang penting. Substrat ini berperan dalam menentukan kerentanan terhadap sifat-sifat yang terkait dengan diabetes tipe 2 (Hanson, dkk, 2003).

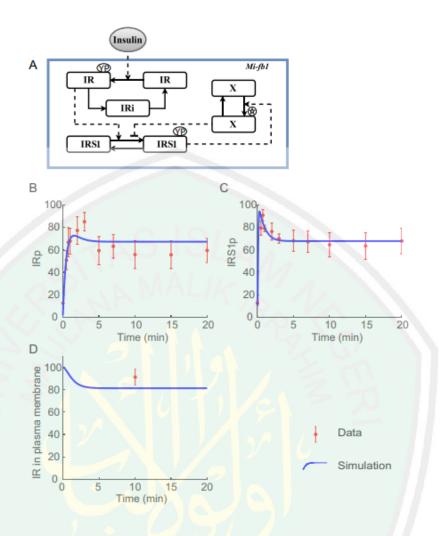
Kandungan dalam substrat IRS-1 adalah suatu domain homolog patologi yang dilindungi (PH), berfungsi untuk mengaitkan substrat IRS-1 ke membrane dan membantu menempatkan substrat IRS-1 di dekat reseptor. Domain PH substrat IRS-1 diapit oleh domain P-Tyrosin binding (PTB). Domain PTB berfungsi sebagai situs pengikatan (Carlon, 2013).

Setelah insulin mengikat dan fosforilasi reseptor insulin, substrat IRS-1 terfosforilasi pada residu tirosin yang berfungsi sebagai situs docking untuk domain

protein SH2 PI3K, yang mengarah ke aktivasi protein PI3K yang diaktifkan mengkategorikan produksi PI (3,4,5) P3 yang mengaktifkan program Serin/Threonin dari protein PDK1 (Carlon, 2013). Fosforilasi tirosin substrat IRS-1 meningkat secara signifikan setelah pemberian insulin melalui insulin reseptor. Peristiwa ini dirangsang ketika terlihat aktivasi substrat IRS-1 sehubungan dengan pengikatan sub unit protein PI3K dengan fosforilasi (Khamzina, dkk, 2003).

Selain itu, protein substrat IRS-1 mengandung beberapa situs fosforilasi Serin/Threonin. Apabila terfosforilasi, protein tersebut dapat mengurangi fosforilasi Tyrosin oleh insulin reseptor yang dapat mematikan sinyal insulin. Fosforilasi substrat IRS-1 diperhitungkan sebagai salah satu mekanisme yang terlibat dalam resistensi insulin. Secara khusus, fosforilasi Serin 312 menghambat aksi insulin melalui gangguan interaksi substrat IRS-1 dengan reseptor insulin. Hal ini lah yang dinamakan dengan umpan balik negatif melalui substrat S6K1 (Carlon, 2013).

Berikut grafik pertumbuhan gen IRS-1 yang diperoleh dari penelitian terdahulu oleh Bergqvist, dkk (2017) tentang analisis sistem biologi yang menghubungkan sinyal reseptor.



Gambar 2.1 Grafik Pertumbuhan Gen IRS-1 (Bergvist, dkk, 2017)

Grafik di atas, diperoleh dari jurnal penelitiian terdahulu yang dilakukan oleh Bergqvist, dkk (2017). Dapat dilihat bahwa mpodel pertumbuhan substrat IRS-1 mengikuti atau menyerupai grafik model penyebaran teknologi. Oleh karena itu, laju pertumbuhan substrat IRS-1 menggunakan model penyebaran teknologi.

Persamaan untuk laju pertumbuhan substrat IR dipengaruhi oleh bertambahnya insulin yang masuk untuk mengaktivasi substrat IR dengan konstanta sebesar  $\theta$ , dan juga dengan berkurangnya laju pertumbuhan substrat IR untuk mengaktivasi substrat

IRS-1. Substrat IRS-1 adalah protein adaptor sinyal intraseluler yang mengintegrasikan dan mengkoordinasikan banyak sinyal ekstraseluler di dalam sel. Setelah stimulasi insulin, substrat IRS-1 diaktivasi substrat IR melalui proses fosforilasi pada protein serin 307. Teraktivasinya substrat IRS-1 dipengaruhi oleh beberapa faktor pertumbuhan substrat IR terhadap substrat IRS-1 dengan proses interaksi aktivasi. Laju pertumbuhan substrat IRS-1 terhadap protein PI3K dengan proses interaksi mengikat, dan laju pertumbuhan protein PI3K terhadap substrat PKB dengan proses interaksi mengikat, laju pertumbuhan protein PDK1 terhadap PDK1 dengan proses interaksi mengikat, laju pertumbuhan protein PDK1 terhadap substrat PKB dengan proses interaksi aktivasi, laju pertumbuhan substrat S6K1 terhadap substrat IRS-1 dengan proses interaksi aktivasi, laju pertumbuhan substrat mTORC1 memblokir protein Grb10 dengan proses interaksi menghambat, dan laju pertumbuhan protein Grb10 terhadap substrat IRS-1 dengan proses aktivasi.

#### 2.3.3 Protein Kinase B

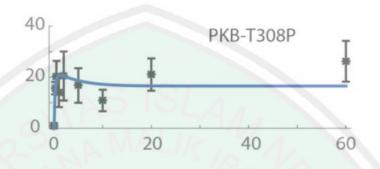
Protein kinase B atau PKB merupakan substrat utama protein PDK1. Enzim ini dikenal dengan Akt ynag merupakan enzim kinase serin/ Threonin yang berperan penting dalam metabolisme glukosa, poliferasi sel, apoptosis, migrasi sel dan trankipsi (Bolzano, dkk, 2015).

Enzim Akt berperan dalam pengaturan sistem sinyal sel melalui jalur P13K/Akt/mTOR. Enzim Akt memiliki domain plexirin homology (PH) yang berikatan dengan protein PIP3 {phosphatidylinositol), Ptdlns (3,4,5)P3} atau PI2 {phosphatidylinositol (3,4)-bisphosphate, Ptdlns (3,4)P2}. Di-phosphorilated

phosphoinositide (PIP2) difosforilasi oleh protein PI3K setelah sel menerima sinyal untuk tumbuh dan membelah. Aktivasi protein PI3K dilakukan oleh reseptor yang berikatan dengan protein G atau reseptor Tyrosin kinase yang diaktifkan oleh insulin dan protein PI3K yang teraktivasi kemudian mengubah protein PIP2 menjadi protein PIP3 (Casteel, dkk, 2010). Hal ini membawa Akt dekat dengan protein PDK1 dan substrat mTORC2 (berfungsi sebagai protein PDK2 yang mengarah ke fosforilasi Akt pada Threonine 308 dan Serine 473). Selain itu, Akt langsung menghambat protein PRAS40 pada Tyrosine 246 untuk mengaktifkan substrat mTORC1 (Yoon, 2017).

Substrat PKB merupakan enzim yang sangat penting dalam pengaturan sistem sinyal sel, proliferasi, kelangsungan hidup sel, pertumbuhan dan angiogenesis. Substrat PKB diaktivasi melalui protein Serin atau Threonin fosforilasi sebagai substrat. Teraktivasinya substrat IRS-1, memicu aktivasi substrat PKB. Teraktivasinya substrat tersebut dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu laju pertumbuhan substrat IRS-1 terhadap protein PI3K dengan proses interaksi mengikat, laju pertumbuhan protein PI3K mengikat PH domain di substrat PKB dan mengikat protein PDK1. Selanjutnya protein PDK1 mengaktivasi substrat PKB di protein Threonin 308 melalui proses fosforilasi dengan proses interaksi aktivasi. Selain itu, aktivasi substrat PKB juga dipengaruhi oleh laju pertumbuhan mTORC2 dengan proses interaksi aktivasi, dan laju pertumbuhan substrat PKB terhadap substrat mTORC1 dengan proses interaksi menghambat.

Berikut grafik pertumbuhan substrat PKB dan substrat mTORC1 oleh Magnusson, dkk (2017) yang membahas tentang peningkatan aktivasi sebagai respon terhadap insulin



Data, insulin stimulation
 Model simulation, insulin stimulation

Gambar 2.2 Grafik Pertumbuhan Substrat PKB (Magnusson, dkk, 2017)

Persamaan untuk laju pertumbuhan substrat PKB dipengaruhi oleh bertambahnya laju pertumbuhan substrat IRS-1 mengaktivasi proteinn PI3K, bertambahnya laju pertumbuhan protein PI3K terhadap substrat PKB mengaktivasi dan bertambahnya laju pertumbuhan protein PDK1 mengaktivasi substrat PKB. Selanjutnya, laju pertumbuhan substrat PKB untuk mengaktivasi substrat mTORC1.

# 2.3.4 Mammalian Target Of Rhapamycin Complex 1

Salah satu jalur yang terlibat dalam adipogenesis adalah melalui substrat mTORC1, yaitu Serin atau Threonin protein kinase yang berfungsi sebagai sensor nutrien intraseluler untuk mengontrol sintesis protein, pertumbuhan sel, dan metabolisme. Aktivitas substrat mTORC1 secara signifikan meningkat di hati, otot dan

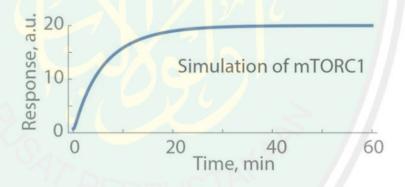
jaringan adiposa. Substrat mTORC1 terlibat dalam gangguan metabolik yang berkaitan dengan obesitas (Satoh, 2014).

Substrat mTORC1 terdiri dari protein terkait regulasi mTOR (raptor), mamalia yang mematikan dengan protein Sec13 8 (mLST8), dan sub unit penghambat Prolinerich Akt substrat of 40 kDa (PRAS40) serta protein yang mengandung mTOR, yaitu DEPTOR. Selain itu, juga terdapat komponen RAPTOR yang terlibat dalam kontrol target mammalian dari rhapamycin complex 1 yang mengatur pertumbuhan sel dan kelangsungan hidup, serta autophagy. Rhapamycin membentuk kompleks dengan peptidil-prolyl-isomerase FKBP12 (protein pengikat 12 kDa FK506) dan kemudian berikatan dengan substrat mTORC1 dengan cara yang sangat spesifik. Aktivasi substrat mTORC1 dimediasi ketika Akt menghambat protein PRAS40 yang merupakan bagian dari substrat mTORC1. Protein teresebut, mengatur pertumbuhan sel dan kelangsungan hidup sebagai respons terhadap sinyal nutrisi dan hormonal. Substrat mTORC1 diaktifkan sebagai respon terhadap faktor pertumbuhan atau asam amino (Yoon, 2017).

