

Penguraian Mekanisme Kerja Jamu Berdasarkan Jejaring Bahan Aktif-Protein Target-*Gene Ontology*

Penulis

Vitri Aprilla Handayani^{1*}, Farit Mochamad Afendi², Wisnu Ananta Kusuma³

Afiliasi

¹ Pascasarjana Statistika Institut Pertanian Bogor (IPB), Indonesia

² Departemen Statistika, FMIPA, Institut Pertanian Bogor, Indonesia.

³ Departemen Ilmu Komputer, FMIPA, Institut Pertanian Bogor, Indonesia

Kata Kunci

- Diabetes Tipe II
- *Fuzzy Clustering*
- Graf *Tri-Partite*
- Jamu

Diterima 18 Agustus 2016
Direvisi 20 Septemebr 2016
Disetujui 30 Desember 2016

*Penulis korespondensi

Vitri Aprilla Handayani
 Pascasarjana Institut Pertanian
 Bogor, Departemen Statistika
 Terapan, FMIPA, Kampus IPB
 Darmaga Bogor 16680
 Email:
 vitriaprilla10@gmail.com

ABSTRAK

Jamu merupakan obat tradisional Indonesia. Pada dasarnya obat herbal yang dibuat dari bahan-bahan alami yang diambil dari beberapa bagian dari tanaman obat yang mengandung beberapa zat dan senyawa yang penting dan bermanfaat bagi tubuh. Sejauh ini, khasiat untuk beberapa jenis jamu secara empiris telah terbukti. Dalam peneitian ini, kami bermaksud untuk menguraikan mekanisme kerja jamu menggunakan pendekatan komputasi. Penelitian ini berfokus pada ramuan jamu type 2 diabetes yang terdiri dari empat tanaman, yaitu: jahe, bratawali, sembung, dan pare. Kerangka analisis awal dengan membentuk 3 komponen jejaring yang terdiri dari: (1) bahan aktif tanaman (diperoleh dari Knapsack: 58 senyawa aktif), (2) protein target (diperoleh dari database pubchem: 416 protein target), dan (3) *gene ontoogy* (diperoleh dari database DAVID: 3104 GO). Selanjutnya, kami menerapkan analisis kluster-kluster dengan menggunakan konsep graf *tri-partite*. Graf *tri-partite* digunakan untuk mengelompokkan komponen-komponen penyusun jejaring dari empat tanaman yang disebut kandiatas, sehingga diperoleh system bagian-bagian penyusun ramuan jamu. Hal ini dilakukan untuk mengungkapkan mekanisme kerja jamu. Menggunakan metode *fuzzy clustering* pada data jejaring, kami memperoleh 15 senyawa aktif yang diduga potensial sebagai antidiabetes berada dalam kelompok berbeda. Pada 15 senyawa aktif memiliki nilai peluang cukup tinggi terbagi dalam kelompok yang berbeda, setiap kelompok terdiri dari pasangan bahan aktif yang memiliki efek sinergis tinggi. Berdasarkan koneksi antara kluster-kluster protein dan GO-BP, penelitian ini memperoleh informasi protein-protein yang menyebabkan T2D dan mekanisme proses biologis yang terkait. T2D bukan hanya disebabkan oleh protein kelainan sekresi insulin (insulin-merendahkan enzim isoform 1) saja, tetapi juga disebabkan oleh protein lain yang terlibat dalam penghambatan insulin di pankreas.

PENDAHULUAN

Penyakit merupakan suatu keadaan tidak normal dari tubuh yang dapat menyebabkan kerusakan terhadap orang yang dipengaruhinya. Ada beberapa alternatif pengobatan yang dapat dilakukan seperti, pengobatan secara kimiawi dan pengobatan yang berbasis tanaman. Obat kimiawi biasanya hanya melibatkan satu senyawa kimia



tunggal dengan satu target (*one drug-one target*), berbeda dari tanaman obat melibatkan banyak komponen senyawa kimia yang bekerja pada satu atau beberapa target (*multicomponent-network target*) (Zhang *et al.* 2013). Banyak jenis penyakit yang sering terjadi pada manusia. Penyakit metabolik degeneratif merupakan penyakit yang disebabkan oleh gangguan metabolisme tubuh akibat konsumsi berbagai jenis makanan instan yang tidak terkendali dengan proses degenerasi (Ndraha 2014).

Ada Beberapa jenis penyakit metabolik degeneratif antara lain diabetes militus type 2, stroke, hepatitis, *cardiovascular*, dan *dyslipidemia* (Umar 2007). Pada tahun 2012 diperkirakan penderita penyakit diabetes lebih dari 371 dan 90% dari jumlah tersebut merupakan penderita diabetes type 2 (T2D). T2D merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan tingkat glukosa darah tinggi, hal itu disebabkan insulin didalam tubuh lemah sehingga tidak dapat mengendalikan peredaran glukosa dengan baik, akibatnya tingkat glukosa dalam tubuh mengalami peningkatan. Hal itu dapat terjadi akibat pola hidup yang kurang teratur, usia, kehamilan dan berat badan yang berlebih (*obesity*) (Li *et al.* 2014).

Nurishmaya (2014) melakukan penelitian ramuan jamu untuk penyakit diabetes type 2 yang sedang dikembangkan pada Pusat Studi Biofarmaka di Bogor. Penelitiannya dicobakan pada ikan zebra sebagai hewan model yang diberikan perlakuan khusus. Ada empat tanaman yaitu pare (*Momordica charantia*), sembung (*Blumea balsamifera*), bratawali (*Tinospora crispa*), dan jahe (*Zingiber officinale*) diprediksi dapat mengobati T2D. Oleh sebab itu, akan dilakukan penelitian untuk meramu suatu jamu yang dapat mengobati T2D pada manusia. Pembuatan jamu yang melibatkan senyawa aktif tanaman, dapat dilakukan dengan pendekatan statistika yang dapat dimanfaatkan untuk mendapatkan senyawa aktif yang berperan mengobati suatu penyakit tertentu berdasarkan protein targetnya. Syahrir (2015) menggunakan metode NIMS (*Network target-based Identification of Multicomponent Sinergy*) untuk melihat efek sinergis antar kombinasi bahan aktif (skor sinergi), sehingga diperoleh pasangan bahan aktif antar tanaman sejenis maupun tanaman tidak sejenis. Hal itu ditunjukkan dari skor sinergi yang memiliki relatif tinggi. Metode NIMS merupakan salah satu usaha untuk mengetahui mekanisme kerja suatu ramuan jamu. Pasangan

