

IDENTIFIKASI PERUBAHAN STRUKTUR DNA TERHADAP PEMBENTUKAN SEL KANKER MENGGUNAKAN DEKOMPOSISI GRAF

Rondo V. S. A. Morihito¹⁾, Stephanie E. Chungdinata¹⁾, Timboeleng A. Nazareth¹⁾,
M. Iqbal Pulukadang¹⁾, Roy A. M. Makalew¹⁾, Benny Pinontoan^{1*)}

¹⁾Program Studi Matematika, FMIPA, Universitas Sam Ratulangi Manado

*)corresponding author email : bpinonto@yahoo.com

e-mail : morihito01@gmail.com; stephanielysia@gmail.com; axellicant@gmail.com;
mohamadiqbalpulukadang@gmail.com; royammakalew@gmail.com; bpinonto@yahoo.com

ABSTRAK

Kerusakan DNA adalah salah satu penyebab yang dapat membuat sel normal bertumbuh menjadi sel kanker. Hal ini dikarenakan DNA yang rusak dapat menyebabkan mutasi di gen vital yang mengontrol pembelahan sel sampai terjadi pembelahan sel yang tidak terkendali dan memicu pertumbuhan sel kanker. Beberapa mutasi dibutuhkan untuk mengubah sel normal menjadi sel kanker. Dalam hal ini, teori dekomposisi graf digunakan untuk menganalisa proses terjadinya pertumbuhan sel kanker yang dimulai dari kerusakan DNA yang menyebabkan terjadinya mutasi gen. Dengan teori dekomposisi graf, sebuah graf bisa difaktorkan ke dalam beberapa subgraf. Pemfaktoran ini dapat digunakan untuk melihat pola perubahan hubungan antar objek. Tujuan dari penelitian ini untuk mengidentifikasi struktur DNA terhadap pembentukan sel kanker dengan menggunakan dekomposisi graf. Yang diidentifikasi adalah mutasi delesi, addisi, dan substitusi dimana dari mutasi-mutasi ini dilihat hasil dekomposisi graf dan apakah dari ketiga mutasi ini dapat membentuk sel kanker.

Kata Kunci : Struktur DNA, Sel Kanker, Dekomposisi Graf, *Perfect Matching*, *Hamilton cycle*

IDENTIFICATION OF CHANGES OF DNA STRUCTURES ON CANCER CELL FORM USING GRAPH DECOMPOSITION

ABSTRACT

DNA damage is one of the causes that can make normal cells grow into cancer cells. This is because damaged DNA can cause mutations in vital genes that control cell division until uncontrolled cell division and trigger the growth of cancer cells. Some mutations are needed to convert normal cells into cancer cells. In this case theory of graph decomposition will be used to analyze the process of cancer cell growth that starts from the DNA damage that causes gene mutation. With the graph decomposition theory, a graph can be factored into several subgraphs. This factoring can be used to see patterns of relationship changes between objects. The purpose of this study was to identify the structure of DNA against the formation of cancer cells by using decomposition graph. What will be identified are the deletion mutations, additions, and substitutions from which these mutations are seen in the decomposition of the graph and whether these three mutations can form cancer cells.

Keywords : Structure of DNA, Cancer Sel, Dekomposition Graph, *Perfect Matching*, *Hamilton cycle*

PENDAHULUAN

Semua sifat yang dimiliki oleh organisme ditentukan oleh gen-gen yang dimilikinya. Gen merupakan bagian-bagian dari urutan asam nukleat yang terdapat pada DNA. Penemuan struktur double heliks DNA oleh James Watson dan Crick (1953), telah

membuka pengertian tentang replikasi, transkripsi dan translasi dari gen. Sejak saat itu terdapat perkembangan yang spektakuler tentang interaksi kompleks yang dibutuhkan untuk mengekspresikan kode informasi kimia dalam molekul DNA menjadi komponen sel dan organisme. Perubahan molekul DNA

akan menyebabkan organisme berevolusi dan beradaptasi dengan lingkungan baru. Secara alami, perubahan molekul DNA dari organisme dapat terjadi melalui dua cara, yaitu: melalui mutasi, dimana terjadi penggantian (substitusi), penghapusan (delesi) atau penambahan (adisi) satu atau lebih bagian dari molekul DNA, dan melalui pertukaran informasi genetik atau DNA antar organisme sejenis melalui peristiwa reproduksi seksual.

