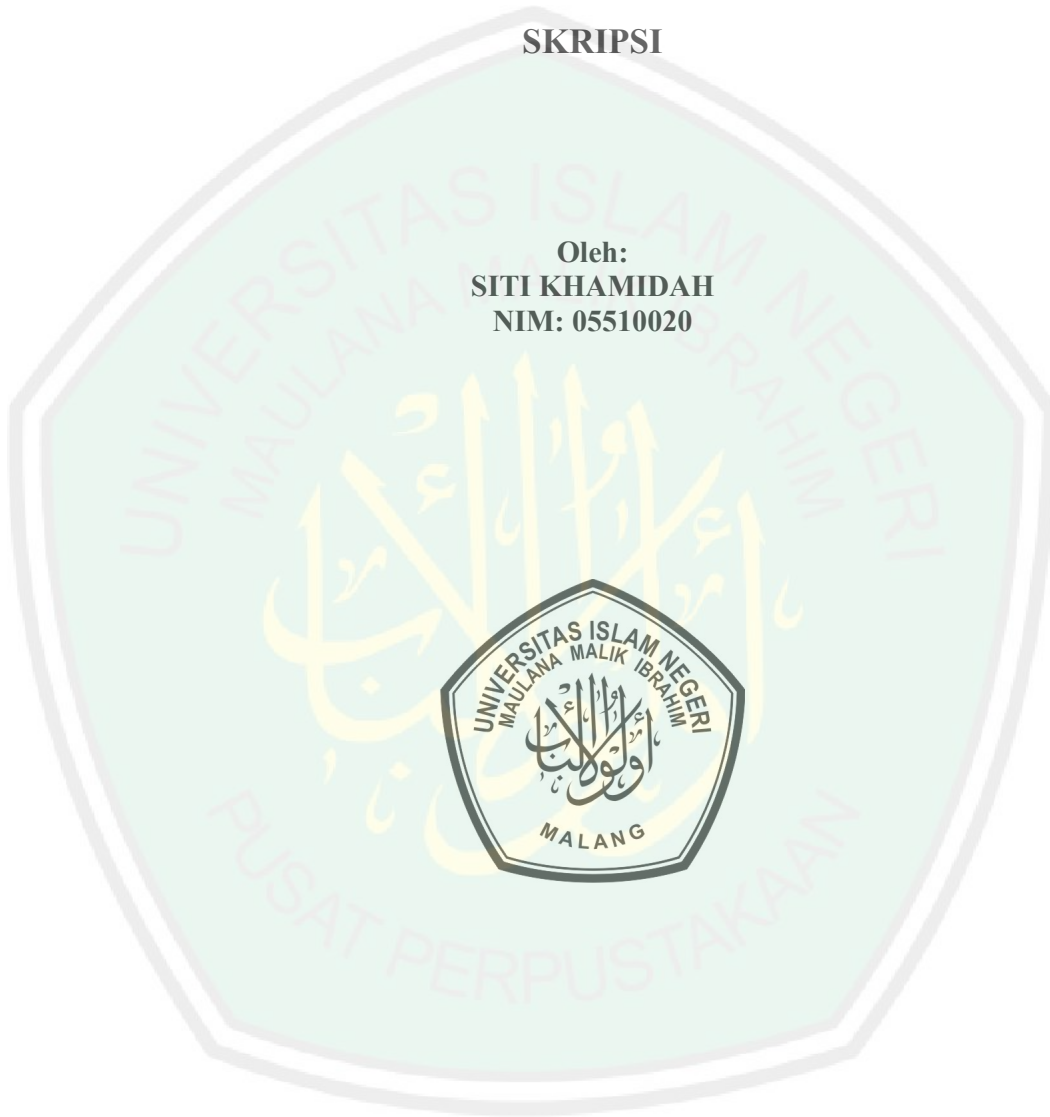


**MODEL MATEMATIKA PADA JALUR SINYAL
NUCLEAR FACTOR KAPPA BETA (NF- κ B)**

SKRIPSI

Oleh:
SITI KHAMIDAH
NIM: 05510020



**JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2009**

**MODEL MATEMATIKA PADA JALUR SINYAL
NUCLEAR FACTOR KAPPA BETA (NF- κ B)**

SKRIPSI

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

**Oleh:
SITI KHAMIDAH
NIM: 05510020**

**JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2009**

**MODEL MATEMATIKA PADA JALUR SINYAL
NUCLEAR FACTOR KAPPA BETA (NF- κ B)**

SKRIPSI

Oleh:
SITI KHAMIDAH
NIM: 05510020

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji
Tanggal: 6 November 2009

Pembimbing I

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

Pembimbing II

Munirul Abidin, M.Ag
NIP. 19720420 200212 1 003

Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika

Abdussakir, M.Pd
NIP. 19751006 200312 1 001

**MODEL MATEMATIKA PADA JALUR SINYAL
NUCLEAR FACTOR KAPPA BETA (NF- κ B)**

SKRIPSI

Oleh:
SITI KHAMIDAH
NIM: 05510020

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi dan
Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan
Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)

Tanggal: 25 November 2009

Susunan Dewan Penguji:		Tanda Tangan
1. Penguji Utama	: Dr Makbul Muksar M.Si NIP. 19681103 199203 1 002	()
2. Ketua Penguji	: Sri Harini M.Si NIP. 19731014 200112 2 002	()
3. Sekretaris Penguji	: Usman Pagalay M.Si NIP. 19650414 200312 1 001	()
4. Anggota Penguji	: Munirul Abidin M.Ag NIP. 19720420 200212 1 003	()

**Mengetahui dan Mengesahkan
Ketua Jurusan Matematika**

Abdussakir, M.Pd
NIP. 19751006 200312 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : SITI KHAMIDAH

NIM : 05510020

Jurusan/ Fakultas : MATEMATIKA/ SAINS DAN TEKNOLOGI

Judul Penelitian : MODEL MATEMATIKA PADA JALUR SINYAL
NUCLEAR FACTOR KAPPA BETA (NF- κ B)

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa hasil penelitian saya ini tidak terdapat unsur-unsur penjiplakan karya penelitian atau karya ilmiah yang pernah dilakukan atau dibuat oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila ternyata hasil penelitian ini terbukti terdapat unsur-unsur jiplakan, maka saya bersedia untuk mempertanggung jawabkan, serta diproses sesuai peraturan yang berlaku.

Malang, 6 November 2009

Yang membuat pernyataan

Siti Khamidah
NIM. 05510020

**If we never make mistake its mean
we never survive
But if we always make mistake its
mean we never think
(by: Jam'z)**





Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah..... terimakasih Untuk Dzat Yang Maha Pengasih,
yang telah memberikan aku kesempatan untuk menyelesaikan skripsi ini

Penulis persembahkan skripsi ini untuk

ayahanda Abd Rohim, ibunda Asrifah,

mb Zeh, mas karim, mb NI, mas Nar, mb Rif, mas najib, mas Rofi, mb Dhoh, mb Nur, kak Sun,

mas Rosyid, mb Dhur, mas Wawi, mbek dan lia serta Pak Lek Asrukin dan Lek Witwik

dan untuk adek2ku Zeim, Eli, Fida, Diah, Imang, Aan, Tika, Fuad, Najwa, Nabil, Rizka, Nesto, Nawa, Hq, Quni, dan Mila
terimakasih atas do'a, motivasi, dan kasih sayangnya

KATA PENGANTAR

Assalamulaikum Wr. Wb.

Alhamdulillah, syukur penulis kepada Allah SWT atas segala rahmah dan hidayah-Nya, penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini dengan judul "Model Matematika Pada Jalur Sinyal *Nuclear Factor Kappa Beta* (NF- κ B)".

Penulisan skripsi ini tentu tidak lepas dari bimbingan, bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Untuk itu, ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada:

1. Bapak Prof. Dr. H. Imam suprayogo selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Bapak Prof. Drs. Sutiman B. Sumitro SU. DSc selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Bapak Abdussakir, M.Pd selaku Ketua Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Bapak Usman Pagalay, M.Si dan Bapak Munirul Abidin, M.Ag yang telah memberikan bimbingan dan pengarahan selama penulisan skripsi.
5. Segenap dosen UIN Maulana Malik Ibrahim Malang, khususnya dosen Matematika, yang telah berjasa memberikan ilmunya, membimbing serta memotivasi selama masa perkuliahan maupun saat penulisan skripsi ini.
6. Staf administrasi jurusan matematika.

7. Bapak, Ibu, dan segenap keluarga yang dengan segenap hati memberikan dukungan moril dan spirituil kepada penulis.
8. Teman-temanku (Vivi Aida F., Salimatul Fuada, Yunita Wildaniati, Sarah Luthfiah Y dan Imarotul Muhibah) serta teman-teman matematika angkatan 2005, terimakasih atas kebersamaan,keceriaannya selama ini.
9. Semua pihak yang telah membantu menyelesaikan proses penulisan skripsi ini.

Dalam penyusunan skripsi ini tentunya masih terdapat banyak kesalahan dan kekurangan, sehingga penulis mengharapkan kritik dan saran demi perbaikan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan menambah khasanah ilmu pengetahuan.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Malang, 6 November 2009

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	iii
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR LAMPIRAN	vii
DAFTAR SINGKATAN	viii
ABSTRAK	ix
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan	4
1.4 Manfaat	4
1.5 Batasan Masalah	5
1.6 Metode Penelitian	5
1.7 Sistematika Pembahasan	6
BAB II KAJIAN TEORI	
2.1 Persamaan Diferensial	7
2.2 Sitem Otonomus.....	9
2.3 Nilai Eigen dan Vektor Eigen	13
2.4 Model Matematika	14
2.5 Model Kompartemen	15
2.6 Jalur Sinyal Nuclear Factor Kappa Beta	17
2.6.1 Sinyal Sel	17
2.6.2 Sinyal NF- κ B	22
BAB III PEMBAHASAN	
3.1 Model Kompartemen.....	26
3.2 Deskripsi Model Matematika pada Jalur Sinyal NF- κ B.....	30
3.3 Penentuan Nilai Parameter	41
3.4 Titik Kesetimbangan	43
3.5 Matrik Jacobian	43
3.6 Nilai Eigen.....	44
3.7 Interpretasi Model	45
3.8 Model Matematika pada Jalur Sinyal NF- κ B dalam Al-Qur'an	59

BAB IV PENUTUP

4.1	Kesimpulan.....	68
4.2	Saran	69

DAFTAR PUSTAKA.....	70
----------------------------	-----------

LAMPIRAN-LAMPIRAN	71
--------------------------------	-----------



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1: Diagram Alir Model Kompartemen tunggal	15
Gambar 2.2: Diagram Alir Model Multi Kompartemen	17
Gambar 2.3: NF- κ B Heterodimer antara Rel dan P50	23
Gambar 2.4: Jalur Klasik dan Tidak Klasik	25
Gambar 3.1: Jalur Sinyal NF- κ B.....	29
Gambar 3.2: Grafik Konsentrasi IKKn Terhadap Waktu t	46
Gambar 3.3: Grafik Konsentrasi IKKa Terhadap Waktu t	47
Gambar 3.4: Grafik Konsentrasi IKKi terhadap waktu t	48
Gambar 3.5: Grafik I κ B α Terhadap Waktu t.....	49
Gambar 3.6: Grafik I κ B α Nuklir Terhadap Waktu t	50
Gambar 3.7: Grafik Transkripsi mRNA pada I κ B α Terhadap Waktu t.	51
Gambar 3.8: Grafik (IKKa I κ B α) Terhadap Waktu t.....	52
Gambar 3.9: Grafik (I κ B α NF- κ B) Terhadap Waktu t	53
Gambar 3.10: Grafik (I κ B α NF- κ B) Nuklir Terhadap Waktu t.....	54
Gambar 3.11: Grafik NF- κ B Terhadap Waktu t	55
Gambar 3.12: Grafik NF- κ B Nuklir Terhadap Waktu t.....	56
Gambar 3.13: Grafik Protein A20 Terhadap Waktu t.....	56
Gambar 3.14: Grafik Transkripsi Protein A20 Terhadap Waktu t.....	57
Gambar 3.15: Grafik Kontrol Gen Terhadap Waktu t	58
Gambar 3.16: Grafik Gabungan (IKKa I κ B α NF- κ B) Terhadap Waktu t.....	59

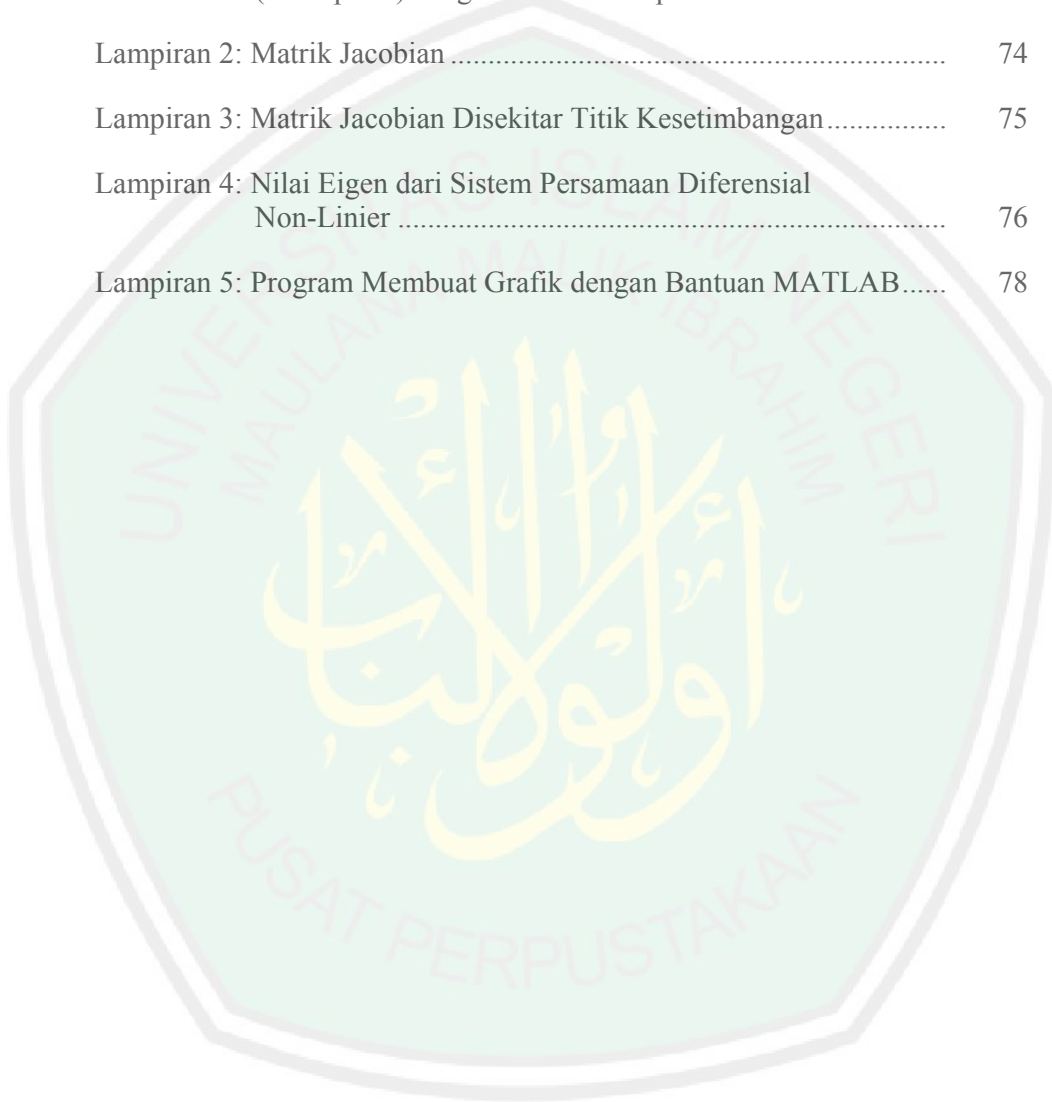
DAFTAR TABEL

Tabel 3.1: Nilai dan Deskripsi Parameter	Halaman 41
--	---------------



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1: Program Menentukan Titik Keseimbangan (fixed point) dengan Bantuan Maple	71
Lampiran 2: Matrik Jacobian	74
Lampiran 3: Matrik Jacobian Disekitar Titik Keseimbangan.....	75
Lampiran 4: Nilai Eigen dari Sistem Persamaan Diferensial Non-Linier	76
Lampiran 5: Program Membuat Grafik dengan Bantuan MATLAB.....	78



DAFTAR SINGKATAN

NF- κ B = Nuclear Factor-kappa Beta

TNF = Tumor Necrosis Factor

IL-1 = Interleukin-1

IKK = I κ B kinase (Inhibitor kappa beta kinase)

I κ B α = Inhibitor kappa beta alpha

I κ B γ = Inhibitor kappa beta gama

DNA = Dioksiribosa Nucleat Acid

RNA = Ribosa Nucleat Acid

Sinar UV = Sinar ultra violet

Cgen = control gen

ABSTRAK

Khamidah, Siti. 2009. **Model Matematika Pada Jalur Sinyal *Nuclear Factor Kappa Beta (NF-κB)***. Skripsi, Program S-I Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Pembimbing: Usman Pagalay, M.Si
Munirul Abidin, M. Ag

Kata Kunci: *nuclear factor kappa beta*, pemodelan matematika, sistem persamaan diferensial non-linier.

Salah satu protein yang menjadi faktor transkripsi yang penting dalam meregulasi ekspresi gen adalah *nuclear factor kappa beta* atau NF-κB. Ekspresi gen yang terkait dengan NF-κB yaitu ekspresi gen yang berhubungan dengan fungsi-fungsi biologis seperti respon imun, pertumbuhan dan proliferasi sel, pertahanan sel terhadap stress yang meliputi: sinar UV, iradiasi, oksidasi, kerusakan DNA dan lain-lain. Jalur pensinyalan sel mulai dari adanya sinyal sampai dengan merespon suatu sinyal pada sel bisa disederhanakan melalui matematika dan untuk memahami jalur sinyal pada NF-κB digunakanlah model matematika. Model matematika pada jalur sinyal NF-κB berbentuk sistem persamaan diferensial non-linier dengan 15 variabel.

Berdasarkan permasalahan di atas, maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui titik kesetimbangan dan kestabilan titik kesetimbangan pada model matematika jalur sinyal NF-κB. Titik kesetimbangannya adalah

$$\begin{aligned} X_1 &= 0.009523809524, X_2 = -1.000000760, X_3 = 1.190476951, X_4 = -0.00002811040564, \\ X_5 &= 0.03951520733, X_6 = -0.000006258892274, X_7 = 0.00005622085401, \\ X_8 &= 25.88410098, X_9 = -0.001978571407, X_{10} = -0.007914285627, \\ X_{11} &= -0.005007113820, X_{12} = -0.01648809506, X_{13} = -0.000009892857034, \\ X_{14} &= -0.000006258892274, X_{15} = -258.8412065 \end{aligned}$$

kestabilan titik kesetimbangan dapat diketahui dari nilai eigen dan nilai eigen dari sistem persamaan diferensial adalah sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -0.0001250000000, \lambda_2 = -0.0004000000000, \lambda_3 = -0.0004000000000, \\ \lambda_4 &= -24.94648589, \lambda_5 = 0.7028591107, \lambda_6 = -1.037574960, \lambda_7 = -0.1000003154 \\ \lambda_8 &= -0.04817431431, \lambda_9 = -0.02156673535, \lambda_{10} = 0.001146782761 + 0.002335631395 I, \\ \lambda_{11} &= 0.001146782761 - 0.002335631395 I, \\ \lambda_{12} &= -0.002751972925 + 0.0005811986846 I, \\ \lambda_{13} &= -0.002751972925 - 0.0005811986846 I, \lambda_{14} = 1.171292952 \times 10^{-16}, \\ \lambda_{15} &= -0.002625000000 \end{aligned}$$

dari nilai eigen diatas dapat disimpulkan bahwa titik kesetimbangan sistem persamaan diferensial dari model matematika pada jalur sinyal NF-κB bersifat tidak stabil sebab ada nilai eigen yang riil dan positif.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Allah swt berfirman dalam surat Al Hujurat ayat 13

يَتَأْتِيهَا النَّاسُ إِنَّا خَلَقْنَاهُمْ مِنْ ذَكَرٍ وَأُنْثَىٰ وَجَعَلْنَاهُمْ شُعُوبًا وَقَبَائِلَ لِتَعَارَفُوا ۗ إِنَّ أَكْرَمَكُمْ
عِنْدَ اللَّهِ أَتَقْوَاهُ ۗ إِنَّ اللَّهَ عَلِيمٌ خَبِيرٌ ﴿١٣﴾

Artinya : *Hai manusia, Sesungguhnya kami menciptakan kamu dari seorang laki-laki dan seorang perempuan dan menjadikan kamu berbangsa - bangsa dan bersuku-suku supaya kamu saling kenal-mengenal. Sesungguhnya orang yang paling mulia diantara kamu disisi Allah ialah orang yang paling taqwa diantara kamu. Sesungguhnya Allah Maha mengetahui lagi Maha Mengenal (QS.Al-Hujurat,49:13)*

Allah menciptakan manusia dari seorang laki-laki dan perempuan dan menjadikannya berbangsa-bangsa, berbagai ras, bersuku-suku supaya saling mengenal, bukan untuk saling menghina, mencela, serta mengejek. Menurut Shihab (2003:262) semakin kuat pengenalan satu pihak kepada selainnya, semakin terbuka peluang untuk saling memberi manfaat. Karena itu ayat di atas menekankan perlunya saling mengenal. Perkenalan dibutuhkan untuk saling menarik pelajaran dan untuk meningkatkan ketakwaan kepada Allah sehingga tercipta kedamaian dan kesejahteraan hidup duniawi dan ukhrawi. Demikian juga dengan pengenalan terhadap alam raya, semakin banyak pengenalan terhadapnya, semakin banyak pula rahasia-rahasianya yang terungkap. Tidak hanya manusia yang harus saling mengenal, tumbuhan dan hewan serta organisme seluler juga harus saling mengenal antar sesama, sebab dengan perkenalan mereka dapat berkembang, bertahan hidup, serta bereproduksi. Perkenalan antar organisme

seluler didahului dengan adanya sinyal atau rangsangan, kemudian sel yang mendapat rangsangan akan memberikan respon terhadap sel yang memberi rangsangan atau sinyal, ini merupakan cara sel melakukan komunikasi. Sel dapat berkomunikasi dengan cara berjauhan atau berdekatan.