beberapa bahan aktif yang memiliki skor sinergi relatif tinggi dan signifikan adalah pasangan beberapa bahan aktif tanaman jahe dan pare, tanaman bratawali dan jahe, tanaman bratawali dan sembung, serta tanaman sembung dan jahe. Qomariasih (2015) melakukan suatu analisis data jejaring farmakologi (metode drugCIPHER) dilakukan untuk mencari protein-protein target yang memiliki korelasi terbesar dengan tiap senyawa. Metode drugCIPHER mampu mengubah kedekatan antara protein dan struktur kimia senyawa menjadi nilai numerik yang dapat dianalisis secara statistika dan komputasi. Terdapat 2 dari 3 senyawa bratawali dan 11 dari 44 senyawa jahe yang berpotensi sebagai obat antidiabetes. Sebaliknya tidak demikian untuk sembung dan pare, tetapi sembung dan pare berpotensi sebagai tanaman antidiabetes. James (2008), pankreas memiliki fungsi sebagai organ endokrin dan eksokrin. Fungsinya sebagai organ endokrin didukung oleh pulau-pulau Langerhans (*Islets of Langerhans*) yang terdiri tiga jenis sel diantaranya, sel alfa (α) menghasilkan glukagon, sel beta (β) menghasilkan insulin dan merupakan jenis sel pankreas paling banyak, sel delta (D) menghasilkan somatostatin. Kontrol utama pada sekresi insulin adalah sistem umpan balik negatif langsung antara sel β di pankreas yang menghasilkan insulin dengan konsentrasi glukosa dalam darah. Peningkatan kadar glukosa darah, seperti yang terjadi setelah proses pencernaan makanan secara langsung akan merangsang sintesa dan sekresi insulin oleh sel β pankreas. Dengan adanya kadar insulin yang meningkat, maka akan menurunkan kadar glukosa darah ke tingkat yang normal karena terjadi peningkatan pemakaian dan penyimpanan glukosa.

Berdasarkan hasil penelitian diatas untuk mendapatkan suatu ramuan antidiabetes, akan ditelusuri proses biologi protein-protein yang ditargetkan oleh senyawa-senyawa yang terdapat dalam empat tanaman tersebut dan proses-proses yang terkait didalamnya. *Gene ontology* (GO) proses biologi merupakan suatu proses biologi protein-protein yang melibatkan beberapa gene didalamnya. Pengungkapan proses biologi ramuan jamu dilakukan dengan pendekatan komputasi berdasarkan bahan aktif, protein target, dan proses biologi. Dari empat tanaman yang diprediksi dapat mengobati T2D ditemukan sebanyak 416 protein unik yang berasal dari 58 bahan aktif yang memiliki target protein. Untuk mengetahui mekanisme kerja proses biologi tersebut



dapat diterapkan metode statistika dengan pendekatan jejaring menggunakan graf *tri-partite* dan pengklasteran *fuzzy*. Penelitian ini bertujuan untuk menguraikan mekanisme kerja ramuan jamu, dan proses biologi protein yang ada didalam senyawa tanaman ramuan antidiabetes.

METODE

Data

Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data bahan aktif, protein target, dan GO dari tanaman obat yang sedang dikembangkan dalam Pusat Studi Biofarmaka, diprediksi mampu mengobati penyakit diabetes tipe 2 diantaranya: tanaman bratawali (*Tinospora crispa*), jahe (*Zingiber officinale*), pare (*Momordica charantia*), dan sembung (*Blumea balsamifera*). Ilustrasi struktur data ditunjukan pada Gambar 1 dan Tabel 1.

Metode Analisis

Mengidentifikasi GO-BP yang dimiliki oleh 416 protein unik menggunakan alat analisis dari sumber data DAVID, Identifikasi dilakukan pada Database David (<https://david.ncifcrf.gov/>), dengan menginput ID

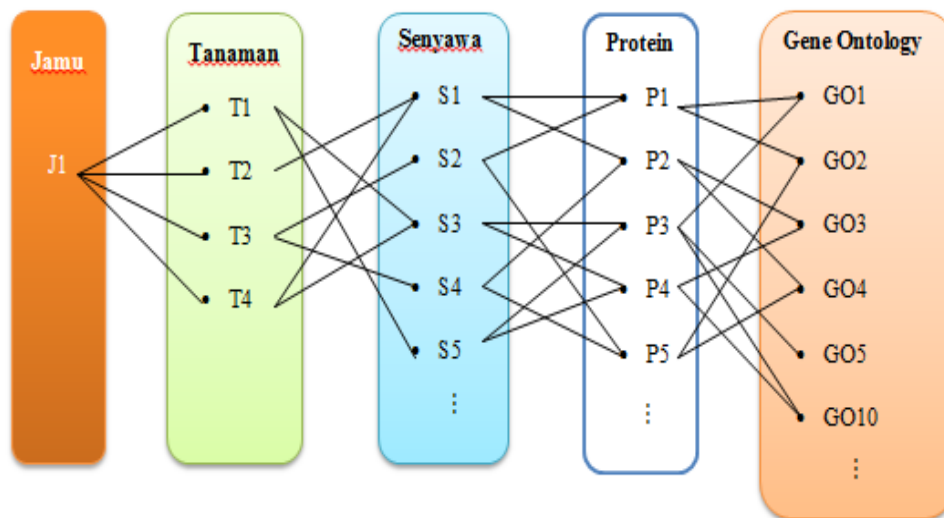
(*Entrez gene ID*) yang dimiliki oleh 416 protein unik pada kolom yang disediakan di dalam DAVID Database (Huang *et al.* 2009).

