

## Potensi senyawa racemosinin sebagai inhibitor absorpsi kolesterol secara *in silico*

Dewi Ratih Tirto Sari<sup>1\*</sup>, Universitas Ibrahimy, Situbondo  
Yohanes Bare<sup>2</sup>, Universitas Nusa Nipa, Nusa Tenggara Timur  
Maulidia Riska Pratiwi<sup>3</sup>, Universitas Ibrahimy, Situbondo

\*Corresponding author [dewiratihirtosari@ibrahimyy.ac.id](mailto:dewiratihirtosari@ibrahimyy.ac.id)

---

**Abstrak:** Kolesterol merupakan molekul yang berperan penting dalam morfogenesis, pembentukan hormon, vitamin, dan mengatur permeabilitas membrane sel di dalam tubuh. Namun, kelebihan kolesterol dapat memicu berbagai macam penyakit seperti obesitas, diabetes mellitus tipe 2, serangan jantung, atherosclerosis, dan stroke. Penelitian ini bertujuan mengidentifikasi potensi racemosin, racemosinin A, dan racemosinin B dalam penghambatan penyerapan kolesterol. Penelitian menggunakan *in silico* dengan pendekatan docking molekuler. Senyawa racemosin, racemosinin A dan B diinteraksikan dengan protein NPC1L1 dengan kontrol pembanding kolesterol. Docking dilakukan dengan Molegro virtual Docker versi 5 dan divisualisasi dengan Discovery studio versi 21.1.1. Hasil penelitian menunjukkan senyawa racemosin, racemosinin A dan B mengeblok protein NPC1L1 pada daerah sterol – sensing domain yaitu pada residu ALA201, LEU83, dan PHE108. Selain itu, senyawa racemosin juga menghasilkan nilai energi ikatan dalam skor docking yang lebih rendah dari racemosinin A dan B yang mengindikasikan interaksinya dengan NPC1L1 lebih kuat dari kedua senyawa. Pengeblokan ini menyebabkan kolesterol tidak dapat mengikat NPC1L1 dan tidak terserap oleh usus halus. Penelitian ini disimpulkan bahwa senyawa racemosin, racemosinin A dan B berpotensi sebagai inhibitor NPC1L1 dan menghambat penyerapan kolesterol, sehingga kolesterol tubuh mengalami homeostasis.

**Kata kunci:** absorpsi kolesterol, docking, protein NPC1L1, racemosin

---



## PENDAHULUAN

Kolesterol merupakan molekul yang sangat penting peranannya bagi tubuh. Namun, kelebihan dan kekurangan kolesterol dalam tubuh menyebabkan penyakit (Kumar & Chattopadhyay, 2016; Ontawong et al., 2019; R. Zhang et al., 2021). Kolesterol atau cholest-5-en-3 $\beta$ -ol merupakan senyawa dalam golongan lipid polisiklik atau sterol. Kolesterol terdiri dari struktur tetrasiklik siklopentananthrene dengan ikatan iso-octyl pada karbon 17. Struktur kolesterol terdiri dari empat cincin A, B, C, D, yang dihubungkan dengan penghubung trans dengan dua gugus metil pada C18 dan C19. Oleh karena itu, struktur kolesterol dibagi menjadi tiga yakni struktur hidrofil pada bagian proksimal, hidrofobik pada bagian distal dan satu bagian sentral terdapat empat cincin yang memberikan struktur yang rigid (Kumar & Chattopadhyay, 2016; Long et al., 2021; Qian et al., 2020; R. Zhang et al., 2021, 2022). Struktur yang rigid ini berkontribusi terhadap fungsi kolesterol dalam fungsi seluler dan molekuler. Fungsi kolesterol diantaranya Menyusun dinding sel dan membrane sel, mengatur permeabilitas membrane sel, utamanya dalam transport ion dan molekul lainnya. selain itu, kolesterol juga berperan dalam pembentukan estrogen pada perkembangan janin, morfogenesis, pensinyalan sel, respon stress, dan lainnya (He et al., 2014; Khedkar et al., 2014; Ontawong et al., 2019). kolesterol juga sebagai molekul precursor dalam pembentukan hormon steroid seperti glukokortikoid, estrogen, progesterone, aldosterone dan androgen. Kolesterol juga berperan dalam proses pembentukan vitamin D3 yang dimediasi oleh sinar ultraviolet (Joy Ugo et al., 2019; Malik et al., 2018; Socała et al., 2021; Zaheer & Humayoun Akhtar, 2017). Meskipun peranan kolesterol dalam tubuh sangat beragam dan penting, akumulasi kolesterol dapat bersifat toksik terhadap sel dan menyebabkan berbagai penyakit.