Ada tiga tahap dalam sel berkomunikasi yaitu: penerimaan sinyal, transduksi sinyal, dan merespon sinyal. Dalam merespon sinyal, suatu sel dapat mengatur aktivitas dalam sitoplasma atau transkripsi dalam nukleus. Gen dalam DNA sel berfungsi dengan cara ditranskripsi menjadi versi RNA yang disebut RNA mesenjer, yang meninggalkan nukleus dan ditranslasi menjadi protein spesifik oleh ribosom dalam sitoplasma. Protein khusus yang disebut faktor transkripsi mengontrol gen yang diaktifkan pada saat tertentu dan sel tertentu. Aktivitas faktor transkripsi sendiri mungkin diatur oleh jalur pensinyalan sel yang meluas hingga ke nukleus sel. Salah satu protein yang menjadi faktor transkripsi yang penting dalam meregulasi ekspresi gen adalah *nuclear factor kappa beta* atau biasa disebut NF- κ B. Ekspresi gen yang terkait dengan NF- κ B yaitu ekspresi gen yang berhubungan dengan fungsi-fungsi biologis seperti respon imun, pertumbuhan dan proliferasi sel, pertahanan sel terhadap stress yang meliputi: sinar UV, iradiasi, oksidasi, kerusakan DNA dan lain-lain. Pada saat sel istirahat unfosforilasi I κ B α akan mengikat NF- κ B dan mengasingkannya ke dalam sitoplasma. Ketika rangsangan atau sinyal ekstraseluler seperti TNF dan IL-1, IKK akan merubah bentuk dari yang netral menjadi aktif atau IKK α , IKK α inilah yang mampu memfosforilasi I κ B α sehingga I κ B α terdegradasi, degradasi

I κ B α menyebabkan NF- κ B akan terlepas dari ikatannya dan kemudian masuk ke dalam nukleus untuk mentranskripsi berbagai gen.

Jalur pensinyalan sel mulai dari adanya sinyal sampai dengan merespon suatu sinyal pada sel akan bisa disederhanakan melalui matematika, sebab matematika merupakan alat untuk menyederhanakan masalah dan mempermudah pemahaman masalah. Matematika mempunyai aturan bahasa yang jelas dan konsep yang sistematis. Karena itu, banyak permasalahan diluar bidang matematika bisa diselesaikan atau disederhanakan dengan matematika.

Lipniacki dkk telah merumuskan suatu model matematika mulai dari adanya sinyal ekstraseluler seperti TNF dan A20 sampai dengan NF- κ B bergerak menuju nukleus dan mentranskripsi berbagai gen berbentuk sistem persamaan diferensial non-linier

Menurut Waluyo (2006:159) untuk menyelesaikan sistem persamaan diferensial nonlinier digunakan dua konsep yaitu titik kesetimbangan disebut juga dengan titik ekuilibrium atau titik kritis dan kestabilan pada titik kesetimbangan. Berdasarkan uraian diatas maka penulis mengambil judul “Model Matematika pada Jalur Sinyal *Nuclear Factor Kappa Beta* (NF- κ B)”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, permasalahan dalam skripsi ini adalah:

1. Bagaimana titik kesetimbangan pada model matematika jalur sinyal NF- κ B ?

2. Bagaimana kestabilan titik kesetimbangan pada model matematika jalur sinyal NF- κ B ?

1.3 Tujuan

Berdasarkan rumusan masalah diatas, maka tujuan penulisan skripsi adalah:

1. Untuk mengetahui titik kesetimbangan model matematika pada jalur sinyal NF- κ B.
2. Untuk mengetahui kestabilan titik kesetimbangan pada model jalur sinyal NF- κ B.

1.4 Manfaat

Adapun manfaat dari pembahasan dalam penulisan skripsi ini

1. Manfaat bagi penulis
Memperdalam pengetahuan persamaan diferensial dan mengetahui salah satu aplikasi dari persamaan diferensial.
2. Manfaat bagi pembaca
Penelitian ini dapat memberikan wawasan dan informasi mengenai model matematika pada jalur sinyal NF- κ B.
3. Lembaga
Penulisan skripsi dapat bermanfaat sebagai bahan informasi tentang pembelajaran mata kuliah persamaan diferensial dan sebagai tambahan bahan kepustakaan.

1.5 Batasan Masalah

Model yang digunakan dalam skripsi ini berbentuk sistem persamaan diferensial non-linier yang dirumuskan oleh Lipniacki dkk dalam karya tulis yang berjudul *Mathematical Model of NF- κ B Regulatory Module*.

1.6 Metode Penelitian

Metode penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah study literature, yaitu melakukan penelitian dengan mempelajari buku teks penunjang, karya ilmiah yang berbentuk jurnal dan diskusi. Pada penulisan skripsi ini, penulis mengacu pada karya tulis yang ditulis oleh Tomasz Lipniacki, Pawel Paszek, Allan R. Braiser, Bruce Luxon dan Marek Kimmel dengan judul *Mathematical model of NF- κ B regulatory module*.

Adapun langkah-langkah yang dilakukan penulis dalam membahas penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mendeskripsikan model
2. Simulasi komputer untuk menentukan titik kesetimbangan dengan bantuan program Maple
3. Membuat analisa model berdasarkan simulasi komputer
4. Membuat grafik untuk model dengan bantuan Matlab

1.7 Sistematika Pembahasan

Untuk mempermudah dalam memahami skripsi ini, penulis menggunakan sistematika pembahasan empat bab, masing-masing bab akan dijelaskan sebagai berikut:

BAB I PENDAHULUAN

Pada bab pendahuluan berisi: latar belakang, rumusan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, metode penelitian, dan sistematika pembahasan.

BAB II KAJIAN PUSTAKA

Bab dua ini, memberikan kajian-kajian yang menjadi landasan masalah yang dibahas, yaitu persamaan diferensial, sistem otonomus, nilai eigen dan vektor eigen, model matematika, model kompartemen dan jalur sinyal NF- κ B yang meliputi: sinyal sel dan sinyal NF- κ B.

BAB III PEMBAHASAN

Pada bab ini dibahas model kompartemen, deskripsi model matematika pada jalur sinyal NF- κ B, penentuan nilai parameter, titik ekuilibrium, matrik jacobian, nilai eigen, interpretasi model dan model matematika pada jalur sinyal NF- κ B dalam Al Qur'an.

BAB IV PENUTUP

Bab empat berisi kesimpulan dari hasil penelitian yang telah dilakukan dan saran bagi pembaca yang akan melanjutkan penelitian dalam skripsi ini.

BAB II

KAJIAN TEORI

2.1 Persamaan Diferensial

Definisi 1:

Suatu persamaan yang mengandung satu atau beberapa turunan dari suatu fungsi yang tidak diketahui (Purcell dan Varberg, 1987:433).

Contoh 1: Persamaan diferensial dengan variabel bebas x

$$y' - 5x = 0$$

$$y' + 2 \sin x = 0$$

$$\frac{d^2 y}{dx^2} + 3x \frac{dy}{dx} - 2y = 0$$

Berdasarkan jumlah variabel bebas, persamaan diferensial dibagi menjadi dua yaitu persamaan diferensial biasa dan persamaan diferensial parsial (sebagian).

Definisi 2:

Persamaan diferensial biasa ialah persamaan diferensial yang mengandung hanya satu variabel bebas (Ayres, 1992:1).

Contoh 2:

$$y' = 5x + 3 \text{ dengan } x \text{ sebagai variabel bebas}$$

Definisi 3:

Persamaan diferensial parsial ialah persamaan diferensial yang mengandung lebih dari satu variabel bebas (Ayres, 1992:1).

Contoh 3:

$$\frac{\partial^2 z}{\partial x^2} + 2 \frac{\partial^2 z}{\partial y^2} = 0 \text{ dengan } x \text{ dan } y \text{ sebagai variabel bebas}$$

Definisi 4:

Persamaan diferensial linier yaitu persamaan yang variabel terikat dan turunannya berpangkat satu (Purcell dan Varberg, 1987:433).

Persamaan ini berbentuk

$$a_1(x) \frac{dy}{dx} + a_0(x)y = f(x) \quad (2.1)$$

Misalkan $a_1(x)$, $a_0(x)$ dan fungsi $f(x)$ suatu fungsi yang kontinu pada selang I dan koefisien $a_1(x) \neq 0$ untuk semua x dalam I (Finizio/Ladas, 1988:26).

Contoh 4:

$$x^2 \frac{dy}{dx} + 2xy = \sin 3x$$

$$\frac{dy}{dx} + xy = 2x$$

Definisi 5:

Persamaan diferensial yang bukan persamaan diferensial linier disebut persamaan diferensial tak linier.

Contoh 5:

$$\frac{dy}{dx} + xy^2 = 2x$$

2.2 Sistem Otonomus

Definisi 6:

Suatu sistem persamaan diferensial yang berbentuk

$$\begin{aligned}\dot{x} &= f(x, y) & \dot{y} &= g(x, y)\end{aligned}\quad (2.2)$$

Dimana f dan g bebas waktu (Finizio dan Ladas, 1982:287).

Titik (\hat{x}, \hat{y}) disebut titik kesetimbangan (titik kritis) dari persamaan (2.2) jika $f(\hat{x}, \hat{y}) = 0$ dan $g(\hat{x}, \hat{y}) = 0$. Titik (\hat{x}, \hat{y}) merupakan solusi (2.2) yang bernilai konstan sebab $\frac{dx}{dt} = 0$ dan $\frac{dy}{dt} = 0$.

Definisi 7:

Suatu sistem otonomus dikatakan linier jika tidak ada perkalian diantara variabel tak bebasnya.

Misalkan diberikan suatu sistem otonomus linier

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= a_{11}(t)x_1 + a_{12}(t)x_2 + \dots + a_{1n}(t)x_n \\ \frac{dx_2}{dt} &= a_{21}(t)x_1 + a_{22}(t)x_2 + \dots + a_{2n}(t)x_n \\ &\vdots \\ \frac{dx_n}{dt} &= a_{n1}(t)x_1 + a_{n2}(t)x_2 + \dots + a_{nn}(t)x_n\end{aligned}\quad (2.3)$$

Dari sistem persamaan (2.3) dapat ditentukan titik kesetimbangannya, yaitu

dengan memisalkan $\frac{dx_1}{dt} = 0, \frac{dx_2}{dt} = 0, \dots, \frac{dx_n}{dt} = 0$ sehingga didapatkan suatu titik

$(\hat{x}_1, \hat{x}_2, \dots, \hat{x}_n)$ yang merupakan titik kesetimbangan dari sistem persamaan (2.3).

Teorema 2.1

- Titik kesetimbangan sistem (2.3) bersifat stabil jika semua nilai eigen dari matriks koefisien A sistem tersebut adalah real dan negatif atau mempunyai bagian real tak positif.
- Titik kesetimbangan sistem (2.3) bersifat stabil asimtotik, jika semua nilai eigen dari matriks koefisien A sistem tersebut adalah real dan negatif atau mempunyai bagian real negatif.
- Titik ketimbangan sistem (2.3) bersifat tak stabil, jika paling sedikit satu nilai eigen dari matriks koefisien A sistem tersebut memiliki bagian real yang positif (Finizio dan Ladas, 1982:293).

Definisi 8:

Suatu sistem otonomus dikatakan tidak linier jika ada perkalian diantara variabel tak bebasnya.

$$\begin{aligned} \frac{df_1}{dt} &= F_1(f_1, f_2, \dots, f_n) \\ \frac{df_2}{dt} &= F_2(f_1, f_2, \dots, f_n) \\ &\vdots \\ \frac{df_n}{dt} &= F_n(f_1, f_2, \dots, f_n) \end{aligned} \quad (2.5)$$

Asumsikan F_1, F_2, \dots, F_n mempunyai turunan parsial yang kontinu di titik $\overline{f^*} = (f_1^*, f_2^*, \dots, f_n^*)$. Deret Taylor fungsi F_1, F_2, \dots, F_n di sekitar $\overline{f^*}$ adalah

$$\begin{aligned}
 F_1(\bar{f}) &= F_1(\bar{f}) + \frac{\partial F_1(\bar{f}^*)}{\partial f_1}(f_1 - f_1^*) + \frac{\partial F_1(\bar{f}^*)}{\partial f_2}(f_2 - f_2^*) + \dots + \frac{\partial F_1(\bar{f}^*)}{\partial f_n}(f_n - f_n^*) + \eta_1(\bar{f}) \\
 F_2(\bar{f}) &= F_2(\bar{f}) + \frac{\partial F_2(\bar{f}^*)}{\partial f_1}(f_1 - f_1^*) + \frac{\partial F_2(\bar{f}^*)}{\partial f_2}(f_2 - f_2^*) + \dots + \frac{\partial F_2(\bar{f}^*)}{\partial f_n}(f_n - f_n^*) + \eta_2(\bar{f}) \\
 &\vdots \\
 F_n(\bar{f}) &= F_n(\bar{f}) + \frac{\partial F_n(\bar{f}^*)}{\partial f_1}(f_1 - f_1^*) + \frac{\partial F_n(\bar{f}^*)}{\partial f_2}(f_2 - f_2^*) + \dots + \frac{\partial F_n(\bar{f}^*)}{\partial f_n}(f_n - f_n^*) + \eta_n(\bar{f})
 \end{aligned}
 \tag{2.6}$$

Dengan $\eta_1(\bar{f}), \eta_2(\bar{f}), \dots, \eta_n(\bar{f})$ adalah suku sisa. Karena

$$\frac{df_1}{dt} = \frac{d}{dt}(f_1 - f_1^*), \frac{df_2}{dt} = \frac{d}{dt}(f_2 - f_2^*), \dots, \frac{df_n}{dt} = \frac{d}{dt}(f_n - f_n^*) \text{ maka persamaan}$$

(2.6) dapat ditulis dalam bentuk matriks

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} f_1 - f_1^* \\ f_2 - f_2^* \\ \vdots \\ f_n - f_n^* \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} F_1(\bar{f}^*) \\ F_2(\bar{f}^*) \\ \vdots \\ F_n(\bar{f}^*) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{\partial F_1}{\partial f_1} & \frac{\partial F_1}{\partial f_2} & \dots & \frac{\partial F_1}{\partial f_n} \\ \frac{\partial F_2}{\partial f_1} & \frac{\partial F_2}{\partial f_2} & \dots & \frac{\partial F_2}{\partial f_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial F_n}{\partial f_1} & \frac{\partial F_n}{\partial f_2} & \dots & \frac{\partial F_n}{\partial f_n} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} f_1 - f_1^* \\ f_2 - f_2^* \\ \vdots \\ f_n - f_n^* \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \eta_1(\bar{f}) \\ \eta_2(\bar{f}) \\ \vdots \\ \eta_n(\bar{f}) \end{bmatrix} \tag{2.7}$$

Matriks
$$\begin{bmatrix} \frac{\partial F_1}{\partial f_1} & \frac{\partial F_1}{\partial f_2} & \dots & \frac{\partial F_1}{\partial f_n} \\ \frac{\partial F_2}{\partial f_1} & \frac{\partial F_2}{\partial f_2} & \dots & \frac{\partial F_2}{\partial f_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial F_n}{\partial f_1} & \frac{\partial F_n}{\partial f_2} & \dots & \frac{\partial F_n}{\partial f_n} \end{bmatrix} (\bar{f}^*)$$

disebut matriks jacobi atau *partial derivative matrix* dan dinotasikan dengan

$DF(\bar{f}^*)$ atau disingkat dengan DF . Jika dimisalkan

$\hat{f}_1 = f_1 - f_1^*$, $\hat{f}_2 = f_2 - f_2^*$, ..., $\hat{f}_n = f_n - f_n^*$, dan apabila

$F_1(\overline{f^*}) = F_2(\overline{f^*}) = \dots = F_n(\overline{f^*}) = 0$ maka persamaan (2.7) dapat ditulis dalam

bentuk

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} \hat{f}_1 \\ \hat{f}_2 \\ \vdots \\ \hat{f}_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial F_1}{\partial f_1} & \frac{\partial F_1}{\partial f_2} & \dots & \frac{\partial F_1}{\partial f_n} \\ \frac{\partial F_2}{\partial f_1} & \frac{\partial F_2}{\partial f_2} & \dots & \frac{\partial F_2}{\partial f_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial F_n}{\partial f_1} & \frac{\partial F_n}{\partial f_2} & \dots & \frac{\partial F_n}{\partial f_n} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \hat{f}_1 \\ \hat{f}_2 \\ \vdots \\ \hat{f}_n \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \eta_1 \\ \eta_2 \\ \vdots \\ \eta_n \end{bmatrix}$$

Bentuk diatas dapat ditulis sebagai

$$\frac{d\bar{w}}{dt} = DF \bar{w} + \bar{\eta} \tag{2.8}$$

dengan $\bar{w} = (\hat{f}_1, \hat{f}_2, \dots, \hat{f}_n)$ dan $\bar{\eta} = (\eta_1, \eta_2, \dots, \eta_n)$. Bila (f_1, f_2, \dots, f_n) cukup dekat

dengan $(f_1^*, f_2^*, \dots, f_n^*)$, maka $\bar{w} = (\hat{f}_1, \hat{f}_2, \dots, \hat{f}_n)$ bernilai kecil atau mendekati

nol, sehingga $\|\bar{\eta}\| \leq \|\bar{w}\|$. Oleh karena itu, $\bar{\eta}$ dapat diabaikan dan sistem nonlinier

(2.5) dapat dihampiri oleh sistem linier

$$\frac{d\bar{w}}{dt} = DF \bar{w} \tag{2.9}$$

Untuk $f_1 = f_1^*, f_2 = f_2^*, \dots, f_n = f_n^*$ diperoleh $(\hat{f}_1, \hat{f}_2, \dots, \hat{f}_n) = (0, 0, \dots, 0)$ sehingga

sistem linier (2.9) memiliki titik kesetimbangan $(\hat{f}_1, \hat{f}_2, \dots, \hat{f}_n) = (0, 0, \dots, 0)$ dan DF

identik dengan A pada persamaan (2.3) (Robinson, 2004).

Teorema 2.2 (kestabilan sistem otonomus nonlinier)

- a. Titik kesetimbangan dari sistem nonlinier (2.5) bersifat stabil asimtotik jika titik kesetimbangan dari sistem yang dilinierkan adalah stabil asimtotik.
- b. Titik kesetimbangan sistem nonlinier (2.5) bersifat tak stabil asimtotik jika titik kesetimbangan sistem yang dilinierkan adalah stabil tak stabil (Finizio dan Ladas, 1982:294).

2.3 Nilai Eigen dan Vektor Eigen

Definisi 9:

Jika A matriks $n \times n$ maka vektor tak nol x di dalam R^n dinamakan vektor eigen dari A jika Ax adalah kelipatan skalar dari x , yaitu $Ax = \lambda x$ untuk suatu skalar λ . Skalar λ dinamakan nilai eigen dari A dan x dikatakan vektor eigen yang bersesuaian dengan λ .

Misalkan A matriks $n \times n$, n menyatakan banyaknya baris dan n menyatakan banyaknya kolom.

$$A = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \cdots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1} & a_{n1} & \cdots & a_{nn} \end{pmatrix} = (a_{ij})$$

Untuk mencari nilai eigen matriks A yang berukuran $n \times n$ maka kita menuliskan kembali $Ax = \lambda x$ sebagai $Ax = \lambda Ix$ atau secara ekuivalen $(\lambda I - A)x = 0$, supaya λ menjadi nilai eigen maka harus ada pemecahan tak nol dari persamaan ini.

Persamaan $(\lambda I - A)x = 0$ akan mempunyai pemecahan tak nol jika dan hanya jika $\det(\lambda I - A) = 0$. Ini dinamakan persamaan karakteristik A , skalar yang memenuhi persamaan ini adalah nilai eigen dari A (Anton, 1987:277-278).

Contoh 6:

Carilah nilai-nilai eigen dari matriks $A = \begin{pmatrix} 3 & 2 \\ -1 & 0 \end{pmatrix}$

Penyelesaian:

$$\text{Karena } \lambda I - A = \lambda \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} 3 & 2 \\ -1 & 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \lambda - 3 & -2 \\ 1 & \lambda \end{pmatrix}$$

maka $\det(\lambda I - A) = \det \begin{pmatrix} \lambda - 3 & -2 \\ 1 & \lambda \end{pmatrix} = \lambda^2 - 3\lambda + 2$ dan persamaan karakteristik dari A adalah $\lambda^2 - 3\lambda + 2 = 0$ dan nilai eigennya adalah $\lambda = 1$ dan $\lambda = 2$.

2.4 Model Matematika

Model matematika adalah kejadian dunia nyata yang diubah dalam bahasa matematika. Menurut Stewart (2001:26) langkah-langkah untuk membuat model matematika adalah:

1. Mengilustrasikan proses pemodelan matematika dengan cara merumuskan model matematika dengan mengenali dan menamai variabel bebas dan tak bebas, membuat anggapan yang menyederhanakan kejadian seperlunya sehingga membuatnya dapat ditelusuri secara matematika
2. Menerapkan matematika yang kita ketahui pada model matematika yang telah dirumuskan dengan tujuan mendapatkan kesimpulan

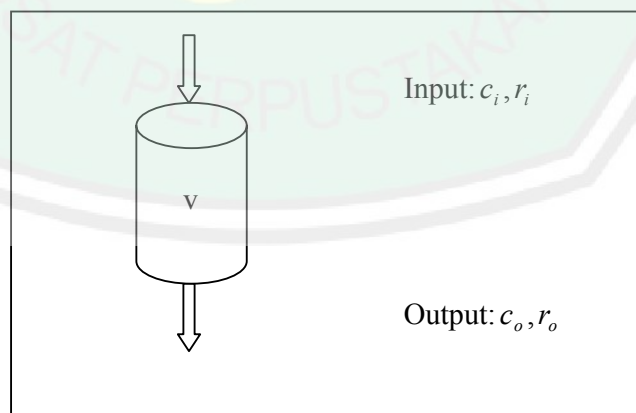
3. Mengambil kesimpulan matematika tersebut kemudian menafsirkannya sebagai informasi tentang kejadian dunia nyata
4. Menguji prakiraan kita melalui pengecekan terhadap data nyata baru. Bila prakiraan tidak sebanding dengan kenyataan, kita perlu memperhalus model yang telah dibuat.

2.5 Model Kompartemen

Model kompartemen adalah suatu model matematika yang digunakan untuk menjelaskan energi atau materi yang dipindahkan oleh suatu kompartemen atau antar kompartemen dalam suatu sistem. Ada dua macam model kompartemen yaitu: kompartemen tunggal dan multi kompartemen.

1. Kompartemen tunggal

Misalkan sebuah tangki yang di isi larutan garam dengan konsentrasi c_i g/L dan laju konstan r_i L/s maka tangki tersebut juga mengeluarkan larutan dengan laju r_o L/s.



