

**PROPOSAL PENELITIAN**

**PREDIKSI POTENSI SENYAWA PADA DAUN KEMUNING  
SEBAGAI ANTI-OBESITAS MENGGUNAKAN  
*MULTI-NETWORK CLUSTERING***

**INDAH PUSPITASARI**



**PROGRAM MAGISTER ILMU KOMPUTER  
SEKOLAH SAINS DATA, MATEMATIKA, DAN INFORMATIKA  
INSTITUT PERTANIAN BOGOR  
BOGOR  
2025**



## RINGKASAN

INDAH PUSPITASARI. Prediksi Potensi Senyawa pada Daun Kemuning sebagai Anti-Obesitas Menggunakan *Multi-Network Clustering*. Dibimbing oleh WISNU ANANTA KUSUMA dan TOTO HARYANTO.

Kemuning (*Murraya paniculata*) merupakan tanaman yang berpotensi sebagai sumber senyawa bioaktif untuk pengembangan obat anti-obesitas. Penelitian ini bertujuan untuk pencarian target atau potensi senyawa daun kemuning menggunakan pendekatan *Multi-Network Clustering* (MNC), yang mengintegrasikan jaringan interaksi protein-protein (PPI), interaksi domain domain (DDI), dan asosiasi protein-domain (PDA). Selain itu, penelitian ini juga bertujuan untuk membuktikan bahwa penyematan informasi domain dalam analisis jaringan protein dapat meningkatkan validitas hasil dibandingkan pendekatan yang tidak mempertimbangkan domain. Data senyawa daun kemuning diperoleh dari basis data publik dan literatur ilmiah, kemudian dianalisis untuk bioavailabilitas menggunakan SwissADME. Interaksi antara senyawa dan target protein diprediksi menggunakan SuperPred berdasarkan struktur SMILES dari senyawa. Sementara itu, daftar protein yang berperan dalam obesitas diperoleh dari basis data penyakit seperti UniProt dan OMIM. Kedua kelompok protein ini kemudian diproses lebih lanjut menggunakan model MNC untuk membangun jaringan interaksi dan mengidentifikasi hubungan potensial antara senyawa daun kemuning dan target protein obesitas. Untuk menguji validitas pendekatan berbasis domain, hasil analisis jaringan yang menyertakan informasi domain dibandingkan dengan hasil dari pendekatan tanpa penyematan domain. Evaluasi kinerja dilakukan menggunakan dua metrik utama: *geometric accuracy* (Acc) dan *fraction of matched complexes* (FRAC). Selain itu distribusi hipergeometrik digunakan untuk menghitung *P-value* guna menilai relevansi biologis dari kompleks yang diprediksi. Penelitian ini diharapkan dapat mengidentifikasi target protein kunci dalam obesitas serta mengonfirmasi bahwa penyematan informasi domain dalam analisis jaringan dapat meningkatkan akurasi prediksi terapi anti-obesitas.

Kata kunci: anti-obesitas, *domain-domain interaction*, *geometric accuracy*, kemuning, *multi-network clustering*

**PREDIKSI POTENSI SENYAWA PADA DAUN KEMUNING  
SEBAGAI ANTI-OBESITAS MENGGUNAKAN  
*MULTI-NETWORK CLUSTERING***

**INDAH PUSPITASARI**

roposal Tesis  
sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar  
Magister pada  
Program Studi Ilmu Komputer

**PROGRAM MAGISTER ILMU KOMPUTER  
SEKOLAH SAINS DATA, MATEMATIKA, DAN INFORMATIKA  
INSTITUT PERTANIAN BOGOR  
BOGOR  
2025**

Judul Proposal : Prediksi Potensi Senyawa pada Daun Kemuning sebagai Anti-Obesitas Menggunakan *Multi-Network Clustering*  
Nama : Indah Puspitasari  
NIM : G6501221024

Disetujui oleh

Pembimbing 1:  
Prof. Dr. Eng. Wisnu Ananta Kusuma, ST., M.T

Pembimbing 2:  
Dr. Toto Haryanto, S.Kom., M.Si.

Diketahui oleh

Ketua Program Studi:

Dr. Toto Haryanto, S.Kom., M.Si.  
NIP 19821117 201404 1 001

a.n Dekan Sekolah Sains Data, Matematika, dan Informatika  
Wakil Dekan Bidang Akademik, Kemahasiswaan dan Alumni:  
Prof. Dr. Anang Kurnia, M.Si.  
NIP. 19730824 199702 1 001

Tanggal Kolokium:  
19 Desember 2024

Tanggal Pengesahan:

## **DAFTAR ISI**

DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	v
DAFTAR GAMBAR	v
I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.4 Manfaat Penelitian	2
1.5 Ruang Lingkup Penelitian	3
II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Obesitas	4
2.2 Anti-obesitas	4
2.3 Kemuning ( <i>Murraya paniculata</i> )	4
2.4 <i>Multi-Network Clustering</i> (MNC)	5
III METODE	6
3.1 Tahapan Penelitian	6
3.2 Akuisi Data dan Pemetaan Interaksi Biologis	6
3.3 Praproses	15
3.4 Konstruksi Jaringan	16
3.5 <i>Multi-Network Clustering</i> (MNC)	16
3.6 Analisis dan Evaluasi	17
JADWAL PENELITIAN	18
DAFTAR PUSTAKA	19

## **DAFTAR TABEL**

1. Klasifikasi taksonomi <i>Murraya paniculata</i>	4
2. Ringkasan sumber data per kategori	6
3. Ringkasan seleksi senyawa aktif daun <i>Murraya paniculata</i>	7
4. Verifikasi senyawa aktif daun <i>Murraya paniculata</i> pada PubChem	8
5. Evaluasi farmakokinetik senyawa aktif daun <i>Murraya paniculata</i> (SwissADME)	9
6. Ringkasan verifikasi protein target dari SuperPred, SwissTargetPrediction, dan OMIM	11
7. Kandidat protein target dari SuperPred, SwissTargetPrediction, dan OMIM	11
8. Rekapitulasi identifikasi PPI untuk protein target	12
9. Hasil identifikasi PPI untuk protein target	12
10. Rekapitulasi hasil pemetaan domain dan penyaringan interaksi domain-domain (DDI)	13
11. Pasangan DDI relevan dari protein target	14
12. Ringkasan identifikasi interaksi berbasis domain (PDA)	15
13. Ringkasan PDA: pasangan protein–protein dan domain-domain	15
14. Ringkasan praproses data	15
15. Jadwal penelitian	18

## **DAFTAR GAMBAR**

1. Tanaman <i>Murraya paniculata</i>	4
2. Tahapan penelitian	6
3. Diagram alir prosedur Multi-Network Clustering (MNC) beserta algoritma Ou-Yang et al. (2017).	18



## I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Obesitas merupakan masalah kesehatan global yang kompleks dan terus meningkat, ditandai oleh akumulasi lemak berlebih yang meningkatkan risiko penyakit kronis, seperti diabetes, kanker, dan osteoarthritis (Wharton *et al.* 2020), serta gangguan kesehatan mental (Lavallee *et al.* 2021). Kondisi ini juga menurunkan harapan hidup dan meningkatkan kerentanan terhadap penyakit menular (Muscogiuri *et al.* 2021). Prevalensi obesitas terus meningkat dan telah dianggap sebagai pandemi oleh berbagai organisasi kesehatan dunia (Hancková dan Betáková 2022). Di Indonesia, angka kematian akibat obesitas meningkat dari 2,5% pada 1990 menjadi 8,4% pada 2019 (Dai *et al.* 2020). Penanganan obesitas umumnya dilakukan melalui terapi farmakologi dengan obat sintetis (Ahmad *et al.* 2021). Namun, pendekatan ini memiliki keterbatasan, seperti tingginya biaya, efek samping, dan rendahnya efektivitas jangka panjang (Müller *et al.* 2022). Oleh karena itu, pengembangan alternatif terapi yang lebih aman dan terjangkau menjadi penting, salah satunya melalui eksplorasi senyawa bioaktif dari tanaman obat dengan aktivitas anti-obesitas. Senyawa bioaktif diketahui dapat meningkatkan lipolisis, mengatur metabolisme lipid, menghambat akumulasi lemak, serta memodulasi jalur sinyal terkait adipogenesis dan homeostasis energi (Fucile *et al.* 2025; Hajfathalian *et al.* 2025).