Analisis mekanisme kerja jamu menggunakan *fuzzy clustering graf tri-partite*. Graf yang digunakan pada penelitian ini terdiri dari 3 komponen yaitu senyawa, protein dan GO (Gambar 1). Menurut Hartsperger *et al.* (2010) graf *tri-partite* yang dibentuk antara senyawa dan protein, protein dan GO proses biologi berupa data biner (0 dan 1). Pada analisis selanjutnya graf *tri-partite* yang dibentuk disebut sebagai matriks A. Suatu graf bernilai 1 jika memiliki koneksi antara senyawa dengan protein, maupun protein dengan GO proses biologi. Bernilai 0 jika tidak memiliki koneksi antara senyawa dengan protein, maupun protein dengan GO proses biologi. Selain itu, akan bernilai 0 ketika koneksi antara senyawa dan senyawa, protein dan protein, GO proses biologi dan GO proses biologi, serta senyawa dan GO proses biologi graf $G = (V, E)$, dimana $V = \{S1, S2, \dots, S58, P1, P2, \dots, P413, GO-BP1, GO-BP2, \dots, GO-BP3104\}$, dan E merupakan koneksi antar $S1, S2, \dots, S58, P1, P2, \dots, P413, GO-BP 1, GO-BP 2, \dots, GO-BP_n$

Langkah pertama yang dilakukan dalam

Tabel 1. Jumlah bahan aktif dan protein

Tanaman	Senyawa	Sumber	Protein	Sumber
Jahe	47	KNApSACK	2394	Pubchem
Pare	4	KNApSACK	47	Pubchem
Sembung	4	KNApSACK	548	Pubchem
Brotowali	3	KNApSACK	70	Pubchem
Total	58		3059	



Gambar 1. Ilustrasi struktur data penelitian



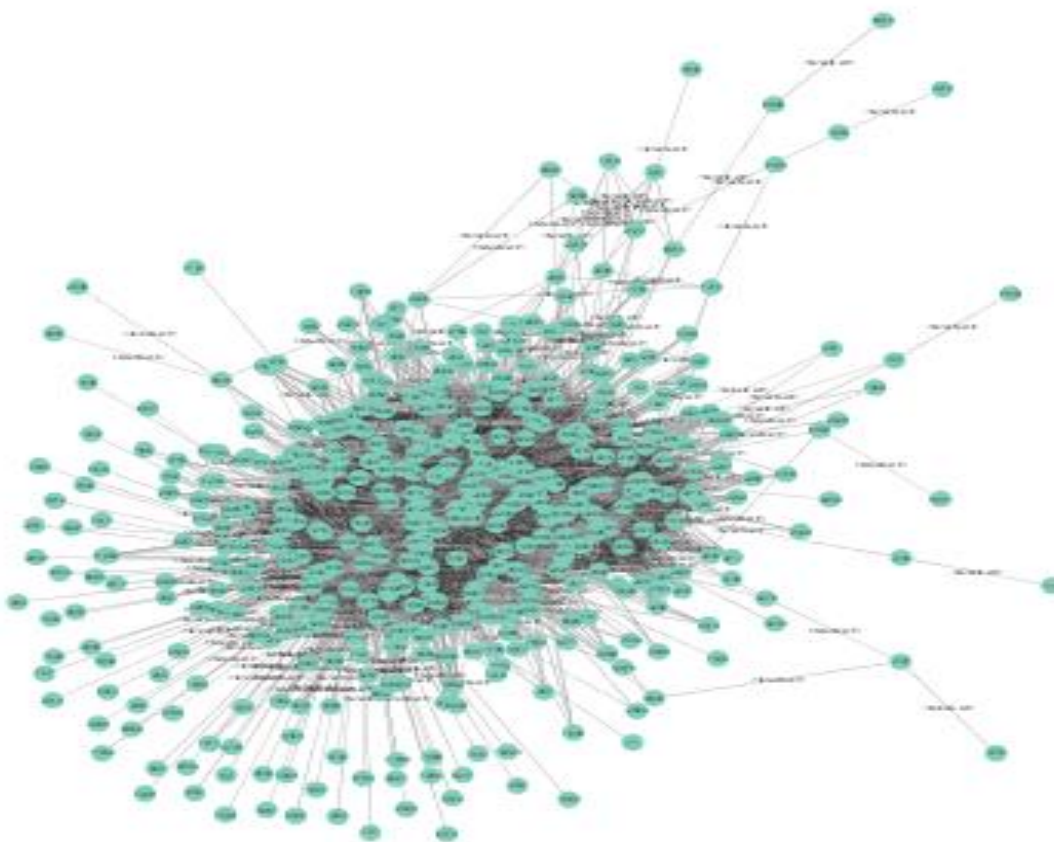
melakukan analisis menggunakan kluster-pengklasteran *fuzzy* adalah membentuk matriks **A** yang terdiri dari 3 komponen yaitu: bahan aktif, protein target, dan GO-BP. Kedua, menginisialisasi matriks **B** dan **C** secara acak yang berupa matriks *non-negatif* untuk melakukan iterasi selanjutnya $A^{(ij)} = C^{(i)}B^{(ij)}(C^{(j)})^T$. Ketiga, melakukan iterasi untuk memperoleh matriks **B**, dimana matriks **B** merupakan matriks yang elemen-elemennya terdiri dari hasil pengklasteran pada matriks kedekatan **A**. Selanjutnya, melakukan iterasi untuk memperoleh matriks **C**, matriks **C** merupakan matriks yang elemen-elemennya berupa peluang tiap node pada kluster tertentu. Pengiterasian matriks **B** dan **C** dilakukan sampai diperoleh hasil yang konvergen. Terakhir, mendekomposisikan matriks **B** dan **C** dengan menggunakan graf dengan pengklasteran *fuzzy*, sehingga diperoleh graf $H = (V, E)$ baru yang lebih sederhana, dan menguraikan proses biologi protein target yang terjadi melalui pengklasteran yang terbentuk.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Jejaring Farmakologi

Jamu diabetes tipe 2 yang diprediksi terdiri dari empat tanaman yaitu, brotawali, jahe, pare, dan sembung memiliki senyawa sebanyak 58 senyawa dan protein target sebanyak 416 protein unik. Sedangkan, banyaknya koneksi antara senyawa dan protein ada sebanyak 3059 (Gambar 2).

Jejaring yang terbentuk pada Gambar 2 merupakan jejaring 58 bahan aktif yang dibentuk dari 4 tanaman bratawali sebanyak 3 bahan aktif (B013, B015, B018), pare sebanyak 4 bahan aktif (P044, P183, P185, P195), sembung sebanyak 4 bahan aktif (S001, S002, S030, S031), dan 47 sisanya merupakan bahan aktif dari tanaman jahe. Tanaman bratawali memiliki koneksi ke protein target sebanyak 70 koneksi. Tanaman pare memiliki koneksi ke protein target sebanyak 47 koneksi. Tanaman sembung memiliki koneksi ke protein target sebanyak 544 koneksi. Tanaman jahe memiliki koneksi ke protein target sebanyak 2383 koneksi. Sebanyak 43 protein yang terlibat pada



Gambar 2. Koneksi antara senyawa dan protein

metabolisme sintesis insulin, atau terkait dengan pancreas yang terkait dengan diabetes tipe 2.

