

Aljabar Hipergraf Dan Aplikasinya

Oleh:

Mulia Astuti

Jurusan Matematika Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Bengkulu
Jl. Raya Kandang Limun, Bengkulu

Irawati, Intan Muchtadi-Alamsyah

Ahmad Muchlis, Achirul Akbar dan Muliana. A. Halim

Algebra Research Group, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam,
Institut Teknologi Bandung (ITB), Jl.Ganesha no.10 Bandung 40132,

Abstrak. Dalam makalah ini telah dibangun pohon filogenetik untuk menentukan kedekatan hubungan kekerabatan dari 16 organisme, dengan menggunakan pendekatan Aljabar hipergraf. Langkah pertama adalah menggunakan hipergraf berarah untuk merepresentasikan siklus asam sitrat sebagai jaringan metabolismik kemudian menghitung jarak antara 2 jaringan metabolismik dengan menggunakan operasi-operasi aljabar seperti dalam penelitian sebelumnya[8] sehingga diperoleh matrik jarak. Selanjutnya program Matlab R2007b digunakan untuk membangun pohon filogenetik dengan Algoritma Neighbor Joining (*Neighbor Joining Algorithm*). Kemudian telah dibangun pula pohon filogenetik pembanding yang diperoleh berdasarkan urutan nukleotida gen 16S rRNA pada masing-masing organisme yang sama. Dari penelitian ini diperoleh bahwa, terdapat sepasang organisme pada kedua pohon filogenetik yang dihasilkan, yang memiliki kekerabatan dekat berdasarkan urutan gen 16S rRNA tetapi memiliki kekerabatan yang jauh berdasarkan jaringan metabolismiknya ataupun sebaliknya.

Kata kunci: *Filogenetik, aljabar hipergraf, jaringan metabolic, algoritma neighbor joining, siklus asam sitrat, urutan nukleotida, gen 16S rRNA.*

1. Pendahuluan

Metabolisme di dalam sel merupakan reaksi metabolismik yang dikatalisis oleh enzim tertentu. Variasi proses dan hasil metabolisme ditentukan oleh enzim yang terlibat dalam reaksi tersebut. Sedangkan variasi enzim (baik struktur maupun urutan asam aminonya) sangat ditentukan oleh kode urutan asam deoksiribonukleat (*deoxyribonucleic acid*, DNA). Urutan nukleotida DNA yang menjadi kode untuk mensintesis enzim (protein) atau RNA disebut dengan gen[24].

Gen juga merupakan penentu metabolisme atau pengendali kehidupan. Suatu sifat yang dipunyai oleh suatu organisme merupakan hasil proses metabolisme yang terjadi di dalam sel. Begitu juga halnya dengan variasi penampilan dan morfologi suatu organisme merupakan penampakan variasi gen-gennya dan sangat tergantung kepada keragaman proses dan hasil metabolisme yang terjadi di dalam setiap sel penyusun organisme tersebut[22].

Metabolisme dalam sel hidup dapat direpresentasikan oleh jaringan metabolik yang didefinisikan oleh metabolit-metabolit dan sistem reaksi kimianya. Salah satu contoh jaringan metabolik adalah siklus asam sitrat[7].

Huynen MA, Dandekar dan Bork[14] telah menyelidiki eksistensi gen yang mengkodekan enzim-enzim yang mengkatalis reaksi yang terlibat dalam siklus asam sitrat pada 16 urutan genom lengkap. Genom adalah semua informasi genetik yang dimiliki oleh sel. Kemampuan organisme untuk menghasilkan suatu produk metabolit dikendalikan oleh genom yang dimilikinya. Selanjutnya, Hasil yang diperoleh[14] adalah bahwa sebagian besar organisme, memiliki siklus asam sitrat yang tidak lengkap dan adanya perubahan pada gen-gen tertentu yang memungkinkan organisme untuk beradaptasi terhadap lingkungan yang baru. Dengan mengetahui variasi jalur metabolismik dalam bentuk siklus asam sitrat pada masing-masing organisme, kita dapat menerangkan kedekatan hubungan kekerabatan antar organisme berdasarkan siklus asam sitrat pada organisme tersebut dan menggambarkannya dalam pohon filogenetik.

Berdasarkan penelitian yang lainnya, pohon filogenetik juga dapat dikonstruksi berdasarkan urutan nukleotida gen 16S rRNA setiap organisme dengan menggunakan program ClustalW program MEGALIGN dari DNASTAR[1] atau menggunakan program ClustalW 1.83 dan program Phylip 3.5c[2].

