

STUDI IN SILICO POTENSI SENYAWA BIOAKTIF GEMBILI (*Dioscorea esculenta*) SEBAGAI LIGAN PADA RESEPTOR G6PD DAN PTPN1

Malikhana A^{1*}, Yuniastuti A¹, R. Susanti¹, Nugrahaningsih WH¹

¹Jurusan Biologi, FMIPA, Universitas Negeri Semarang
Jl. Raya Sekaran, Gunungpati, Semarang 50229

*Email: anikmalikhana@gmail.com

Abstrak

Tanaman gembili (*Dioscorea esculenta*) memiliki kandungan senyawa bioaktif yang berpotensi dalam pencegahan hingga pengobatan penyakit degeneratif, salah satunya ialah diabetes mellitus. Diabetes mellitus ditandai dengan kadar glukosa darah yang tinggi (hiperglikemia) disebabkan oleh kombinasi dua faktor yakni sekresi abnormal insulin dan ketidakmampuan jaringan sensitif insulin untuk merespon insulin dengan tepat. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui kandungan senyawa bioaktif tanaman gembili yang berpotensi pada jalur persinyalan antidiabetes melalui studi *in silico*. Metode penelitian ini dilakukan secara deskriptif eksploratif menggunakan database online seperti ChEBI, PubChem, PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) online, SEA (Similarity Ensemble Approach), SwissTargetPrediction, dan STRING. Gembili memiliki 9 senyawa bioaktif yang berpotensi dalam pengobatan diabetes mellitus yaitu diosgenin, phenol, stigmastanol, furostanol, spirostanol, ergostanol, cholestanol, pregnanol dan 1-feruloyl-sn-glycerol. Hasil penelitian menunjukkan hubungan antara senyawa bioaktif gembili dan protein target melalui KEGG pathways memiliki interaksi yang dekat pada jalur Metabolic pathway dan Insulin resistance. Jalur Metabolic pathway terdapat protein target Glucose-6-phosphate 1-dehydrogenase (G6PD), serta pada jalur Insulin resistance terdapat protein target Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 1 (PTPN1). Senyawa bioaktif yang berperan yakni diosgenin, furostanol, dan 1-feruloyl-sn-glycerol. Hasil ini menunjukkan bahwa senyawa bioaktif gembili memiliki aktivitas penghambatan terhadap DPT (Direct Protein Target) pada jalur Metabolic pathway dan Insulin resistance.

Kata kunci : antidiabetes, gembili, *in silico*, insulin resistance, dan metabolic pathway.

1. PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan suatu kondisi metabolisme kronis yang ditandai adanya hiperglikemia karena terjadi resistensi insulin, defisiensi absolut insulin atau sekresi abnormal insulin (Barky dkk., 2017). Diabetes melitus menjadi salah satu penyakit yang paling umum terjadi secara global. Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan sebanyak 1 dari 11 orang dewasa yang berusia 20-79 tahun menderita diabetes melitus. Hiperglikemia dan gangguan metabolis jangka panjang pada diabetes dapat menyebabkan kerusakan pada seluruh jaringan tubuh dan organ, terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah yang mengakibatkan komplikasi serius (Gan dkk., 2020). Terdapat tiga tipe utama diabetes melitus yaitu diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2 dan diabetes melitus gestasional. Adapun diabetes melitus tipe 2 (*noninsulin dependent diabetes melitus*) disebabkan oleh resistensi insulin, hiperinsulinemia, hiperglikemia, aterosklerosis, hipertensi dan kelainan lipid (Selvaraj dkk., 2018).