Kerusakan DNA merupakan salah satu penyebab terjadinya pertumbuhan sel kanker. Hal ini dikarenakan DNA yang rusak dapat menyebabkan mutasi di gen vital yang mengontrol pembelahan sel. Akibatnya, pembelahan sel menjadi tidak terkendali dan memicu pertumbuhan sel kanker. Beberapa buah mutasi dibutuhkan untuk mengubah sel normal menjadi sel kanker. Mutasi tersebut dapat diakibatkan oleh agen kimia maupun agen fisik yang disebut karsinogen. Mutasi dapat terjadi secara spontan (diperoleh) ataupun diwariskan (mutasi germline).

Teori graf merupakan pokok bahasan yang sudah tua usianya namun memiliki banyak terapan sampai saat ini. Graf digunakan untuk mempresentasikan objek – objek diskrit dan hubungan antara objek – objek tersebut. Representasi visual dari graf adalah dengan menyatakan objek dinyatakan sebagai noktah, bulatan, atau titik, sedangkan hubungan antara objek dinyatakan dengan garis. Selain itu, dengan teori Dekomposisi Graf, sebuah graf bisa difaktorkan ke dalam beberapa subgraf. Pemfaktoran ini dapat digunakan untuk melihat pola perubahan hubungan antar objek.

Dalam hal ini, teori Dekomposisi Graf akan digunakan untuk menganalisa proses terjadinya pertumbuhan sel kanker yang dimulai dari kerusakan DNA yang menyebabkan terjadinya mutasi gen. Rantai DNA akan direpresentasikan dalam bentuk graf, selanjutnya kerusakan-kerusakan atau mutasi yang terjadi pada DNA tersebut akan diidentifikasi dengan memfaktorkan graf DNA tersebut ke dalam subgraf-subgraf berbentuk *k*-faktor.

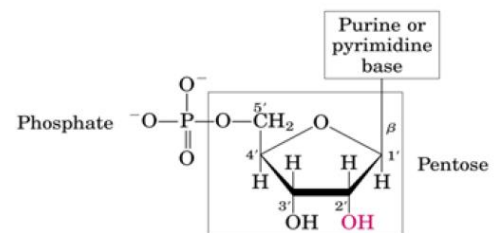
TINJAUAN PUSTAKA

Genetika

Asam nukleat dan protein merupakan senyawa polimer utama yang terdapat pada sel. Asam nukleat berfungsi menyimpan dan

mentransmisikan informasi genetik dalam sel. Sel mempunyai dua jenis molekul asam nukleat yaitu DNA (asam deoksiribonukleat) dan RNA (asam ribonukleat). DNA menyimpan informasi genetik yang spesifik untuk setiap individu dan spesies tertentu, yang akan diwariskan ke generasi berikutnya. Semua sel menggunakan sistem dimana informasi yang terdapat dalam DNA di copy menjadi RNA dan kemudian dirubah menjadi protein oleh mesin molekul yang disebut ribosom. Pada tingkat molekul, sel-sel memiliki lebih banyak kesamaan daripada perbedaan (Ahmad, 2013)

