

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> . . . . .	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> . . . . .	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b> . . . . .	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> . . . . .	<b>iv</b>
<b>HALAMAN MOTTO</b> . . . . .	<b>v</b>
<b>PRAKATA</b> . . . . .	<b>vi</b>
<b>DAFTAR ISI</b> . . . . .	<b>viii</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> . . . . .	<b>xii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> . . . . .	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR LAMBANG</b> . . . . .	<b>xvi</b>
<b>INTISARI</b> . . . . .	<b>xvii</b>
<b>ABSTRACT</b> . . . . .	<b>xviii</b>
<b>I PENDAHULUAN</b> . . . . .	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang Masalah . . . . .	1
1.2. Rumusan Masalah . . . . .	3
1.3. Batasan Masalah . . . . .	3
1.4. Tujuan Penelitian . . . . .	3
1.5. Manfaat Penelitian . . . . .	4
1.6. Tinjauan Pustaka . . . . .	4
1.7. Metode Penelitian . . . . .	7
1.8. Sistematika Penulisan . . . . .	8
<b>II DASAR TEORI</b> . . . . .	<b>11</b>
2.1. Fungsi Terdiferensial . . . . .	11
2.2. Sistem Persamaan Diferensial Biasa . . . . .	14
2.3. Titik Ekuilibrium dan Sifat Kestabilannya . . . . .	15
2.4. Sistem Dinamik . . . . .	16
2.5. Potret Fase . . . . .	18
2.6. <i>Homoclinic Orbit</i> dan <i>Heteroclinic Orbit</i> . . . . .	20
2.7. Osilasi . . . . .	21
2.8. <i>Chaos</i> . . . . .	22
2.9. Pertumbuhan Populasi Satu Spesies . . . . .	24
2.9.1. Model Logistik . . . . .	25
2.9.2. Pendekatan Deret Taylor . . . . .	27

2.9.3. Metode Perturbasi . . . . .	28
2.9.4. Penyelesaian Eksplisit Model Logistik . . . . .	30
2.10. Metode Runge-Kutta Orde 4 . . . . .	33
<b>III REGULASI SISTEM PERBAIKAN SEL DAN SIKLUS SEL . . . . .</b>	<b>39</b>
3.1. Hukum Aksi Massa . . . . .	39
3.2. Kinetika Enzim . . . . .	41
3.2.1. Hukum Michaelis-Menten . . . . .	42
3.3. Persamaan Hill . . . . .	44
3.4. Siklus Sel . . . . .	47
3.5. <i>Checkpoint</i> Siklus Sel . . . . .	49
3.6. Hubungan Siklus Sel dan Kanker . . . . .	51
3.7. Protein yang Terlibat Dalam Regulasi Sistem Perbaikan Sel dan Siklus Sel . . . . .	52
3.7.1. <i>Double Strand Breaks</i> DSBs . . . . .	52
3.7.2. <i>Ataxia-Telangiectasia Mutated</i> (ATM) . . . . .	52
3.7.3. Protein p53 . . . . .	54
3.7.4. Protein p21 . . . . .	56
3.7.5. <i>Murine Double Minute 2</i> (MDM2) . . . . .	56
3.7.6. <i>Wildtype p53-Induced Phosphatase 1</i> (Wip1) . . . . .	58
3.7.7. Cyclin D dan Cyclin E . . . . .	58
3.7.8. Cyclin-dependent kinase 2,4/6 . . . . .	59
3.7.9. Protein Retinoblastoma (pRb) . . . . .	60
3.7.10. Protein p16 . . . . .	61
3.7.11. Faktor Transkripsi E2F . . . . .	62
3.7.12. <i>Bcl-2 Associated X</i> (Bax) . . . . .	63
3.7.13. Onkoprotein E6 dan E7 dari HPV . . . . .	63
3.8. Proses Regulasi Perbaikan Kerusakan DNA Berupa DSB . . . . .	65
3.8.1. Regulasi Protein p53/ATM/MDM2/Wip1 . . . . .	65
3.8.2. Regulasi Protein pRb/E2F/p16 . . . . .	68
3.8.3. Hubungan antara Regulasi Protein p53/ATM/MDM2/Wip1 dan Regulasi Protein pRb/E2F/p16 . . . . .	69
3.9. Model Matematika Regulasi Perbaikan Sel dan Siklus Sel Akibat Infeksi HPV pada Kanker Serviks . . . . .	70
<b>IV REDUKSI MODEL MATEMATIKA REGULASI PERBAIKAN SEL DAN SIKLUS SEL . . . . .</b>	<b>76</b>
4.1. Proses Reduksi Model Matematika Regulasi Perbaikan Sel dan Siklus Sel . . . . .	76