Salah satu solusi terapi pengobatan penyakit DMT2 ialah menggunakan bioaktif kimia yang berasal dari tanaman alam, karena memiliki toksisitas yang rendah (Bare dkk., 2019). Pengobatan herbal tradisional telah banyak digunakan sebagai sumber penting pengembangan farmasi. Secara farmakologis, tanaman herbal memiliki beberapa fungsi antara lain antioksidan, antihipertensi, antiinflamasi, dan antidiabetes (Kanu dkk., 2018). Sejalan dengan itu, sebanyak 80% penduduk dunia telah melakukan perawatan kesehatan menggunakan obat tradisional (Ekor, 2014). Gembili merupakan salah satu tanaman yang memiliki senyawa bioaktif seperti fenol, saponin, peptida bioaktif, dioscorin dan diosgenin, memiliki sifat terapeutik yang meningkatkan dan mengubah status kesehatan individu (Kanu dkk., 2018). Dalam segi farmakologis, senyawa bioaktif gembili memiliki peran dalam antioksidan, hipoglikemik, hipolipidemik, antimikroba, dan inflamasi.

Tanaman gembili mengandung banyak senyawa bioaktif antara lain *stigmastanol*, *furostanol*, *spirostanol*, *cholestanol*, *ergostanol*, *pregrostanol*, *diosgenin*, *dioscorin*, *tannin*, dan *flavonoid* (Kanu dkk., 2018; Salehi dkk., 2019). Hasil penelitian Oktiyani dkk. (2015) melaporkan bahwa gembili berpengaruh dalam menurunkan kadar glukosa darah dan mencegah terjadi diabetes mellitus, dengan menstimulasi transport glukosa di otot skelet dan hepar sehingga menyebabkan terjadinya penurunan produksi glukosa. Mekanisme pathogenesis DMT2 memiliki 2 jalur yakni jalur transport dan metabolisme glukosa, serta jalur inflamasi dan stress oksidatif yang menyebabkan resistensi insulin (Lee dkk., 2021). Sejalan dengan itu, jalur persinyalan *insulin resistance* telah memiliki hubungan yang jelas dengan terjadinya diabetes. Mekanisme senyawa bioaktif diosgenin tanaman gembili sebagai antidiabetes dapat berperan dalam mengatur metabolisme glukosa, resistensi insulin dan sekresi insulin (Gan dkk., 2020). Efek yang menguntungkan dari mekanisme ini yakni mempengaruhi target terkait dengan jalur metabolisme glikolipid dan apoptosis.

Metode *in silico* merupakan metode baru yang menarik dan menjanjikan dalam mengidentifikasi target obat karena dapat mengetahui mekanisme interaksi antara senyawa bioaktif dengan protein target. Uji *in silico* memiliki peran penting dalam bidang kimia medisinal untuk merancang, menemukan dan optimasi senyawa bioaktif pada proses pengembangan obat (Kesuma dkk., 2018). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kandungan senyawa bioaktif tanaman gembili yang berpotensi pada jalur persinyalan antidiabetes melalui studi *in silico*.

2. METODOLOGI

Penelitian ini dilakukan menggunakan metode deskriptif eksploratif. Penelitian deskriptif eksploratif memiliki tujuan untuk menemukan suatu data yang dapat memberikan definisi ataupun penjelasan terkait konsep atau pola yang digunakan dalam penelitian. Dalam penelitian bioinformatika, metode berbasis studi interaksi protein dengan senyawa memainkan peran penting dalam penyaringan virtual untuk penemuan obat (Tsubaki dkk., 2019). Interaksi senyawa dan protein penting dalam penemuan obat baru dengan menyaring senyawa kandidat dan juga membantu untuk memahami penyebab efek samping obat (Liu dkk., 2015).

2.1 Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini terdiri perangkat keras dan perangkat lunak yakni Laptop Dell intel inside Corei3, CheBI, Pubchem, PASS Online (*Prediction of Activity Spectra for Substances*), *Swiss Target Prediction*, SEA (*Similarity Ensemble Approach*), dan STRING. Adapun bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah senyawa bioaktif tanaman gembili (*Dioscorea esculenta*) yang diperoleh dari database online.