Masing-masing protein yang ditargetkan oleh senyawa tersebut memiliki mekanisme kerja yang terkait dengan proses biologi atau yang disebut *Gene Ontology* (GO) proses biologi. Dari 416 protein target yang dimiliki oleh 58 senyawa ditelusuri GO-BP signifikan yang terkait dengan proses biologi pada David database berdasarkan *Entrez Gene-ID* sebagai ID dari setiap protein. GO yang terseleksi pada DAVID Database merupakan GO BP paling relevan terkait dengan daftar gen tertentu. Kriteria GO yang signifikan pada David Database ($p\text{-value} \leq 0.01$ dan EASE Score = 0.06), diperoleh sebanyak 3104 GO dari David Database, koneksi antara protein dan GO-BP sebanyak 17626 (Gambar 3).

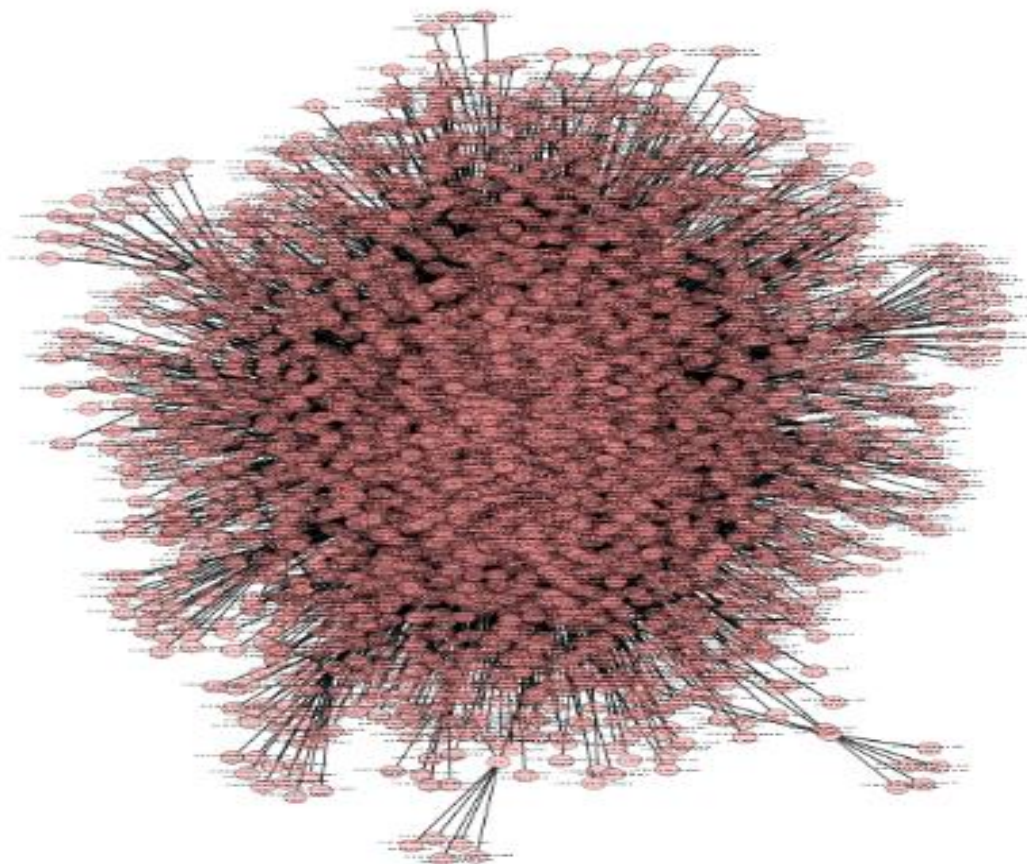
Fuzzy clustering

Pada penelitian ini metode yang digunakan untuk mengetahui seberapa besar peluang suatu objek masuk dalam klaster tertentu adalah metode *fuzzy clustering*. Algoritma mendasar pada metode pengklasteran ini adalah penentuan jumlah klaster dan menghitung derajat keanggotaan (*membership degree*) yang dimiliki pada setiap objek. Pada penelitian ini

derajat keanggotaan yang digunakan adalah graf *tri-partite* yang dibentuk diatas. Prinsip dasar pengklasteran *fuzzy* adalah pengklasteran yang berbasis peluang, atau dengan kata lain besarnya peluang setiap objek untuk berada pada klaster tertentu antara 0 sampai 1 (Hartsperger *et al.* 2010).

Penentuan jumlah klaster yang optimum

Penentuan jumlah klaster dilakukan dengan cara mencari jumlah klaster yang optimum dengan melihat nilai *Cost* yang minimum pada setiap ulangan. *Cost* merupakan selisih minimum antara matriks A dengan perkalian matriks B dan C, atau dapat dituliskan sebagai $A^{(ij)} = C^{(i)} B^{(ij)} (C^{(j)})^T$. Penentuan jumlah klaster yang optimum dilakukan dengan cara melakukan penentuan jumlah klaster dengan kombinasi 10 pengulangan pada setiap jumlah klaster (2,3,4,5) sebanyak 640 ulangan. Jumlah klaster yang optimum dimiliki oleh jumlah klaster dengan nilai *cost* yang minimum. Selanjutnya, dilakukan analisis deskriptif nilai *cost* tersebut pada masing-masing kombinasi jumlah klaster senyawa, klaster protein dan klaster GO. Pravitasari (2008), hasil analisis deskriptif nilai *cost* yang diperoleh bahwa pengujian masing-masing klaster