Salah satu tanaman potensial adalah kemuning (*Murraya paniculata*), yang dilaporkan mampu meningkatkan lipolisis dan metabolisme lemak serta menunjukkan aktivitas anti-obesitas pada model *in vitro* dan *in vivo* (Rajan *et al.* 2020; Suwandi *et al.* 2023). Meskipun demikian, mekanisme farmakologis anti-obesitas dari senyawa daun kemuning masih belum sepenuhnya dipahami.

Dalam bidang bioinformatika dan farmakologi sistem, pendekatan berbasis interaksi protein-protein (PPI) digunakan untuk memprediksi hubungan antara senyawa aktif dan target protein, termasuk pada konteks obesitas. Misalnya, (Fatriani *et al.* 2024) mengidentifikasi protein penting dalam metabolisme obesitas, seperti PPARG, PPARGC1A, dan EP300, melalui analisis PPI menggunakan metode *centrality measures* dan *Skyline Query*. Namun, pendekatan berbasis PPI memiliki keterbatasan, seperti kurang lengkapnya data, sifat jaringan yang statis, dan ketidakmampuan merepresentasikan dinamika biologis (Dilmaghani *et al.* 2022; Zhan *et al.* 2023). Pendekatan berbasis interaksi domain-domain (DDI) dan asosiasi protein-domain (PDA) menawarkan informasi mekanistik yang lebih spesifik, karena domain merupakan unit struktural dan fungsional terkecil protein. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa eksplorasi DDI dapat mengidentifikasi pasangan protein relevan dan memprediksi fungsi protein dengan lebih akurat (Alborzi *et al.* 2021; Gómez Borrego dan Torrent Burgas 2022; Ibtehaz *et al.* 2023). Integrasi PPI, DDI, dan PDA melalui pendekatan *Multi-Network Clustering* (MNC) dapat membangun jaringan interaksi biologis yang lebih kontekstual, sehingga meningkatkan akurasi prediksi dan memungkinkan penemuan target protein baru yang relevan (Ou-Yang *et al.* 2017). Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini bertujuan memprediksi target protein potensial dari senyawa aktif daun kemuning menggunakan pendekatan MNC yang mengintegrasikan PPI, DDI, dan PDA, dengan harapan dapat mengungkap mekanisme molekuler obesitas serta memberikan dasar ilmiah bagi pengembangan terapi alternatif berbasis senyawa

alami yang aman dan efektif. Belum banyak penelitian yang mengintegrasikan PPI, DDI, dan PDA untuk memprediksi target protein senyawa aktif daun kemuning, sehingga penelitian ini penting dilakukan.

### 1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, permasalahan penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Bagaimana cara mengeksplorasi senyawa aktif daun kemuning (*Murraya paniculata*) dan memprediksi protein target yang terlibat dalam mekanisme obesitas?
2. Bagaimana cara membangun dan mengintegrasikan jaringan interaksi PPI, DDI, dan PDA dalam kerangka analisis MNC untuk mendukung prediksi biologis terkait obesitas?
3. Bagaimana meningkatkan akurasi prediksi protein target obesitas dengan membandingkan pendekatan berbasis PPI saja dengan pendekatan berbasis MNC?
4. Apakah penyertaan informasi domain dalam analisis MNC dapat memberikan prediksi yang lebih akurat terhadap protein target yang terlibat dalam obesitas?

### 1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengeksplorasi senyawa aktif daun kemuning (*Murraya paniculata*) dan memprediksi protein target yang terlibat dalam mekanisme obesitas.
2. Membangun serta mengintegrasikan jaringan *protein-protein interaction* (PPI), *domain-domain interaction* (DDI), dan *protein-domain association* (PDA) dalam kerangka analisis *Multi-Network Clustering* (MNC) untuk mendukung prediksi biologis terkait obesitas.
3. Meningkatkan akurasi prediksi protein target obesitas melalui perbandingan antara pendekatan berbasis PPI saja dengan pendekatan integrasi berbasis MNC.
4. Menganalisis kontribusi penyertaan informasi domain dalam analisis MNC terhadap peningkatan akurasi prediksi protein target obesitas.

### 1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan memberikan manfaat baik secara teoritis maupun praktis. Secara teoritis, penelitian ini memperkaya kajian bioinformatika melalui penerapan pendekatan integratif berbasis *Multi-Network Clustering* (MNC) dalam memprediksi target protein, khususnya terkait kasus obesitas. Secara praktis, penelitian ini mendukung pengembangan terapi alternatif yang lebih efektif berbasis bahan alami melalui eksplorasi senyawa bioaktif dari kemuning(*Murraya paniculata*), yang berpotensi dasar bagi penelitian lanjutan maupun aplikasi klinis di masa depan.

## 1.5 Ruang Lingkup Penelitian

Ruang lingkup penelitian ini meliputi:

1. Kajian senyawa aktif difokuskan pada 16 senyawa yang diperoleh dari daun kemuning (*Murraya paniculata*) sebagaimana dilaporkan oleh Fatriani et al. (2024).
2. Penggunaan data publik yang mencakup target protein terkait obesitas, domain protein, serta data *domain-domain interaction* (DDI) dan *protein-domain association* (PDA).
3. Validasi dan evaluasi hasil prediksi dilakukan melalui:
  - a. Analisis *pathway enrichment* untuk menilai keterkaitan target dengan jalur molekuler obesitas (Joshi et al. 2021).
  - b. Telaah literatur untuk mengonfirmasi relevansi biologis target protein.
  - c. Evaluasi kinerja model berbasis domain dan non-domain menggunakan metrik *geometric accuracy* (Acc) dan *fraction of matched complexes* (FRAC), serta uji hipergeometrik untuk menilai signifikansi prediksi (Ou-Yang et al. 2016).

## II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Obesitas

Obesitas merupakan kondisi medis yang ditandai oleh penumpukan lemak tubuh secara berlebihan. Keadaan ini terjadi ketika persentase lemak tubuh melebihi batas normal berdasarkan usia, jenis kelamin, dan tinggi badan. Pada orang dewasa, obesitas didefinisikan sebagai indeks massa tubuh (*body mass index / BMI*)  $\geq 30$ , sedangkan pada anak-anak ditentukan berdasarkan deviasi standar terhadap median pertumbuhan menurut usia berdasarkan kriteria *World Health Organization* (WHO) (WHO 2023).

### 2.2 Anti-obesitas

Anti-obesitas merujuk pada agen farmakologis atau senyawa alami yang dapat digunakan untuk mengurangi berat badan atau mencegah obesitas melalui berbagai mekanisme, seperti peningkatan pengeluaran energi, penghambatan enzim pencernaan, dan penekanan nafsu makan (Tak dan Lee 2021). Salah satu fokus dalam pengembangan agen anti-obesitas adalah aktivitas jaringan adiposa coklat (*brown adipose tissue/ BAT*), yang memiliki kemampuan menghasilkan panas melalui pembakaran lemak (termogenesis) serta terbukti berkontribusi dalam pengurangan massa lemak tubuh (Yoneshiro et al. 2013; Hachemi dan U Din 2023).

### 2.3 Kemuning (*Murraya paniculata*)

Kemuning (*Murraya paniculata*) merupakan tanaman tropis dari famili Rutaceae yang dikenal memiliki berbagai manfaat farmakologis, termasuk sebagai agen anti-inflamasi, antioksidan, dan berpotensi sebagai anti-obesitas. Tanaman ini tumbuh sebagai perdu kecil yang selalu hijau, memiliki bunga putih yang harum, serta buah merah berbentuk lonjong. Di Indonesia, kemuning dikenal secara luas dalam pengobatan tradisional dan memiliki berbagai sebutan lokal (CABI 2022; Joshi dan Gohil 2023). Senyawa bioaktif yang terkandung dalam daun kemuning telah dilaporkan memiliki efek terhadap regulasi metabolisme lemak sehingga menjadikannya kandidat penting dalam pengembangan senyawa anti-obesitas. Morfologi tanaman kemuning dapat dilihat pada Gambar 1, sedangkan klasifikasinya secara taksonomi disajikan pada Tabel 1.



