

**FORMULASI MODEL MATEMATIKA RESISTENSI INSULIN
DI OTOT YANG BERPERAN PADA MEKANISME
PENGHAMBATAN TRANSLOKASI GLUT4 DENGAN
MELIBATKAN AS160**

SKRIPSI

**OLEH
IDA MAULANA
NIM. 19610068**



**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2023**

**FORMULASI MODEL MATEMATIKA RESISTENSI INSULIN
DI OTOT YANG BERPERAN PADA MEKANISME
PENGHAMBATAN TRANSLOKASI GLUT4 DENGAN
MELIBATKAN AS160**

SKRIPSI

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

**Oleh
IDA MAULANA
NIM. 19610068**

**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2023**

**FORMULASI MODEL MATEMATIKA RESISTENSI INSULIN
DI OTOT YANG BERPERAN PADA MEKANISME
PENGHAMBATAN TRANSLOKASI GLUT4 DENGAN
MELIBATKAN AS160**

SKRIPSI

**Oleh
Ida Maulana
NIM. 19610068**

Telah Disetujui untuk Diuji

Malang, 19 Juni 2023

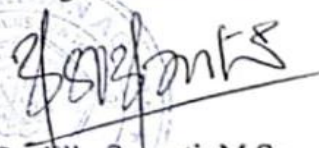
Dosen Pembimbing I


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

Dosen Pembimbing II


Dr. Abdussakir, M.Pd.
NIP. 19751006 200312 1 001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Matematika


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

**FORMULASI MODEL MATEMATIKA RESISTENSI INSULIN
DI OTOT YANG BERPERAN PADA MEKANISME
PENGHAMBATAN TRANSLOKASI GLUT4 DENGAN
MELIBATKAN AS160**

SKRIPSI

**Oleh
Ida Maulana
NIM. 19610068**

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

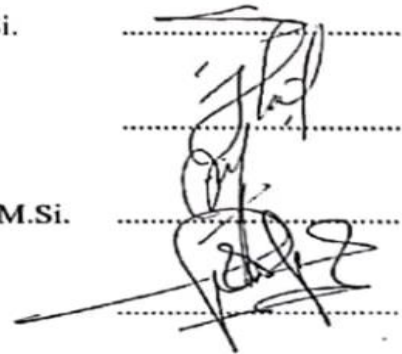
Tanggal 23 Juni 2023

Ketua Penguji : Dr. Usman Pagalay, M.Si.

Anggota Penguji 1 : Juhari, M.Si.

Anggota Penguji 2 : Ari Kusumastuti, M.Pd., M.Si.

Anggota Penguji 3 : Dr. Abdussakir, M.Pd.



Mengetahui,
Ketua Program Studi Matematika




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

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ida Maulana

NIM : 19610068

Judul Skripsi : Formulasi Model Matematika Resistensi Insulin di Otot yang Berperan pada Mekanisme Penghambatan Translokasi GLUT4 dengan Melibatkan AS160

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 data pada daftar rujukan. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 23 Juni 2023

Yang membuat pernyataan,

A yellow rectangular official stamp from the Indonesian Ministry of Education, Culture, and Higher Education (KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KULTUR, DAN KEMAHAKKILAHIRAN). The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text 'KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KULTUR, DAN KEMAHAKKILAHIRAN' and 'MPTBAAI TEMPEL'. A handwritten signature in black ink is written over the stamp. The stamp also contains the alphanumeric code '00E01AJX482442582'.

Ida Maulana

NIM. 19610068

MOTO

"dan Dia memberinya rezeki dari arah yang tidak disangka-sangkanya. Dan barang siapa bertawakal kepada Allah, niscaya Allah akan mencukupkan (keperluan)nya.”

(QS. at-Talaq/65: 3)

PERSEMBAHAN

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah Rabbil'alamiin, dengan mengucap rasa syukur kepada Allah Swt penulis mempersembahkan skripsi ini kepada kedua orang tua penulis, Ayah Wawan dan Ibu Lilik yang senantiasa memberikan barokah doa, dukungan semangat, dan kasih sayang kepada penulis.

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah Swt yang telah memberikan rahmat, hidayah, serta karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana dalam bidang Matematika di Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

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

1. Prof. Dr. H. M. Zainuddin, M.A., 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. Elly Susanti, M.Sc, selaku ketua Program Studi Matematika, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Ari Kusumastuti, M.Pd., M.Si, selaku dosen pembimbing I yang telah meluangkan waktunya dalam memberikan bimbingan, arahan, motivasi, serta ilmu yang bermanfaat kepada penulis.
5. Dr. Abdussakir, M.Pd, selaku dosen pembimbing II yang telah meluangkan waktunya dalam memberikan bimbingan, arahan, serta ilmu yang bermanfaat kepada penulis.
6. Dr. Usman Pagalay, M.Si., selaku ketua penguji dalam Ujian Skripsi yang telah memberikan bimbingan, arahan, dan ilmu yang sangat bermanfaat kepada penulis.
7. Juhari, M.Si., selaku anggota penguji 1 dalam Ujian Skripsi yang telah memberikan bimbingan, arahan, dan ilmu yang sangat bermanfaat kepada penulis.
8. Seluruh dosen Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim yang telah memberikan

ilmu yang bermanfaat dan membagikan pengalaman kepada penulis semasa perkuliahan.

9. Ayah dan Ibu tercinta, yang senantiasa memberikan doa, semangat, dan motivasi yang selalu penulis nantikan hingga saat ini.
10. Pengasuh, Asatidz/ah, dan seluruh santriwati Pondok Pesantren Darul Ulum Al-Fadholi yang senantiasa memberikan doa dan semangat kepada penulis dalam penyusunan skripsi ini.
11. Seluruh mahasiswa angkatan 2019, yang telah berjuang bersama-sama dan berbagi kenangan semasa perkuliahan.
12. Serta seluruh pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu-persatu, yang telah banyak membantu secara langsung maupun tidak langsung dalam penyelesaian penelitian ini.

Semoga Allah Swt senantiasa melimpahkan berkah atas segala kebaikan yang telah diberikan kepada penulis. Penulis berharap agar penelitian ini dapat memberikan manfaat kepada pembaca, terkhusus bagi penulis secara pribadi. *Aamiin ya Rabbal 'Alamiin.*

Wassalamu'alaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh

Malang, 23 Juni 2023

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	v
MOTO	vi
PERSEMBAHAN.....	vii
KATA PENGANTAR.....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
ABSTRAK	xvi
ABSTRACT	xvii
مستخلص البحث.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.5 Batasan Masalah.....	6
1.6 Definisi Istilah	8
BAB II KAJIAN TEORI	10
2.1 Teori Pendukung.....	10
2.1.1 Kaidah Pemodelan	10
2.1.2 PDB Bergantung Waktu.....	12
2.1.3 Hukum Keseimbangan Massa.....	14
2.1.4 Hukum Aksi Massa	16
2.1.5 Kinetika Enzim.....	17
2.1.6 Inhibitor Kompetitif	19
2.1.7 Translokasi GLUT4	21
2.1.8 Resistensi Insulin	22
2.1.9 Identifikasi Jenis Interaksi Antar-Protein.....	29
2.2 Kajian Integrasi Topik dengan al-Quran/Hadits.....	34
2.3 Kajian Topik dengan Teori Pendukung.....	36
BAB III METODE PENELITIAN	38
3.1 Jenis Penelitian	38
3.2 Pra Penelitian.....	38
3.3 Tahapan Penelitian	39
BAB IV PEMBAHASAN.....	40
4.1 Analisis Skema untuk Mekanisme Penghambatan Translokasi GLUT4 pada <i>Pathway</i> Resistensi Insulin.....	40
4.1.1 Identifikasi Jenis Interaksi pada Protein	41
4.1.2 Menyusun Reaksi Kinetik dari Interaksi Antar Protein	42

4.2 Formulasi Model Matematika Mekanisme Penghambatan Translokasi GLUT4.....	49
4.2.1 Identifikasi Variabel.....	49
4.2.2 Formulasi dalam Bentuk Persamaan Matematika.....	50
4.2.3 Menghitung Nilai Ci pada Model Matematika	54
4.2.4 Substitusi Ci ke Model	58
4.2.5 Interpretasi Model Matematika	66
4.3 Integrasi Islam dalam Pola Hidup Sehat.....	67
BAB V PENUTUP	69
5.1 Kesimpulan.....	69
5.2 Saran	70
DAFTAR RUJUKAN.....	71
LAMPIRAN.....	75
RIWAYAT HIDUP	76

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Skor Kepercayaan Interaksi Protein pada <i>Website</i> STRING	30
Tabel 4.1	Jenis Interaksi Protein Mekanisme Penghambatan Translokasi GLUT4.....	41
Tabel 4.2	Skema Reaksi Kinetik Mekanisme Penghambatan Translokasi GLUT4.....	48
Tabel 4.3	Reaksi Kimia PI3K-AKT2	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1	<i>Pathway</i> Resistensi Insulin di Otot (KEGG, 2022)	7
Gambar 2.1	Diagram Kompartemen Pemodelan Matematika.....	12
Gambar 2.2	Diagram Kompartemen Hukum Keseimbangan Massa	15
Gambar 2.3	Deskripsi Skematis Reaksi Enzimatis	18
Gambar 2.4	Jalur Metabolisme Generik.....	19
Gambar 2.5	Skematik Reaksi Enzim dengan Inhibitor Kompetitif.....	20
Gambar 4.1	<i>Pathway</i> Mekanisme Penghambatan Translokasi GLUT4.....	40
Gambar 4.2	<i>Pathway</i> Interaksi PI3K-AKT pada Diabetes <i>Cardiomyopathy</i>	41
Gambar 4.3	<i>Pathway</i> Interaksi INS dengan INSR (KEGG, 2022)	42
Gambar 4.4	Skema Reaksi Kinetik INS dengan INSR	43
Gambar 4.5	<i>Pathway</i> Interaksi INSR dengan IRS1(KEGG, 2022).....	43
Gambar 4.6	Skema Reaksi Kinetik INSR dengan IRS1.....	44
Gambar 4.7	<i>Pathway</i> Interaksi IRS1 dengan PI3K (KEGG, 2022)	44
Gambar 4.8	Skema Reaksi Kinetik IRS1 dengan PI3K	44
Gambar 4.9	<i>Pathway</i> Interaksi PI3K dengan PKC ζ (KEGG, 2022)	45
Gambar 4.10	Skema Reaksi Kinetik PI3K dengan PKC ζ	45
Gambar 4.11	<i>Pathway</i> Interaksi PI3K dengan AKT2 (KEGG, 2022)	45
Gambar 4.12	Skema Reaksi Kinetik PI3K dengan PIP2	46
Gambar 4.13	Skema Reaksi Kinetik PIP3 dengan PDK1	47
Gambar 4.14	Skema Reaksi Kinetik PDK1 dengan AKT2.....	47
Gambar 4.15	<i>Pathway</i> Interaksi AKT2 dan AS160 (KEGG, 2022)	47
Gambar 4.16	Skema Reaksi Kinetik AKT2 dengan AS160	48

DAFTAR SINGKATAN

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

GLUT4	: <i>Glucose Transporter 4</i>
INS	: <i>Insulin</i>
INSR	: <i>Insulin Receptor</i>
IRS1	: <i>Insulin Receptor Substrate 1</i>
PI3K	: <i>Phosphoinositide-3-Kinase</i>
AKT	: <i>Protein Kinase B</i>
PKC ζ	: <i>Atypical Protein Kinase C Zeta Type</i>
AS160	: <i>TBC1 Domain Family Member 4</i>
PIP2	: <i>Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat</i>
PIP3	: <i>Phosphatidylinositol-3,4,5-Trisohosphate</i>
PDK1	: <i>3-Phosphoinositide Dependent Protein Kinase 1</i>
KEGG	: <i>Kyoto Encyclopedia of Proteines and Proteinome</i>
mTORC1	: <i>mammalian Target of Rapamycin Complex 1</i>
AMPK	: <i>AMP-Activated Protein Kinase</i>
MAPK	: <i>Mitoprotein Activated Protein Kinase</i>
PH	: <i>Pleckstrin Homology</i>
PTB	: <i>Phosphotyrosine Binding</i>
IGF	: <i>Insulin-like Growth Factor 1</i>
NH ₂	: <i>Gugus Amina</i>
mRNA	: <i>messenger Ribonucleic Acid</i>
cDNA	: <i>complementary Deoxyribo Nucleic Acid</i>
PKC	: <i>Protein Kinase C</i>
PKB	: <i>Protein Kinase B</i>
SH2	: <i>Src Homology 2</i>
TGN	: <i>Trans-Golgi Network</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Petunjuk Notasi Gambar <i>Pathway</i>	75
--	----

ABSTRAK

Maulana, Ida, 2023. **Formulasi Model Matematika Resistensi Insulin di Otot yang Berperan pada Mekanisme Penghambatan Translokasi GLUT4 dengan Melibatkan AS160**. Skripsi. Jurusan Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (1) Ari Kusumastuti M.Pd.,M.Si, (2) Dr.Abdussakir,M.Pd.

Kata kunci: Penghambatan Translokasi GLUT4, Resistensi Insulin, Model matematika

Penelitian ini membahas formulasi model matematika mekanisme penghambatan translokasi GLUT4 berdasarkan jalur resistensi insulin pada *website KEGG pathway database*. Mekanisme tersebut melibatkan interaksi antar protein, meliputi INS, INSR, IRS1, PI3K, PIP2, PIP3, PDK1, AKT2, PKC ζ , dan AS160. Tahap-tahap pada penelitian ini adalah melakukan analisis *pathway* untuk mendapatkan reaksi kinetik pada mekanisme penghambatan translokasi GLUT4 dan formulasi model matematika berdasarkan reaksi kinetik yang telah disusun. Metode yang digunakan untuk tahapan tersebut adalah kinetika enzim, hukum aksi massa, dan hukum keseimbangan massa. Hasil dari penelitian ini berupa skema reaksi kinetik interaksi antar protein dan model matematika untuk mekanisme penghambatan translokasi GLUT4. Model matematika yang diperoleh berbentuk sistem Persamaan Diferensial Biasa orde 1 non-linier dengan 18 persamaan dan 18 syarat awal. Variabel terikat pada model tersebut antara lain [INS], [INSR], [pINSR], [IRS1], [pIRS1], [PKC ζ], [pPKC ζ], [PI3K], [pPI3K], [PIP2], [PIP3], [PDK1], [pPDK1], [AKT2], [pAKT2], [AS160], [pAS160], dan [5IP7] yang bergantung pada variabel bebas yaitu waktu. Analisis reaksi kimia dan model matematika yang dihasilkan dapat membantu memahami interaksi antar protein secara fisis untuk membentuk mekanisme penghambatan translokasi GLUT4 yang akan digunakan dalam bidang biologi dan ilmu kesehatan.

ABSTRACT

Maulana, Ida, 2023. **Formulation of a Mathematical Model of Insulin Resistance in Muscles Playing a Role in the Mechanism of GLUT4 Translocation Inhibition by Involving AS160**. Thesis. Department of Mathematics, Faculty of Science and Technology, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Advisors: (1) Ari Kusumastuti M,Pd., M.Si, (2) Dr. Abdussakir M.Pd.

Keywords: Inhibition of GLUT4 translocation, Insulin resistance, Mathematical models

This study discusses the formulation of a mathematical model of the mechanism of GLUT4 translocation inhibition based on the insulin resistance pathway in the KEGG pathway database. The mechanism involves interactions between proteins, including INS, INSR, IRS1, PI3K, PIP2, PIP3, PDK1, AKT2, PKC ζ , and AS160. The stages of this study are conducting pathway analysis to obtain kinetic reactions on the GLUT4 translocation inhibition mechanism and formulating mathematical models based on reaction kinetics that have been prepared. The methods used for these stages are enzyme kinetics, the law of mass action, and the law of mass balance. The results of this study are kinetic reaction schemes of interactions between two proteins and a mathematical model for the mechanism of GLUT4 translocation inhibition. The mathematical model obtained is in the form of a non-linear 1-st order Ordinary Differential Equation system with 18 equations and 18 initial conditions. Dependent variables in the model include [INS], [INSR], [pINSR], [IRS1], [pIRS1], [PKC ζ], [pPKC ζ], [PI3K], [pPI3K], [PIP2], [PIP3], [PDK1], [pPDK1], [AKT2], [pAKT2], [AS160], [pAS160], and [5IP7] which depend on the independent variable, namely time. Analysis of chemical reactions and the resulting mathematical models can help understand the interaction between proteins physically to form the mechanism of GLUT4 translocation inhibition that will be used in the fields of biology and health sciences.

مستخلص البحث

مولانا ، إيدا ، ٢٠٢٣. صياغة نموذج رياضي لمقاومة الأنسولين في العضلات يلعب دورا في آلية تثبيط إفشاء *GLUT4* من خلال إشراك *AS160* البحث العلمي. قسم الرياضيات، كلية العلوم والتكنولوجيا، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج. المشرفة: آري كوسومستوتي، الماجستير، (٢)الدكتور.عبدالشكور، الماجستير.

الكلمات الرئيسية: تثبيط إفشاء *GLUT4* ، مقاومة الأنسولين ، النموذج الرياضي

تناقش هذه الدراسة صياغة النموذج الرياضي لآلية تثبيط إفشاء *GLUT4* بناء على مسار مقاومة الأنسولين في قاعدة بيانات مسار *KEGG*. تتضمن الآلية تفاعلات بين البروتينات ، بما في ذلك *INS* ، *INSR* ، *IRS1* ، *PI3K* ، *PIP2* ، *PIP3* ، *PDK1* ، *AKT2* ، *PKCζ* و *AS160*. تتمثل مراحل هذه الدراسة في إجراء تحليل المسار للحصول على التفاعلات الحركية على آلية تثبيط إفشاء *GLUT4* وصياغة نماذج رياضية تعتمد على التفاعلات الحركية التي تم تحضيرها. الطريقة المستخدمة في هذه المراحل هي حركية الإنزيم ، وقانون الفعل الجماعي ، وقانون توازن الكتلة. النموذج الرياضي الناتج هو في شكل معادلة تفاضلية عادية تعتمد على الوقت. نتائج هذه الدراسة هي في شكل مخططات التفاعل الحركي للتفاعلات بين البروتينات والنماذج الرياضية لآلية تثبيط إفشاء *GLUT4*. النموذج الرياضي الذي تم الحصول عليه هو في شكل نظام معادلات تفاضلية عادية غير خطي من الدرجة الأولى مع ١٨ معادلة و ١٨ شروط أولية. تتضمن المتغيرات التابعة في النموذج *[INS]* ، *[INSR]* ، *[pINSR]* ، *[IRS1]* ، *[pIRS1]* ، *[PKCζ]* ، *[pPKCζ]* ، *[PI3K]* ، *[pPI3K]* ، *[PIP2]* ، *[PIP3]* ، *[PDK1]* ، *[pPDK1]* ، *[AKT2]* ، *[pAKT2]* ، *[AS160]* ، *[pAS160]* و *[IP75]* والتي تعتمد على المتغير المستقل ، وهو الوقت. يمكن أن يساعد تحليل التفاعلات الكيميائية والنماذج الرياضية الناتجة في فهم التفاعل بين البروتينات فيزيائيا لتشكيل آلية تثبيط إفشاء *GLUT4* التي سيتم استخدامها في مجالات علم الأحياء والعلوم الصحية.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pemodelan matematika memiliki peran dalam mengkonstruksi fenomena penghambatan translokasi *Glucose Transporter 4* (GLUT4) ke membran sel dengan melibatkan protein AS160. Proses memodelkannya dilakukan dengan menerjemahkan secara matematis interaksi yang terjadi antar protein. Proses membawa objek dunia nyata ke dalam bahasa matematika disebut sebagai abstraksi, sedangkan mewujudkan matematika dalam dunia nyata disebut aplikasi. Objek matematika disajikan dalam bahasa simbol matematika dan bersifat abstrak karena matematika merupakan abstraksi yang berasal dari dunia nyata. Matematika hanya bekerja dengan satu metode logis yaitu deduktif, tetapi tetap memperhatikan ilham, dugaan, rasa, pengalaman, daya cipta, dan fenomena (Abdusysykir, 2007).

Glucose Transporter 4 (GLUT4) berperan dalam meningkatkan pengambilan glukosa oleh jaringan perifer, terutama jaringan adiposa dan otot rangka. Selain itu GLUT4 juga berperan dalam terjadinya transpor secara fasilitatif ketika glukosa dapat berdifusi secara pasif ke dalam jaringan adiposa tanpa memerlukan ATP (Kaunang & Wangko, 2013). Apabila produksi glukosa oleh hati terjadi secara terus menerus, sedangkan penyerapan glukosa pada otot tidak dapat dilakukan secara optimal maka akan mengakibatkan hiperglikemia. Kondisi ini disebut sebagai resistensi insulin, yaitu ketika sel menjadi resisten terhadap efek insulin. Resistensi insulin dapat mengganggu proses yang terjadi di

dalam sel, salah satunya adalah penghambatan translokasi GLUT4 ke membran sel (Paleva, 2019).