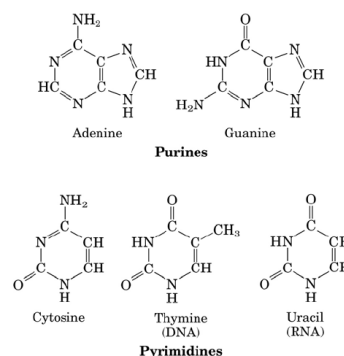
Struktur DNA dan RNA



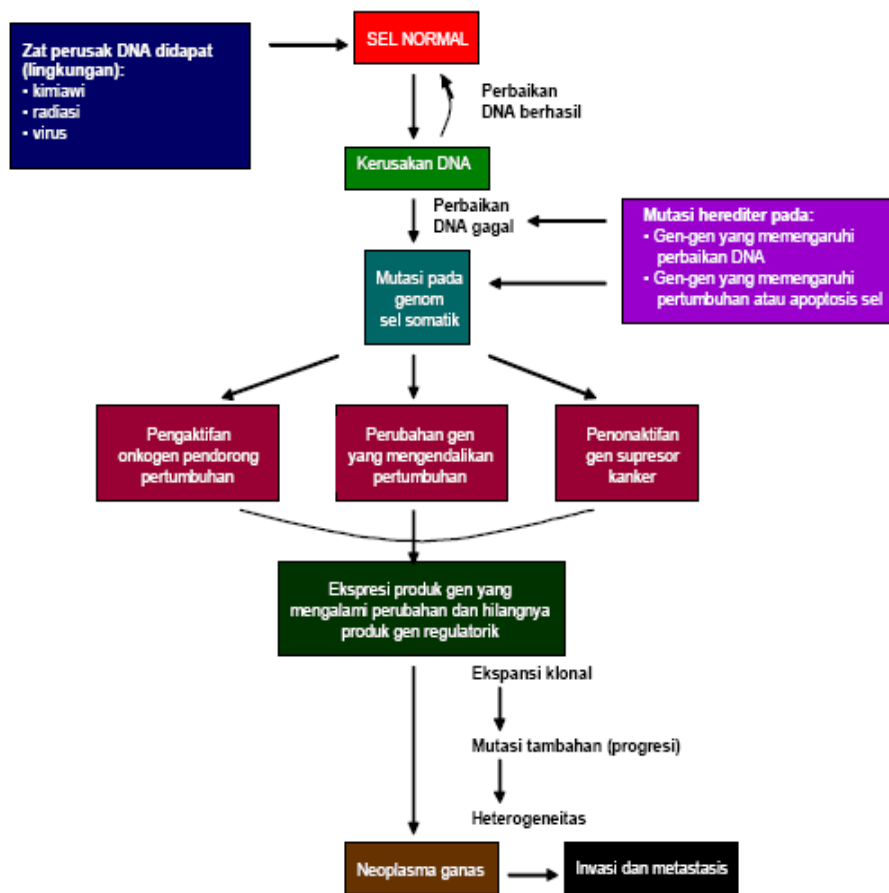
Gambar 1. Struktur Nukleotida

DNA dan RNA merupakan polimer linier (polinukleotida) yang tersusun dari subunit atau monomer nukleotida. Komponen penyusun nukleotida terdiri dari tiga jenis molekul, yaitu gula pentosa (deoksiribosa pada DNA atau ribosa pada RNA), basa nitrogen, dan gugus fosfat (Gambar 1). Basa yang ditemukan pada nukleotida adalah basa purin (adenin = A, guanin = G) dan basa pirimidin yaitu *cytosin* = C, *tymin* = T, *urasil* = U (Ahmad, 2013) .

Biologi Sel Kanker



Gambar 2. Struktur Purin dan Pyrimidin (Adenin dan Guanin; Cytosin, Tymin dan Urasil)



Gambar 3. Skema sederhana dasar *molecular* penyakit kanker

Kanker adalah penyakit yang ditandai dengan pembelahan sel yang tidak terkendali. Sel kanker memiliki kemampuan untuk menyerang jaringan biologis lainnya, baik dengan pertumbuhan langsung di jaringan yang bersebelahan (invasi) atau dengan migrasi sel ke tempat yang jauh (metastasis). Pertumbuhan yang tidak terkendali tersebut disebabkan adanya kerusakan DNA, menyebabkan mutasi di gen vital yang mengontrol pembelahan sel. Beberapa buah mutasi dibutuhkan untuk mengubah sel normal menjadi sel kanker. Mutasi tersebut dapat diakibatkan oleh agen kimia maupun agen fisik yang disebut karsinogen. Mutasi dapat terjadi secara spontan (diperoleh) ataupun diwariskan /mutasi germline (Gaffar, 2007) (Gambar 2 dan 3).