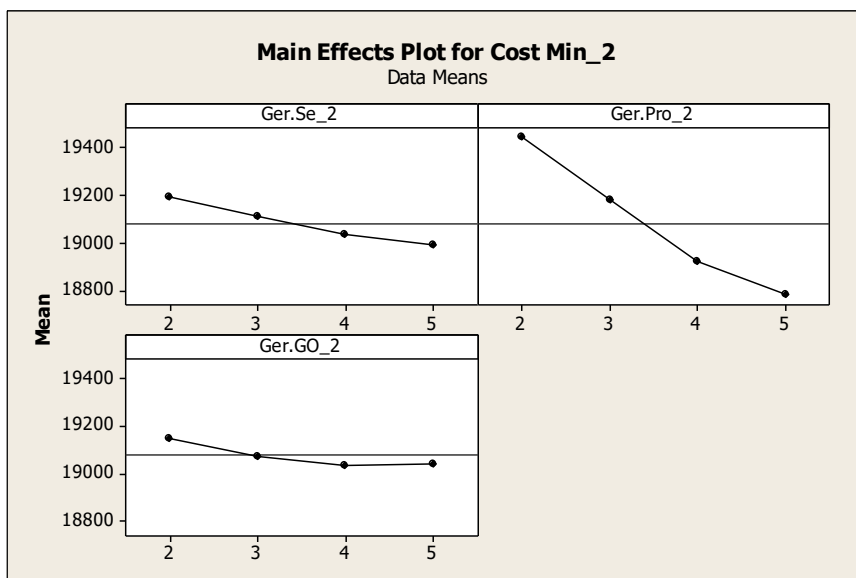


Gambar 3. Koneksi antara protein dan go proses biologi

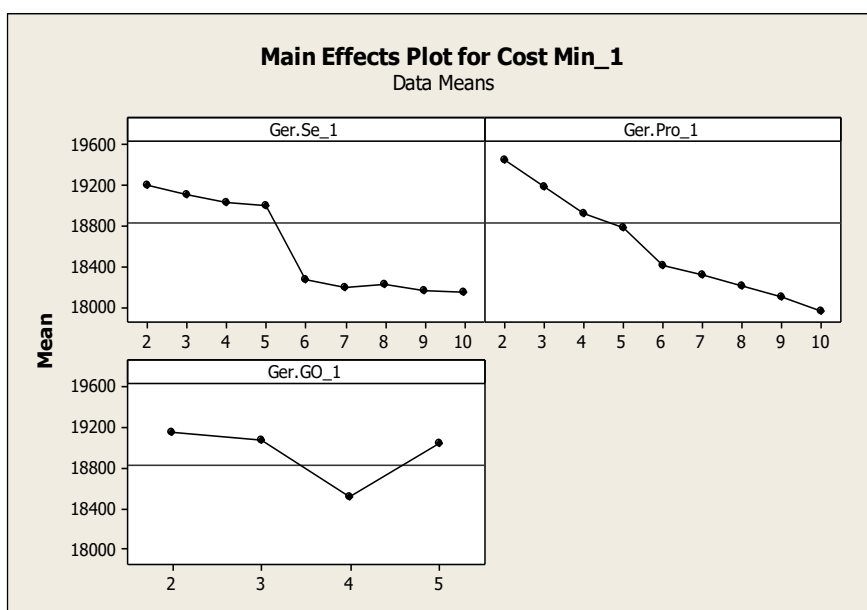
signifikan pada $\alpha = 5\%$. Selanjutnya, penentuan jumlah kluster yang optimum pada masing-masing kluster senyawa, kluster protein, dan kluster GO dapat dilakukan dengan melihat pola penurunan nilai *cost* dibawah ini (Gambar 4).

Pada Gambar 4 terlihat bahwa jumlah kluster senyawa dan kluster protein sudah cukup konstan pada jumlah kluster 5. Namun, untuk memastikan jumlah kluster senyawa dan kluster protein yang konsisten akan dilakukan pengklasteran pada jumlah yang lebih

jumlah kluster GO sudah konsisten pada jumlah kluster 3-5. Sehingga akan diambil jumlah kluster untuk GO adalah sebanyak 4 kluster. Untuk memperoleh jumlah kluster yang optimum pada kluster senyawa dan kluster protein, maka dilakukan pengklasteran pada jumlah kluster yang lebih besar yaitu 6-10 kluster. Gambar 4b terlihat bahwa kluster senyawa sudah cukup optimum pada jumlah kluster 6-10, sehingga untuk kluster senyawa diambil sebanyak 6 kluster. Namun, untuk jumlah kluster protein 6-10 masih mengalami



Gambar 4a. Pola penurunan nilai *cost* senyawa-protein-GO, kombinasi kluster 2-5



Gambar 4b. Pola penurunan nilai *cost* senyawa-protein-GO, kombinasi kluster 6-10

besar. Sedangkan, pola penurunan yang dimiliki oleh penurunan yang signifikan. Menurut Johnson dan

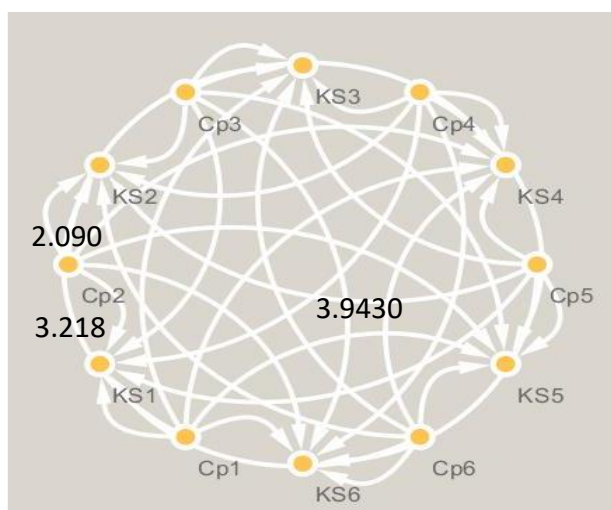


Wichern (2002) semakin besar jumlah kluster, maka akan semakin kecil nilai akurasi yang dimiliki oleh suatu kluster. Sehingga, untuk mengefisienkan jumlah kluster yang digunakan dalam pengklasteran tanaman obat dengan melihat pola penurunan nilai *cost* yang dimiliki pada masing-masing jumlah kluster senyawa, protein, dan GO adalah [6,6,4].