Target hilir substrat mTORC1 adalah faktor inisiasi translasi substrat S6K1 dan Eukariotik 1E-binding protein 1 (4EBP1). Substrat mTORC1 mengaktifkan substrat S6K1 melalui protein p70S6K1 dengan peristiwa fosforilasi, sehingga secara berurutan mengaktifkan S6 untuk menginduksi ribosom biogenesis (Drummond, 2009). Selain itu, substrat mTORC1 juga mengalami umpan balik negatif. Substrat mTORC1 yang teraktivasi akan memblokir protein Grb10 (Growth factor receptor-bound protein 10) yang mana akan mengaktivasi substrat IRS-1 (dengan inhibition) untuk memunculkan

efek penghambatan selektif pada aktivasi substrat PKB pada suatu titik hilir dari reseptor insulin guna menginaktifkan sinyal insulin (Yoon, 2017).

Substrat mTORC1 yaitu Serin atau Threonin protein kinase yang berfungsi sebagai sensor nutrient intraseluler untuk mengontrol sintesis protein, pertumbuhan sel, dan metabolisme. Substrat mTORC1 diaktifkan oleh beberapa faktor, yaitu laju pertumbuhan substrat mTORC1 melalui penghambatan protein PRAS40 di Tyrosin 246 oleh substrat PKB dengan interaksi menghambat, laju pertumbuhan substrat mTORC1 terhadap protein Grb10 dengan proses interaksi menghambat, laju pertumbuhan protein Grb10 terhadap substrat IRS-1 dengan proses interaksi aktivasi, dan laju pertumbuhan substrat mTORC1 terhadap substrat S6K1 dengan proses interaksi aktivasi.



Gambar 2.3 Grafik Pertumbuhan Substrat mTORC1 (Magnsson, dkk, 2017)

Grafik di atas diambil dari jurnal penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Magnsson, dkk (2017). Dapat dilihat bahwa grafik pertumbuhan substrat mTORC1 dengan menghambat protein PRAS40. Persamaan laju pertumbuhan substrat mTORC1 dipengaruhi oleh bertambahnya laju pertumbuhan substrat PKB terhadap substrat

mTORC1. Selanjutnya, dipengaruhi juga oleh berkurangnya laju pertumbuhan substrat mTORC1 untuk mengaktivasi S6K1 yang terakhir, laju pertumbuhan substrat mTORC1 juga dipengaruhi oleh berkurangnya laju pertumbuhan substrat mTORC1 untuk menghambat protein Grb10 dan berkurangnya laju pertumbuhan protein Grb10 terhadap substrat IRS-1.

#### 2.3.5 S6 Kinase 1

Substrat S6K1 adalah keluarga protein kinase yang terlibat dalam transduksi sinyal. Substrat S6K1 mengontrol proses seluler mendasar, termasuk sintesis transkripsi, translasi, protein dan lipid, faktor pertumbuhan dan nutrisi untuk meningkatkan proliferasi sel, pertumbuhan sel dan perkembangan siklus sel (Um, 2006). Sebelumnya, substrat S6K1 diaktivasi oleh substrat mTORC1 melalui protein p70 S6K1 di protein Tyrosine 389 dengan proses fosforilasi. Selain itu, teraktivasinya substrat S6K1 juga dipengaruhi oleh protein PDK1 melalui interaksi binding di protein Tyrosine 229.

Sasaran utama substrat mTORC1 untuk mengaktifkan substrat S6K1 adalah protein p70S6K1. Diantara substrat p70S6K1 yang paling penting adalah protein ribosomal substrat S6K1 yang memediasi terjemahan mRNA. Selain itu, protein p70S6K1 merupakan elemen penting dalam jalur insulin karena fosforilasi dan penghambatan yang dilakukan pada substrat IRS-1. Tepatnya, protein p70S6K1 melakukan fosforilasi terhadap substrat IRS-1 di beberapa residu Serin, yang mengakibatkan penurunan pada substrat IRS-1 (Carlon, 2013).

Dalam studi, menunjukkan bahwa fosforilasi residu substrat IRS-1 mengganggu kemampuan domain PTB untuk berinteraksi dengan substrat IR yang aktif. Temuan ini mendukung substrat S6K1 memediasi fosforilasi Serin substrat IRS-1, yaitu interaksinya dengan substrat IR menyebabkan degradasi. Dalam studi paralel, menjadi semakin jelas bahwa substrat S6K1 terlibat dalam lingkaran umpan balik negatif untuk menekan sinyal insulin. Peran tersebut diketahui dari pengamatan bahwa asam amino menghambat substrat IRS-1 sehingga sinyal insulin inakatif (Um, 2006). Substrat S6K1 merupakan protein Serin atau Threonin protein kinase yang bertindak hilir dari sinyal mTOR dalam menanggapi faktor pertumbuhan dan nutrisi untuk meningkatkan proliferasi sel, pertumbuhan sel, dan perkembangan siklus sel. Substrat S6K1 diaktifkan oleh beberapa faktor, yaitu laju pertumbuhan substrat mTORC1 melalui protein p70S6K1 dengan proses interaksi aktivasi di protein Tyrosin 389, laju pertumbuhan protein PDKI dengan proses interaksi activation di protein Tyrosin 229, dan laju pertumbuhan substrat S6K1 untuk substrat IRS-1 dengan proses interaksi activation.

Ribosomal S6 kinases (S6Ks) adalah target langsung pertama yang diketahui dari mTOR dengan peran terjemahan mRNA. Peran fosforilasi RPS6 dalam kontrol perpanjangan terjemahan (bagian S6K2 Phosphorylates RPS6), dengan demikian menekan perpanjangan terjemahan. S6K1 difosforilasi pada banyak serin dan treonin yaitu Thr229 yang terletak di dalam loop aktivasi di domain katalik dan Thr389. Meskipun fosforilasi Thr229 dan Thr389 keduanya sensitif terhadap rapamycin yang dikatalisis oleh berbagai kinase. Fosforilasi Thr229 dikatalisis oleh PDK1 baik secara

in vitro dan in vivo, sedangkan fosforilasi Thr389 dikatalisis in vitro oleh mTOR. Fosforilasi ganda Thr229 dan Thr389 menghasilkan aktivasi S6K1 yang hampir maksimal, menunjukkan bahwa ini adalah resisdu pengatur utama dalam S6K1. p70 S6K1 juga terfosforilasi di Ser371. Fosforilasi Ser371 penting untuk aktivitas S6K1, karena mutasi residu ini menjadi alanine menghapuskan aktivasi kinase. Selain itu, juga S6K1 juga terfosfiralasi pada susunan residu serine dan treonin yang diarahkan prolin yang terletak di dalam domain substrat pseudo-penghambat otomatis yang terletak di dekat terminal dari S6K1. Ini adalah: Ser411, Ser418, Thr421 dan Thr424 pada manusia p70 S6K1 (atau Ser434, Ser441, Thr444, dan Thr447 menurut penomoran asam amino poforofor p85 S6k1 p85 manusia). Situs fosforilasi dalam domain SKAIPS memainkan peran sekunder dalam aktivasi S6K1 penuh. Meskipun demikian mereka penting, dalam arti bahwa kemampuan PDK1 untuk memfosforilasi Thr229 dan p70 S6K1 tergantung pada fosforilasi sebelumnya dari situs-situs fosforilasi terminal karboksi dalam domain SKAIPS. Fosforilasi Thr229 oleh PDK1 juga tergantung pada fosforilasi Thr389 sebelumnya dalam motif hidrofobik di wilayah penghubung, oleh karena itu fosforilasi S6K1 mengikuti urutan berurutan: situs fosforilasi terminal karboksi adalah terfosforilasi pertama, diikuti oleh fosforilasi Thr389 dan Thr299 terakhir. fosforilasi berurutan dari S6KI ini menjelaskan sensitivitas Thr229 terhadap rapamycin in vivo; meskipun fosforilasi situs ini dikatalisis oleh PDK1 baik in virto dan in vivo, prasyarat untuk fosforilasi Thr839 sebelumnya oleh mTOR (yaitu mTORC1) menjadikan rapamycin sensitive in vivo, kantung hidrofobik dalam domain kinase PDK1 (disebut kantong pengikat SIF) berinteraksi dengan Thr389, sehingga memungkinkan untuk masuk ke SK61 dan fosforilasi Thr229 (Maicse, 2016).

#### 2.4 Sintesis Protein

Sintesis protein merupakan proses penerjemahan partikel protein yang melibatkan sintesis RNA yang dipengaruhi oleh DNA. Di dalam sel yang dipengaruhi oleh sinyal insulin merupakan proses terjadinya sintesis protein. Sinyal tersebut melibatkan insulin dan substrat-substrat di dalam sel untuk saling berinteraksi. Sehingga, dapat meningkatkan kecepatan transkripsi DNA di dalam inti sel yang selanjutnya diterjemahkan di ribosom (Vanzi, dkk, 2006).

Sistem sinyal telah ditemukan berdasarkan protein kinase *Serine/Threonin*. Sintesis protein dan kontrol metabolisme karbohidrat sekarang telah dikaitkan dengan cara yang tidak terduga, dan banyak elemen sinyal yang sama dan digunakan oleh insulin untuk mengendalikan metabolisme glukosa yang terlibat dalam pengendalian sintesis protein. Sintesis protein berubah menjadi penting dalam pengendalian metabolisme karbohidrat dan lipid (Saltiel, dkk, 2007).