Adapun protein yang terlibat dalam mekanisme penghambatan translokasi GLUT4 akibat resistensi insulin di otot antara lain Insulin (INS), *Insulin Receptor* (INSR), *Insulin Receptor Substrate 1* (IRS1), *Phosphoinositide-3Kinase* (PI3K), *Atypical Protein Kinase C Zeta Type* (PKC ζ), Protein Kinase (AKT2), dan *TBC1 Domain Family Member 4*(AS160). Pada kondisi fisiologis, insulin mengaktifkan pengambilan glukosa dengan merangsang jalur IRS-PI3K-AKT kanonik dan dengan memfosforilasi dan menonaktifkan AKT substrat 160 (AS160), protein yang ketika diaktifkan mencegah translokasi GLUT4 ke membran sel. Sehingga dengan menghambat AS160, insulin mendorong translokasi GLUT4 dari vesikel bagian dalam kemudian mendorong fusi ke membran plasma dan mengakibatkan pengambilan glukosa (Martins et al., 2012).

Data interaksi protein yang terlibat dalam translokasi GLUT4 diperoleh dari *website KEGG pathway database* dengan dukungan situs STRING dan STITCH. Pada *website KEGG pathway database* tersebut memperlihatkan adanya reaksi berbeda yang terjadi antar setiap protein di antaranya fosforilasi, aktivasi, inhibisi, dan *binding*. Situs ini berisi tentang basis data untuk memahami fungsi tingkat tinggi dari sistem biologis, seperti sel, organisme, dan ekosistem, dari informasi tingkat molekuler (Genome.jp, 2023). Situs STRING dipergunakan untuk mengetahui skor interaksi antar protein, sedangkan STITCH sebagai penyedia informasi keterkaitan protein secara kimiawi.

Hukum yang digunakan dalam penelitian ini tergolong pada kinetika enzim, yaitu suatu hukum kimia yang berkaitan dengan pengukuran laju reaksi

enzimatik dan dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain pH, suhu, dan konsentrasi enzim dan substrat (Saropah et al., 2012). Setiap reaksi yang terjadi akan melibatkan protein yang berperan sebagai enzim dan substrat. Enzim berperan sebagai katalisator yang mengubah substrat menjadi produk. Selanjutnya penelitian ini difokuskan pada bagaimana memformulasikan reaksi antar protein-protein yang disajikan dalam *website KEGG pathway database* resistensi insulin di otot. Model matematika yang akan dibentuk merupakan suatu persamaan diferensial biasa bergantung waktu yang akan menentukan perubahan konsentrasi protein-protein yang bekerja pada mekanisme penghambatan translokasi GLUT4 terhadap waktu. Adapun hukum-hukum yang akan digunakan dalam penelitian ini antara lain kinetika enzim, hukum aksi massa, dan hukum keseimbangan massa.

Sebelumnya telah dilakukan penelitian oleh Karabekmez (2013) tentang model matematika *cancer signaling pathway*. Penelitian ini memodelkan suatu fenomena biologi menggunakan hukum aksi massa kinetik sebagai titik awal dalam menggambarkan interaksi dan laju reaksi suatu protein. Selain itu, penelitian ini juga merujuk pada penelitian Sulaimanov (2017) yang membahas tentang model matematika pada jalur pensinyalan mTOR. Literatur utama yang dirujuk untuk mendukung penelitian ini adalah buku Liu (2012) dan buku Brannmark (2012).

Kapasitas kemampuan yang dibebankan pada setiap organ manusia telah disesuaikan sedemikian sesuai dengan ukuran, seperti peran protein-protein dalam proses translokasi gerbang GLUT4 yang sesuai dengan fungsinya. Pada dasarnya manusia sebagai salah satu makhluk Allah Swt telah diciptakan dengan sistem organ tubuh yang lengkap. Setiap susunan organ yang ada dalam tubuh manusia

memiliki struktur dan fungsi yang berbeda. Hal ini telah diatur oleh Allah Swt dalam firman-Nya:

“Sesungguhnya Kami (Allah Swt) menciptakan segala sesuatu menurut ukuran” (QS. al-Qamar/54:49).

Berdasarkan tafsir ringkas Kementerian Agama, ayat tersebut berarti bahwa apa yang telah terjadi kepada semua makhluk Allah adalah murni ketetapan Allah. Kata “ukuran” menggambarkan tentang segala sesuatu yang ada di alam ini dapat dinyatakan ke dalam dua peran, yakni sebagai bilangan dengan sifat beserta ketelitian yang terkandung di dalamnya dan sebagai hukum atau aturan. Kedua peran tersebut telah tersusun rapi dan sistematis dan berhubungan sempurna satu sama lain dengan keteraturan penuh (Romlah, 2015).

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pemahaman mengenai mekanisme penghambatan translokasi GLUT4 dengan melibatkan AS160. Model matematika yang dihasilkan dapat menjembatani antara analisis dari interaksi antar protein pada resistensi insulin dengan bidang Ilmu Biologi. Selain itu, diharapkan penelitian ini memberikan kontribusi kepada pembaca dan penulis dalam mengembangkan penelitian yang sejenis maupun penelitian selanjutnya. Fokus utama penelitian ini adalah mengenai peran resistensi insulin pada mekanisme penghambatan translokasi GLUT4 ke membran yang melibatkan protein AS160. Jalur resistensi insulin yang diperoleh pada *website KEGG pathway database* akan dijadikan sebagai diagram kompartemen. Maka dari itu, pada penelitian ini akan dilakukan konstruksi model matematika *pathway* resistensi insulin yang mengakibatkan penghambatan translokasi GLUT4.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah yang akan dibahas dalam penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Bagaimana analisis reaksi kinetik pada mekanisme penghambatan translokasi GLUT4 dengan melibatkan AS160?
2. Bagaimana formulasi model matematika dari reaksi kinetik pada mekanisme penghambatan translokasi GLUT4 dengan melibatkan AS160?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang ada diperoleh tujuan dari penelitian ini sebagai berikut.

1. Menganalisis reaksi kinetik pada mekanisme penghambatan translokasi GLUT4 dengan melibatkan AS160.
2. Memformulasi model matematika dari reaksi kinetik pada mekanisme penghambatan translokasi GLUT4 dengan melibatkan AS160.

1.4 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat dari penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Dengan analisis reaksi kimia tersebut maka dapat membantu memahami bagaimana interaksi antar protein secara fisis yang terlibat dalam mekanisme penghambatan translokasi GLUT4.
2. Model matematika yang sudah diformulasikan dalam penelitian ini dapat digunakan dalam bidang biologi dan ilmu kesehatan. Selain itu juga dapat dikembangkan pada penelitian selanjutnya.

1.5 Batasan Masalah

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

1. Skema untuk mekanisme penghambatan translokasi GLUT4 yang digunakan dalam penelitian ini berdasarkan pada *pathway* resistensi insulin yang diunduh dari *website KEGG pathway database* yang ditunjukkan pada Gambar 1.1.
2. Variabel terikat yang ingin diteliti pada penelitian ini antara lain [INS], [INSR], [pINSR], [IRS1], [pIRS1], [PKC ζ], [pPKC ζ], [PI3K], [pPI3K], [PIP2], [PIP3], [PDK1], [pPDK1], [AKT2], [pAKT2], [AS160], [pAS160], dan [5IP7].
3. Variabel bebas adalah waktu (t).
4. Model diformulasi berdasarkan pada reaksi kinetik yang melibatkan parameter laju reaksi k_i berdasarkan konsentrasi.
5. Model matematika yang dihasilkan berupa persamaan diferensial biasa nonlinear bergantung pada waktu.
6. Pada penelitian ini tidak membahas tentang simulasi dinamik dan simulasi numerik.

Gambar 1.1 *Pathway* Resistensi Insulin di Otot (KEGG, 2022)

1.6 Definisi Istilah

Berdasarkan fokus dan rumusan masalah yang telah disampaikan, maka uraian definisi istilah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut.

Model matematika	: Representasi suatu permasalahan pada dunia nyata ke dalam pernyataan matematis dengan persamaan diferensial (Widowati & Sutimin, 2007).
GLUT4	: Protein pengangkut glukosa yang diatur oleh insulin, ditemukan di jaringan adiposa dan otot lurik (otot rangka dan jantung).
Translokasi GLUT4	: Pemindahan GLUT4 dari dalam vesikel intrasel menuju ke permukaan sel.
Fosforilasi	: Proses penambahan gugus fosfat pada suatu protein/molekul organik lain (Murray, 2003).
Aktivasi	: Proses pengaktifan yang terjadi antar satu protein dengan protein yang lain.
Inhibisi	: Peristiwa saat suatu protein menghambat protein lainnya.
Inhibitor	: Senyawa yang berperan dalam melakukan penghambatan terhadap suatu interaksi protein.
Laju reaksi	: Perubahan konsentrasi suatu produk reaksi tiap satuan waktu.
<i>Binding</i>	: Proses ketika antar protein saling berikatan.

Reaksi Kinetik	: Cabang ilmu kimia yang membahas laju reaksi dan faktor-faktor yang mempengaruhi laju reaksi tersebut.
Enzim	: Biokatalisator yang dapat mempercepat reaksi-reaksi biologi tanpa mengalami perubahan struktur kimia.
Substrat	: Molekul awal reaksi yang diubah menjadi molekul berbeda (produk) oleh enzim.
Katalisasi	: Proses meningkatkan laju reaksi kimiawi yang terjadi akibat adanya penambahan katalis.
<i>De novo synthesis</i>	: Sintesis molekul kompleks dari molekul sederhana seperti gula atau asam amino, berlawanan dengan daur ulang setelah degradasi parsial.
Molekul	: Kumpulan dua atau lebih atom dalam susunan tertentu yang berikatan bersama secara kimiawi.
Pro-inflamasi sitokin	: Jenis molekul sinyal yang dikeluarkan dari sel-sel kekebalan seperti sel T pembantu dan makrofag, dan jenis sel tertentu lainnya yang mempromosikan peradangan.
Analisis <i>Northern blot</i>	: Teknik yang digunakan dalam penelitian molekul biologi untuk mempelajari ekspresi gen dengan mendeteksi RNA.

BAB II KAJIAN TEORI

2.1 Teori Pendukung

2.1.1 Kaidah Pemodelan

Pemodelan matematika merupakan proses formulasi suatu fenomena kehidupan nyata ke dalam bahasa matematika. Model yang dihasilkan berupa sistem persamaan diferensial yang menjadikan lebih mudah dipahami dan disimulasikan. Langkah pertama yang dilakukan dalam memodelkan adalah melakukan konstruksi sebuah deskripsi dari fenomena yang ada di dunia nyata ke dalam bahasa matematis. Selanjutnya mengkreasikan bentuk matematis yang menggambarkan fenomena terkait dengan mempertimbangkan informasi perilaku fenomena, prediksi yang akan terjadi, ataupun mengenai analisa dampak dari situasi perilakunya. Menurut Baiduri (2002), metodologi dasar dalam proses pemodelan matematika adalah sebagai berikut.

1. Identifikasi masalah

Hal yang harus diperhatikan untuk tahap awal adalah mampu memahami masalah yang akan diselesaikan sehingga dapat ditranslasikan ke dalam bahasa matematis. Tujuan penelitian digunakan sebagai indikator yang menunjukkan apakah suatu model matematika yang dihasilkan dapat menjawab permasalahan yang sedang terjadi.

2. Membuat asumsi

Dalam suatu penelitian, tidak dapat dipastikan bahwa semua faktor yang berpengaruh dengan peristiwa yang diamati dapat dimodelkan secara matematis. Keberhasilan dalam merumuskan asumsi-asumsi bergantung

pada pengetahuan empiris dan kemampuan matematis seorang pemodel. Oleh karena itu, hal ini disederhanakan dengan mereduksi faktor yang berpengaruh terhadap peristiwa yang diamati dengan melakukan asumsi hubungan sederhana antar variabel. Terdapat dua kategori utama dalam melakukan asumsi.

a) Klasifikasi variabel

Melakukan identifikasi terkait hal-hal yang dapat memengaruhi proses pengamatan. Kemudian menjadikannya sebagai suatu variabel dan mengklasifikasikan setiap variabel menjadi variabel bebas atau variabel tak bebas.

b) Melakukan interelasi antara variabel yang terseleksi untuk dipelajari

Membuat submodel sesuai asumsi yang telah dibuat sebelumnya. Kemudian mempelajari secara terpisah pada satu atau lebih variabel bebas.

3. Menyelesaikan atau menginterpretasikan model

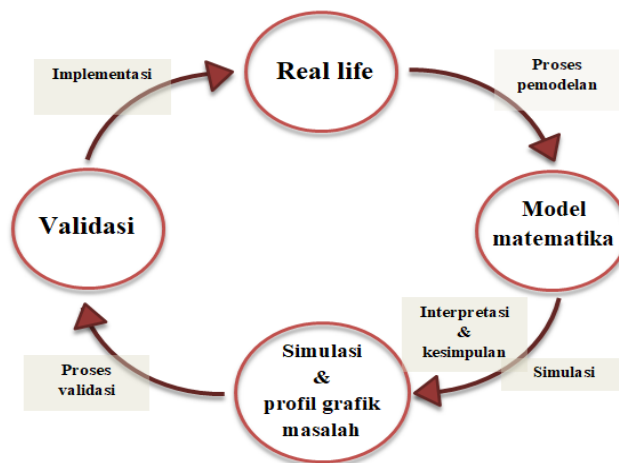
Setelah model diperoleh, kemudian menyelesaikan model secara matematis. Dalam tahap ini penyelesaian dilakukan dengan menggunakan persamaan diferensial. Terdapat kemungkinan bahwa model sulit untuk diselesaikan. Apabila hal ini terjadi maka kembali ke tahap dua dan membuat asumsi tambahan sederhana atau kembali ke tahap satu dengan membuat definisi ulang dari permasalahan.

4. Verifikasi model

Sebelum model diimplementasikan ke dunia nyata, model harus diuji dengan beberapa pertanyaan berikut: 1) apakah model menjawab masalah

yang telah diidentifikasi? 2) apakah model membuat pemikiran yang sehat? 3) apakah data dapat dikumpulkan untuk menguji dan mengoperasikan model dan apakah memenuhi syarat pengujian? Jika hasil model memenuhi standar verifikasi, maka model dapat diimplementasikan. Namun jika sebaliknya, maka konstruksi model harus dirancang ulang kembali.

Menurut Baiduri (2002), metodologi dasar dalam proses pemodelan matematika dapat diilustrasikan ke dalam diagram kompartemen seperti pada Gambar 2.1 berikut.



Gambar 2.1 Diagram Kompartemen Pemodelan Matematika

2.1.2 PDB Bergantung Waktu

Suatu persamaan diferensial adalah persamaan yang di dalamnya memuat satu atau lebih turunan variabel tak bebas terhadap satu atau lebih variabel bebas dalam suatu fungsi yang tidak diketahui. Persamaan diferensial merupakan suatu bentuk perwujudan dalam memahami fenomena alam dan dapat digunakan untuk memprediksi fenomena tersebut (Sasongko, 2010). Perhatikan persamaan berikut.

$$\frac{dx}{dt} = f(x(t)) \quad (2.1)$$

Jika terdapat variabel bebas yang tunggal (*Single Independent Variable*) seperti persamaan (2.1), maka turunannya merupakan turunan biasa dan persamaan tersebut disebut Persamaan Diferensial Biasa (*Ordinary Differential Equation*) (Ault & Ayres, 1984). Persamaan (2.1) memuat t sebagai variabel bebas dan x adalah variabel tak bebas. Secara umum, bentuk persamaan diferensial merupakan bentuk dari fenomena yang menerangkan objek yang diamati atau variabel terikat ke dalam fungsi yang bergantung terhadap waktu (t) dan/atau ruang (x, y, z). Adapun bentuk umum dari Persamaan Diferensial Biasa (PDB) adalah sebagai berikut.

$$F(x, t, \dot{y}, \ddot{y}, \dots, (\dot{y})^n) = 0 \quad (2.2)$$

Bentuk (2.2) menyatakan bahwa terdapat hubungan antara x sebagai variabel bebas dan y sebagai variabel tak bebas, beserta turunan-turunannya dalam bentuk himpunan persamaan yang secara identik sama dengan nol. Bentuk tersebut menyatakan model matematika dari fenomena perubahan yang terjadi. Sebuah persamaan diferensial dikatakan memiliki orde n , jika n merupakan orde turunan tertinggi yang terlibat. Sedangkan untuk suatu persamaan diferensial dikatakan berderajat k , jika k merupakan derajat turunan orde tertinggi pada persamaan diferensial tersebut.

Persamaan (2.2) merupakan persamaan diferensial biasa karena menggambarkan perubahan variabel y terhadap satu peubah, yaitu variabel x . Perhatikan contoh berikut.

$$\frac{dy}{dt} + y = kt \text{ (PDB linier orde satu)} \quad (2.3)$$

$$\frac{d^2y}{dt^2} - \frac{dy}{dt} = kt \text{ (PDB linier orde dua)} \quad (2.4)$$

$$\frac{d^3y}{dt^3} + \frac{d^2y}{dt^2} - y \frac{dy}{dt} = kt \text{ (PDB nonlinier orde tiga)} \quad (2.5)$$

Pada persamaan (2.3) dan (2.4) tidak terdapat perkalian antara variabel tak bebas dengan turunannya, sehingga dinamakan PDB linier. Sedangkan untuk persamaan (2.5) dinamakan PDB nonlinier dikarenakan memuat suku $y \frac{dy}{dt}$ yang merupakan perkalian antara variabel tak bebas dengan turunannya atau disebut suku nonlinier. Masalah utama yang muncul dari ketiga persamaan tersebut adalah menemukan $y = f(x(t))$ sebagai solusi yang memenuhi persamaan diferensial (Kartono, 2012).

Persamaan diferensial biasa linier orde ke- n dapat dituliskan dalam bentuk persamaan (2.6) berikut.

$$f_n + f_{n-1}\dot{y}^{n-1} + \dots + f_1\dot{y} + f_0y = R(t) \quad (2.6)$$

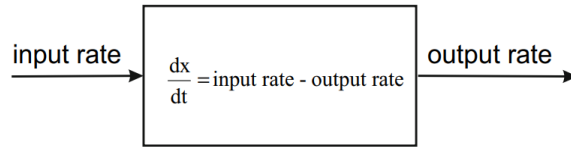
Pada persamaan (2.6), $f_0, f_1, \dots, f_{n-1}, f_n$ dan R merupakan fungsi kontinu dalam x , sedangkan $\dot{y}^n$ adalah turunan ke- n dari y terhadap t .

2.1.3 Hukum Keseimbangan Massa

Hukum keseimbangan massa menyatakan bahwa laju massa yang masuk ke dalam sistem sama dengan jumlah laju perubahan massa pada sistem dalam waktu dan laju keluaran dari sistem seperti yang telah ditunjukkan oleh Gambar 2.2. Secara matematis, hukum ini dinyatakan sebagai berikut.

$$\frac{dx}{dt} = \text{input rate} - \text{output rate} \quad (2.7)$$

Pada persamaan (2.7), x merupakan jumlah massa dalam sistem.



Gambar 2.2 Diagram Kompartemen Hukum Keseimbangan Massa

Dengan melakukan pertimbangan sistem sederhana saat laju *input* sama dengan 0 dan laju *output* sebanding dengan x , maka hukum keseimbangan massa (2.7) dinyatakan sebagai berikut.

$$\frac{dx}{dt} = -kx, \quad (2.8)$$

$$x(0) = x_0, \quad (2.9)$$

dengan k adalah konstanta positif dan x_0 adalah kondisi awal. Penyelesaian persamaan (2.8) adalah sebagai berikut.

$$\int \frac{1}{x} dx = \int -k dt \Leftrightarrow \ln x = -kt + c$$

$$\Leftrightarrow e^{\ln x} = e^{-kt+c}$$

$$\Leftrightarrow x(t) = e^{-kt} \cdot e^c$$

Misalkan $C = e^c$.

$$x(t) = Ce^{-kt} \quad (2.10)$$

Berdasarkan kondisi awal pada (2.9), maka

$$x(0) = Ce^{-k(0)} \Leftrightarrow x_0 = C. (1)$$

$$\Leftrightarrow x_0 = C \quad (2.11)$$

Sehingga, dengan mensubstitusi bentuk (2.11) pada persamaan (2.10) diperoleh solusi khusus pada persamaan (2.12) berikut.

$$x = x_0 e^{-kt} \quad (2.12)$$

2.1.4 Hukum Aksi Massa

Perhatikan reaksi kimia (2.13) berikut.



Bentuk reaksi (2.13) menunjukkan A, B adalah reaktan, C, D adalah produk, a, b, c, d adalah koefisien stokiometri dari reaksi seimbang, dan k_+, k_- adalah konstanta positif yang disebut konstanta laju. Laju reaksi didefinisikan sebagai laju perubahan konsentrasi reaktan atau produk sehubungan dengan perubahan waktu. Secara matematis, laju tersebut diberikan oleh turunan $\frac{dA}{dt}, \frac{dB}{dt}$, atau $\frac{dC}{dt}$.