2.2 Prosedur Penelitian

2.2.1 Koleksi dan Unifikasi senyawa bioaktif gembili (*Dioscorea esculenta*)

Senyawa bioaktif bioaktif tanaman gembili dikoleksi dari database online ChEBI pada laman <https://www.ebi.ac.uk/chebi/>. Koleksi data senyawa bioaktif menggunakan kata kunci tanaman gembili "*Dioscorea esculenta*". Hasil unduhan kemudian diletakkan pada Microsoft excel. Senyawa bioaktif gembili yang telah dikoleksi, selanjutnya diunifikasi dengan mengoleksi Canonical SMILE masing-masing senyawa menggunakan database online PubChem pada laman <https://Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>. Canonical SMILE yang telah dikoleksi digunakan untuk prediksi bioaktivitas dan protein target.

2.2.2 Skrining senyawa bioaktif gembili (*Dioscorea esculenta*)

Senyawa bioaktif gembili dilakukan skrining untuk memperoleh senyawa yang paling potensial sebagai antidiabetes. Skrining dilakukan menggunakan database online yaitu PASS online pada laman <http://www.pharmaexpert.rupassonline> dengan menggunakan canonical SMILE. Hasil uji PASS online memberikan informasi bioaktivitas masing-masing senyawa, Pa (*potential activity*) dan Pi (*potential inhibitory*).

2.2.3 Prediksi protein target senyawa bioaktif gembili (*Dioscorea esculenta*)

Prediksi protein target dilakukan menggunakan SEA (*Similarity Ensemble Approach*) yang dapat diakses pada laman <https://sea.bkslab.org/> dan *Swiss Target Prediction* diakses pada laman

<http://www.swisstargetprediction.ch/>. Aplikasi ini bertujuan untuk menentukan protein target dari suatu senyawa berdasarkan kemiripan strukturnya. Cara melakukan prediksi protein target yakni dengan memasukkan canonical SMILE senyawa bioaktif tanaman gembili.

2.2.4 Kontruksi jejaring protein target senyawa bioaktif gembili (*Dioscorea esculenta*)

Network interaksi protein target dari senyawa bioaktif gembili bertujuan untuk mengetahui hubungan antar protein target senyawa bioaktif serta menganalisis pathway biologi terutama dalam antidiabetes. Proses ini menggunakan aplikasi web STRING pada laman <https://string-db.org/>. Cara melakukannya yakni dengan memasukkan UNIPROT dari koleksi protein target pada pilihan *multiple protein* selanjutnya dipilih spesies *Homo sapiens*, dan *dirunning*.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Koleksi dan Unifikasi senyawa bioaktif gembili (*Dioscorea esculenta*)

Hasil koleksi senyawa bioaktif tanaman gembili diperoleh senyawa yakni *diosgenin*, *1-feruloyl-sn-glycerol*, *Ethyl Linoleate*, *Diphenyl Sulfone*, *Yucalexin P8*, *Myricanone*, dan *furostanol*. Penelitian Salehi dkk. (2019) menyatakan senyawa bioaktif saponin gembili terdiri atas senyawa *diosgenin*, *stigmastanol*, *furostanol*, *spirostanol*, *cholestanol*, *ergostanol*, dan *glikosida pregnanol*. Koleksi senyawa fitokimia dari suatu tanaman dapat dilakukan menggunakan database online yang menyediakan data terkait fitokimia, etnobotani dan tanaman obat dari berbagai negara. Salah satu database online yang sering digunakan sebagai sumber informasi ialah KNApSACk, *Chemical Entities of Biological Interest* (ChEBI), dan *Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases*. Berdasarkan hasil koleksi senyawa fitokimia gembili dari database online diperoleh 7 senyawa fitokimia (Tabel 1).

Unifikasi senyawa menggunakan PubChem yang bertujuan untuk memperoleh canonical SMILE seluruh senyawa bioaktif yang terdapat pada tanaman gembili. Canonical SMILE digunakan untuk proses skrining yang berperan dalam menghasilkan senyawa yang paling berpotensi sebagai antidiabetes. Hasil unifikasi senyawa gembili diperoleh canonical SMILE dan rumus molekul senyawa fitokimia gembili (Tabel 1).