Graf

Graf G didefinisikan sebagai pasangan himpunan (V,E) , ditulis dengan notasi $G = (V,E)$, yang dalam hal ini V adalah himpunan

tidak-kosong dari simpul-simpul (*vertices* atau *node*) dan E adalah himpunan sisi (*edges* atau *arcs*) yang menghubungkan sepasang simpul (Munir, 2005 :356).

Jenis-Jenis Graf

Graf dapat dikelompokkan menjadi beberapa kategori (jenis) bergantung pada sudut pandang pengelompokannya. Pengelompokan graf dapat dipandang berdasarkan ada tidaknya sisi ganda atau sisi kalang, berdasarkan jumlah simpul, atau berdasarkan orientasi arah pada sisi (Munir, 2005:357).

Berdasarkan ada tidaknya gelang atau sisi ganda pada suatu graf, maka secara umum graf dapat digolongkan menjadi dua jenis:

1. Graf sederhana (*simple graph*).

Graf yang tidak mengandung gelang maupun sisi-ganda dinamakan graf sederhana. Pada graf sederhana sisi adalah pasangan tak-terurut (*unordered pairs*). Jadi,

menuliskan sisi (u, v) sama saja dengan (v, u) . kita dapat juga mendefinisikan graf sederhana $G = (V, E)$ terdiri dari himpunan tidak kosong simpul-simpul dan E adalah himpunan pasangan tak terurut yang berbeda yang disebut sisi (Munir, 2005:357)

2. Graf tak-sederhana (*unsimple-graph*).

Graf yang mengandung sisi ganda atau gelang dinamakan graf tak-sederhana (*unsimple-graf*). Ada dua macam graf tak-sederhana, yaitu **graf ganda** (*multigraph*) dan **graf semu** (*pseudograph*). Graf ganda adalah graf yang mengandung sisi ganda. Sisi ganda yang menghubungkan sepasang simpul bisa lebih dari dua buah. Sisi ganda dapat diasosiasikan sebagai pasang tak-terurut yang sama. Kita dapat juga mendefinisikan graf ganda $G = (V, E)$ terdiri dari himpunan tidak kosong simpul-simpul dan E adalah himpunan ganda (*multiset*) yang mengandung sisi ganda. Perhatikanlah bahwa setiap graf sederhana juga adalah graf ganda, tetapi tidak setiap graf ganda merupakan graf sederhana. Graf semu adalah graf yang mengandung gelang (*loop*). Graf semu lebih umum dari pada graf ganda, karena sisi pada graf semu dapat terhubung ke dirinya sendiri. Jumlah simpul pada graf kita sebut sebagai kardinalitas graf, dan dinyatakan dengan $m = |E|$ (Munir, 2005:357-358).

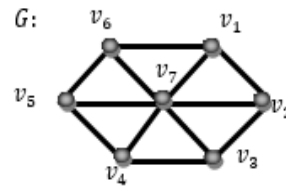
Dekomposisi Graf

Graf G dikatakan dapat difaktorkan ke dalam faktor – factor G_1, G_2, \dots, G_t . Jika faktor – faktor tersebut merupakan sisi yang saling lepas untuk setiap pasangan sisi dan $\bigcup_{i=1}^t E(G_i) = E(G)$. Jika G difaktorkan ke dalam G_1, G_2, \dots, G_t maka dituliskan dengan $G = G_1 \oplus G_2 \oplus \dots \oplus G_t$ dan disebut sebagai faktorisasi G . Jika terdapat faktorisasi dari graf G sedemikian hingga untuk setiap factor adalah k -faktor (k -faktor adalah graf bagian rentang beraturan- k), maka G dikatakan k -faktor. Jika G adalah graf k - factor, maka G adalah graf beraturan- r untuk bilangan bulat r yang merupakan kelipatan k . Saat $k=1$ maka dapat disebut sebagai *1-faktorisasi* (Rahajeng, 2014) (Gambar 4 dan 5).

