

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

INDAH PUSPITASARI



MAGISTER

PROGRAM ~~STUDI~~ 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*.

diawali huruf kecil

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

INDAH PUSPITASARI

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

MAGISTER
PROGRAM ~~STUDI~~ 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

CEK LAGI

DAFTAR ISI	iii
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR	iv
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	2
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	13
3.4 Konstruksi Jaringan	14
3.5 <u>Multi-Network Clustering</u> (MNC)	14
3.6 Analisis dan Evaluasi	15
JADWAL PENELITIAN	17
DAFTAR PUSTAKA	17

italic

DAFTAR TABEL

1. Klasifikasi taksonomi MP	4
2. Ringkasan sumber data	6
3. Tabel Rekapitulasi Seleksi Senyawa Aktif	7
4. Hasil verifikasi senyawa aktif terhadap PubChem dan evaluasi	8
5. Ringkasan verifikasi protein target dari dua pendekatan	10
6. Data target protein terverifikasi berdasarkan OMIM dan SuperPred	11
7. Hasil ekstraksi interaksi protein–protein dari STRING v12.0	11
8. Ringkasan hasil identifikasi domain dan DDI	12
9. DDI relevan dari domain unik	12
10. Pasangan protein–protein berdasarkan interaksi domain (PDA)	13
11. Jadwal penelitian	17

DAFTAR GAMBAR

tanpa titik titik

1. Tanaman murraya paniculata (MP)	4
2. Tahapan penelitian.....	6
3. Diagram alir dari prosedur multi-network clustering dan algoritma Ou- Yang et al. (2017).	16

I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Obesitas merupakan salah satu masalah kesehatan global yang kompleks dan terus meningkat, sehingga mendorong pencarian pendekatan prediksi baru dalam pengembangan terapi lebih efektif.. Kondisi ini ditandai dengan akumulasi lemak berlebih dalam tubuh, yang dapat meningkatkan risiko penyakit kronis, seperti diabetes, kanker, *osteoarthritis* (Wharton *et al.* 2020), serta masalah kesehatan mental seperti kecemasan (Lavallee *et al.* 2021). Obesitas juga berkontribusi terhadap penurunan harapan hidup dan peningkatan kerentanan terhadap penyakit menular (Muscogiuri *et al.* 2021). Saat ini prevalensi obesitas terus meningkat secara signifikan dan bahkan telah dianggap sebagai pandemi oleh berbagai organisasi kesehatan dunia (Hancková dan Betáková 2022). Di Indonesia sendiri, angka kematian akibat obesitas meningkat dari 2,5% pada tahun 1990 menjadi 8,4% pada tahun 2019 (Dai *et al.* 2020). Upaya penanganan obesitas umumnya dilakukan melalui terapi farmakologi dengan penggunaan obat-obatan sintetis (Ahmad *et al.* 2021). Namun, pendekatan ini memiliki sejumlah keterbatasan, seperti tingginya biaya, munculnya 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. Salah satu tanaman potensial dalam hal ini adalah *Murraya paniculata* atau kemuning yang dapat meningkatkan proses lipolisis dan metabolisme lemak dalam tubuh (Suwandi *et al.* 2023), namun mekanisme farmakologisnya masih belum sepenuhnya dipahami (Rajan *et al.* 2020).

Dalam bidang bioinformatika dan farmakologi sistem, pendekatan berbasis jaringan interaksi protein-protein (PPI) sering digunakan untuk memperkirakan hubungan antara senyawa aktif dan target protein dalam berbagai penyakit, termasuk 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 signifikan, seperti kurangnya kelengkapan data, sifat statis jaringan, dan ketidakmampuannya dalam merepresentasikan dinamika biologis (Dilmaghani *et al.* 2022; Zhan *et al.* 2023). Sebagai solusi, pendekatan berbasis interaksi domain-domain (DDI) dan asosiasi protein-domain (PDA) dinilai lebih mendalam karena domain merupakan unit struktural dan fungsional terkecil dari protein. DDI dapat memberikan informasi mekanistik yang lebih stabil dan spesifik, serta mampu mengatasi beberapa keterbatasan dalam pendekatan PPI. Penelitian Alborzi *et al.* (2021) menunjukkan bahwa eksplorasi DDI dapat mengidentifikasi pasangan protein relevan, sementara Gómez Borrego dan Torrent Burgas (2022) serta Ibtehaz *et al.* (2023) menunjukkan keunggulan pendekatan domain dalam memprediksi fungsi protein. Dengan ketersediaan data publik terkait PDA dan DDI, dimungkinkan untuk membangun jaringan interaksi yang lebih kontekstual dan biologis secara lebih akurat. Oleh karena itu, integrasi jaringan PPI, DDI dan PDA dalam suatu pendekatan *Multi-Network Clustering* (MNC) menjadi sangat relevan untuk diterapkan dalam

penelitian prediktif, khususnya dalam memahami mekanisme molekuler obesitas dan memprediksi target terapi potensial dari senyawa daun kemuning.

1.2 Perumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana cara mengeksplorasi senyawa kimia dari daun kemuning (*Murraya paniculata*) dan memprediksi target protein yang berperan dalam mekanisme obesitas?
2. Bagaimana membangun dan mengintegrasikan jaringan PPI, DDI, dan PDA untuk mendukung prediksi biologis terkait obesitas?
3. Bagaimana meningkatkan akurasi prediksi protein target obesitas, mengingat keterbatasan pendekatan berbasis jaringan PPI saja?
4. Apakah penyematan informasi domain dalam analisis multi-network clustering dapat meningkatkan akurasi prediksi protein target obesitas?.