Gambar 1 Tanaman *Murraya paniculata*

Tabel 1 Klasifikasi taksonomi  
*Murraya paniculata*

Tingkatan	Klasifikasi
Kingdom	Plantae
Phylum	Charophytta
Class	Equisetopsida
Subclass	Magnoliidae
Order	Sapindales
Family	Rutaceae
Genus	<i>Murraya</i>
Species	<i>Paniculata</i>

Sumber: Royal Botanic Gardens, Kew. 2023. *Murraya paniculata* (L.) Jack. In: Plants of the World Online. Kew Science.

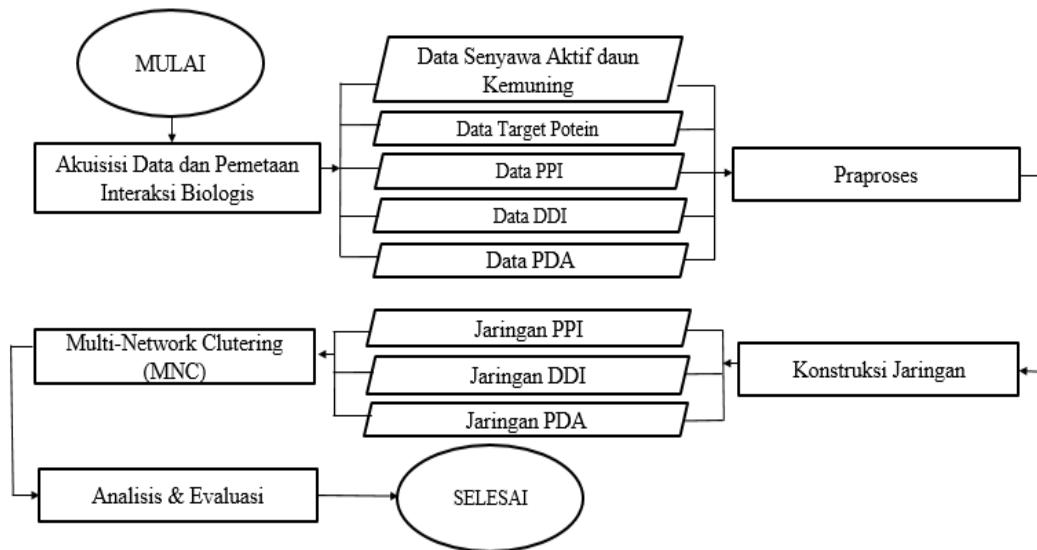
#### **2.4 Multi-Network Clustering (MNC)**

Metode *Multi-Network Clustering* (MNC) dikembangkan untuk meningkatkan akurasi deteksi kompleks protein melalui integrasi data dari dua jenis jaringan biologis utama, yaitu *protein-protein interaction* (PPI) dan *domain-domain interaction* (DDI). Pendekatan ini memanfaatkan informasi interaksi domain protein untuk melengkapi keterbatasan data PPI konvensional, khususnya dalam mengidentifikasi kompleks protein yang berukuran kecil atau kurang terdefinisi (Ou-Yang *et al.* 2017; Murgas *et al.* 2022). Dengan demikian, MNC tidak hanya meningkatkan pemahaman terhadap fungsi protein, tetapi juga membuka peluang dalam penemuan target terapi baru melalui pendekatan bioinformatika berbasis jaringan (European Journal of Clinical Pharmacology 2022).

### III METODE

#### 3.1 Tahapan Penelitian

Tahapan penelitian ini mencakup akuisisi data senyawa aktif, prediksi dan verifikasi target protein, konstruksi jaringan biologis, hingga analisis *Multi-Network Clustering* (MNC). Tahapan lengkap penelitian ditampilkan pada Gambar 2.



Gambar 2 Tahapan penelitian

#### 3.2 Akuisi Data dan Pemetaan Interaksi Biologis

Data yang digunakan dalam penelitian ini dikelompokan ke dalam tiga kategori utama, yaitu data senyawa, data protein target, dan data interaksi biologis. Ringkasan sumber dan metode perolehan masing-masing kategori disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2 Ringkasan sumber data per kategori

Kategori	Jenis data	Sumber	Metode perolehan
Data Senyawa	Senyawa aktif dan properti kimia	Fatriani et al. (2024), PubChem, Cactus, SwissADME	Identifikasi LC-MS, pencarian basis data, analisis <i>in silico</i>
Data Protein	Target protein	SuperPred, SwissTargetPrediction, OMIM, UniProt	Prediksi <i>in silico</i> dan verifikasi basis data
Data Interaksi	PPI, DDI, PDA, domain protein	STRING v12.0, 3DID, 3did_flat_Mar_3_2025.dat, Pfam/InterPro	Pencarian basis data dan pemetaan internal

Keterangan: Rincian jumlah dan metode perolehan tiap data dijelaskan lebih lanjut pada subbagian berikutnya.

## Data Senyawa Aktif

Sebanyak 16 senyawa aktif yang terkandung dalam daun kemuning (*Murraya paniculata*) digunakan dalam penelitian ini. Senyawa tersebut diperoleh melalui identifikasi menggunakan metode *Liquid Chromatography–Mass Spectrometry* (LC–MS) (Fatriani et al. 2024). Verifikasi dilakukan melalui basis data PubChem untuk memperoleh informasi *Compound Identifier* (CID), *Simplified Molecular Input Line Entry System* (SMILES), rumus molekul, dan nama IUPAC. Dari 16 senyawa yang teridentifikasi, sebanyak 14 senyawa berhasil diverifikasi secara langsung, sedangkan dua lainnya memerlukan penyesuaian. Senyawa (+/-)-*Limonene* hanya tersedia dalam bentuk rasemat sehingga digunakan representasi standar dengan CID: 22311 (Ibáñez et al. 2020). Satu senyawa lain tidak ditemukan dalam basis data PubChem sehingga struktur kimianya ditentukan secara manual melalui layanan CACTUS Chemical Structure Resolver (*National*) dan diverifikasi ulang berdasarkan struktur SMILES (McNaughton et al. 2024). Dengan demikian, diperoleh 17 CID dan 17 SMILES sebagai representasi kimia. Seluruh senyawa kemudian dianalisis menggunakan SwissADME untuk mengevaluasi parameter farmakokinetik, meliputi kelarutan, kepatuhan aturan Lipinski, *gastrointestinal absorption*, dan *bioavailability score* (Daina et al. 2017). Berdasarkan kriteria kelayakan (nilai bioavailabilitas  $\geq 0,55$ ), sebanyak 13 senyawa dengan 14 SMILES memenuhi syarat dan digunakan dalam proses prediksi target protein. Ringkasan seleksi senyawa aktif daun *Murraya paniculata* ditampilkan pada Tabel 3, hasil verifikasi senyawa aktif daun *Murraya paniculata* pada basis data PubChem pada Tabel 4, dan hasil evaluasi farmakokinetik pada Tabel 5.

Tabel 3 Ringkasan seleksi senyawa aktif daun *Murraya paniculata*

Kategori	Jumlah senyawa	Keterangan
Total senyawa awal	16	Berdasarkan hasil identifikasi LC-MS (Fatriani et al. 2024)
Senyawa tersedia di PubChem	14	Memiliki CID dan data struktur kimia lengkap (15 SMILES)
Senyawa tidak tersedia di PubChem	1	Struktur ditentukan manual via CACTUS <i>in silico</i> , selanjutnya diverifikasi PubChem (McNaughton et al. 2024)
Senyawa tersedia dalam bentuk campuran	1	(+/-)- <i>Limonene</i> (CID: 22311), digunakan representasi umum karena keterbatasan LC-MS (Xu et al. 2017)
Senyawa dengan Bioavailability Score $\geq 0,5$	13	Dipertimbangkan lolos seleksi farmakokinetik
Senyawa dengan Bioavailability Score $< 0,5$	3	Tidak memenuhi kriteria farmakokinetik (3 SMILES)
Senyawa digunakan untuk prediksi target	13	Lolos seleksi struktur dan farmakokinetik (14 SMILES)