Hukum aksi massa adalah model matematika yang menjelaskan dan memprediksi kinetika reaksi kimia, bahwa laju reaksi maju masing-masing individu v_+ atau laju reaksi mundur v_- sebanding dengan produk dari konsentrasi molekul yang berpartisipasi (Liu, 2012). Dengan menerapkan hukum aksi massa pada reaksi (2.13), diperoleh

$$v_+ = k_+[A]^a[B]^b \quad (2.14)$$

$$v_- = k_-[C]^c[D]^d. \quad (2.15)$$

Bentuk (2.14) merupakan laju reaksi maju, sedangkan bentuk (2.15) menunjukkan laju reaksi mundur dengan tanda kurung siku [.] menunjukkan konsentrasi bahan kimia. Eksponen a, b, c, d disebut order, dengan a orde terhadap A , b orde terhadap B , dan seterusnya. Order-order tersebut biasanya berupa bilangan bulat positif, tetapi bisa juga bilangan bulat negatif, nol, atau bahkan pecahan. Jumlah semua urutan ekspresi aljabar adalah semua order reaksi. Eksponen a, b, c, d mungkin berbeda dari koefisien stokiometri dari reaksi setara dan harus

ditentukan secara eksperimental. Dengan menggunakan hukum keseimbangan massa, diperoleh persamaan laju pada persamaan (2.16) berikut.

$$\frac{d[C]}{dt} = v_+ - v_- = k_+[A]^a[B]^b - k_-[C]^c[D]^d. \quad (2.16)$$

Pada saat keadaan seimbang, konsentrasi tidak berubah. Jadi $\frac{d[C]}{dt} = 0$, sehingga

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

Konstanta keseimbangan reaksi ditentukan oleh persamaan (2.17) berikut.

$$K_{eq} = \frac{k_+}{k_-} = \frac{[C]^c[D]^d}{[A]^a[B]^b} \quad (2.17)$$

Dengan cara yang sama, persamaan laju tersebut dapat diturunkan untuk bahan kimia A , B dan D lainnya sebagai berikut.

$$\frac{d[A]}{dt} = -k_+[A]^a[B]^b + k_-[C]^c[D]^d \quad (2.18)$$

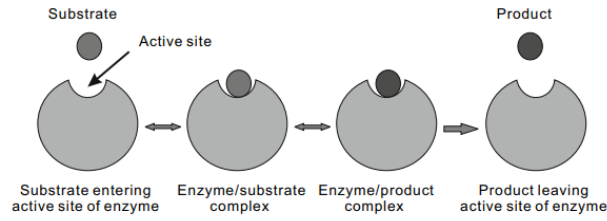
$$\frac{d[B]}{dt} = -k_+[A]^a[B]^b + k_-[C]^c[D]^d \quad (2.19)$$

$$\frac{d[D]}{dt} = k_+[A]^a[B]^b - k_-[C]^c[D]^d. \quad (2.20)$$

Karena $\frac{d[A]}{dt} - \frac{d[C]}{dt} = 0$, $[A] + [C] = A_0$ konstan, sehingga kuantitas $[A] + [C]$ konservatif. Maka kuantitas $[A] + [D]$, $[B] + [C]$, $[B] + [D]$ juga konservatif.

2.1.5 Kinetika Enzim

Secara skematis, reaksi enzimatik dapat dilihat pada Gambar 2.3. Dalam reaksi tersebut, substrat berikatan dengan enzim untuk membentuk kompleks enzim/substrat. Setelah melakukan suatu reaksi, kompleks enzim/substrat diubah menjadi kompleks enzim/produk, kemudian produk dilepaskan.



Gambar 2.3 Deskripsi Skematis Reaksi Enzimatis

Reaksi enzimatik ditunjukkan oleh persamaan reaksi kimia berikut.



Pada reaksi (2.21) menunjukkan E adalah enzim, S adalah substrat, C adalah kompleks yang dibentuk dari E dan S , P adalah produk, dan k_1 adalah konstanta laju pembentukan kompleks $[E][S]$, k_{-1} merupakan konstanta laju penguraian kompleks $[E][S]$, dan k_2 merupakan konstanta laju penguraian kompleks $[P][E]$. Pada reaksi kimia (2.21), penerapan hukum aksi massa dan hukum keseimbangan massa menghasilkan sistem persamaan diferensial biasa yang mengatur reaksi berikut.

$$\frac{d[S]}{dt} = -k_1[E][S] + k_{-1}[C] \quad (2.22)$$

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

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

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

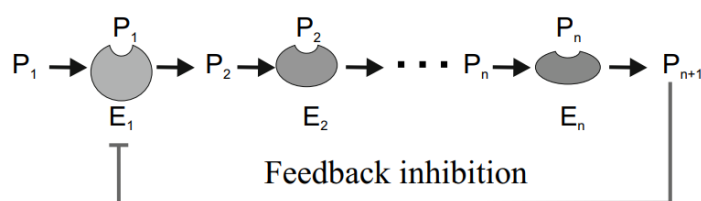
Karena $\frac{d[E]}{dt} + \frac{d[C]}{dt} = 0$, maka diperoleh hasil pegintegralan berikut.

$$[E] + [C] = [E_0] \quad (2.26)$$

Pada persamaan (2.26), $[E_0]$ merupakan konsentrasi dari total enzim yang tersedia (Keener & Sneyd, 2009).

2.1.6 Inhibitor Kompetitif

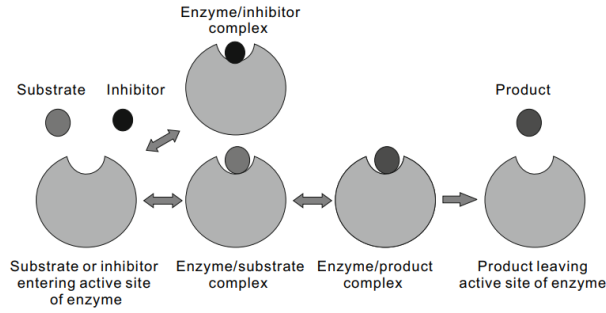
Reaksi biokimia yang terjadi dalam sel dapat dikelompokkan ke dalam jalur metabolisme yang mengandung urutan reaksi kimia, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2.4. Setiap reaksi dalam urutan reaksi kimia dikatalisis oleh enzim tertentu dan produk dari satu reaksi adalah substrat untuk yang berikutnya. Senyawa yang terbentuk pada setiap langkah merupakan perantara metabolisme yang pada akhirnya mengarah pada pembentukan dari suatu produk akhir.



Gambar 2.4 Jalur Metabolisme Generik

Sel selalu dalam kondisi homeostasis, oleh karena itu jumlah produk yang ada atau dihasilkan selalu berada dalam rentang konsentrasi tertentu. Jika metabolisme jalur menghasilkan lebih banyak produk akhir daripada yang dibutuhkan, produk akhir atau inhibitor dapat berikatan dengan satu atau lebih enzim di jalur untuk menghambat reaksi, meningkatkan konstanta *Michaelis-Menten* K_m atau menurunkan kecepatan maksimal V_{max} . Banyak senyawa alami dan senyawa farmasi yang tergolong inhibitor (Liu, 2012).

Jika inhibitor bersaing dengan molekul substrat untuk situs aktif, maka disebut inhibitor kompetitif. Reaksi enzimatik dengan penghambatan kompetitif secara skematis dijelaskan dalam Gambar 2.5.



Gambar 2.5 Skematik Reaksi Enzim dengan Inhibitor Kompetitif

Skematik tersebut dapat direpresentasikan dengan reaksi kimia berikut.



Pada persamaan (2.28), I merupakan notasi inhibitor. Sehingga berdasarkan hukum aksi massa, diperoleh persamaan (2.29)-(2.34) berikut.

$$\frac{d[E]}{dt} = (k_{-1} + k_2)[C_1] - k_1[E][S] + k_{-3}[C_2] - k_3[E][I] \quad (2.29)$$

$$\frac{d[S]}{dt} = k_{-1}[C_1] - k_1[E][S] \quad (2.30)$$

$$\frac{d[I]}{dt} = k_{-3}[C_2] - k_3[E][I] \quad (2.31)$$

$$\frac{d[C_1]}{dt} = k_1[E][S] - (k_{-1} + k_2)[C_1] \quad (2.32)$$

$$\frac{d[C_2]}{dt} = k_3[E][I] - k_{-3}[C_2] \quad (2.33)$$

$$\frac{d[P]}{dt} = k_2[C_1] \quad (2.34)$$

Berdasarkan persamaan (2.29)-(2.34), diperoleh

$$[E] + [C_1] + [C_2] = [E_0]. \quad (2.35)$$

2.1.7 Translokasi GLUT4

Glucose Transporter 4 (GLUT4) adalah transporter glukosa responsif insulin utama pada otot rangka dan jaringan adiposa manusia dan hewan pengerat, dan ditranslokasikan ke membran plasma sebagai respons terhadap insulin (Kobayashi et al., 2004). GLUT4 adalah protein 12 transmembran yang memungkinkan glukosa darah perifer berpindah ke sel melintasi membran plasma. Transportasi glukosa yang dimediasi GLUT4 menurun gradien konsentrasi tanpa memerlukan ATP dan diklasifikasikan sebagai difusi terfasilitasi. Dalam sel yang tidak distimulasi, GLUT4 diasingkan ke dalam kompartemen intraseluler khusus yang disebut vesikel penyimpanan GLUT4 (GSVs).

GLUT4 terlokalisasi di berbagai intraseluler kompartemen membran, termasuk endosom awal (EE), kompartemen daur ulang endosomal (ERC), dan *Trans-Golgi Network* (TGN). GLUT4 terlokalisasi membran plasma dimasukkan ke dalam ERC melalui endositosis, dan GLUT4 yang disintesis secara *de novo* diangkut ke dalam struktur membran melalui TGN. Selanjutnya, molekul-molekul GLUT4 berputar secara dinamis di antara kompartemen intraseluler. Setelah stimulasi insulin, GLUT4 ditranslokasi dari GSV ke membran plasma melalui jalur eksositik. Endositosis GLUT4 permukaan sel juga diatur secara negatif oleh insulin dalam adiposit. Insulin mengontrol beberapa langkah antara kompartemen membran intraseluler. Akibatnya, akumulasi bersih GLUT4 dalam membran plasma tercapai sebagai respons terhadap insulin, memungkinkan transpor glukosa yang bersirkulasi ke dalam sel. (Satoh, 2014). Pada kondisi ini, GLUT4 sebagai transporter yang membuat *intake* glukosa ke dalam sel meningkat dengan perantara insulin. Insulin menyebabkan GLUT4 berpindah dari sitoplasma ke

membran sel. GLUT4 yang berada di sitoplasma akan berpindah dan terjadi translokasi menuju membran sel jika insulin datang.

Proses penghambatan translokasi GLUT4 akibat resistensi insulin melibatkan interaksi beberapa protein. Berdasarkan *pathway* resistensi insulin di otot dalam situs resmi *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes* (KEGG) *Pathway database*, protein-protein yang terlibat dalam mekanisme penghambatan translokasi GLUT4 antara lain Insulin (INS), *Insulin Receptor* (INSR), *Insulin Receptor Substrate 1* (IRS1), *Phosphoinositide-3Kinase* (PI3K), Protein Kinase (AKT2), *Atypical Protein Kinase C Zeta Type* (PKC ζ), dan *TBC1 Domain Family Member 4*(AS160).

2.1.8 Resistensi Insulin

Resistensi insulin merupakan suatu kondisi tubuh yang mengalami penurunan kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa dari jaringan perifer tubuh. Resistensi insulin tersebut akan terjadi jika pada kadar insulin terdapat efek yang tidak sesuai dengan efek biologis normal yang diharapkan (Asdie, 1992). Insulin memiliki peran penting dalam homeostasis glukosa dengan memulai metabolisme glukosa. Insulin disekresi oleh sel- β pankreas sebagai responsi terhadap peninggian kadar glukosa vena porta dengan memacu pengambilan glukosa oleh sel hati dan sel otot, jaringan lemak, serta sel-sel dan organ-organ lain. Gangguan pada salah satu aspek dari fungsi insulin akan menimbulkan sejumlah kelainan, seperti resistensi insulin.

Aktivitas enzim yang mengatur respons metabolik, seperti sintesis glikogen, glikogenolisis, glukoneogenesis, dan lipogenesis, dikontrol secara ketat melalui mekanisme pensinyalan intraseluler di hilir reseptor insulin. Selain itu,

insulin meningkatkan pengambilan glukosa yang bersirkulasi ke dalam jaringan targetnya, seperti otot rangka dan jaringan lemak, sehingga mengurangi kadar glukosa darah. Pada individu sehat, sebagian besar pembuangan glukosa yang distimulasi oleh insulin terjadi di otot rangka dan pembuangan glukosa di jaringan lemak relatif kecil (Satoh, 2014).

Mekanisme kerja insulin diawali dengan berikatan dengan reseptornya yang terletak di membran plasma sel target. Hal ini menyebabkan peningkatan aktivitas reseptor tirosin kinase, dan selanjutnya fosforilasi *Insulin Receptor Substrate 1* (IRS1). Selanjutnya lebih jauh ke hilir, lipid kinase, *Phosphoinositide-3Kinase* (PI3K) dan serine/threonine kinase AKT/PKB diaktifkan. Dalam sel adiposa dan otot, GLUT4 ditranslokasi dari intraseluler kompartemen sel ke membran plasma sehingga meningkatkan masuknya glukosa (Den Hartogh et al., 2020). Adapun protein yang bekerja pada kondisi tersebut adalah Insulin dengan bantuan *Insulin Receptor* (INSR), *Insulin Receptor Substrate 1* (IRS1), *Phosphoinositide-3Kinase* (PI3K), Protein Kinase (AKT2), *Atypical Protein Kinase C Zeta Type* (PKC ζ), dan *TBC1 Domain Family Member 4*(AS160).

1. Insulin (INS)

Insulin adalah hormon peptida yang disekresikan oleh sel β dari pulau *Langerhans* pankreas dan mempertahankan kadar glukosa darah normal dengan memfasilitasi pengambilan glukosa seluler, mengatur metabolisme karbohidrat, lipid dan protein, serta mendorong pembelahan dan pertumbuhan sel melalui efek mitogeniknya (Wilcox, 2005). Insulin merupakan suatu hormon anabolik yang bekerja pada berbagai jaringan target, termasuk hati, otot rangka, dan jaringan lemak, mengatur kadar glukosa darah. Insulin yang berada pada sel otot

akan berikatan dengan INSR yang terletak pada permukaan sel otot. Ikatan antara insulin dengan reseptornya akan mengaktifasi jalur intraseluler PI3K/AKT. Jalur tersebut yang akan mengaktifasi GLUT4.

2. *Insulin Receptor (INSR)*

Insulin Receptor (INSR) adalah protein dimerik yang memainkan peran penting dalam mengenai homeostasis glukosa, mengatur lipid, protein dan metabolisme karbohidrat, dan modulasi neurotransmitter otak level 1 dan 2. Disfungsi INSR telah dikaitkan dengan banyak penyakit, termasuk diabetes, kanker, dan penyakit Alzheimer^{1,3,4}. Pengikatan insulin ke ECD dimerik memicu autofosforilasi domain kinase dan aktivasi selanjutnya dari molekul pensinyalan hilir (Scapin et al., 2018). Protein INSR terdiri dari 22 ekson dan 21 intron yang mencakup 150 kb kromosom 19. Menurut Ronnet dkk (1984), bukti yang lebih baru menunjukkan bahwa subunit dari INR disintesis sebagai prekursor polipeptida tunggal (180 kd) yang ada sebagai dimer terkait-disulfida yang kemudian mengalami glikosilasi, secara proteolitik dibelah menjadi dua subunit, mengalami glikosilasi akhir, dan dimasukkan ke dalam membran plasma (Ebina et al., 1985).

Skema insulin yang disederhanakan pensinyalan merupakan stimulasi transpor glukosa dan sebagian besar efek metabolik insulin lainnya diatur oleh aktivasi jalur PI3K, yang difasilitasi oleh pengikatan subunit pengatur PI3K ke residu fosfotirosin pada IRS1. Sistem efektor utama untuk mengatur pembuangan glukosa adalah translokasi vesikel yang mengandung GLUT4 ke membran plasma untuk meningkatkan laju transpor glukosa seluler.

Pertumbuhan sel dan sintesis protein lebih erat kaitannya dengan jalur Ras/MAPK yang diaktifkan terutama oleh fosforilasi Shc (Youngren, 2007).

3. *Insulin Receptor Substrate 1 (IRS1)*

Insulin Receptor Substrate 1 (IRS1) merupakan IRS terbesar di otot rangka. IRS1 difosforilasi oleh reseptor insulin dan insulin. IRS1 adalah protein *docking* 130–180 kDa yang mengandung dua domain yang dilestarikan dalam bagian N-terminal. PTB memasang IRS1 dengan reseptor IGF1 terfosforilasi. Terminal IRS1 C mengandung beberapa residu serin dan tirosin yang dapat memodulasi aktivitasnya. Jalur intraseluler utama yang berasal dari IRS1 diaktifkan pada fosforilasi tirosinnya dan perekrutan berikutnya dari molekul pensinyalan hilir melalui interaksi tipe domain homologi Src (Sisci et al., 2007). Protein IRS1 manusia mengandung seluruh wilayah 5' yang tidak diterjemahkan dan wilayah pengkode protein dalam satu ekson dan terlokalisasi pada kromosom q36-37 melalui *hibridisasi in situ*. Dengan analisis *Northern blot*, mRNA IRS1 langka dan terdiri dari dua spesies 6,9 dan 6 kilobase. Dengan menggunakan reaksi berantai polimerase kuantitatif setelah transkripsi balik RNA total dari jaringan janin manusia, mRNA IRS1 dapat diidentifikasi di semua jaringan (Araki et al., 1993).

4. *Phosphoinositide-3Kinase (PI3K)*

PI3K adalah keluarga enzim lipid yang secara khusus memfosforilasi gugus 3'-hidroksil dari fosfatidylinositol dan fosfoinositid pada membran. PI3K terdiri dari subunit pengatur p85 (p85 α , p85 β dan p85 γ) dan subunit katalitik p110. Sejumlah p85 tertentu, yang tidak memiliki aktivitas kinase intrinsik, diperlukan PI3K untuk mengikat situs *docking* fosfo-tirosin pada membran sel,

sementara p85 bebas yang berlebihan dapat bersaing dengan heterodimer p85-p110 yang mengikat IRS1, sebuah proses yang menghambat aktivitas PI3K dan pensinyalan hilirnya (Fan et al., 2020). PI3K berisi domain SH2 yang mengikat motif tertentu dalam IRS. PI3K mengkatalisis penambahan fosfat pada posisi ketiga cincin inositol fosfoinositol untuk menghasilkan PIP3. Protein p70S6 kinase, AKT, dan PKC adalah efektor hilir PI3K. Setelah terfosforilasi, substrat ini berfungsi sebagai molekul dok yang mengikat dan mengaktifkan kinase seluler lainnya, memulai jalur pensinyalan yang berbeda yang memediasi aksi insulin seluler. Dua bentuk AKT, AKT1 dan AKT2 diekspresikan dalam otot rangka dan sel adiposa terlokalisasi di dekat PM dan difosforilasi oleh PDK1 untuk mengarahkan efek hilir baik di sitoplasma/nukleus (Ramalingam et al., 2013). Distribusi spasial GLUT4 diatur oleh insulin dalam beberapa cara melalui aktivasi PI3K, PKB/AKT, dan PKC (Brannmark, 2012). Pada resistensi insulin, IRS yang telah terfosforilasi akan mengikat enzim PI3K. Selanjutnya PI3K dapat mengakibatkan translokasi protein GLUT. PI3K bekerja melalui kinase serine dan threonine seperti AKT/PKB, PKC, dan *PI dependent* protein kinase 1 dan 2 (Wilcox, 2005).

5. Protein Kinase (AKT2)

Fosforilasi protein adalah proses mendasar untuk pengaturan fungsi seluler. Proses ini adalah aksi terkoordinasi dari protein kinase dan fosfatase yang mengontrol tingkat fosforilasi. Akibatnya aktivitas protein target spesifik. Salah satu peran utama fosforilasi protein adalah dalam transduksi sinyal, ketika sinyal ekstraseluler diperkuat dan disebarkan oleh kaskade fosforilasi protein dan peristiwa defosforilasi. Dua jalur transduksi sinyal dengan karakteristik

terbaik melibatkan *cAMP-dependent protein kinase* (cAMP-PK) dan PKC. Setiap jalur menggunakan molekul pembawa pesan kedua yang berbeda untuk mengaktifkan protein kinase, yang dapat memfosforilasi molekul target tertentu. Perbandingan ekstensif urutan kinase telah menentukan domain katalitik umum, mulai dari 250 hingga 300 asam amino. Domain ini mengandung asam amino kunci yang dilestarikan antara kinase dan dianggap memainkan peran penting dalam katalisis (Jones et al., 1991).