Akumulasi kolesterol berlebih menyebabkan hiperkolesterolemia, obesitas, atherosclerosis, serangan jantung, dan penyakit metabolik lainnya (Chambers et al., 2019; Chistiakov et al., 2015; Costa et al., 2011; Sharma et al., 2022). Homeostasis kolesterol dipengaruhi oleh biosintesis kolesterol, penyerapan kolesterol, dan ekskresi oleh liver (Joy Ugo et al., 2019; Malik et al., 2018; Socała et al., 2021; Zaheer & Humayoun Akhtar, 2017). Berbagai pengobatan telah dikembangkan dalam penurunan kadar kolesterol, salah satunya golongan statin yang fokus pada penghambatan biosintesis kolesterol. Berbagai obat herbal juga telah diteliti dalam menurunkan kolesterol (Baskaran et al., 2015; Chambers et al., 2019; Lateef et al., 2020; Oyelere et al., 2021; Stepanchikova et al., 2012; Suhendi & Muhtadi, 2015). Antosianin dalam beras hitam diketahui mampu menurunkan kadar kolesterol total, menurunkan LDL dan meningkatkan kadar HDL secara in vivo (Fatchiyah et al., 2020). Antosianin beras hitam juga berpotensi sebagai antiobesitas dengan menghambat aktivitas pensinyalan TLR4-MD2-LPS secara in silico (Sari et al., 2020). Infusa daun melinjo juga menunjukkan aktivitas antihiperkolesterolemia pada mencit model hiperkolesterolemia selama 14 hari pemberian infusa (Muliya et al., 2022). Makroalga coklat yang mengandung senyawa fucodiphlorethol dan phloroglucinol berpotensi sebagai antiobesitas dengan menghambat aktivitas lipase secara in silico (Bare, Sari, et al., 2022). Makroalga anggur laut yang mengandung sifonaxantin dilaporkan menghambat biosintesis kolesterol dengan menghambat HMG CoA reduktase secara in silico (Sari, Pranoto, & Krisnamurti, 2022). Pengembangan obat penurun kolesterol dengan target inhibitor absorpsi kolesterol juga mulai dikembangkan.

Absorpsi kolesterol pada usus dimediasi oleh transporter spesifik pada membrane enterosit di bagian proksimal jejunum. Protein transporter tersebut yakni protein Niemann-Pick C1 like 1 (NPC1L1) (Dileep, 2018; Long et al., 2021; R. Zhang et al., 2022). Protein NPC1L1 menjadi salah satu target protein penurunan kolesterol yang lebih efektif. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa mutasi *knockout* NPC1L1 mampu menurunkan penyerapan kolesterol hingga 70% (Dileep, 2018; Long et al., 2021; Poongavanam et al., 2019). Inhibitor NPC1L1 yang telah teridentifikasi yaitu ezetimibe, yang menghambat protein NPC1L1 secara kompetitif (Garcia-Calvo et al., 2005; He et al., 2014; Liu et al., 2022; Qian et al., 2020). Sedangkan inhibitor yang bersumber makroalga untuk protein NPC1L1 belum banyak dilaporkan. Anggur laut (*Caulerpa racemosa*) merupakan salah satu makroalga hijau yang mengandung 127

senyawa bioaktif yang tergolong dalam golongan fenolik, alkaloid, dan fitosterol. Genus *Caulerpa* telah banyak diketahui memiliki aktivitas antiobesitas dan antihiperlipidemia (Arunkumar et al., 2021; De La Garza et al., 2011; Hakim & Patel, 2020; Mohamed et al., 2014; Sugawara et al., 2014; B. Zhang et al., 2014). Namun, mekanisme molekuler senyawa anggur laut dalam menghambat NPC1L1 belum banyak diketahui. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan menganalisis potensi senyawa racemosin dan derivatnya yang terkandung dalam *Caulerpa racemosa* dalam menghambat penyerapan kolesterol oleh protein NPC1L1 pada *enterocyte*.