Dalam makalah ini telah dibangun pohon filogenetik untuk menentukan kedekatan hubungan kekerabatan dari 16 organisme hasil penelitian[14], dengan menggunakan pendekatan Aljabar hipergraf. Langkah pertama adalah menggunakan hipergraf berarah untuk merepresentasikan siklus asam sitrat sebagai jaringan metabolismik kemudian menghitung jarak antara 2 jaringan metabolismik dengan menggunakan operasi-operasi aljabar seperti dalam penelitian sebelumnya[11] sehingga diperoleh matrik jarak. Selanjutnya program Matlab R2007b digunakan untuk membangun pohon filogenetik dengan Algoritma Neighbor Joining (*Neighbor Joining Algorithm*).

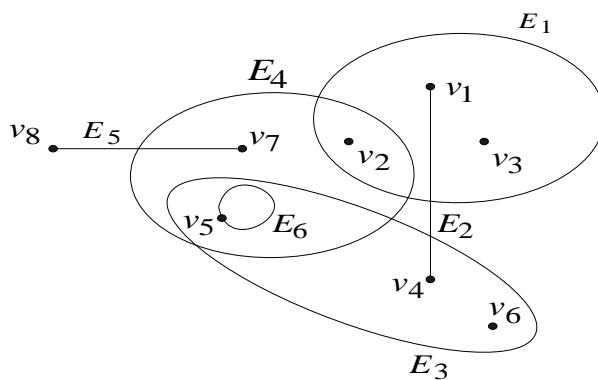
Hasil yang diperoleh selanjutnya dibandingkan dengan pohon filogenetik yang dibangun berdasarkan urutan nukleotida gen 16S rRNA dari 16 organisme yang sama dengan menggunakan program ClustalW 1.83 dan program phylip3.5c.

2. Hipergraf

Definisi 1 Misalkan $V = \{v_1, v_2, \dots, v_n\}$ adalah himpunan hingga, dan misalkan $\varepsilon = \{E_i, i \in I\}$ adalah koleksi dari himpunan bagian dari V . Koleksi ε menjadi suatu hipergraf pada V jika $E_i \neq \emptyset, i \in I$ dan $\bigcup_{i \in I} E_i = V$ dan $H(V, \varepsilon)$ disebut hipergraf.

Elemen-elemen v_1, v_2, \dots, v_n disebut vertek dan himpunan-himpunan E_1, E_2, \dots, E_n disebut hiperedge.

Untuk menggambarkan Hiperedge E_i , jika $|E_i| > 2$ digambarkan sebagai kurva yang mengelilingi semua vertek E_i . Jika $|E_i| = 2$ digambarkan sebagai garis yang menghubungkan kedua vertek tersebut. Jika $|E_i| = 1$ digambarkan sebagai loop seperti dalam suatu graf. Jelas, jika $|E_i| = 2, i = 1, \dots, m$ hipergraf adalah graf[8].



Gambar 1 Hipergraf $H(V, \varepsilon)$

Dari hipergraf gambar 1 diatas diperoleh: **(1)** Hiperedge E_i adalah himpunan bagian dari $V = \{v_1, v_2, \dots, v_8\}$, yaitu $E_1 = \{v_1, v_2, v_3\}, E_2 = \{v_1, v_4\}, E_3 = \{v_4, v_5, v_6\}, E_4 = \{v_5, v_7\}, E_5 = \{v_7, v_8\}, E_6 = \{v_5\}$. Jadi diperoleh $E_i \subset V$, $\bigcup_i E_i = V$ dan $E_i \neq \emptyset$; **(2)** Dua vertek dikatakan bertetangga (*adjacent*) dalam $H = (V, E)$ jika

terdapat hiperedge E_i yang memuat kedua titik tersebut. **Contoh** : v_1 bertetangga dengan v_3 karena $\exists\{v_1, v_3\} \subset E_1$; **(3)** Dua hiperedge dikatakan bertetangga (*adjacent*) jika irisananya bukan himpunan kosong. **Contoh**: E_1 bertetangga dengan E_4 karena $E_1 \cap E_4 = \{v_2\} \neq \emptyset$; dan **(4)** Hipergraf sederhana adalah hipergraf dengan semua hiperedge berbeda, yaitu $E_i \subseteq E_j \Rightarrow i = j$. **Contoh**: $E_6 \subseteq E_4 \Rightarrow 6 \neq 4$. Jadi hipergraf seperti gambar 1 bukan hipergraf sederhana, hipergraf tersebut dapat menjadi hipergraf sederhana jika hiperedge E_6 dihilangkan dan vertek v_5 boleh tidak dihilangkan.