Selama belum ada insulin, gula dalam darah tidak dapat masuk ke dalam sel-sel jaringan tubuh lainnya seperti otot dan jaringan lemak. Sehingga dapat dikatakan bahwa insulin merupakan kunci untuk membuka pintu sel jaringan, memasukkan gula ke dalam sel, dan menutup pintu kembali. Lalu di dalam sel, gula akan dibakar menjadi energi yang berguna untuk aktivitas. Tidak hanya berperan dalam metabolisme karbohidrat dan lemak, ternyata hormon insulin juga bertanggung jawab terhadap beberapa metabolisme protein, diantaranya yaitu peran insulin dalam pengangkutan beberapa macam asam amino ke dalam sel-sel tubuh. Diantara asam amino yang dimaksud adalah Valin, Venilalanin, Leusin, Isoleusin, dan Tirosin. Selain

pengangkutan asam amino, fungsi lain hormon insulin terhadap metabolisme protein ialah meningkatkan translasi mRNA pada organel translasi, yakni ribosom. Selain itu, insulin juga meningkatkan transkripsi DNA di dalam inti sel menjadi RNA sehingga jumlah RNA akan meningkat (Sarmoko, 2011).

#### 2.5 Hukum Keseimbangan Massa

Hukum keseimbangan massa menyatakan bahwa laju input massa ke dalam suatu sistem sama dengan laju perubahan massa dalam sistem (Liu, 2012).

Dalam buku yang berjudul *Introduction to Modelling Biological Cellular Control*Systems (Italia, 2012) dijelaskan sebagai berikut:

$$\frac{dx}{dt} = \text{input rate-output rate}$$
 (2.1)

di mana x menunjukkan jumlah massa dalam sistem.

Pertimbangkan sistem sederhana di mana laju input sama dengan 0 dan laju output sebanding dengan x. Kemudian hukum kesetimbangan massa memberikan

$$\frac{dx}{dt} = -kx\tag{2.2}$$

$$x(0) = x_0 (2.3)$$

dimana k adalah konstanta positif dan  $x_0$  adalah kondisi awal. Selanjutnya solusi dari persamaan sebagai berikut

$$x = x_0 e^{-kt} (2.4)$$

Paruh suatu zat yang mengalami pembusukan adalah periode waktu yang dibutuhkan agar zat tersebut berkurang hingga setengahnya. Misal  $t_1/2$  menunjukkan paruh suatu zat. Selanjutnya persamaan dapat ditulis sebagai berikut:

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

Pada kondisi paruh waktu nilai k yang dinyatakan sebagai berikut:

$$k = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} \tag{2.5}$$

Rumus ini berguna untuk memperkirakan konstanta laju k jika waktu paruh suatu zat diketahui.

#### 2.6 Hukum Aksi massa

Pertimbangkan reaksi kimia:

$$aA + bB \xrightarrow{k_{+}} cC + dD \tag{2.6}$$

Dimana A dan B adalah sebagai reaktan, C dan D adalah produk, a, b, c dan d adalah koefisien stokiometrik dan  $k_+$ ,  $k_-$  adalah konstanta positif yang disebut konstanta laju. Laju reaksi atau juga disebut kecepatan reaksi didefinisikan sebagai laju perubahan konsentrasi reaktan atau produk sehubungan dengan perubahan waktu.

Secara matematis, itu diberikan oleh turunan  $\frac{dA}{dt}$ ,  $\frac{dB}{dt}$ ,  $\frac{dC}{dt}$  (Liu, 2012).

Hukum aksi masa adalah model matematika yang menjelaskan dan memprediksi kinetika reaksi kimia. Ini menyatakan bahwa setiap individu maju laju reaksi  $v_+$  atau

laju reaksi mundur  $v_{-}$  sebanding dengan produk dari konsentrasi molekul yang

berpartisipasi (Liu, 2012).

Menerapkan hukum aksi massa pada reaksi di atas, dapat dinyatakan

reaksi maju :  $v_{+} = k_{+} [A]^{a} [B]^{b}$ ,

reaksi mundur :  $v_- = k_- [C]^c [D]^d$ 

di mana tanda kurung siku [.] menunjukkan konsentrasi suatu bahan kimia. Perhatikan bahwa sejumlah besar reaksi kimia tidak mengikuti hukum aksi-massa. Reaksi yang mengikuti hukum aksi massa disebut reaksi elementer (reaksi dengan langkah mekanistik tunggal).

Dengan menggunakan hukum keseimbangan massa dan menurunkan persamaan laju diperoleh

$$\frac{d[C]}{dt} = v_{+} - v_{-} = k_{+}[A]^{a}[B]^{b} - k_{-}[C]^{c}[D]^{d},$$
(2.7)

Untuk kondisi kesetimbangan dimana konsentrasi tidak berubah, maka berlaku  $\frac{d[c]}{dt} = 0$  sehingga persamaan (2.7) dapat ditulis sebagai berikut:

$$K_{eq} = \frac{k^{+}}{k^{-}} = \frac{[C]^{c}[D]^{d}}{[A]^{a}[B]^{b}}$$
(2.8)

Dengan cara yang sama, kita dapat memperoleh persamaan laju untuk bahan kimia A, B, D pada persamaan sebagai berikut:

$$\frac{d[A]}{dt} = -k_{+}[A]^{a}[B]^{b} + k_{-}[C]^{c}[D]^{d}, \tag{2.9}$$

$$\frac{d[B]}{dt} = -k_{+}[A]^{a}[B]^{b} + k_{-}[C]^{c}[D]^{d}, \qquad (2.10)$$

$$\frac{d[D]}{dt} = k_{+} [A]^{a} [B]^{b} - k_{-} [C]^{c} [D]^{d}, \tag{2.11}$$

Dari persamaan (2.9) dan (2.7) dapat dilihat bahwa  $\frac{d[A]}{dt} + \frac{d[C]}{dt} = 0$  sebagai [A] + [C] =  $A_0$  konstan, artinya [A] + [C] *conserved* (konservatif). Jelas bahwa tiga kuantitas lainnya [A] + [D], [B] + [C], [B] + [D] juga *conserved*.

#### 2.7 Persamaan Michaels-Menten

Reaksi enzimatik secara skematis dijelaskan pada Gambar 2.4. Dalam reaksi ini, substrat mengikat enzim untuk membentuk kompleks enzim/substrat. Setelah mengalami reaksi, kompleks enzim/substrat diubah menjadi kompleks enzim / produk dan kemudian produk dilepaskan, sebagai contoh reaksi enzimatik dan persamaan reaksi kimia (Liu, 2012) sebagai berikut:

$$E + S \overset{k_1}{\underset{k_{-1}}{\longleftrightarrow}} C \overset{k_2}{\to} P + E$$

Dimana E adalah enzim, S adalah substrat, C adalah kompleks yang terbentuk dari E dan S,P adalah produk dan  $k_1$ ,  $k_{-1}$ ,  $k_2$  adalah konstanta laju reaksi. Penerapan hukum aksi massa dan hukum keseimbangan massa menghasilkan sistem persamaan diferensial biasa yang mengatur reaksi sebagai berikut:

$$\frac{d[S]}{dt} = -k_1 [E][S] + k_{-1}[C]. \tag{2.12}$$

$$\frac{d[E]}{dt} = -k_1 [E][S] + (k_{-1} + k_2)[C]. \tag{2.13}$$

$$\frac{d[C]}{dt} = k_1 [E][S] - (k_{-1} + k_2)[C]. \tag{2.14}$$

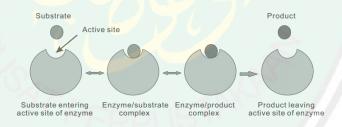
$$\frac{d[P]}{dt} = k_2[C]. \tag{2.15}$$

Karena  $\frac{d[E]}{dt} + \frac{d[C]}{dt} = 0$ , kita punya

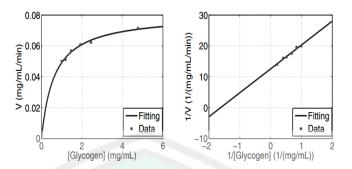
$$[E] + [C] = [E_0] (2.16)$$

Di mana  $[E_0]$  adalah konsentrasi total enzim yang tersedia.

Model matematika (2.11-2.14) untuk kinetika enzim adalah kompleks dan perlu disederhanakan sehingga berguna dalam memodelkan reaksi biokimia yang lebih canggih. Studi eksperimental telah menunjukkan bahwa konsentrasi kompleks C



Gambar 2.4 Deskripsi skematis dari reaksi enzimatik (Liu, 2012)



Gambar 2.5 Kinetika glikogen fosforilase persamaan Michaelis-Menten (Liu, 2012)

mencapai keadaan keseimbangan jauh lebih cepat daripada substrat. **Pada** keseimbangan, konsentrasi [C] tidak berubah dalam waktu. Jadi kita **dapat** mengasumsikan bahwa

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

Maka persamaan (2.14) dapat ditulis:

$$k_1[E][S] - (k_{-1} + k_2)[C] = 0$$
 (2.17)

Asumsi *quasi-steady state* yakni [E] + [C] =  $[E_0]$ , maka dinyatakan yakni

$$[C] = \frac{[E_0][S]}{[S] + \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}}$$
(2.18)

Secara analog dan mengasumsikan  $\frac{d[E]}{dt} = 0$ , maka dapat dituliskan

$$[E] = \frac{[E_0][S]}{[S] + \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}}$$
(2.19)

Diperoleh dengan substitusi persamaan (2.18) ke persamaan (2.15) diperoleh:

$$V = \frac{d[P]}{dt} = k_2 [C] = \frac{k_2 [E_0][S]}{[S] + \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}} = \frac{V_{max}[S]}{[S] + K_m}$$
(2.20)

dimana

$$V_{max} = k_2 [E_0] (2.21)$$

$$K_m = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1} \tag{2.22}$$

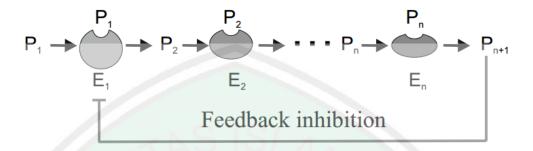
 $V_{max}$  disebut kecepatan maksimal dan  $K_m$  disebut konstanta Michaelis - Menten, persamaan (2.19) menggambarkan laju reaksi dan disebut persamaan Michaelis - Menten (Liu, 2012).