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Mengeksplorasi senyawa aktif dalam daun kemuning (*Murraya paniculata*) dan memprediksi target protein yang potensial dalam mekanisme obesitas.
2. Membangun dan mengintegrasikan jaringan PPI, DDI dan PDA untuk mendukung proses prediksi target protein yang relevan dengan patogenesis obesitas.
3. Memprediksi protein target obesitas secara lebih akurat menggunakan pendekatan *multi-network clustering* dibandingkan pendekatan berbasis PPI saja.
4. Mengevaluasi pengaruh penyematan informasi domain dalam analisis *Multi-Network Clustering* (MNC) terhadap peningkatan akurasi prediksi protein target obesitas.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini berkontribusi dalam pengembangan terapi obesitas yang lebih efektif dan aman melalui pendekatan bioinformatika berbasis *Multi-Network Clustering* (MNC). Dengan menyertakan informasi domain, penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan akurasi dalam memprediksi target protein dari senyawa daun kemuning, serta menjadi landasan bagi penelitian lanjutan dan pengembangan aplikasi klinis di bidang kesehatan.

1.5 Ruang Lingkup Penelitian

Ruang lingkup dari penelitian ini meliputi:

1. Identifikasi senyawa: berfokus pada 16 senyawa aktif dari daun kemuning yang telah diidentifikasi oleh Fatriani et al. (2024).
2. Penggunaan data publik: mencakup data protein, domain, serta asosiasi protein-domain (PDA) dan domain-domain (DDI).

3. Validasi dan evaluasi hasil prediksi, meliputi:
 - pathway enrichment untuk menilai keterkaitan dengan jalur molekuler obesitas.
 - Telaah literatur untuk menilai relevansi biologis target.
 - Evaluasi kinerja model berbasis domain vs non-domain menggunakan metrik *geometric accuracy* (Acc) dan *fraction of matched complexes* (FRAC), serta uji hipergeometrik untuk menilai signifikansi prediksi.

II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Obesitas

Obesitas adalah kondisi medis yang ditandai oleh penumpukan lemak berlebih dalam tubuh dan dapat meningkatkan risiko berbagai penyakit kronis. 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 (BMI) ≥ 30 , sedangkan pada anak-anak ditentukan berdasarkan deviasi standar terhadap median pertumbuhan menurut usia berdasarkan kriteria WHO (2024).

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*), dan 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 keluarga *Rutaceae* yang dikenal memiliki berbagai manfaat farmakologis, termasuk sebagai agen anti-inflamasi, antioksidan, dan potensial sebagai anti-obesitas. Tanaman ini tumbuh sebagai perdu kecil yang selalu hijau dengan bunga putih harum dan buah merah lonjong. Di Indonesia, kemuning dikenal secara luas dalam pengobatan tradisional dan memiliki banyak sebutan lokal (CABI 2022; Joshi dan Gohil 2023). Senyawa bioaktif yang terkandung dalam daun kemuning telah diteliti memiliki efek terhadap regulasi metabolisme lemak. Tanaman ini dapat dilihat pada Gambar 1, sedangkan klasifikasinya secara taksonomi disajikan pada Tabel 1.

cek format tabel di PPKI



Gambar 1 Tanaman murraya paniculata (MP)

Tabel 1 Klasifikasi taksonomi MP

Kingdom	Plantae
Phylum	Charophyta
Class	Equisetopsida
Subclass	Magnoliidae
Superorder	Rosanae
Order	Sapindales
Family	Rutaceae
Genus	Murraya
Species	Paniculata

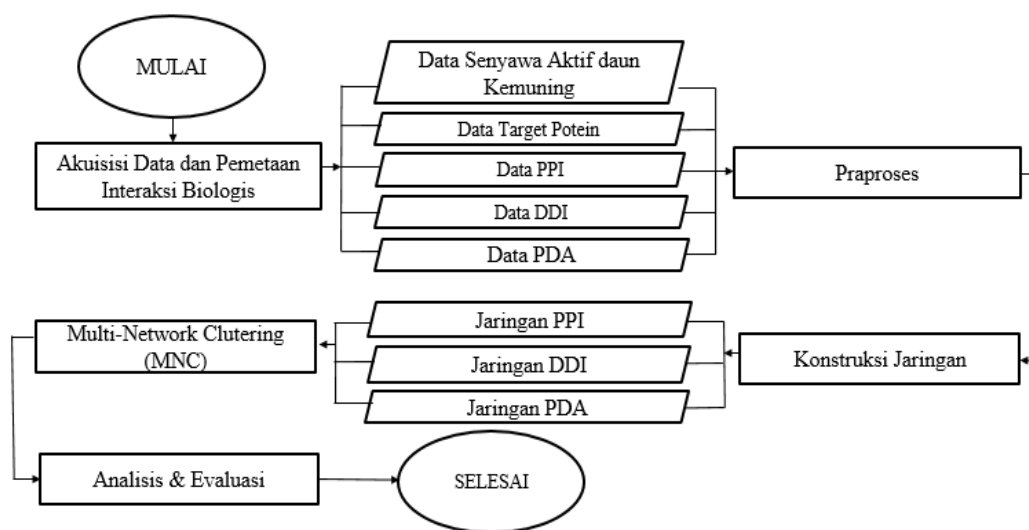
2.4 *Multi-Network Clustering* (MNC)

Metode *Multi-Network Clustering* (MNC) dikembangkan untuk meningkatkan akurasi deteksi kompleks protein dengan mengintegrasikan data dari dua jenis jaringan biologis utama, yaitu *protein-protein interaction* (PPI) dan *domain-domain interaction* (DDI). Pendekatan ini memanfaatkan informasi dari interaksi domain protein untuk melengkapi kelemahan data PPI konvensional, khususnya dalam mengidentifikasi kompleks protein 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 untuk menemukan target terapi baru melalui pendekatan bioinformatika berbasis jaringan (European Journal of Clinical Pharmacology, 2022).

III METODE

3.1 Tahapan Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan secara sistematis melalui beberapa tahapan yang saling berkaitan, dimulai dari akuisisi data senyawa aktif hingga prediksi target protein menggunakan analisis jaringan biologis. Setiap tahap dirancang untuk memastikan integritas data, relevansi biologis, dan validitas hasil prediksi yang diperoleh. Tahapan lengkap penelitian ini disajikan pada Gambar 2.