6. *Atypical Protein Kinase C Zeta Type (PKCζ)*

PKCζ adalah penginduksi lain dari pensinyalan mTORC1 dengan adanya resistensi insulin. Dengan diaktifkan oleh glukosa ekstraseluler dan insulin, PKCz diperlukan untuk proliferasi sel b adaptif yang dimediasi oleh mTOR dan cyclin D2 tetapi bukan AKT. Konsisten dengan pengamatan ini, ekspresi fungsional yang berlebihan PKCζ tidak mengubah fosforilasi AKT tetapi mengatur fosforilasi mTOR dan siklin A, D1, D2, dan D3 (Ye et al., 2019). Namun, resistensi insulin yang diinduksi hiperglikemia dalam adiposit berkemungkinan dimediasi oleh PKCζ, karena tidak ada perbedaan dalam status fosforilasi IRS1 Ser307 antara adiposit primer yang diisolasi dari kontrol dan tikus yang diinfus glukosa (Tian et al., 2020).

Terlepas dari PP2A, dengan melibatkan PKCζ atipikal, telah disorot dalam garis sel otot lain yaitu dalam sel otot manusia dan dalam adiposit. Mekanisme kedua ini melibatkan hilangnya perekrutan membran dan fosforilasi AKT melalui proses yang bergantung pada aktivasi PKCζ. PKCζ dideskripsikan untuk secara langsung berinteraksi untuk menekan aktivitas AKT dalam beberapa tipe sel, tetapi untuk memisahkan pengobatan sel dengan faktor pertumbuhan dan

insulin, sehingga memungkinkan AKT menjadi aktif. Namun ketika konten ceramide intraseluler meningkat, aktivasi PKC ζ yang kuat diamati menstabilkan interaksi antara AKT dan PKC ζ . Interaksi ini memusuhi kemampuan insulin untuk memisahkan kompleks kinase, tetapi juga mengaktifkan AKT (Bandet et al., 2019). PKC ζ terbukti terlibat dalam tumorigenesis, invasi jaringan, dan perkembangan kanker melalui modulasi mesin migrasi sel, seperti *Ras Homolog Family Member A* (RhoA), *Rac Family Small GTPase 1* (Rac1), dan *Epithelial Cell Transforming 2* (Ect2) (Smalley et al., 2020).

7. TBC1 Domain Family Member 4(AS160)

AS160 (TBC1D4) diidentifikasi sebagai substrat AKT secara kritis terlibat dalam regulasi GLUT4 yang dirangsang oleh insulin dalam adiposit 3T3L1. Studi tambahan menunjukkan bahwa AS160 juga berperan dalam otot rangka tikus, tikus, dan manusia. Insulin meningkatkan fosforilasi AS160 pada dua tempat (Ser 588 dan Thr 642) yang terletak di motif karakteristik yang diprediksi untuk fosforilasi AKT. Aktivasi AS160 berkurang pada pasien dengan diabetes tipe 2, yang disertai dengan gangguan translokasi GLUT4. Kelebihan AS160 *full-length* dalam adiposit tidak mengubah distribusi GLUT4 permukaan total yang distimulasi oleh Insulin atau basal yang menunjukkan bahwa jumlah AS160 tampaknya tidak membatasi tingkat. Eksperimen dengan mutan AS160 yang mengandung 4 mutasi situs fosforilasi menunjukkan bahwa translokasi GLUT4 nyata berkurang. Fitur yang menonjol dari AS160 adalah adanya GTPase mengaktifkan domain untuk protein Rab. Domain GAP fungsional dari AS160 diperlukan untuk translokasi GLUT4. Dengan tidak adanya insulin,

domain GAP dari AS160 menyimpan protein Rab yang kritis dalam keadaan terikat PDB yang tidak aktif (Baus et al., 2008).

Setelah stimulasi dengan insulin AS160 terfosforilasi yang pada gilirannya menekan aktivitas GAP dan mengarah pada konversi Rab-GDP ke dalam versi terikat GTP aktifnya dan dengan demikian mengizinkan perdagangan GLUT4 yang mengandung vesikel ke dan berlabuh dengan membran plasma. Selain itu, kontribusi berbagai protein Rab untuk AS160 efek yang dimediasi saat ini diperiksa dalam adiposit dan sel otot. Baru-baru ini protein terkait erat yang disebut TBC1D1 diidentifikasi di genom tikus. Protein ini juga kemungkinan merupakan substrat AKT dan tampaknya terlibat dalam proses translokasi GLUT4. Namun mode interaksi molekuler antara vesikel AKT dan GLUT4 tetap tidak diketahui (Baus et al., 2008).

2.1.9 Identifikasi Jenis Interaksi Antar-Protein

Interaksi antar protein merupakan tindakan ketika suatu protein memengaruhi protein lain. Terdapat beberapa interaksi protein yang terdapat pada *website KEGG pathway database* di antaranya, aktivasi, *binding*, fosforilasi, dan *inhibition*. Aktivasi merupakan pengaktifan yang terjadi antar satu protein dengan protein yang lain. *Binding* yaitu interaksi yang terjadi ketika protein saling berikatan. Kemudian, fosforilasi merupakan proses penambahan gugus fosfat pada suatu protein atau molekul organik lain yang dapat meningkatkan efisiensi katalis enzim, mengubahnya menjadi bentuk aktifnya dalam satu protein (Murray RK, 2003). Pada *website KEGG pathway database* juga terdapat reaksi *inhibition*, yaitu peristiwa ketika suatu protein menghambat protein lainnya. Interaksi pada STRING dan STITCH meliputi asosiasi langsung dan tidak langsung yang berasal

dari prediksi komputasi, transfer pengetahuan antar organisme, dan interaksi yang dikumpulkan dari *database* lainnya. Selain itu, penelitian ini juga menggunakan situs Uniprot dan Pubmed sebagai penyedia informasi dan rujukan.

Jenis interaksi yang diidentifikasi dalam penelitian ini berdasarkan pada *pathway* resistensi insulin di otot dari *website* KEGG *pathway database*, sesuai dengan Gambar 1.1. Tahapan identifikasi dimulai dari protein insulin sampai ke pada protein PKC ζ dan AS160 yang mengartikan terjadinya penghambatan translokasi GLUT4 pada resistensi insulin di otot. Skor kepercayaan interaksi antar protein merupakan estimasi probabilitas interaksi antara dua enzim dalam *pathway*. Kisaran untuk setiap skor kepercayaan adalah sebagai berikut.

- Kepercayaan rendah dengan skor 0,15 – 0,39,
- Kepercayaan sedang dengan skor 0,4 – 0,69,
- Kepercayaan tinggi dengan skor 0,7 – 0,89, dan
- Kepercayaan tertinggi dengan skor $\geq 0,9$.

Pada Tabel 2.1 di bawah ini merupakan hasil skor kepercayaan interaksi protein yang didapatkan dari *website* STRING.

Tabel 2.1 Skor Kepercayaan Interaksi Protein pada *Website* STRING

Nama Protein	Jenis Interaksi	Skor Kepercayaan				Enzim
		<i>Biochemical Data</i>	<i>Association in Curated Databases</i>	<i>Comentioned in Pudmed Abstracts</i>	<i>Combi-ned Score</i>	
INS dan INSR	Aktivasi	0.972	0.900	0.989	0.999	INS
INSR dan IRS1	Aktivasi dengan fosforilasi	0.879	0.900	0.982	0.999	INSR
IRS1 dan PI3K	Aktivasi	0.873	0.900	0.987	0.999	IRS1
PI3K dan PKC ζ	Interaksi tidak langsung	0.104	0.900	0.232	0.927	PI3K

PI3K dan AKT2	Mutasi pada interaksi tidak langsung	<i>None</i>	0.650	0.718	0.938	PI3K
AKT2 dan AS160	Mutasi pada interaksi aktivasi dengan fosforilasi	<i>None/ Insignifi- cant</i>	0.900	0.771	0.977	AKT2

1. Interaksi antara INS dengan INSR

Berdasarkan pathway resistensi insulin pada Gambar 1.1, interaksi yang terjadi antara Insulin (INS) dengan *Insulin Receptor* (INSR) adalah aktivasi, yaitu protein INS mengaktifkan protein INSR. Pada Tabel 2.1 menunjukkan bahwa interaksi antara INS dengan INSR memiliki skor kepercayaan kombinasi sebesar 0.999, dengan skor berdasarkan *Experimental/ Biochemical Data* sebesar 0.972, *Association in Curated Databases* sebesar 0.900, dan skor berdasarkan *Comentioned in Pudmed Abstracts* sebesar 0.989. Dengan skor tersebut dapat dikatakan bahwa interaksi antar INS dan INSR mendapatkan skor kepercayaan tertinggi. Ikatan insulin ke ECD dimer memicu auto-fosforilasi domain kinase di INSR dan aktivasi selanjutnya dari molekul pensinyalan hilir (Scapin et al., 2018). Pengikatan insulin pada reseptor insulin menginduksi autofosforilasi pada sejumlah tirosin residu. Selain itu juga menyebabkannya memfosforilasi protein Cbl yang berada dalam kompleks dengan protein adaptor CAP (Lizcano & Alessi, 2002). Enzim pada interaksi ini adalah INS.

2. Interaksi antara INSR dengan IRS1

Pada Gambar 1.1 menunjukkan bahwa interaksi yang terjadi INSR dengan IRS1 adalah forforilasi. Protein INSR mengaktifkan protein IRS1 dengan memfosforilasi. Tabel 2.1 menunjukkan bahwa interaksi antara INSR

dengan IRS1 memiliki skor kepercayaan kombinasi sebesar 0.999, dengan skor berdasarkan *Experimental/ Biochemical Data* sebesar 0.879, *Association in Curated Databases* sebesar 0.900, dan skor berdasarkan *Comentioned in Pudmed Abstracts* sebesar 0.928. Dengan skor tersebut dapat dikatakan bahwa interaksi INSR dan IRS1 mendapatkan skor kepercayaan tertinggi. Reseptor insulin memfosforilasi molekul IRS pada banyak residu tirosin, beberapa di antaranya dikenali oleh domain Src homologi 2 (SH2) (Lizcano & Alessi, 2002). Enzim pada interaksi ini adalah INSR.

3. Interaksi antara IRS1 dengan PI3K

Interaksi yang terjadi antara IRS1 dengan protein PI3K berdasarkan Gambar 1.1 adalah aktivasi, yaitu protein IRS1 mengaktifkan protein PI3K. Pada Tabel 2.1 menunjukkan bahwa interaksi antara IRS1 dengan PI3K memiliki skor kepercayaan kombinasi sebesar 0.999, dengan skor berdasarkan *Experimental/ Biochemical Data* sebesar 0.873, *Association in Curated Databases* sebesar 0.900, dan skor berdasarkan *Comentioned in Pudmed Abstracts* sebesar 0.987. Dengan skor tersebut dapat dikatakan bahwa interaksi antar IRS1 dan PI3K mendapatkan skor kepercayaan tertinggi. IRS1 yang sudah terfosforilasi akan memiliki sebuah domain yang akan ditempati oleh sebuah enzim yaitu PI3K. IRS1 akan mengikat dan mengaktifkan PI3K (Brannmark, 2012). Enzim pada interaksi ini adalah IRS1.

4. Interaksi antara PI3K dengan PKC ζ

Pada Gambar 1.1 menunjukkan bahwa interaksi yang terjadi antara protein PI3K dengan protein PKC ζ adalah aktivasi tidak langsung. Protein PI3K mengaktifkan protein PKC ζ dengan perantara protein lain. Pada Tabel 2.1

menunjukkan bahwa interaksi antara protein PI3K dengan protein PKC ζ memiliki skor kepercayaan kombinasi sebesar 0.927, dengan skor berdasarkan *Experimental/ Biochemical Data* sebesar 0.104, *Association in Curated Databases* sebesar 0.900, dan skor berdasarkan *Comentioned in Pudmed Abstracts* sebesar 0.232. Dengan skor tersebut dapat dikatakan bahwa interaksi antar PI3K dengan PKC ζ mendapatkan skor kepercayaan tertinggi. Enzim pada interaksi ini adalah PI3K.

5. Interaksi antara PI3K dengan AKT2

Berdasarkan *pathway* resistensi insulin di otot pada Gambar 1.1 terjadi mutasi pada interaksi tidak langsung antara protein PI3K dengan protein AKT2, yaitu protein PI3K mengaktifkan protein AKT2 secara tidak langsung namun terjadi mutasi. Pada Tabel 2.1 menunjukkan bahwa interaksi antara INS dengan INSR memiliki skor kepercayaan kombinasi sebesar 0.938, dengan skor berdasarkan *Experimental/ Biochemical Data* sebesar 0.204, *Association in Curated Databases* sebesar 0.650, dan skor berdasarkan *Comentioned in Pudmed Abstracts* sebesar 0.718. Dengan skor tersebut dapat dikatakan bahwa interaksi antar PI3K dan AKT2 mendapatkan skor kepercayaan tertinggi. PI3K memfosforilasi pensinyalan molekul lipid PIP2 menjadi PIP3. Kemudian PIP3 mengaktifkan protein kinase 1 (PDK1) yang bergantung pada 3-fosfoinositida, yang memfosforilasi AKT pada Thr308 (Santoleri & Titchenell, 2019). Enzim pada interaksi ini adalah PI3K.

6. Interaksi antara AKT2 dengan AS160

Interaksi yang terjadi antara protein AKT2 dengan protein AS160 berdasarkan Gambar 1.1 adalah penghambatan, yaitu protein AKT2

menghambat protein AS160. Tabel 2.1 menunjukkan bahwa interaksi antara AKT2 dengan AS160 memiliki skor kepercayaan kombinasi sebesar 0.977, dengan skor berdasarkan *Experimental/ Biochemical Data* tidak diketahui, *Association in Curated Databases* sebesar 0.900, dan skor berdasarkan *Comentioned in Pudmed Abstracts* sebesar 0.771. Dengan skor tersebut dapat dikatakan bahwa interaksi antar AKT2 dan AS160 mendapatkan skor kepercayaan tinggi. AKT2 yang terfosforilasi akan melakukan difus ke sitoplasma dan fosforilasi terhadap suatu protein yang bernama AS160, sehingga yang berperan sebagai enzim pada interaksi ini adalah AKT2.

2.2 Kajian Integrasi Topik dengan al-Quran/Hadits

Segala sesuatu yang diciptakan Allah Swt sudah direncanakan, diperhitungkan, dan diatur sebagaimana mestinya, bukan merupakan sesuatu yang kebetulan. Apabila terdapat kesengajaan tentu ada maksud dan tujuannya. Maksud dan tujuan Allah Swt dalam penciptaan-Nya adalah sebagai sarana manusia untuk dipelajari, ditelaah, dan dikaji (Romlah, 2015). Begitu juga dengan penciptaan Allah Swt terhadap susunan tubuh manusia. Dijelaskan dalam al-Quran surah al-Infithar ayat 6-8 dengan arti sebagai berikut.

“Hai manusia, apakah yang telah memerdayakan kamu (berbuat durhaka) terhadap Tuhanmu Yang Maha Pemurah [6], Yang telah menciptakan kamu lalu menyempurnakan kejadianmu dan menjadikan (susunan tubuh)mu seimbang [7], dalam bentuk apa saja yang Dia kehendaki, Dia menyusun tubuhmu [8]” (QS. al-Infithar/82:6-8)

Berdasarkan Tafsir *Fi Zhilalil-Quran*, manusia merupakan makhluk Allah yang indah, sempurna ciptaan-Nya dan seimbang posturnya lebih dari apa yang ada di sekelilingnya. Tubuh manusia telah tersusun rapi dan sempurna, baik dalam segi akal, ruh, dan sistem organ di dalamnya. Penciptaan manusia dalam

bentuk sedemikian baiknya dan sesuai dengan fungsinya patut menjadi bahan renungan. Meskipun memiliki struktur dan fungsi yang berbeda, namun antar satu organ dengan organ lainnya terdapat kesinambungan dalam menunjang kehidupan manusia. Kesinambungan yang dimaksud dalam hal ini adalah saling berkaitannya fungsi dan kinerja yang terjadi pada setiap organ/protein. Hal ini terjadi karena Allah Swt telah menjadikan manusia sesuai dengan apa yang Dia kehendaki (Mardhiyati et al., 2018). Sebagaimana firman Allah Swt sebagai berikut.

“Sesungguhnya Kami telah menciptakan manusia dalam bentuk sebaik-baiknya”(QS.at-Tiin/95:4).

Berdasarkan ayat tersebut, Allah Swt mengatakan bahwa penciptaan manusia adalah sebaik-baiknya penciptaan makhluk. Hal tersebut menunjukkan tentang bukti kekuasaan Allah Swt dalam al-Quran surah az-Zariyat ayat 20-21 berikut.

“Dan di bumi terdapat tanda-tanda (kebesaran Allah) bagi orang-orang yang yakin [20]. Dan (juga) pada dirimu sendiri. Maka apakah kamu tidak memperhatikan?[21]” (Q.S.az-Zariyat/51:20-21).

Penyusunan setiap bagian tubuh manusia sudah sesuai dengan kehendak Allah Swt yang memiliki manfaatnya masing-masing. Begitupun dengan adanya protein-protein yang ada pada tubuh manusia. Protein tersebut diciptakan dengan sebaik-baiknya dan serapi-rapinya untuk kepentingan kehidupan manusia. Interaksi antar protein yang terjadi dalam tubuh manusia terjadi atas kehendak Allah Swt. Adanya interaksi protein yang seimbang akan memberikan dampak baik bagi kelangsungan hidup manusia. Namun sebaliknya, jika tidak ada keseimbangan antar interaksi protein yang terjadi, maka dapat berakibat fatal bagi sistem kerja tubuh seperti terjadinya resistensi insulin. Dengan demikian akan dibentuk suatu model matematika yang meneliti mengenai resistensi insulin pada

otot, terutama pada mekanisme penghambatan translokasi GLUT4 dengan melibatkan AS160.

2.3 Kajian Topik dengan Teori Pendukung

Topik pada penelitian ini adalah formulasi model matematika resistensi insulin di otot yang berperan pada mekanisme penghambatan translokasi GLUT4 dengan melibatkan AS160. Interaksi protein yang terjadi didasarkan pada *pathway* sinyal insulin dari *website KEGG pathway database* dengan dukungan situs STRING sebagai penyedia *database* skor kepercayaan interaksi antar protein dan STITCH sebagai penyedia *database* hubungan antar protein secara kimiawi. Penelitian ini menggunakan hukum kinetika enzim, hukum aksi massa, dan hukum keseimbangan massa. Proses awal dalam penyusunan model matematika penelitian ini adalah melakukan analisis terhadap mekanisme translokasi GLUT4 pada jalur resistensi insulin di otot dari *website KEGG pathway database* pada Gambar 1.1. Analisis jalur dilakukan dengan mengidentifikasi interaksi antara protein-protein yang terlibat dan menentukan jalur interaksi dari protein-protein yang terlibat dalam mekanisme aktivasi GLUT4 pada jalur resistensi insulin di otot. Adapun protein-protein yang terlibat dalam penelitian ini antara lain INS, INSR, IRS1, PI3K, PKC ζ , dan AS160. Protein-protein tersebut sebagai variabel terikat pada penelitian ini.

Hukum yang digunakan pada penelitian ini didasarkan pada penelitian yang dilakukan Karabekmez (2013) terkait jalur pensinyalan sel yang penting dalam kanker. Model matematika pada penelitian tersebut dibentuk untuk menggambarkan apoptosis. Berdasarkan *pathway* yang melibatkan p53 dan AKT dibentuk model kinetik yang terdiri dari tiga jaringan pensinyalan sel penting yaitu

pathway apoptis, p53, dan AKT. Tujuan dari perumusan model kinetik adalah untuk menunjukkan bistabilitas sistem antara kelangsungan sel dan kematian sel. Kemudian melakukan formulasi model kinetik dengan menggunakan hukum aksi massa untuk menganalisis perilaku pada sistem. Setelah model terbentuk, selanjutnya melakukan analisis dinamik dengan menentukan parameter yang memiliki pengaruh terbesar terhadap perilaku sistem. Penelitian oleh Karabekmez (2013) menghasilkan model persamaan kinetik dari analisis dinamik terkait *pathway* sinyal kanker. Sehingga berdasarkan uraian yang telah disampaikan, penelitian ini difokuskan pada proses formulasi model matematika pada mekanisme penghambatan translokasi GLUT4 yang didasarkan pada *website KEGG pathway database* resistensi insulin di otot.

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini menggunakan penelitian jenis kualitatif-kuantitatif dengan persentase 70% penelitian kualitatif dan 30% penelitian kuantitatif. Penelitian kualitatif merupakan penelitian yang menghasilkan data deskriptif dari objek yang diamati. Metode kualitatif yang digunakan adalah pola pikir induksi (empiris-rasional) dan dipakai untuk menghasilkan *grounded theory* (teori yang timbul dari data bukan dari hipotesis). Penelitian kualitatif memiliki tujuan untuk memahami, mencari makna, dan menemukan kebenaran dari objek yang diteliti. Sedangkan penelitian kuantitatif merupakan penelitian yang dilakukan dengan menggunakan prosedur statistik atau pengukuran lainnya yang menghasilkan suatu penemuan dari objek yang diteliti. Metode ini menggunakan pola pikir untuk memahami fenomena dengan menggunakan konsep khusus. Penelitian kuantitatif memiliki tujuan untuk mengukur, menguji atau memverifikasi suatu objek penelitian.