#### 2.8 Inhibitor

Reaksi biokimia yang terjadi dalam sel dapat dikelompokkan menjadi jalur metabolisme yang mengandung urutan reaksi kimia, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2.6. Setiap reaksi dalam urutan reaksi kimia dikatalisis oleh enzim tertentu, dan produk dari satu reaksi adalah substrat untuk reaksi berikutnya. Senyawa yang terbentuk pada setiap langkah adalah zat antara metabolik (metabolit) yang pada akhirnya mengaruh pada pembentukan produk akhir (Liu, 2012).

Sel selalu dalam kondisi homeostatis karena itu jumlah produk yang ada atau diproduksi selalu dalam kisaran konsentrasi tertentu. Jalur metabolisme menghasilkan lebih banyak produk akhir daripada yang dibutuhkan. Produk akhir atau inhibitor dapat mengikat satu atau lebih enzim dalam jalur menghambat reaksi dan meningkatkan

konstanta Michaelis- $Menten\ K_m$  atau mengurangi kecepatan maksimal  $V_{max}$ . Banyak senyawa yang terjadi secara alami dan senyawa farmasi adalah inhibitor.



Gambar 2.6 Jalur Metabolisme generic (Liu, 2012).

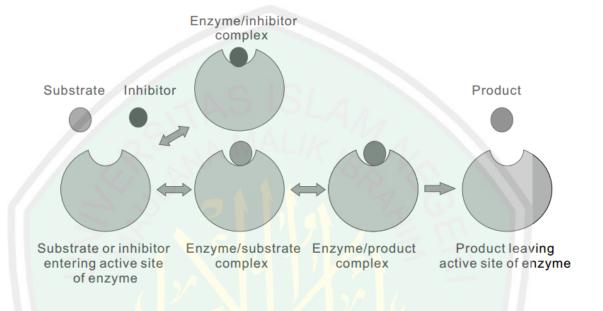
Enzim  $E_1$  mengubah substrat  $P_1$  menjadi metabolit  $P_2$ , enzim  $E_2$  mengubah  $P_2$  metabolit menjadi metabolit  $P_3$  akhirnya enzim  $E_n$  mengubah metabolit  $P_n$  menjadi produk akhir  $P_{n+1}$ . Jika jalur metabolism menghasilkan lebih banyak produk akhir daripada yang dibutuhkan, produk akhir atau produk sampingan dapat mengikat ke situs aktif dari satu atau lebih enzim pengatur jalur, mencegah pengikatan molekul substrat, sehingga menghambat reaksi. Jenis inhibitor bermacam-macam, diantaranya adalah penghambatan kompetitif.

Reaksi enzimatik dengan penghambatan kompetitif secara skematis yang diwakili oleh persamaan reaksi kimia berikut:

$$E + S \xrightarrow[k_{-1}]{k_1} C_1 \xrightarrow{k_2} P + E$$

$$E+I \overset{k_3}{\underset{k_{-3}}{\leftarrow}} C_2$$

dimana I menunjukkan inhibitor. Ini mengikuti hukum aksi massa



Gambar 2.7 Deskripsi skematis dari reaksi enzmatik dengan penghambatan (Liu, 2012)

Keseimbangan massa

$$\frac{d[C_1]}{dt} = k_1 [E][S] - (k_{-1} + k_2)[C_1]$$
 (2.23)

$$\frac{d[C_2]}{dt} = k_3 [E][I] - k_{-3} [C_2]$$
 (2.24)

$$\frac{d[P]}{dt} = k_2[C_1] (2.25)$$

Seperti sebelumnya, diperoleh

$$[E] + [C_1] + [C_2] = [E_0]$$
 (2.26)

Menggunakan aproksimasi quasi-steady state

$$\frac{d[C_1]}{dt} = 0 \ dan \ \frac{d[C_2]}{dt} = 0 \tag{2.27}$$

$$k_1[E][S] - (k_{-1} + k_2)[C_1] = 0,$$
 (2.27a)

$$k_3[E][I] - k_{-3}[C_2] = 0$$
 (2.27b)

diperoleh

Solusi persamaan (2.25) dan (2.26), diperoleh

$$[C_1] = \frac{[E_0][S]}{[S] + K_i K_m[I] + K_m}$$
 (2.28)

dimana

$$K_m = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$$
 ,  $K_i = \frac{k_3}{k_{-3}}$ 

Definisi

$$V_{max} = k_2 [E_0]$$
 [2.28]

diperoleh kecepatan dari reaksi

$$V = \frac{d[P]}{dt} = k_2 [C_1] - \frac{V_{max}[S]}{[S] + K_m (1 - K_i[I])}$$
 (2.30)

Perhatikan bahwa efek inhibitor adalah meningkatkan konstanta *Michaelis-Menten* dari  $K_m$  ke  $K_m$  (1 +  $K_i$  [I]) dan kemudian mengurangi kecepatan reaksi, dan membiarkan kecepatan maksimum tidak berubah.

Pertimbangkan reaksi *competitive inhibition*, di mana dua substrat berikatan dengan enzim secara berurutan:

$$E+A \overset{k_1}{\underset{k_{-1}}{\longleftrightarrow}} C_A$$

$$C_A + B \xrightarrow[k_{-2}]{k_2} C_{AB} \xrightarrow{k_3} P + E$$

$$E + I \overset{k_3}{\underset{k_{-3}}{\leftarrow}} C_I$$

Seperti sebelumnya maka diperoleh sistem persamaan berikut:

$$k_{1}[E][A] + k_{-2}[C_{AB}] - k_{-1}[C_{A}] - k_{2}[C_{A}][B] = 0$$

$$-(k_{-2} + k_{3})[C_{AB}] + k_{2}[C_{A}][B] = 0$$

$$k_{4}[E][I] - k_{-4}[C_{1}] = 0$$

$$[E] + [C_{A}] + [C_{AB}] + [C_{1}] = [E_{0}]$$

Dapat dihitung  $[C_{AB}]$  sebagai berikut:

$$[C_{AB}] = \frac{K_1 [B][A][E_0]}{K_m(K_4[I] + K_1[A] + 1) + K_4 K_d[I][B] + K_1[A][B] + K_d[B]}$$
(2.31)

Dimana

$$K_m = \frac{k_{-2} + k_3}{k_2}, \quad K_1 = \frac{k_1}{k_{-1}}, \quad K_4 = \frac{k_4}{k_{-4}}, \quad K_d = \frac{k_3}{k_{-1}},$$

Maka kecepatan reaksi diberikan oleh

$$V = \frac{d[P]}{dt} = k_3 [C_{AB}]$$

$$= \frac{K_1 V_{-max} [B][A]}{K_m (K_4[I] + K_1[A] + 1) + K_4 K_d [I][B] + K_1 [A][B] + K_d [B]}$$
(2.32)

Dimana 
$$V_{-max} = k_3 [E_0]$$

#### 2.10 Kajian Agama

Allah telah menciptakan tubuh manusia dengan sangat sempurna. Hal ini juga termasuk organ dan sistem yang bekerja di dalam tubuh manusia (seperti halnya di dalam proses sintesis protein) yang tercipta dari segumpal darah hingga akhirnya menjadi struktur tubuh manusia yang kompleks. Hal ini berkaitan dengan arti ayat Al Infithar ayat 7-8 sebagai berikut

"(7). Yang telah menciptakanmu, lalu menyempurnakan kejadianmu dan menjadikan (susunan tubuh) mu seimbang, (8) dalam bentuk apa saja yang Dia kehendaki, Dia menyusun tubuhmu."

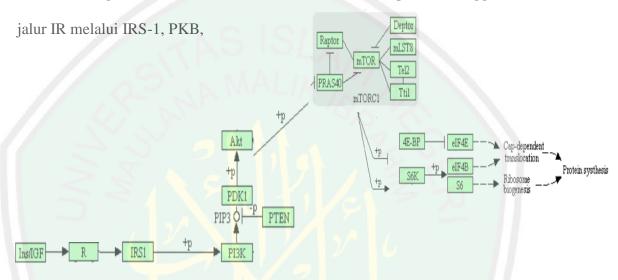
Arti ayat tersebut membuktikan bahwa (Yang telah menciptakan kamu) padahal sebelumnya kamu tidak ada (lalu menyempurnakan kejadianmu) yakni Allah menjadikan kamu dalam bentuk yang sempurna, lengkap dengan anggota-anggota tubuhmu (dan menjadikan kamu seimbang). Artinya, Allah menjadikan bentukmu seimbang, semua anggota tubuhmu disesuaikan-Nya. Tiada tangan atau kaki yang lebih panjang atau lebih pendek dari yang lainnya.

#### **BAB III**

#### **PEMBAHASAN**

# 3.1 Analisis skema untuk mekanisme sintesis protein yang melibatkan mTORC1 pada pathway signaling mTOR

Pada bagian ini dianalisis skema matematika sintesis protein menggunakan



Gambar 3.1 Diagram Alur Mekanisme Sintesis Protein (KEGG.2019).

Pathway pada gambar 3.1 merupakan reduksi dari pathway pada Gambar 1.1.

Langkah-langkah yang digunakan dalam menganalisis skema yang ada pada gambar 3.1 di atas adalah sebagai berikut:

#### 3.1.1 Identifikasi Jenis Interaksi antar Substrat

Identifikasi jenis interaksi dan hubungan antar substrat akan dijalankan secara bertahap mengikuti alur yang ada pada Gambar 3.1 untuk sampai ke S6K yang bermakna pada sintesis protein. Parameter yang dimaksud adala skor atau bobot

interaksi antar substrat, interaksi tersebut dapat berupa *activation, binding,* atau *inhibition*. Parameter ini diperoleh dari *websever* STRING (alat untuk mencari interaksi antar gen atau substrat).