Gambar 2.1: Diagram alir model kompartemen tunggal

Misalkan $x(t)$ menyatakan masa garam yang terkandung dalam larutan pada waktu t , maka dapat dihitung besarnya perubahan masa dalam selang waktu $(t, t + \Delta t)$.

$$\Delta x = \text{input massa} - \text{output massa} \approx r_i c_i \Delta t - r_o c_o \Delta t$$

$$\Delta x = (r_i c_i - r_o c_o) \Delta t$$

$$\frac{\Delta x}{\Delta t} = r_i c_i - r_o c_o \quad (2.10)$$

Untuk $\Delta t \rightarrow 0$, jika semua fungsi kontinu dan $x(t)$ dapat dideferensialkan maka error bisa diabaikan dan diperoleh persamaan diferensial

$$\frac{dx}{dt} = r_i c_i - r_o c_o \quad (2.11)$$

dimana r_i, c_i dan r_o adalah konstan dan c_o dinyatakan sebagai fungsi konsentrasi larutan pada waktu t

$$c_o(t) = \frac{x(t)}{v(t)} \quad (2.12)$$

Dengan mensubstitusikan (2.12) pada persamaan (2.11) diperoleh persamaan diferensial biasa

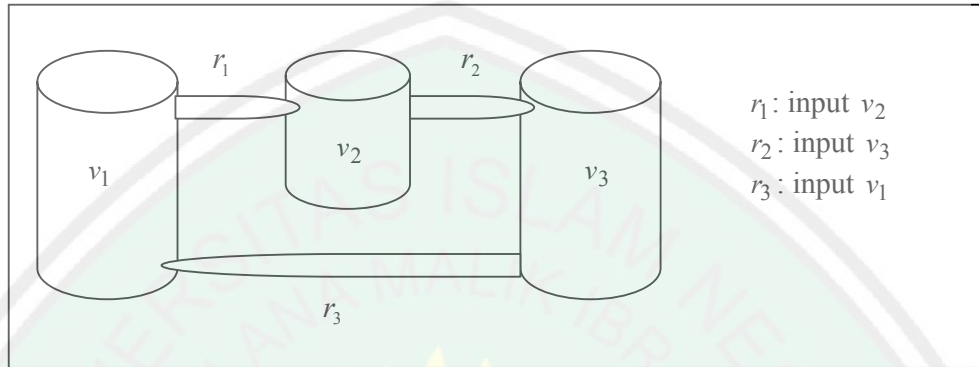
$$\frac{dx}{dt} = r_i c_i - r_o \frac{x}{v} \quad (2.14)$$

2. Multi kompartemen

Misalkan tiga kompartemen yang masing-masing memiliki volume larutan v_1, v_2 dan v_3 . r_1 merupakan laju keluaran dari kompartemen 1 ke 2, dan laju keluaran dari kompartemen 2 ke 3 dan dari kompartemen 3 ke 1 secara

berurutan r_2, r_3 . Konsentrasi larutan pada waktu t adalah $k_i = \frac{r_i}{v_i}$ untuk

$i = 1,2,3$



Gambar 2.2: Diagram alir model multi kompartemen

Besarnya perubahan massa pada waktu t dapat ditulis dalam sistem persamaan diferensial sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= -k_1x_1 + k_3x_3 \\ \frac{dx_2}{dt} &= k_1x_1 - k_2x_2 \\ \frac{dx_3}{dt} &= k_2x_2 - k_3x_3\end{aligned}\quad (2.15)$$

x_i menyatakan massa garam yang terkandung dalam kompartemen i pada waktu t untuk $i = 1,2,3$ (Edwards dan Penney,2001:419).

2.6 Jalur Sinyal *Nuclear Factor Kappa Beta* (NF- κ B)

2.6.1 Sinyal Sel

Kajian tentang persinyalan sel membantu para peneliti dalam menjawab sejumlah pertanyaan dalam bidang biologi dan kedokteran, mulai dari perkembangan embriologis hingga kerja hormon untuk pertumbuhan,

perkembangan kanker dan penyakit lainnya. Menurut Campbell (2002:181), sinyal yang diterima sel bermacam-macam bentuknya, baik yang berasal dari sel lain atau dari lingkungan fisik organisme. Misalnya sel dapat mengindra dan merespons sinyal elektromagnetik seperti cahaya dan sinyal mekanis seperti sentuhan. Akan tetapi, sinyal kimiawi lebih sering digunakan sel dalam berkomunikasi.

Sel juga dapat berkomunikasi dengan jarak dekat (berdekatan) atau jarak jauh (terpisah). Contohnya, sel dalam organisme multiseluler biasanya berkomunikasi dengan melepas pembawa pesan (mesejner) kimiawi, yang ditujukan untuk sel yang masih jauh. Sebagian mesejner hanya menempuh jarak dekat: sel pengirim mensekresi molekul pengatur lokal, suatu substansi yang mempengaruhi sel yang didekatnya. Suatu kelas pengatur lokal pada hewan, yaitu faktor pertumbuhan, merupakan senyawa yang akan merangsang sel target didekatnya untuk tumbuh dan bertambah banyak. Sejumlah besar sel dapat menerima dan merespons molekul faktor pertumbuhan yang dihasilkan oleh sel didekatnya secara bersamaan. Tipe persinyalan jarak dekat pada hewan disebut persinyalan parakrin. Persinyalan jarak dekat pada tumbuhan kurang dapat dipahami sebab adanya dinding sel sehingga tumbuhan harus menggunakan mekanisme yang berbeda dari mekanisme pada sel hewan. Persinyalan jarak jauh, baik hewan maupun tumbuhan menggunakan bahan kimiawi yang disebut hormon. Pada persinyalan hormonal hewan yang juga dikenal dengan persinyalan endokrin, sel terspesialisasi melepas molekul hormon ke dalam pembuluh pada sistem peredaran, kemudian melalui sistem ini hormon tersebut mengalir ke sel

target pada bagian tubuh lainnya, sedangkan pada tumbuhan hormon kadang-kadang mengalir dalam pembuluh tetapi lebih sering mencapai targetnya dengan cara bergerak melalui sel atau dengan berdifusi melalui udara sebagai gas.

Pensinyalan sel dapat dibagi menjadi tiga tahap:

1. Penerimaan sinyal merupakan pendeteksian sinyal yang datang dari luar sel oleh sel target. Sinyal kimiawi “terdeteksi” apabila sinyal itu terikat pada protein seluler. Biasanya pada permulaan sel yang bersangkutan.
2. Pengikatan molekul sinyal mengubah protein reseptor, dengan demikian mengawali proses transduksi. Tahap transduksi ini mengubah sinyal menjadi suatu bentuk yang dapat menimbulkan respon seluler spesifik.
3. Sinyal yang ditransduksi sel akhirnya memicu respons seluler spesifik, respons ini dapat berupa hampir seluruh aktivitas seluler seperti katalisis oleh suatu enzim (seperti glikogen fosforilase), penyusunan ulang sitoskeleton atau pengaktifan gen spesifik di dalam nukleus. Proses pensinyalan sel membantu memastikan bahwa aktivitas penting seperti ini terjadi pada sel yang benar, pada waktu yang tepat, dan pada koordinasi yang sesuai dengan sel lain dalam organisme bersangkutan.
4. Sel yang menjadi target sinyal kimiawi tertentu memiliki molekul yang berupa protein reseptor yang akan mengenali molekul sinyal. Molekul sinyal ini mempunyai bentuk yang berkomplementer dengan tempat yang spesifik pada reseptor dan molekul terikat dengan tempat tersebut. molekul sinyal ini berperilaku seperti ligan, yaitu molekul kecil yang terikat secara spesifik pada molekul yang lebih besar. Pada umumnya, pengikatan ini

menyebabkan protein reseptor mengalami perubahan konformasi atau berubah bentuk. Untuk banyak reseptor, perubahan bentuk ini langsung mengaktifkan reseptor sehingga dapat berinteraksi dengan molekul seluler lainnya.

Sebagian besar molekul sinyal terlarut dalam air dan terlalu besar untuk dapat lewat secara bebas melalui membran plasma. Tetapi sebagian besar molekul sinyal yang terlarut air ini melekat pada tempat-tempat spesifik pada protein reseptor yang tertanam dalam membran plasma sel. Reseptor inilah yang akan menyalurkan informasi dari lingkungan ekstraseluler ke bagian sel dengan mengubah bentuk atau mengumpul ketika ligan spesifik melekat padanya. Ada banyak tipe reseptor sinyal merupakan protein membran plasma, salah satunya adalah reseptor Tirosin-Kinase.

Diantara sinyal-sinyal kimiawi yang mengenai sel pada tubuh hewan adalah faktor pertumbuhan, pengatur lokal yang merangsang sel untuk tumbuh dan bereproduksi. Reproduksi sel melibatkan beragam aktifitas yang dilakukan oleh bagian sel yang berbeda, termasuk sintesis protein dalam sitoplasma, duplikasi kromosom dalam nukleus, dan penyusunan elemen-elemen sitoskeleton. Suatu tipe reseptor yang terspesialisasi untuk memicu lebih dari satu jalur transduksi sinyal sekaligus dalam waktu bersamaan inilah yang membantu sel mengatur dan mengkoordinasikan aktifitas tersebut.

Sebelum molekul sinyal terikat, reseptor merupakan polipeptida tunggal. masing-masing tempat memiliki pengikatan sinyal ekstraseluler, suatu ekor intraseluler yang mengandung sejumlah tirosin, dan heliks α tunggal yang

membentangi membranya. Pengikatan molekul sinyal pada reseptor tidak banyak merubah konformasi untuk mengaktifkan sisi sitoplasmik protein secara langsung.

Sebagai gantinya aktivasi terjadi dalam tiga langkah:

1. Pengikatan ligan menyebabkan dua polipeptida reseptor mengumpul, dan membentuk dimer (protein yang terdiri atas dua polipeptida).
2. Pengumpulan ini mengaktifkan bagian tirosin kinase dari kedua polipeptida tersebut.
3. Kemudian memfosforilasi tirosin pada polipeptida lainnya.

Protein reseptor sekarang dikenali relai spesifik di dalam sel. Masing-masing protein seperti ini terikat pada tirosin terfosforilasi spesifik, mengalami perubahan struktural yang mengaktifkannya. Satu dimer reseptor tirosin-kinase mungkin mengaktifkan sepuluh atau lebih protein intraseluler yang berbeda secara bersamaan, yang memicu banyak jalur transduksi dan respon seluler tertentu yang berbeda. Reseptor tirosin-kinase abnormal yang mengumpul walaupun tanpa ligan menyebabkan beberapa kanker.

Jalur transduksi sinyal

Ketika reseptor sinyal berupa protein membran plasma, tahap transduksi dari persinyalan sel biasanya berupa jalur yang terdiri dari banyak langkah. Salah satu keuntungan dari jalur seperti ini ialah penguatan sinyalnya. Jika sebagian molekul dalam suatu jalur mentransmisi sinyal ke beberapa molekul yang merupakan komponen dalam rangkaian itu, hasilnya dapat berupa sejumlah besar molekul teraktivasi di akhir jalur itu. Dengan kata lain, molekul sinyal ekstraseluler yang sangat sedikit dapat menghasilkan respon seluler yang besar. Di

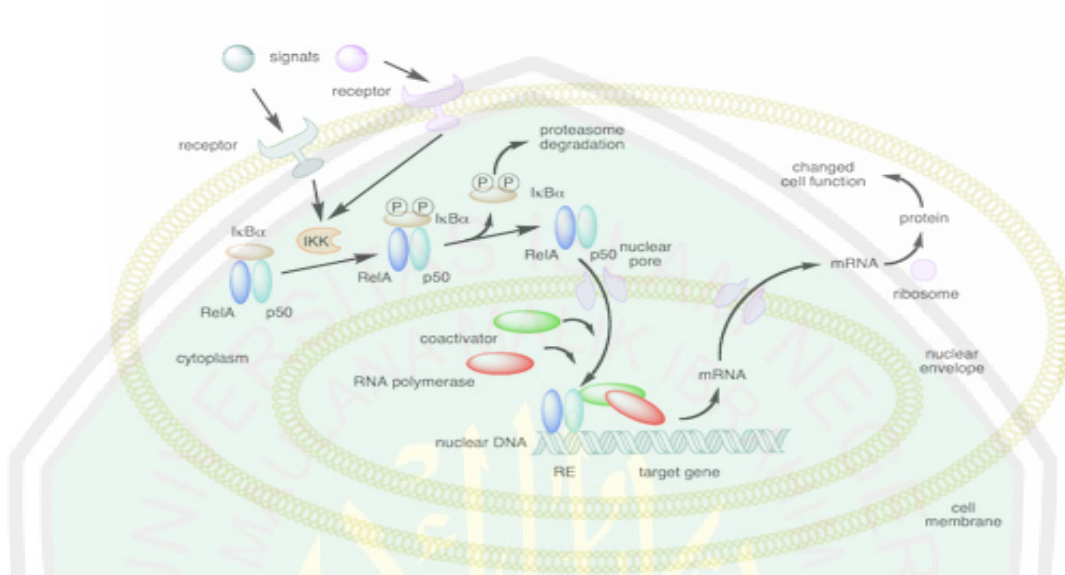
samping itu, jalur banyak langkah memberikan lebih banyak kesempatan untuk koordinasi dan regulasi dari pada sistem yang lebih sederhana.

Pengikatan molekul sinyal ekstraseluler spesifik pada reseptor dalam membran plasma akan memicu langkah pertama dalam rantai interaksi molekul ini (jalur transduksi sinyal) sehingga menimbulkan respon tertentu di dalam sel. Reseptor yang diaktifkan sinyal akan mengaktifkan protein lain, yang kemudian akan mengaktifkan molekul lain, dan seterusnya, hingga protein yang menghasilkan respon seluler akhir diaktifkan. Molekul-molekul yang merelai sinyal dari reseptor ke respon sebagian besar berupa protein. Interaksi protein-protein merupakan tema utama pensinyalan sel dan merupakan tema yang menyatukan semua pengaturan pada tingkat seluler. Pada setiap tahap sinyal ditransduksi menjadi bentuk yang berbeda, umumnya berupa perubahan konformasi dalam suatu protein, seringkali perubahan konformasi itu disebabkan oleh fosforilasi .

2.6.2 Sinyal *Nuclear Factor Kappa Beta* (NF- κ B)

NF- κ B atau *nuclear factor kappa Beta* termasuk keluarga protein yang berperan penting dalam regulasi ekspresi gen, seperti: pertumbuhan dan proliferasi sel, respon imun, dan pertahanan sel terhadap stress misalnya: sinar UV, oksidasi, iradiasi, kerusakan DNA dll. NF- κ B merupakan dimer yang dapat berupa homodimer maupun heterodimer. Pada mamalia, keluarga NF- κ B yang merupakan faktor transkripsi memuat 5 anggota: NF- κ B1 (p50/p100), NF- κ B2 (p52/p105), RelA (p65), RelB dan cRel. NF- κ B1 dan NF- κ B2 disintesis sebagai

prekursor 105 dan 100 kDa yang menjadi pusat translasi yang diproses dalam DNA untuk mengikat subunit p50 dan p52.



Gambar 2.3: NF- κ B heterodimer antara Rel dan P50 (sumber:

http://www.google.co.id/imgres?imgurl=http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/5e/NF_KB_mechanism_of_action.png&imgrefurl)

Pada sel yang sedang beristirahat, $I\kappa B\alpha$ yang tidak difosforisasi mengikat NF- κ B dan mengasingkannya dalam bentuk yang tidak aktif di dalam sitoplasma. Dalam respon sinyal ekstraseluler seperti TNF atau IL-1, IKK diubah dari bentuk netralnya (IKK_n) menjadi bentuk aktifnya (IKK_a), sebuah bentuk yang mampu memfosforisasi $I\kappa B\alpha$, serta merangsang degradasi $I\kappa B\alpha$. Degradasi $I\kappa B\alpha$ mengeluarkan aktivator utama NF- κ B, yang kemudian memasuki nukleus dan memicu transkripsi inhibitor dan banyak gen lainnya. $I\kappa B\alpha$ yang baru disintesis memimpin NF- κ B untuk keluar dari nukleus dan mengasingkannya dalam sitoplasma. Sementara itu A20 mencegah IKK untuk mengubah IKK_a ke dalam bentuk yang tidak aktif (IKK_i), sebuah bentuk yang

berbeda dengan IKK α , tidak lagi mempunyai kemampuan untuk memfosforisasi IKK β (Lipniakci,2003).

Jalur sinyal NF- κ B

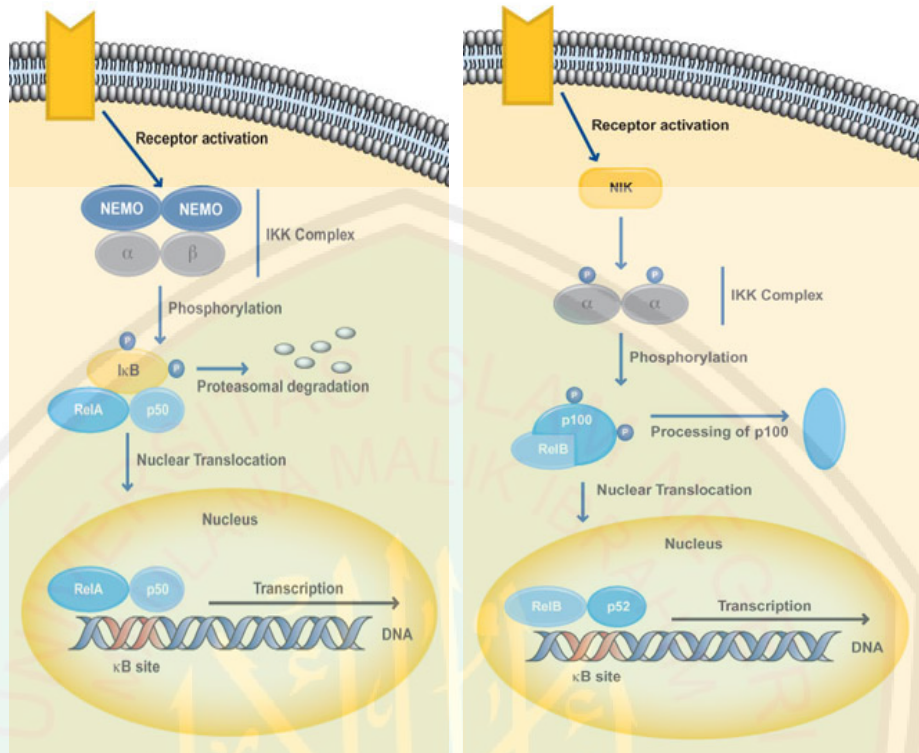
Ada dua jalur sinyal NF- κ B yaitu jalur klasik dan alternatif

1. Klasik

Pada jalur ini yang berperan penting adalah RelA. Sebab, RelA dapat membentuk dimer dengan p50 dan p100. Jalur ini diaktifasi sangat cepat dan merupakan respon akut dari berbagai sinyal dan diaktifasi oleh IKK α /IKK β yang akan memfosforilasi IKK β sehingga NF- κ B akan terlepas dari ikatannya dengan IKK β . IKK α /IKK β sendiri akan diaktifasi akibat fosforilasi dan ubiquitinasi dari IKK γ yang mengikat dimer IKK tersebut

2. Jalur Alternatif

Pada jalur ini yang berperan penting adalah RelB dan p52. Aktifasi jalur ini memerlukan waktu yang lama sebab p52 tersedia dalam bentuk prekursor (p100) sehingga harus ditransformasi dari p100 menjadi p52, aktifasi jalur ini hanya melibatkan IKK α saja yang sebelumnya diaktifasi oleh NIK.



Gambar 2.4: Grafik Jalur Klasik (kiri) dan Jalur Alternatif (sebelah kanan) (sumber: <http://images.google.co.id/imgres?imgurl=http://www.abcam.com/ps/CMS/Images/Abwire-Diagram01%2520-%2520short.jpg&imgrefurl>).

BAB III

PEMBAHASAN

3.1 Model Kompartemen

Pada bagian ini akan dibahas model matematika jalur sinyal NF- κ B dengan penghambat A20 dan I κ B α dan aktivator NF- κ B dan IKK. Jalur sinyal NF- κ B dengan dua kompartemen kinetik disajikan dalam gambar 3.1

Variabel dan parameter yang digunakan :

IKKn dimisalkan dengan $X_1(t)$: Konsentrasi sitoplasmik yang berbentuk netral pada IKK kinase

IKKa dimisalkan dengan $X_2(t)$: Konsentrasi sitoplasmik yang aktif dari IKK

IKKi dimisalkan dengan $X_3(t)$: Konsentrasi sitoplasmik yang tidak aktif dari IKK

I κ B α dimisalkan dengan X_4 : Konsentrasi sitoplasmik dari I κ B α

$I\kappa B\alpha_n$ dimisalkan dengan X_5 : Konsentrasi nuklir dari I κ B α

$I\kappa B\alpha_t$ dimisalkan dengan X_6 : Konsentrasi transkripsi mRNA dari I κ B α yang sudah dihitung per volume IKKn sitoplasmik

(IKKa| I κ B α) dimisalkan dengan X_7 : Konsentrasi sitoplasmik dari IKKa dan I κ B α kompleks

(I κ B α | NF- κ B) dimisalkan dengan X_8 : Konsentrasi sitoplasmik dari NF- κ B dan I κ B α kompleks

$(I\kappa B\alpha_n | NF-\kappa B_n)$ dimisalkan dengan X_9 : Konsentrasi nuklir dari NF- κ B dan I κ B α kompleks

NF- κ B dimisalkan dengan X_{10} : Konsentrasi sitoplasmik dari NF- κ B

NF- κ B $_n$ dimisalkan dengan X_{11} : Konsentrasi nuklir dari NF- κ B

Protein A20 dimisalkan dengan X_{12}

Transkripsi protein A20 $_t$ dimisalkan dengan X_{13}

Control gen dimisalkan dengan X_{14}

Penggabungan $(IKK\alpha | I\kappa B\alpha | NF-\kappa B)$ kompleks dimisalkan dengan X_{15} :