Tabel 4 Verifikasi senyawa aktif daun *Murraya paniculata* pada PubChem

No.	Compound	CID	SMILES	Status di PubChem	Keterangan
1	4-aminobenzoic acid	978	C1=CC(=CC=C1C(=O)O)N	Ada	Diverifikasi
2	Citric acid	311	C(C(=O)O)C(CC(=O)O)(C(=O)O)O	Ada	Diverifikasi
3	L-phenylalanine	6140	C1=CC=C(C=C1)C(C(=O)O)N	Ada	Diverifikasi
4	Trans-3-indoleacrylic acid	5375048	C1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)C=CC(=O)O	Ada	Diverifikasi
5	DL-tryptophan	1148	C1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)CC(C(=O)O)N	Ada	Diverifikasi
6	4-O-feruloyl-D-quinic acid	10177048	COc1=C(C=CC(=C1)C=CC(=O)OC2C(CC(CC2O)(C(=O)O)O)O)O	Ada	Diverifikasi
7	Murrangatin	13917407	CC(=C)C(C(C1=C(C=CC2=C1OC(=O)C=CC2)OC)O)O	Ada	Diverifikasi
8	Alpha-lapachone	72732	CC1(CCC2=C(O1)C(=O)C3=CC=CC=C3C2=O)C	Ada	Diverifikasi
9	Hainanmurpanin	5317952	CC(C)C(=O)C(C1=C(C=CC2=C1OC(=O)C=CC2)OC(=O)C)	Ada	Diverifikasi
10	Murraol	15593213	CC(C)(C=CC1=C(C=CC2=C1OC(=O)C=CC2)OC)O	Ada	Diverifikasi
11	Murralongin	179620	CC(=C(C=O)C1=C(C=CC2=C1OC(=O)C=CC2)OC)C	Ada	Diverifikasi
12	(1R,9S)-5-[(E)-2-(4-chlorophenyl)ethyl]-11-(pyrimidine-5-carbonyl)-7,11-diazatricyclo[7.3.1.02,7]trideca-2,4-dien-6-one	11886484	Clc1ccc(cc1)\C=C\ C2=CC=C3[C@@H]4C[C@@H](CN(C4)C(=O)c5cncnc5)CN3C2=O	Ada	Ditetunkan manual via CACTUS Chemical Structure Resolver, kemudian diverifikasi PubChem
13	Paniculatin	169419	C1=CC(=CC=C1C2=COC3=C(C(=C(C(=C3C2=O)O)C4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)C5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O)O	Ada	Diverifikasi
14	Limonene, (+/-)-	22311	CC1=CCC(CC1)C(=C)C	Ada	Hanya tersedia rasemat (Xu et al., 2017) kemudian diverifikasi di PubChem
15	Pheophorbide a	253193	CCC1=C(C2=NC1=CC3=C(C4=C(C(=C5C(C(C(=CC6=NC(=C2)C(=C6C)C(=C)N5)C)CCC(=O)O)C4=N3)C(=O)O)C)O)C	Ada	Diverifikasi

Keterangan: Diverifikasi = tersedia lengkap di PubChem; Rasemat = hanya tersedia dalam bentuk campuran isomer; CACTUS = struktur ditetunkan manual.

Tabel 4 (lanjutan) Verifikasi senyawa aktif daun *Murraya paniculata* pada PubChem

No.	Compound	CID	SMILES	Status Di PubChem	Keterangan
16	Pheophorbide a	167186	CCC1=C(C2=NC1=CC3=C(C4=C(C(C(=C5C(C(=CC6=NC(=C2)C(=C6C)C(=C)N5)C)CCC(=O)O)C4=N3)C(=O)OC)C	Ada	Diverifikasi
17	SB236057	5311426	CCN1CCCC2(CC1)COC3=C2C=C4C(=C3)CCN4C(=O)C5=CC=C(C=C5)C6=C(C=C(C=C6)C7=N)N=C(O7)C)C	Ada	Diverifikasi

Tabel 5 Evaluasi farmakokinetik senyawa aktif daun *Murraya paniculata* (SwissADME)

No.	Compound	CID	MW	#H-bond acceptors	#H-bond donors	MLOG P	MR	GI absorption	Bioavailability Score	Status akhir
1	4-aminobenzoic acid	978	137,14	2	2	-0,12	37,81	High	0,85	Dipilih
2	Citric acid	311	192,12	7	4	-1,48	37,47	Low	0,56	Dipilih
3	L-phenylalanine	6140	165,19	3	2	-1,11	45,5	High	0,55	Dipilih
4	Trans-3-indoleacrylic acid	5375048	187,19	2	2	1,32	54,97	High	0,85	Dipilih
5	DL-tryptophan	1148	204,23	3	3	-1,66	57,36	High	0,55	Dipilih
6	4-O-feruloyl-D-quinic acid	10177048	368,34	9	5	-0,81	87,97	Low	0,11	Tidak dipilih
7	Murrangatin	13917407	276,28	5	2	0,95	75,02	High	0,55	Dipilih
8	Alpha-lapachone	72732	242,27	3	0	1,4	67,29	High	0,85	Dipilih
9	Hainanmuranin	5317952	318,32	6	0	1,36	84,27	High	0,55	Dipilih
10	Murraol	15593213	260,29	4	1	1,78	74,69	High	0,55	Dipilih
11	Murralongin	179620	258,27	4	0	1,7	73,69	High	0,55	Dipilih

Keterangan:

Dipilih = memenuhi kriteria ADME optimal (*GI absorption*  $\geq$  High dan *Bioavailability Score*  $\geq$  0,55).  
Tidak dipilih = tidak memenuhi kriteria.

Tabel 5 (lanjutan) Evaluasi farmakokinetik senyawa aktif daun *Murraya paniculata* (SwissADME)

No.	Compound	CID	MW	#H-bond acceptors	#H-bond donors	MLO GP	MR	GI absorption	Bioavailability Score	Status akhir
12	(1R,9S)-5-[(E)-2-(4-chlorophenyl)ethenyl]-11-(pyrimidine-5-carbonyl)-7,11-diazatricyclo[7.3.1.0 <sub>2,7</sub> ]trideca-2,4-dien-6-one	118 864 84	432,9	4	0	2,88	124,43	High	0,55	Dipilih
13	Paniculatin	169 419	594,52	15	11	-4,51	139,23	Low	0,17	Tidak dipilih
14	Limonene, (+/-)-	223 11	136,23	0	0	3,27	47,12	Low	0,55	Dipilih
15	Pheophorbide a	253 193 167 186	592,68	8	3	1,76	185,79	Low	0,56	Dipilih
16	SB236057	531 142 6	534,65	6	0	4,54	162,77	High	0,17	Tidak dipilih

### Data Target Protein

Tahap ini menggunakan dua pendekatan untuk memperoleh kandidat protein target. Pendekatan pertama memanfaatkan senyawa aktif daun *Murraya paniculata* sebagai input pada SuperPred, sedangkan sebagian senyawa dianalisis menggunakan SwissTargetPrediction ketika layanan SuperPred tidak tersedia. Dari 14 struktur SMILES senyawa aktif yang dianalisis menggunakan SuperPred, diperoleh 1.068 kandidat protein target. Setelah dilakukan penyaringan berdasarkan nilai *probability*  $\geq 0,55$  dan kategori *Assay Type* "Potency", tersisa 819 kandidat. Setelah penghapusan duplikasi, diperoleh 229 UniProt ID unik, seluruhnya merupakan protein *Homo sapiens*. Dari tiga struktur SMILES yang dianalisis menggunakan SwissTargetPrediction, diperoleh 293 kandidat protein. Setelah disaring berdasarkan *probability*  $> 0$ , tersisa 51 target yang merepresentasikan 57 UniProt ID, dan setelah penghapusan duplikasi diperoleh 53 UniProt ID unik. Gabungan kedua sumber ini menghasilkan 282 kandidat sebelum duplikasi dan 273 UniProt ID unik, seluruhnya dari *Homo sapiens*. Pendekatan kedua menggunakan basis data OMIM dengan kata kunci "+Brown Adipose Tissue+" untuk memperoleh protein terkait mekanisme obesitas. Dari 176 *Entrez Gene ID* yang diperoleh, 172 berhasil dipetakan menjadi 305 UniProt ID *Homo sapiens*. Setelah penghapusan duplikasi, tersisa 301 UniProt ID unik. Seluruh kandidat dari kedua pendekatan kemudian digabung menjadi satu set UniProt ID. Hasil gabungan ini terdiri atas 578 UniProt ID, dan setelah penghapusan duplikasi tersisa 564 UniProt ID unik, seluruhnya dipastikan sebagai protein *Homo sapiens* melalui pemetaan ke *Taxonomy ID*: 9606. Ambang batas *probability* dan kategori *Assay Type* digunakan untuk memastikan interaksi dengan kemungkinan tinggi, sedangkan

SwissTargetPrediction menunjukkan potensi interaksi berdasarkan kemiripan struktur kimia (Gallo et al., 2022; Han et al., 2021). Ringkasan verifikasi protein target ditampilkan pada Tabel 6, sedangkan kandidat protein target pada Tabel 7.