H:

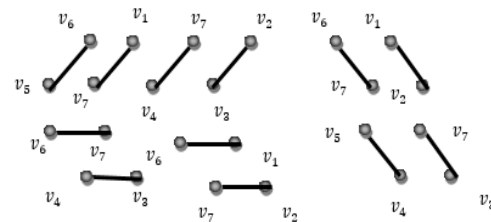


G:



Gambar 4. Graf G dan H

Partisi sisi – sisi dari graf G ditunjukkan sebagai berikut untuk 1-faktorisasi:



Gambar 5. Dekomposisi

Graf G Perfect Matching

Sebuah *perfect matching* yang dimana setiap *vertex* dan graf terhubung dengan tepat satu *edge* dari *matching*. Sebuah *perfect matching* disebut juga *complete matching* atau 1-faktor.

Sebuah *connected 2-faktor* sering disebut dengan *Hamilton cycle*. *Hamilton cycle* adalah sebuah *cycle* yang memuat semua *vertices* pada graf. (Brooker, 2012).

Mutasi Gen

Terdapat 3 mutasi gen yaitu :

- mutasi gen delasi merupakan mutasi pengurangan basa nitrogen
- mutasi gen addisi merupakan penyisipan basa nitrogen, dan
- mutasi gen substitusi merupakan pergantian basa nitrogen.

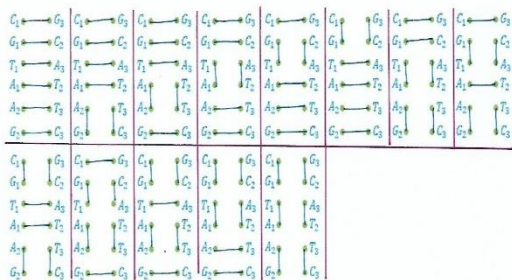
Untuk mutasi gen substitusi berdasarkan basa nitrogen yang diganti, mutasi gen substitusi dibedakan atas 2, yaitu transisi dan tranversi. Transisi merupakan pergantian adenin dengan guanin atau timin dengan sitosin dan tranversi merupakan pergantian

adenin dan guanin dengan sitosin dan timin atau sebaliknya.

Hubungan Mutasi Gen dan Kanker

Berikut ini adalah efek dari mutasi gen yang berujung pada kanker (Gambar 6):

- Mutasi gen bisa memicu sel bertumbuh dan membelah diri secara tidak terkendali
- Mekanisme sel yang bertanggung jawab dalam mendekteksi dan memperbaiki DNA yang rusak atau tidak bekerja dengan baik. Hal ini bisa mengubah sel menjadi bersifat kanker.
- Jumlah paparan mikroorganisme, bahan kimia, dan radiasi yang didapat.



Gambar 6. 1-Faktorisasi Graf Gen Normal

METODE PENELITIAN

Waktu dan Tempat

Penelitian ini dilakukan di Kota Manado dan dilaksanakan pada bulan Febuari 2017 sampai April 2017.

Metode Penelitian

Studi pustaka hasil-hasil penelitian yang berkaitan.

Tahapan Penelitian

Tahapan yang akan dilakukan dalam penelitian ini adalah

1. Identifikasi Masalah

Identifikasi masalah merupakan tahap awal untuk mencari permasalahan yang akan dibahas, serta menentukan tujuan dan manfaat dari penelitian.

2. Studi Pustaka

Studi pustaka yang dilakukan mencari sumber-sumber, informasi dan panduan tentang sel kanker melalui buku, skripsi, jurnal, dan karya ilmiah.

3. Analisis Hasil

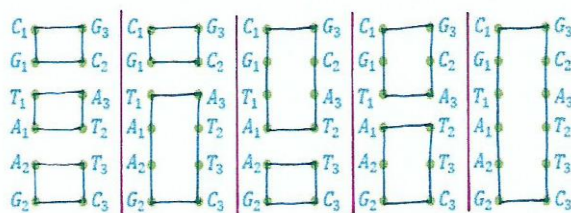
Menerapkan metode dekomposisi graf untuk mengidentifikasi masalah.