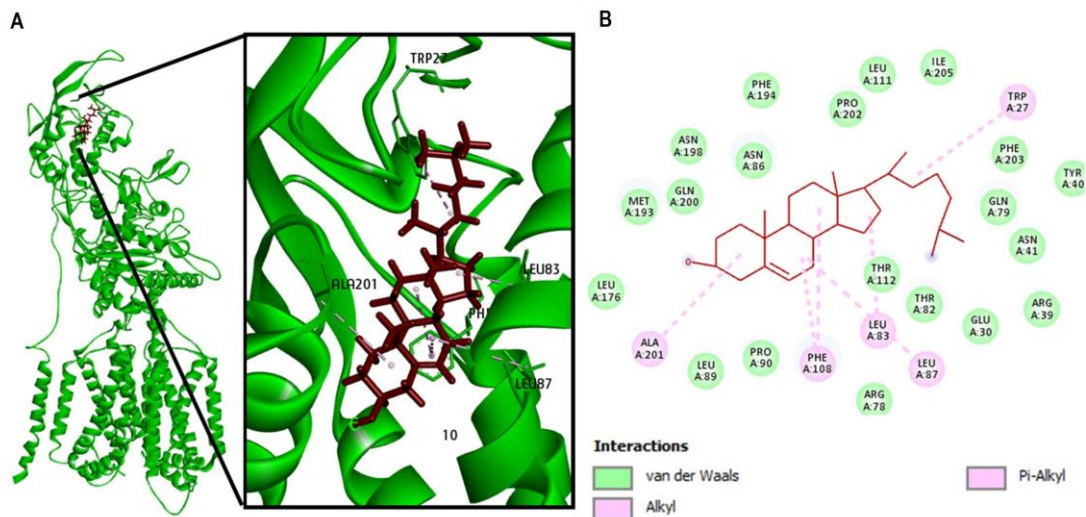
## METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan pendekatan *in silico* dengan aplikasi molekuler docking. Struktur senyawa target yang digunakan yaitu senyawa racemosin, racemosinin A dan racemosinin B. Struktur tiga dimensi racemosin diunduh dari database PubChem NCBI dengan kode akses racemosin CID 155148, racemosinine A CID 46872348, dan racemosinine B CID 46872349. Kolesterol juga digunakan dalam penelitian ini sebagai kontrol pembandingan. Struktur kolesterol diunduh dari database Protein Data Bank dengan ID 6W5T (Long et al., 2021; Qian et al., 2020).

Pendekatan molecular docking digunakan untuk mengetahui aktivitas penambatan senyawa target dengan protein target NPC1L1. Protein NPC1L1 didapatkan struktur 3D nya dari database Protein Data Bank (PDB) dengan kode akses 6W5T (Long et al., 2021; Qian et al., 2020). Struktur protein tersebut di *import* pada program Molegro virtual docker versi 5.0 untuk diidentifikasi *cavity* atau sisi aktif protein (Bitencourt-Ferreira & de Azevedo, 2019a, 2019b; Krisnamurti & Sari, 2023; Sari, Dewi Ratih Tirto; Krisnamurti, 2021). Kolesterol sebagai ligand native protein NPC1L1 dilakukan redocking, yang diikuti dengan penginteraksian senyawa racemosin, racemosinin A, dan racemosinin B. Penginteraksian senyawa dengan protein NPC1L1 di sisi aktif kolesterol yaitu dengan grid protein X=111.63; Y=151.23; Z=205.45; Radius 10. Parameter docking yang digunakan yaitu crop distance = 0; grid resolution = 0.30; ligand es = false; sp2sp2 bond = false; internal h-bond = false; h-bond 90 = true; Displace Water = false; population size = 50; cavity = true; creation Energy Threshold = 100; pose Generator = 10,10,30; recombine = true; max simplex = 750; simplex steps = 300; simplex distance factor = 1; cluster threshold = 1.00; keep max poses = 5. Hasil docking dianalisis dan divisualisasi dengan program PyMol 2.3 dan Discovery Studio versi 21.1.1.