Berikut ditampilkan skor aktivasi sinyal insulin untuk sintesis protein yang diperoleh dari websever STRING:

Nama	Score	Score	Score	Score	Keterangan
substrat/variabel	Activation	Binding	Inhibition	Catalysis	
Insulin dan IR	0,800			A COL	Insulin mengaktifkan insulin Reseptor
IR dan IRS-1	0,900	<b>V</b> -		<i>U</i> =	Mengaktivasi
IRS-1 dan PI3K	1	0,939	76-1	-	Mengikat
PI3K dan PDK1	0,817	_	_	V-	Mengaktivasi
PDK1 dan AKT	0,804	_	ICTN	X- )	Mengaktivasi
AKT dan Pras40	-	CKF	00_	0,900	Menghambat
Raptor dan mTOR	-	0,973	_	_	Mengikat
Pras40 dan Raptor	0,741	-	-	_	Mengaktivasi

Deptor dan	_	_	0,804	_	Menginhibisi
mTOR					
mTOR dan	-	0,978	_	_	Mengikat
mLST8					
Raptor dan	-	0,973	_	_	Mengikat
mTOR					
mTORC1 dan	0,964	9-15	7 -	-	Mengaktivasi
S6K	S//r	MAL	14/4		

Tabel 3.1 Hasil analisis String untuk Sintesis Protein

### 3.1.2 Menyusun Reaksi dan Identifikasi dari Substrat

Interaksi antar substrat akan dideskripsikan dalam bentuk persamaan kinetik. Selanjutnya pada bagian ini akan disusun skema interaksi. Penyusunan skema interaksi ini mengacu pada artikel jurnal. Reaksi ini selanjutnya dideskripsikan dengan warna berbeda. Warna biru menunjukkan bahwa substrat bertindak sebagai reaktan. Warna hijau menunjukkan substrat bertindak sebagai substrat. Warna merah tua menunjukkan substrat bertindak sebagai kompleks dari reaktan dan substrat. Warna ungu muda menunjukkan produk (hasil reaksi) dari interaksi kedua substrat.

Pertama: Skema interaksi Insulin dan Insulin Reseptor

Ins + IR 
$$K1$$
  $C_1$   $k3$  aIns + pIR

Gambar 3.2 Skema reaksi kinetik Insulin dengan Insulin Reseptor

Berdasarkan identifikasi interaksi pada sub bab 3.1.1 dapat dinyatakan bahwa insulin mengaktifkan insulin reseptor. Insulin reseptor (IRS) adalah salah satu substrat insulin yang disarankan memediasi peredam yang diinduksi insulin. Insulin telah menempel, maka gen IR akan teraktivasi melalui fosforilasi insulin. Insulin reseptor adalah substrat dan insulin merupakan enzim.

Kedua: Skema interaksi Insulin Reseptor dan Insulin Reseptor Substrate-1

$$pIR + IRS k4 C2 k6 pIR + IRS$$

Gambar 3.3 Skema reaksi kinetik Insulin Reseptor dengan Insulin Reseptor
Substrate-1

Selanjutnya, gen IRS-1diaktivasi oleh gen IR melalui proses fosforilasi di protein serin 307. Salah satu protein yang sangat penting untuk pemberian insulin pada kontrol metabolic adalah protein P13K ketika gen IRS-1 teraktivasi, akan memicu teraktivasinya gen PKB. Peristiwa ini diawali kerika gen IRS-1 berkaitan dengan protein P13K. Insulin reseptor substrat protein IRS1 yang memiliki serin atau treonin.

#### Ketiga: Skema Interaksi Insulin Reseptor Substrate 1 dengan P13K

$$\frac{k7}{k8} \qquad \frac{k7}{k8} \qquad pIRS-1 + PI3K$$

Gambar 3.4 Persamaan reaksi kinetik Insulin Reseptor Substrate 1 dengan P13K

Selanjutnya, ketika gen IRS-1 teraktivasi akan memicu P13K teraktivasi sehingga, gen IRS-1 berkaitan dengan protein PI3K. PI3K adalah kinase lipid dan menghasilkan PIP3 Protein ini mengubah protein PIP2 menjadi PIP3 melalui proses fosforilasi. kemudian akan mengaktivasi PDK1.

Keempat : Skema Interaksi PI3K dengan PDK1

Gambar 3.5 Persamaan reaksi kinetik PI3K dengan PDK1

Aktivasi protein PI3K dilakukan oleh reseptor yang berikatan dengan protein G atau reseptor Tyrosin kinase yang diaktifkan oleh insulin dan protein PI3K yang teraktivasi kemudian mengubah protein PIP2 menjadi protein PIP3.

Kelima: Skema Interaksi PDK1 dengan Akt

PDK1 + Akt 
$$\frac{k13}{k14}$$
  $C_5$   $\frac{k15}{k14}$  PDK1 + Akt

Gambar 3.6 Persamaan reaksi kinetiik PDK1 dengan Akt

Akt dekat dengan protein PDK1 dan substrat mTORC2 (berfungsi sebagai protein PDK2 yang mengarah ke fosforilasi Akt pada Threonine 308 dan Serine 473). Selain itu, Akt langsung menghambat protein PRAS40 pada Tyrosine 246 untuk mengaktifkan substrat mTORC1.

Keenam: Skema Interaksi Akt dengan mTORC1

$$\frac{\text{Akt} + \text{mTORC1}}{\text{k17}} \quad \frac{\text{k18}}{\text{k17}} \quad \frac{\text{Akt} + \text{a mTORC1}}{\text{k18}}$$

Gambar 3.7 Persamaan reaksi kinetik Akt dengan mTORC1

Substrat mTORC1 yaitu Serin atau Threonin protein kinase yang berfungsi sebagai sensor nutrient intraseluler. Substrat mTORC1 melalui penghambatan protein PRAS40 di Tyrosin 246 oleh substrat PKB (Akt) dengan interaksi menghambat substrat mTORC1.

Ketujuh: Interaksi antara PRAS40 dengan mTOR

Gambar 3.8 Persamaan reaksi kinetik PRAS40 dengan mTOR

Berdasarkan identifikasi interaksi pada sub bab 3.1.1 dikatakan bahwa PRAS40 dapat menghambat mTOR. Dapat disimpulkan bahwa PRAS40 tidak menghasilkan reaksi atau peningkatan aktivitas kinase mTOR dari interaksi keduanya.

#### Kedelapan: Interaksi antara Raptor dengan mTOR

Gambar 3.9 Persamaan reaksi kinetik Raptor dengan mTOR

#### Kedelapan: Interaksi antara Deptor dengan mTOR

Berdasarkan sub bab 3.1.1 menyatakan interaksi Deptor menghambat mTOR. hal ini diperkuat juga dengan Valeria (2017) yang menjelaskan bahwa Deptor menghambat mTOR. Pada skema ini akan dideskripsikan sama pada dengan skema reaksi kinetic keempat dan kelima. Sehingga dapat dideskripsikan dengan skema interaksi sebagai berikut:

Deptor + mTOR 
$$k26$$
 C10

Gambar 3.10 Skema reaksi kinetic Deptor dengan mTOR

#### Kesembilan: Interaksi antara mTOR dengan mLST8

Maiese (2016) menyebutkan bahwa mLST8 meningkatkan aktivitas mTOR. Sehingga dibentuk skema dibawah ini dimana dapat hasil interaksi yaitu amTORC1. Berikut skema untuk interaksinya.

mLST8 + mTOR 
$$\frac{k28}{k29}$$
 C11

Gambar 3.11 Skema reaksi kinetic antara mLST8 dan mTOR

#### Kesepuluh: interaksi Raptor dan mTOR

Berdasarkan interaksi yang sisebutkan sub bab 3.1.1 bahwa Raptor mengikan mTOR. Namun Raptor bukan sebagai penghambat karena maiese (2016) menyebutkan bahwa ketika Raptor terfosforilasi maka akan mengikat 4EBP1 yang akan difosforilasi mTORC1. Sehingga dapat dibuat skema interaksi sebagai berikut:

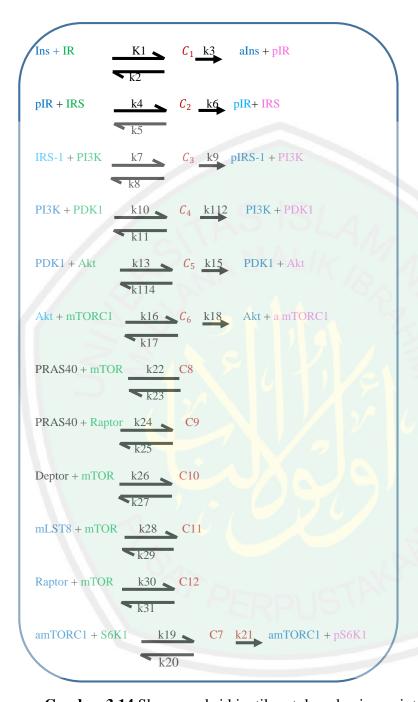
Gambar 3.12 Skema reaksi kinetik Raptor dengan mTOR

#### Kesebelas: Skema reaksi kinetik antara mTORC1 dan S6K1

Berdasarkan interaksi yang disebutkan sub bab 3.1.1 bahwa terdapat reaksi aktifasi dari mTORC1 antif ke S6K1. Skema interaksi ini mengacu pada (spychala, 2015) sebagai berikut:

Gambar 3.13 Skema raksi kinetik S6K1 dengan amTORC1

Dari skema-skema reaksi kinetik yang sudah dibentuk akan dikelompokan pada Gambar 3.14. Gambar 3.14 menunjukkan reaksi kinetik antara substrat untuk mekanisme sintesis protein yang melibatkan substrat-substrat regulator Ins, IR, IRS-1, PI3K, PDK1, Akt, mTORC1 dan S6K.



**Gambar 3.14** Skema reaksi kinetik untuk mekanisme sintesis protein dari Ins yang melibatkan mTORC1

3.2 Formulasi Model Matematika untuk Mekanisme Sintesis Protein yang

Melibatkan Interaksi beberapa Gen.