Tabel 6 Ringkasan verifikasi protein target dari SuperPred, SwissTargetPrediction, dan OMIM

Sumber	Jumlah Kandidat awal	Filter/Kriteria	Jumlah Setelah Filter	UniProt ID unik ( <i>Homo sapiens</i> )
SuperPred (input: 14 SMILES senyawa aktif)	1.068	Probability $\geq 0,55$ & Assay Type “Potency”	819	229
SwissTargetPrediction (input: 3 SMILES senyawa aktif)	293	Probability $> 0$	51(57 UniProt)	53
Gabungan SuperPred+SwissTarget Prediction	-	-	282	273
OMIM (kata kunci: “+Brown Adipose Tissue +”)	176 Entrez Gene ID		172 Entrez $\rightarrow$ 305 UniProt	301
Total Gabungan Semua Pendekatan	-	-	574	564

Tabel 7 Kandidat protein target dari SuperPred, SwissTargetPrediction, dan OMIM

No.	ID Asal	UniProt	Status Verifikasi	Gene Name	Sumber
1	P16473	P16473	Valid ( <i>Homo sapiens</i> )	TSHR	SuperPred
2	Q9Y5S8	Q9Y5S8	Valid ( <i>Homo sapiens</i> )	NOX1	SuperPred
3	P51151	P51151	Valid ( <i>Homo sapiens</i> )	RAB9A	SuperPred
4	Q13887	Q13887	Valid ( <i>Homo sapiens</i> )	KLF5	SuperPred
.....	.....	.....	.....	.....	.....
560	8788	P80370	Valid ( <i>Homo sapiens</i> )	DLK1	OMIM
561	8788	A8K019	Valid ( <i>Homo sapiens</i> )		OMIM
562	114548	Q96P20	Valid ( <i>Homo sapiens</i> )	NLRP3	OMIM
563	114548	A0A7I2R3P8	Valid ( <i>Homo sapiens</i> )	NLRP3	OMIM
564	434	P42127	Valid ( <i>Homo sapiens</i> )	ASIP	OMIM

Keterangan:

Kolom Gene Name kosong menandakan informasi nama gen tidak tersedia di basis data pemetaan yang digunakan.

### Data PPI

Setelah tahap verifikasi protein target selesai, diperoleh 564 protein target hasil penggabungan dari SuperPred, SwissTargetPrediction, dan OMIM. Data interaksi protein-protein (PPI) diperoleh dari basis data STRING versi 12.0 dengan menggunakan seluruh UniProt ID target terverifikasi, spesies *Homo sapiens*, jaringan penuh (*full STRING network*), dan tingkat kepercayaan sedang (*medium confidence*) sebesar 0,4. Data awal PPI yang diperoleh dalam format TSV memuat

pasangan protein (*node1* dan *node2*) beserta skor integratif (*combined\_score*). PPI awal terdiri dari 431 *node* berdasarkan nama gen dan 4.029 interaksi. Seluruh nama gen dipetakan ke UniProt ID protein target agar setiap interaksi memiliki identitas protein yang konsisten. Hanya pasangan yang mengandung minimal satu protein target terverifikasi yang dimasukkan, sedangkan protein tanpa UniProt ID tetap dicatat. Setelah proses pemetaan, diperoleh 414 *node* berdasarkan nama gen, 411 *node* berdasarkan UniProt ID, dan 4.029 *edge*, dengan tiga protein target (TSTA3, GBA, dan ATP5MD) yang tidak memiliki UniProt ID. Penyaringan interaksi yang hanya melibatkan pasangan protein dengan UniProt ID pada keduanya menghasilkan 4.015 *edge* yang siap digunakan untuk konstruksi jaringan dan analisis lebih lanjut. Seluruh data disimpan dalam berkas PPI\_filtered\_targets\_full.xlsx. Sheet PPI\_all yang mencakup seluruh interaksi, serta sheet PPI\_with\_UniProt yang hanya memuat interaksi di mana kedua protein memiliki UniProt ID. Rekapitulasi identifikasi PPI disajikan pada Tabel 8, dan hasil identifikasi PPI disajikan pada Tabel 9. Data ini menjadi dasar dalam konstruksi jaringan interaksi protein yang akan diintegrasikan dengan data DDI dan PDA pada tahap selanjutnya.

Tabel 8 Rekapitulasi identifikasi PPI untuk protein target

Tahap proses	Jumlah node (gene name)	Jumlah node (UniProt ID)	Jumlah interaksi (edges)	Keterangan
PPI awal dari STRING (input seluruh UniProt target)	431	—	4.029	Data awal PPI dari STRING versi 12.0, <i>full network, medium confidence 0.4</i>
Pemetaan nama gen ke UniProt target	414	411	4.029	Pemetaan nama gen ke UniProt ID protein target; protein tanpa UniProt tetap dicatat
Filter interaksi dengan UniProt ID untuk kedua protein	—	—	4.015	Interaksi dengan UniProt ID untuk kedua protein; siap untuk konstruksi jaringan

Tabel 9 Hasil identifikasi PPI untuk protein target

No.	node1	node1 (gene)	node1 (UniProt)	node2	node2 (gene)	node2 (UniProt)	combined_score
1	AAK1	AAK1	Q2M2I8	AGTR2	AGTR2	P50052	0.556
2	AAK1	AAK1	Q2M2I8	CHRM2	CHRM2	P08172	0.509
3	ABCC1	ABCC1	P33527	STAT3	STAT3	P40763	0.402
4	ABCC1	ABCC1	P33527	NR1I2	NR1I2	O75469	0.587
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
4011	TWIST <sub>1</sub>	TWIST1	Q15672	WDR5	WDR5	P61964	0.659
4012	UCP1	UCP1	Q4KMT7	VGF	VGF	O15240	0.510
4013	UCP1	UCP1	Q4KMT7	UCP2	UCP2	P55851	0.437
4014	UCP1	UCP1	Q4KMT7	UCP3	UCP3	A0A0S2Z4G5	0.438
4015	UCP2	UCP2	P55851	UCP3	UCP3	A0A0S2Z4G5	0.428

## Data DDI

Data interaksi domain-domain (DDI) digunakan untuk menggambarkan hubungan fungsional antara domain penyusun protein yang berperan penting dalam berbagai proses biologis. Data ini diperoleh dari basis data 3DID (*Three-Dimensional Interaction Domain Database*), yang menyediakan informasi interaksi domain berdasarkan struktur tiga dimensi protein. Pemanfaatan data DDI bertujuan untuk mengungkap hubungan fungsional yang lebih spesifik dibandingkan pendekatan berbasis protein secara keseluruhan, sehingga memperkuat analisis jaringan biologis. Pengolahan data diawali dengan pemetaan domain dari setiap protein target yang telah terverifikasi. Pemetaan dilakukan dengan menghubungkan UniProt ID protein terhadap Pfam ID untuk mengidentifikasi domain penyusunnya. Domain yang berhasil dipetakan kemudian dibersihkan dan disaring untuk memperoleh daftar domain unik yang akan menjadi acuan dalam tahap penyaringan interaksi domain. Proses ekstraksi pasangan domain dilakukan dengan memarsing berkas `3did_flat_Mar_3_2025.dat` dari basis data 3DID. Parsing dilakukan dengan membaca setiap baris yang diawali penanda `#=ID`, yang memuat pasangan domain dalam format Pfam ID. Ekstraksi otomatis dilakukan menggunakan pola *regular expression* "(PF\d+)\.\.\d+@\Pfam\s+(PF\d+)\.\.\d+@\Pfam", sehingga diperoleh pasangan domain ( $d_1$  dan  $d_2$ ) yang merepresentasikan interaksi domain-domain. Pasangan DDI yang telah diekstraksi kemudian disaring berdasarkan kecocokan dengan daftar domain unik. Hanya pasangan domain yang keduanya terdapat dalam daftar domain unik yang dipertahankan sebagai interaksi relevan. Hasil dari keseluruhan proses meliputi jumlah domain hasil pemetaan, domain unik yang teridentifikasi, jumlah total pasangan DDI sebelum dan sesudah penyaringan. Ringkasan proses pemetaan domain dan penyaringan pasangan DDI relevan disajikan pada Tabel 10, sedangkan daftar pasangan protein target dan domain serta pasangan interaksi domain-domain relevan ditampilkan pada Tabel 11. Data ini selanjutnya digunakan sebagai dasar dalam tahap integrasi konstruksi jaringan.