Hasil Yang Dicapai Dan Potensi Khusus

Berdasarkan mutasi gen diatas, akan dicari dekomposisi graf dari masing-masing mutasi gen dengan pemfaktoran graf, dimana akan membuat graf mutasi gen delesi, addisi, dan substitusi menjadi graf gen normal.

Gen Normal

Berdasarkan bentuk gen normal, maka dapat dibentuk dekomposisi graf seperti berikut (Gambar 7):



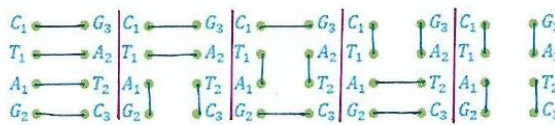
Gambar 7. 2-Faktorisasi Graf Gen Normal

Bentuk 1-faktorisasi dari gen normal tersusun atas 13 graf 1-faktor dan untuk 2-faktorisasi dari gen normal tersusun atas 5 graf 2-faktor.

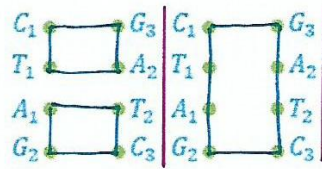
Mutasi Delesi

Meninjau pengertian dari delesi yaitu pengurangan basa nitrogen yang disimbolkan dengan vertex, maka graf dari mutasi delesi mengalami pengurangan 4 vertex, sehingga dekomposisi graf dari mutasi delesi memiliki faktor yang lebih sedikit dari gen normal.

Bentuk 1-faktorisasi dari mutasi delesi tersusun atas 5 graf 1-faktor dan untuk 2-faktorisasi dari mutase delesi tersusun atas 2 graf 2-faktor. Dapat dilihat pada Gambar 8 dan Gambar 9.

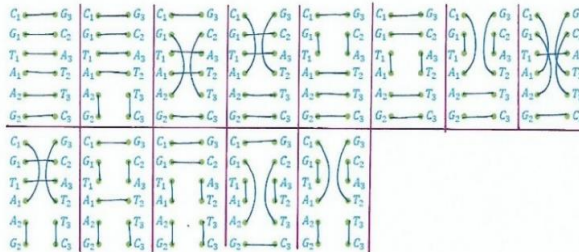


Gambar 8. 1-Faktorisasi Mutasi Graf Delasi



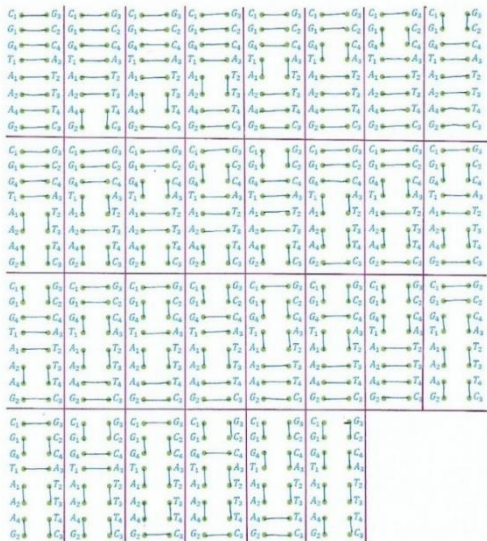
Gambar 9. 2-Faktorisasi Mutasi Delesi

Mutasi Addisi



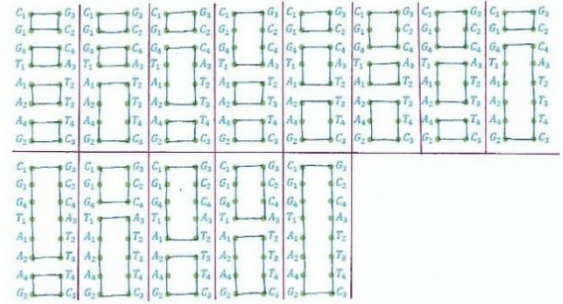
Gambar 10. 1-Faktorisasi Mutasi Addisi

Meninjau pengertian dari addisi yaitu penyisipan basa nitrogen yang disimbolkan dengan vertex, maka graf dari mutasi addisi mengalami penambahan 4 vertex, sehingga dekomposisi graf dari mutasi addisi memiliki faktor yang lebih banyak dari gen normal.