Definisi 2 Ukuran $H = (V, E)$ didefinisikan sebagai $\text{size}(H) = \sum_{E_i \in E} |E_i|$ dimana $|E_i|$ adalah kardinalitas atau derajat dari hiperedge E_i $i = 1, 2, \dots, m$. **Contoh**: dari hipergraf gambar 1 diperoleh: $\text{size}(H) = |E_1| + \dots + |E_6| = 3 + 2 + 3 + 3 + 2 + 1 = 14$

Definisi 3 Dalam $H = (V, E)$, hiperedge disebut maximal, jika hiperedge tersebut tidak termuat dalam hiperedge lain. **Contoh**: dari hipergraf gambar 1 diperoleh, semua hiperedge adalah maksimal kecuali $E_6 = \{v_5\}$ karena E_6 termuat dalam hiperedge lain yaitu E_3 dan E_4

Hipergraf $H = (V, E)$ dapat direpresentasikan oleh matriks incidence

$$[e_{ij}] \ni e_{ij} \in \{0,1\}, \quad e_{ij} = \begin{cases} 1; & v_i \in E_j, i = 1, 2, \dots, n \\ 0; & v_i \notin E_j, j = 1, 2, \dots, m \end{cases}$$

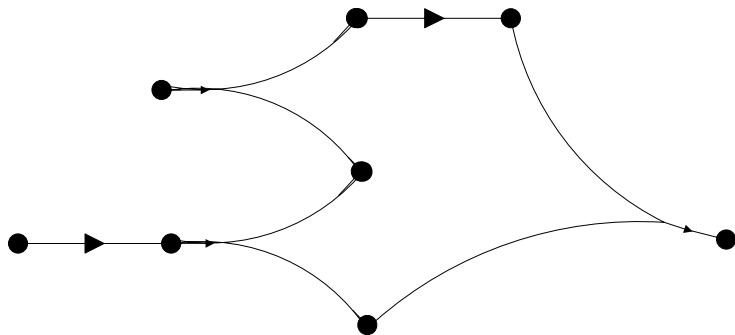
dengan n baris menyatakan vertek dan m kolom menyatakan hiperedge. Dari hipergraf gambar 1 diperoleh matrik incidence sebagai berikut:

$$[e_{ij}] = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}$$

Dari matriks incidence $E(H)$ diatas, jumlah dari elemen barisnya menyatakan derajat dari vertek, yaitu jumlah hiperedge yang dimiliki vertek tersebut. yaitu $|v_1| = 2, |v_2| = 2, |v_3| = 1, |v_4| = 2, |v_5| = 3, |v_6| = 1, |v_7| = 2, |v_8| = 1$

3 Hipergraf berarah

Hipergraf berarah adalah hipergraf dengan hiperedge berarah. Hiperedge berarah atau hiperarch adalah pasangan terurut $E=(X,Y)$ dengan X adalah pangkal E dan Y ujung E . Selanjutnya, notasi $T(E)$ adalah himpunan pangkal hiperedge E dan $H(E)$ adalah himpunan ujung hiperedge E [13].



Gambar 2 Hipergraf berarah $D(V, E)$

Matriks incidensi dari hipergraf berarah $D(V, E)$ adalah matriks $[a_{ij}]$ yang didefinisikan sebagai berikut:

$$a_{ij} = \begin{cases} -1 & \text{jika } v_i \in T(E_j); i = 1, 2, \dots, n \\ 1 & \text{jika } v_i \in H(E_j); j = 1, 2, \dots, m \\ 0 & \text{lainnya} \end{cases}$$

Dari hipergraf berarah $D(V, E)$ gambar 2 diperoleh matrik incidence sebagai berikut:

v4

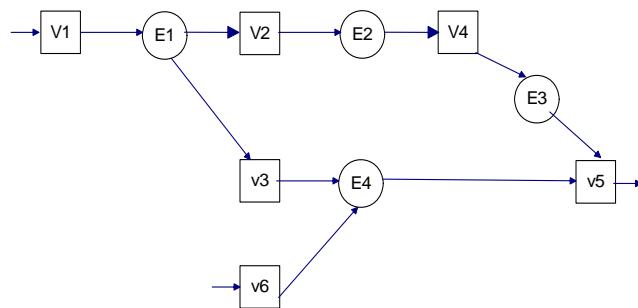
v6 E3

$$[a_{ij}] = \begin{bmatrix} -1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ -1 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -1 \end{bmatrix}$$

4. Representasi Jaringan Metabolik Sebagai Hipergraf Berarah

Proses metabolisme dalam sel hidup dapat direpresentasikan oleh jaringan metabolic yang didefinisikan oleh metabolit dan sistem reaksi kimianya. Jaringan metabolic $M(X, \varepsilon)$ dapat direpresentasikan oleh hipergraf berarah, dengan notasi X menyatakan himpunan metabolit (verteks pada hipergraf berarah) dan notasi ε menyatakan himpunan reaksi kimia (hiperarc pada hipergraf berarah)[7].