Gambar 2 Tahapan penelitian

3.2 Akuisi Data dan Pemetaan Interaksi Biologis

Penelitian ini menggunakan data biologis dan kimia dari sumber terpercaya untuk mendukung analisis jaringan dan identifikasi target protein. Data yang digunakan mencakup senyawa aktif dari literatur, protein target hasil prediksi *in silico*, serta interaksi biologis seperti PPI (*protein-protein interaction*), DDI (*domain-domain interaction*), dan PDA (*protein-domain association*). Tahapan ini menjadi fondasi penting sebelum dilakukan analisis lanjutan menggunakan pendekatan Multi-Network Clustering (MNC). Ringkasan sumber data yang digunakan dalam penelitian ini disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2 Ringkasan sumber data

Jenis data	Jumlah	Sumber	Metode perolehan
Senyawa aktif	16 senyawa	Fatriani et al. (2024)	Studi literatur
Properti kimia senyawa	14 entri	PubChem	REST API / manual lookup
Skor Bioavailabilitas	11 nilai	SwissADME	Analisis farmakokinetik in silico

Target protein	570 protein	SuperPred + OMIM	Prediksi in silico
Verifikasi protein	561 protein	UniProt	Pemetaan ID & spesies
Interaksi protein-protein	3880 pasang	STRING	<i>Confidence score</i> $\geq 0,4$
Domain protein	1056 domain	Pfam/InterPro	Pemetaan UniProt ID
Interaksi domain-domain	827 pasang	3did	Berdasarkan ID Pfam
Asosiasi protein-domain	340 pasangan	Hasil pemetaan internal	Berdasarkan data protein & domain

Data Senyawa Aktif

Sebanyak 16 senyawa aktif yang berasal dari daun kemuning (*Murraya paniculata*) digunakan sebagai bahan kajian dalam penelitian ini. Senyawa-senyawa tersebut diperoleh berdasarkan hasil analisis menggunakan metode *Liquid Chromatography-Mass Spectrometry* (LC-MS) yang dilaporkan oleh Fatriani et al. (2024). Informasi struktur dan properti kimia dari masing-masing senyawa kemudian diverifikasi melalui basis data PubChem, meliputi *Chemical ID* (CID), *Simplified Molecular Input Line Entry System* (SMILES), rumus molekul, massa molekul, dan nama IUPAC. Hasil verifikasi menunjukkan bahwa 14 dari 16 senyawa berhasil diverifikasi dengan kelengkapan data struktur kimia, termasuk representasi SMILES. Struktur SMILES dari senyawa-senyawa tersebut selanjutnya dianalisis menggunakan platform SwissADME untuk mengevaluasi parameter farmakokinetik, khususnya nilai *bioavailability score* (Daina et al. 2017). Berdasarkan kriteria kelayakan (nilai *bioavailability score* $\geq 0,5$), sebanyak 11 senyawa dinyatakan memenuhi syarat dan digunakan dalam proses identifikasi target protein. Rekapitulasi proses seleksi senyawa aktif ini disajikan pada Tabel 3, sedangkan hasil verifikasi struktur dan properti kimia ditampilkan pada Tabel 4.

Tabel 3 Tabel Rekapitulasi Seleksi Senyawa Aktif

Kategori	Jumlah senyawa	Keterangan
Total senyawa awal	16	Berdasarkan hasil identifikasi literatur Fatriani et al. (20024)
Senyawa tersedia di PubChem	14	Memiliki CID dan data struktur kimia lengkap
Senyawa tidak tersedia di PubChem	2	CID tidak tersedia/tidak ditemukan
Senyawa tersedia namun tidak memenuhi kriteria	3	Bioavailability Score $< 0,5$ atau tidak tersedia
Senyawa memenuhi kriteria kelayakan	11	Bioavailability Score $\geq 0,5$

Senyawa digunakan untuk prediksi target

11

Lolos seleksi struktur dan farmakokinetik

Tabel 4 Hasil verifikasi senyawa aktif terhadap PubChem dan evaluasi bioavailabilitas melalui SwissADME