Tabel 1. Koleksi dan Unifikasi senyawa bioaktif tanaman gembili (*Dioscorea esculenta*)

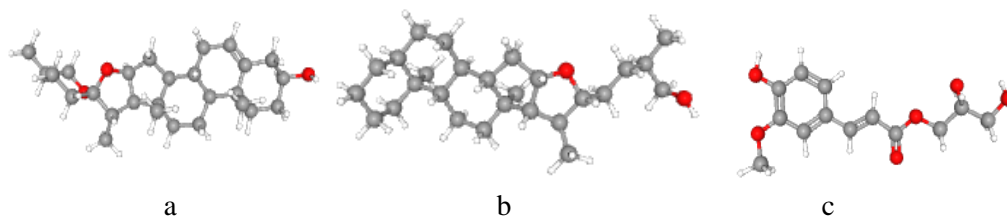
No	Senyawa	Pa	Rumus Molekul	Canonical SMILE
1	<i>Diosgenin</i>	0,602	C27H42O3	CC1CCC2(C(C3C(O2)CC4C3(CCC5C4CC=C6C5(CCC(C6)O)C)C)OC1
2	<i>1-Feruloyl-sn-glycerol</i>	0,662	C13H16O6	COC1=C(C=CC(=C1)C=CC(=O)OCC(CO)O)O
3	<i>Ethyl Linoleate</i>	0,452	C20H36O2	CCCCC=CCC=CCCCCCCC(=O)OCC
4	<i>Diphenyl Sulfone</i>	0,439	C12H10O2S	C1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)C2=CC=CC=C2
5	<i>Yucalexin P8</i>	0,367	C20H26O4	CC1(C2CCC34C(O3)C(C(=O)C=C4C2(CC(=O)C1O)C)(C)C=C)C
6	<i>Myricanone</i>	0,19	C21H24O5	COC1=C2C=C(CCCCC(=O)CCC3=CC2=C(C=C3)O)C(=C1O)O
7	<i>Furostanol</i>	0,523	C27H46O2	CC1C(OC2C1C3(CCC4C(C3C2)CCC5C4(CCC5)C)C)CCC(C)CO

3.2 Skrining senyawa bioaktif gembili (*Dioscorea esculenta*)

Skrining senyawa fitokimia gembili dilakukan menggunakan PASS Online yang bertujuan untuk menampilkan bioaktivitas masing-masing senyawa. Uji PASS online dilandaskan adanya *Structure Activity Relationship* (SAR) atau hubungan antara struktur suatu senyawa dengan aktivitas biologisnya (Filimonov *et al.*, 2014). Hasil prediksi ditunjukkan dengan nilai Pa (*potential activity*) dan Pi (*potential inhibitory*).

Nilai uji PASS lebih dari 0.7 ($Pa > 0.7$), maka senyawa memiliki aktivitas biologis yang sangat tinggi dan hasilnya tidak berbeda signifikan dengan uji pada skala laboratorium. Adapun apabila nilai Pa lebih dari 0.5 namun kurang dari 0.7 ($0.5 < Pa < 0.7$), maka senyawa memiliki aktivitas biologis yang cukup tinggi benar-benar menjadi senyawa bioaktif di uji eksperimen *in vitro* dan atau *in vivo* dan sekaligus berpotensi untuk pengembangan senyawa obat baru dengan

bioaktivitas yang bersangkutan. Hasil skrining senyawa bioaktif gembili diperoleh senyawa *1-Feruloyl-sn-glycerol* memiliki Pa 0,622; senyawa *diosgenin* memiliki Pa 0,602 dan senyawa *furostanol* memiliki Pa 0,523. Masing-masing senyawa ini memiliki bioaktivitas yang berpotensi dalam penemuan senyawa obat baru dalam pengobatan penyakit diabetes. Terdapat pula struktur 3D dari senyawa bioaktif *diosgenin*, *furostanol* dan *1-Feruloyl-sn-glycerol* (Gambar 1.)