Tabel 10 Rekapitulasi hasil pemetaan domain dan penyaringan interaksi domain-domain (DDI)

Keterangan	Hasil / Jumlah
Domain hasil pemetaan	1089 domain (550UniProt)
Domain unik hasil pemetaan	470 domain unik
Jumlah pasangan DDI dari 3DID	20.644 pasangan DDI
Jumlah pasangan DDI (keduanya ada di domain unik)	849 pasangan DDI relevan(tercocok)

Tabel 11 Pasangan DDI relevan dari protein target

No.	UniProt_ID	Pfam_IDs	No.	Domain_1	Domain_2
1	P16473	PF00001;PF13306	1	PF13640	PF13640
2	Q9Y5S8	PF08022;PF01794;PF08030	2	PF13640	PF13499
3	P51151	PF00071	3	PF13640	PF11413
4	Q13887	PF00096	4	PF03061	PF03061
5	O15118	PF22314;PF16414;PF12349	5	PF02872	PF02872
6	O15164	PF00439;PF00628;PF00643	6	PF02872	PF00149
.....	.....	.....	.....	.....	.....
561	P80370	PF00008	845	PF00105	PF00105
561	A8K019	PF00008	846	PF13771	PF13771
562	Q96P20	PF14484;PF13516;PF05729;PF17776;PF17779;PF02758	847	PF13832	PF13832
563	A0A7I2R3P8	PF14484;PF13516;PF05729;PF17776;PF17779;PF02758	848	PF01753	PF01753
564	P42127	PF05039	849	PF02148	PF02148

Keterangan :

Tabel 11 menunjukkan hasil pemetaan domain protein target (UniProt ID dan Pfam IDs) serta 849 pasangan interaksi domain-domain (Domain\_1 dan Domain\_2) yang relevan setelah penyaringan berdasarkan domain unik.

### Data PDA

Data *protein–domain association* (PDA) diperoleh melalui pemetaan protein target yang telah terverifikasi (UniPort ID) terhadap domain penyusunnya berdasarkan basis data Pfam (Pfam ID). Proses ini dilakukan dengan mencocokkan setiap protein dalam jaringan interaksi protein-protein (PPI) dengan domain-domain yang dimilikinya, kemudian memeriksa apakah pasangan domain tersebut tercatat sebagai interaksi dalam data interaksi domain-domain (DDI). Hasil pencocokan menentukan apakah pasangan protein tersebut memiliki asosiasi berbasis domain. Hasil integrasi data menunjukkan bahwa dari 4.015 pasangan PPI dan 849 pasangan DDI relevan yang telah diperoleh sebelumnya, teridentifikasi 1.683 pasangan interaksi berbasis domain (PDA). Pasangan-pasangan tersebut terbentuk melalui 274 pasangan domain unik dan melibatkan 281 protein unik, sehingga memberikan representasi jaringan yang lebih spesifik dan fungsional dibandingkan hanya menggunakan data PPI. Ringkasan hasil identifikasi interaksi berbasis domain disajikan pada Tabel 12, sedangkan pasangan protein-protein beserta domain penyusunnya ditampilkan pada Tabel 13.

Tabel 12 Ringkasan identifikasi interaksi berbasis domain (PDA)

Keterangan	Hasil
Total pasangan PPI	4.015
Total pasangan DDI	849
Total baris PDA lengkap (semua kombinasi domain)	1683
Jumlah protein unik	281
Jumlah pasangan domain unik	439

Tabel 13 Ringkasan PDA: pasangan protein–protein dan domain-domain

No.	Protein_1	Protein_2	Domain_1	Domain_2
1	Q2M2I8	P50052	PF00069	PF00001
2	Q2M2I8	P08172	PF00069	PF00001
3	P00519	P28482	PF07714	PF00069
4	P00519	P19838	PF00018	PF12796
.....	.....	.....	.....	.....
1680	A0A087X266	AOPK00	PF07851	PF07851
1681	Q4KMT7	P55851	PF00153	PF00153
1682	Q4KMT7	A0A0S2Z4G5	PF00153	PF00153
1683	P55851	A0A0S2Z4G5	PF00153	PF00153

### 3.3 Praproses

Praproses data dilakukan untuk menyiapkan protein target, domain penyusun, interaksi protein–protein (PPI), dan asosiasi protein–domain (PDA) sebelum analisis jaringan. Protein target dipetakan ke domain penyusunnya untuk memperoleh daftar domain unik, sedangkan data PPI dan DDI disaring agar hanya mencakup protein dan domain yang relevan. Tahap PDA dilakukan dengan mencocokkan setiap pasangan protein dalam PPI terhadap domain yang dimilikinya dan memeriksa kecocokan dengan pasangan DDI, sehingga terbentuk relasi protein–domain yang konsisten dan valid untuk konstruksi jaringan berbasis *Multi-Network Clustering*. Ringkasan hasil praproses data, termasuk jumlah domain unik protein target, pasangan DDI relevan, PPI, dan PDA, disajikan pada Tabel 14.

Tabel 14 Ringkasan praproses data

Keterangan	Hasil
Jumlah domain unik protein target	470
Jumlah pasangan DDI relevan	849
Total pasangan PPI	4.015
Total baris PDA (semua kombinasi domain)	1.683
Jumlah protein unik dalam PDA	281
Jumlah pasangan domain unik dalam PDA	274

Keterangan:

Nilai-nilai tersebut memberikan gambaran mengenai kesiapan data untuk konstruksi jaringan dan analisis *Multi-Network Clustering*.

### 3.4 Konstruksi Jaringan

Berdasarkan data yang telah melalui tahap praproses, konstruksi jaringan dilakukan untuk membangun representasi interaksi biologis yang meliputi jaringan protein–protein (PPI), domain–domain (DDI), dan asosiasi protein–domain (PDA). Jaringan PPI direpresentasikan dengan *node* sebagai protein target dan *edge* sebagai interaksi antarprotein, sedangkan jaringan DDI dibentuk dengan *node* domain dan *edge* interaksi antar domain yang relevan. Asosiasi protein–domain (PDA) dikonstruksi dengan mencocokkan setiap pasangan protein dalam PPI dengan domain yang dimilikinya, kemudian memeriksa keberadaan pasangan domain tersebut dalam data DDI; jika terdapat pasangan domain yang valid, interaksi dicatat sebagai *edge* PDA. Ketiga jaringan direpresentasikan sebagai graf menggunakan pustaka *NetworkX* dalam bahasa pemrograman Python, dengan setiap *node* dan *edge* ditentukan sesuai kriteria masing-masing jaringan. Visualisasi graf dilakukan untuk memeriksa distribusi *node* dan *edge*, memastikan konsistensi data, serta memudahkan identifikasi pola interaksi sebelum dilakukan analisis lebih lanjut menggunakan pendekatan *Multi-Network Clustering*. Pendekatan ini memungkinkan representasi jaringan biologis yang lebih spesifik dan fungsional dibandingkan hanya menggunakan data PPI.