3.2.1 Identifikasi Variabel

Formulasi model matematika dari penelitian ini terdapat dua macam variabel, yaitu:

1. variabel bebas adalah (t)

2. variabel terikat.

a. [aIns] : Konsentrasi Ins

b. [IR] : Konsentrasi IR

c. [pIR] : Konsentrasi fosforilasi IR

d. [IRS-1] : Konsentrasi IRS-1

e. [pIRS-1] : Konsentrasi fosforilasi IRS-1

f. [PI3K] : Konsentrasi PI3K

g. [PDK1] : Konsentrasi PDK1

h. [Akt] : Konsentrasi Akt

i. [a mTORC1] :Konsentrasi aktifasi mTORC1

j. [Deptor] : Konsentrasi Deptor

k. [PRAS40] : Konsentrasi PRAS40

1. [mTOR] :Konsentrasi mTOR

m. [mLST8] : Konsentrasi mLST8

n. [S6K1] :Konsentrasi S6K1

o. [pS6K1] : Konsentrasi fosforilasi S6K1

#### 3.2.2 Formulasi dalam bentuk persamaan matematika

Dari Gambar 3.14 akan diidentifikasi hukum yang berlaku untuk selanjutnya memformulasikannya ke dalam persamaan diferensial bergantung waktu. Setiap variabel terikat yang ada dalam skema Gambar 3.14 harus dipertimbangkan apakah substrat tersebut berperan sebagai reaktan (enzim), substrat, kompleks atau produk. Untuk penentuan laju sebagai reaktan (enzim), substrat, kompleks atau produk dapat mengikuti persamaan model matematika seperti (2.11) – (2.14) yang menerapkan hukum aksi massa dan keseimbangan massa. Hal ini sudah pernah diterapkan oleh (Spychala, 2015). Sehingga dari Gambar 3.14 diperoleh sistem persamaan sebagai berikut:

$$\frac{d[IR]}{dt} = k_2[C_1] - k_1[aIR1][Ins]$$
(3.1)

$$\frac{d[pIns]}{dt} = (k_2 + k_3)[C_1] - k_1[pIR1][Ins]$$
(3.2)

$$\frac{d[IR]}{dt} = k_3[C_1] + (k_5 + k_6)C_2 - k_4[Ins][IRS - 1]$$
(3.3)

$$\frac{d[C_1]}{dt} = k_1[pIns][IR] - (k_2 - k_3)[C_i]$$
(3.4)

$$\frac{d[IRS1]}{dt} = k_6[C_2] \tag{3.5}$$

$$\frac{d[C_2]}{dt} = k_4[pIR][IRS1] - (k_5 + k_6)[C_2]$$
(3.6)

$$\frac{d[IRS1]}{dt} = (k_{11} + k_{12})[C_4] - k_{10}[IRS1][mTORC1] + (k_{17} + k_{18})[C_6]$$
 (3.7)

$$-k_{16}[IRS1][Raptor]$$

$$\frac{d[Deptor]}{dt} = k_{25}[C10] - k_{24}[Deptor][mTOR]$$
 (3.8)

$$\frac{d[C_{10}]}{dt} = k_{24}[Deptor][mTOR] - k_{25}[C_{10}]$$
(3.9)

$$\frac{d[PRAS40]}{dt} = k_{20}[C_8] - k_{21}[PRAS40][mTOR] + k_{22}[C_9] - k_{23}[PRAS40][Raptor]$$
(3.10)

$$\frac{d[C_8]}{dt} = k_{21}[PRAS40][mTOR] - k_{22}[C_8]$$
 (3.11)

$$\frac{d[mLST8]}{dt} = (k_{26})[C_{11}] - k_{27} [mLST8][mTOR]$$
(3.12)

$$\frac{d[C_9]}{dt} = k_{22}[PRAS40][Raptor] - k_{23}[C_9]$$
 (3.13)

$$\frac{d[C_{10}]}{dt} = k_{27}[mLST8][mTOR] - k_{25}[C_{10}]$$
(3.14)

$$\frac{d[C_{12}]}{dt} = -k_{28}[C_{12}] + k_{29}[Raptor][mTOR]$$
(3.15)

$$\frac{d[Raptor]}{dt} = k_{15}[C_6] - k_{14} [Akt][mTORC1] + k_{23}[C_9] - k_{22}[PRAS40][Raptor] + k_{28}[C_{12}] - k_{29}[Raptor][mTOR]$$
(3.16)

# d[mTOR]

dt

$$= k_{25}[C_{10}] - k_{24}[Deptor][mTOR] + k_{21}[C_8] - k_{20}[PRAS40][mTOR]$$

$$+ k_{27} [C_{11}] - k_{26} [mTOR] [mLST8] + k_{28} [C_{12}]$$

$$-k_{29}[Raptor][mTOR] (3.17)$$

Meise (2016) menyatakan bahwa mTORC1 terdiri dari PRAS40, Raptor, mTOR, Deptor dan mLST8. Dimana mereka saling mengikat mTOR sehingga dapat dinyatakan sebagai berikut ini:

$$[mTORC1] = [C_8] + [C_9] + [C_{10}] + [C_{11}] + [C_{12}]$$

$$\frac{d[mTORC1]}{dt} = k_{15}[C_6] - k_{14}[Akt][mTORC1]$$
 (3.18)

$$\frac{d[C_6]}{dt} = k_{14}[Akt][mTORC1] - (k_{14} + k_{15})[C_6]$$
(3.19)

$$\frac{d[amTORC1]}{dt} = k_{16}[C_6] + (k_{18} + k_{19})[C_7] - k_{17}[amTORC1][S6K1]$$
 (3.20)

$$\frac{d[S6K1]}{dt} = k_{18}[C_7] - k_{17}[amTORC1][S6K1]$$
 (3.21)

$$\frac{d[C_7]}{dt} = k_{17}[amTORC1][S6K1] - (k_{18} + k_{19})[C_7]$$
(3.22)

$$\frac{d[pS6K1]}{dt} = k_{19}[C_7] \tag{3.23}$$

#### 3.2.3 Menghitung Fungsi $[C_i]$ Yang Terlibat dalam Model Matematika

Liu (2012) menyatakan bahwa laju konsentrasi kompleks terhadap waktu tidak berubah, sehingga kita bisa tuliskan bahwa

$$\frac{d[C_i]}{dt} = 0$$

# Pertama: Menghitung fungsi $[C_i]$

Pada kesetimbangan, konsentrasi tidak berubah sehingga dapat diasumsikan [ $C_i$ ] tidak berubah dalam waktu, maka

$$\frac{d[C_i]}{dt} = 0 (3.24)$$

dan dapat dinyatakan bahwa

$$\frac{d[pIns]}{dt} + \frac{d[C_1]}{dt} = 0 \text{ dan } [pIns] + [C_1] = [pIns_0]$$
(3.25)

Dari persamaan (3.4) dan mempertimbangkan persamaan (3.24) diperoleh sebagai berikut :

$$[C_1] = \frac{[pIns_0][IR]}{[IR] + \frac{k_2 + k_3}{k_1}}$$

#### Kedua: Menghitung fungsi $[C_2]$

Pada keseimbangan, konsentrasi tidak berubah sehingga dapat diasumsikan  $[C_2]$  tidak berubah dalam waktu, maka

$$\frac{dC_2}{dt} = 0$$

maka

$$[C_2] = \frac{[pIns][IRS]}{\frac{k_5 + k_6}{k_4}}$$
(3.26)

## Ketiga: Menghitung fungsi [C<sub>3</sub>]

Pada kesetimbangan, konsentrasi tidak berubah sehingga dapat diasumsikan  $[C_3]$  tidak berubah dalam waktu, maka

$$\frac{dC_3}{dt} = 0$$

maka

$$[C_3] = \frac{[pIRS - 1][PI3K]}{\frac{k_8 + k_9}{k_7}}$$
(3.27)

# Keempat : Menghitung fungsi $[C_4]$

Pada kesetimbangan, konsentrasi tidak berubah sehingga dapat diasumsikan  $[C_3]$  tidak berubah dalam waktu, maka

$$\frac{dC_4}{dt} = 0$$

maka

$$[C_4] = \frac{[PI3K][PDK1]}{\frac{k_{11} + k_{12}}{k_{10}}}$$
(3.28)

Kelima: Menghitung fungsi [C<sub>5</sub>] dan [C<sub>6</sub>]

Pada kesetimbangan konsentrasi tidak berubah sehingga dapat diasumsikan [ $C_5$ ] tidak berubah dalam waktu, yakni

$$\frac{dC_5}{dt} = 0$$

dan dapat dinyatakan bahwa

$$\frac{d[PDK1]}{dt} + \frac{d[C_5]}{dt} + \frac{d[C_6]}{dt} = 0 \text{ dan}$$

$$[PDK1] + [C_5] + [C_6] = [Akt]$$

Maka dengan mengingat kembali

$$\frac{d[C_5]}{dt} = 0 k_{13}[PDK1][Akt] - (k_{14} + k_{15})[C_5]$$

maka

$$(k_{14} + k_{15})[C_5] = k_{13}[PDK1][Akt]$$

sehingga

$$[C_5] \frac{(k_{14} + k_{15})}{k_{13}} = [PDK1][Akt]$$

yakni

$$[C_5] \frac{(k_{14} + k_{15})}{k_{13}} = ([PDK1] - [C_5] - [C_6])[Akt]$$

diperoleh

$$[C_5] = \frac{[Akt]([PDK1] - [C_6])}{\frac{(k_{14} + k_{15})}{k_{13}}}$$
(3.29)

dari persamaan (3.18) dihitung  $[C_6]$  dengan proses sebagai berikut:

$$\frac{d[C_6]}{dt} = k_{16}[Akt][mTOR] - (k_{17} + k_{18})[C_6]$$

Sehingga diperoleh

$$[C_6] = \frac{[AKT](mTOR - [C_5])}{\frac{k_{17} + k_{18}}{k_{16}}}$$
(3.30)

Substitusikan fungsi (3.18) dapat ditulis sebagai berikut:

$$[C_{6}] = \frac{[mTOR] \left( [AKT] - \frac{[PDK1][AKT]}{\frac{k_{14} + k_{15}}{k_{13}} + [PDK1]} \right)}{\frac{(k_{17} + k_{18})}{k_{16}} + [mTOR] - \frac{[mTOR][AKT]}{\frac{k_{17} + k_{18}}{k_{16}} + [AKT]}}$$
(3.31)

# **Keenam**: Menghitung fungsi $[C_7]$

Perubahan konsentrasi kompleks dari waktu ke waktu tidak berubah sehingga dapat diasumsikan

$$\frac{d[C_7]}{dt} = 0$$

Karena sifat konservatif berlaku pada

$$\frac{d[Deptor]}{dt} + \frac{d[C_7]}{dt} = 0 \ dan$$

$$[Deptor] + [C_7] = [Deptor_{tot}] \tag{3.32}$$

Maka diperoleh dari persamaan (3.9) dan (3.32)

$$[C_7] = \frac{[Deptor_{tot}][mTOR]}{[mTOR] + \frac{k_{25}}{k_{24}}}$$
(3.33)