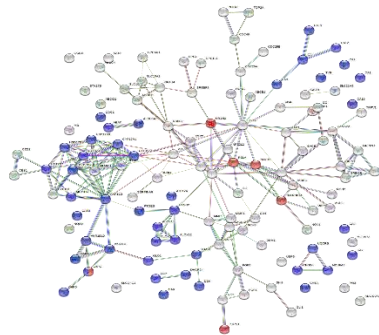
Gambar 1. Struktur senyawa (a) Diosgenin, (b) Furostanol, dan (c) 1-Feruloyl-sn-glycerol

Diosgenin termasuk dalam golongan sapogenin yang memiliki berat molekul 414,6 g/mol. Sapogenin yaitu spirostan yang disubstitusi oleh gugus hidroksi pada posisi 3β , mengandung ikatan rangkap pada posisi 5-6, dan memiliki konfigurasi R pada posisi 25. Pada spesies *Dioscorea sp.* senyawa *diosgenin* digunakan sebagai titik awal untuk sintesis komersial sejumlah steroid, termasuk kortison, pregnenolon dan progesteron. Senyawa *diosgenin* memiliki peran dalam beberapa target dan jalur diabetes serta komplikasinya yakni diabetes nefropati, penyakit hati diabetik, neuropati diabetik, penyakit pembuluh darah diabetik, kardiomiopati diabetik, disfungsi reproduksi diabetes, dan penyakit mata diabetes. Aktivitas biologis senyawa *diosgenin* antara lain sebagai hipolipidemik, antiinflamasi, antiproliferatif, hipoglikemik aktivitas, dan sebagai antioksidan kuat (Gan dkk., 2020).

Furostanol termasuk golongan saponin yang memiliki berat molekul sebesar 402.7 g/mol. Senyawa fitokimia *furostanol* memiliki peran etnofarmakologi sebagai obat antidiabetes, dapat digunakan dalam mengobati hiperglikemia postprandial melalui efek penghambatan spesifik pada enzim *alpha-glukosidase*. Penelitian Ezzat dkk. (2017) menunjukkan bahwa *furostanol* saponin dapat meningkatkan konsentrasi serum insulin dan C-peptida secara signifikan. Adapun senyawa fitokimia 1-Feruloyl-sn-glycerol menurut PubChem memiliki berat molekul sebesar 268.26 g/mol. Senyawa ini merupakan ester enoat yang diperoleh dengan kondensasi gugus karboksi asam transferulat dengan gugus 1-hidroksi gliserol. Senyawa 1-Feruloyl-sn-glycerol berperan sebagai filter ultraviolet, antioksidan dan metabolit tanaman.

Protein target masing-masing senyawa bioaktif gembili diperoleh dari database SEA dan *SwissTargetPrediction*. Database ini berfungsi untuk menentukan target dari suatu senyawa berdasarkan kemiripan 2D dan 3D (Gfeller dkk., 2014). Menurut Johnson & Maggiora (1990) dalam Qomariasih dkk. (2016) menyatakan senyawa yang memiliki struktur kimia mirip akan memiliki sifat biologis yang mirip pula dan lebih cenderung mengikat protein yang sama. Pada database SEA, hasil prediksi protein target dibagi menjadi tiga golongan warna yaitu biru, hijau dan putih. Adapun pada *SwissTargetPrediction*, protein target disajikan adanya keterangan bar probabilitas berwarna hijau. Semakin tinggi probabilitas maka semakin akurat prediksi protein target.

Tahap setelah koleksi protein target senyawa bioaktif gembili adalah mencari UNIPROT untuk analisis lebih lanjut menggunakan database STRING. Analisis ini berfungsi untuk membuat jejaring interaksi antar protein (Gambar 2). Garis berwarna biru muda menunjukkan interaksi yang diketahui dari database yang akurat dan warna ungu ditentukan secara eksperimental. Garis warna hijau menunjukkan interaksi yang diprediksi dari lingkungan gen, warna merah menunjukkan interaksi fusi gen, dan warna biru tua menunjukkan interaksi kejadian bersama gen. Garis warna kuning menunjukkan textmining, warna hitam menunjukkan ekspresi bersama, serta garis warna abu-abu homologi protein.