Konsentrasi sitoplasmik dari IKK α dan $(I\kappa B\alpha | NF-\kappa B)$ kompleks

a_1 : Parameter gabungan $(I\kappa B\alpha | NF-\kappa B)$

a_2 : Parameter gabungan $(IKK\alpha | I\kappa B\alpha)$

a_3 : Parameter gabungan I κ B α dan $(IKK\alpha | NF-\kappa B)$

b_1 : Parameter katalisis $(IKK\alpha | I\kappa B\alpha)$

b_2 : Parameter katalisis $(IKK | I\kappa B\alpha | NF-\kappa B)$

c_1 : Laju translasi I κ B α

c_2 : Parameter degradasi protein I κ B α yang bebas secara spontan

c_3 : Parameter degradasi I κ B α kompleks pada NF- κ B

c_4 : Jumlah I κ B α yang mendorong sintesis mRNA

c_5 : Jumlah sintesis mRNA I κ B α terurut

c_6 : Jumlah mRNA I κ B α yang terdegradasi

d_1 : Jumlah A20 yang mendorong sintesis mRNA

d_2 : Jumlah sintesis mRNA A20 terurut

d_3 : Jumlah mRNA A20 yang terdegradasi

d_4 : Laju translasi A20

d_5 : Parameter degradasi protein A20

k_1 : Laju jumlah IKK aktif yang disebabkan oleh TNF

k_2 : Laju jumlah IKK yang tidak aktif secara spontan

k_3 : Laju jumlah IKK yang tidak aktif yang disebabkan oleh A20

k_p : Laju jumlah produksi IKKn

k_d : Parameter degradasi IKKn, IKKa, IKKi

$k_v = \frac{V}{U}$: Volume sitoplasmik terhadap volume nuklir

c_i : Jumlah NF- κ B nuklir yang di transport ke nukleus

c_e : Jumlah (IkBa|NF- κ B) nuklir yang di transport dari nukleus

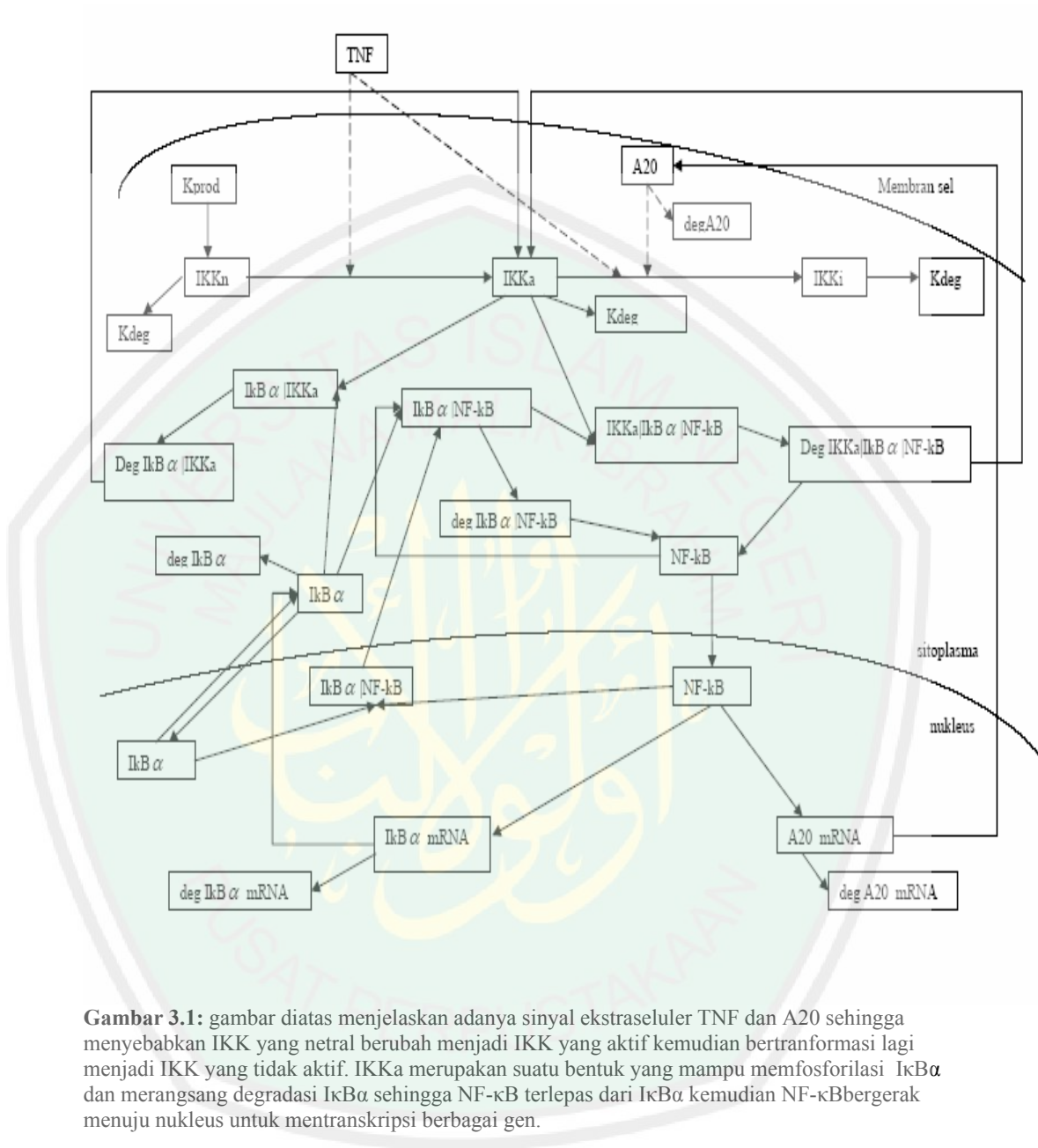
c_m : Jumlah IkBa nuklir yang di transport ke nukleus

c_k : Jumlah IkBa nuklir yang di transport dari nukleus

f_1 : Kontrol gen yang mendorong sintesis mRNA

f_2 : Sintesis mRNA kontrolgen terurut

f_3 : Parameter degradasi kontrolgen dan mRNA



Gambar 3.1: gambar diatas menjelaskan adanya sinyal ekstraseluler TNF dan A20 sehingga menyebabkan IKK yang netral berubah menjadi IKK yang aktif kemudian bertransformasi lagi menjadi IKK yang tidak aktif. IKKα merupakan suatu bentuk yang mampu memfosforilasi IκBα dan merangsang degradasi IκBα sehingga NF-κB terlepas dari IκBα kemudian NF-κB bergerak menuju nukleus untuk mentranskripsi berbagai gen.

3.2 Deskripsi Model Matematika pada Jalur Sinyal NF-κB

1. IKK yang berbentuk netral (IKKn)

Misalkan $X_1(t)$ menyatakan perubahan IKK yang berbentuk netral (IKKn) pada saat t . IKKn disintesis dengan laju sintesis k_p sehingga, laju perubahan X_1 pada waktu t berbanding lurus dengan produksi IKKn.

$$\frac{d}{dt} X_1(t) = k_p \quad (3.1)$$

k_d menyatakan IKKn yang terdegradasi sehingga laju perubahan X_1 akibat degradasi

$$\frac{d}{dt} X_1(t) = -k_d X_1(t) \quad (3.2)$$

IKKn akan bertransformasi ke bentuk aktif (IKKa) jika ada sinyal sehingga laju perubahan X_1 karena bertransformasi

$$\frac{d}{dt} X_1(t) = -T_R k_1 X_1(t) \quad (3.3)$$

dengan $T_R = 1$ jika sinyalnya ada, $T_R = 0$ jika tidak ada sinyal dan k_1 mewakili laju IKK yang aktif yang disebabkan oleh TNF. Dari persamaan (3.1) sampai dengan (3.3) laju perubahan X_1 terhadap t adalah

$$\frac{d}{dt} X_1(t) = k_p - k_d X_1(t) - T_R k_1 X_1(t) \quad (3.4)$$

2. IKK yang berbentuk aktif (IKKa)

Misalkan $X_2(t)$ menyatakan laju perubahan IKKa pada waktu t . Pembentukan IKKa dari IKKn disebabkan adanya sinyal dari TNF yang dimisalkan dengan $T_R k_1$. Seperti halnya IKKn, IKKa juga mengalami degradasi

dan harus bertransformasi ke bentuk tidak aktif (IKKi) secara spontan dan yang disebabkan oleh A20, sehingga laju perubahan $X_2(t)$ terhadap t adalah

$$\frac{d}{dt} X_2(t) = T_R k_1 X_1(t) - k_d X_2(t) - k_2 X_2(t) - T_R k_3 X_2(t) X_{12}(t) \quad (3.5)$$

dengan k_d mewakili degradasi IKKa, k_2 mewakili IKKa yang bertransformasi ke bentuk tidak aktif secara spontan dan k_3 mewakili IKKa yang bertransformasi ke bentuk tidak aktif yang disebabkan oleh A20 dan $T_R = 1$ menggambarkan jika ada sinyal. Selain dikarenakan degradasi dan transformasi, penipisan IKKa juga disebabkan karena pembentukan kompleks antara IKKa dengan IκBα dan juga (IκBα|NF-κB), dari persamaan (3.5) laju perubahan $X_2(t)$ terhadap t menjadi

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} X_2(t) = & T_R k_1 X_1(t) - k_d X_2(t) - k_2 X_2(t) - T_R k_3 X_2(t) X_{12}(t) \\ & - a_2 X_2(t) X_4(t) - a_3 X_2(t) X_8(t) \end{aligned} \quad (3.6)$$

Pembentukan IKKa juga dipengaruhi oleh degradasi dari (IKKa|IκBα) dan (IKKa|IκBα|NF-κB). Sehingga laju IKKa terhadap t

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} X_2(t) = & T_R k_1 X_1(t) - k_d X_2(t) - k_2 X_2(t) - T_R k_3 X_2(t) X_{12}(t) \\ & - a_2 X_2(t) X_4(t) - a_3 X_2(t) X_8(t) + b_1 X_7(t) + b_2 X_{15}(t) \end{aligned} \quad (3.7)$$

dimana b_1 adalah konstanta degradasi (IKKa|IκBα) dan b_2 adalah konstanta degradasi (IKKa|IκBα|NF-κB).

3. IKK yang berbentuk tidak aktif (IKKi)

Pembentukan IKK yang tidak aktif (IKKi) disebabkan oleh transformasi IKKa secara spontan yang dimisalkan dengan k_2 dan transformasi yang

disebabkan oleh A20 yang dimisalkan dengan k_3 sehingga laju perubahan IKKi pada waktu t yang dimisalkan $X_3(t)$ adalah

$$\frac{d}{dt} X_3(t) = k_2 X_2(t) + T_R k_3 X_2(t) \quad (3.8)$$

IKKi juga mengalami degradasi dengan konstanta degradasi k_d sehingga persamaan (3.8) menjadi

$$\frac{d}{dt} X_3(t) = k_2 X_2(t) + T_R k_3 X_2(t) X_{12}(t) - k_d X_3(t) \quad (3.9)$$

4. Konsentrasi sitoplasmik pada protein IκBα

Misalkan $X_4(t)$ konsentrasi sitoplasmik pada IκBα terhadap waktu t . Protein IκBα dibentuk dari sintesis mRNA yang dimisalkan dengan c_1 maka laju perubahan $X_4(t)$ pada waktu t adalah

$$\frac{d}{dt} X_4(t) = c_1 X_4(t) \quad (3.10)$$

Protein IκBα juga mengalami degradasi secara spontan, sehingga persamaan (3.10) menjadi

$$\frac{d}{dt} X_4(t) = c_1 X_4(t) - c_2 X_4(t) \quad (3.11)$$

dimana c_2 adalah konstanta degradasi protein IκBα secara spontan. Pembentukan gabungan kompleks antara IκBα dengan NF-κB dengan parameter gabungan a_1 . Selain membentuk gabungan dengan NF-κB, IκBα juga membentuk gabungan dengan IKKa dengan konstanta gabungannya adalah a_2 sehingga

$$\frac{d}{dt} X_4(t) = -a_1 X_4(t) X_{10}(t) - a_2 X_2(t) X_4(t) \quad (3.12)$$

Selain mengalami pembentukan, degradasi dan pembentukan gabungan kompleks, protein I κ B α juga ada yang ditransport keluar dari nukleus dengan konstanta c_k dan ada yang masuk kedalam nukleus dengan konstanta c_m , sehingga laju perubahan konsentrasi sitoplasmik pada I κ B α terhadap waktu t adalah

$$\frac{d}{dt} X_4(t) = c_k X_5(t) - c_m X_4(t) \quad (3.13)$$

Dari persamaan (3.11) sampai (3.13) maka laju perubahan $X_4(t)$ terhadap t adalah

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} X_4(t) = & c_1 X_4(t) - c_2 X_4(t) - a_1 X_4(t) X_{10}(t) - a_2 X_2(t) X_4(t) \\ & + c_k X_5(t) - c_m X_4(t) \end{aligned} \quad (3.14)$$

5. Konsentrasi nuklir pada protein I κ B α

Misalkan $X_5(t)$ laju perubahan konsentrasi nuklir pada protein I κ B α terhadap waktu t dipengaruhi oleh protein I κ B α yang masuk ke dalam nukleus dan keluar dari nukleus untuk mengatur volume nuklir dengan koefisien k_v , sehingga

$$\frac{d}{dt} X_5(t) = c_m k_v X_4(t) - c_k k_v X_5(t) \quad (3.15)$$

dimana c_m dan c_k adalah parameter protein I κ B α yang masuk ke nukleus dan protein I κ B α yang keluar dari nukleus. Laju perubahan konsentrasi nuklir pada protein I κ B α juga dipengaruhi oleh pembentukan gabungan kompleks antara I κ B α

nuklir dengan NF- κ B nuklir dengan konstanta gabungan adalah a_1 . Maka persamaan (3.15) mengalami perubahan sehingga menjadi

$$\frac{d}{dt} X_5(t) = c_m k_v X_4(t) - c_k k_v X_5(t) - a_1 X_5(t) X_{11}(t) \quad (3.16)$$

6. Konsentrasi transkripsi mRNA pada I κ B α

Laju perubahan konsentrasi transkripsi mRNA pada I κ B α terhadap waktu t dimisalkan dengan $X_6(t)$ dipengaruhi oleh sintesis mRNA. I κ B α terurut dengan konstanta c_5 dan I κ B α yang mendorong sintesis mRNA dengan konstanta

c_4

$$\frac{d}{dt} X_6(t) = c_5 + c_4 X_{11}(t) \quad (3.17)$$

degradasi juga terjadi pada $X_6(t)$

$$\frac{d}{dt} X_6(t) = -c_6 X_6(t) \quad (3.18)$$

dari persamaan (3.17) dan (3.18) maka

$$\frac{d}{dt} X_6(t) = c_5 + c_4 X_{11}(t) - c_6 X_6(t) \quad (3.19)$$

7. Konsentrasi sitoplasmik pada IKKa dan I κ B α kompleks atau (IKKa| I κ B α) kompleks.

(IKKa| I κ B α) dibentuk dari gabungan antara IKKa dan I κ B α dengan koefisien gabungan a_2 , jadi misalkan $X_7(t)$ laju perubahan penggabungan (IKKa| I κ B α) kompleks pada waktu t maka

$$\frac{d}{dt} X_7(t) = a_2 X_2(t) X_4(t) \quad (3.20)$$

(IKKa| IκBα) juga mengalami degradasi dengan koefisien degradasinya adalah b_1 . Sehingga persamaan (3.20) menjadi

$$\frac{d}{dt} X_7(t) = a_2 X_2(t) X_4(t) - b_1 X_7(t) \quad (3.21)$$

8. Konsentrasi sitoplasmik pada NF-κB dan IκBα kompleks atau (IκBα|NF-κB) kompleks

Misalkan $X_8(t)$ laju perubahan (IκBα|NF-κB) kompleks pada waktu t . Konsentrasi sitoplasmik pada NF-κB dan IκBα kompleks dibentuk oleh gabungan antara NF-κB dengan IκBα, sehingga laju perubahan $X_8(t)$ terhadap t dengan a_1 sebagai konstanta gabungan NF-κB dan IκBα adalah

$$\frac{d}{dt} X_8(t) = a_1 X_4(t) X_{10}(t) \quad (3.22)$$

Pembentukan gabungan kompleks antara (IκBα|NF-κB) dengan IKKa menyebabkan $X_8(t)$ menjadi

$$\frac{d}{dt} X_8(t) = a_1 X_4(t) X_{10}(t) - a_3 X_2(t) X_8(t) \quad (3.23)$$

dimana a_3 konstanta pembentukan gabungan, karena $X_8(t)$ juga mengalami degradasi dan mendapatkan transport (IκBα|NF-κB) dari nukleus maka laju perubahan $X_8(t)$ adalah

$$\frac{d}{dt} X_8(t) = a_1 X_4(t) X_{10}(t) - a_3 X_2(t) X_8(t) - c_3 X_8(t) + c_e X_9(t) \quad (3.24)$$

dengan c_3 sebagai konstanta degradasi (IκBα|NF-κB) dan c_e merupakan (IκBα|NF-κB) yang ditransport dari nukleus.

9. Konsentrasi nuklir pada NF- κ B dan I κ B α kompleks atau (I κ B α |NF- κ B $_n$) kompleks

Gabungan antara NF- κ B dan I κ B α dalam nukleus dibentuk oleh NF- κ B yang ada didalam nukleus (NF- κ B $_n$) dan I κ B α yang ada didalam nukleus (I κ B α $_n$). Misalkan a_1 konstanta gabungan antara NF- κ B dan I κ B α , maka laju $X_9(t)$ terhadap t waktu adalah

$$\frac{d}{dt} X_9(t) = a_1 X_5(t) X_{11}(t) \quad (3.25)$$

dimana $X_9(t)$ adalah laju perubahan konsentrasi nuklir pada NF- κ B dan I κ B α kompleks, karena ada NF- κ B dan I κ B α yang keluar dari nukleus untuk mengatur volume nuklir maka $X_9(t)$ terhadap t waktu menjadi

$$\frac{d}{dt} X_9(t) = a_1 X_5(t) X_{11}(t) - c_e k_v X_9(t) \quad (3.26)$$

dengan c_e konstanta NF- κ B dan I κ B α yang keluar dari nukleus

10. Konsentrasi sitoplasmik pada NF- κ B

c_3 merupakan konstanta degradasi dari (I κ B α |NF- κ B), setelah terdegradasi (I κ B α |NF- κ B) kompleks akan membebaskan NF- κ B sehingga misalkan $X_{10}(t)$ laju perubahan konsentrasi sitoplasmik pada NF- κ B terhadap waktu t , maka

$$\frac{d}{dt} X_{10}(t) = c_3 X_8(t) \quad (3.27)$$

degradasi dari penggabungan (I κ B α |NF- κ B) kompleks menyebabkan

perubahan pada $X_{10}(t)$, karena b_2 merupakan konstanta degradasi gabungan kompleks (IKK α |IkB α |NF- κ B) maka persamaan (3.26) menjadi

$$\frac{d}{dt} X_{10}(t) = c_3 X_8(t) + b_2 X_{15}(t) \quad (3.28)$$

pembentukan gabungan (IkB α |NF- κ B) kompleks dan a_1 merupakan konstanta gabungan menyebabkan penipisan pada $X_{10}(t)$,

$$\frac{d}{dt} X_{10}(t) = -a_1 X_4(t) X_{10}(t) \quad (3.29)$$

Penipisan pada $X_{10}(t)$ selain disebabkan pembentukan gabungan kompleks (IkB α |NF- κ B) juga disebabkan NF- κ B yang ada di sitoplasma ditransport menuju nukleus. Misalkan c_i konstanta pengangkutan NF- κ B maka laju konsentrasi sitoplasma pada NF- κ B terhadap t

$$\frac{d}{dt} X_{10}(t) = -c_i X_{10}(t) \quad (3.30)$$

dari persamaan (3.28), (3.29), dan (3.30) maka

$$\frac{d}{dt} X_{10}(t) = c_3 X_8(t) + b_2 X_{15}(t) - a_1 X_4(t) X_{10}(t) - c_i X_{10}(t) \quad (3.31)$$

11. Konsentrasi nuklir pada NF- κ B

c_i merupakan konstanta pengangkutan NF- κ B ke nukleus untuk mengatur volume nuklir dengan konstanta k_v , misalkan $X_{11}(t)$ laju perubahan konsentrasi nuklir pada NF- κ B terhadap waktu t maka

$$\frac{d}{dt} X_{11}(t) = c_i k_v X_{10}(t) \quad (3.32)$$

NF- κ B yang ada di nukleus ini juga membentuk gabungan dengan I κ B α sehingga persamaan (3.32) mengalami perubahan

$$\frac{d}{dt} X_{11}(t) = c_i k_v X_{10}(t) - a_1 X_5(t) X_{11}(t) \quad (3.33)$$

12. Protein A20

Protein A20 dibentuk dari transkripsi protein A20 dengan konstanta d_1 maka laju perubahan protein A20 terhadap waktu t yang dimisalkan dengan $X_{12}(t)$ adalah

$$\frac{d}{dt} X_{12}(t) = d_1 X_{13}(t) \quad (3.34)$$

Protein A20 juga mengalami degradasi dengan konstanta degradasi d_2 maka, dari persamaan di atas

$$\frac{d}{dt} X_{12}(t) = d_1 X_{13}(t) - d_2 X_{12}(t) \quad (3.35)$$

13. Transkripsi protein A20

Misalkan $X_{13}(t)$ laju perubahan konsentrasi transkripsi protein A20 terhadap waktu t . Laju perubahan ini dipengaruhi oleh sintesis mRNA A20 menurut dengan konstanta d_5 dan A20 yang mendorong sintesis mRNA dengan konstanta d_4

$$\frac{d}{dt} X_{13}(t) = d_5 + d_4 X_{10}(t) \quad (3.36)$$

degradasi juga terjadi pada $X_{13}(t)$ yang disebabkan sintesis mRNA sehingga dari persamaan diatas

$$\frac{d}{dt} X_{13}(t) = d_5 + d_4 X_{10}(t) - d_3 X_{13}(t) \quad (3.37)$$

14. Transkripsi kontrol gen

Misalkan f_1 konstanta transkripsi kontrol gen yang mendorong sintesis mRNA dan f_2 konstanta transkripsi sintesis mRNA kontrol gen terurut, misalkan $X_{14}(t)$ laju perubahan pada transkripsi kontrol gen terhadap waktu t , maka persamaan matematikanya

$$\frac{d}{dt} X_{14}(t) = f_1 X_{11}(t) + f_2 \quad (3.38)$$

Laju transkripsi kontrol gen juga mengalami degradasi, misalkan f_3 konstanta degradasi maka persamaan (3.38) menjadi

$$\frac{d}{dt} X_{14}(t) = f_1 X_{11}(t) + f_2 - f_3 X_{14}(t) \quad (3.39)$$

15. Konsentrasi sitoplasmik pada IKKa dan (IkB α |NF- κ B) kompleks atau gabungan (IKKa|IkB α |NF- κ B) kompleks

Misalkan $X_{15}(t)$ laju perubahan konsentrasi sitoplasmik pada IKKa dan (IkB α |NF- κ B) kompleks terhadap waktu t . (IKKa|IkB α |NF- κ B) kompleks dibentuk oleh gabungan antara IKKa dengan (IkB α |NF- κ B) maka persamaan matematikanya

$$\frac{d}{dt} X_{15}(t) = a_3 X_2(t) X_8(t) \quad (3.40)$$

dengan a_3 konstanta gabungan IKKa dengan (IkB α |NF- κ B), (IKKa|IkB α |NF- κ B)

juga mengalami degradasi dengan konstantanya b_2 , sehingga persamaan matematikanya menjadi

$$\frac{d}{dt} X_{15}(t) = a_3 X_2(t) X_8(t) - b_2 X_{15}(t) \quad (3.41)$$

Jadi laju perubahan dari $\frac{d}{dt} X_1(t), \frac{d}{dt} X_2(t), \dots, \frac{d}{dt} X_{15}(t)$ memenuhi

sistem persamaan diferensial biasa non-linier

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} X_1(t) &= k_p - k_d X_1(t) - T_R k_1 X_1(t) \\ \frac{d}{dt} X_2(t) &= T_R k_1 X_1(t) - k_d X_2(t) - k_2 X_2(t) - T_R k_3 X_2(t) X_{12}(t) - a_2 X_2(t) X_4(t) \\ &\quad - a_3 X_2(t) X_8(t) + b_1 X_7(t) + b_2 X_{15}(t) \\ \frac{d}{dt} X_3(t) &= k_2 X_2(t) + T_R k_3 X_2(t) X_{12}(t) - k_d X_3(t) \\ \frac{d}{dt} X_4(t) &= c_1 X_4(t) - c_2 X_4(t) - a_1 X_4(t) X_{10}(t) - a_2 X_2(t) X_4(t) + c_k X_5(t) - c_m X_4(t) \\ \frac{d}{dt} X_5(t) &= c_m k_v X_4(t) - c_k k_v X_5(t) - a_1 X_5(t) X_{11}(t) \\ \frac{d}{dt} X_6(t) &= c_5 + c_4 X_{11}(t) - c_6 X_6(t) \\ \frac{d}{dt} X_7(t) &= a_2 X_2(t) X_4(t) - b_1 X_7(t) \\ \frac{d}{dt} X_8(t) &= a_1 X_4(t) X_{10}(t) - a_3 X_2(t) X_8(t) - c_3 X_8(t) + c_e X_9(t) \\ \frac{d}{dt} X_9(t) &= a_1 X_5(t) X_{11}(t) - c_e k_v X_9(t) \\ \frac{d}{dt} X_{10}(t) &= c_3 X_8(t) + b_2 X_{15}(t) - a_1 X_4(t) X_{10}(t) - c_i X_{10}(t) \\ \frac{d}{dt} X_{11}(t) &= c_i k_v X_{10}(t) - a_1 X_5(t) X_{11}(t) \\ \frac{d}{dt} X_{12}(t) &= d_1 X_{13}(t) - d_2 X_{12}(t) \\ \frac{d}{dt} X_{13}(t) &= d_5 + d_4 X_{10}(t) - d_3 X_{13}(t) \\ \frac{d}{dt} X_{14}(t) &= f_1 X_{11}(t) + f_2 - f_3 X_{14}(t) \\ \frac{d}{dt} X_{15}(t) &= a_3 X_2(t) X_8(t) - b_2 X_{15}(t) \end{aligned} \quad (3.42)$$