## Ketujuh : Menghitung fungsi $[C_8]$ dan $[C_9]$

Perubahan konsentrasi kompleks dari waktu ke waktu tidak berubah sehingga dapat diasumsikan

$$\frac{d[C_8]}{dt} = 0$$

Ketika  $\frac{d[PRAS40]}{dt} + \frac{d[C_9]}{dt} + \frac{d[C_8]}{dt}$  sama dengan 0, karena konservatif maka berla**ku** 

$$[PRAS40] + [C_9] + [C_8] = [PRAS40_{tot}]$$

Hitung  $[C_8]$ 

$$\frac{d[C_8]}{dt} = 0 = [PRAS40][mTOR] - k_{22}[C_8]$$

Maka

$$[C_8] = \frac{[PRAS40][mTOR]}{\frac{k_{22}}{k_{21}}}$$
(3.34)

Perubahan konsentrasi kompleks dari waktu ke waktu tidak berubah sehingga dapat diasumsikan

$$\frac{dC_9}{dt} = 0$$

Hitung  $[C_9]$  dengan langkah-langkah sebagai berikut:

$$\frac{d[C_9]}{dt} = k_{27}[PRAS40][Raptor] - k_{24}[C_9]$$

$$k_{27}[PRAS40][Raptor] - k_{24}[C_9] = 0$$

$$[C_9] = \frac{[PRAS40][Raptor]}{\frac{k_{24}}{k_{27}}}$$

$$[C_9] = \frac{(-[C_9] - [C_8] + [PRAS40_{tot}])[Raptor]}{\frac{k_{24}}{k_{27}}}$$

$$[C_{9}] = \frac{\left(-\frac{[PRAS40][mTOR]}{\frac{k_{22}}{k_{21}}} + [PRAS40_{tot}]\right)[Raptor]}{\frac{k_{24}}{k_{27}} + [Raptor]}$$
(3.35)

### Ketujuh : Menghitung fungsi [ $C_{10}$ ]

Perubahan konsentrasi kompleks dari waktu ke waktu tidak berubah sehingga dapat diasumsikan

$$\frac{d[C_{10}]}{dt} = 0$$

Karena sifat konservatif berlaku pada

$$\frac{d[mLST8]}{dt} + \frac{d[C_{10}]}{dt} = 0 \ dan$$

$$[mLST8] + [C_{10}] = [mLST8_{tot}]$$

Maka diperoleh

$$[C_{10}] = \frac{[mLST8_{tot}][mTOR]}{[mTOR] + \frac{k_{25} + k_{26}}{k_{27}}}$$
(3.36)

# Kedelapan : Menghitung fungsi $[C_{11}]$

Perubahan konsentrasi kompleks dari waktu ke waktu tidak berubah sehingga dapat diasumsikan

$$\frac{d[C_{11}]}{dt} = 0$$

Ketika  $\frac{d[Raptor]}{dt} + \frac{d[C_9]}{dt} + \frac{d[C_{11}]}{dt}$  sama dengan 0, karena konservatif maka berlaku

$$[Raptor] + [C_9] + [C_{11}] = [Raptor_{tot}]$$

Hitung  $[C_{11}]$  dengan langkah-langkah sebagai berikut:

$$\frac{d[C_{11}]}{dt} = -k_{28}[C_{11}] + k_{29}[Raptor][mTOR]$$

$$-k_{28}[C_{11}] + k_{29}[Raptor][mTOR] = 0$$

$$[C_{9}] = \frac{[Raptor][Raptor]}{\frac{k_{28}}{k_{29}}}$$

$$[C_{11}] = \frac{([Raptor_{tot}] - [C_{9}] - [C_{11}][Raptor]}{\frac{k_{28}}{k_{29}}}$$

$$[C_{11}] = \frac{(-[C_{9}] + [Raptor_{tot}])[Raptor]}{\frac{k_{24}}{k_{27}} + [Raptor]}$$

# 3.2.4 Substitusi $[C_i]$ ke Model

Setelah fungsi  $[C_i]$  diperoleh, selanjutnya disubstitusikan ke dalam persamaan diferensial dari variabel-variabel yang sudah ditentukan. Berikut hasil dari substitusi  $[C_i]$  diperoleh persamaan-persamaan sebagai berikut:

$$\frac{d[IR]}{dt} = k_2 \frac{[pIns_0][IR]}{[IR] + \frac{k_2 + k_3}{k_1}} - k_1[pIns][IR]$$
(3.39)

$$\frac{d[pIns]}{dt} = (k_2 + k_3) \frac{[pIns_0][IR]}{[IR] + \frac{k_2 + k_3}{k_1}} - k_1[pIns][IR]$$
(3.40)

$$\frac{d[pIR]}{dt} = k_3 \frac{[pIns_0][IR]}{[IR] + \frac{k_2 + k_3}{k_1}} + (k_5 + k_6) \frac{[pIns][IRS]}{\frac{k_5 + k_6}{k_4}} - k_4[pIns] + [IRS^{-1}]$$
(3.41)

$$\frac{d[IRS^{-1}]}{dt} = k_6 \frac{[pIns][IRS]}{\frac{k_5 + k_6}{k_4}}$$
(3.42)

$$\frac{d[IRS^{-1}]}{dt} \tag{3.43}$$

$$= (k_8 + k_9) \frac{[pIRS^{-1}] \left( [PDK1] - \frac{[PI3K][PDK1]}{\frac{k_{11} + k_{12}}{k_{10}}} \right)}{\frac{(k_{11} + k_{12})}{k_{10}} + [AKT]} \frac{[PDK1][AKT]}{\frac{k_{14} + k_{15}}{k_{13}} + [AKT]}$$

$$= (k_{11} - k_{12}) \frac{[RS1] \left( [AKT] - \frac{[mTOR][Raptor]}{\frac{k_{17} + k_{18}}{k_{16}} + [Raptor]} \right)}{\frac{(k_{11} + k_{12})}{k_{10}} + [mTOR] - \frac{[mTOR][Raptor]}{\frac{k_{17} + k_{18}}{k_{16}} + [Raptor]}$$

 $-k_{10}[IRS^{-1}][mTOR]$ 

 $+(k_{17}$ 

$$[Raptor] \left( AKT - \frac{[Raptor][AKT]}{\frac{k_{17} + k_{18}}{k_{16}} + [Raptor]} - \frac{[Raptor][AKT]}{\frac{k_{17} + k_{18}}{k_{16}} + [Raptor]} - \frac{[mTOR][Raptor]}{\frac{k_{17} + k_{18}}{k_{16}} + [Raptor]} + k_{18} \right) - \frac{\frac{k_{17} + k_{18}}{k_{16}} + [Raptor]}{\frac{k_{16} + k_{18}}{k_{16}} + [Raptor]}$$

 $-k_{16}[AKT][Raptor]$ 

$$\frac{d[Deptor]}{dt} = k_{25} \frac{[Deptor_{tot}][mTOR]}{[mTOR] + \frac{k_{25}}{k_{24}}} - k_{28}[Deptor][mTOR]$$
(3.44)

$$\frac{d[PRAS40]}{dt} = k_{22} \frac{[PRAS40][mTOR]}{\frac{k_{22}}{k_{21}}} - k_{21}[PRAS40][mTOR]$$

$$+ k_{24} \frac{(-[C_8] + [PRAS40_{tot}])[Raptor]}{\frac{k_{24}}{k_{27}} + [Raptor]}$$

$$- k_{23} [PRAS40][Raptor]$$
(3.45)

$$\frac{d[mLST8]}{dt} = k_{25} \frac{[mLST8_{tot}][mTOR]}{[mTOR] + \frac{k_{25} + k_{26}}{k_{27}}} - k_{27}[mLST8][mTOR]$$
(3.46)

$$\frac{d[Raptor]}{dt}$$

$$[Raptor] \left( \frac{[mTOR] \left( [AKT] - \frac{[Raptor][AKT]}{\frac{k_{17} + k_{18}}{k_{16}} + [Raptor]} \right)}{\frac{[k_{11} + k_{12}}{k_{10}} \right) + [mTOR] \frac{[mTOR][Raptor]}{\frac{k_{17} + k_{18}}{k_{16}} + [Raptor]}}$$

$$= k_{17} \frac{\frac{k_{17} + k_{18}}{k_{16}} + [Raptor]}{\frac{k_{16}}{k_{16}} + [Raptor]} - k_{16}[Raptor][AKT] + k_{22} \frac{(-[C_9] + [PRAS40])[Raptor]}{\frac{k_{22}}{k_6}} - k_{27}[C_{11}]$$

 $-k_{29}[Raptor][mTOR] (3.47)$ 

$$\frac{d[mTOR]}{dt} = k_{25} \frac{[Deptor_{tot}][mTOR]}{[mTOR] + \frac{k_{25}}{k_{24}}} - k_{24}[Deptor][mTOR]$$

$$+ k_{22} \frac{[PRAS40][mTOR]}{\frac{k_{22}}{k_{21}}} - k_{21}[PRAS40][mTOR]$$

$$+ k_{25} \frac{[mLST8_{tot}][mTOR]}{[mTOR] + \frac{k_{25} + k_{26}}{k_{27}}} - k_{27}[mTOR][mLST8]$$

$$+ k_{17} \frac{[mTOR]}{(\frac{k_{14} + k_{15}}{k_{13}})} + [mTOR] - \frac{[mTOR][Raptor]}{\frac{k_{17} + k_{18}}{k_{16}}} + [Raptor]$$

$$- k_{10}[AKT][mTOR] + k_{28}[C_{12}] - k_{29}[Raptor][mTOR] \qquad (3..48)$$

$$\frac{d[mTORC1]}{dt} = k_{17} \frac{[mTOR]}{\frac{k_{14} + k_{15}}{k_{13}}} + [mTOR] - \frac{[mTOR][Raptor]}{\frac{k_{17} + k_{18}}{k_{16}}} + [Raptor]$$

$$- k_{16}[AKT][mTORC1] \qquad (3.49)$$

$$\frac{d[amTORC1]}{dt} = k_{17} \frac{[mTOR]}{\frac{k_{14} + k_{15}}{k_{13}}} + [mTOR] - \frac{[mTOR][Raptor]}{\frac{k_{17} + k_{18}}{k_{16}}} + [Raptor]$$

$$+ (k_{14} + k_{15}) \frac{[pmTOR][S6KI]}{\frac{k_{14} + k_{15}}{k_{16}}} - k_{13} [aMTORC][S6KI] \qquad (3.50)$$

$$\frac{d[S6KI]}{dt} = k_{17} \frac{[pmTOR][S6KI]}{\frac{(k_{14} + k_{15})}{k_{13}}} - k_{13}[amTORC1][S6KI]$$
(3.51)

$$\frac{d[S6KI]}{dt} = k_{15} \frac{[PRAS40][mTOR]}{\frac{k_{22}}{k_{21}}}$$
(3.52)

Dimana  $k_i$  sebagai konstanta. Untuk substitusi  $[C_6]$  ada di persamaan (3.31),  $[C_7]$  ada di persamaan (3.33),  $[C_{10}]$  ada di persamaan (3.36).