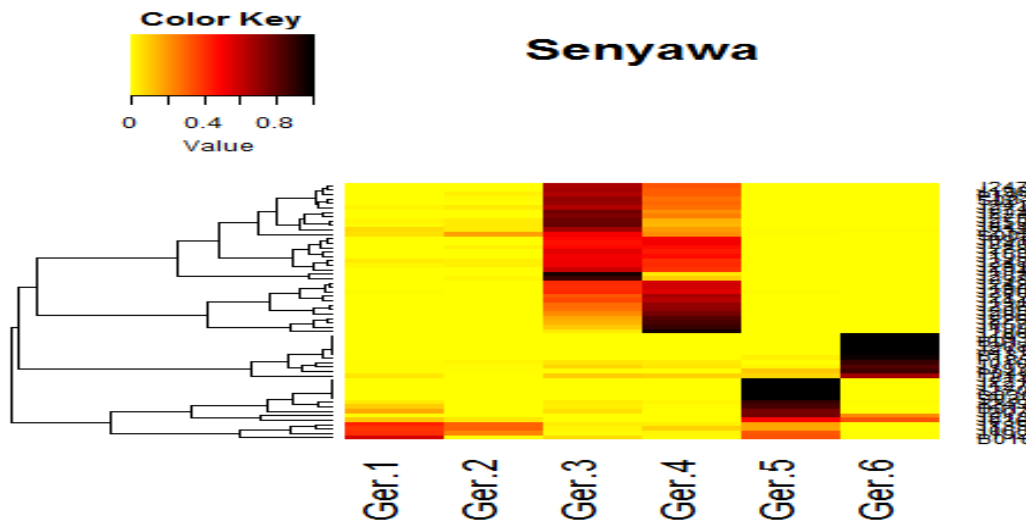
Fuzzy Clustering senyawa

Pengklasteran pada 58 senyawa yang dimiliki oleh 4 tanaman obat yang diprediksi dapat mengobati diabetes tipe 2 akan diklusterkan sebanyak 6 kluster. Secara visualisasi bobot koneksi antar kluster yang diperoleh pada jejaring senyawa-protein dapat dilihat pada Gambar 5a. Qomariasih (2015), menggunakan

metode pengklasteran simultan, plot PCA dan *network similarity* terdapat 15 senyawa aktif yang diprediksi sebagai komposisi utama ramuan jamu antidiabetes. Pada penelitian ini 15 senyawa aktif tersebut sebagian besar berada pada kluster 5. Namun, terdapat beberapa senyawa dengan peluang yang relatif tinggi berada pada kluster yang berbeda, yaitu: (B015) *N-trans-feruloyltyramine*, (J207) *borneol*, dan (J218) *(E,E)-alpha-farnesene*. Hal ini diduga bahwa ketiga senyawa tersebut merupakan senyawa pendukung dalam komposisi ramuan jamu T2D. Penelitian serupa juga dilakukan (Syahrir 2015) dengan menggunakan metode NIMS yang digunakan sebagai inisiasi awal untuk menduga efek sinergi antar pasangan senyawa aktif berdasarkan fenotipe penyakit, diperoleh beberapa



Gambar 5a. Dendrogram *fuzzy clustering* senyawa, jejaring bobot koneksi senyawa-protein



Gambar 5b. Dendrogram *fuzzy clustering* senyawa, peluang senyawa-senyawa-protein



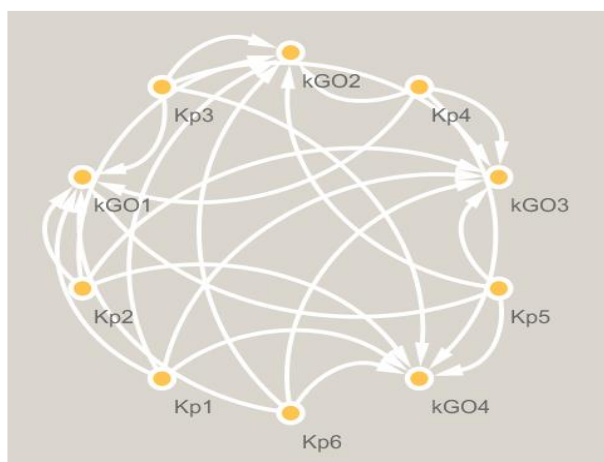
pasangan senyawa aktif dengan skor sinergi yang relatif tinggi antar tanaman yang berbeda. Namun, dengan menggunakan metode *fuzzy clustering* graf *tri-partite*, hanya sebagian pasangan bahan aktif yang memiliki skor sinergi relatif tinggi berpeluang besar berada pada satu kluster yang sama. Artinya, 15 senyawa aktif yang diprediksi sebagai komposisi utama ramuan jamu antidiabetes memiliki aktivitas yang berbeda, tetapi memiliki sasaran mengobati penyakit yang sama berdasarkan fenotipe penyakitnya.

Fuzzy Clustering Protein

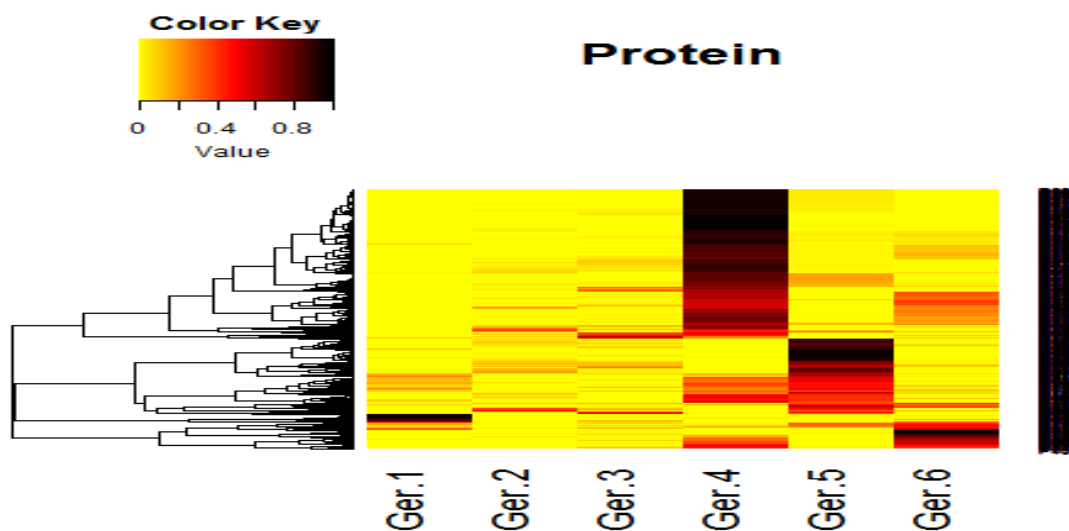
Pengklasteran pada 416 protein unik yang ditargetkan oleh 58 senyawa sebanyak 6 kluster. Secara visualisasi pengklasteran yang diperoleh pada jejaring protein-GO dapat dilihat pada Gambar 6. Berdasarkan

Gambar 6a terlihat bahwa KP2 (kluster Protein ke-2) memiliki bobot yang cukup besar yaitu 0.7716 yang terkoneksi ke KGO4 (kluster GO ke-4), dan KP2 (kluster Protein ke-2) terkoneksi ke KGO2 (kluster GO ke-2) sebesar 0.4070, selain itu KP3 (kluster Protein ke-3) juga terkoneksi ke KGO2 (kluster GO ke-2) dengan bobot sebesar 0.2499.