3.3 Penentuan Nilai Parameter

Berdasarkan studi yang dilakukan Lee dkk (2000) dan Hoffmann dkk(2002) kemudian dimodifikasi oleh Lipniacki dkk (2004), diperoleh estimasi untuk setiap parameter pada sistem persamaan (3.42)

Tabel 3.1 Nilai dan Deskripsi Parameter

Simbol	Nilai	Satuan	Deskripsi
a_1	0.5	$\mu M^{-1} S^{-1}$	Gabungan antara $I\kappa B\alpha$ dan NF- κB
a_2	0.2	$\mu M^{-1} S^{-1}$	Gabungan antara IKKa dan $I\kappa B\alpha$
a_3	1	$\mu M^{-1} S^{-1}$	Gabungan antara $I\kappa B\alpha$ dan (IKKa NF- κB)
b_1	0.1	S^{-1}	Katalisis IKKa $I\kappa B\alpha$
b_2	0.1	S^{-1}	Katalisis (IKK $I\kappa B\alpha$ NF- κB)
c_1	0.5	S^{-1}	Laju translasi $I\kappa B\alpha$
c_2	0.0001	S^{-1}	Degradasi protein $I\kappa B\alpha$ yang bebas secara spontan
c_3	0.00002	S^{-1}	Degradasi $I\kappa B\alpha$
c_4	5×10^{-7}	S^{-1}	$I\kappa B\alpha$ yang mendorong sintesis mRNA
c_5	0.0	$\mu M^{-1} S^{-1}$	Sintesis mRNA $I\kappa B\alpha$ terurut
c_6	0.0004	S^{-1}	Degradasi mRNA $I\kappa B\alpha$
d_1	0.5	S^{-1}	Laju translasi A20
d_2	0.0003	S^{-1}	Degradasi protein A20
d_3	5×10^{-7}	S^{-1}	A20 yang mendorong sintesis mRNA

d_4	0.0	$\mu M^{-1} S^{-1}$	Sintesis mRNA A20 terurut
d_5	0.0004	S^{-1}	Degradasi mRNA A20
k_1	0.0025	S^{-1}	Laju IKK aktif yang disebabkan oleh TNF
k_2	0.0015	S^{-1}	Laju IKK yang tidak aktif secara spontan
k_3	0.1	S^{-1}	Laju IKK yang tidak aktif disebabkan oleh A20
k_p	0.000025	$\mu M^{-1} S^{-1}$	Laju produksi IKKn
k_d	0.000125	S^{-1}	Degradasi IKKn, IKKa, IKKi
N_f	0.06 V	μMV	Jumlah total NF- κ B yang bebas dan NF- κ B kompleks
$k_v = \frac{V}{U}$	5		Volume sitoplasmik terhadap volume nuklir
c_i	0.0025	S^{-1}	NF- κ B nuklir yang di impor
c_e	0.01	S^{-1}	(I κ B α NF- κ B) nuklir yang di ekspor
c_m	0.001	S^{-1}	I κ B α nuklir yang di impor
c_k	0.0005	S^{-1}	I κ B α nuklir yang di ekspor
f_1	5×10^{-7}	S^{-1}	Kontrol gen yang mendorong sintesis mRNA
f_2	0.0	$\mu M^{-1} S^{-1}$	Sintesis mRNA kontrolgen terurut
f_3	0.0004	S^{-1}	Degradasi kontrolgen dan mRNA

3.4 Titik Kesetimbangan

Titik kesetimbangan persamaan (3.42) dapat diperoleh jika

$$\frac{dX_1}{dt} = 0, \frac{dX_2}{dt} = 0, \frac{dX_3}{dt} = 0, \frac{dX_4}{dt} = 0, \frac{dX_5}{dt} = 0, \frac{dX_6}{dt} = 0, \frac{dX_7}{dt} = 0, \frac{dX_8}{dt} = 0, \frac{dX_9}{dt} = 0,$$

$$\frac{dX_{10}}{dt} = 0, \frac{dX_{11}}{dt} = 0, \frac{dX_{12}}{dt} = 0, \frac{dX_{13}}{dt} = 0, \frac{dX_{14}}{dt} = 0, \frac{dX_{15}}{dt} = 0 \quad \text{dengan menggunakan}$$

bantuan program Maple yang terdapat di lampiran 1 didapatkan

$$\left. \begin{array}{l} X_1 = 0.009523809524 \\ X_2 = -1.000000760 \\ X_3 = 1.190476951 \\ X_4 = -0.00002811040564 \\ X_5 = 0.03951520733 \\ X_6 = -0.000006258892274 \\ X_7 = 0.00005622085401 \\ X_8 = 25.88410098 \\ X_9 = -0.001978571407 \\ X_{10} = -0.007914285627 \\ X_{11} = -0.005007113820 \\ X_{12} = -0.01648809506 \\ X_{13} = -0.000009892857034 \\ X_{14} = -0.000006258892274 \\ X_{15} = -258.8412065 \end{array} \right\} (3.43)$$

3.5 Matriks Jacobian

Hasil dari linierisasi sistem persamaan diferensial nonlinier (3.42)

menggunakan matriks jacobi ada di lampiran 2 dan untuk matriks jacobi disekitar

titik tetap juga ada dilampiran 3. Matriks jacobian disekitar titik tetap didapat

dengan cara mensubstitusikan titik tetap (3.42) ke matriks jacobi ada pada

lampiran 2.

3.6 Nilai Eigen

Nilai eigen dari sistem persamaan diferensial nonlinier (3.42) diperoleh dari $\det(\lambda I - A) = 0$, dengan A adalah matriks jacobian disekitar titik tetap (lampiran 3). Persamaan karakteristiknya adalah

$$\begin{aligned} &(\lambda^2 + 25.88669655\lambda + 0.067945687)(\lambda^2 - 0.702732294\lambda - 8.785716175 \times 10^{-5}) \\ &(\lambda^2 + 3.99644309 \times 10^{-3}\lambda - 1.422764 \times 10^{-8})(\lambda^2 - 0.89998076\lambda - 0.099998076) \\ &(\lambda^2 + 0.047514055\lambda - 1.242972399 \times 10^{-4})(\lambda^2 + 0.020057603\lambda + 5.9272809 \times 10^{-6}) \\ &(\lambda^3 + 0.1008\lambda^2 + 8.016 \times 10^{-5}\lambda + 1.6 \times 10^{-8}) = 0 \end{aligned} \tag{3.44}$$

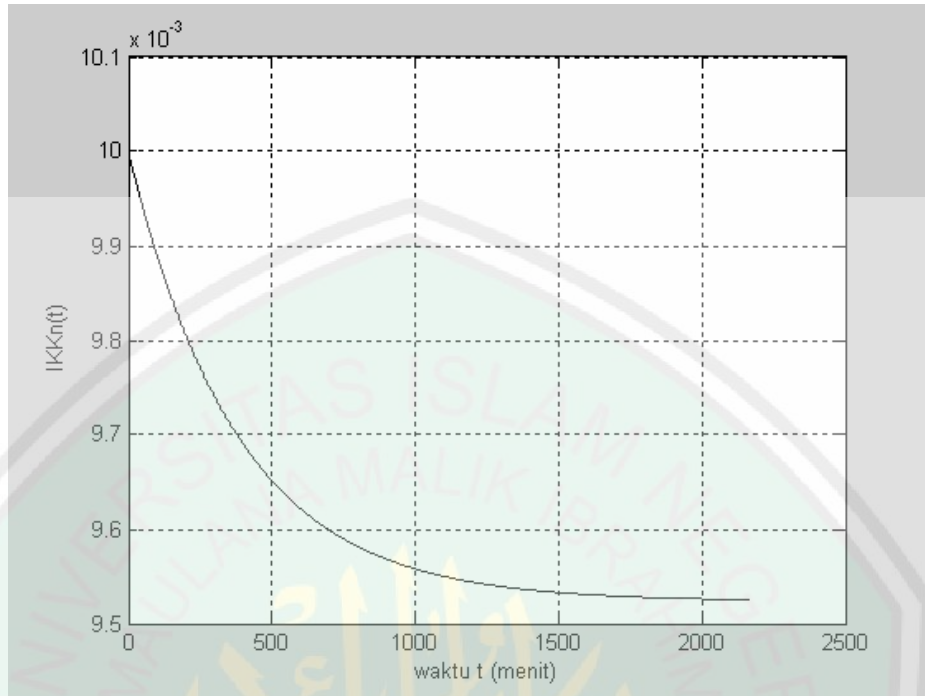
Untuk lebih jelasnya bisa dilihat dilampiran 4. Dari persamaan (3.44) dengan menggunakan bantuan MATLAB didapatkan nilai eigen (3.45)

Berdasarkan teorema 2.2 dari kelima belas nilai eigen (3.45), ada nilai riil yang positif sehingga disimpulkan bahwa titik kesetimbangan pada sistem persamaan (3.42) bersifat tidak stabil.

$$\begin{aligned}
\lambda_1 &= -0.0001250000000 \\
\lambda_2 &= -0.0004000000000 \\
\lambda_3 &= -0.0004000000000 \\
\lambda_4 &= -24.94648589 \\
\lambda_5 &= 0.7028591107 \\
\lambda_6 &= -1.037574960 \\
\lambda_7 &= -0.1000003154 \\
\lambda_8 &= -0.04817431431 \\
\lambda_9 &= -0.02156673535 \\
\lambda_{10} &= 0.001146782761 + 0.002335631395 I \\
\lambda_{11} &= 0.001146782761 - 0.002335631395 I \\
\lambda_{12} &= -0.002751972925 + 0.0005811986846 I \\
\lambda_{13} &= -0.002751972925 - 0.0005811986846 I \\
\lambda_{14} &= 1.171292952 \times 10^{-16} \\
\lambda_{15} &= -0.002625000000
\end{aligned} \tag{3.45}$$

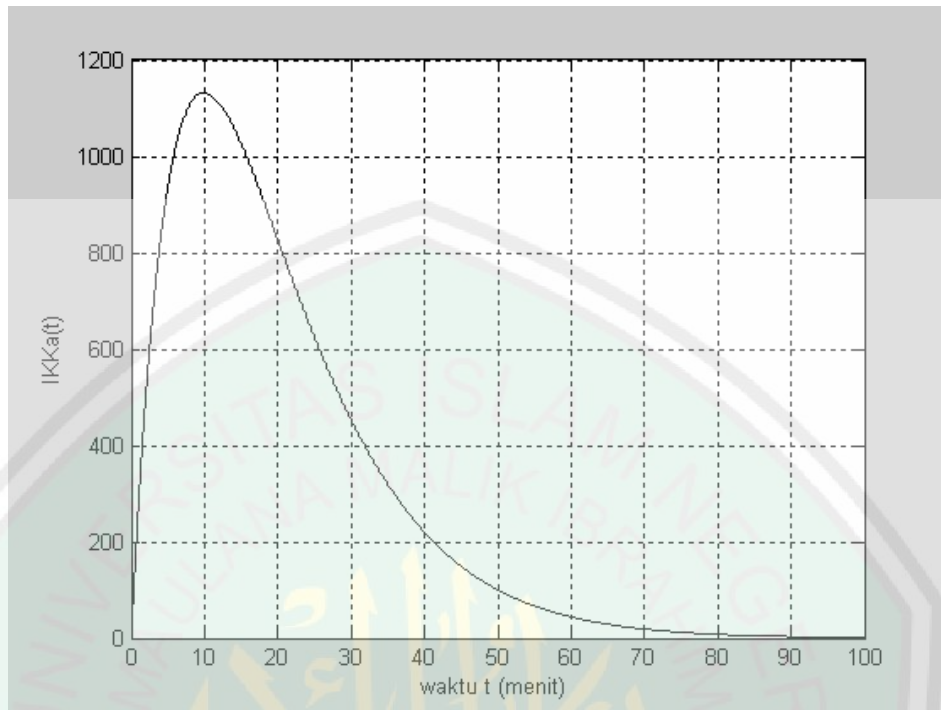
3.7 Interpretasi Model

Berdasarkan studi yang telah dilakukan Lipniacki dkk (2003) diperoleh prediksi untuk setiap variabel dan parameter pada sistem persamaan (3.42) yang tersaji pada tabel (3.1), Dengan menggunakan bantuan program MATLAB (lampiran 5), dibawah ini dipaparkan grafik solusi dari sistem persamaan diferensial nonlinier (3.42)



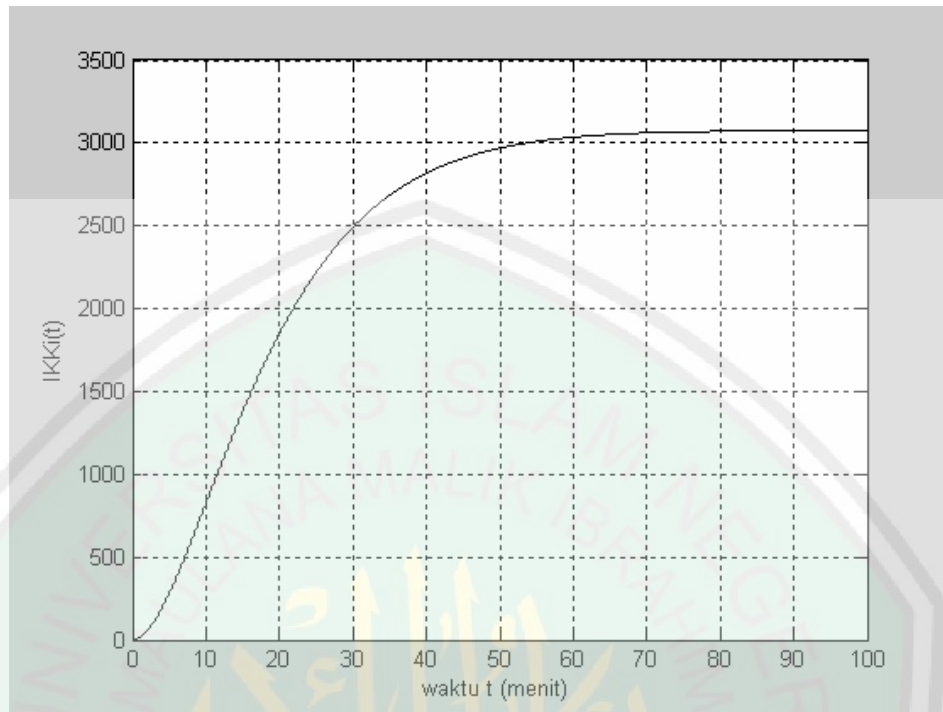
Gambar 3.2: Grafik konsentrasi IKK yang netral (IKKn) terhadap waktu t menurun secara signifikan dengan kondisi awal 0.01 dan t antara 0 sampai 2500

Gambar 3.2 di atas mengenai grafik IKK yang masih berbentuk netral (IKKn) dengan nilai awal 0.01, terlihat dengan kondisi awal 10×10^{-3} konsentrasi IKKn terus menurun dan berhenti sebelum t (menit) ke 2500, t yang diberikan pada grafik diatas antara 0 sampai dengan 2500. Konsentrasi IKKn dipengaruhi oleh produksi IKKn, degradasi dan transformasi IKKn ke bentuk aktif yang dikarenakan adanya sinyal TNF.



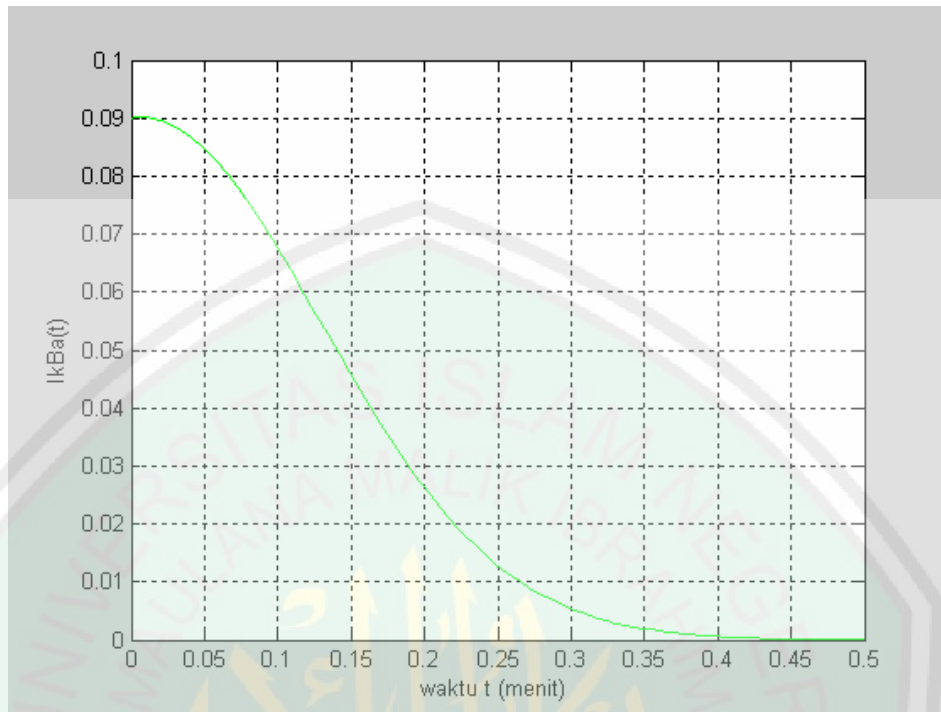
Gambar 3.3: Grafik konsentrasi IKKa terhadap waktu t , dengan kondisi awal 0.1 mula-mula grafik naik hingga mencapai ketinggian maksimum diatas 1000 pada saat $t = 10$ kemudian grafik turun, t pada grafik diatas antara 0 sampai 100

Gambar 3.3 diatas merupakan grafik konsentrasi IKK yang aktif atau IKKa dengan nilai awal 0.1 grafik bergerak naik sampai diatas 1000 pada menit ke 10 kemudian berangsur-angsur turun, t pada grafik diatas antara 0 sampai 100. grafik konsentrasi IKKa yang naik sampai diatas 1000 disebabkan oleh pembentukan IKKa dari IKKn karena ada sinyal dan degradasi dari pembentukan gabungan antara IKKa dengan $I\kappa B\alpha$ dan $(I\kappa B\alpha|NF-\kappa B)$, selain itu juga disebabkan oleh degradasi IKKa, transformasi IKKa ke bentuk tidak aktif yang disebabkan adanya sinyal dan secara spontan serta pembentukan gabungan IKKa dengan $I\kappa B\alpha$ dan $(I\kappa B\alpha|NF-\kappa B)$.



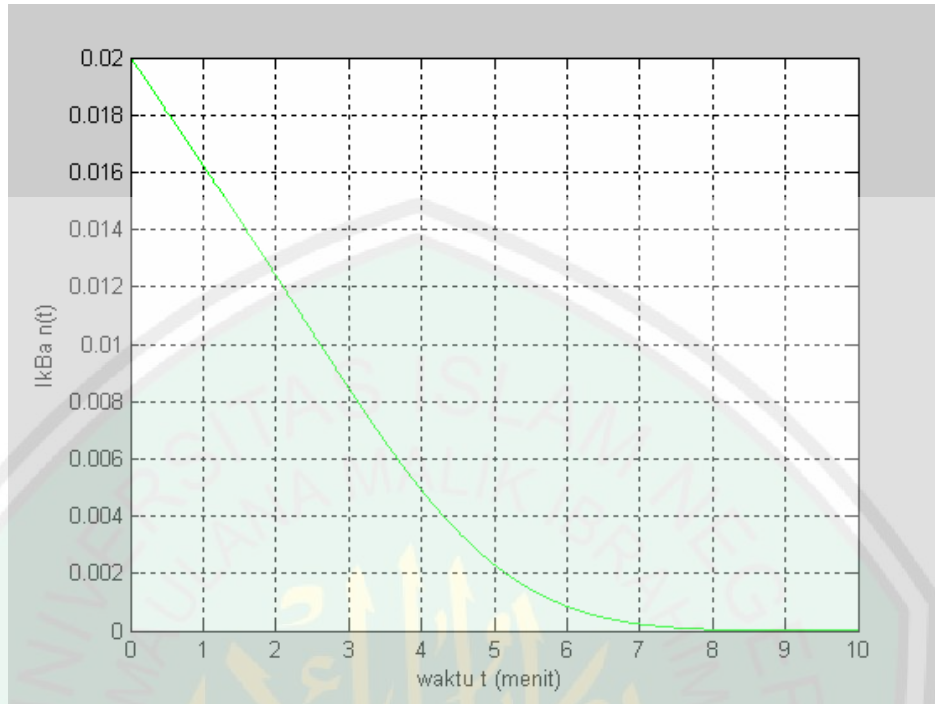
Gambar 3.4: Grafik konsentrasi IKK yang tidak aktif (IKKi) terhadap waktu t, grafik naik secara signifikan hingga pada saat menit ke 100 konsentrasinya diatas 3000

Grafik konsentrasi IKK yang tidak aktif atau IKKi bergerak naik sampai pada saat konsentrasi diatas 3000, kemudian pada saat t (menit) 50 grafik berangsur-angsur konstan terlihat pada gambar 3.4 dengan nilai awal 0.2, dan t yang diberikan antara 0 sampai 100. Grafik IKKi dipengaruhi oleh pembentukan IKKi dari IKKa yang disebabkan adanya sinyal dan secara spontan, degradasi IKKi.