Gambar 11. 2-Faktorisasi Mutasi Addisi

Bentuk 1-faktorisasi dari mutasi delesi tersusun atas 30 graf 1-faktor dan untuk 2-faktorisasi dari mutasi delesi tersusun atas 13 graf 2-faktor terlihat pada Gambar 10, Gambar 11 dan Gambar 12.

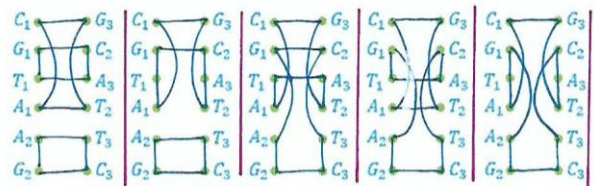


Gambar 12. 1-Faktorisasi Mutasi Transisi

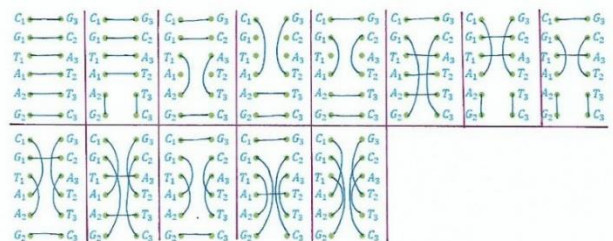
Mutasi Substitusi

Meninjau pengertian substitusi yaitu pertukaran basa nitrogen yang disimbolkan dengan vertex, maka graf dari substitusi mengalami pertukaran posisi pada 4 vertex, sehingga dekomposisi graf dari mutasi substitusi memiliki jumlah faktor yang sama dengan gen normal.

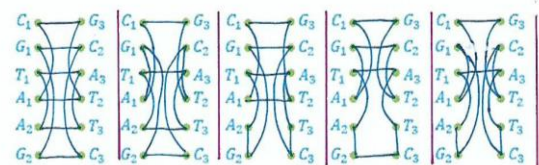
Ada 2 macam graf yang akan dibuat pada substitusi yaitu transisi dan transversi. Pada graf transisi terjadi pertukaran vertex A dengan G atau T dengan C dari graf normal. Sedangkan untuk transversi terjadi pertukaran vertex antara A dengan C, A dengan T, G dengan C, atau G dengan T dari graf transisi.



Gambar 13. 2-Faktorisasi Mutasi Transisi



Gambar 14. 1-Faktorisasi Mutasi Transversi



Gambar 15. 2-Faktorisasi Mutasi Transversi

Dari masing-masing dekomposisi graf yang didapat meninjau dari efek mutasi gen yang menyebabkan sel kanker, maka ada beberapa yang berpotensi menyebabkan sel kanker (Gambar 13).

Pada dekomposisi graf delesi, diketahui bahwa ada pengurangan faktor, hal ini berkesinambungan dengan efek mutasi gen yang mendeteksi dan memperbaiki DNA yang rusak. Faktor yang termutasi dapat memicu pembentukan sel kanker (Gambar 14).

Pada dekomposisi graf addisi, diketahui bahwa ada penambahan faktor, hal ini berkesinambungan dengan efek mutasi gen yang memicu sel bertumbuh dan membelah diri dengan tidak terkendali. Faktor yang bertambah dapat menjadi awal pertumbuhan sel kanker (Gambar 15).