Compound prediction	Ditemukan-diPubChem	CID	SMILES	Ditemukan_Bioavailabilitas	Bioavailabilitas Score	Memenuhi_Kriteria	Status Akhir
4-aminobenzoic acid	✓	978	<chem>C1=CC(=C</chem> <chem>C=C1C(=O</chem> <chem>)O)N</chem> <chem>C(C(=O)O)</chem>	✓	0,85	✓	Dipilih
Citric acid	✓	311	<chem>C(CC(=O)</chem> <chem>O)(C(=O)O</chem> <chem>)O</chem>	✓	0,56	✓	Dipilih
L-phenylalanine	✓	6140	<chem>C1=CC=C(</chem> <chem>C=C1)C[C</chem> <chem>@H](C(</chem> <chem>=O)O)N</chem> <chem>C1=CC=C</chem>	✓	0,55	✓	Dipilih
Trans-3-indoleacrylic acid	✓	5375048	<chem>2C(=C1)C(</chem> <chem>=CN2)/C=</chem> <chem>C/C(=O)O</chem> <chem>C1=CC=C</chem>	✓	0,85	✓	Dipilih
DL-tryptophan	✓	1148	<chem>2C(=C1)C(</chem> <chem>=CN2)CC(</chem> <chem>C(=O)O)N</chem> <chem>COC1=C(</chem> <chem>C=CC(=C1</chem> <chem>)/C=C/C(=</chem>	✓	0,55	✓	Dipilih
4-O-feruloyl-D-quinic acid	✓	10177048	<chem>O)OC2[C</chem> <chem>@H](CC</chem> <chem>(C[C@H]2</chem> <chem>O)(C(=O)O</chem> <chem>)O)O)O</chem> <chem>CC(=C)[C</chem> <chem>@H]([C@</chem> <chem>H])(C1=C(</chem> <chem>C=CC2=C</chem> <chem>1OC(=O)C</chem> <chem>=C2)OC)O</chem> <chem>)O</chem> <chem>CC1(CCC2</chem> <chem>=C(O1)C(=</chem> <chem>O)C3=CC=</chem> <chem>CC=C3C2</chem> <chem>=O)C</chem> <chem>CC(C)C(=</chem> <chem>O)C(C1=C</chem> <chem>(C=CC2=C</chem> <chem>1OC(=O)C</chem> <chem>=C2)OC)O</chem> <chem>C(=O)C</chem>	✓	0,11	✗	Tidak Dipilih
Murrangatin	✓	13917407	<chem>H](C1=C(</chem> <chem>C=CC2=C</chem> <chem>1OC(=O)C</chem> <chem>=C2)OC)O</chem> <chem>)O</chem> <chem>CC1(CCC2</chem> <chem>=C(O1)C(=</chem> <chem>O)C3=CC=</chem> <chem>CC=C3C2</chem> <chem>=O)C</chem> <chem>CC(C)C(=</chem> <chem>O)C(C1=C</chem> <chem>(C=CC2=C</chem> <chem>1OC(=O)C</chem> <chem>=C2)OC)O</chem> <chem>C(=O)C</chem>	✓	0,55	✓	Dipilih
Alpha-lapachone	✓	72732	<chem>H](C1=C(</chem> <chem>C=CC2=C</chem> <chem>1OC(=O)C</chem> <chem>=C2)OC)O</chem> <chem>)O</chem> <chem>CC1(CCC2</chem> <chem>=C(O1)C(=</chem> <chem>O)C3=CC=</chem> <chem>CC=C3C2</chem> <chem>=O)C</chem> <chem>CC(C)C(=</chem> <chem>O)C(C1=C</chem> <chem>(C=CC2=C</chem> <chem>1OC(=O)C</chem> <chem>=C2)OC)O</chem> <chem>C(=O)C</chem>	✓	0,85	✓	Dipilih
Hainanmuranin	✓	5317952	<chem>H](C1=C(</chem> <chem>C=CC2=C</chem> <chem>1OC(=O)C</chem> <chem>=C2)OC)O</chem> <chem>)O</chem> <chem>CC1(CCC2</chem> <chem>=C(O1)C(=</chem> <chem>O)C3=CC=</chem> <chem>CC=C3C2</chem> <chem>=O)C</chem> <chem>CC(C)C(=</chem> <chem>O)C(C1=C</chem> <chem>(C=CC2=C</chem> <chem>1OC(=O)C</chem> <chem>=C2)OC)O</chem> <chem>C(=O)C</chem>	✓	0,55	✓	Dipilih

cek format tabel yang benar di PPKI

SB236057	✓	5311 426	<div>CCN1CCC 2(CC1)CO C3=C2C= C4C(=C3) CCN4C(= O)C5=CC= C(C=C5)C 6=C(C=C(C=C6)C7= NN=C(O7) C)C</div>	✓	0,17	✗	Tidak Dipilih
----------	---	-------------	---	---	------	---	------------------

Data Target Protein

Prediksi protein target dalam penelitian ini dilakukan melalui dua pendekatan, yaitu menggunakan basis data SuperPred dan OMIM. Sebanyak 11 senyawa aktif dari daun kemuning digunakan sebagai input pada SuperPred dalam format SMILES, yang menghasilkan 269 kandidat protein target dalam bentuk UniProt ID, berdasarkan kemiripan struktur kimia dan informasi farmakologis. Pada pendekatan ini, kandidat protein disaring berdasarkan probabilitas ≥ 0.5 dan nilai *Assay Type* “Potency” (Gallo *et al.* 2022). Pendekatan kedua dilakukan melalui basis data OMIM dengan menggunakan kata kunci “+Brown Adipose Tissue+” (Salazar-Tortosa *et al.* 2022), yang menghasilkan 176 entri *Entrez Gene ID* yang berkaitan dengan mekanisme obesitas. Seluruh kandidat dari kedua pendekatan kemudian dipetakan ke basis data UniProt (Taxonomy ID: 9606) untuk memastikan kesesuaian spesies dengan *Homo sapiens*. Hasil pemetaan menunjukkan bahwa 172 dari 176 entri *Entrez Gene ID* dari OMIM berhasil dipetakan ke 301 UniProt ID. Sementara itu, seluruh kandidat dari SuperPred telah berupa 269 UniProt ID yang sesuai. Setelah penggabungan dan penghapusan duplikasi, diperoleh total sebanyak 561 UniProt ID unik yang digunakan sebagai protein target pada tahap analisis jaringan biologis selanjutnya. Ringkasan proses verifikasi ditampilkan pada Tabel 5, sedangkan detail hasil lengkap disajikan dalam Tabel 6.

Tabel 5 Ringkasan verifikasi protein target dari dua pendekatan

Sumber	Jumlah awal	Format awal	Jumlah terverifikasi ke UniProt (homo sapiens)	Format akhir (UniProt ID)
OMIM (kata kunci: "+Brown Adipose Tissue+")	176 Entrez Gene ID	Entrez Gene ID	172 Entrez → 301 UniProt ID	UniProt ID
SuperPred (input: SMILES senyawa aktif)	269 protein	UniProt ID	269	UniProt ID
Total_Gabungan_Valid	-	-	-	570 UniProt ID
Total_Gabungan_Valid_Unik	-	-	-	561 UniProt ID

cek format tabel yang benar di PPKI

Tabel 6 Data target protein terverifikasi berdasarkan OMIM dan SuperPred

No.	ID Asal	UniProt	Status Verifikasi	Gene Name	Sumber
1	7350	P25874	✓Valid (Homo sapiens)	UCP1	OMIM
2	7350	Q4KMT7	✓Valid (Homo sapiens)	UCP1	OMIM
3	26027	Q8WXI4	✓Valid (Homo sapiens)	ACOT11	OMIM
4	54976	Q9GZN8	✓Valid (Homo sapiens)	ADISSP	OMIM
5	388581	Q5T7M4	✓Valid (Homo sapiens)	C1QTNF12	OMIM
.....
..
557	Q6P988	Q6P988	✓Valid (Homo sapiens)	NOTUM	SuperPred
558	P17252	P17252	✓Valid (Homo sapiens)	PRKCA	SuperPred
559	P09467	P09467	✓Valid (Homo sapiens)	FBP1	SuperPred
560	P00746	P00746	✓Valid (Homo sapiens)	CFD	SuperPred
561	P29375	P29375	✓Valid (Homo sapiens)	KDM5A	SuperPred