3.2 Pra Penelitian

Pra penelitian merupakan tindakan atau persiapan yang dilakukan oleh penulis sebelum melakukan penelitian. Adapun persiapan untuk penelitian ini meliputi: (1) mengkaji kajian bibliografi yang relevan, (2) mempelajari portal penyedia informasi yang relevan tentang *pathway* resistensi insulin di otot terkait penghambatan translokasi GLUT4 pada *website KEGG pathway database* sebagai pedoman jenis variabel dan sifat interaksi antar variabel, (3) mengidentifikasi jenis interaksi antar protein berdasarkan situs *database STRING* dan *STITCH*, dan (4) menentukan *state of the art* penelitian.

3.3 Tahapan Penelitian

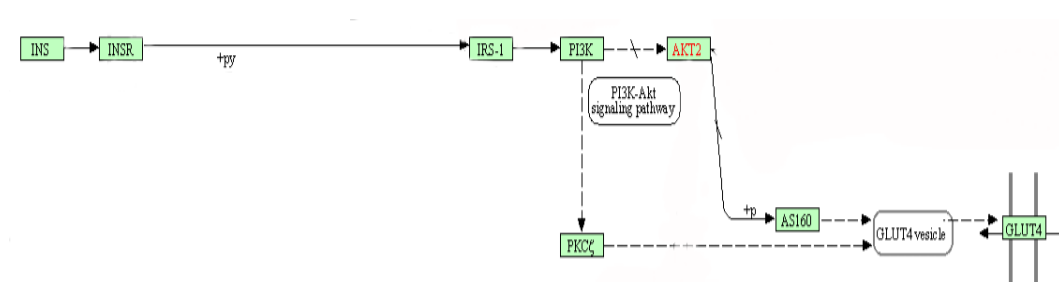
Adapun langkah-langkah metode penelitian yang dilakukan untuk membentuk model matematika dalam penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Menganalisis *pathway* dari mekanisme penghambatan translokasi GLUT4 berdasarkan *pathway* resistensi insulin sebagai berikut.
 - a. Mengidentifikasi interaksi antar protein yang meliputi :
 - Interaksi antara INS dengan INSR
 - Interaksi antara INSR dengan IRS1
 - Interaksi antara IRS1 dengan PI3K
 - Interaksi antara PI3K dengan PKC ζ
 - Interaksi antara PI3K dengan AKT2
 - Interaksi antara AKT2 dengan AS160
 - b. Menyusun reaksi kinetik interaksi dari identifikasi interaksi antar protein yang terlibat.
2. Memformulasikan model matematika untuk mekanisme penghambatan translokasi GLUT4 berdasarkan *pathway* resistensi insulin sebagai berikut.
 - a. Melakukan identifikasi variabel
 - b. Melakukan formulasi persamaan reaksi kinetik dalam bentuk persamaan diferensial biasa nonlinier bergantung pada waktu.
 - c. Menghitung nilai $[C_i]$ sebagai parameter dari variabel penelitian.
 - d. Mensubstitusikan $[C_i]$ ke dalam model persamaan diferensial biasa.
 - e. Menginterpretasikan model matematika yang telah dibentuk.

BAB IV PEMBAHASAN

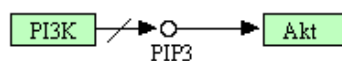
4.1 Analisis Skema untuk Mekanisme Penghambatan Translokasi GLUT4 pada *Pathway* Resistensi Insulin

Analisis skema untuk mekanisme translokasi GLUT4 pada penelitian ini menggunakan *pathway* resistensi insulin di otot melalui protein INS, INSR, IRS1, PI3K, PKC ζ , AKT2, dan AS160. Protein-protein tersebut yang berperan dalam translokasi GLUT4 ke membran sel. Pada otot rangka, insulin menyebabkan translokasi membran transporter GLUT4, memungkinkan pengambilan glukosa, dan menstimulasi sintesis glikogen. Dari kondisi tersebut, GLUT4 yang menyebabkan *intake* glukosa ke dalam sel meningkat dengan perantara insulin. Gambar 4.1 adalah *pathway* yang menunjukkan skema proses translokasi GLUT4 ke membran sel.



Gambar 4.1 *Pathway* Mekanisme Penghambatan Translokasi GLUT4

Gambar 4.1 merupakan bagian dari Gambar 1.1 pada *website* KEGG *pathway database* resistensi insulin. Gambar tersebut menunjukkan secara identik terkait penghambatan translokasi GLUT4 akibat resistensi insulin. Berdasarkan *pathway* diabetes *cardiomyopathy*, interaksi PI3K-AKT memiliki jalur seperti pada Gambar 4.2 berikut.



Gambar 4.2 Pathway Interaksi PI3K-AKT pada Diabetes *Cardiomyopathy*

Untuk melakukan analisis pada Gambar 4.1, maka dilakukan langkah-langkah sebagai berikut.

4.1.1 Identifikasi Jenis Interaksi pada Protein

Identifikasi jenis interaksi dan hubungan antar protein dilakukan secara bertahap dengan mengikuti alur pada Gambar 4.1. Identifikasi dimulai dari protein INS sampai PKC ζ dan AS160 yang berarti bahwa telah terjadi penghambatan translokasi GLUT4. Berikut merupakan tabel skor interaksi antar protein pada penghambatan translokasi GLUT4 ke membran sel beserta dengan keterangannya.

Tabel 4.1 Jenis Interaksi Protein Mekanisme Penghambatan Translokasi GLUT4

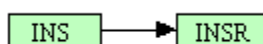
Protein		Jenis Interaksi	Keterangan	Enzim
INS	INSR	Aktivasi	INS mengaktivasi INSR	INS
INSR	IRS1	Fosforilasi	INSR mengaktivasi IRS1 dengan bantuan fosfor	INSR
IRS1	PI3K	Aktivasi	IRS1 mengaktivasi PI3K	IRS1
PI3K	PKC ζ	Aktivasi tidak langsung	PI3K mengaktifkan PKC ζ secara tidak langsung	PI3K
PI3K	AKT2	Terjadi mutasi pada aktivasi tidak langsung	Terdapat mutasi ketika PI3K mengaktivasi PIP2 menjadi PIP3, kemudian PIP3 mengaktivasi PDK1 dan PDK1 mengaktivasi AKT2.	PI3K
AKT2	AS160	Mutasi pada interaksi aktivasi dengan fosforilasi	AKT2 yang terfosforilasi akan menonaktifkan AS160	AKT2

4.1.2 Menyusun Reaksi Kinetik dari Interaksi Antar Protein

Interaksi antar protein yang telah diketahui pada Tabel 4.1. akan dikonversikan ke dalam bentuk skema interaksi antar protein berupa persamaan reaksi kinetik. Dalam melakukan penyusunan skema antar protein ini merujuk pada pada jurnal Sulaimanov (2017). Agar memudahkan identifikasi peran dari setiap protein pada susunan reaksi, maka peran antar protein dideskripsikan dengan warna yang berbeda, antara lain warna biru menunjukkan peran protein sebagai enzim/reaktan, warna jingga menunjukkan protein yang berperan sebagai substrat, warna abu-abu menunjukkan inhibitor/penghambat, warna merah mendefinisikan peran protein sebagai kompleks dari enzim dan substrat, dan warna hijau menunjukkan produk reaksi dari ineraksi dua protein.

1. Skema interaksi antara INS dan INSR

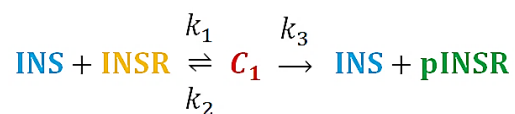
Berdasarkan Gambar 4.1, diperoleh infomasi bahwa INS melakukan aktivasi terhadap INSR, dengan potongan gambar interaksi pada Gambar 4.3 berikut.



Gambar 4.3 *Pathway* Interaksi INS dengan INSR (KEGG, 2022)

INS berperan dalam mempertahankan kadar gula darah normal dengan memfasilitasi pengambilan glukosa seluler. Pada proses resistensi insulin di otot terjadi pengikatan insulin pada *Insulin Receptor* (INSR) (Wilcox, 2005). Pengikatan INS pada reseptor tirosin kinase pada permukaan luar sel menginduksi INSR untuk memfosforilasi INS pada beberapa residu tirosin yang terletak di dalam sel (Lizcano & Alessi, 2002). Pada kondisi ini INS

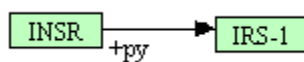
berperan sebagai enzim dan INSR sebagai substrat. Reaksi ini menghasilkan pINSR, yaitu INSR yang terfosforilasi. Interaksi antara INS dan INSR dinyatakan ke dalam persamaan reaksi kinetik pada Gambar 4.4 berikut.



Gambar 4.4 Skema Reaksi Kinetik INS dengan INSR

2. Skema interaksi antara INSR dan IRS1

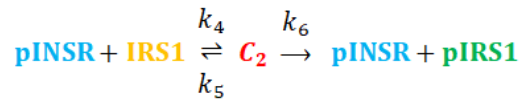
Berdasarkan Gambar 4.1, dengan potongan *pathway* pada Gambar 4.5, menunjukkan bahwa INSR mengaktivasi IRS1.



Gambar 4.5 *Pathway* Interaksi INSR dengan IRS1(KEGG, 2022)

Setelah stimulasi insulin dan fosforilasi tirosin, IRS dengan cepat diinternalisasi ke dalam kompartemen endosomal. Reseptor yang terinternalisasi berdisosiasi dari insulin dan mengalami defosforilasi dan didaur ulang kembali ke membran plasma. Setelah stimulasi insulin, INSR memfosforilasi IRS1. Modifikasi ini memungkinkan protein yang mengandung domain pengikat *Src Homology 2* (SH2) untuk berikatan dengan IRS1 dan selanjutnya mentransduksi sinyal insulin (Brannmark, 2012). Pro-inflamasi sitokin, seperti Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α), mengurangi insulin yang distimulasi *Insulin Receptor* (INSR) dan fosforilasi tirosin IRS-1. Keadaan tersebut mengakibatkan gangguan aksi dan induksi resistensi insulin (Den Hartogh et al., 2020). Pada interaksi ini pINSR berperan sebagai enzim dan IRS1 sebagai substrat. Reaksi ini menghasilkan

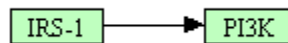
pIRS1, yaitu IRS1 yang telah terfosforilasi. Interaksi antara INSR dan IRS1 dinyatakan ke dalam persamaan reaksi kinetik pada Gambar 4.6 berikut.



Gambar 4.6 Skema Reaksi Kinetik INSR dengan IRS1

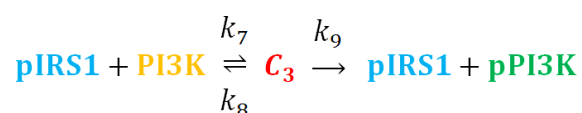
3. Skema interaksi antara IRS1 dan PI3K

Berdasarkan Tabel 4.1, telah ditunjukkan bahwa IRS1 melakukan aktivasi terhadap PI3K. Secara detail ditunjukkan oleh Gambar 4.7 berikut.



Gambar 4.7 Pathway Interaksi IRS1 dengan PI3K (KEGG, 2022)

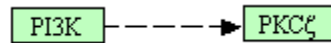
Sejumlah p85 tertentu yang tidak memiliki aktivitas kinase intrinsik diperlukan PI3K untuk mengikat situs *docking* fosfo-tirosin pada membran sel. Sementara p85 yang berlebihan dapat bersaing dengan heterodimer p85-p110 yang mengikat IRS1, sebuah proses yang menghambat aktivitas PI3K dan pensinyalan hilirnya (Fan et al., 2020). IRS1 sebagai IRS fungsional utama dalam sel lemak dan otot, berikatan dengan aliran utamanya efektor, yaitu PI3K. Melalui terminal-C-nya, IRS1 mengaktifkan PI3K (Ramalingam et al., 2013). Pada kondisi ini pIRS1 berperan sebagai enzim dan PI3K sebagai substrat. Reaksi ini menghasilkan pPI3K sebagai produk. Interaksi antara IRS1 dan PI3K dinyatakan ke dalam persamaan reaksi kinetik pada Gambar 4.8 berikut.



Gambar 4.8 Skema Reaksi Kinetik IRS1 dengan PI3K

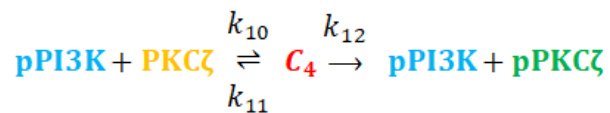
4. Skema interaksi antara PI3K dan PKCζ

Berdasarkan Tabel 4.1, PI3K melakukan aktivasi secara tidak langsung terhadap PKCζ, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 4.9 berikut.



Gambar 4.9 Pathway Interaksi PI3K dengan **PKCζ** (KEGG, 2022)

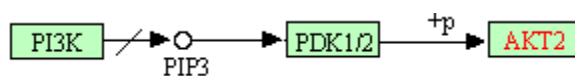
PKCζ telah dideskripsikan untuk secara langsung berinteraksi untuk menekan aktivitas AKT dalam beberapa tipe sel, tetapi untuk memisahkan pengobatan sel dengan faktor pertumbuhan dan insulin, sehingga memungkinkan AKT menjadi aktif (Smalley et al., 2020). Pada interaksi ini PI3K berperan sebagai enzim dan PKCζ sebagai substrat. Reaksi ini menghasilkan PKCζ, sebagai produk. Interaksi antara PI3K dan PKCζ dinyatakan ke dalam persamaan reaksi kinetik pada Gambar 4.10 berikut.



Gambar 4.10 Skema Reaksi Kinetik PI3K dengan **PKCζ**

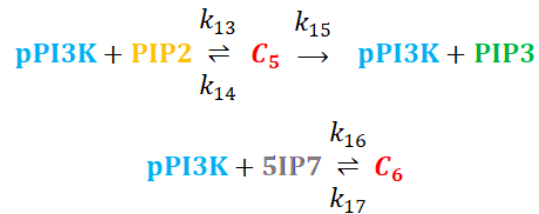
5. Skema interaksi antara PI3K dan AKT2

Berdasarkan Tabel 4.1, telah ditunjukkan bahwa PI3K melakukan aktivasi secara tidak langsung terhadap AKT. Secara detil, ditunjukkan oleh Gambar 4.11 berikut.



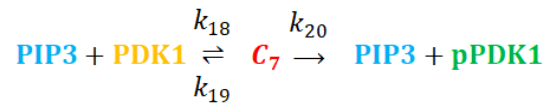
Gambar 4.11 Pathway Interaksi PI3K dengan AKT2 (KEGG, 2022)

Pada proses ini, PI3K dibantu oleh protein PIP2, PIP3, dan PDK1. Insulin mengikat dan mengaktifkan reseptor insulin di permukaan hati setelah makan. Setelah aktivasi, reseptor merekrut dan mengaktifkan IRS, yang kemudian mengaktifkan PI3K. PI3K memfosforilasi pensinyalan molekul lipid PIP2 menjadi PIP3 dalam proses yang ditentang oleh PTEN (Santoleri & Titchenell, 2019). 5-IP7 menghambat AKT dengan mengganggu pengikatan domain AKT-PH ke PIP3, yang memblokir translokasi membrannya dan fosforilasi yang dimediasi PDK1 (Mukherjee et al., 2020). Pada interaksi PI3K dengan PIP2, PI3K berperan sebagai enzim dan PIP2 sebagai substrat yang membentuk PIP3 sebagai produk. Selain itu, pada interaksi kedua protein tersebut terdapat suatu inhibitor kompetitif 5-IP7, sehingga interaksi PI3K dan PIP2 dideskripsikan seperti pada Gambar 4.12 berikut.



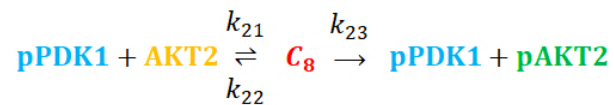
Gambar 4.12 Skema Reaksi Kinetik PI3K dengan PIP2

Pada interaksi antara PIP3 dan PDK1, PIP3 menyediakan fosforilasi PDK1 yang pada gilirannya mengaktifkan PKB atau AKT (Alvim et al., 2015). PIP3 memiliki peran sebagai enzim karena berperan dalam mengaktifkan PDK1 melalui fosforilasi yang menjadikan PDK1 sebagai phosphoprotein berdasarkan reaksi enzimatik. Interaksi kedua protein tersebut menghasilkan pPDK1 sebagai produk, sehingga persamaan reaksi kinetik antara PIP3 dan PDK1 seperti pada Gambar 4.13 berikut.



Gambar 4.13 Skema Reaksi Kinetik PIP3 dengan PDK1

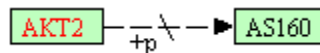
Aktivasi AKT dimulai saat PI3K mengikuti stimulasi hulu IRS1 yang menyebabkan perekrutan PIP2 yang memproduksi PIP3. PIP3 kemudian mengikat domain homologi plekstrin AKT yang memungkinkan untuk translokasi dan mengikat ke membran sel (Alvim et al., 2015). Setelah translokasi membran ini, kemudian PDK1 mengaktifkan dan memfosforilasi AKT pada Thr308 (Santoleri & Titchenell, 2019). Pada kondisi ini pPDK1 berperan sebagai enzim dan AKT2 sebagai substrat yang menghasilkan pAKT2, yaitu AKT2 yang telah terfosforilasi. Interaksi antara pPDK1 dan AKT2 dinyatakan dalam persamaan reaksi kinetik pada Gambar 4.14 berikut.



Gambar 4.14 Skema Reaksi Kinetik PDK1 dengan AKT2

6. Skema interaksi antara AKT2 dan AS160

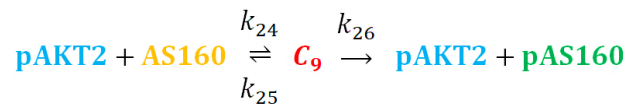
Berdasarkan Tabel 4.1, AKT2 melakukan aktivasi terhadap AS160 dengan bantuan fosfor, seperti pada Gambar 4.15 berikut.



Gambar 4.15 Pathway Interaksi AKT2 dan AS160

AKT meningkatkan penyerapan glukosa, meningkatkan sintesis glikogen dan menghambat glukoneogenesis terutama dengan memfosforilasi AS160, GSK3 β , dan FoxO1 (Mukherjee et al., 2020). Meskipun fosforilasi AKT2

dengan AS160 merupakan langkah kunci dalam translokasi GLUT4, namun perubahan tambahan dalam pensinyalan AKT2 pada otot rangka diperlukan untuk memicu intoleransi glukosa dan resistensi insulin (Park & Seo, 2020). Pada kondisi ini pAKT2 berperan sebagai enzim dan AS160 sebagai substrat yang menghasilkan pAS160. Interaksi AKT2 dan AS160 dinyatakan sebagai pada Gambar 4.16 berikut.



Gambar 4.16 Skema Reaksi Kinetik AKT2 dengan AS160

Seluruh skema persamaan reaksi kinetik yang telah dibentuk, dituliskan pada Tabel 4.2 berikut.