## HASIL PENELITIAN

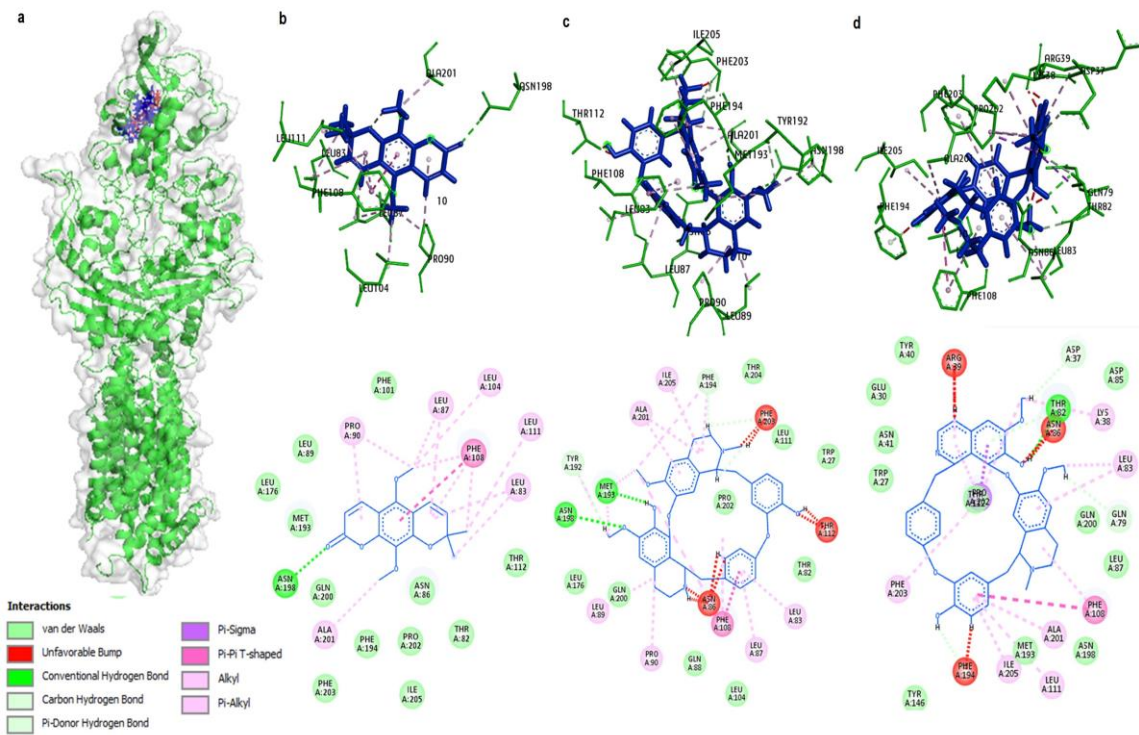
Protein NPC1L1 merupakan protein yang berfungsi sebagai reseptor jalur masuknya kolesterol ke enterosit. Kolesterol sebagai ligand *native* protein NPC1L1 memiliki struktur yang terdiri dari empat cincin yang terdiri dari cincin A, B, C, dan D serta terdapat rantai karbon yang bersifat hidrofobik. Berdasarkan hasil docking, kolesterol berikatan dengan NPC1L1 pada residu sisi aktif Leu87, Ala201, Leu83, Trp27, Phe108 (Gambar 1). Residu Ala201 mengikat cincin A alkyl. Residu Phe108 berikatan dengan kolesterol pada cincin B dan C dengan  $\pi$ -alkyl, selain itu cincin B juga teridentifikasi diikat oleh residu Leu87 dengan interaksi hidrofobik alkyl. Leu83 juga mengikat cincin D dengan alkyl. Residu Trp27 mengikat kolesterol pada C22 dengan interaksi  $\pi$ -alkyl. Beberapa residu sekitar sisi aktif kolesterol teridentifikasi dengan gaya van der Waals, diantaranya Leu176, Met193, Gln200, Asn198, Asn86, Phe194, Pro202, Leu111, Ile205, Phe203, Gln79, Tyr40, Asn41, Arg39, Glu30, Thr82, Thr112, Arg78, Pro90, dan Leu89. Skor docking mengindikasikan energi ikatan antara senyawa dengan protein target. Skor docking kolesterol dengan protein NPC1L1 yaitu -247 kJ/mol, lebih rendah dari interaksi racemosin, racemosinin A dan racemosinin B (Tabel 1).