Misalkan reaksi kimia: $E_1 : v_1 \rightarrow v_2 + v_3$, $E_2 : v_2 \rightarrow v_4$, $E_3 : v_4 \rightarrow v_5$, $E_4 : v_3 + v_6 \rightarrow v_5$ yang dapat digambarkan sebagai jaringan metabolik $M(X, \varepsilon)$:



Gambar 3 Jaringan metabolik $M(X, \varepsilon)$

Jaringan metabolik $M(X, \varepsilon)$ dapat direpresentasikan oleh matriks stoikiometri $N = [n_{ij}]$ dengan n_{ij} menyatakan koefisien stoikiometri, masing-masing baris menyatakan metabolit v_i dan masing-masing kolom menyatakan reaksi E_j dengan

$$n_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{jika } v_i \in E_j^+; i = 1, 2, \dots, n \\ -1 & \text{jika } v_i \in E_j^-; j = 1, 2, \dots, m \\ 0, & \text{lainnya} \end{cases}$$

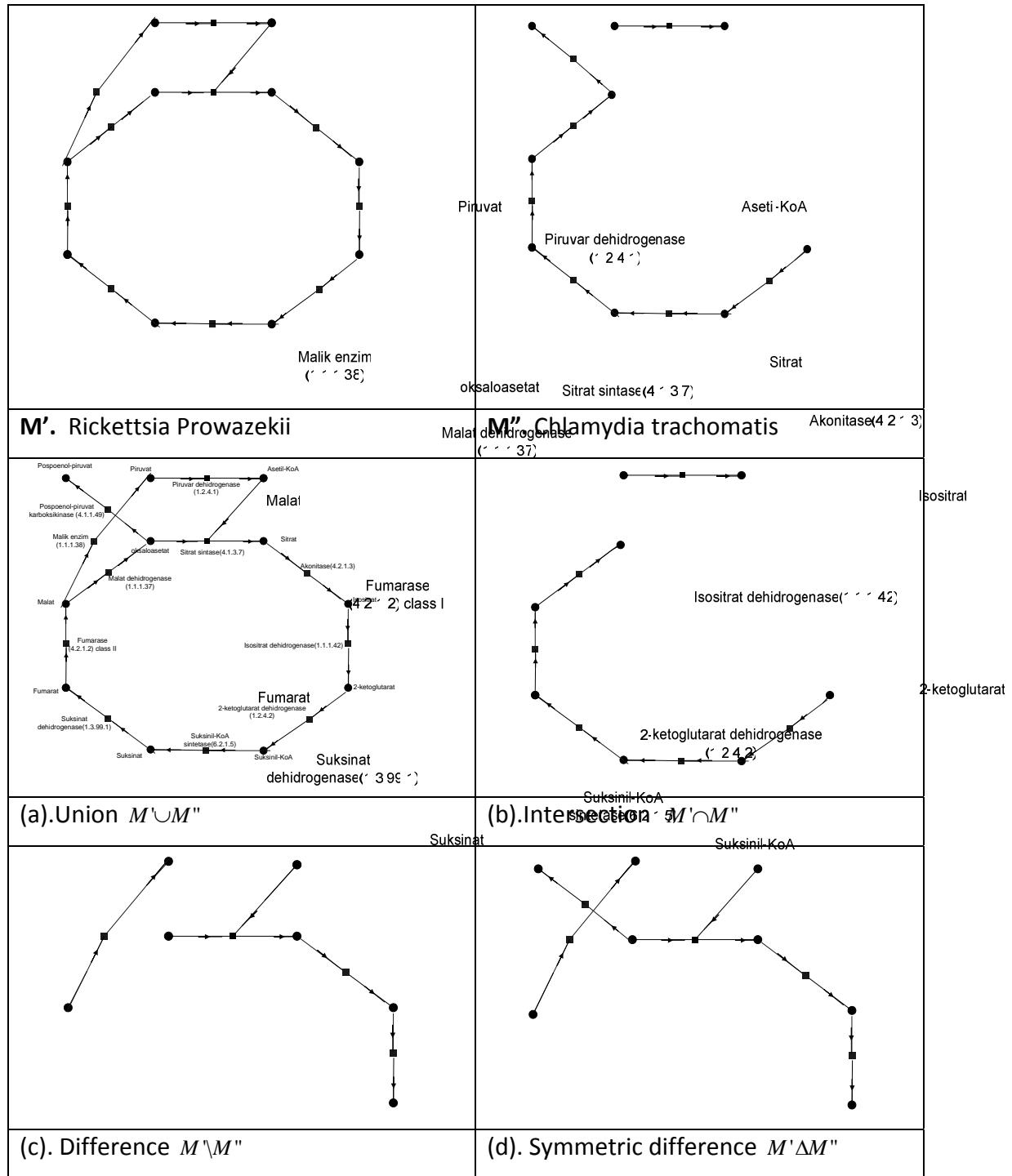
Dari jaringan metabolik $M(X, \varepsilon)$ gambar 3 diperoleh: **(1)** Himpunan metabolit $X = \{v_1, v_2, v_3, v_4, v_5, v_6\}$; **(2)** Himpunan reaksi kimia $\varepsilon = \{E_1, E_2, E_3, E_4\}$ dimana E_j merupakan multiset (E_j^-, E_j^+) ; **(3)** Himpunan reaksi educt $E_j^- \subseteq X$ yang terdiri dari $E_1^- = \{v_1\}, E_2^- = \{v_2\}, E_3^- = \{v_4\}, E_4^- = \{v_3, v_6\}$; dan **(4)** Himpunan reaksi product $E_j^+ \subseteq X$ yang terdiri dari $E_1^+ = \{v_2, v_3\}, E_2^+ = \{v_4\}, E_3^+ = \{v_5\}, E_4^+ = \{v_5\}$ [11].