### **BAB IV**

#### **PENUTUP**

### 4.1 Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan sebelumnya, maka dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut:

1. Analisis diagram alur reaksi kinetik pada mekanisme sntesis protein yaitu

```
pIR + IRS
            k7 C3 k9 pIRS-1 + PI3K
IRS-1 + PI3K
PI3K + PDK1
            k10 _ C4 k112
           k13 C<sub>5</sub> k15 PDK1 + Akt
PDK1 + Akt
Akt + mTORC1 kl6 C6 kl8 Akt + a mTORC1
PRAS40 + mTOR k22 C8
PRAS40 + Raptor k24 C9
Deptor + mTOR k26 C10
mLST8 + mTOR k28 C11
                        C7 k21 amTORC1 + pS6K1
amTORC1 + S6K1
                 k19 👡
                 k20
```

2. Model matematika dari reaksi kinetik pada mekanisme sintesis protein diperoleh dari persamaan (3.39) – (3.52).

### 4.2 Saran

Pada penelitian ini dibahas mengenai model matematika sintesis protein penelitian selanjutnya, disarankan untuk uji validasi model dari persamaan persamaan yang sudah diformulasikan.



#### DAFTAR RUJUKAN

- Bergqvist, Niclas dkk. 2017. A Systems Biology Analysis Connects Insulin Receptor Signaling with Glucose Transporter Translocation in Rat Adipocytes. Journal of Biological Chemistry. 292(27): 11206-11217.
- Bolzano, De Borah. 2015. Alternative Activation Mechanisms of Protein Kinase B Trigger Distinct Downstream Signaling Responses. Journal of Biological Chemistry. Vol 290:41.
- Boyce, dkk. 2008. *Elementary Differential equations and Boundary value Problems*. Ninth Editions. New York: John Wiley and Sons.
- Brannmark, Cecilia dkk. 2013. *Insulin signaling in type 2 diabetes*. The Journal of Biological Chemistry. Vol. 288, No. 14
- Carlon, Azzura. 2013. *Modeling and Simulation of Insulin Signaling*. Skripsi. University of Padova.
- Casteel dkk. 2010. A Crystal Structure of the Cycle GMP- Dependent Protein Kinase 1 Dimeriazaton Isoform- Specific Anchring. J Biol Chem, 285:32684-8.
- Darmawijoyo. 2011. *Persamaan Diferensial Biasa Suatu Pengantar*. Palembang: PT Gelora Aksara Pratama.
- Dean, Laura dkk. 2004. *The Genetic Landscape of Diabetes*. National Center for Biotechnology Information (US).
- Drummond, Mj. 2009. Nutrional and Contractile Regulation of Human Skeletel Muscle Protein Synthesis and gen mTORC1 Signaling. J. App Physiol. 106:1374-1384.
- Hanson dkk. 2003. The Role of Insulin Receptore Substrate-1 Gene (GEN IRS-1) in Type Diabetes in Pima. New York.
- Hermendez, G. (2016). Evolution of the Protein Synthesis Machinery and Its Regulation. mexico: Springer.
- Ikawati, Zullies. 2006. *Pengantar Farmakologi Molekuler*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Indana, Sifak. 2015. Analisis Miskonsepsi pada Materi Pokok Sintesis Ditinjau dari Hasil Belajar Bilogi Siswa. BioEdu, Vol 4 No 3.
- Jalaludin A. 2010. *Tafsir Jalalain*. Terjemahan Hidayat. Tasik malaya: Pesantren Persatuan Islam.

- Kaur, A. (2017). *Mammalian target of rapamychin (mTOR) as a potential therapeutic target in various disrases*. Inflammopharmacology, 293
- KEGG. (2018). *mTOR Signalling Pathway*. Retrieved 2018, from Kegg database:https://www.genome.jp/keg-bin/show\_pathway?hsa04150
- Khamzina, Leila dkk. 2003. *Insulin Signaling Through Insulin Receptor substrat 1 and 2 in Normal Liver Development*. American Gastroenterological Association.
- Lestari, Dwi. 2013. Persamaan Diferensial. Yogyakarta.
- Liu, W. (2012). *Introduction to ModelingBiological Cellular ControlSystems*. London: Springer.
- Magnusson, Rasmus sdkk. 2017. Cross-talks via mTORC2 can Explained Enhanced Activation in Response to Insulin in Diabetic Patients. Diambil: https://www.ncbl.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2571673/. 13 September 2018.
- Maiese, K. (2016). Molecules to Medicine with mTOR. Landon: Elseiver
- Meyts, De Pierre. 2016. *The Insulin Receptor and Its Signal Transduction Network*. Global Research External Affagen IRS.
- Pagalay, Usman. 2009. *Mathematical Modelling (Aplikasi pada Kedokteran, Immunologi, Biologi, Ekonomi, dan Perikanan*. Malang: Uin Malang.
- Purcell, E. J. (1984). Kalkulus dan Geometri Analitis Jilid 2. Jakarta: Erlangga
- Ronald W. Shonkwiler James Herod. 2009. *Mathematical Biology an Introduction with Maple and Matlab*. Business Media: New York (USA).
- Ross, F. A. (2016). AMP-activated protein kinase: a celluler energy sensor that comes in 12 flavours. *Federation of European Biochemical Societies*, 2987.
- Saltiel, Alan dkk. 2007. Mechanisms of Insulin Action. New York: Bussines Media.
- Sarmoko. 2011. From Gene to protein. Yogyakarta: Department of Pharn UNSOED.
- Satoh, Takaya. 2014. Molecular Mechanisms for the Regulation of InsulinStimulated Glucose Uptake by Small Guanosine Triphosphates in Skelatel Muscle and Adipocye. Japan: Laboratory of Cell Biology.
- Seber, G.A.F dan Wild, C.J. 2003. *Nonlinier Regression*. New Jersey: John wiley dan sons, Inc.

- Spychala, J. (2015). Visinets: A Web-Based Pathway Modelingand Dynamic Visualization Tool. *PLOS ONE*, 8.
- Sulaimanov, N. (2017). Understanding the mTOR Signaling Pathway viamathematical modeling. WIREs Systems Biology and Medicine, 9, 5.
- Um, Sung Hee. 2006. *Nutrient Overload, Insulin Resistance, and Ribosomal Protein S6 Kinase 1, GEN S6K1*. 3(6), june 2006. Diambil dari: https://www.ncbi.nlm.gov/pusmed/16753575. (8 Maret 2018).
- Vanzi dkk. 2006. *Protein Synthesis by Single Ribosomes*. Majournal. 9:11741179. Xie, Q-b. (2017). DEPTOR- mTOR Signaling Is Critical for LipidMetabolism and Inflammation Homoestasis ofLymphocytes in Human PBMC Culture. *Journal of Immunology Research*, 1.
- Yoon, Mee. 2016. The Role of Amino acid- induced Mammalian Target of Rapamycin Complex Signaling Insulin Resistance. Experimental Molecular Medicine. 2092-6413/16.
- Yoon, Mee. 2017. The Role of Mammalian Target of Raphamycin (mTOR) in Insulin Signaling. Nutrients Journal.

### **RIWAYAT HIDUP**



Jingga Sukma Titanica, lahir di Jakarta pada tanggal 21 Agustus 1998. Adik dari Johany Putria Perdana yang merupakan anak kedua dari 2 bersaudara pasangan Bapak Joko Guntoro dan Ibu Suharnik.

Pendidikan dasarnya ditempuh di SDIT AL-IKHLAS Karangrejo, Magetan dan lulus pada tahun 2010. Setelah itu, melanjutkan sekolah di SMPN 2 Karangrejo, Magetan dan lulus tahun 2013. Pendidikan selanjutnya ditempuh di

SMAN 1 KARAS, Magetan dan lulus tahun 2016. Selanjutnya, pada tahun yang sama melanjutkan kuliah di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang Jurusan Matematika.



### 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 : Jingga Sukma Titanica

NIM : 16610116

Fakultas/Jurusan : Sains dan Teknologi/Matematika

Judul Skripsi : Konstruksi Model Matematika Sintesis Protein

Menggunakan Hukum Aksi dan Keseimbangan Massa

Pembimbing I : Ari Kusumastuti, M.Pd, M.Si

Pembimbing II : Juhari, M.Si

No	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1.	11 September 2020	Revisi Bab I	1 000
2.	15 September 2020	Konsultasi Agama Bab I	2 Flat
3.	23 September 2020	Konsultasi Bab II	3 (0)
4.	9 Oktober 2020	Acc Bab I & Bab II	4 (2)
5.	12 Oktober 2020	Konsultasi Kajian Keagamaan	5 Flor
6.	17 Oktober 2020	Konsultasi Bab III	0. 6 ga
7	21 Oktober 2020	Konsultasi Bab IV & Abstrak	7 (2)
8.	10 November 2020	Konsultasi Kajian Keagamaan	8
9.	12 November 2020	Acc Bab III,IV & Abstrak	9 (2)
10.	16 November 2020	Acc Kajian Keagamaan	10
11.	16 Desember 2020	Acc Keseluruhan	11 (0)
12.	16 Desember 2020	Acc Keseluruhan	12 0

Malang, 17 Desember 2020

Mengetahui,

Ketua Jurusan Matematika



Dr. Usman Pagalay, M.Si NIP. 19650414 200312 1 001