Data interaksi protein-protein (PPI)

Setelah tahap verifikasi protein target selesai, diperoleh sebanyak 561 protein target hasil penggabungan dari dua pendekatan, yaitu SuperPred dan OMIM. Tahap selanjutnya adalah mengidentifikasi interaksi antar protein (*protein-protein interaction/PPI*) di antara protein-protein tersebut. Informasi mengenai interaksi ini diperoleh dari basis data STRING (*Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins*) versi 12.0, yang merupakan basis data komprehensif berisi informasi interaksi biologis antar protein. STRING mengintegrasikan berbagai sumber informasi, termasuk bukti eksperimental, prediksi komputasional, hasil kurasi literatur, serta interaksi yang diturunkan dari basis data lainnya. Proses identifikasi dilakukan dengan memasukkan seluruh UniProt ID dari protein target ke dalam sistem STRING dengan pengaturan spesifik untuk spesies *Homo sapiens*, sehingga hanya interaksi antar protein manusia yang dipertimbangkan. Dari hasil tersebut, hanya pasangan interaksi yang melibatkan dua protein yang termasuk dalam daftar target terverifikasi yang dipertahankan, guna memastikan relevansi biologis dan kesesuaian konteks penelitian. Hasil akhir dari proses ini menghasilkan sebanyak 3.880 pasangan interaksi (edges) yang menghubungkan 430 protein unik (nodes), dan keseluruhan data ini digunakan sebagai dasar untuk konstruksi jaringan biologis. Rincian hasil pemetaan interaksi disajikan pada [tabel 7](#).

cek cara penulisan yang benar

Tabel 7 Hasil ekstraksi interaksi protein–protein dari STRING v12.0

cek yang lain juga

no.	#node1	node2	node1_string_id	node2_string_id
1	AAK1	CHRM2	9606.ENSP00000386456	9606.ENSP00000399745
2	ABCC1	STAT3	9606.ENSP00000382342	9606.ENSP00000264657
3	ABCC1	SPHK1	9606.ENSP00000382342	9606.ENSP00000313681
4	ABCC1	NR1I2	9606.ENSP00000382342	9606.ENSP00000336528
5	ABCC1	MFSD2B	9606.ENSP00000382342	9606.ENSP00000342501
6	ABCC1	GSTP1	9606.ENSP00000382342	9606.ENSP00000381607
.....
.....
3876	UCP1	VGF	9606.ENSP00000262999	9606.ENSP00000249330

cek format tabel

cek tabel yang lain juga

3877	UCP1	UCP2	9606.ENSP00000262999	9606.ENSP00000499695
3878	UCP1	UCP3	9606.ENSP00000262999	9606.ENSP00000323740
3879	UCP2	UCP3	9606.ENSP00000499695	9606.ENSP00000323740
3880	WDR5	WDTC1	9606.ENSP00000351446	9606.ENSP00000317971

Data interaksi domain-domain (DDI)

Pembentukan jaringan DDI mengacu pada data dari basis data 3DID yang menyediakan informasi interaksi antar domain berdasarkan struktur tiga dimensi protein. Tahap awal dilakukan dengan mengekstraksi domain dari protein target berdasarkan hasil pemetaan UniProt ID ke Pfam ID. Setiap Pfam ID yang valid dibersihkan dan disaring untuk memperoleh daftar domain unik yang dimiliki oleh protein target. Daftar ini kemudian disimpan sebagai referensi domain spesifik dalam konteks penelitian. Selanjutnya, data DDI diperoleh dengan melakukan parsing terhadap file 3DID untuk mengekstrak seluruh pasangan domain yang ditandai dengan baris "#=ID". Dari seluruh pasangan yang tersedia, dilakukan seleksi berdasarkan kecocokan kedua domain dalam setiap pasangan dengan daftar domain unik yang telah diperoleh sebelumnya. Hanya pasangan domain yang memenuhi kriteria ini yang dianggap relevan dan dijadikan sebagai bagian dari jaringan DDI dalam penelitian ini. Data pasangan protein dengan domainnya serta pasangan DDI yang relevan disimpan dalam file Excel dan digunakan dalam tahap analisis jaringan selanjutnya. Ringkasan hasil identifikasi domain dan DDI relevan disajikan pada Tabel 8 dan Tabel 9.

Tabel 8 Ringkasan hasil identifikasi domain dan DDI

Keterangan	Jumlah
Total Domain hasil pemetaan	1.056
Domain unik setelah normalisasi	478
Jumlah total pasangan DDI dalam 3DID	20644
Jumlah pasangan DDI yang relevan (tercocok)	827

Tabel 9 DDI relevan dari domain unik

No.	UniProt_ID	Pfam_ID	No.	Domain_1	Domain_2
1	P25874	PF00153	1	PF13640	PF13640
2	Q4KMT7	PF00153	2	PF13640	PF13499
3	Q8WXI4	PF01852	3	PF13640	PF11413
4	Q8WXI4	PF03061	4	PF03061	PF03061
5	Q9GZN8	PF15006	5	PF02872	PF02872
6	Q8TCY5	PF15183	6	PF02872	PF00149
.....
1051	P29375	PF01388	822	PF13920	PF13920
1052	P29375	PF02373	823	PF00105	PF00105
1053	P29375	PF02375	824	PF13771	PF13771
1054	P29375	PF02928	825	PF13832	PF13832
1055	P29375	PF08429	826	PF01753	PF01753
1056	P29375	PF21323	827	PF00569	PF00569