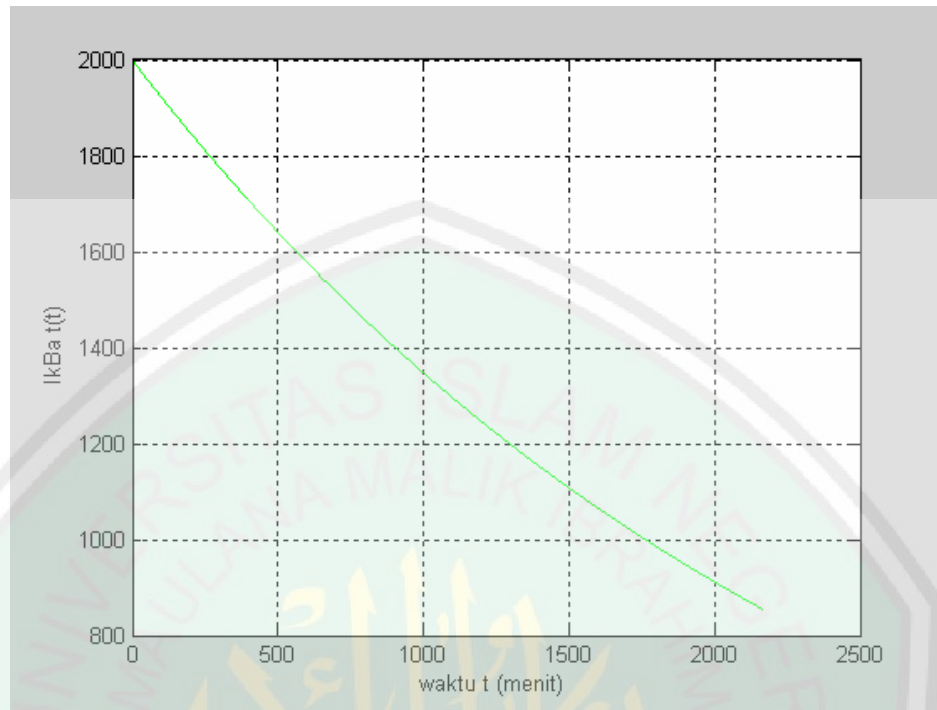
Gambar 3.5: Grafik $I\kappa B\alpha$ terhadap t , dengan kondisi awal 0.09 grafik terus menurun hingga pada saat $t = 0.45$ grafik konstan. t yang diberikan pada grafik diatas antar 0 sampai 100

Gambar 3.5 merupakan grafik $I\kappa B\alpha$ terhadap t dengan nilai awal 0.09, terlihat bahwa dengan kondisi awal 0.09 grafik bergerak turun sampai pada saat t (menit) 0.4 grafik konstan, t yang diberikan pada grafik ini antara 0 sampai 0.5. Grafik $I\kappa B\alpha$ terhadap t dipengaruhi oleh pembentukan $I\kappa B\alpha$ dari sintesis mRNA, $I\kappa B\alpha$ yang ditransport dari nukleus dan ke nukleus serta degradasi dari ($I\kappa B\alpha$ | $I\kappa B\alpha$) dan ($I\kappa B\alpha$ | $NF-\kappa B$).



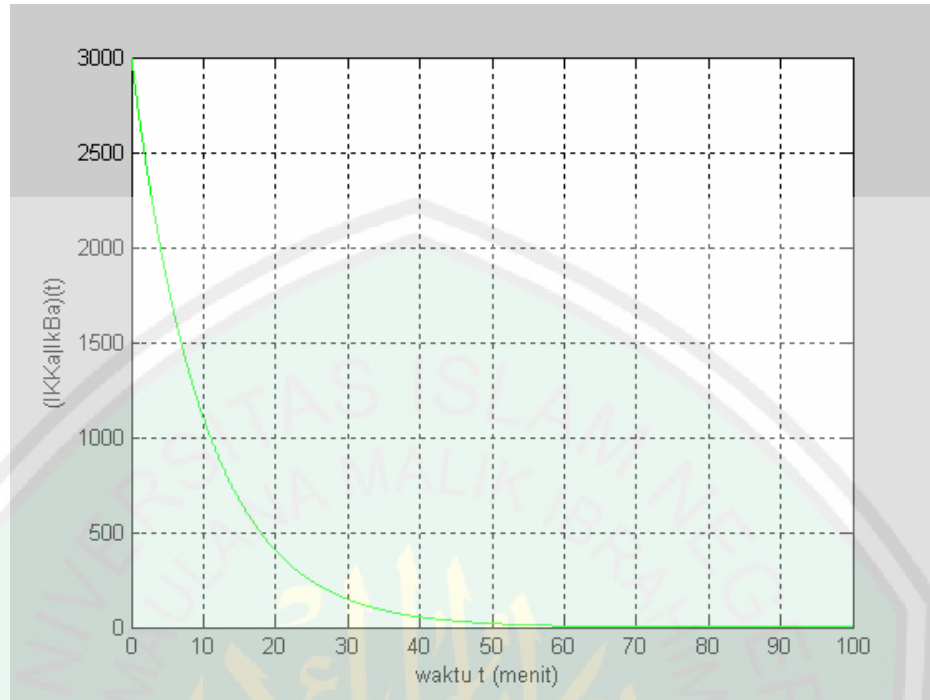
Gambar 3.6: Grafik I_{kBa} nuklir terhadap t , dengan kondisi awal 0.02 grafik menurun secara signifikan dan t yang di berikan antara t (menit) = 0 sampai $t = 10$.

Gambar 3.6 merupakan grafik I_{kBa} nuklir terhadap waktu t dengan nilai awal yang diberikan 0.02, terlihat bahwa dengan kondisi awal 0.02 grafik terus bergerak turun sampai pada saat t (menit) ke 8 grafik konstan. Grafik I_{kBa} nuklir dipengaruhi oleh I_{kBa} yang masuk kedalam nukleus dan keluar dari nukleus. t pada grafik ini antara 0 sampai 10.



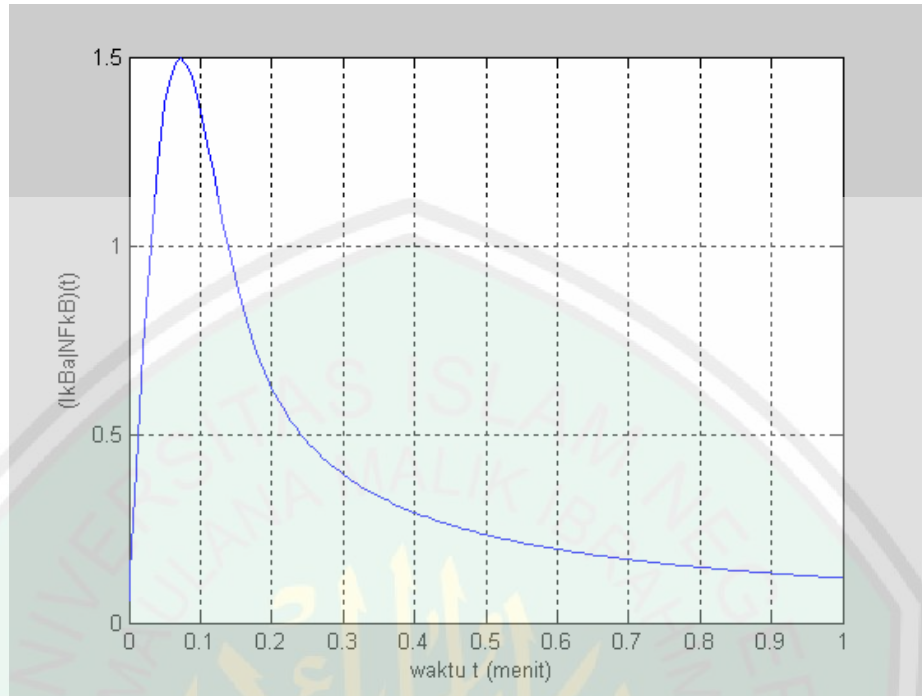
Gambar 3.7: Grafik transkripsi mRNA pada $I\kappa B\alpha$ terhadap t , terlihat menurun secara signifikan dengan kondisi awal 2000 dan t yang diberikan antara 0 sampai 2500

Gambar 3.7 diatas merupakan grafik transkripsi mRNA pada $I\kappa B\alpha$ terhadap t dengan nilai awal yang diberikan 2000 dan t yang diberikan antara 0 sampai 2500, dengan kondisi awal 2000 grafik terus bergerak turun sampai dibawah 1000 dan berhenti sebelum menit ke 2500. Grafik ini dipengaruhi oleh sintesis mRNA dan degradasinya.



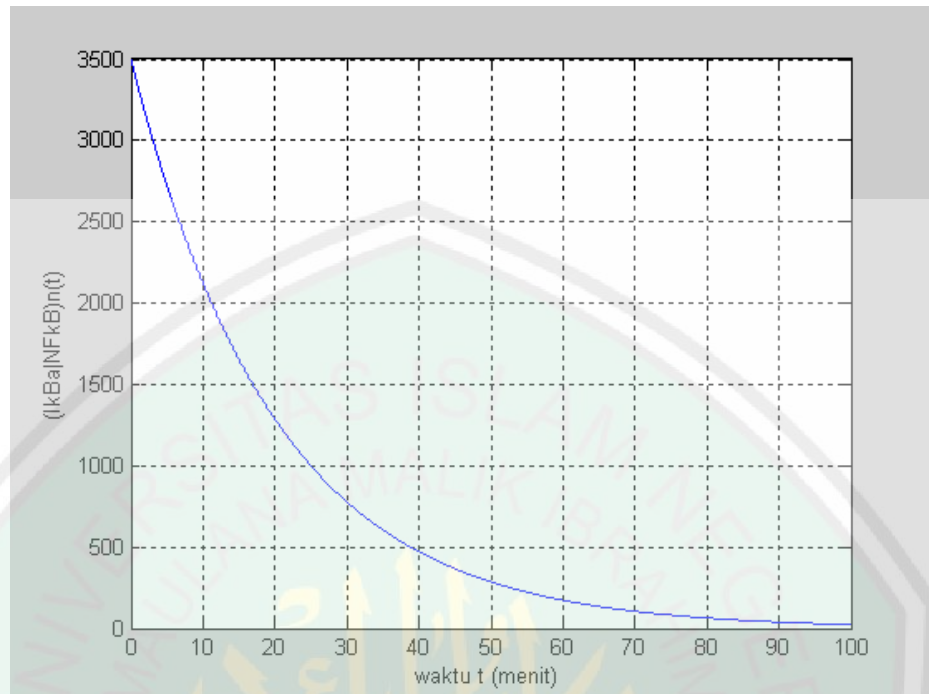
Gambar 3.8: Grafik $(IKKa|IkBa)$ terhadap t , merupakan gabungan antara $IKKa$ dan $IkBa$ dengan kondisi awal 3000 grafik mengalami penurunan dan pada saat $t = 60$ sampai 100 grafik terlihat konstan. t pada grafik di atas mulai dari 0 sampai 100.

Grafik $(IKKa|IkBa)$ terhadap t pada gambar 3.8 terlihat turun dengan kondisi awal 3000 sampai pada saat menit 50 grafik konstan, grafik diatas dipengaruhi oleh pembentukan $(IKKa|IkBa)$ yang dibentuk dari gabungan antara $IKKa$ dan $IkBa$ serta degradasinya. t pada gambar 3.8 antara 0 sampai 100.



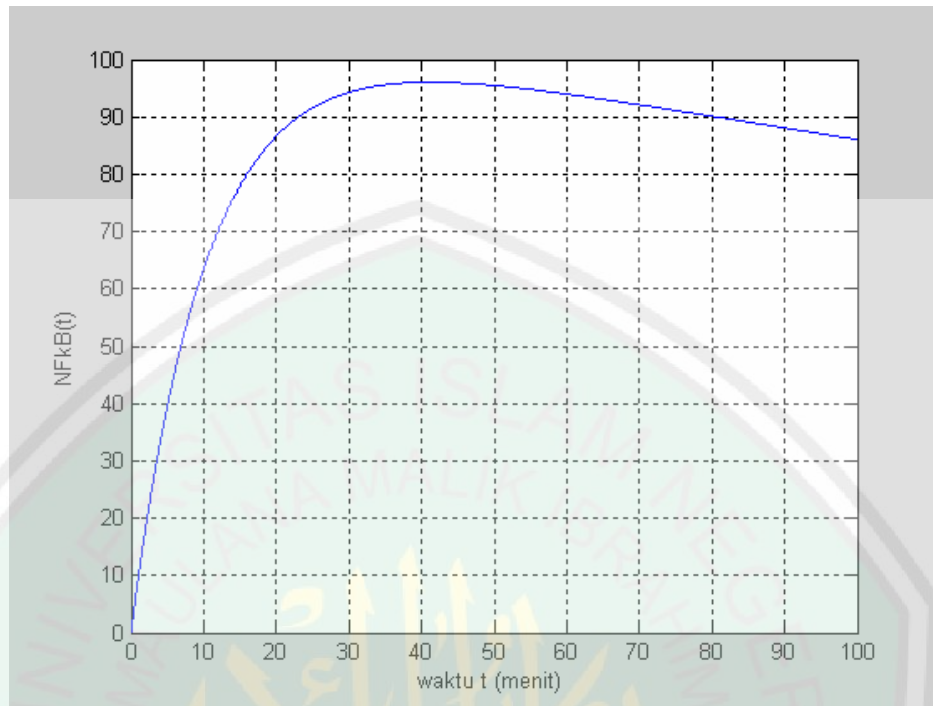
Gambar 3.9: Grafik konsentrasi $(I\kappa B\alpha/NF-\kappa B)$ terhadap t , mula-mula grafik naik dengan ketinggian maksimum 1.5 dan sebelum t (menit) = 0.1 grafik mulai turun dan t yang diberikan antara 0 sampai 1

Gambar 3.9 merupakan grafik konsentrasi $(I\kappa B\alpha/NF-\kappa B)$ terhadap t , grafik bergerak naik dari kondisi awal 0.06, sebelum menit ke 0.1 konsentrasi mencapai 1.5 dan turun hingga 0.06 pada menit ke 0.9 grafik terlihat konstan. Grafik diatas dipengaruhi oleh pembentukan $(I\kappa B\alpha/NF-\kappa B)$ yang dibentuk dari penggabungan antara $I\kappa B\alpha$ dan $NF-\kappa B$, degradasinya dan $(I\kappa B\alpha/NF-\kappa B)$ yang ditransport ke nukleus serta pembentukan gabungan antara $IKK\alpha$ dengan $(I\kappa B\alpha/NF-\kappa B)$. pada grafik diatas t yang diberikan antara 0 sampai 1.



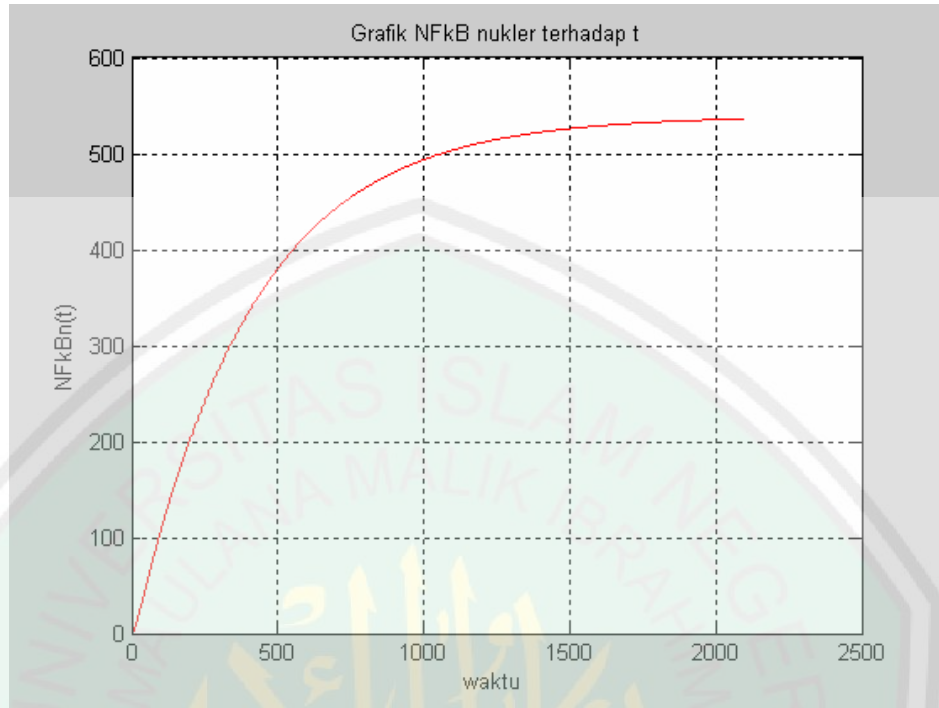
Gambar 3.10: Grafik konsentrasi $(IkBa|NF-kB)n(t)$ nuklir terhadap t , dengan kondisi awal 3500 grafik menurun signifikan dan pada saat $t = 100$ dan seterusnya konsentrasinya 0. $(IkBa|NF-kB)$ merupakan gabungan antara $IkB\alpha$ dan $NF-\kappa B$ yang keduanya ada di dalam nukleus.

Gambar 3.10 merupakan grafik konsentrasi $(IkBa|NF-kB)$ nuklir terhadap t yang di pengaruhi oleh pembentukannya yaitu gabungan antara $IkB\alpha$ dan $NF-\kappa B$ yang keduanya ada didalam nukleus serta degradasinya, grafik bergerak turun dengan nilai awal yang diberikan 3500 dan t antara 0 sampai dengan 100, pada saat t sama dengan 100 dan seterusnya konsentrasi $(IkBa|NF-kB)$ 0.

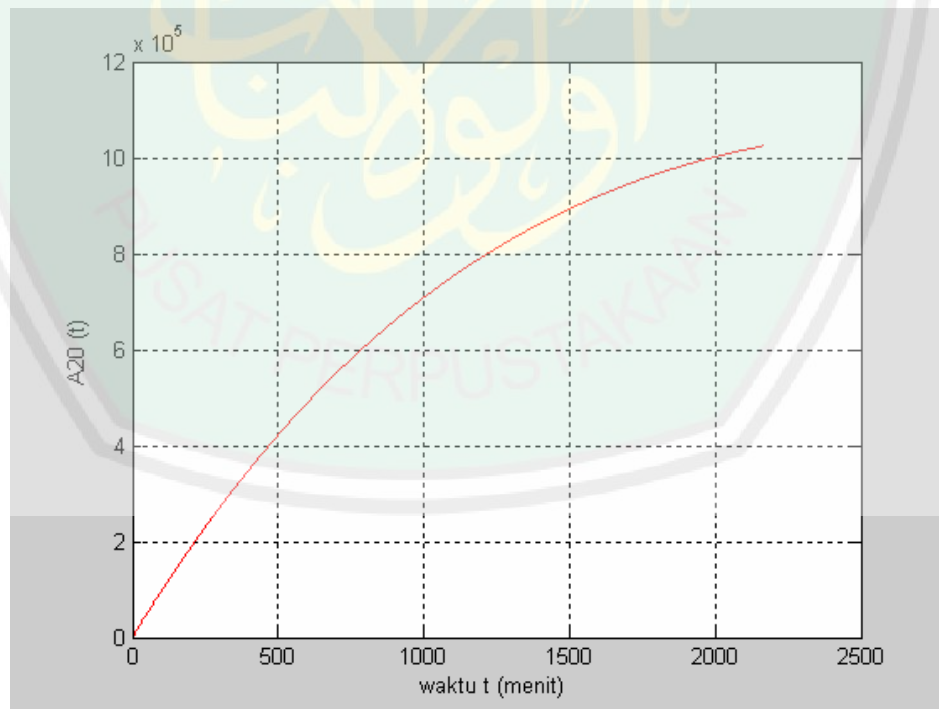


Gambar 3.11: Grafik NF- κ B terhadap t, mula-mula grafik naik dan mencapai ketinggian maksimum diatas 90 pada saat t = 40 kemudian secara perlahan-lahan grafik menurun. t (menit) pada grafik diatas antara 0 sampai 100.

Untuk gambar 3.11 nilai awal yang diberikan pada grafik NF- κ B terhadap t adalah 0.05, grafik bergerak naik sampai pada saat t = 40(menit) konsentrasinya 95, kemudian grafik berangur-angsur turun. Pada saat ini NF- κ B masih terasing didalam sitoplasma dan degradasi dari $(I\kappa B\alpha|NF-\kappa B)$ akan menyebabkan NF- κ B bebas sehingga dapat masuk ke dalam nukleus. Berbeda dengan grafik NF- κ B terhadap t, gambar 3.12 grafik NF- κ B nuklir dibawah ini terlihat naik dengan kondisi awal 0.4 dan t yang diberikan antara 0 sampai 2100. grafik ini dipengaruhi oleh pengangkutan NF- κ B ke nukleus dan pembentukan gabungan $(I\kappa B\alpha|NF-\kappa B)$ nuklir.

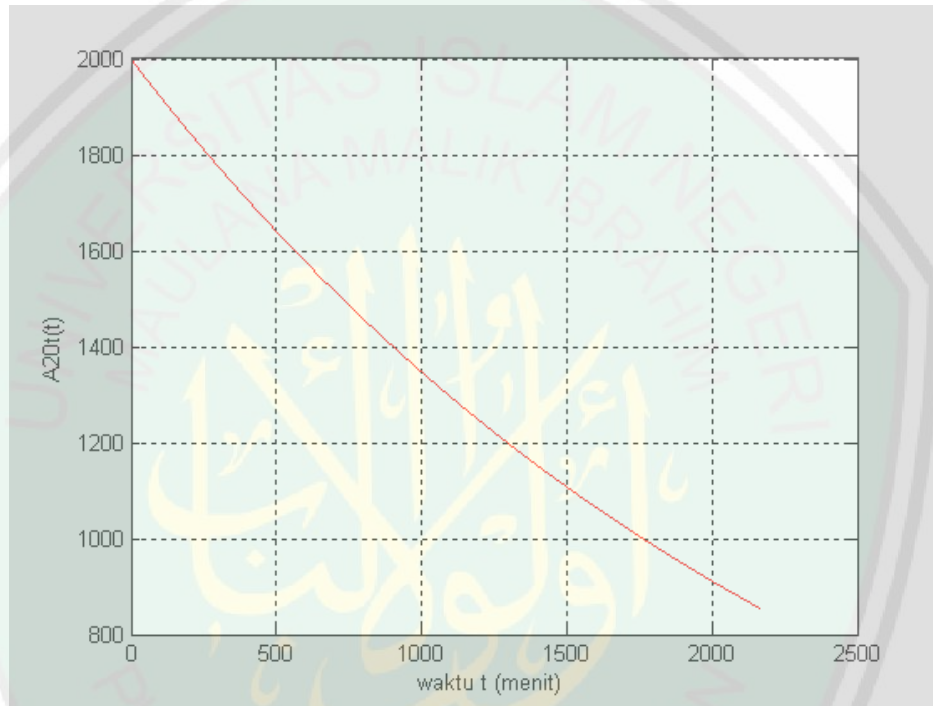


Gambar 3.12: Grafik NF-κB nukler terhadap waktu t, grafik naik secara signifikan pada saat t = 1000 konsentrasi NF-κB yang berada di dalam nucleus 500, t antara 0 sampai 2100



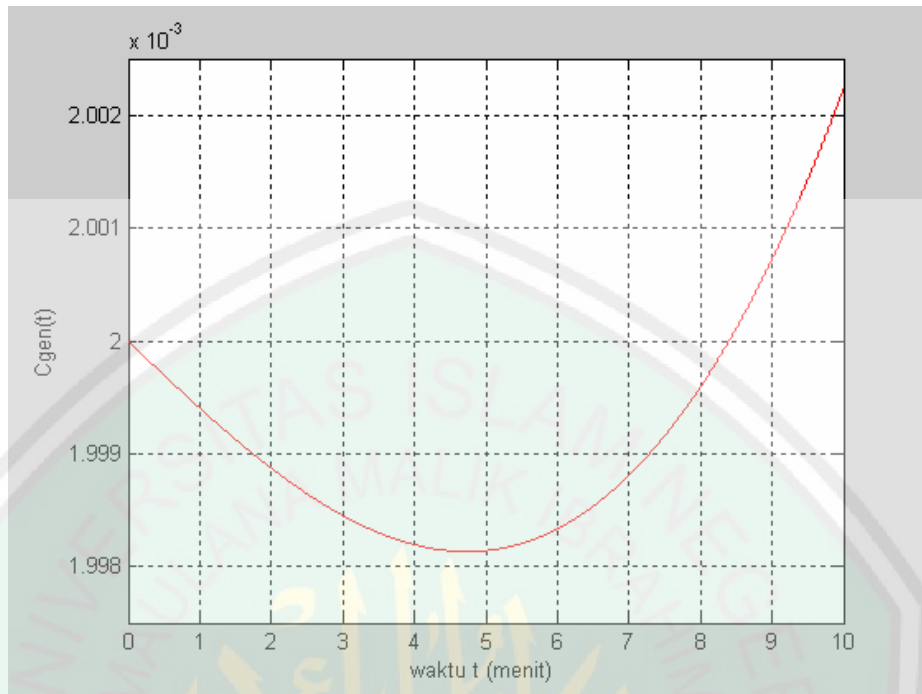
Gambar 3.13: Grafik protein A20 terhadap t, dengan kondisi awal 0 grafik terus naik hingga pada saat t = 2000 konsentrasi mencapai 10×10^5 , t pada grafik diatas berjalan antara t = 0 samapai t = 2500

Grafik protein A20 terhadap t pada gambar 3.13 terlihat naik dengan kondisi awal 0 sampai diatas 10×10^5 pada saat t sebelum $t = 2500$, protein A20 dibentuk dari transkripsi protein A20 nilai awal yang diberikan 1000 dan t antara 0 sampai 2500.