4.1.1.	Reduksi Variabel Konsentrasi Onkoprotein dari HPV . . . .	76
4.1.2.	Dipertahankannya Variabel Konsentrasi DSB dalam Model .	77
4.1.3.	Dipertahankannya Variabel Konsentrasi ATM dalam Model	77
4.1.4.	Diabaikannya Variabel Konsentrasi Protein p53 Non-aktif dalam Model . . . . .	78
4.1.5.	Penggabungan Variabel Konsentrasi p53 Fosforilasi dan p53 Asetilasi dalam Model . . . . .	78
4.1.6.	Dipertahankannya Variabel Konsentrasi Bax dalam Model .	78
4.1.7.	Penggabungan Variabel Konsentrasi MDM2 dan Wip1 . . .	79
4.1.8.	Penggabungan Variabel Konsentrasi CycE/CDK2 dan CycD/CDK4/6 . . . . .	79
4.1.9.	Reaksi Inaktivasi CycE/CDK2 oleh Protein p21 Sebanding dengan Interaksi Protein p53 dengan CycE/CDK2 . . . . .	80
4.1.10.	Tidak Diperhatikannya Proses Pembentukan Kompleks Antara pRb dan E2F . . . . .	80
4.1.11.	Reaksi Degradasi CycD/CDK4/6 oleh Protein p16 Sebanding dengan Interaksi pRb/E2F dengan CycD/CDK4/6 . . .	81
4.1.12.	Protein p53 Berpindah dari Sitoplasma ke Nukleus dengan Kecepatan Konstan . . . . .	81
4.2.	Interaksi Antara Protein Dalam Regulasi Perbaikan Sel dan Siklus Sel Akibat Infeksi HPV Pada Kanker Serviks . . . . .	81
4.3.	Variabel-variabel dalam Model . . . . .	83
4.4.	Parameter-parameter yang Digunakan dalam Model . . . . .	83
4.5.	Diagram Transfer Proses Perbaikan Sel dan Siklus Sel . . . . .	85
4.6.	Model Matematika Regulasi Perbaikan Sel dan Siklus Sel . . . . .	87
<b>V</b>	<b>SIMULASI NUMERIK MODEL MATEMATIKA DAN INTERPRETASI BIOLOGI . . . . .</b>	<b>90</b>
5.1.	Simulasi Reaksi Protein ketika Infeksi Virus HPV . . . . .	93
5.1.1.	Simulasi Perbaikan Sel Secara Global . . . . .	93
5.1.2.	Simulasi Regulasi Positif dan Negatif p53 . . . . .	94
5.1.3.	Simulasi Reaksi Protein pada Regulasi Siklus Sel . . . . .	96
5.2.	Simulasi Fenomena Mutasi pada Gen p53 sebagai Indikasi Awal Penyakit Kanker Serviks . . . . .	98
5.2.1.	Simulasi Interaksi DSB dengan p53 . . . . .	101
5.2.2.	Simulasi dan Perbandingan Ekspresi Protein-Protein dalam Regulasi Perbaikan Sel dan Siklus Sel setelah Terjadinya Mutasi pada Gen p53 . . . . .	102

5.3. Simulasi dan Perbandingan Proyeksi Potret Fase Ekspresi Protein yang Terlibat dalam Regulasi Perbaikan Sel dan Siklus Sel saat Infeksi HPV . . . . .	109
5.3.1. Proyeksi Potret Fase Ekspresi DSB, ATM, p53, MDM2 dan Wip1, CycE/CDK2 dan CycD/CDK4/6, pRb/E2F . . . . .	109
5.3.2. Pemberian Perlakuan Terhadap Nilai Parameter $k_7$ . . . . .	117
5.3.3. Pemberian Perlakuan Terhadap Nilai Parameter $k_8$ . . . . .	119
5.3.4. Pemberian Perlakuan Terhadap Nilai Parameter $k_3$ . . . . .	121
5.3.5. Pemberian Perlakuan Terhadap Nilai Parameter $k_{10}$ . . . . .	122
5.3.6. Pemberian Perlakuan Terhadap Nilai Parameter $d_5$ . . . . .	125
<b>VI PENUTUP . . . . .</b>	<b>128</b>
6.1. Kesimpulan . . . . .	128
6.2. Saran . . . . .	129
<b>GLOSARIUM . . . . .</b>	<b>130</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA . . . . .</b>	<b>132</b>
<b>A Definisi Variabel dan Parameter dalam Skripsi Purwandani (2015) . . . . .</b>	<b>137</b>
1.1. Pendefinisian Variabel . . . . .	137
1.2. Pendefinisian Parameter . . . . .	138
<b>B Program MATLAB . . . . .</b>	<b>141</b>
2.1. <i>Input</i> Sistem dan Nilai Parameter . . . . .	142
2.2. <i>Input</i> Nilai Awal dan <i>Plot</i> Grafik . . . . .	143