Gambar 2. Hasil Analisis STRING dengan Koefisien Korelasi 0,7

3.3 Jalur persinyalan Diabetes Mellitus

Analisis jalur persinyalan menggunakan KEGG pathways dipilih jalur *metabolic pathway* dan *insulin resistance*. Hal ini berdasarkan pernyataan bahwa jalur persinyalan *insulin resistance* dan *glucose metabolism pathways* merupakan jalur yang berperan dalam pathogenesis diabetes mellitus (Lee dkk., 2021). Berdasarkan hasil STRING diperoleh konstruksi jejaring protein target dari masing-masing senyawa bioaktif. Senyawa *diosgenin* dan *furostanol* melalui jalur *metabolic pathway* terdapat protein target yakni *Glucose-6-phosphate 1-dehydrogenase* (G6PD). Adapun prediksi senyawa 1-Feruloyl-sn-glycerol pada jalur *insulin resistance* terdapat protein target *Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 1* (PTPN1).

G6PD memiliki peran dalam mengkatalisis langkah pembatas laju dari jalur pentosa-fosfat oksidatif, yang mewakili rute untuk disimilasi karbohidrat selain glikolisis. Fungsi utama enzim ini adalah memberikan daya pereduksi (NADPH) dan pentosa fosfat untuk sintesis asam lemak dan asam nukleat. PTPN1 bekerja sebagai pengatur negatif untuk jalur pensinyalan insulin, karena dapat mendefosforilasi tirosin reseptor insulin dan menekan kaskade pensinyalan insulin. Selain itu, PTPN1 dapat mengatur pensinyalan insulin dengan memodulasi ekspresi enzim PTP1B. Penghambatan terhadap ekspresi enzim PTP1B dapat mengatur sensitivitas insulin dan meningkatkan resistensi insulin. Resistensi insulin ialah kondisi dimana sel-sel resisten terhadap aksi insulin pada penyakit diabetes melitus. PTP1B merupakan faktor kunci yang mengatur berbagai proses metabolisme dalam tubuh dan berhubungan erat dengan terjadinya dan berkembangnya penyakit, terutama diabetes tipe 2 (Prabhakar, P. K., & Sivakumar, 2019).

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa bioaktif gembili (*Dioscorea esculenta*) meliputi senyawa *diosgenin* (Pa 0,602); senyawa *furostanol* (Pa 0,523) dan senyawa *1-Feruloyl-sn-glycerol* (Pa 0,622) yang memiliki berpotensi sebagai antidiabetes. Hubungan antara senyawa bioaktif gembili dan protein target melalui KEGG pathways memiliki interaksi yang dekat pada jalur *metabolic pathway* dan *insulin resistance*. Senyawa *diosgenin* dan *furostanol* memiliki potensi yang paling efektif sebagai antidiabetes melalui penghambatan *Glucose-6-phosphate 1-dehydrogenase* (G6PD). Adapun senyawa 1-Feruloyl-sn-glycerol memiliki potensi yang paling efektif sebagai antidiabetes melalui penghambatan *Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 1* (PTPN1).

DAFTAR PUSTAKA

- Bare, Y., Maulidi, A., Sari, D. R. T., & Tiring, S. S. N. D., (2019), Studi in Silico Prediksi Potensi 6-Gingerol sebagai inhibitor c-Jun N-terminal kinases (JNK), *Jurnal Jejaring Matematika Dan Sains*, 1(2), 59–63.
- Barky, E. A., Ali, & Mohamed., (2017), Marine Sea Cucumber Saponins and Diabetes, *Austin Pancreat Disord*, 1(1), 1002–1.
- Ekor, M. (2014), The growing use of herbal medicines: Issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety, *Frontiers in Neurology*, 4 JAN(January), 1–10.
- Ezzat, S. M., Motaal, A. A., & El Awdan, S. A. W., (2017), In vitro and in vivo antidiabetic potential of extracts and a furostanol saponin from *Balanites aegyptiaca*, *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 1931–1936.