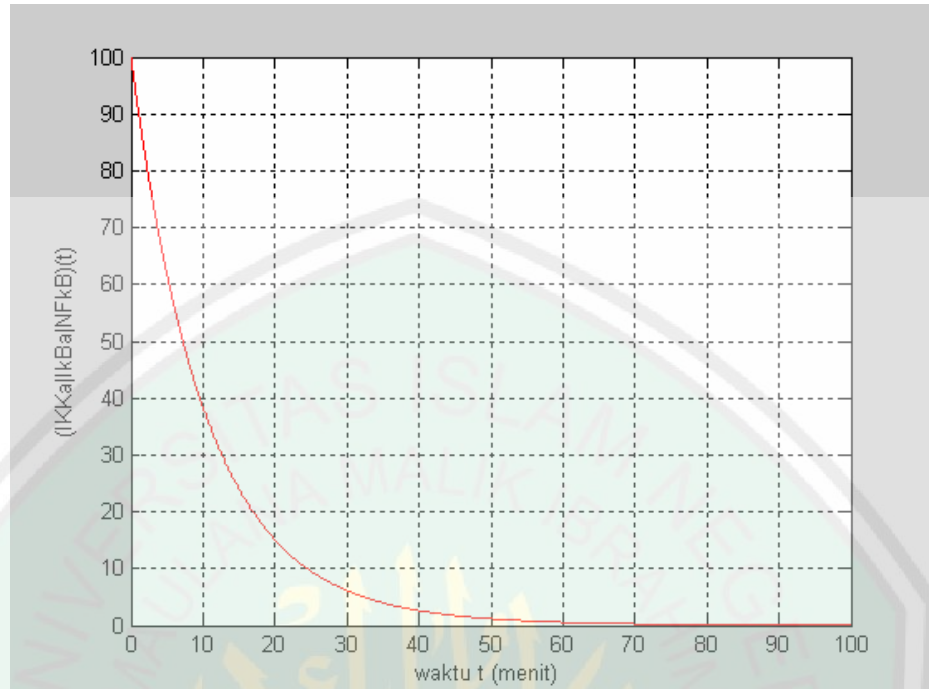
Gambar 3.14: Grafik transkripsi protein A20 terhadap t , dengan kondisi awal 2000 grafik menurun hingga pada saat $t = 2000$ konsentrasi dibawah 1000, t berjalan antara 0 sampai 2500

Grafik transkripsi protein A20 terhadap t pada gambar 3.14 terlihat turun sampai dibawah 100 dengan nilai awal yang diberikan 2000, grafik di atas dipengaruhi oleh sintesis mRNA A20 serta degradasinya dan t yang diberikan mulai menit 0 sampai 2500 namun, grafik berhenti sebelum $t = 2500$.



Gambar 3.15: Grafik kontrol gen terhadap waktu t, dengan kondisi awal 0.002 mula-mula grafik menurun hingga mendekati 0.001998 pada saat t = 5(menit) kemudian grafik mulai naik hingga pada saat t=10 konsentrasi diatas 0.002002

Untuk grafik kontrol gen pada gambar 3.15, terlihat dari kondisi awal 0.002 grafik turun sampai mendekati 1.998 pada menit ke 5 grafik terlihat mulai naik sampai menit ke 10 konsentrasi diatas 2.002×10^{-3} . Transkripsi kontrol gen yang dipengaruhi oleh sintesis mRNA dan sintesis mRNA kontrol gen terurut serta degradasinya.



Gambar 3.16: Grafik konsentrasi $(IKKa|IkBa|NF-\kappa B)$ terhadap t , $(IKKa|IkBa|NF-\kappa B)$ merupakan pembentkan gabungan antara $IKKa$ dengan $(IkBa|NF-\kappa B)$ dan kondisi awal 100 grafik menurun secara signifikan hingga pada saat $t = 60$ konsentrasinya 0 dan t yang diberikan pada grafik di atas antara 0 sampai 100.

Pada gambar diatas merupakan grafik penggabungan antara $IKKa$ dengan $(IkBa|NF-\kappa B)$, grafik terlihat turun dengan kondisi awal 100 pada saat $t = 70$ hingga $t = 100$ grafik terlihat konstan. selain itu, grafik juga dipengaruhi oleh degradasi dari $(IKKa|IkBa|NF-\kappa B)$.

3.8 Model Matematika pada Jalur Sinyal NF- κ B dalam Al-Qur'an

Komunikasi dalam sel harus didahului dengan adanya sinyal atau rangsangan sehingga sel yang mendapat sinyal dapat merespon sinyal tersebut. Untuk dapat berkomunikasi dengan baik harus diawali dengan saling mengenal. Hal ini sebagaimana dalam al-Qur'an surah Al Hujurat disebutkan

يَتَأْتِيَا النَّاسُ إِنَّا خَلَقْنَاكُمْ مِنْ ذَكَرٍ وَأُنْثَىٰ وَجَعَلْنَاكُمْ شُعُوبًا وَقَبَائِلَ لِتَعَارَفُوا ۗ إِنَّ أَكْرَمَكُمْ
عِنْدَ اللَّهِ أَتَقْوَاهُ ۗ إِنَّ اللَّهَ عَلِيمٌ خَبِيرٌ ﴿١٣﴾

Artinya : *Hai manusia, sesungguhnya kami menciptakan kamu dari seorang laki-laki dan seorang perempuan dan menjadikan kamu berbangsa - bangsa dan bersuku-suku supaya kamu saling kenal-mengenal. Sesungguhnya orang yang paling mulia diantara kamu disisi Allah ialah orang yang paling taqwa diantara kamu. Sesungguhnya Allah Maha mengetahui lagi Maha Mengenal (QS.Al-Hujurat,49:13).*

Ayat diatas menjelaskan tentang perlunya saling kenal-mengenal, meskipun Allah menjadikan manusia dari seorang laki-laki dan perempuan , dan berbangsa-bangsa, bersuku-suku, dari berbagai ras, manusia tetaplah makhluk sosial yang berinteraksi dengan lingkungan. Menurut Shihab (2003:262) kata *ta'arafa* pada ayat diatas terambil dari kata *'arafa* yang berarti mengenal. patron kata yang digunakan ayat ini mengandung makna timbal balik, dengan demikian ia berarti saling mengenal. Al-Jazairi (2009:918) menjelaskan bahwa Allah menjadikan manusia berbangsa-bangsa, bersuku-suku yang kesemuanya itu karena sebuah hikmah yaitu untuk saling mengenal dan tidak menjadikan manusia seperti hewan yang tidak saling mengenal, sebab sikap saling mengenal akan menghasilkan sikap saling membantu sehingga tercipta sebuah masyarakat yang baik dan bahagia janganlah kalian berpecah belah dalam rangka saling membanggakan diri dan keturunan sebab hal ini tidak ada gunanya karena kemuliaan disisi Allah itu berdasarkan ketakwaan. Karena itu berusaha meningkatkan ketakwaan agar menjadi yang termulia disisi Allah.

Pada akhir ayat dijelaskan bahwa Allah mengetahui manusia dengan lahir batin mereka dan apa yang menyempurnakan dan membahagiakan mereka dan

Allah juga mengenal segala sesuatu dalam kehidupan mereka. Allah mengetahui apa yang terjadi sekarang dan yang akan terjadi kemudian, dan Allah juga mengetahui apa yang membahagiakan dan menyengsarakan manusia.

Pengenalan tidak hanya antar manusia, tetapi bisa juga dengan alam sekitar, tumbuhan, hewan, organisme uniseluler dan multiseluler. Sebab semakin banyak kita mengetahui mereka semakin banyak pula rahasia yang terungkap darinya. Miliaran sel dalam tubuh makhluk hidup juga harus saling mengenal supaya dapat berkomunikasi dengan baik, sehingga sel dapat mengkoordinasikan aktivitas dalam tubuh sehingga organisme tersebut dapat berkembang, bertahan hidup, dan bereproduksi.

Contoh dibutuhkan komunikasi sel pada saat reproduksi, misalnya reproduksi pada sel ragi. Ada dua jenis sel yaitu sel a dan α . Sel dari tipe pasangan a mensekresi sinyal kimiawi yang disebut faktor- a yang dapat melekat pada protein reseptor spesifik pada sel α yang ada didekatnya. Pada saat yang sama sel α mensekresi faktor- α yang melekat pada reseptor di sel a . Tanpa memasuki sel tersebut, molekul terikat-reseptor dari kedua faktor pasangan itu menyebabkan sel tumbuh ke arah pasangannya dan mengakibatkan perubahan seluler lain. Hasilnya ialah penggabungan atau perkawinan dari kedua sel yang jenisnya berbeda. Sel a/α baru ini mengandung semua gen dari kedua sel aslinya, suatu kombinasi sumber-sumber genetik yang memberikan keunggulan bagi turunan sel lain (Campbell,2002:203).

Begitu juga dengan reproduksi manusia, dalam Al Quran surat Al Mu'minin

وَلَقَدْ خَلَقْنَا الْإِنْسَانَ مِنْ سُلَالَةٍ مِّن طِينٍ ﴿٢٣﴾ ثُمَّ جَعَلْنَاهُ نُطْفَةً فِي قَرَارٍ مَّكِينٍ ﴿٢٤﴾ ثُمَّ خَلَقْنَا
 النُّطْفَةَ عَلَقَةً فَخَلَقْنَا الْعَلَقَةَ مُضْغَةً فَخَلَقْنَا الْمُضْغَةَ عِظْمًا فَكَسَوْنَا الْعِظْمَ لَحْمًا ثُمَّ أُنشَأْنَاهُ
 خَلْقًا آخَرَ فِتَبَارَكَ اللَّهُ أَحْسَنُ الْخَالِقِينَ ﴿٢٥﴾

Artinya: Dan Sesungguhnya kami Telah menciptakan manusia dari suatu saripati (berasal) dari tanah. Kemudian kami jadikan saripati itu air mani (yang disimpan) dalam tempat yang kokoh (rahim). Kemudian air mani itu kami jadikan segumpal darah, lalu segumpal darah itu kami jadikan segumpal daging, dan segumpal daging itu kami jadikan tulang belulang, lalu tulang belulang itu kami bungkus dengan daging. Kemudian kami jadikan dia makhluk yang (berbentuk) lain. Maka Maha sucilah Allah, Pencipta yang paling baik. (Q.S. Al-mu'minun, 23:12-14).

Menurut Kiptiyah (2007:19) kata *nutfah* dalam ayat ke-13 berarti campuran antara setetes mani laki-laki dan perempuan, hal ini sesuai dengan firman Allah swt pada surat Al Insaan ayat 2

إِنَّا خَلَقْنَا الْإِنْسَانَ مِنْ نُطْفَةٍ أَمْشَاجٍ نَّبْتَلِيهِ فَجَعَلْنَاهُ سَمِيعًا بَصِيرًا ﴿٢﴾

Artinya: Sesungguhnya kami Telah menciptakan manusia dari setetes mani yang bercampur yang kami hendak mengujinya (dengan perintah dan larangan), Karena itu kami jadikan dia mendengar dan Melihat (Q.S. Al Insaan, 76:2)

Sedangkan kata *'alaqoh* memiliki 3 makna, yaitu: lintah, sesuatu yang tergantung, dan segumpal darah. Dengan mencermati makna *'alaqoh* (sesuatu yang tergantung) jika dikaitkan dengan embriologi manusia, dapat diamati pada penempelan embrio pada dinding rahim ibu. Arti segumpal darah dapat diamati pada perkembangan selanjutnya yang melibatkan pembentukan darah pada pembuluh tertutup sampai siklus metabolisme selesai di plasenta. Selama tahapan *'alaqoh*, embrio memiliki penampakan seperti gumpalan darah. Kata *mudghah* pada ayat ke-14 berarti janin. Pada tahapan ini janin telah mengalami pertumbuhan dan perkembangan yang sangat cepat dan berlangsung serangkaian

proses pembentukan organ untuk menjadi bentuk yang lebih sempurna. Maha benar Allah swt yang telah menurunkan Al Quran dengan ilmunya.

Proses pencampuran antara setetes mani laki-laki dan perempuan pada proses penciptaan manusia diatas menunjukkan adanya komunikasi dalam sel, Ada tiga tahap dalam sel berkomunikasi yaitu penerimaan sinyal, transduksi sinyal, dan merespon sinyal. Dalam merespon sinyal, suatu sel dapat mengatur aktivitas dalam sitoplasma atau transkripsi dalam nukleus. Gen dalam DNA sel berfungsi dengan cara ditranskripsi menjadi versi RNA yang disebut RNA mesenjer, yang meninggalkan nukleus dan ditranslasi menjadi protein spesifik oleh ribosom dalam sitoplasma. Protein khusus yang disebut faktor transkripsi mengotrol gen yang diaktifkan pada saat tertentu dan sel tertentu. Aktivitas faktor transkripsi sendiri mungkin diatur oleh jalur pensinyalan sel yang meluas hingga ke nukleus sel. Salah satu protein yang menjadi faktor transkripsi yang penting dalam meregulasi ekspresi gen adalah *nuclear factor kappa beta* atau biasa disebut NF- κ B. Ekspresi gen yang terkait dengan NF- κ B yaitu ekspresi gen yang berhubungan dengan fungsi-fungsi biologis seperti respon imun, pertumbuhan dan proliferasi sel, pertahanan sel terhadap stress yang meliputi sinar UV, iradiasi, oksidasi, kerukan DNA dan lain-lain. Pada saat sel istirahat unfosforilasi I κ B α akan mengikat NF- κ B dan mengasingkannya ke dalam sitoplasma. Ketika rangsangan atau sinyal ekstraseluler seperti TNF dan IL-1 , IKK akan merubah bentuk dari yang netral menjadi aktif atau IKK α , IKK α inilah yang mampu memfosforilasi I κ B α sehingga I κ B α terdegradasi, degradasi I κ B α menyebabkan

NF- κ B akan terlepas dari ikatannya dan kemudian masuk ke dalam nukleus untuk mentranskripsi berbagai gen.

Jalur pensinyalan sel mulai dari adanya sinyal sampai dengan merespon suatu sinyal pada sel akan bisa disederhanakan melalui matematika, sebab matematika merupakan alat untuk menyederhanakan masalah dan mempermudah pemahaman masalah. Matematika mempunyai aturan bahasa yang jelas dan konsep yang sistematis. Karena itu, banyak permasalahan di luar bidang matematika bisa diselesaikan atau disederhanakan dengan matematika. Allah SWT berfirman

إِنَّا كُلَّ شَيْءٍ خَلَقْنَاهُ بِقَدَرٍ ﴿٥٤﴾

Artinya: *Sesungguhnya kami menciptakan segala sesuatu menurut ukuran.* (Q.S. Al Qomar, 54:49)

Ayat di atas menjelaskan bahwa Allah menciptakan alam semesta dan seisinya berdasarkan ukuran-ukuran tertentu dan dengan rumus-rumus serta persamaan yang seimbang dan rapi. Sebab pada hakikatnya manusia hanya mencari persamaan atau rumus-rumus yang berlaku pada suatu fenomena. Dengan menggunakan pemodelan matematika, pemodel dapat mencari persamaan-persamaan yang berlaku pada alam semesta, sehingga dapat menemukan model matematika (Abdusysyahir, 2007:80).

Model matematika pada jalur sinyal NF- κ B ini berbentuk sistem persamaan diferensial non-linier biasa dengan 15 variabel, sesuai dengan penelitian yang dilakukan Lipniacki dkk dalam karya tulis yang berjudul *Mathematical Model of NF- κ B Regulatory Module*.

Untuk menyelesaikan sistem persamaan diferensial non-linier digunakan dua konsep yaitu: titik kesetimbangan dan kestabilan. Kesetimbangan terjadi jika tidak ada pergerakan pada persamaan tersebut. Artinya sistem persamaan (3,42)

$$\text{akan setimbang jika } \frac{dX_1}{dt} = 0, \frac{dX_2}{dt} = 0, \frac{dX_3}{dt} = 0, \frac{dX_4}{dt} = 0, \frac{dX_5}{dt} = 0, \frac{dX_6}{dt} = 0, \frac{dX_7}{dt} = 0,$$

$$\frac{dX_8}{dt} = 0, \frac{dX_9}{dt} = 0, \frac{dX_{10}}{dt} = 0, \frac{dX_{11}}{dt} = 0, \frac{dX_{12}}{dt} = 0, \frac{dX_{13}}{dt} = 0, \frac{dX_{14}}{dt} = 0, \frac{dX_{15}}{dt} = 0.$$

sehingga titik kesetimbangannya adalah

$$\begin{aligned} X_1 &= 0.009523809524, X_2 = -1.000000760, X_3 = 1.190476951, X_4 = -0.00002811040564, \\ X_5 &= 0.03951520733, X_6 = -0.000006258892274, X_7 = 0.00005622085401, \\ X_8 &= 25.88410098, X_9 = -0.001978571407, X_{10} = -0.007914285627, \\ X_{11} &= -0.005007113820, X_{12} = -0.01648809506, X_{13} = -0.000009892857034, \\ X_{14} &= -0.000006258892274, X_{15} = -258.8412065 \end{aligned}$$

Konsep yang kedua yaitu kestabilan, konsep kestabilan ini digunakan untuk menganalisis apakah titik kesetimbangan yang didapatkan dari sistem persamaan (3.42) stabil asimtotik atau tidak stabil. Dari analisis didapatkan sistem persamaan (3.42) tidak stabil. Hal ini diketahui dari nilai eigen (3.45) terdapat nilai yang riil yang positif sehingga disimpulkan sistem persamaan (3.42) tidak stabil.

Di dalam Al Qur'an Allah juga sudah mengatur konsep kesetimbangan yang terdapat dalam surat Al Mulk ayat 3 dan 4

الَّذِي خَلَقَ سَبْعَ سَمَاوَاتٍ طِبَاقًا مَّا تَرَىٰ فِي خَلْقِ الرَّحْمَنِ مِن تَفْوُوتٍ فَارْجِعِ الْبَصَرَ هَلْ

تَرَىٰ مِن فُطُورٍ ﴿٣﴾ ثُمَّ ارْجِعِ الْبَصَرَ كَرَّتَيْنِ يَنقَلِبْ إِلَيْكَ الْبَصَرُ خَاسِئًا وَهُوَ حَسِيرٌ ﴿٤﴾

Artinya: Yang Telah menciptakan tujuh langit berlapis-lapis. kamu sekali-kali tidak melihat pada ciptaan Tuhan yang Maha Pemurah sesuatu yang tidak seimbang. Maka Lihatlah berulang-ulang, Adakah kamu lihat sesuatu yang tidak seimbang?. Kemudian pandanglah sekali lagi niscaya penglihatanmu akan kembali kepadamu dengan tidak menemukan sesuatu cacat dan penglihatanmu itupun dalam keadaan payah.(Al Mulk,67:3,4)

Pada dasarnya alam semesta diciptakan Allah dengan keselarasan dan keserasian sehingga tercipta suatu keseimbangan dan tentunya segala sesuatu yang diciptakan Tuhan tidaklah sia-sia. Sebab Allah menciptakan sesuatu pasti ada tujuannya dan tidak ada satu makhluk ciptakan Allah yang diciptakan tanpa tujuan yang benar dan semuanya diberi potensi yang sesuai sehingga dapat melaksanakan fungsinya. Demikian juga sel sebagai organisme seluler yang bentuknya kecil juga mempunyai manfaat yang besar, misalnya faktor transkripsi NF-κB yang bekerja meregulasi berbagai ekspresi gen seperti kekebalan tubuh, pertumbuhan sel dsb. Pertumbuhan sel tidak akan terjadi tanpa adanya NF-κB sehingga manusia tidak mengalami pertumbuhan. Karena itulah Allah menciptakan manusia dengan kelebihan akal sehingga manusia dapat berfikir, merenung dan mampu mengungkap keajaiban dan rahasianya sehingga manusia dapat mengetahui eksistensi Tuhan-Nya melalui ciptaan-Nya. Dalam surat Ali Imron ayat 190 dan 191

إِنَّ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَاخْتِلَافِ اللَّيْلِ وَالنَّهَارِ لَآيَاتٍ لِّأُولِي الْأَلْبَابِ ﴿١٩٠﴾ الَّذِينَ يَذْكُرُونَ اللَّهَ قِيَمًا وَقُعُودًا وَعَلَىٰ جُنُوبِهِمْ وَيَتَفَكَّرُونَ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ رَبَّنَا مَا خَلَقْتَ هَذَا بَطْلًا سُبْحَانَكَ فَقِنَا عَذَابَ النَّارِ ﴿١٩١﴾

Artinya: *Sesungguhnya dalam penciptaan langit dan bumi, dan silih bergantinya malam dan siang terdapat tanda-tanda bagi orang-orang yang berakal. (yaitu) orang-orang yang mengingat Allah sambil berdiri atau duduk atau dalam keadan berbaring dan mereka memikirkan tentang penciptaan langit dan bumi (seraya berkata): "Ya Tuhan kami, tiadalah Engkau menciptakan Ini dengan sia-sia, Maha Suci Engkau, Maka peliharalah kami dari siksa neraka.*(Q.S. Ali Imron,3:190-191)

Menurut Mohan (2009) kata *albab* jamak dari *lubbu*, *lub* artinya intisari.