Pada hasil pengklasteran secara statistika (6b), protein yang diperoleh ada beberapa protein diantaranya yang terlibat dalam metabolisme sel α , sel β dan sel D dalam produksi insulin dipankreas yaitu *Alpha-2C adrenergic receptor* berpeluang sebesar 0.99 berada pada kluster 1, *Beta-1 adrenergic receptor* berpeluang sebesar 0.96 berada pada kluster 1, dan *peroxisome proliferator-activated receptor delta* yang berpeluang sebesar 0.95 berada pada gerobol 1.



Gambar 6a. Histogram *fuzzy clustering* senyawa, jejaring bobot koneksi protein-GO proses biologi



Gambar 6b. Histogram *fuzzy clustering* senyawa, dendogram peluang protein

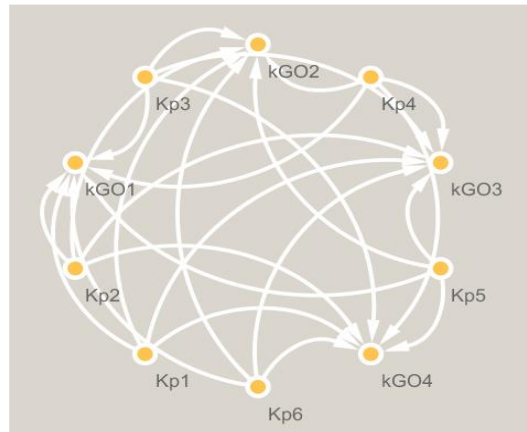
Sedangkan, untuk *insulin-degrading enzyme isoform 1* merupakan protein yang sangat berperan dalam produksi insulin berpeluang sebesar 1.00 berada pada kluster 4 dengan protein-protein pendukung seperti *phosphocholine phosphatase isoform1*, *alpha-galactosidase* dan protein lainnya yang berperan dalam produksi insulin.

Fuzzy Clustering GO

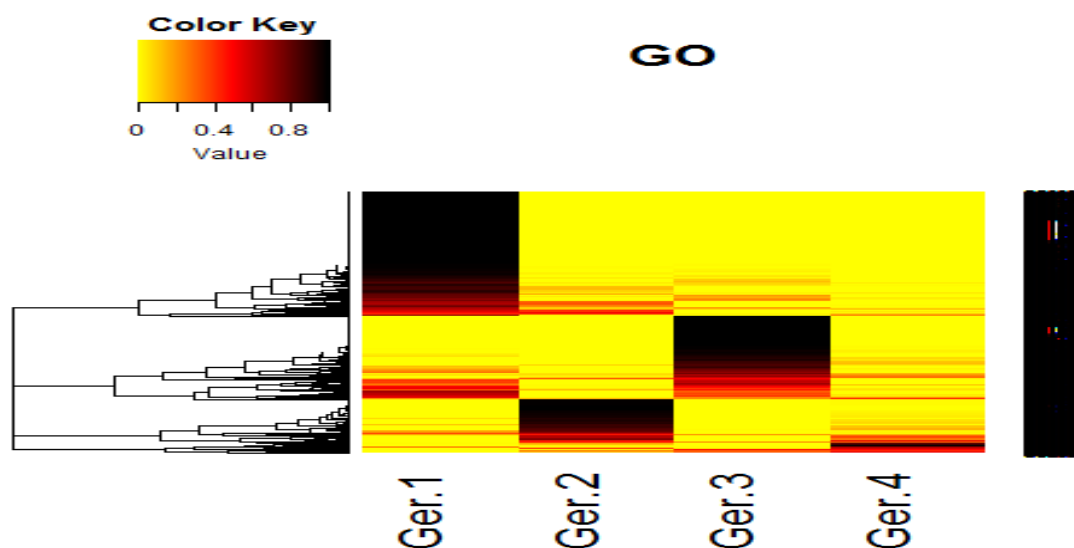
GO proses biologi signifikan yang pada DAVID Database diperoleh sebanyak 17626 GO yang terkoneksi dengan 416 protein target. Dari 17626 GO yang dimiliki oleh protein unik terdapat sebanyak 3104 GO unik. Selanjutnya, GO unik yang diperoleh akan digerombokan sebanyak 4 kluster (Gambar 7).

Pada penelitian ini (Gambar 7a) disebut sebagai matriks **B**. Matriks **B** merupakan jejaring bobot koneksi

antarkluster protein dan GO-BP. Terdapat 3 bobot koneksi yang cukup besar yaitu pertama, sebesar 0.7716 yang dimiliki antara GO-BP pada kluster ke-4 dan protein pada kluster ke-2. Kedua, sebesar 0.407 bobot yang dimiliki oleh GO-BP pada kluster ke-2 dan protein pada kluster ke-2. Ketiga, sebesar 0.2499 bobot yang dimiliki oleh GO-BP pada kluster ke-3 dan protein pada kluster ke-3. Namun, dari ketiga bobot koneksi yang cukup tinggi tersebut jika dikaitkan dengan hasil penggerombokan pada protein yang berada pada kluster ke-1 merupakan proses biologi yang terlibat dalam proses metabolisme sel α , sel β dan sel D dalam produksi insulin dipankreas meskipun banyak proses biologi lain yang terlibat didalamnya. selain itu, bobot koneksi yang dimiliki antara kluster-kluster GO-BP dengan protein pada kluster ke-4 seharusnya memiliki bobot koneksi yang besar, karena *insulin-degrading*



Gambar 7a. Dendrogram fuzzy clustering GO-BP, jejaring bobot koneksi protein-GO proses biologi



Gambar 7b. Dendrogram fuzzy clustering GO-BP, dendrogram fuzzy clustering GO-BP



enzyme isoform 1 merupakan protein yang sangat berperan dalam produksi insulin berpeluang sebesar 1.00 berada pada klaster 4.