Matriks stoikiometri dari jaringan metabolik $M(X, \varepsilon)$ gambar 3 adalah:

$$N = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & -1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & -1 \\ 0 & 1 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & -1 \end{bmatrix}$$

Selanjutnya definisikan operasi aljabar pada dua jaringan metabolik. misalkan $M'(X', \varepsilon')$ dan $M''(X'', \varepsilon'')$ adalah dua jaringan metabolic maka: **(1)** $M' = M''$ jika dan hanya jika $X' = X''$ dan $\varepsilon' = \varepsilon''$; **(2)** Gabungan $M = M' \cup M'' = (X' \cup X'', \varepsilon' \cup \varepsilon'')$; **(3)** Irisan $M = M' \cap M'' = [X' \cap X'', \varepsilon' \cap \varepsilon'']$; **(4)** Difference $M = M' \setminus M'' = \lfloor (\sup p(\varepsilon' \setminus \varepsilon''), \varepsilon' \setminus \varepsilon'') \rfloor$; dan **(5)** Symmetric difference $M = M' \Delta M'' = \lfloor M' \cup M'' \setminus M' \cap M'' \rfloor$. Jaringan metabolik $M(X, \varepsilon)$ disebut *clean*, jika $\sup \varepsilon = \cup \{E | E \in \varepsilon\} = X$ dan notasi $\lfloor M \rfloor$ adalah operator *clean* dan $\lfloor M \rfloor = (Supp \varepsilon, \varepsilon)$ [11].

Gambar 4 memberikan mengilustrasikan operasi dasar pada dua jaringan metabolik.



Gambar 4 Operasi dari dua jaringan metabolismik

Definisi 4. Jarak dari dua jaringan metabolik tak kosong M_1 dan M_2 didefinisikan sebagai: $d(M_1, M_2) = \frac{\|M_1 \Delta M_2\|}{\|M_1 \cup M_2\|} = 1 - \frac{\|M_1 \cap M_2\|}{\|M_1 \cup M_2\|}$ dengan $\|M\|$ menyatakan jumlah reaksi kimia yang terjadi dalam jaringan $M(X, \varepsilon)$.

Teorema Untuk suatu jaringan metabolik M_1, M_2 dan M_3 , memenuhi sifat berikut:

1. $0 \leq d(M_1, M_2) \leq 1$
2. $d(M_1, M_2) = 0 \Leftrightarrow M_1 = M_2$
3. $d(M_1, M_2) = d(M_2, M_1)$
4. $d(M_1, M_3) \leq d(M_1, M_2) + d(M_2, M_3)$

5. Membangun Pohon Filogenetik Menggunakan Aljabar Hipergraf

Langkah-langkah membangun pohon filogenetik dengan menggunakan Aljabar Hipergraf, berdasarkan jaringan metabolik adalah sebagai berikut:

1. Tentukan data jaringan metabolic pada masing-masing organisme, yaitu data siklus asam sitrat 16 organisme yang diperoleh dari hasil penelitian [14].

2. Tentukan jarak antara kedua jaringan metabolic yaitu:

$$d(M_1, M_2) = \frac{\|M_1 \Delta M_2\|}{\|M_1 \cup M_2\|} = 1 - \frac{\|M_1 \cap M_2\|}{\|M_1 \cup M_2\|};$$

M_1 dan M_2 adalah Jaringan metabolik organisme 1 dan 2.

3. Konstruksi matriks jarak dengan elemennya menyatakan jarak yang diperoleh dari (2). Metode matrik jarak (*Distance matrix*) ini pada dasarnya dikembangkan atas dasar sistem fenetik dan pada umumnya dikombinasikan dengan Algoritma Neighbor Joining untuk menentukan kemungkinan pohon terbaik [21]

4. Selanjutnya Algoritma Neighbor Joining digunakan untuk memperoleh pohon filogenetik, dengan langkah sebagai berikut [18]:

- a. Untuk masing-masing titik ujung, hitung: $u_i = \frac{\sum D_{ij}}{n-2}$
- b. Tentukan pasangan titik ujung, i dan j dengan $D_{ij} - u_i - u_j$ terkecil
- c. Hubungkan ujung i dan j, bentuk titik ujung baru misal x. Panjang cabang dari titik ujung baru, x ke i dan j adalah:

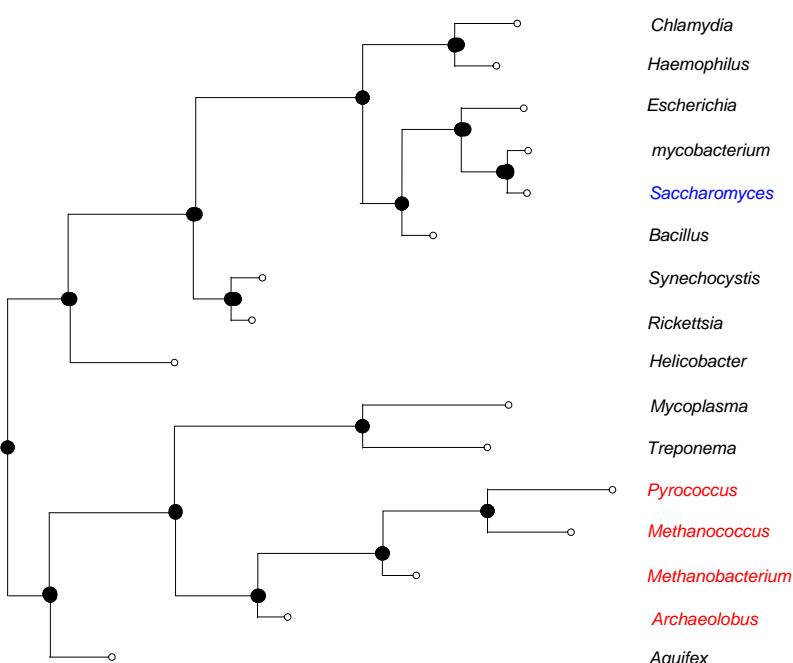
$$v_i = \frac{1}{2}(D_{ij} + (u_i - u_j))$$

$$v_j = \frac{1}{2}(D_{ij} + (u_j - u_i))$$

- d. Hitung jarak antara titik baru dengan setiap titik ujung lain, yaitu:

$$D_{ij,k} = (D_{ik} + D_{jk} - D_{ij}) / 2$$

- e. Ganti titik ujung i dan j dengan titik lainnya, ulangi proses perhitungan mulai dari no.4 sampai hanya 2 titik yang tersisa.
5. Selanjutnya program Matlab R2007b digunakan untuk proses perhitungan (4). Sehingga diperoleh pohon filogenetik berikut ini:



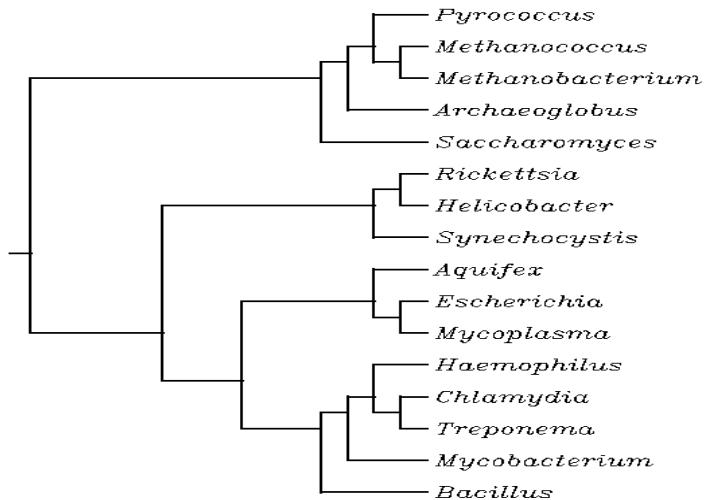
Gambar 5 Pohon filogenetik berdasarkan data jaringan metabolik.

6. Membangun Pohon Filogenetik Berdasarkan Gen 16s rRNA

Langkah-langkah membangun pohon filogenetik berdasarkan gen 16S rRNA adalah sebagai berikut:

1. Menentukan urutan nukleotida gen 16S rRNA dari 16 organisme yang terdiri dari 3 kelompok yaitu 4 Archea, 11 Bacteria dan 1 Eukaryote dengan cara, masuk ke web NCBI (*National Centre of Biotechnological Information*): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>, pilih nucleotide, ketik nama organisme dan tekan Go.
2. Simpan hasil yang diperoleh dalam format FASTA, dengan cara pilih Display-FASTA, selanjutnya pilih send to-file
3. Analisis penjajaran terhadap data urutan nukleotida masing-masing fragmen DNA terhadap urutan nukleotida pembanding dilakukan menggunakan Program ClustalW 1.83, dengan cara buka <http://srs6.ebi.ac.uk/>, pilih Tools-Similarity dan Homology-Clustal W, copy and paste file dalam format FASTA yang berisi data urutan nukleotida yang akan dijajarkan, pilih output format phylip dan tekan Run.
4. Pohon filogenetik dibangun menggunakan program Phylophil 3.5c (Phylogeny Inference Package), dengan data masukan (*infile*) yang berasal dari hasil penjajaran langkah 3, dalam bentuk *.phy atau *.aln dengan cara buka <http://bioweb.pasteur.fr/cgi-bin/seqanal/phylogeny/phylophil-uk.html>
 - Pada programs for molecular sequence data, pilih dnadist dan pilihan parameter-parameter lainnya mengikuti parameter yang tersedia (default).
 - pada Program for distance matrix data, pilih neighbor dan compute a consensus tree.
 - klik advanced, klik choose file dan pilih file dengan format phylophil
 - Hasil consensus tree diterjemahkan menjadi bentuk pohon dengan bantuan drawgram (pada phylophil), klik run drawgram klik plotfile.ps. yaitu program Phylodendron (drawing Phylogenetic trees, oleh D.G. Gilbert versi 0.8d) dan

dapat diakses melalui situs www.es.embnet.org/Doc/phylogenetic/treeprint-form.html sehingga diperoleh pohon filogenetik berikut:



Gambar 6 Pohon filogenetik berdasarkan pada 16s rRNA

7. Analisis Pohon Filogenetik

Terdapat perbedaan antara dua pohon filogenetik yang dihasilkan, yaitu pohon filogenetik **Gambar 5** menggambarkan pengklasifikasian makhluk hidup berdasarkan sistem klasifikasi fenetik, yaitu berdasarkan data metabolit yang dihasilkan dan enzim yang mengkatalis reaksi yang terlibat dalam siklus asam sitrat. Siklus asam sitrat adalah pusat atau jalur utama metabolisme. Jika organisme tersebut berada di daerah ekstrim atau adanya perubahan lingkungan maka akan ada perubahan pada gen-gen tertentu yang memungkinkan organisme untuk beradaptasi terhadap lingkungan yang baru[14]. Akibatnya siklus asam sitrat tersebut dapat berubah atau ada enzim yang mengkatalis reaksi tertentu dalam siklus asam sitrat tersebut yang hilang. Jadi pengklasifikasian 16 organisme tersebut adalah berdasarkan kelompok lingkungan hidupnya. Oleh karena itu terdapat sepasang organisme pada pohon filogenetik **Gambar 6** yang memiliki

kekerabatan dekat berdasarkan urutan gen 16S rRNA tetapi memiliki kekerabatan yang jauh berdasarkan jaringan metaboliknya yaitu pada pohon filogenetik **Gambar 5** ataupun sebaliknya.

Sedangkan pohon filogenetik **Gambar 6** merupakan pohon filogenetik yang menggambarkan pengklasifikasian 16 organisme berdasarkan sistem klasifikasi filogeni, pohon filogenetik diperoleh berdasarkan urutan gen 16S rRNA. Walaupun gen-gen 16S rRNA tidak memperhatikan enzim yang mengkatalis reaksi dan metabolit yang dihasilkan pada metabolisme setiap organisme, tetapi gen 16S rRNA ini dapat memberikan informasi yang benar untuk menjelaskan hubungan evolusi karena bersifat sangat lestari dan perubahan yang relatif lambat[26]. Jika terjadi perubahan pada gen 16S rRNA maka akan terbentuk organisme baru yang menyebabkan terjadinya evolusi

8. Kesimpulan

Dari dua pohon filogenetik yang dihasilkan, yaitu pohon filogenetik berdasarkan jaringan metabolic dan pohon filogenetik berdasarkan urutan nukleotida gen 16S rRNA ini diperoleh bahwa, terdapat sepasang organisme yang memiliki kekerabatan dekat berdasarkan urutan gen 16S rRNA tetapi memiliki kekerabatan yang jauh berdasarkan jaringan metaboliknya ataupun sebaliknya. Hal ini terjadi karena organisme tersebut, jika berada di daerah ekstrim atau adanya perubahan lingkungan, akan mengakibatkan adanya perubahan pada gen-gen tertentu yang memungkinkan organisme untuk beradaptasi terhadap lingkungan yang baru[14]. Sehingga siklus asam sitratnya dapat berubah atau ada enzim yang mengkatalis reaksi tertentu dalam siklus asam sitrat tersebut yang hilang. Jadi pohon filogenetik berdasarkan jaringan metabolic, menggambarkan pengklasifikasian 16 organisme tersebut berdasarkan kelompok lingkungan hidupnya.