Data asosiasi protein-domain

Tahapan ini dilakukan dengan mencocokkan data interaksi protein (PPI) dan data interaksi domain (DDI). Berdasarkan kedua data tersebut, diperiksa apakah terdapat pasangan domain dari dua protein yang saling berinteraksi dalam jaringan PPI. Apabila ditemukan minimal satu pasangan domain yang sesuai dengan data DDI, maka interaksi antara kedua protein tersebut dianggap memiliki asosiasi berbasis domain (PDA). Pasangan protein dan domain yang memenuhi kriteria ini disimpan dalam file Excel untuk keperluan analisis jaringan lebih lanjut. Selain itu, dihitung jumlah total pasangan PDA yang valid, jumlah pasangan protein unik, serta pasangan domain unik sebagai bagian dari hasil. Hasil dari tahap ini menunjukkan sebanyak 340 pasangan protein–protein yang memiliki interaksi berbasis domain (PDA), serta 79 pasangan domain unik yang berperan dalam membentuk koneksi tersebut. Rincian hasil dapat dilihat pada Tabel 10.

Tabel 10 Pasangan protein–protein berdasarkan interaksi domain (PDA)

No.	Protein_1	Protein_2	Domain_1	Domain_2
1	Q2M2I8	P08172	PF00069	PF00001
2	Q9UKU7	P28330	PF00441	PF00441
3	Q8WXI4	Q9NPJ3	PF03061	PF03061
4	P36896	P36894	PF00069	PF00069
5	P36896	P18075	PF01064	PF00019
6	P29275	P36507	PF00001	PF00069
.....
332	P29474	Q9Y5S8	PF00175	PF08022
333	P20393	Q9Y5X4	PF00104	PF00104
334	Q13133	Q03181	PF00104	PF00104
335	Q9HCR9	Q13370	PF00233	PF00233
336	Q9HCR9	Q14432	PF00233	PF00233
337	Q14432	Q13370	PF00233	PF00233
338	Q16512	Q16513	PF00069	PF00069
339	Q96AD5	Q9NST1	PF01734	PF01734
340	Q9UBK2	Q86YN6	PF00076	PF00076

3.3 Praproses

Tahap praproses dilakukan untuk menjamin konsistensi, kelengkapan, dan kesesuaian format data sebelum digunakan dalam konstruksi jaringan multi-lapis. Seluruh data yang diperoleh, termasuk protein target, domain Pfam, dan data interaksi biologis, terlebih dahulu diverifikasi untuk memastikan format ID, seperti UniProt ID dan Pfam ID, sesuai standar dan tidak mengandung entri yang kosong atau tidak valid. Domain protein yang diperoleh dari hasil pemetaan UniProt ke Pfam diselaraskan dengan menghapus nomor versi (misalnya PF00069.23 menjadi PF00069) agar seragam dengan format yang digunakan pada basis data interaksi domain (DDI). Selanjutnya, dilakukan pemeriksaan terhadap pasangan UniProt–Pfam untuk menghilangkan relasi yang bersifat duplikat, sehingga hanya pasangan unik yang digunakan pada tahap selanjutnya. Selain itu, senyawa aktif yang

digunakan dalam penelitian ini disaring berdasarkan nilai bioavailabilitas menggunakan SwissADME, dengan kriteria *Bioavailability Score* $\geq 0,5$. Data yang telah dinormalisasi dan disaring kemudian dikonsolidasikan untuk membentuk satu himpunan data yang bersih dan terstruktur, yang akan digunakan dalam tahap konstruksi jaringan interaksi protein (PPI), interaksi domain (DDI), dan lapisan asosiasi protein–domain (PDA). Praproses ini bersifat penting untuk memastikan bahwa seluruh data yang dianalisis memiliki kualitas tinggi dan mendukung integrasi jaringan secara menyeluruh.

3.4 Konstruksi Jaringan

Tahapan ini bertujuan untuk membentuk representasi jaringan dari interaksi biologis yang melibatkan protein dan domain penyusunnya, sebagai dasar untuk analisis prediktif menggunakan pendekatan *Multi-Network Clustering* (MNC). Jaringan interaksi protein-protein (PPI) dikonstruksi berdasarkan data dari basis data STRING, yang sebelumnya telah dipetakan ke UniProt ID guna memastikan konsistensi dan kompatibilitas anotasi. Sementara itu, jaringan interaksi domain-domain (DDI) dibangun dengan menggunakan pasangan domain dari protein target yang diambil dari basis data 3did. Untuk menjamin kesesuaian format, domain-domain tersebut telah dinormalisasi terlebih dahulu berdasarkan Pfam ID. Adapun jaringan asosiasi protein–domain (PDA) dibentuk dengan menghubungkan setiap protein ke domain penyusunnya, yang diperoleh dari hasil pemetaan UniProt ke Pfam melalui database InterPro. Ketiga jenis jaringan ini direpresentasikan dalam bentuk graf menggunakan pustaka *NetworkX* dalam bahasa pemrograman Python. Format jaringan disesuaikan dengan jenis interaksinya, baik sebagai graf berarah maupun tak berarah. Seluruh konstruksi jaringan ini menjadi fondasi dalam analisis *Multi-Network Clustering* (MNC), yang bertujuan mengidentifikasi kelompok protein dan domain yang memiliki keterkaitan fungsional dan berpotensi sebagai target terapi anti-obesitas.