Tabel 4.2 Skema Reaksi Kinetik Mekanisme Penghambatan Translokasi GLUT4

Protein yang Berinteraksi	Skema Reaksi Kinetik
INS – INSR	$\text{INS} + \text{INSR} \xrightleftharpoons[k_2]{k_1} \text{C}_1 \xrightarrow{k_3} \text{INS} + \text{pINSR}$
INSR – IRS1	$\text{pINSR} + \text{IRS1} \xrightleftharpoons[k_5]{k_4} \text{C}_2 \xrightarrow{k_6} \text{pINSR} + \text{pIRS1}$
IRS1 – PI3K	$\text{pIRS1} + \text{PI3K} \xrightleftharpoons[k_8]{k_7} \text{C}_3 \xrightarrow{k_9} \text{pIRS1} + \text{pPI3K}$
PI3K – PKCζ	$\text{pPI3K} + \text{PKC}\zeta \xrightleftharpoons[k_{11}]{k_{10}} \text{C}_4 \xrightarrow{k_{12}} \text{pPI3K} + \text{pPKC}\zeta$
PI3K – AKT2	$\text{pPI3K} + \text{PIP2} \xrightleftharpoons[k_{14}]{k_{13}} \text{C}_5 \xrightarrow{k_{15}} \text{pPI3K} + \text{PIP3}$ $\text{pPI3K} + \text{5IP7} \xrightleftharpoons[k_{17}]{k_{16}} \text{C}_6$ $\text{PIP3} + \text{PDK1} \xrightleftharpoons[k_{19}]{k_{18}} \text{C}_7 \xrightarrow{k_{20}} \text{PIP3} + \text{pPDK1}$

	$\text{pPDK1} + \text{AKT2} \xrightleftharpoons[k_{22}]{k_{21}} \text{C}_8 \xrightarrow{k_{23}} \text{pPDK1} + \text{pAKT2}$
AKT2 – AS160	$\text{pAKT2} + \text{AS160} \xrightleftharpoons[k_{25}]{k_{24}} \text{C}_9 \xrightarrow{k_{26}} \text{pAKT2} + \text{pAS160}$

4.2 Formulasi Model Matematika Mekanisme Penghambatan Translokasi GLUT4

4.2.1 Identifikasi Variabel

Terdapat dua macam variabel yang digunakan dalam formulasi model matematika pada penelitian ini, antara lain:

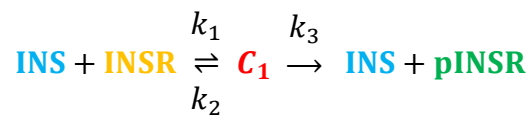
1. Variabel bebas, yaitu waktu (t)
2. Variabel terikat, antara lain:
 - a. [INS] : Banyaknya konsentrasi Insulin
 - b. [INSR] : Banyaknya konsentrasi *Insulin Receptor*
 - c. [pINSR] : Banyaknya konsentrasi *Insulin Receptor* terfosforilasi
 - d. [IRS1] : Banyaknya konsentrasi *Insulin Receptor Substrate 1*
 - e. [pIRS1] : Banyaknya konsentrasi *Insulin Receptor Substrate 1* terfosforilasi
 - f. [PKC ζ] : Banyaknya konsentrasi *Atypical Protein Kinase C Zeta Type*
 - g. [pPKC ζ] : Banyaknya konsentrasi *Atypical Protein Kinase C Zeta Type* terfosforilasi
 - h. [PI3K] : Banyaknya konsentrasi *Phosphoinositide-3-Kinase*
 - i. [pPI3K] : Banyaknya konsentrasi *Phosphoinositide-3-Kinase* terfosforilasi

- j. [PIP2] : Banyaknya konsentrasi *Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat*
- k. [PIP3] : Banyaknya konsentrasi *Phosphatidylinositol-3,4,5-Trisphosphate*
- l. [PDK1] : Banyaknya konsentrasi *3-Phosphoinositide Dependent Protein Kinase 1*
- m. [pPDK1] : Banyaknya konsentrasi *3-Phosphoinositide Dependent Protein Kinase 1* terfosforilasi
- n. [AKT2] : Banyaknya konsentrasi Protein Kinase B
- o. [pAKT2] : Banyaknya konsentrasi Protein Kinase B terfosforilasi
- p. [AS160] : Banyaknya konsentrasi *TBC1 Domain Family Member 4*
- q. [pAS160] : Banyaknya konsentrasi *TBC1 Domain Family Member 4* terfosforilasi
- r. [5IP7] : Banyaknya konsentrasi *inhibitor 5-IP7*

4.2.2 Formulasi dalam Bentuk Persamaan Matematika

1. Persamaan Model Matematika Interaksi antara INS dan INSR

Berdasarkan persamaan reaksi kinetik interaksi antara INS dan INSR yang telah disusun sebelumnya, yaitu:



diperoleh formulasi persamaan matematika sebagai berikut.

$$\frac{d[\text{INS}]}{dt} = (k_2 + k_3)[\text{C}_1] - k_1[\text{INS}][\text{INSR}] \quad (4.1)$$

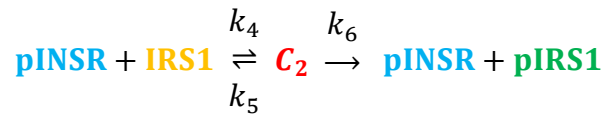
$$\frac{d[\text{INSR}]}{dt} = k_2[\text{C}_1] - k_1[\text{INS}][\text{INSR}] \quad (4.2)$$

$$\frac{d[C_1]}{dt} = k_1[INS][INSR] - (k_2 + k_3)[C_1] \quad (4.3)$$

$$\frac{d[pINSR]}{dt} = k_3[C_1] \quad (4.4)$$

2. Persamaan Model Matematika Interaksi antara INSR dan IRS1

Berdasarkan persamaan reaksi kinetik interaksi antara INSR dan IRS1 yang telah disusun sebelumnya, yaitu:



diperoleh formulasi persamaan matematika sebagai berikut.

$$\frac{d[pINSR]}{dt} = (k_5 + k_6)[C_2] - k_4[pINSR][IRS1] \quad (4.5)$$

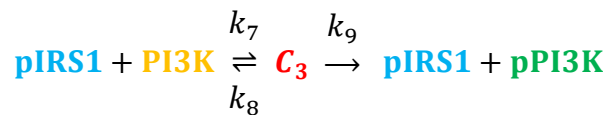
$$\frac{d[IRS1]}{dt} = k_5[C_2] - k_4[pINSR][IRS1] \quad (4.6)$$

$$\frac{d[C_2]}{dt} = k_4[pINSR][IRS1] - (k_5 + k_6)[C_2] \quad (4.7)$$

$$\frac{d[pIRS1]}{dt} = k_6[C_2] \quad (4.8)$$

3. Persamaan Model Matematika Interaksi antara IRS1 dan PI3K

Berdasarkan persamaan reaksi kinetik interaksi antara IRS1 dan PI3K yang telah disusun sebelumnya, yaitu:



diperoleh formulasi persamaan matematika sebagai berikut.

$$\frac{d[pIRS1]}{dt} = (k_8 + k_9)[C_3] - k_7[pIRS1][PI3K] \quad (4.9)$$

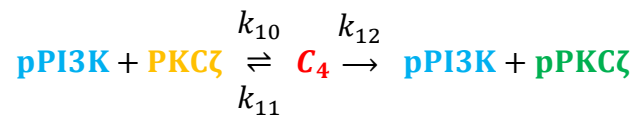
$$\frac{d[PI3K]}{dt} = k_8[C_3] - k_7[pIRS1][PI3K] \quad (4.10)$$

$$\frac{d[C_3]}{dt} = k_7[\text{pIRS1}][\text{PI3K}] - (k_8 + k_9)[C_3] \quad (4.11)$$

$$\frac{d[\text{pPI3K}]}{dt} = k_9[C_3] \quad (4.12)$$

4. Persamaan Model Matematika Interaksi antara PI3K dan PKCζ

Berdasarkan persamaan reaksi kinetik interaksi antara PI3K dan PKCζ yang telah disusun sebelumnya, yaitu:



diperoleh formulasi persamaan matematika sebagai berikut.

$$\frac{d[\text{pPI3K}]}{dt} = (k_{11} + k_{12})[C_4] - k_{10}[\text{pPI3K}][\text{PKC}\zeta] \quad (4.13)$$

$$\frac{d[\text{PKC}\zeta]}{dt} = k_{11}[C_4] - k_{10}[\text{pPI3K}][\text{pPKC}\zeta] \quad (4.14)$$

$$\frac{d[C_4]}{dt} = k_{10}[\text{pPI3K}][\text{PKC}\zeta] - (k_{11} + k_{12})[C_4] \quad (4.15)$$

$$\frac{d[\text{pPKC}\zeta]}{dt} = k_{12}[C_4] \quad (4.16)$$

5. Persamaan Model Matematika Interaksi antara PI3K dan AKT2

Berdasarkan persamaan reaksi kinetik interaksi antara PI3K dan AKT2 yang telah disusun sebelumnya, diperoleh tiga bagian formulasi persamaan matematika, seperti pada Tabel 4.3 berikut.

Tabel 4.3 Reaksi Kimia PI3K-AKT2

Nama Protein	Skema Interaksi
PI3K – PIP2	$\text{pPI3K} + \text{PIP2} \xrightleftharpoons[k_{14}]{k_{13}} \text{C}_5 \xrightarrow{k_{15}} \text{pPI3K} + \text{PIP3}$ $\text{pPI3K} + \text{5IP7} \xrightleftharpoons[k_{17}]{k_{16}} \text{C}_6$

PIP3 – PDK1	$\text{PIP3} + \text{PDK1} \xrightleftharpoons[k_{19}]{k_{18}} \text{C}_7 \xrightarrow{k_{20}} \text{PIP3} + \text{pPDK1}$
PDK1 – AKT2	$\text{pPDK1} + \text{AKT2} \xrightleftharpoons[k_{22}]{k_{21}} \text{C}_8 \xrightarrow{k_{23}} \text{pPDK1} + \text{pAKT2}$

Bagian pertama adalah reaksi antara PI3K dengan PIP2, diperoleh persamaan diferensial sebagai berikut.

$$\frac{d[\text{pPI3K}]}{dt} = (k_{14} + k_{15})[C_5] + k_{17}[C_6] - k_{13}[\text{pPI3K}][\text{PIP2}] - k_{16}[\text{pPI3K}][5\text{IP7}] \quad (4.17)$$

$$\frac{d[\text{PIP2}]}{dt} = k_{14}[C_5] - k_{13}[\text{pPI3K}][\text{PIP2}] \quad (4.18)$$

$$\frac{d[C_5]}{dt} = k_{13}[\text{pPI3K}][\text{PIP2}] - (k_{14} + k_{15})[C_5] \quad (4.19)$$

$$\frac{d[\text{PIP3}]}{dt} = k_{15}[C_5] \quad (4.20)$$

$$\frac{d[5\text{IP7}]}{dt} = k_{17}[C_6] - k_{16}[\text{pPI3K}][5\text{IP7}] \quad (4.21)$$

$$\frac{d[C_6]}{dt} = k_{16}[\text{pPI3K}][5\text{IP7}] - k_{17}[C_6] \quad (4.22)$$

Kemudian reaksi antara PIP3 dengan PDK1, diperoleh persamaan diferensial sebagai berikut.

$$\frac{d[\text{PIP3}]}{dt} = (k_{19} + k_{20})[C_7] - k_{18}[\text{PIP3}][\text{PDK1}] \quad (4.23)$$

$$\frac{d[\text{PDK1}]}{dt} = k_{19}[C_7] - k_{18}[\text{PIP3}][\text{PDK1}] \quad (4.24)$$

$$\frac{d[C_7]}{dt} = k_{18}[\text{PIP3}][\text{PDK1}] - (k_{19} + k_{20})[C_7] \quad (4.25)$$

$$\frac{d[\text{pPDK1}]}{dt} = k_{20}[C_7] \quad (4.26)$$

Bagian yang ketiga merupakan reaksi antara PDK1 dengan AKT2 dengan hasil formulasi matematika sebagai berikut.

$$\frac{d[\text{pPDK1}]}{dt} = (k_{22} + k_{23})[C_8] - k_{21}[\text{pPDK1}][\text{AKT2}] \quad (4.27)$$

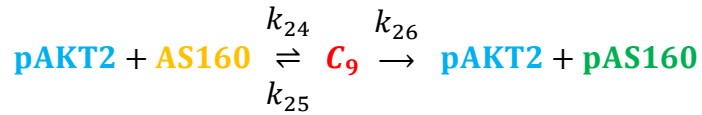
$$\frac{d[\text{AKT2}]}{dt} = k_{22}[C_8] - k_{21}[\text{pPDK1}][\text{AKT2}] \quad (4.28)$$

$$\frac{d[C_8]}{dt} = k_{21}[\text{pPDK1}][\text{AKT2}] - (k_{22} + k_{23})[C_8] \quad (4.29)$$

$$\frac{d[\text{pAKT2}]}{dt} = k_{23}[C_8] \quad (4.30)$$

6. Persamaan Model Matematika Interaksi antara AKT2 dan AS160

Berdasarkan persamaan reaksi kinetik interaksi antara AKT2 dan AS160 yang telah disusun sebelumnya, yaitu:



diperoleh formulasi persamaan matematika sebagai berikut.

$$\frac{d[\text{pAKT2}]}{dt} = (k_{25} + k_{26})[C_9] - k_{24}[\text{pAKT2}][\text{AS160}] \quad (4.31)$$

$$\frac{d[\text{AS160}]}{dt} = k_{25}[C_9] - k_{24}[\text{pAKT2}][\text{AS160}] \quad (4.32)$$

$$\frac{d[C_9]}{dt} = k_{24}[\text{pAKT2}][\text{AS160}] - (k_{25} + k_{26})[C_9] \quad (4.33)$$

$$\frac{d[\text{pAS160}]}{dt} = k_{26}[C_9] \quad (4.34)$$

4.2.3 Menghitung Nilai $[C_i]$ pada Model Matematika

Setelah melakukan formulasi model matematika, tahap selanjutnya adalah menghitung nilai $[C_i]$ yang terlibat dalam model matematika pada

persamaan (4.1) - (4.33). Tahapan ini merujuk pada buku (Keener & Sneyd, 2009 : 14), yaitu dengan menggunakan teknik integral terhadap waktu (t).

1. Menghitung $[C_1]$

Berdasarkan persamaan matematika interaksi antara gen INS dan INSR pada persamaan (4.1) dan (4.3), dapat diketahui bahwa

$$\frac{d[INS]}{dt} + \frac{d[C_1]}{dt} = 0. \quad (4.35)$$

Jika persamaan (4.35) diintegrasikan terhadap t , maka diperoleh

$$[INS] + [C_1] = [INS_0],$$

sehingga didapatkan

$$[C_1] = [INS_0] - [INS]. \quad (4.36)$$

2. Menghitung $[C_2]$

Berdasarkan persamaan matematika interaksi antara gen INSR dan IRS1 pada persamaan (4.5) dan (4.7), dapat diketahui bahwa

$$\frac{d[pINSR]}{dt} + \frac{d[C_2]}{dt} = 0. \quad (4.37)$$

Jika persamaan (4.37) diintegrasikan terhadap t , maka diperoleh

$$[pINSR] + [C_2] = [pINSR_0],$$

sehingga didapatkan

$$[C_2] = [pINSR_0] - [pINSR]. \quad (4.38)$$

3. Menghitung $[C_3]$

Berdasarkan persamaan matematika interaksi antara gen IRS1 dan PI3K pada persamaan (4.9) dan (4.11), dapat diketahui bahwa

$$\frac{d[pIRS1]}{dt} + \frac{d[C_3]}{dt} = 0. \quad (4.39)$$

Jika persamaan (4.39) diintegrasikan terhadap t , maka diperoleh

$$[pIRS1] + [C_3] = [pIRS1_0],$$

sehingga didapatkan

$$[C_3] = [pIRS1_0] - [pIRS1]. \quad (4.40)$$

4. Menghitung $[C_4]$

Berdasarkan persamaan matematika interaksi antara gen PI3K dan PKC ζ pada persamaan (4.13) dan (4.16), dapat diketahui bahwa

$$\frac{d[pPI3K]}{dt} + \frac{d[C_4]}{dt} = 0. \quad (4.41)$$

Jika persamaan (4.41) diintegrasikan terhadap t , maka diperoleh

$$[pPI3K] + [C_4] = [pPI3K_0],$$

sehingga didapatkan

$$[C_4] = [pPI3K_0] - [pPI3K]. \quad (4.42)$$

5. Menghitung $[C_5]$ dan $[C_6]$

Berdasarkan persamaan matematika interaksi antara gen PI3K dan PIP2 pada persamaan (4.17), (4.19) dan (4.22), dapat diketahui bahwa

$$\frac{d[pPI3K]}{dt} + \frac{d[C_5]}{dt} + \frac{d[C_6]}{dt} = 0. \quad (4.43)$$

Jika persamaan (4.43) diintegrasikan terhadap t , maka diperoleh

$$[pPI3K] + [C_5] + [C_6] = [pPI3K_0],$$

sehingga didapatkan

$$[C_5] + [C_6] = [pPI3K_0] - [pPI3K]. \quad (4.44)$$

Sedangkan untuk nilai $[C_6]$ berdasarkan persamaan matematika interaksi antara protein PI3K dan PIP2 pada persamaan (4.19) – (4.21), diketahui

$$\frac{d[5IP7]}{dt} + \frac{d[C_6]}{dt} = 0. \quad (4.45)$$

Jika persamaan (4.45) diintegrasikan terhadap t , maka

$$[5IP7] + [C_6] = [5IP7_0],$$

sehingga didapatkan

$$[C_6] = [5IP7_0] - [5IP7], \quad (4.46)$$

dan

$$[C_5] = [pPI3K_0] - [pPI3K] - [5IP7_0] + [5IP7]. \quad (4.47)$$

6. Menghitung $[C_7]$

Berdasarkan persamaan matematika interaksi antara gen PIP3 dan PDK1 pada persamaan (4.23) dan (4.25), diketahui bahwa

$$\frac{d[PIP3]}{dt} + \frac{d[C_7]}{dt} = 0. \quad (4.48)$$

Jika persamaan (4.48) diintegrasikan terhadap t , maka

$$[PIP3] + [C_7] = [PIP3_0],$$

sehingga diperoleh

$$[C_7] = [PIP3_0] - [PIP3]. \quad (4.49)$$

7. Menghitung $[C_8]$

Berdasarkan persamaan matematika interaksi antara gen PDK1 dan AKT2 pada persamaan (4.27) dan (4.29), diketahui bahwa

$$\frac{d[pPDK1]}{dt} + \frac{d[C_8]}{dt} = 0. \quad (4.50)$$

Jika persamaan (4.50) diintegrasikan terhadap t , maka

$$[pPDK1] + [C_8] = [pPDK1_0],$$

sehingga diperoleh

$$[C_8] = [pPDK1_0] - [pPDK1]. \quad (4.51)$$

8. Menghitung $[C_9]$

Berdasarkan persamaan matematika interaksi antara gen AKT2 dan AS160 pada persamaan (4.28) – (4.30), dapat diketahui bahwa

$$\frac{d[pAKT2]}{dt} + \frac{d[C_9]}{dt} = 0. \quad (4.52)$$

Jika persamaan (4.52) diintegrasikan terhadap t , maka

$$[pAKT2] + [C_9] = [pAKT2_0]$$

sehingga diperoleh

$$[C_9] = [pAKT2_0] - [pAKT2]. \quad (4.53)$$

4.2.4 Substitusi $[C_i]$ ke Model

Setelah mendapatkan nilai $[C_i]$ pada subbab 4.2.3, langkah selanjutnya adalah substitusi nilai $[C_i]$ pada persamaan model matematika (4.1) – (4.34).

1. Substitusi $[C_1]$

Nilai $[C_1]$ pada persamaan (4.36) disubstitusikan ke persamaan (4.1)-(4.4), diperoleh

$$\frac{d[INS]}{dt} = (k_2 + k_3)([INS_0] - [INS]) - k_1[INS][INSR] \quad (4.54)$$

$$\frac{d[INSR]}{dt} = k_2([INS_0] - [INS]) - k_1[INS][INSR] \quad (4.55)$$

$$\frac{d([pINSR_0] - [pINSR])}{dt} = k_1[INS][INSR] \quad (4.56)$$

$$-(k_2 + k_3)([INS_0] - [INS])$$

$$\frac{d[pINSR]}{dt} = k_3([INS_0] - [INS]) \quad (4.57)$$

Pada keadaan setimbang $\frac{d[INS_0]}{dt} = 0$, maka persamaan (4.56) menjadi

$$-\frac{d[\text{INS}]}{dt} = k_1[\text{INS}][\text{INSR}] - (k_2 + k_3)([\text{INS}_0] - [\text{INS}]). \quad (4.58)$$

Persamaan (4.58) ekuivalen dengan persamaan (4.54), sehingga persamaan diferensial untuk interaksi INS dan INSR adalah persamaan (4.54), (4.55), dan (4.57).

2. Substitusi $[C_2]$

Nilai $[C_2]$ pada persamaan (4.38) disubstitusikan ke persamaan (4.5)-(4.8), diperoleh

$$\frac{d[\text{pINSR}]}{dt} = (k_5 + k_6)([\text{pINSR}_0] - [\text{pINSR}]) - k_4[\text{pINSR}][\text{IRS1}] \quad (4.59)$$

$$\frac{d[\text{IRS1}]}{dt} = k_5([\text{pINSR}_0] - [\text{pINSR}]) - k_4[\text{pINSR}][\text{IRS1}] \quad (4.60)$$

$$\begin{aligned} \frac{d([\text{pINSR}_0] - [\text{pINSR}])}{dt} &= k_4[\text{pINSR}][\text{IRS1}] \\ &\quad - (k_5 + k_6)([\text{pINSR}_0] - [\text{pINSR}]) \end{aligned} \quad (4.61)$$

$$\frac{d[\text{pIRS1}]}{dt} = k_6([\text{pINSR}_0] - [\text{pINSR}]) \quad (4.62)$$

Pada keadaan setimbang $\frac{d[\text{pINSR}_0]}{dt} = 0$, maka persamaan (4.61) menjadi

$$\begin{aligned} -\frac{d[\text{pINSR}]}{dt} &= k_4[\text{pINSR}][\text{IRS1}] \\ &\quad - (k_5 + k_6)([\text{pINSR}_0] - [\text{pINSR}]). \end{aligned} \quad (4.63)$$

Persamaan (4.63) ekuivalen dengan persamaan (4.59), sehingga persamaan diferensial untuk interaksi INSR dan IRS1 adalah persamaan (4.59), (4.60), dan (4.62).