Intisari dari manusia adalah akal dan jiwanya. *Ulul albab* adalah kelompok yang

memiliki saripati kemanusiaan, artinya yang memiliki akal dan jiwa yang difungsikan. Sehingga Allah menjelaskan pengertian dari *ululbab* pada ayat 191 yaitu orang-orang yang mengingat Allah sambil berdiri atau duduk atau dalam keadaan berbaring dan mereka memikirkan tentang penciptaan langit dan bumi. Akibatnya ketika manusia mengingat Allah maka manusia ingat ciptaan Allah sehingga nantinya “Ya Tuhan kami, tiadalah Engkau menciptakan ini dengan sia-sia”.



BAB IV

PENUTUP

4.1 Kesimpulan

Dari pembahasan skripsi ini dapat disimpulkan bahwa model matematika pada jalur sinyal NF- κ B berbentuk sistem persamaan diferensial non-linier dan untuk menyelesaikan sistem persamaan diferensial yang tidak linier digunakan konsep titik kesetimbangan yang disebut juga dengan titik ekuilibrium atau titik kritis dan kestabilan titik kesetimbangan.

Titik kesetimbangan diperoleh jika tidak ada pergerakan pada persamaan

tersebut, artinya
$$\frac{dX_1}{dt} = \frac{dX_2}{dt} = \frac{dX_3}{dt} = \frac{dX_4}{dt} = \frac{dX_5}{dt} = \frac{dX_6}{dt} = \frac{dX_7}{dt} = \frac{dX_8}{dt} = \frac{dX_9}{dt} = \frac{dX_{10}}{dt} = \frac{dX_{11}}{dt} = \frac{dX_{12}}{dt} = \frac{dX_{13}}{dt} = \frac{dX_{14}}{dt} = \frac{dX_{15}}{dt} = 0$$
 sehingga sistem persamaan (3.42)

mempunyai titik kesetimbangan sebagai berikut:

$$\begin{aligned} X_1 &= 0.009523809524, X_2 = -1.000000760, X_3 = 1.190476951, X_4 = -0.00002811040564, \\ X_5 &= 0.03951520733, X_6 = -0.000006258892274, X_7 = 0.00005622085401, \\ X_8 &= 25.88410098, X_9 = -0.001978571407, X_{10} = -0.007914285627, \\ X_{11} &= -0.005007113820, X_{12} = -0.01648809506, X_{13} = -0.000009892857034, \\ X_{14} &= -0.000006258892274, X_{15} = -258.8412065 \end{aligned}$$

kemudian titik kesetimbangan diatas disubstitusikan pada matrik jacobii sehingga didapatkan nilai eigen sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -0.0001250000000, \lambda_2 = -0.0004000000000, \lambda_3 = -0.0004000000000, \\ \lambda_4 &= -24.94648589, \lambda_5 = 0.7028591107, \lambda_6 = -1.037574960, \lambda_7 = -0.1000003154 \\ \lambda_8 &= -0.04817431431, \lambda_9 = -0.02156673535, \lambda_{10} = 0.001146782761 + 0.002335631395 I, \\ \lambda_{11} &= 0.001146782761 - 0.002335631395 I, \\ \lambda_{12} &= -0.002751972925 + 0.0005811986846 I, \\ \lambda_{13} &= -0.002751972925 - 0.0005811986846 I, \lambda_{14} = 1.171292952 \times 10^{-16}, \\ \lambda_{15} &= -0.002625000000 \end{aligned}$$

Berdasarkan teorema 2.2 dapat disimpulkan bahwa titik kesetimbangan model matematika pada jalur sinyal NF-κB ini bersifat tidak stabil sebab dari 15 nilai eigen diatas ada nilai eigen yang bernilai riil dan positif.

4.2 Saran

Pada pembahasan selanjutnya, ada beberapa hal yang dapat dikembangkan dari skripsi ini diantaranya, menggunakan metode numerik untuk mencari solusi numerik dari sistem persamaan diferensial non-linier pada model matematika pada jalur sinyal NF-κB serta membandingkannya dengan hasil pembahasan pada skripsi ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdusysyakir.2007.*Ada Matematika dalam Al-Qur'an*.Malang:UIN-Malang Perss
- Al-Jazairi, Syaikh Abu Bakar Jabir.2009. *Tafsir Al-Quran Al-Aisar jilid 6*. Jakarta: Darus Sunnah Pers
- Anonimaus,2009. *NFKB mechanism of action*. png
http://www.google.co.id/imgres?imgurl=http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/5e/NFKB_mechanism_of_action.png&imgrefurl. Diakses tanggal 12 Mei 2009
- Anton, Howard, 1987. *Aljabar Linear Elementer Edisi Kelima*. Terjemahan Pantur S dan I Nyoman S. Jakarta: Erlangga
- Ault, J. C. dan Ayres,F. 1992. *Persamaan Diferensial dalam Satuan SI Metri*. Terjemahan Lily Ratna. Jakarta : Erlangga
- Campbell, N. A. dkk. 2002. *Biology, Fifth Edition, Jilid 1*. Terjemahan Rahayu Lestari. Jakarta : Erlangga
- Edwards, C.H. dan D.E. Penney. 2001. *Differential Equation and Linear Algebra*. New Jersey : Prentice Hall Inc
- Finizio, N. dan Ladas, G. 1988. *Persamaan Diferensial Biasa dengan Penerapan Modern Edisi Kedua*. Terjemahan Widiati Santoso. Jakarta : Erlangga
- Kiptiyah.2007. *Embriologi Dalam Al-Qur'an Kajian pada Proses Penciptaan Manusia*. Malang: UIN-Malang Press
- Lipniacki, Tomasz dkk.2003.*Mathematical Model Of NF-kB Regulatory Module*. www.elsevier.com/locate/jtbi. Diakses tanggal 12 Mei 2009
- Mohan, Hanafi.2009. *Tauhid yang Berkaitan dengan Af'alullah*.
<http://thenafi.wordpress.com/2009/02/04/tauhid-yang-berkaitan-dengan-af%E2%80%99alullah-perbuatan-perbuatan-allah/>.Diakses tanggal 29 Oktober 2009
- Purcell, Edwin J. dan Varberg, Dale, 1987. *Kalkulus dan Geometri Analitis Jilid 2, Edisi Kelima*. Jakarta: Erlangga.
- Robinson, R.C. 2004. *An Introduction to Dynamical Systems: Continuous and Discrete*. Prentice Hall Education. USA
- Shihab, M. Quraish. 2003. *Tafsir Al-Mishbah: Pesan, Kesan, dan Keserasian Al-Qur'an*. Jakarta: Lentera Hati.
- Stewart, James.2002. *Kalkulus Jilid 1 edisi keempat*. Jakarta: Erlangga
- Waluyo, S.B. 2006. *Persamaan Diferensial*. Yogyakarta: Graha Ilmu

Lampiran 1

Program Menentukan Titik Kesetimbangan (Fixed Point) dengan Bantuan

Maple

```

> restart;
> with(VectorCalculus);
> da:=0.000025-0.000125*a-1*0.0025*a;
      da := -0.002625 a + 0.000025

> db:=0.0025*a-0.000125*b-0.0015*b-1*0.1*b*l-0.2*b*q-1*b*h+0.1*g+0.1*p;
      db := 0.0025 a - 0.001625 b - 0.1 b l - 0.2 b q - b h + 0.1 g + 0.1 p

> dc:=0.0015*b+0.1*b*l-0.000125*c;
      dc := 0.0015 b + 0.1 b l - 0.000125 c

> dq:=0.5*q-0.0001*q-0.5*q*j-0.2*b*q+0.0005*e-0.001*q;
> de:=0.001*5*q-0.0005*5*e-0.5*e*k;
      dq := 0.4989 q - 0.5 q j - 0.2 b q + 0.0005 e
      de := 0.005 q - 0.0025 e - 0.5 e k

> df:=0.0+0.0000005*k-0.0004*f;
      df := 5 10-7 k - 0.0004 f

> dg:=0.2*b*q-0.1*g;
      dg := 0.2 b q - 0.1 g

> dh:=0.5*q*j-1*b*h-1*h+0.01*i;
      dh := 0.5 q j - b h - h + 0.01 i

> di:=0.5*e*k-0.01*5*i;
      di := 0.5 e k - 0.05 i

> dj:=1*h+0.1*p-0.5*q*j-0.0025*j;
      dj := h + 0.1 p - 0.5 q j - 0.0025 j

> dk:=0.0025*5*j-0.5*e*k;
      dk := 0.0125 j - 0.5 e k

> dl:=0.5*m-0.0003*l;
      dl := 0.5 m - 0.0003 l

> dm:=0.0+0.0000005*j-0.0004*m;
      dm := 5 10-7 j - 0.0004 m

> dn:=0.0000005*k+0.0-0.0004*n;
      dn := 5 10-7 k - 0.0004 n

> dp:=1*b*h-0.1*p;
      dp := b h - 0.1 p

```

```
>fixedpoint:=fsolve({da,db,dc,dq,de,df,dg,dh,di,dj,dk,dl,dm,dn,dp},{a,b,c,q,e,f,g,h,i,j,k,l,m,n,
p});
fixedpoint:= {h = 25.88410098, m = -0.000009892857034, g = 0.00005622085401, j = -0.007914285627,
n = -0.000006258892274, l = -0.01648809506, q = -0.00002811040564, i = -0.001978571407,
p = -258.8412065, k = -0.005007113820, a = 0.009523809524, b = -1.000000760, c = 1.190476951,
e = 0.03951520733, f = -0.000006258892274}
```

```
>fix1:=fixedpoint[1];fix2:=fixedpoint[2];fix3:=fixedpoint[3];fix4:=fixedpoint[4];fix5:=fixedpo
int[5];fix6:=fixedpoint[6];fix7:=fixedpoint[7];fix8:=fixedpoint[8];fix9:=fixedpoint[9];fix10:=fi
xedpoint[10];fix11:=fixedpoint[11];fix12:=fixedpoint[12];fix13:=fixedpoint[13];fix14:=fixedp
oint[14];fix15:=fixedpoint[15];
```

```
fix1 := h = 25.88410098
```

```
fix2 := m = -0.000009892857034
```

```
fix3 := g = 0.00005622085401
```

```
fix4 := j = -0.007914285627
```

```
fix5 := n = -0.000006258892274
```

```
fix6 := l = -0.01648809506
```

```
fix7 := q = -0.00002811040564
```

```
fix8 := i = -0.001978571407
```

```
fix9 := p = -258.8412065
```

```
fix10 := k = -0.005007113820
```

```
fix11 := a = 0.009523809524
```

```
fix12 := b = -1.000000760
```

```
fix13 := c = 1.190476951
```

```
fix14 := e = 0.03951520733
```

```
fix15 := f = -0.000006258892274
```

```
> with(plots):with(linalg):
```

```
> jac:=jacobian([da,db,dc,dq,de,df,dg,dh,di,dj,dk,dl,dm,dn,dp],[a,b,c,q,e,f,g,h,i,j,k,l,m,n,p]);
```

```
jac := [[-0.002625, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0],
```

```
[0.0025, -0.001625 - 0.1 l - 0.2 q - h, 0, -0.2 b, 0, 0, 0, 0.1, -b, 0, 0, 0, -0.1 b, 0, 0, 0.1],
```

```
[0, 0.0015 + 0.1 l, -0.000125, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0.1 b, 0, 0, 0],
```

```
[0, -0.2 q, 0, 0.4989 - 0.5 j - 0.2 b, 0.0005, 0, 0, 0, 0, -0.5 q, 0, 0, 0, 0, 0],
```

```
[0, 0, 0, 0.005, -0.0025 - 0.5 k, 0, 0, 0, 0, 0, 0, -0.5 e, 0, 0, 0, 0],
```

```
[0, 0, 0, 0, 0, -0.0004, 0, 0, 0, 0, 5 10-7, 0, 0, 0, 0], [0, 0.2 q, 0, 0.2 b, 0, 0, -0.1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0],
[0, -h, 0, 0.5 j, 0, 0, 0, -b - 1, 0.01, 0.5 q, 0, 0, 0, 0, 0], [0, 0, 0, 0, 0.5 k, 0, 0, 0, -0.05, 0, 0.5 e, 0, 0, 0, 0],
[0, 0, 0, -0.5 j, 0, 0, 0, 1, 0, -0.5 q - 0.0025, 0, 0, 0, 0, 0.1],
[0, 0, 0, 0, -0.5 k, 0, 0, 0, 0, 0.0125, -0.5 e, 0, 0, 0, 0], [0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, -0.0003, 0.5, 0, 0],
[0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 5 10-7, 0, 0, -0.0004, 0, 0], [0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 5 10-7, 0, 0, -0.0004, 0],
[0, h, 0, 0, 0, 0, 0, b, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, -0.1]]
```

```
>jac1:=subs([fix1,fix2,fix3,fix4,fix5,fix6,fix7,fix8,fix9,fix10,fix11,fix12,fix13,fix14,fix15],evalm(jac));
```

```
jac1 := [[-0.002625, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0],
[0.0025, -25.88407155, 0, 0.2000001520, 0, 0, 0.1, 1.000000760, 0, 0, 0, 0.1000000760, 0, 0, 0, 0.1],
[0, -0.000148809506, -0.000125, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, -0.1000000760, 0, 0, 0, 0, 0],
[0, 0.000005622081128, 0, 0.7028572948, 0.0005, 0, 0, 0, 0, 0.00001405520282, 0, 0, 0, 0, 0, 0],
[0, 0, 0, 0.005, 0.000003556910, 0, 0, 0, 0, -0.01975760366, 0, 0, 0, 0, 0, 0],
[0, 0, 0, 0, 0, -0.0004, 0, 0, 0, 0, 5 10-7, 0, 0, 0, 0, 0],
[0, -0.000005622081128, 0, -0.2000001520, 0, 0, -0.1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0],
[0, -25.88410098, 0, -0.003957142814, 0, 0, 0, 7.60 10-7, 0.01, -0.00001405520282, 0, 0, 0, 0, 0, 0],
[0, 0, 0, 0, -0.002503556910, 0, 0, 0, -0.05, 0, 0.01975760366, 0, 0, 0, 0, 0],
[0, 0, 0, 0.003957142814, 0, 0, 0, 1, 0, -0.002485944797, 0, 0, 0, 0, 0, 0.1],
[0, 0, 0, 0, 0.002503556910, 0, 0, 0, 0, 0.0125, -0.01975760366, 0, 0, 0, 0, 0],
[0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, -0.0003, 0.5, 0, 0], [0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 5 10-7, 0, 0, -0.0004, 0, 0],
[0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 5 10-7, 0, 0, -0.0004, 0],
[0, 25.88410098, 0, 0, 0, 0, 0, -1.000000760, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, -0.1]]
```

```
> Nilai_Eigen:=evalf(Eigenvals(jac1));
```

```
Nilai_Eigen := [-0.000125, -0.0004, -0.0004, -24.94648584, 0.702859113, -1.037574960, -0.1000003140,
-0.04817431449, -0.02156673533, 0.001146782748 + 0.002335631395 I,
0.001146782748 - 0.002335631395 I, -0.002751972943 + 0.0005811986709 I,
-0.002751972943 - 0.0005811986709 I, 4.631786002 10-11, -0.002625]
```


Sehingga

$$\begin{bmatrix} \lambda + 0.002625 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.0025 & \lambda + 25.89407155 & 0 & 0.200000152 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.100000076 & 0 & 0 & 0 & 0.1 \\ 0 & -1.48509506 \times 10^{-4} & \lambda + 1.25 \times 10^{-4} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.100000076 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 5.622081128 \times 10^{-6} & 0 & \lambda - 0.702857294 & 0.0005 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0.005 & \lambda - 3.55691 \times 10^{-6} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda + 0.0004 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -5.622081128 \times 10^{-6} & 0 & -0.200000152 & 0 & 0 & \lambda + 0.1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -22.88410098 & 0 & -0.003957142814 & 0 & 0 & 0 & \lambda - 0.99980076 & 0.01 & -1.405520282 \times 10^{-5} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -2.50355691 \times 10^{-3} & 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda + 0.05 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.1 \\ 0 & 0 & 0 & 0.003957142814 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 2.50355691 \times 10^{-3} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.0125 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda + 1.9757603 \times 10^{-2} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda + 0.3 \times 10^{-3} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda + 0.4 \times 10^{-3} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 25.88410098 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1.000000760 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda + 0.1 \end{bmatrix}$$

$$(\lambda + 0.002625)(\lambda + 25.89407155)(\lambda + 1.25 \times 10^{-4})(\lambda - 0.702857294)(\lambda - 3.55691 \times 10^{-6})(\lambda + 0.0004)(\lambda + 0.1)(\lambda - 0.99980076)(\lambda + 0.05)(\lambda - 0.002485944797)(\lambda + 0.3 \times 10^{-3})(\lambda + 0.4 \times 10^{-3})(\lambda + 0.4 \times 10^{-3})(\lambda + 0.1)$$

Lampiran 5

Program Membuat Grafik dengan Bantuan MATLAB

```

function fv=fnfkb(T,X);
fv=zeros(15,1);
fv(1) = 0.000025-0.000125*X(1)-0.0025*X(1);
fv(2) = 0.0025*X(1)-0.000125*X(2)-0.0015*X(2)-0.1*X(2)-0.2*X(2)*X(4)-
X(4)*X(8)+0.1*X(7)+0.1*X(15);
fv(3) = 0.0015*X(2)+0.1*X(2)-0.000125*X(3);
fv(4) = 0.5*X(4)-0.0001*X(4)-0.5*X(4)*X(10)-0.2*X(2)*X(4)+0.0005*X(5)-
0.001*X(4);
fv(5) = 0.001*5*X(4)-0.0005*5*X(5)-0.5*X(5)*X(11);
fv(6) = 0.01+0.0000005*X(11)-0.0004*X(6);
fv(7) = 0.2*X(2)*X(4)-0.1*X(7);
fv(8) = 0.5*X(4)*X(10)-1*X(2)*X(8)-1*X(8)+0.01*X(9);
fv(9) = 0.5*X(5)*X(11)-0.01*5*X(9);
fv(10) = 0.1*X(8)+0.1*X(15)-0.5*X(4)*X(10)-0.0025*X(10);
fv(11) = 0.0025*5*X(10)-0.5*X(5)*X(11);
fv(12) = 0.5*X(13)-0.0003*X(12);
fv(13) = 0.01+0.0000005*X(10)-0.0004*X(13);
fv(14) = 0.0000005*X(11)+0.0-0.0004*X(14);
fv(15) = 0.01*X(2)*X(8)-0.1*X(15);

clc;clear all;format long;
%solusi sistem persamaan diferensial nonlinier
simtime=input('masukkan waktu (t)=');%t=simtime;
acc=input('masukkan nilai akurasi =')
initX=[0.01 0.1 0.2 0.090 0.02 2000 3000 0.06 3500 0.05 0.4 1000 2000 0.002
100];
%memanggil ode 45 untuk menyelesaikan persamaan
[T X]=ode45('fnfkb',0,simtime,initX,acc);

figure (1);
plot(T,X(:,1),'k'); hold on;
title('grafik konsentrasi IKKn terhadap waktu t')
xlabel('waktu');
ylabel(' IKKn(t)');
grid on

figure (2);
plot(T,X(:,2),'k');hold on;
title('grafik konsentrasi IKKa terhadap waktu t')
xlabel('waktu ');

```

```
ylabel('IKKa(t));  
grid on
```

```
figure (3);  
plot(T,X(:,3),'k');hold on;  
title('Grafik IKKi terhadap t')  
xlabel('waktu ');ylabel('IKKi(t));  
grid on
```

```
figure (4);  
plot(T,X(:,4),'gr');hold on;  
title('Grafik IkBa terhadap t')  
xlabel('waktu ');  
ylabel('IkBa(t));  
grid on
```

```
figure (5);  
plot(T,X(:,5),'gr');hold on;  
title('Grafik IkBa nukler terhadap t')  
xlabel('waktu ');  
ylabel('IkBa n(t));  
grid on
```

```
figure (6);  
plot(T,X(:,6),'gr');hold on;  
title('Grafik transkripsi IkBa terhadap t')  
xlabel('waktu ');  
ylabel(' IkBa t(t));  
grid on
```

```
figure (7);  
plot(T,X(:,7),'gr');hold on;  
title('Grafik (IKKa|IkBa) terhadap t')  
xlabel('waktu ');  
ylabel('(IKKa|IkBa)(t));  
grid on
```

```
figure (8);  
plot(T,X(:,8),'b');hold on;  
title('Grafik (IkBa|NFkB) terhadap t')  
xlabel('waktu ');  
ylabel('(IkBa|NFkB)(t));  
grid on
```

```
figure (9);  
plot(T,X(:,9),'b');hold on;
```

```
title('Grafik (IkBa|NFkB)nukler terhadap t')
xlabel('waktu ');
ylabel('(IkBa|NFkB)n(t)');
grid on
```

```
figure (10);
plot(T,X(:,10),'b');hold on;
title('Grafik NFkB terhadap t')
xlabel('waktu ');
ylabel('NFkB(t)');
grid on
```

```
figure (11);
plot(T,X(:,11),'r');hold on;
title('Grafik NFkB nukler terhadap t')
xlabel('waktu ');
ylabel('NFkBn(t)');
grid on
```

```
figure (12);
plot(T,X(:,12),'r');hold on;
title('Grafik protein A20 terhadap t')
xlabel('waktu ');
ylabel('A20 (t)');
grid on
```

```
figure (13);
plot(T,X(:,13),'r');hold on;
title('Grafik transkripsi protein A20 terhadap t')
xlabel('waktu ');
ylabel('A20t(t)');
grid on
```

```
figure (14);
plot(T,X(:,14),'r');hold on;
title('Grafik control gen terhadap t')
xlabel('waktu ');
ylabel('Cgen(t)');
grid on
```

```
figure (15);
plot(T,X(:,15),'r');hold on;
title('Grafik penggabungan (IKKa|IkBa|NFkB) terhadap t')
xlabel('waktu ');
ylabel('(IKKa|IkBa|NFkB)(t)');
grid on
```



DEPARTEMEN AGAMA RI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
Jl. Gajayana No. 50 Dinoyo Malang (0341)551345
Fax. (0341)572533

BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Siti Khamidah
NIM : 05510020
Fakultas/ Jurusan : Sains Dan Teknologi/ Matematika
Judul skripsi : Model Matematika pada Jalur Sinyal *Nuclear factor Kappa Beta* (NF- κ B)
Pembimbing : Usman Pagalay, M.Si
Munirul Abidin, M.Ag

No	Tanggal	HAL	Tanda Tangan	
1	3 Pebruari 2009	Proposal	1.	
2	4 Maret 2009	Judul		2.
3	5 Mei 2009	Konsultasi BAB III	3.	
4	3 Juni 2009	Konsultasi BAB III		4.
5	4 Juli 2009	BAB II dan III	5.	
6	13 Juli 2009	BAB I, II dan III		6.
7	15 Juli 2009	Revisi BAB I, II dan III	7.	
8	14 Agustus 2009	Revisi BAB III		8.
9	29 September 2009	Revisi BAB III	9.	
10	3 Oktober 2009	Kajian Keagamaan		10.
11	23 Oktober 2009	Revisi Keagamaan	11.	
12	2 November 2009	Revisi Keagamaan		12.
13	6 November 2009	ACC Keagamaan	13.	
14	6 November 2009	ACC BAB I,II dan III		14.

Malang, 06 November 2009
Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika

Abdussakir, M.Pd
NIP. 19751006 200312 1 001