3.5 Multi-Network Clustering (MNC)

Metode Multi-Network Clustering (MNC) yang digunakan dalam penelitian ini diadopsi dari Ou-Yang et al. (2017). Tujuannya adalah untuk mengintegrasikan tiga jaringan interaksi protein-protein (PPI), interaksi domain-domain (DDI), dan asosiasi protein-domain (PDA) ke dalam sebuah kerangka klusterisasi terpadu yang mampu mengidentifikasi modul biologis fungsional. Proses MNC diawali dengan pembangunan *matriks adjacency* gabungan, yaitu kombinasi dari matriks PPI dan DDI, serta matriks asosiasi protein-domain (F) yang diperoleh dari tahap sebelumnya. Matriks ini menjadi dasar pembentukan struktur jaringan multi-layer yang saling terhubung. Tahapan selanjutnya adalah transformasi awal dan perhitungan matriks keanggotaan (H). Pada tahap awal, matriks $H^{(1)}$ diinisialisasi sebagai H , dan diperbarui menjadi $H^{(2)}$ melalui formulasi: $H^{(2)} = F \times H$, dengan F merupakan matriks asosiasi antara protein dan domain. Proses klusterisasi dilakukan secara iteratif melalui pembaruan matriks keanggotaan H dan parameter regulasi λ , dengan mempertimbangkan kontribusi dari setiap jenis interaksi. Pembaruan H dilakukan berdasarkan formulasi:

[cek cara mengacu persamaan yang benar di PPKI](#)

(Perumusan 1) (1)

(Pembaruan kompleks H , mengacu pada pengaruh A^1 , A^2 , dan F , seperti yang dijabarkan secara lengkap oleh Ou-Yang et al., 2017).

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

Selanjutnya, parameter regulasi λ diperbarui dengan rumus:

(Perumusan 2) (2)

$$\lambda_k \leftarrow \frac{2b + \sum_{j=1}^{N_1} H_{ik}^2}{N_1 + 2a + 2}$$

di mana a dan b merupakan parameter regulasi, serta N_i adalah jumlah protein pada dataset. Fungsi objektif yang dioptimasi dalam metode ini bertujuan memaksimalkan probabilitas gabungan dari interaksi jaringan dan regulasi keanggotaan kluster:

(Perumusan 3) (3)

$\min_{H, \lambda} -\log P(A^{(1)}, A^{(2)}, H, \lambda | F)$, yang terdiri atas:

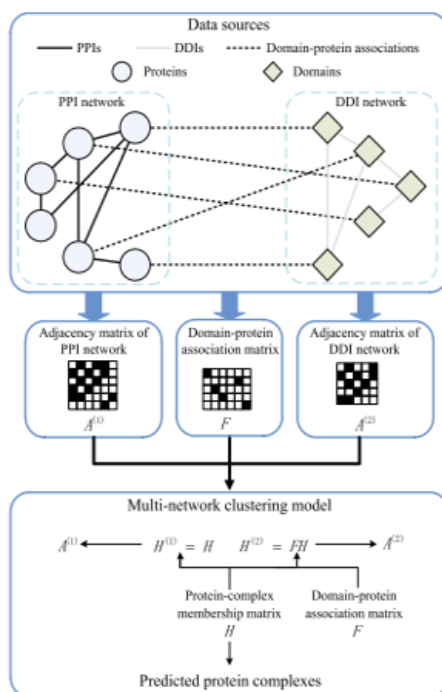
- $-\log P(A^{(1)} | H)$: Likelihood interaksi PPI bergantung pada H
- $-\log P(A^{(2)} | F, H)$: Likelihood interaksi DDI bergantung pada F dan H
- $-\log P(H | \lambda)$: Regularisasi terhadap H
- $-\log P(\lambda)$: Regularisasi terhadap λ .

Proses iteratif dilakukan hingga memenuhi kriteria konvergensi, yakni perubahan nilai H antar iterasi berada di bawah ambang batas tertentu atau mencapai jumlah iterasi maksimum. Keanggotaan protein dalam kluster ditentukan berdasarkan nilai $H_{ik} > 0.3$, yang menunjukkan tingkat afiliasi protein i terhadap kluster k . Hasil akhir berupa matriks H^* yang mencerminkan pengelompokan protein secara optimal dalam modul fungsional. Seluruh tahapan prosedur MNC dan proses pembaruan parameter divisualisasikan dalam diagram alir pada Gambar 3, yang diadaptasi dari Ou-Yang et al. (2017).

3.6 Analisis dan Evaluasi

Analisis dilakukan terhadap hasil klusterisasi dari metode Multi-Network Clustering (MNC) untuk mengidentifikasi kelompok protein dan domain yang memiliki keterkaitan fungsional. Setiap kluster 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 yang berkaitan dengan mekanisme molekuler obesitas. Untuk menilai kontribusi penyematan informasi domain, dilakukan perbandingan hasil klasterisasi antara dua pendekatan: (1) integrasi jaringan PPI saja, dan (2) integrasi PPI, DDI, serta PDA. Evaluasi kuantitatif dilakukan menggunakan tiga metrik utama, yaitu akurasi (*Accuracy*), *Fraction of Recovered Annotation Clusters* (FRAC), dan *p-value*. Akurasi dihitung dengan membandingkan hasil klasterisasi dengan anotasi biologis yang tersedia. FRAC digunakan untuk menilai kemampuan klaster dalam merekonstruksi kelompok fungsional yang telah terdokumentasi. Sementara itu, *p-value* dihitung untuk menguji signifikansi keterkaitan antara klaster dan fungsi biologis terkait obesitas. Evaluasi ini bertujuan memastikan bahwa klaster yang terbentuk tidak hanya kuat secara struktural, tetapi juga bermakna secara biologis.



Algoritma Pseudocode untuk mengidentifikasi protein complex menggunakan algoritma pengelompokan multi-jaringan

Input:

Matriks adjacency and , Matriks Asosiasi Domain-Protein (F), parameter A, B.

Output:

H^* // Matriks penugasan kompleks protein akhir.

begin:

1. Inisialisasi matriks H melalui matriks awal $H^{initial}$
2. while (Kondisi berhenti);
3. Perbaiki nilai H , dan perbarui nilai Sesuai dengan aturan pembaruan (Perumusan 1);
4. Perbaiki nilai , dan perbarui nilai H Sesuai dengan aturan pembaruan (Perumusan 2);
5. Perbarui nilai fungsi objektif (Perumusan 3) dengan nilai baru H dan .
6. end while
7. Ubah estimator H menjadi matriks penugasan kompleks protein.
8. Output: H^* , matriks penugasa kompleks akhir.