3. Substitusi $[C_3]$

Nilai $[C_3]$ pada persamaan (4.40) disubstitusikan ke persamaan (4.9)-(4.12), diperoleh

$$\frac{d[\text{pIRS1}]}{dt} = (k_8 + k_9)([\text{pIRS1}_0] - [\text{pIRS1}]) - k_7[\text{pIRS1}][\text{PI3K}] \quad (4.64)$$

$$\frac{d[\text{PI3K}]}{dt} = k_8([\text{pIRS1}_0] - [\text{pIRS1}]) - k_7[\text{pIRS1}][\text{PI3K}] \quad (4.65)$$

$$\begin{aligned} \frac{d([\text{pIRS1}_0] - [\text{pIRS1}])}{dt} &= k_7[\text{pIRS1}][\text{PI3K}] \\ &\quad - (k_8 + k_9)([\text{pIRS1}_0] - [\text{pIRS1}]) \end{aligned} \quad (4.66)$$

$$\frac{d[\text{pPI3K}]}{dt} = k_9([\text{pIRS1}_0] - [\text{pIRS1}]) \quad (4.67)$$

Pada keadaan setimbang $\frac{d[\text{pIRS1}_0]}{dt} = 0$, maka persamaan (4.66) menjadi

$$-\frac{d[\text{pIRS1}]}{dt} = k_7[\text{pIRS1}][\text{PI3K}] - (k_8 + k_9)([\text{pIRS1}_0] - [\text{pIRS1}]). \quad (4.68)$$

Persamaan (4.68) ekuivalen dengan persamaan (4.64), sehingga persamaan diferensial untuk interaksi IRS1 dan PI3K adalah persamaan (4.64), (4.65), dan (4.67).

4. Substitusi $[C_4]$

Nilai $[C_4]$ pada persamaan (4.42) disubstitusikan ke persamaan (4.13)-(4.16), diperoleh

$$\begin{aligned} \frac{d[\text{pPI3K}]}{dt} &= (k_{11} + k_{12})([\text{pPI3K}_0] - [\text{pPI3K}]) \\ &\quad - k_{10}[\text{pPI3K}][\text{PKC}\zeta] \end{aligned} \quad (4.69)$$

$$\frac{d[\text{PKC}\zeta]}{dt} = k_{11}([\text{pPI3K}_0] - [\text{pPI3K}]) - k_{10}[\text{pPI3K}][\text{pPKC}\zeta] \quad (4.70)$$

$$\begin{aligned} \frac{d([\text{pPI3K}_0] - [\text{pPI3K}])}{dt} &= k_{10}[\text{pPI3K}][\text{PKC}\zeta] \\ &\quad - (k_{11} + k_{12})([\text{pPI3K}_0] - [\text{pPI3K}]) \end{aligned} \quad (4.71)$$

$$\frac{d[\text{pPKC}\zeta]}{dt} = k_{12}([\text{pPI3K}_0] - [\text{pPI3K}]) \quad (4.72)$$

Pada keadaan setimbang $\frac{d[pPI3K_0]}{dt} = 0$, maka persamaan (4.71) menjadi

$$-\frac{d[pPI3K]}{dt} = k_{10}[pPI3K][PKC\zeta] - (k_{11} + k_{12})([pPI3K_0] - [pPI3K]). \quad (4.73)$$

Persamaan (4.73) ekuivalen dengan persamaan (4.69), sehingga persamaan diferensial PI3K dan PKC ζ adalah persamaan (4.69), (4.70), dan (4.72).

5. Substitusi $[C_5]$ dan $[C_6]$

Nilai $[C_5]$ dan $[C_6]$ pada persamaan (4.47) dan (4.46) disubstitusikan ke persamaan (4.17) - (4.22), diperoleh

$$\begin{aligned} \frac{d[pPI3K]}{dt} = & (k_{11} + k_{12})([pPI3K_0] - [pPI3K] - [5IP7_0] + [5IP7]) \\ & + k_{14}([5IP7_0] - [5IP7]) - k_{10}[pPI3K][PIP2] \\ & - k_{13}[pPI3K][5IP7] \end{aligned} \quad (4.74)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[PIP2]}{dt} = & k_{11}([pPI3K_0] - [pPI3K] - [5IP7_0] + [5IP7]) \\ & - k_{10}[pPI3K][PIP2] \end{aligned} \quad (4.75)$$

$$\begin{aligned} \frac{d([pPI3K_0] - [pPI3K] - [5IP7_0] + [5IP7])}{dt} = & k_{10}[pPI3K][PIP2] \\ & - (k_{11} + k_{12})([pPI3K_0] - [pPI3K] - [5IP7_0] + [5IP7]) \end{aligned} \quad (4.76)$$

$$\frac{d[PIP3]}{dt} = k_{12}([pPI3K_0] - [pPI3K] - [5IP7_0] + [5IP7]) \quad (4.77)$$

$$\frac{d[5IP7]}{dt} = k_{14}([5IP7_0] - [5IP7]) - k_{13}[pPI3K][5IP7] \quad (4.78)$$

$$\frac{d([5IP7_0] - [5IP7])}{dt} = k_{13}[pPI3K][5IP7] - k_{14}([5IP7_0] - [5IP7]) \quad (4.79)$$

Pada keadaan setimbang $\frac{d[pPI3K_0]}{dt} = 0$ dan $\frac{d[5IP7_0]}{dt} = 0$, maka persamaan (4.76)

dan (4.79) menjadi

$$-\frac{d[\text{pPI3K}]}{dt} + \frac{d[5\text{IP7}]}{dt} = k_{10}[\text{pPI3K}][\text{PIP2}] \quad (4.80)$$

$$-(k_{11} + k_{12})([\text{pPI3K}_0] - [\text{pPI3K}] - [5\text{IP7}_0] + [5\text{IP7}]).$$

$$-\frac{d[5\text{IP7}]}{dt} = k_{13}[\text{pPI3K}][5\text{IP7}] - k_{14}([5\text{IP7}_0] - [5\text{IP7}]) \quad (4.81)$$

Kemudian mensubstitusi persamaan (4.81) ke persamaan (4.80), diperoleh

$$\begin{aligned} -\frac{d[\text{pPI3K}]}{dt} &= k_{10}[\text{pPI3K}][\text{PIP2}] \\ &\quad -(k_{11} + k_{12})([\text{pPI3K}_0] - [\text{pPI3K}] - [5\text{IP7}_0] + [5\text{IP7}]) \\ &\quad + k_{13}[\text{pPI3K}][5\text{IP7}] - k_{14}([5\text{IP7}_0] - [5\text{IP7}]) \end{aligned} \quad (4.82)$$

Persamaan (4.82) ekuivalen dengan persamaan (4.74), sehingga persamaan diferensial untuk interaksi PI3K dan PIP2 adalah persamaan (4.74), (4.75), (4.77), dan (4.78).

6. Substitusi $[C_7]$

Nilai $[C_7]$ pada persamaan (4.49) disubstitusikan ke persamaan (4.23)-(4.26), diperoleh

$$\frac{d[\text{PIP3}]}{dt} = (k_{16} + k_{17})([\text{PIP3}_0] - [\text{PIP3}]) - k_{15}[\text{PIP3}][\text{PDK1}] \quad (4.83)$$

$$\frac{d[\text{PDK1}]}{dt} = k_{16}([\text{PIP3}_0] - [\text{PIP3}]) - k_{15}[\text{PIP3}][\text{PDK1}] \quad (4.84)$$

$$\frac{d([\text{PIP3}_0] - [\text{PIP3}])}{dt} = k_{15}[\text{PIP3}][\text{PDK1}] \quad (4.85)$$

$$-(k_{16} + k_{17})([\text{PIP3}_0] - [\text{PIP3}])$$

$$\frac{d[\text{pPDK1}]}{dt} = k_{17}([\text{PIP3}_0] - [\text{PIP3}]) \quad (4.86)$$

Pada keadaan setimbang $\frac{d[\text{PIP3}_0]}{dt} = 0$, maka persamaan (4.85) menjadi

$$-\frac{d[\text{PIP3}]}{dt} = k_{15}[\text{PIP3}][\text{PDK1}] - (k_{16} + k_{17})([\text{PIP3}_0] - [\text{PIP3}]) \quad (4.87)$$

Persamaan (4.87) ekuivalen dengan persamaan (4.83), sehingga persamaan diferensial untuk interaksi PIP3 dan PDK1 adalah persamaan (4.83), (4.84), dan (4.86).

7. Substitusi $[C_8]$

Nilai $[C_8]$ pada persamaan (4.51) disubstitusikan ke persamaan (4.27)-(4.30), diperoleh

$$\begin{aligned} \frac{d[\text{pPDK1}]}{dt} &= (k_{19} + k_{20})([\text{pPDK1}_0] - [\text{pPDK1}]) \\ &\quad - k_{18}[\text{pPDK1}][\text{AKT2}] \end{aligned} \quad (4.88)$$

$$\frac{d[\text{AKT2}]}{dt} = k_{19}([\text{pPDK1}_0] - [\text{pPDK1}]) - k_{18}[\text{pPDK1}][\text{AKT2}] \quad (4.89)$$

$$\begin{aligned} \frac{d([\text{pPDK1}_0] - [\text{pPDK1}])}{dt} &= k_{18}[\text{pPDK1}][\text{AKT2}] \\ &\quad - (k_{19} + k_{20})([\text{pPDK1}_0] - [\text{pPDK1}]) \end{aligned} \quad (4.90)$$

$$\frac{d[\text{pAKT2}]}{dt} = k_{20}([\text{pPDK1}_0] - [\text{pPDK1}]) \quad (4.91)$$

Pada keadaan setimbang $\frac{d[\text{pPDK1}_0]}{dt} = 0$, maka persamaan (4.90) menjadi

$$\begin{aligned} -\frac{d[\text{pPDK1}]}{dt} &= k_{18}[\text{pPDK1}][\text{AKT2}] \\ &\quad - (k_{19} + k_{20})([\text{pPDK1}_0] - [\text{pPDK1}]). \end{aligned} \quad (4.92)$$

Persamaan (4.92) ekuivalen dengan persamaan (4.88), sehingga persamaan diferensial untuk interaksi PDK1 dan AKT2 adalah persamaan (4.88), (4.89), dan (4.91).

8. Substitusi $[C_9]$

Nilai $[C_9]$ pada persamaan (4.53) disubstitusikan ke persamaan (4.31)-(4.34), diperoleh

$$\begin{aligned} \frac{d[\text{pAKT2}]}{dt} &= (k_{25} + k_{26})([\text{pAKT2}_0] - [\text{pAKT2}]) \\ &\quad - k_{24}[\text{pAKT2}][\text{AS160}] \end{aligned} \quad (4.93)$$

$$\frac{d[\text{AS160}]}{dt} = k_{25}([\text{pAKT2}_0] - [\text{pAKT2}]) - k_{24}[\text{pAKT2}][\text{AS160}] \quad (4.94)$$

$$\begin{aligned} \frac{d([\text{pAKT2}_0] - [\text{pAKT2}])}{dt} &= k_{24}[\text{pAKT2}][\text{AS160}] \\ &\quad - (k_{25} + k_{26})([\text{pAKT2}_0] - [\text{pAKT2}]) \end{aligned} \quad (4.95)$$

$$\frac{d[\text{pAS160}]}{dt} = k_{26}([\text{pAKT2}_0] - [\text{pAKT2}]) \quad (4.96)$$

Pada keadaan setimbang $\frac{d[\text{pAKT2}_0]}{dt} = 0$, maka persamaan (4.95) menjadi

$$\begin{aligned} -\frac{d[\text{pAKT2}]}{dt} &= k_{24}[\text{pAKT2}][\text{AS160}] \\ &\quad - (k_{25} + k_{26})([\text{pAKT2}_0] - [\text{pAKT2}]). \end{aligned} \quad (4.97)$$

Persamaan (4.97) ekuivalen dengan persamaan (4.93), sehingga persamaan diferensial untuk interaksi AKT2 dan AS160 adalah persamaan (4.93), (4.94), dan (4.96).

Setelah melakukan substitusi C_i , selanjutnya melakukan penyederhanaan sistem persamaan diferensial nonlinier sebagai berikut.

$$\frac{d[\text{INS}]}{dt} = (k_2 + k_3)([\text{INS}_0] - [\text{INS}]) - k_1[\text{INS}][\text{INSR}] \quad (4.98)$$

$$\frac{d[\text{INSR}]}{dt} = k_2([\text{INS}_0] - [\text{INS}]) - k_1[\text{INS}][\text{INSR}] \quad (4.99)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[\text{pINSR}]}{dt} &= (k_5 + k_6)([\text{pINSR}_0] - [\text{pINSR}]) - k_4[\text{pINSR}][\text{IRS1}] \\ &\quad + k_3([\text{INS}_0] - [\text{INS}]) \end{aligned} \quad (4.100)$$

$$\frac{d[\text{IRS1}]}{dt} = k_5([\text{pINSR}_0] - [\text{pINSR}]) - k_4[\text{pINSR}][\text{IRS1}] \quad (4.101)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[\text{pIRS1}]}{dt} &= (k_8 + k_9)([\text{pIRS1}_0] - [\text{pIRS1}]) - k_7[\text{pIRS1}][\text{PI3K}] \\ &\quad + k_6([\text{pINSR}_0] - [\text{pINSR}]) \end{aligned} \quad (4.102)$$

$$\frac{d[\text{PI3K}]}{dt} = k_8([\text{pIRS1}_0] - [\text{pIRS1}]) - k_7[\text{pIRS1}][\text{PI3K}] \quad (4.103)$$

$$\frac{d[\text{PKC}\zeta]}{dt} = k_{11}([\text{pPI3K}_0] - [\text{pPI3K}]) - k_{10}[\text{pPI3K}][\text{pPKC}\zeta] \quad (4.104)$$

$$\frac{d[\text{pPKC}\zeta]}{dt} = k_{12}([\text{pPI3K}_0] - [\text{pPI3K}]) \quad (4.105)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[\text{pPI3K}]}{dt} &= (k_{11} + k_{12})([\text{pPI3K}_0] - [\text{pPI3K}]) \\ &\quad - k_{10}[\text{pPI3K}][\text{PKC}\zeta] \\ &\quad + (k_{11} + k_{12})([\text{pPI3K}_0] - [\text{pPI3K}] - [\text{5IP7}_0] \\ &\quad + [\text{5IP7}]) + k_{14}([\text{5IP7}_0] - [\text{5IP7}]) \\ &\quad - k_{10}[\text{pPI3K}][\text{PIP2}] - k_{13}[\text{pPI3K}][\text{5IP7}] \\ &\quad + k_9[\text{pIRS1}_0 - \text{pIRS1}] \end{aligned} \quad (4.106)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[\text{PIP2}]}{dt} &= k_{11}([\text{pPI3K}_0] - [\text{pPI3K}] - [\text{5IP7}_0] + [\text{5IP7}]) \\ &\quad - k_{10}[\text{pPI3K}][\text{PIP2}] \end{aligned} \quad (4.107)$$

$$\frac{d[\text{5IP7}]}{dt} = k_{14}([\text{5IP7}_0] - [\text{5IP7}]) - k_{13}[\text{pPI3K}][\text{5IP7}] \quad (4.108)$$

$$\frac{d[\text{PIP3}]}{dt} = (k_{16} + k_{17})([\text{PIP3}_0] - [\text{PIP3}]) - k_{15}[\text{PIP3}][\text{PDK1}] \quad (4.109)$$

$$+ k_{12}([\text{pPI3K}_0] - [\text{pPI3K}] - [\text{5IP7}_0] + [\text{5IP7}])$$

$$\frac{d[\text{PDK1}]}{dt} = k_{16}([\text{PIP3}_0] - [\text{PIP3}]) - k_{15}[\text{PIP3}][\text{PDK1}] \quad (4.110)$$

$$\frac{d[\text{pPDK1}]}{dt} = (k_{19} + k_{20})([\text{pPDK1}_0] - [\text{pPDK1}]) \quad (4.111)$$

$$- k_{18}[\text{pPDK1}][\text{AKT}] + k_{17}([\text{PIP3}_0] - [\text{PIP3}])$$

$$\frac{d[\text{AKT}]}{dt} = k_{19}([\text{pPDK1}_0] - [\text{pPDK1}]) - k_{18}[\text{pPDK1}][\text{AKT}] \quad (4.112)$$

$$\frac{d[\text{pAKT2}]}{dt} = (k_{25} + k_{26})([\text{pAKT2}_0] - [\text{pAKT2}]) \quad (4.113)$$

$$- k_{24}[\text{pAKT2}][\text{AS160}] + k_{20}([\text{pPDK1}_0] - [\text{pPDK1}])$$

$$\frac{d[\text{AS160}]}{dt} = k_{25}([\text{pAKT2}_0] - [\text{pAKT2}]) - k_{24}[\text{pAKT2}][\text{AS160}] \quad (4.114)$$

$$\frac{d[\text{pAS160}]}{dt} = k_{26}([\text{pAKT2}_0] - [\text{pAKT2}]) \quad (4.115)$$

Dengan syarat awal $[\text{INS}](0) = \text{INS}_0$, $[\text{INSR}](0) = \text{INSR}_0$, $[\text{pINSR}](0) = \text{pINSR}_0$, $[\text{IRS1}](0) = \text{IRS1}_0$, $[\text{pIRS1}](0) = \text{pIRS1}_0$, $[\text{PKC}\zeta](0) = \text{PKC}\zeta_0$, $[\text{pPKC}\zeta](0) = \text{pPKC}\zeta_0$, $[\text{PI3K}](0) = \text{PI3K}_0$, $[\text{pPI3K}](0) = \text{pPI3K}_0$, $[\text{PIP2}](0) = \text{PIP2}_0$, $[\text{PIP3}](0) = \text{PIP3}_0$, $[\text{PDK1}](0) = \text{PDK1}_0$, $[\text{pPDK1}](0) = \text{pPDK1}_0$, $[\text{AKT2}](0) = \text{AKT2}_0$, $[\text{pAKT2}](0) = \text{pAKT2}_0$, $[\text{AS160}](0) = \text{AS160}_0$, $[\text{pAS160}](0) = \text{pAS160}_0$, dan $[\text{5IP7}](0) = \text{5IP7}_0$.

4.2.5 Interpretasi Model Matematika

Interpretasi model matematika dilakukan dengan mendeskripsikan variabel-variabel terkait sebagai gambaran perilaku interaksi antar protein yang terlibat. Formulasi model matematika mengenai interaksi antar protein yang

terjadi pada mekanisme penghambatan translokasi GLUT4 dengan penerapan hukum aksi massa dan hukum keseimbangan massa telah tersajikan pada persamaan (4.98)-(4.115). Pada persamaan tersebut konsentrasi protein berperan sebagai variabel yang terikat pada variabel bebas yaitu waktu (t). Kemudian, koefisien k_i pada persamaan tersebut adalah sebagai parameter laju konstan reaksi dari setiap konsentrasi gen yang terlibat (Liu, 2012).

4.3 Integrasi Islam dalam Pola Hidup Sehat

Perkembangan penelitian yang semakin berkembang pesat dalam sains harus diimbangi dengan ilmu agama. Hal ini dilakukan untuk menambah keimanan dan ketaqwaan kepada Allah Swt. Implementasi ilmu sains dan ilmu agama sangat penting dilakukan dalam kehidupan manusia. Semua keterkaitan antara aspek kehidupan manusia dalam Islam telah tertuang dalam al-Quran. Dalam perkembangan teknologi, fakta-fakta mengenai ilmu sains yang terungkap dalam al-Quran akan menjadi pemicu umat Islam untuk mengimani dan mengamalkannya (Fauzan et al., 2022).