9. References

- [1] Akhmaloka., Suharto, A., Nurbaiti, S., Tika, I.N., Warganegara, F.M. (2006): **Ribotyping identification of thermophilic bacterium from papandayan crater.** *Proc. ITB Eng.Science.* **38B no 1**, 1-10
- [2] Aminin, L.N.A, (2008): **Biodiversitas Bakteri Termofilik Sumber Air Panas Gedong Songo, Jawa Tengah,** *Disertasi Doktor Program Studi Kimia, ITB.*
- [3] Ardianto R.(2007): **Analisis Bayes pada Rantai Markov Kontinu dalam Membangun Pohon Filogenetik,** *Tesis Magister Program Studi Matematika, ITB,*
- [4] Bastian, G., (2008): **Quantitative Analysis of Metabolic Networks and Design of Minimal Bioreaction Models: a Brief Tutorial,** *Center for Systems Engineering and Applied Mechanics (CESAME) Universite catholique de Louvain, Belgium*
- [5] Bunke, H., (1997): **A graph distance metric based on the maximal common subgraph.** *Pattern Recognition Letters* **19** 255-259
- [6] Chakravorty, S., Helb, D., Burday, M., Connel, N., dan Allard, D. (2007): **A Detailed Analysis of 16S Ribosomal RNA Gene Segments for the Diagnosis of Pathogenic Bacteria,** *J. Microbiol. Methods*, **69**, 330-339
- [7] Christian V. Forst and Klaus Schulten.(1999): **Evolution of metabolisms: a new method for the comparison of metabolic pathways using genomic information.** In *Proceedings of the third annual international conference on Computational molecular biology (RECOMB99)*, page 174-181. ACM Press,
- [8] Claude B,(1976): **Graphs and Hypergraphs,** University of Paris, second, revised edition
- [9] Deville Y, Gilbert D.,(2003): **An Overview of data models for the analysis of biochemical pathways.** Computing science and engineering Department Universite catholique de Louvain, Belgium.
- [10] Ehrig.K, Heckel.R and Lajos.G, (2006): **Molekular Analysis of Metabolic Pathway with Graph Transformation.** Department of computer science, University of Leicester, United Kingdom

- [11] Forst, C.V., Flamm, C., Hofacker, I.L., Stadler, P.F.(2006): **Algebraic comparison of metabolic networks, phylogenetic inference, and metabolic innovation.** *BMC Bioinformatics.* 7:67.
- [12] Fox, G.E., Stackebrandt, E., dan Hespell, R.B. (1980): **The Phylogeny of Prokaryotes,** *Science, 25,* 457-463
- [13] Gallo, G.,(1992): **Directed Hypergraph and Applications. Research from the national Research Council of Canada**
- [14] Huynen MA, Dandekar T, Bork P: **Variation and evaluation of the citric-acid cycle: a genomic perspective.** *Trends Microbiol 1999.7:281-291.*
- [15] Kusumawati, H.Y., (2008): **Biodiversitas Mikroba Termofilik pada Sampel Kawah Hujan, Kamojang- Jawa Barat,** *Disertasi Doktor Program Studi Kimia, ITB.*
- [16] Kyrpides, N.C. dan Olsen, G.J.(1999): **Archaeal and Bacterial Hyperthermophiles Horizontal gene exchange or common ancestry,** *Trends in genetics, 15,* 298-299
- [17] Lehninger L.A. (1982): **Dasar-dasar Biokimia Jilid 2.** Alih bahasa Thenawidjaja.M Institut pertanian Bogor. Penerbit Erlangga
- [18] Naruya S, Nei M, (1987): **The Neighbor-joining Method: A New Method for Reconstructing Phylogenetic Tree.** *Center for Demographic and Population Genetics, The Unyversity of Texas.*
- [19] Pace N.R. (1997): **A Molecular View of Microbiol Diversity and the Biosphere,** *Science, 276,* 734-740
- [20] Pachter, L., Sturmels, B. (2005): **The mathematics of phylogenomics.**
- [21] Salemi, M dan Vandamme, A-M (2003): **The Phylogenetic Handbook A Practical Approach to DNA and Protein Phylogeny,** Cambridge University Press, UK.
- [22] Suharsono,: **Struktur dan ekspresi gen,** Jurusan Biologi FMIPA, Institut Pertanian Bogor.

- [23] *Sukandar. U., (2002): Proses Metabolisme, Lecture Note, Departemen Teknik Kimia Fakultas Teknologi Industri, ITB.*
- [24] *Stansfield D.W., Colome.S.J, Cano J.R, (2003): Biologi Molekuler dan Sel, Alih bahasa Fahmi. V. Penerbit Erlangga.*
- [25] *Woese, C.R., (1987): Bacterial Evolution, Microbiol.Rev., 51, 221-271*
- [26] *Woese, C.R., Kandler, O. dan Wheelis, M.L. (1990): Towards a Natural System of Organisms: Proposal for the Domains Archaea, Bacteria, and Eukarya, Proceeding of the National Academy of Sciences, U.S.A, 87, 4576.*