Pada dekomposisi graf substitusi, baik transisi dan tranversi tidak dapat diidentifikasi apakah dapat memicu pembentukan sel kanker, karena jumlah faktorisasi sama dengan jumlah faktorisasi gen normal, walaupun vertex pada graf substitusi berbeda dengan gen normal.

Analisis Aplikasi Lanjutan

Graf-graf yang memiliki verteks berjumlah genap, disebut sebagai *Perfect Matching*. Dari hasil yang didapatkan, graf 1-Faktorisasi merupakan graf *1-factorable*. Graf *1-factorable* memenuhi kriteria graf *Perfect Matching*, karena masing-masing verteks memiliki pasangan tepat satu verteks, dan keseluruhan verteksnya berjumlah genap. Dalam kasus ini, *Perfect Matching* dapat mewakili proses antara kedua gen yang termutasi, atau gen yang termutasi dengan gen yang normal, untuk menjadi gen normal. Contoh penerapannya cocok pada proses transplantasi ginjal.

Graf-graf yang verteksnya dilewati tepat satu kali oleh *edges* disebut *Hamiltonian Graph*. Jika *edges* kembali ke verteks awal, maka graf tersebut dapat disebut sebagai *Hamiltonian Cycle Graph*. Setiap verteks memiliki tepat dua *edges*, dan setiap verteks yang berdekatan memiliki tepat satu *edge* yang sama. Graf 2-Faktorisasi merupakan graf *2-factorable*. Dari hasil yang didapatkan, graf *2-factorable* dapat disebut sebagai *Hamiltonian Cycle Graf*, karena memenuhi kriteria dari *Hamiltonian Cycle*

Graph yang telah disebutkan di atas. Graf *2-factorable* juga merupakan sebuah graf *Perfect Matching* untuk 2-Faktorisasi, di mana verteksnya berjumlah genap, dan tiap verteks mengeluarkan dua *edges* yang saling berkaitan. *Hamiltonian cycle* dapat dibuat *mapping* (pemetaan untuk membuat proses antara kedua gen yang termutasi, atau gen yang termutasi dengan gen yang normal, untuk menjadi gen normal. Contoh *mapping* (pemetaan pada *Hamiltonian cycle* pada model gen/DNA (Grebinski dan Kucherov, 1998).

KESIMPULAN

Dengan metode Dekomposisi graf dapat diidentifikasi perubahan struktur DNA berdasarkan mutasi – mutasi gen. Mutasi gen yang berpotensi terjadi kanker didapat dari hasil identifikasi mutasi gen adalah mutasi delesi dan mutasi addisi, sedangkan untuk substitusi tidak dapat diidentifikasi. Karena graf faktor dari gen normal dan mutasi substitusi sama akan tetapi verteksnya mengalami pertukaran.

Metode dekomposisi graf juga dapat membuktikan bahwa mutasi gen dapat dikembalikan pada kondisi normal, baik antar sesama gen yang termutasi dengan termutasi, maupun antara gen yang termutasi dengan gen normal.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, M. 2013. *Disertasi Edit Harun*. [http://repository.unhas.ac.id/bitstream/handle/123456789/5706/NEW%20DISERTASI%20EDIT%20HARUN.pdf?s_equence=1].
- Armen, A dan kawan-kawan. 1998. *Graph and Their Applications*. Cambridge University Press. New York.
- Brooker, J, R. 2012. *Genetics Analysis and Principle 4th Edition*. Hill Internasional edition. McGraw.
- Gaffar, S. 2007. Diktat Buku Ajar Bioteknologi Molekul. Bandung : Universitas Padjadjaran.
- Grebinski, V dan Kucherov, G. 1998. Reconstructing a Hamiltonian cycle by querying the graph : Application to DNA physical mapping. *Discrete Applied Mathematics*. 3(3) : 147 – 165.

- Murnir, R. 2005. Matematika Diskrit Revisi Kelima. Bandung : INFORMATIKA.
- Rahajeng, B. 2014. Dekomposisi Graf Sikel, Graf Roda, Graf Gir dan Graf Persahabatan. *MATHunesa*. 3(3) : 64 - 71.