Salah satu aspek kehidupan manusia yang telah diatur dalam al-Quran adalah bidang kesehatan. Dalam al-Quran, kesehatan dipandang sebagai kondisi sehat secara menyeluruh, baik fisik, mental, spiritual, dan sosial. Sebagaimana yang telah Allah Swt firmankan pada al-Quran Surah al-Infithar ayat 6-8 terkait penciptaan dan penyempurnaan susunan tubuh manusia dalam keadaan yang seimbang. Perenungan terhadap ayat tersebut dapat menjadikan manusia senantiasa bersyukur dan mampu menjaga kesehatan tubuh dengan baik. Agama Islam telah mengajarkan pola hidup sehat yang telah dijelaskan dalam al-Quran dan sunnah-sunnah Rasul salah satunya adalah menjaga pola makan dengan tidak

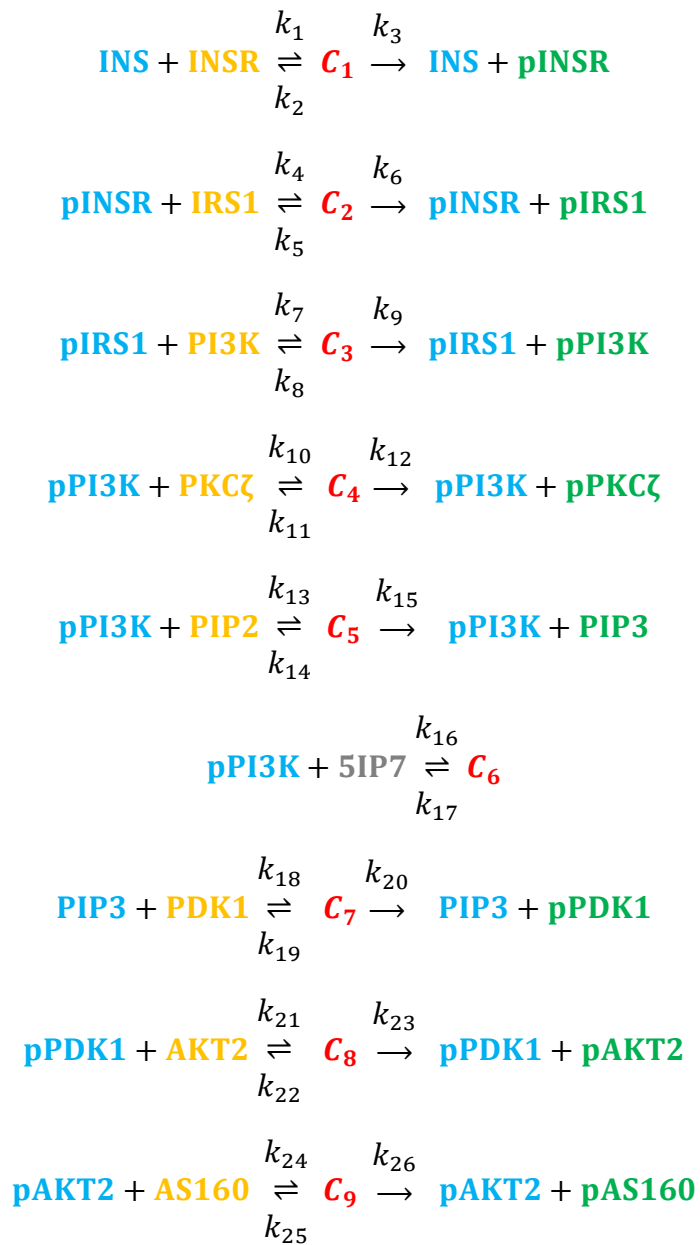
mengonsumsi makanan secara berlebihan. Ilmuwan kesehatan menemukan bahwa penyakit yang terjadi pada manusia umumnya bersumber dari perut. Oleh karena itu, orang yang tidak bisa mengatur pola makan, akan lebih rentan terjangkit penyakit. Salah satu dampak dari makan yang berlebihan adalah diabetes yang diakibatkan oleh ketidakmampuan insulin bekerja efisien dalam tubuh. Pada tubuh sehat, glukosa yang dihasilkan makanan dapat diserap baik secara otomatis oleh sel. Sedangkan pada penderita diabetes, terjadi resistensi insulin yang mengakibatkan sel tidak dapat melakukan penyerapan glukosa secara efisien (Sumayyah, 2020).

BAB V PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan isi dari pembahasan yang telah dipaparkan sebelumnya, maka dapat diperoleh kesimpulan sebagai berikut.

1. Analisis reaksi kinetik pada mekanisme penghambatan translokasi GLUT4 berdasarkan *website KEGG pathway database* ditunjukkan sebagai berikut.



2. Hasil model matematika dari reaksi kinetik pada mekanisme penghambatan translokasi GLUT4 berdasarkan *website KEGG pathway database* berbentuk persamaan diferensial biasa nonlinear dengan menerapkan hukum aksi massa dan hukum keseimbangan massa yang ditunjukkan oleh persamaan (4.98)-(4.115).

5.2 Saran

Penelitian ini hanya membahas tentang formulasi model matematika untuk mekanisme penghambatan translokasi GLUT4, maka dari itu untuk penelitian selanjutnya diharapkan dapat melakukan uji validasi model dari persamaan yang telah disusun dengan menggunakan data dari laboratorium basa.

DAFTAR RUJUKAN

- Abdusysykir. (2007). *Ketika Kyai Mengajar Matematika*. UIN-Malang Press.
- Al-Quran dan Terjemahan*. (2020).
- Alvim, R. O., Cheuhen, M. R., Machado, S. R., Sousa, A. G. P., & Santos, P. C. J. L. (2015). General aspects of muscle glucose uptake. *Anais Da Academia Brasileira de Ciências*, 87(1), 351–368. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201520140225>
- Araki, E., Sun, X. J., Haag, B. L., Chuang, L. M., Zhang, Y., Yang-Feng, T. L., White, M. F., & Kahn, C. R. (1993). Human skeletal muscle insulin receptor substrate-1. Characterization of the cDNA, gene, and chromosomal localization. *Diabetes*, 42(7), 1041–1054. <https://doi.org/10.2337/diab.42.7.1041>
- Asdie, A. H. (1992). Berkala Ilmu Kedokteran. *Ilmu Kedokteran, Reseptor Insulin dan Resistensi Insulin pada Diabetes Tipe 2*.
- Ault, J. C., & Ayres, F. (1984). *Theory and Problems of Differential Equations*. McGraw-Hill, Inc.
- Baiduri. (2002). *Persamaan Differensial dan Matematika Model*. UMM Press.
- Bandet, C. L., Tan-Chen, S., Bourron, O., Le Stunff, H., & Hajdich, E. (2019). Sphingolipid metabolism: New insight into ceramide-induced lipotoxicity in muscle cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(3), 1–26. <https://doi.org/10.3390/ijms20030479>
- Baus, D., Heermeier, K., De Hoop, M., Metz-Weidmann, C., Gassenhuber, J., Dittrich, W., Welte, S., & Tennagels, N. (2008). Identification of a novel AS160 splice variant that regulates GLUT4 translocation and glucose-uptake in rat muscle cells. *Cellular Signalling*, 20(12), 2237–2246. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2008.08.010>
- Brannmark, C. (2012). *Insulin Signaling in Human Adipocytes a Systems Biology Approach*. Department of Clinical.
- Den Hartogh, D. J., Gabriel, A., & Tsiani, E. (2020). Antidiabetic Properties of Curcumin I: Evidence from In Vitro Studies. *Nutrients*, 12(1), 118. <https://doi.org/10.3390/nu12010118>
- Ebina, Y., Ellis, L., Jarnagin, K., Edery, M., Graf, L., Clauser, E., Ou, J. hsiung, Masiarz, F., Kan, Y. W., Goldfine, I. D., Roth, R. A., & Rutter, W. J. (1985). The human insulin receptor cDNA: The structural basis for hormone-activated transmembrane signalling. *Cell*, 40(4), 747–758. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(85\)90334-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(85)90334-4)
- Fan, Q., Wang, Q., Cai, R., Yuan, H., & Xu, M. (2020). The ubiquitin system: orchestrating cellular signals in non-small-cell lung cancer. *Cellular &*

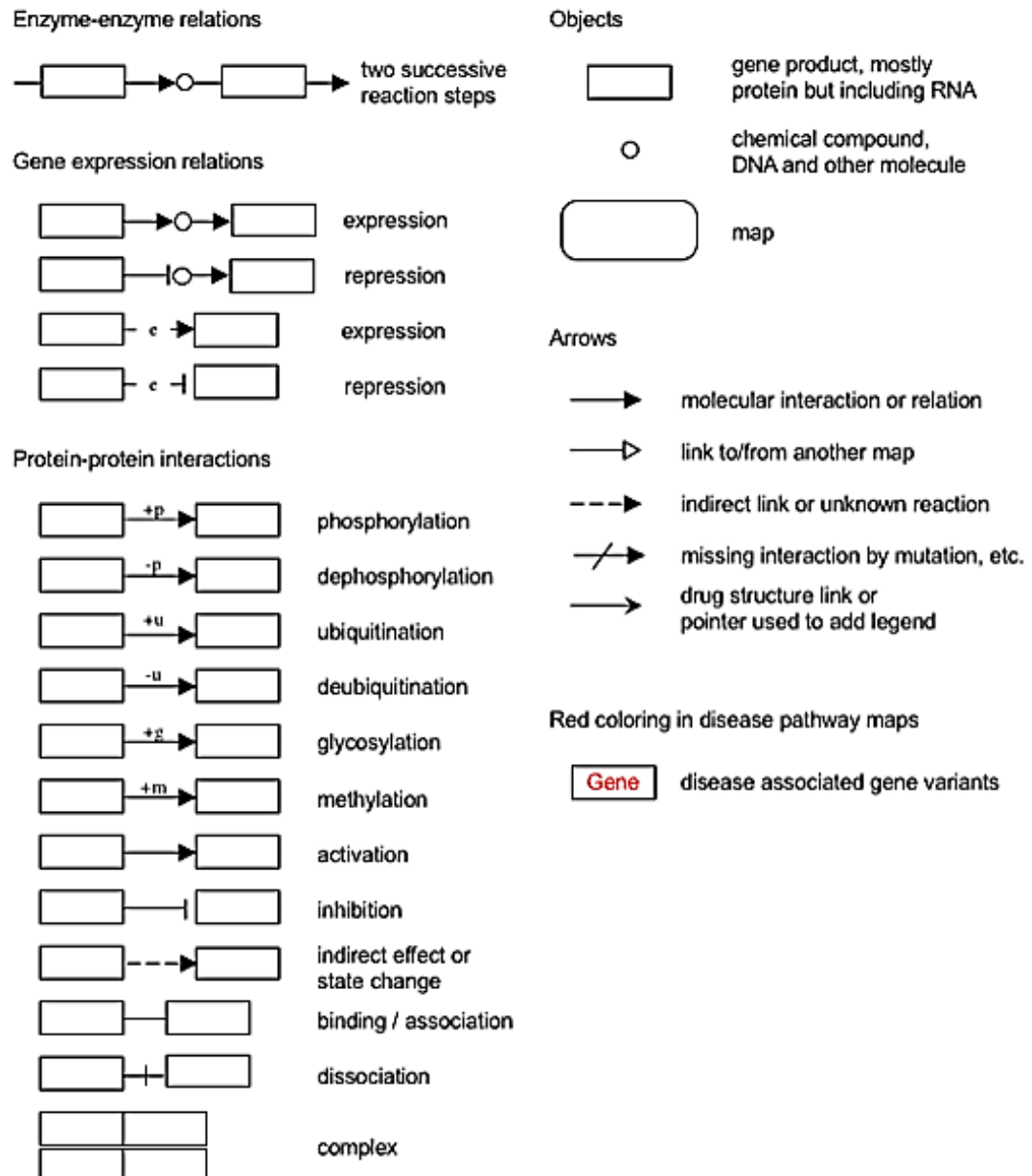
- Molecular Biology Letters*, 25(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s11658-019-0193-6>
- Fauzan, M., Hitami, M., & Yusuf, K. M. (2022). Sains dan Islam: Integrasi Islam dalam Pembelajaran Sains tentang Reproduksi Manusia di Universitas Islam Negeri Sultan Syarif Kasim Riau. *Jurnal Penelitian Ilmu Pendidikan Indonesia*, 1(2), 477–484.
- Genome.jp. (2023). *KEGG Pathway Database*. <https://www.genome.jp/kegg/pathway.html>
- Jones, P. F., Jakubowicz, T., Pitossi, F. J., Maurer, F., & Hemmings, B. A. (1991). Molecular cloning and identification of a serine/threonine protein kinase of the second-messenger subfamily. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(10), 4171–4175. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.10.4171>
- Kartono. (2012). *Persamaan Diferensial Biasa : Model Matematika Fenomena Perubahan* (Edisi Pert). Graha Ilmu.
- Kaunang, H. C. P., & Wangko, S. (2013). Glut4 Jaringan Adiposa Fungsi Dan Disfungsi. *Jurnal Biomedik (Jbm)*, 2(3), 140–147. <https://doi.org/10.35790/jbm.2.3.2010.1192>
- Keener, J., & Sneyd, J. (Eds.). (2009). *Mathematical Physiology: Vol. 8/1*. Springer New York. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-75847-3>
- KEGG. (2022). *Insulin Resistance Pathway*. Diakses Pada Tanggal 12 Januari 2023. <https://www.kegg.jp/pathway/hsa04931>
- Kobayashi, H., Mitsui, T., Nomura, S., Ohno, Y., Kadomatsu, K., Muramatsu, T., Nagasaka, T., & Mizutani, S. (2004). Expression of glucose transporter 4 in the human pancreatic islet of Langerhans. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 314(4), 1121–1125. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.01.010>
- Liu, W. (2012). *Introduction to Modeling Biological Cellular Control System*. Springer.
- Lizcano, J. M., & Alessi, D. R. (2002). The insulin signalling pathway. *Current Biology*, 12(7), 236–238. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(02\)00777-7](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(02)00777-7)
- Mardhiyati, I., Za, U., Amin, R., Faridah, A., & Ni, A. (2018). Rasio Ukuran dan Bentuk Tubuh Manusia Ditinjau dari Konsep Deret Fibonacci dan Al- Qur ' an. *Prosiding Konferensi Integrasi Interkoneksi Islam Dan Sains*, 1(September), 199–204.
- Martins, A. R., Nachbar, R. T., Gorjao, R., Vinolo, M. A., Festuccia, W. T., Lambertucci, R. H., Cury-Boaventura, M. F., Silveira, L. R., Curi, R., & Hirabara, S. M. (2012). Mechanisms underlying skeletal muscle insulin resistance induced by fatty acids: Importance of the mitochondrial function.

- Lipids in Health and Disease*, 11, 1–11. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-11-30>
- Mukherjee, S., Haubner, J., & Chakraborty, A. (2020). Targeting the inositol pyrophosphate biosynthetic enzymes in metabolic diseases. *Molecules*, 25(6), 1–28. <https://doi.org/10.3390/molecules25061403>
- Murray, R. (2003). *Biokimia Harper*. Jakarta EGC
- Paleva, R. (2019). Mekanisme Resistensi Insulin Terkait Obesitas. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 10(2), 354–358. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v10i2.190>
- Park, S. S., & Seo, Y. K. (2020). Excess accumulation of lipid impairs insulin sensitivity in skeletal muscle. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6). <https://doi.org/10.3390/ijms21061949>
- Ramalingam, L., Oh, E., & Thurmond, D. C. (2013). Novel roles for insulin receptor (IR) in adipocytes and skeletal muscle cells via new and unexpected substrates. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 70(16), 2815–2834. <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1176-1>
- Romlah. (2015). *Kapita Selektta SAINS dalam Al-Qur'an*. 298. LP2M IAIN Raden Intan Lampung
- Santoleri, D., & Titchenell, P. M. (2019). Resolving the Paradox of Hepatic Insulin Resistance. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 7(2), 447–456. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.10.016>
- Saropah, D. A., Jannah, A., & Maunatin, A. (2012). *Kinetika Reaksi Enzimatis Ekstrak Kasar Enzim Selulase Bakteri Selulolitik Hasil Isolasi dari Bekatul*. 2, 34–45.
- Sasongko, S. B. (2010). *Metode Numerik dengan Scilab*. Penerbit Andi
- Satoh, T. (2014). *Molecular Mechanisms for The Regulation of Insulin-Stimulated Glucose Uptake by Small Guanosine Triphosphatases in Skeletal Muscle and Adipocytes*. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(10), 18677–18692. <https://doi.org/10.3390/ijms151018677>
- Scapin, G., Dandey, V. P., Zhang, Z., Prosise, W., Hruza, A., Kelly, T., Mayhood, T., Strickland, C., Potter, C. S., & Carragher, B. (2018). Structure of the insulin receptor–insulin complex by single-particle cryo-EM analysis. *Nature*, 556(7699), 122–125. <https://doi.org/10.1038/nature26153>
- Sisci, D., Morelli, C., Cascio, S., Lanzino, M., Garofalo, C., Reiss, K., Garcia, M., Russo, A., Andò, S., & Surmacz, E. (2007). The estrogen receptor α :insulin receptor substrate 1 complex in breast cancer: Structure-function relationships. *Annals of Oncology*, 18(SUPPL. 6), 81–85. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm232>

- Smalley, T., Metcalf, R., Patel, R., Islam, S. M. A., Bommareddy, R. R., & Acevedo-Duncan, M. (2020). The Atypical Protein Kinase C Small Molecule Inhibitor ζ -Stat, and Its Effects on Invasion Through Decreases in PKC- ζ Protein Expression. *Frontiers in Oncology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00209>
- Stitch.embl.de. (2016). diakses pada tanggal 12 Januari 2023 melalui. http://stitch.embl.de/cgi/about.pl?UserId=XOEQvsm8QmO6&sessionId=Fx01f0bbFHck&footer_active_subpage=content
- String-db.org. (2022). diakses pada tanggal 12 Januari 2023 melalui. https://string-db.org/cgi/about?footer_active_subpage=content
- Sumayyah. (2020). *Integrasi Al-Qur' an dan Sains untuk Mengatur Pola Hidup Sehat*. x(1940), 1–14. file:///C:/Users/malik/Downloads/-Artikel MIPA-Sumayyah 2B-.pdf
- Tian, S., Wu, J., Liu, J., Zou, B., & Kong, L. (2020). Role of c-Jun N-terminal Kinase (JNK) in Obesity and Type 2 Diabetes. *Annals of Internal Medicine*, 172(10), 704–705. <https://doi.org/10.7326/L20-0011>
- Uniprot.org. (2022). diakses pada tanggal 12 Januari 2023 melalui. <https://www.uniprot.org/help/about>
- Widowati, & Sutimin. (2007). *Buku Ajar Pemodelan Matematika*. Universitas Diponegoro.
- Wilcox, G. (2005). Insulin and insulin resistance. *The Clinical Biochemist. Reviews*, 26(2), 19–39. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16278749>
- Ye, R., Onodera, T., & Scherer, P. E. (2019). Lipotoxicity and B cell maintenance in obesity and type 2 diabetes. *Journal of the Endocrine Society*, 3(3), 617–631. <https://doi.org/10.1210/js.2018-00372>
- Youngren, J. F. (2007). Regulation of insulin receptor function. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 64(7–8), 873–891. <https://doi.org/10.1007/s00018-007-6359-9>

LAMPIRAN

Lampiran 1. Petunjuk Notasi Gambar *Pathway*



RIWAYAT HIDUP



Ida Maulana lahir di Kota Batu pada tanggal 14 Oktober 2001. Penulis yang biasa disapa Ida ini, merupakan anak pertama dari dua bersaudara pasangan Bapak Wawan dan Ibu Lilik. Pendidikan formal pertamanya ditempuh di TK Kartini Kota Batu pada tahun 2005 sampai 2007. Setelah itu dilanjutkan ke SDN Oro-oro Ombo 01 pada tahun 2007-2013. Selepas lulus dari jenjang sekolah dasar, penulis melanjutkan pendidikannya ke SMPN 01 Batu dan lulus pada tahun 2016. Kemudian melanjutkan pendidikannya ke SMAN 01 Batu pada tahun 2016 dan lulus pada tahun 2019. Pada tahun yang sama, penulis melanjutkan pendidikan perguruan tinggi di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang pada Program Studi Matematika Fakultas Sains dan Teknologi melalui jalur SBMPTN. Semasa kuliah, penulis tinggal di Pondok Pesantren Darul Ulum Al-Fadholi dan aktif dalam kepengurusan pondok pada tahun 2021 hingga 2023. Penulis memiliki pengalaman PKL di Dinas Kependudukan dan Pencatatan Sipil Kota Malang. Selain itu, penulis juga memiliki pengalaman sebagai guru les private jenjang sekolah dasar dan sekolah menengah pertama. Penulis dengan senang hati menerima kritik dan saran dari pembaca demi kemanfaatan dan tujuan tugas akhir ini. Maka dari itu, pembaca dapat menghubungi penulis melalui idamaulana.141001@gmail.com



**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 : Ida Maulana
NIM : 19610068
Fakultas/Program Studi : Sains dan Teknologi / Matematika
Judul Skripsi : Formulasi Model Matematika Resistensi Insulin di Otot yang Berperan pada Mekanisme Penghambatan Translokasi GLUT4 dengan Melibatkan AS160.
Pembimbing I : Ari Kusumastuti, M.Pd., M.Si.
Pembimbing II : Dr. Abdussakir, M.Pd.

No	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1.	23 Desember 2022	Konsultasi BAB I	1.
2.	28 Desember 2022	Konsultasi Revisi BAB I	2.
3.	12 Januari 2023	Konsultasi BAB II dan BAB III	3.
4.	13 Januari 2023	Konsultasi Revisi BAB II dan BAB III	4.
5.	16 Januari 2023	Konsultasi Kajian Agama BAB I	5.
6.	20 Januari 2023	Konsultasi Kajian Agama BAB II	6.
7.	24 Januari 2023	Konsultasi Revisi Kajian Agama BAB II	7.
8.	25 Januari 2023	ACC Seminar Proposal	8.
9.	28 Februari 2023	Konsultasi Revisi Seminar Proposal	9.
10.	28 Maret 2023	Konsultasi BAB IV	10.
11.	13 April 2023	Konsultasi Revisi BAB IV dan Konsultasi BAB V	11.
12.	4 Mei 2023	Konsultasi Revisi BAB IV dan BAB V	12.
13.	15 Mei 2023	Konsultasi Kajian Agama BAB IV	13.
14.	22 Mei 2023	ACC Seminar Hasil	14.
15.	8 Juni 2023	Konsultasi Revisi Seminar Hasil	15.



KEMENTERIAN AGAMA RI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
Jl. Gajayana No.50 Dinoyo Malang Telp. / Fax. (0341)558933

16.	9 Juni 2023	Konsultasi Matriks Revisi Seminar Hasil	16.
17.	12 Juni 2023	ACC Sidang Skripsi	17.
18.	23 Juni 2023	ACC Keseluruhan	18.

Malang, 23 Juni 2023

Mengetahui,

Ketua Program Studi Matematika

Dr. Elly Susanti, M.Sc

NIP. 19741129 200012 2 005