Menurut (Vasamsetty *et al.* 2011), ada dua proses biologi yang terlibat dalam T2D. Pertama, proses biologi yang berkaitan dengan penurunan regulasi, kedua peningkatan regulasi T2D. Gene yang terlibat pada proses biologi dalam penurunan regulasi T2D yaitu: *cell activation, macromolecule biosynthetic process, hydrogen peroxide biosynthetic process, immune response, dan regulation of glycolysis*. Pada hasil dendrogram *fuzzy clustering* GO proses biologi (7b), klaster 1 dan 3 sebagian besar merupakan gene-gene yang terlibat dalam proses biologi penurunan regulasi T2D. Sedangkan, gene yang terlibat dalam peningkatan regulasi T2D yaitu: *aromatic compound biosynthetic process, nitric oxide biosynthetic process, dan regulation of glycolysis*. Dari keseluruhan proses biologi yang terjadi pada 416 protein yang ditargetkan oleh 4 tanaman, terdapat 4 proses biologi yang terlibat dalam peningkatan regulasi terhadap T2D yaitu: GO:0006809 *nitric oxide biosynthetic process*, GO:0045019 *negative regulation of nitric oxide biosynthetic process*, GO:0045428 *regulation of nitric oxide biosynthetic process*, dan GO:0045429 *positive regulation of nitric oxide biosynthetic process*. Dari 4 proses biologi tersebut memiliki peluang yang cukup besar berada pada klaster 1 dan 3.

SIMPULAN

Dari hasil pengklasteran senyawa, protein, dan GO-BP yang dilakukan menggunakan metode *Fuzzy Clustering* melalui graf tri-partite yang dibentuk diperoleh beberapa kesimpulan yaitu senyawa yang diprediksi sebagai komposisi utama ramuan jamu antidiabetes masing-masing memiliki aktivitas yang berbeda-beda berdasarkan fenotipenya dalam mengatasi penyakit, namun memiliki target penyakit yang sama (T2D). Klaster-klaster pada protein yang ditargetkan oleh 58 senyawa memiliki peluang yang cukup besar untuk berada pada klaster tertentu yang terkait dengan protein penghambat metabolisme insulin yang menyebabkan T2D. Protein-protein pada klaster ke-1 yaitu *alpha-2c adrenergic receptor, beta-1 adrenergic receptor, dan peroxisome proliferator-activated receptor delta* yang terlibat dengan penghambatan metabolisme insulin di pankreas. Sedangkan, proses biologi yang terkait dengan produksi

insulin adalah protein *insulin-degrading enzyme isoform 1* yang berada pada klaster ke-4 dengan protein-protein pendukung seperti *phosphocholine phosphatase isoform1, alpha-galactosidase* dan protein lainnya yang berperan dalam produksi insulin. Klaster 1 dan 3 hasil pengklasteran *fuzzy clustering* GO merupakan proses biologi yang terlibat dalam peningkatan dan penurunan regulasi T2D. Namun, hasil yang lebih dominan menunjukkan gene-gene yang terlibat dalam proses biologi penurunan regulasi T2D.

DAFTAR PUSTAKA

- Hartsperger ML, Blochl F, Stumpflen V, Theis FJ. 2010. Structuring Heterogeneous Biological Information Using Fuzzy Clustering of K-Partite Graphs. *BMC Bioinformatics*. 11:522. 1-15.
- Huang DW, Sherman BT, Lempicki RA. 2009. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. *Nature Protocol*. 4(1):44-57.
- James Norman MD. 2008. The Importance of Insulin and Glucagon. Diabetes and Hypoglycemia, *Endocrine Web* [Internet]. Tersedia pada: <https://www.endocrineweb.com/conditions/diabetes/normal-regulation-blood-glucose>.
- Johnson RA, Wichern DW. 2002. *Applied Multivariate Statistical Analysis, Fifth Edition*. Englewood Cliffs (NJ): Prentice Hall.
- Li H, Zhao L, Zhang B, Jiang Y, Wang X, Guo Y, Liu H, Li S, Tong X. 2014. A Network Pharmacology Approach to Determine Active Compounds and Action Mechanisms of Ge-Gen-Qin-Lian Decoction for Treatment of Type 2 Diabetes. *Hindawi Publishing Corporation*, Article ID 495840, 12 pages.
- Mattjik AA, Sumertajaya IM. 2011. *Sidik Peubah Ganda*. Bogor (ID): Departemen Statistika, Institut Pertanian Bogor.
- Ndraha S. 2014. *Diabetes Melitus Tipe 2 dan Tatalaksana Terkini*. *Medicus*. 27(2):9-16.
- Nurishmaya MR. 2014. Pendekatan Bioinformatika Formulasi Jamu Baru Berkhasiat Antidiabetes dengan Ikan Zebra (*Danio rerio*) Sebagai Hewan Model [Skripsi]. Bogor (ID): Institut Pertanian Bogor.
- Pravitasari AA. 2008. Penentuan Banyak Kelompok dalam Fuzzy C-Means Cluster Berdasarkan Proporsi Eigen Value Dari Matriks Similarity dan



- Indeks XB (Xie dan Beni). Bandung (ID): Universitas Padjadjaran.
- Qomariasih N. 2015. Analisis Klaster Simultan dan Jejaring Farmakologi pada Penentuan Senyawa Aktif Jamu Anti Diabetes Tipe 2 [Tesis]. Bogor (ID): Institut Pertanian Bogor.
- Syahrir NH. 2015. Uji Permutasi Efek Sinergis Bahan Aktif Tanaman Obat Berdasarkan Jejaring Dengan Protein Target [Tesis]. Bogor (ID): Institut Pertanian Bogor.
- Umar HS. 2007. Indikator Gangguan Metabolik pada Penyakit Degeneratif. Makasar (ID): Departemen Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
- Vasamsetty CS, Peri SR, Rao AA, Srinivas K, Someswara Rao C. 2011. Gene Expression Analysis for Type-2 Diabetes Militus-A Study on Diabetes With and Without Parental History. *Journal of Theoretical and Applied Information Technology*. 27(1): 43-53.
- Zhang GB, Li QY, Chen QL, Su SB. 2013. Network Pharmacology: A New Approach for Chinese Herbal Medicine Research. *Hindawi*. Article ID 621423, 1-9.