- Filimonov, D. A., Lagunin, A. A., Glorizova, T. A., Rudik, A. V., Druzhilovskii, D., & S., Pogodin, P. V., & Poroikov, V. V., (2014), Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the pass online web resource, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 50(3), 444–457.
- Gan, Q., Wang, J., Hu, J., Lou, G., Xiong, H., Peng, C., Zheng, S., & Huang, Q., (2020), The role of diosgenin in diabetes and diabetic complications, *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 198(December 2019).
- Gfeller, D., Grosdidier, A., Wirth, M., Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V., (2014), SwissTargetPrediction: A web server for target prediction of bioactive small molecules, *Nucleic Acids Research*, 42, 32–38.
- Kanu, A. N., Ezeocha, C. V., & Ogunka, N. P., (2018), A Review on Bioactive Compounds of Yam Varieties for Human Disease Management, *Asian Food Science Journal*, 1(4), 1–10.
- Kesuma, D., Siswandono, S., Purwanto, B. T., & Hardjono, S., (2018), Uji in silico Aktivitas Sitotoksik dan Toksisitas Senyawa Turunan N-(Benzoil)-N'- feniltiourea Sebagai Calon Obat Antikanker, *JPSCR : Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 3(1), 1.
- Lee, J., Noh, S., Lim, S., & Kim, B., (2021), Plant extracts for type 2 diabetes: From traditional medicine to modern drug discovery, *Antioxidants*, 10(1), 1–42.
- Liu, H., Sun, J., Guan, J., Zheng, J., & Zhou, S., (2015), Improving compound-protein interaction prediction by building up highly credible negative samples, *Bioinformatics*, 31(12), i221–i229.
- Oktiyani¹, N., Sunarti², Prasetyastuti², & Cahyono¹, J. A., (2015), HUBUNGAN DOSIS TEPUNG GEMBILI (*Dioscorea esculenta*) DENGAN TINGKAT EKSPRESI ENZIM Ampk- α 2 PADA MODEL TIKUS DIABETES MELITUS, *Medical Laboratory Technology Journal*, 1.
- Prabhakar, P. K., & Sivakumar, P. M., (2019), Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitors: A Novel Therapeutic Strategy for the Management of type 2 Diabetes Mellitus, *Current Pharmaceutical Design*, 25(23), 2526–2539.
- Qomariasih N., Budi S., Farit, M. A., (2016), Analisis Gerombol Simultan dan Jejaring Farmakologi antara Senyawa dengan Protein Target pada Penentuan Senyawa Aktif Jamu Anti Diabetes Tipe 2, *Jurnal Jamu Indonesia*, 1(2), 30–40.
- Salehi, B., Sener, B., Kilic, M., Sharifi-Rad, J., Naz, R., Yousaf, Z., Mudau, F. N., Fokou, P. V. T., Ezzat, S. M., El Bishbishy, M. H., Taheri, Y., Lucariello, G., Durazzo, A., Lucarini, M., Suleria, H. A. R., & Santini, A., (2019), *Dioscorea* plants: A genus rich in vital nutraceuticals-A review, *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 18(Special Issue), 68–89.
- Selvaraj, J., Ponnulakshmi, R., Vishnupriya, V., & Shyamaladevi, B., (2018), Identification of new antidiabetic agents targeting GLUT4 protein using in silico analysis, *International Journal of Green Pharmacy*, 12(4), S876–S882.
- Tsubaki, M., Tomii, K., & Sese, J., (2019), Compound-protein interaction prediction with end-to-end learning of neural networks for graphs and sequences, *Bioinformatics*, 35(2), 309–318.