Gambar 3 Diagram alir dari prosedur multi-network clustering dan algoritma Ou-Yang et al. (2017).

JADWAL PENELITIAN

Penelitian dijadwalkan mulai Juni 2024 dan berakhir pada Desember 2025, bisa dilihat pada Tabel 11

Tabel 11 Jadwal penelitian

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

DAFTAR PUSTAKA

Alborzi, S.Z., Nacer, A.A., Najjar, H., Ritchie, D.W. dan Devignes, M.D. 2021. PPIDomainMiner: Inferring domain-domain interactions from multiple sources of protein-protein interactions. *PLoS Computational Biology* **17**(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008844>.

jika ini singkatan, cek cara penulisan yang benar di PPKI CABI. 2022. *Murraya paniculata* (orange jessamine). *PlantwisePlus Knowledge Bank. Species Pages*. <https://doi.org/10.1079/pwkb.species.35178>.

Dai, H., Alsalhe, T.A., Chalhaf, N., Riccò, M., Bragazzi, N.L. dan 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). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003198>.

Daina, A., Michielin, O. dan 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. <https://doi.org/10.1038/srep42717>

Dilmaghani, S., Brust, M.R., Ribeiro, C.H.C., Kieffer, E., Danoy, G. dan Bouvry, P. 2022. From communities to protein complexes: A local community

- detection algorithm on PPI networks. *PLoS ONE* **17**(1): e0260484. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1007/s00228-022-03333-y>.
- Fatriani, R., Pratiwi, F.A.K., Annisa, A., Septaningsih, D.A., Aziz, S.A., Miladiyah, I., Kusumastuti, S.A., Nasution, M.A.F., Ramadhan, D. dan Kusuma, W.A. 2024. Unveiling the anti-obesity potential of Kemuning (*Murraya paniculata*): A network pharmacology approach. *PLoS ONE* **19**(8): e0305544. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0305544>.
- Gallo, K., Goede, A., Preissner, R. dan Gohlke, B.O. 2022. SuperPred 3.0: drug classification and target prediction – a machine learning approach. *Nucleic Acids Research* **50**(W1): W726–W731. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac297>
- Gómez Borrego, J. dan 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. <https://doi.org/10.3390/ijms231911489>.
- Hachemi, I. dan U-Din, M. 2023. Brown adipose tissue: Activation and metabolism in humans. *Endocrinology and Metabolism* **38**(2): 214–222. <https://doi.org/10.3803/EnM.2023.1659>.
- Hancková, M. dan Betáková, T. 2022. Pandemics of the 21st century: The risk factor for obese people. *Viruses* **14**(1): 25. <https://doi.org/10.3390/v14010025>.
- Ibtehaz, N., Kagaya, Y. dan Kihara, D. 2023. Domain-PFP allows protein function prediction using function-aware domain embedding representations. *Communications Biology* **6**(1): 476. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-05476-9>.
- Joshi, D. dan Gohil, K.J. 2023. A brief review on *Murraya paniculata* (orange jasmine): Pharmacognosy, phytochemistry and ethanomedicinal uses. *Journal of Pharmacopuncture* **26**(1): 10–17. <https://doi.org/10.3831/KPI.2023.26.1.10>.
- Lavallee, K.L., Zhang, X.C., Schneider, S. dan Margraf, J. 2021. Obesity and mental health: A longitudinal, cross-cultural examination in Germany and China. *Frontiers in Psychology* **12**: 712567. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.712567>.
- Müller, T.D., Blüher, M., Tschöp, M.H. dan DiMarchi, R.D. 2022. Anti-obesity drug discovery: Advances and challenges. *Nature Reviews Drug Discovery* **21**(3): 201–223. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00337-8>.
- Murgas, K.A., Saucan, E. dan Sandhu, R. 2022. Hypergraph geometry reflects higher-order dynamics in protein interaction networks. *Scientific Reports* **12**(1): 19920. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24584-w>.
- Muscogiuri, G., Pugliese, G., Laudisio, D., Castellucci, B., Barrea, L., Savastano, S. dan Colao, A. 2021. The impact of obesity on immune response to infection: Plausible mechanisms and outcomes. *Obesity Reviews* **22**(6): e13216. <https://doi.org/10.1111/obr.13216>.
- Ou-Yang, L., Yan, H. dan Zhang, X.F. 2017. A multi-network clustering method for detecting protein complexes from multiple heterogeneous networks. *BMC Bioinformatics* **18**: 168. <https://doi.org/10.1186/s12859-017-1877-4>.

- Rajan, L., Palaniswamy, D. dan Mohankumar, S.K. 2020. Targeting obesity with plant-derived pancreatic lipase inhibitors: A comprehensive review. *Pharmacological Research* **155**: 104681. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104681>.
- Salazar-Tortosa, D.F., Enard, D., Itan, Y. dan Ruiz, J.R. 2022. Novel brown adipose tissue candidate genes predicted by the human gene connectome. *Scientific Reports* **12**(1): [tanpa nomor halaman]. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11317-2>
- Suwandi, D.W., Bahari, J. dan 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. <https://doi.org/10.25026/jsk.v5i3.1727>.
- Tak, Y.J. dan Lee, S.Y. 2021. Long-term efficacy and safety of anti-obesity treatment: Where do we stand? *Current Obesity Reports* **10**(1): 14–30. <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00422-w>.
- Wharton, S., Lau, D.C.W., Vallis, M., Sharma, A.M., 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. <https://doi.org/10.1503/cmaj.191707>.
- World Health Organization. 2024. Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [Diunduh 16 Mei 2024].
- Yoneshiro, T., Aita, S., Matsushita, M., Kayahara, T., Kameya, T., Kawai, Y., Iwanaga, T. dan Saito, M. 2013. Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. *Journal of Clinical Investigation* **123**(8): 3404–3408. <https://doi.org/10.1172/JCI67803>.
- Zhan, Y., Liu, J., Wu, M., Tan, C.S.H., Li, X. dan 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. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2023.106936>.