### 3.5 Multi-Network Clustering (MNC)

*Multi-Network Clustering* (MNC) merupakan metode klasterisasi yang digunakan untuk mengintegrasikan tiga jaringan biologis, yaitu protein-protein (PPI), domain-domain (DDI), dan asosiasi protein-domain (PDA), dalam satu kerangka analisis untuk mengidentifikasi modul fungsional protein. Pendekatan ini memungkinkan pemetaan hubungan antarprotein dan antar-domain secara simultan, sehingga klaster yang terbentuk mencerminkan keterkaitan fungsional yang lebih spesifik dibandingkan analisis berbasis PPI saja. Metode MNC yang digunakan dalam penelitian ini diadopsi dari Ou-Yang et al. (2017), dengan tujuan memaksimalkan informasi dari berbagai jenis interaksi biologis sekaligus mempertimbangkan kontribusi domain dalam pembentukan matriks adjacency gabungan. Matriks adjacency gabungan dibangun dari matriks PPI, matriks DDI, dan matriks asosiasi protein–domain F. Matriks ini menjadi dasar pembentukan jaringan multi-layer yang saling terhubung. Matriks keanggotaan awal  $H^{(l)}$  diinisialisasi sebagai  $H$  dan diperbarui menurut Persamaan 1:

$$H^{(2)} = F \times H \quad (1)$$

Selanjutnya, pembaruan iteratif matriks keanggotaan  $H$  dilakukan berdasarkan kontribusi masing-masing jenis interaksi melalui Persamaan 2:

$$H_{ik} = \frac{H_{ik}}{2} + \frac{H_{ik}}{2} \left( \frac{\sum_{j=1}^{N_1} \frac{A_{ij}^{(1)} H_{jk}}{1 - \exp(-HH^T)_{ij}} + \sum_{x,y=1}^{N_2} \frac{A_{xy}^{(2)} F_{xi} \sum_{j=1}^{N_1} H_{jk} F_{yj}}{1 - \exp(FHH^TFT)_{xy}}}{\sum_{j=1}^{N_1} H_{jk} + \sum_{x,y=1}^{N_2} F_{xi} \sum_{j=1}^{N_1} H_{jk} F_{yj} + \frac{1}{2\lambda_k} H_{ik}} \right) \quad (2)$$

parameter regulasi  $\lambda$  diperbarui sesuai Persamaan 3:

$$\lambda_k = \frac{2b + \sum_{j=1}^{N_1} H_{ik}^2}{N_1 + 2a + 2} \quad (3)$$

di mana  $a$  dan  $b$  merupakan parameter regulasi, serta  $N_1$  adalah jumlah protein pada dataset.

Fungsi objektif yang dioptimasi dinyatakan pada Persamaan 4:

$$\begin{aligned} & \min_{H, \lambda} -\log P(A^{(1)}, A^{(2)}, H, \lambda | F) \\ &= -\log P(A^{(1)} | H) \\ &\quad -\log P(A^{(2)} | F, H) \\ &\quad -\log P(H | \lambda) \\ &\quad -\log P(\lambda) \end{aligned} \quad (4)$$

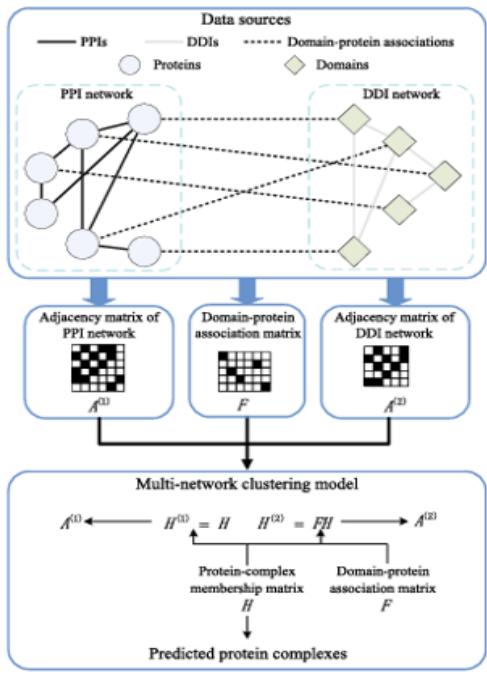
Keterangan:

- $-\log P(A^{(1)} | H)$  : *Likelihood* interaksi PPI bergantung pada  $H$
- $-\log P(A^{(2)} | F, H)$  : *Likelihood* interaksi DDI bergantung pada  $F$  dan  $H$
- $-\log P(H | \lambda)$  : Regularisasi terhadap  $H$
- $-\log P(\lambda)$  : Regularisasi terhadap  $\lambda$

Iterasi dilanjutkan hingga perubahan  $H$  antar iterasi di bawah ambang batas atau mencapai jumlah iterasi maksimum. Keanggotaan protein dalam kluster ditentukan berdasarkan  $H_{ik} > 0,3$ , menghasilkan matriks  $H^*$  yang mencerminkan pengelompokan protein secara optimal dalam modul fungsional. Seluruh prosedur MNC dan pembaruan parameter divisualisasikan pada Gambar 3 (diadaptasi dari Ou-Yang et al. 2017).

### 3.6 Analisis dan Evaluasi

Analisis dilakukan terhadap hasil klasterisasi dari pendekatan *Multi-Network Clustering* (MNC) untuk mengidentifikasi kelompok protein dan domain yang memiliki keterkaitan fungsional. Setiap klaster dianalisis berdasarkan komposisi protein dan domain di dalamnya, serta hubungannya dengan senyawa aktif yang diteliti. Penelusuran literatur dan basis data biologis, seperti UniProt dan *Gene Ontology*, digunakan untuk mengevaluasi potensi biologis masing-masing klaster, khususnya terkait mekanisme molekuler obesitas. Evaluasi kuantitatif dilakukan menggunakan tiga metrik utama: *Accuracy*, *Fraction of Recovered Annotation Clusters* (FRAC), dan *p-value*. *Accuracy* dan FRAC digunakan untuk menilai kesesuaian klaster hasil dengan anotasi biologis yang tersedia, sedangkan *p-value* digunakan untuk menguji signifikansi keterkaitan antara klaster dan fungsi biologis terkait obesitas. Rumus dasar untuk perhitungan *Accuracy* dan FRAC mengacu pada Ou-Yang et al. (2017), sehingga prosedur evaluasi dapat dijelaskan secara transparan. Pendekatan ini memastikan bahwa klaster yang terbentuk tidak hanya kuat secara struktural, tetapi juga bermakna secara biologis.



Gambar 3 Diagram alir prosedur Multi-Network Clustering (MNC) beserta algoritma Ou-Yang et al. (2017).

## JADWAL PENELITIAN

Penelitian dijadwalkan mulai Juni 2024 dan berakhir pada Desember 2025, bisa dilihat pada Tabel 15.

Tabel 15 Jadwal penelitian

No	Kegiatan	2024						2025										
		Jul	Aug	Des	Feb	Mar	Apr	Juni	Aug	Okt	Des							
1.	Studi dan Kajian Literatur	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	
2.	Sidang Komisi 1		1	2	3	4												
3.	Kolokium						1	2	3	4								
4.	Akuisisi data										1	2	3	4	1	2	3	4
5.	Proposal											1	2	3	4	1	2	3
6.	Praproses data											1	2	3	4	1	2	3
7.	Konstruksi Jaringan (PPI, DDI, PDA)											1	2	3	4	1	2	3
8.	Analisis Multi-Network Clustering (MNC)											1	2	3	4	1	2	3
9.	Analisis dan interpretasi Biologis											1	2	3	4	1	2	3
9.	Penulisan Tesis											1	2	3	4	1	2	3
10.	Publikasi											1	2	3	4	1	2	3
11.	Sidang Komisi 2											1	2	3	4	1	2	3
12.	Seminar Hasil											1	2	3	4	1	2	3
15.	Ujian Tesis											1	2	3	4	1	2	3

### Algoritma 1. Pseudocode untuk Identifikasi Kompleks Protein menggunakan Algoritma Multi-Network Clustering

**Input:**

- Matriks adjacency  $A^{(1)}$  dan  $A^{(2)}$
  - Matriks asosiasi protein-domain  $F$
  - Parameter  $a$  dan  $b$

## **Output:**

- $H^*$  // Matriks penugasan kompleks protein akhir

### **Langkah-langkah: 1. Melanjutkan**

- 1. Mulai:**
  - Inisialisasi matriks  $H$  dengan matriks awal  $H^{initial}$ ;
  - while** (*Stop Condition*);
  - Tetapkan nilai  $H$  dan perbarui  $\lambda$  sesuai persamaan (2)
  - Tetapkan nilai  $\lambda$  dan perbarui  $H$  sesuai persamaan (3)
  - Perbarui nilai fungsi objektif sesuai persamaan (4) dengan nilai baru  $H$  dan  $\lambda$
  - End while**
  - Transformasikan estimator  $H$  menjadi matriks penugasan kompleks protein akhir  $H^*$
  - Output:**  $H^*$ , matriks penugasan kompleks protein akhir

## DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad NN, Robinson S, Kennedy-Martin T, Poon JL, Kan H. 2021. Clinical outcomes associated with anti-obesity medications in real-world practice: a systematic literature review. *Obesity Reviews*. 22(11):e13326. doi:10.1111/obr.13326.
- Alborzi SZ, Nacer AA, Najjar H, Ritchie DW, Devignes MD. 2021. PPIDomainMiner: inferring domain-domain interactions from multiple sources of protein-protein interactions. *PLoS Computational Biology*. 17(8):e1008844. doi:10.1371/journal.pcbi.1008844.
- Centre for Agriculture and Bioscience International (CABI). 2022. *Murraya paniculata* (orange jessamine). *PlantwisePlus Knowledge Bank. Species Pages*. doi:10.1079/pwkb.species.35178.
- Dai H, Alsalhe TA, Chalghaf N, Riccò M, Bragazzi NL, Wu J. 2020. The global burden of disease attributable to high body mass index in 195 countries and territories, 1990–2017: an analysis of the Global Burden of Disease Study. *PLoS Medicine*. 17(7):e1003198. doi:10.1371/journal.pmed.1003198.
- Daina A, Michielin O, Zoete V. 2017. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*. 7(1):42717. doi:10.1038/srep42717.
- Dilmaghani S, Brust MR, Ribeiro CHC, Kieffer E, Danoy G, Bouvry P. 2022. From communities to protein complexes: a local community detection algorithm on PPI networks. *PLoS One*. 17(1):e0260484. doi:10.1371/journal.pone.0260484.
- European Journal of Clinical Pharmacology. 2022. 15th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT). *European Journal of Clinical Pharmacology*. 78(S1):1–163. doi:10.1007/s00228-022-03333-y.
- Fatriani R, Pratiwi FAK, Annisa A, Septaningsih DA, Aziz SA, Miladiyah I, Kusumastuti SA, Nasution MAF, Ramadhan D, Kusuma WA. 2024. Unveiling the anti-obesity potential of Kemuning (*Murraya paniculata*): a network pharmacology approach. *PLoS One*. 19(8):e0305544. doi:10.1371/journal.pone.0305544.
- Fucile M, Lupia C, Armentano M, Marrelli M, Zicarelli L, Toma CC, Statti G, Conforti F. 2025. Anti-obesity and weight management-related antioxidant potential properties of Calabrian pine extracts: *Pinus nigra* subsp. *laricio* (Poir.) Maire. *Plants*. 14(6):851. doi:10.3390/plants14060851.
- Gallo K, Goede A, Preissner R, Gohlke BO. 2022. SuperPred 3.0: drug classification and target prediction – a machine learning approach. *Nucleic Acids Research*. 50(W1):W726–W731. doi:10.1093/nar/gkac297.
- Gómez Borrego J, Torrent Burgas M. 2022. Analysis of host–bacteria protein interactions reveals conserved domains and motifs that mediate fundamental infection pathways. *International Journal of Molecular Sciences*. 23(19):11489. doi:10.3390/ijms231911489.
- Hachemi I, U Din M. 2023. Brown adipose tissue: activation and metabolism in humans. *Endocrinology and Metabolism*. 38(2):214–222. doi:10.3803/EnM.2023.1659.

- Hajfathalian M, Ghelichi S, Jacobsen C. 2025. Anti-obesity peptides from food: production, evaluation, sources, and commercialization. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety.* 24(2):e70158. doi:10.1111/1541-4337.70158.
- Hancková M, Betáková T. 2022. Pandemics of the 21st century: the risk factor for obese people. *Viruses.* 14(1):25. doi:10.3390/v14010025.
- Ibáñez MD, Sanchez-Ballester NM, Blázquez MA. 2020. Encapsulated limonene: a pleasant lemon-like aroma with promising application in the agri-food industry – a review. *Molecules.* 25(11):2592. doi:10.3390/molecules25112598.
- Ibtehaz N, Kagaya Y, Kihara D. 2023. Domain-PFP allows protein function prediction using function-aware domain embedding representations. *Communications Biology.* 6(1):174. doi:10.1038/s42003-023-05476-9.
- Joshi D, Gohil KJ. 2023. A brief review on *Murraya paniculata* (orange jasmine): pharmacognosy, phytochemistry and ethnomedicinal uses. *Journal of Pharmacopuncture.* 26(1):10–17. doi:10.3831/KPI.2023.26.1.10.
- Joshi H, Vastrad B, Joshi N, Vastrad C, Tengli A, Kotturshetti I. 2021. Identification of key pathways and genes in obesity using bioinformatics analysis and molecular docking studies. *Frontiers in Endocrinology.* 12:628907. doi:10.3389/fendo.2021.628907.
- Lavallee KL, Zhang XC, Schneider S, Margraf J. 2021. Obesity and mental health: a longitudinal, cross-cultural examination in Germany and China. *Frontiers in Psychology.* 12:712567. doi:10.3389/fpsyg.2021.712567.
- McNaughton AD, Ramalaxmi G, Kruel A, Knutson CR, Varikoti RA, Kumar N. 2024. CACTUS: chemistry agent connecting tool-usage to science. *ACS Omega.* doi:10.1021/acsomega.4c08408.
- Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD. 2022. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nature Reviews Drug Discovery.* 21(3):201–223. doi:10.1038/s41573-021-00337-8.
- Murgas KA, Saucan E, Sandhu R. 2022. Hypergraph geometry reflects higher-order dynamics in protein interaction networks. *Scientific Reports.* 12(1):21148. doi:10.1038/s41598-022-24584-w.
- Muscogiuri G, Pugliese G, Laudisio D, Castellucci B, Barrea L, Savastano S, Colao A. 2021. The impact of obesity on immune response to infection: plausible mechanisms and outcomes. *Obesity Reviews.* 22(6):e13216. doi:10.1111/obr.13216.
- Ou-Yang L, Yan H, Zhang XF. 2017. A multi-network clustering method for detecting protein complexes from multiple heterogeneous networks. *BMC Bioinformatics.* 18:44. doi:10.1186/s12859-017-1877-4.
- Ou-Yang L, Zhang XF, Dai DQ, Wu MY, Zhu Y, Liu Z, Yan H. 2016. Protein complex detection based on partially shared multi-view clustering. *BMC Bioinformatics.* 17(1):46. doi:10.1186/s12859-016-1164-9.
- Rajan L, Palaniswamy D, Mohankumar SK. 2020. Targeting obesity with plant-derived pancreatic lipase inhibitors: a comprehensive review. *Pharmacological Research.* 155:104681. doi:10.1016/j.phrs.2020.104681.
- Salazar-Tortosa DF, Enard D, Itan Y, Ruiz JR. 2022. Novel brown adipose tissue candidate genes predicted by the human gene connectome. *Scientific Reports.* 12(1):5876. doi:10.1038/s41598-022-11317-2.

- Suwandi DW, Bahari J, Subarnas A. 2023. Aktivitas antiobesitas ekstrak etanol daun kemuning (*Murraya paniculata* (L.) Jack) pada tikus betina galur Wistar. *Jurnal Sains dan Kesehatan.* 5(3):275–282. doi:10.25026/jsk.v5i3.1727.
- Tak YJ, Lee SY. 2021. Long-term efficacy and safety of anti-obesity treatment: where do we stand? *Current Obesity Reports.* 10(1):14–30. doi:10.1007/s13679-020-00422-w.
- Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, Adamo K, Alberga A, Bell R, Boulé N, et al. 2020. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *Canadian Medical Association Journal.* 192(31):E875–E891. doi:10.1503/cmaj.191707.
- World Health Organization (WHO). 2023. Overweight prevalence among children under 5 years of age. *The Global Health Observatory.* [diunduh 2023 Nov 16]. Tersedia pada: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/gho-jme-country-children-aged-5-years-overweight-\(weight-for-height-2-sd\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/gho-jme-country-children-aged-5-years-overweight-(weight-for-height-2-sd)).
- Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, Kayahara T, Kameya T, Kawai Y, Iwanaga T, Saito M. 2013. Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. *Journal of Clinical Investigation.* 123(8):3404–3408. doi:10.1172/JCI67803.
- Zhan Y, Liu J, Wu M, Tan CSH, Li X, Ou-Yang L. 2023. A partially shared joint clustering framework for detecting protein complexes from multiple state-specific signed interaction networks. *Computers in Biology and Medicine.* 159:106936. doi:10.1016/j.compbiomed.2023.106936.