GAMBAR 1. Interaksi antara kolesterol dengan protein NPC1L1

Berdasarkan struktur 3D kompleks senyawa dengan protein NPC1L1 menunjukkan senyawa racemosin, racemosinin A dan racemosinin B berikatan disisi yang sama dengan kolesterol (Gambar 2a, Tabel 1). Residu ALA201, LEU83, dan PHE108 teridentifikasi di semua kompleks senyawa dan kolesterol dengan protein NPC1L1 (Gambar 2b-d, Tabel 1). Senyawa racemosin berikatan dengan NPC1L1 pada residu ASN198 dengan ikatan hydrogen dan tujuh residu dengan interaksi hidrofobik, diantaranya PHE108, LEU83, LEU87, ALA201, LEU111, PRO90, dan LEU104. Skor docking yang dihasilkan kompleks racemosin dengan protein NPC1L1 yaitu -182,5 kJ/mol, lebih rendah dari racemosinin A dan racemosinin B. Senyawa racemosin memiliki struktur yang terdiri dari dua cincin piran dengan satu cincin aromatik diantara keduanya. Residu Asn198 mengikat atom oksigen racemosin dengan ikatan hydrogen. Residu Ala201 berikatan dengan atom hydrogen dengan interaksi hidrofobik alkyl. Pro90 mengikat cincin piran A dan atom hydrogen, demikian juga Leu87, Phe108, dan Leu104 yang mengikat atom hydrogen yang sama dengan Pro90. Leu87 juga mengikat cincin piran ring C, demikian juga dengan Phe108 yang mengikat cincin aromatik B dan cincin pyran C racemosin. Beberapa gaya van der Waals yang teridentifikasi pada sisi aktif racemosin yaitu Gln200, Phe203, Phe194, Pro202, Thr82, Ile205, Asn86, Thr112, Met193, Leu176, Leu89, dan Phe101.

Berdasarkan tampilan 3D dan 2D, senyawa racemosinin A dan racemosinin B memiliki struktur yang lebih kompleks dari racemosin (Gambar 2). Namun, skor docking yang dihasilkan lebih tinggi dari racemosin dan kolesterol. Racemosinin A dan B menunjukkan tiga jenis ikatan dengan protein NPC1L1, yaitu ikatan hydrogen, interaksi hidrofobik, dan unfavorable bump. Residu NPC1L1 yang mengikat racemosinin A dengan ikatan hydrogen yaitu Asn198, Met193, Phe203, Phe194, dan Tyr192. Sedangkan residu dengan interaksi hidrofobik antaralain Phe108, Ala201, Ile205, Leu89, Pro90, Met193, Tyr192, Phe194, Leu83, dan Leu87, serta residu dengan unfavorable bump yaitu Asn86, Thr112, dan Phe203. Racemosinin B dengan energi ikatan -101,25 kJ/mol menunjukkan residu sisi aktif dengan NPC1L1 pada residu THR82, GLN79, ASP37, THR82, PHE194, residu interaksi hidrofobik THR82, PRO202, PHE108, LEU83, LYS38, PHE203, ARG39, LEU111, ALA201, ILE205, dan residu dengan unfavorable bump ARG39, ASN86, dan PHE194. Selain itu, kedua kompleks juga menunjukkan residu dengan gaya van der Waals (Gambar 2).



**GAMBAR 2.** Struktur kompleks penambatan senyawa racemosin, racemosinin A dan B terhadap protein NPC1L1, a. superimposed struktur senyawa – protein, b. tampilan 3D dan 2D kompleks racemosin – NPC1L1, c kompleks racemosinin A – NPC1L1, d. kompleks racemosinin B – NPC1L1. Hijau menunjukkan protein, biru menunjukkan struktur senyawa.

**TABEL 1.** Interaksi antara senyawa racemosin dan derivatnya terhadap protein NPC1L1

Senyawa	Skor Docking (kJ/mol)	Hydrogen Bond	Hydrophobic	Unfavorable Bump
Racemosin (155148)	-182,5	ASN198	PHE108, LEU83, LEU87, ALA201, LEU111, PRO90, LEU104	
Racemosinine A (46872348)	-174,8	ASN198, MET193, PHE203, PHE194, TYR192	PHE108, ALA201, ILE205, LEU89, PRO90, MET193, TYR192, PHE194, LEU83, LEU87	ASN86, THR112, PHE203
Racemosinine B (46872349)	-101,25	THR82, GLN79, ASP37, THR82, PHE194	THR82, PRO202, PHE108, LEU83, LYS38, PHE203, ARG39, LEU111, ALA201, ILE205	ARG39, ASN86, PHE194
Cholesterol	-247		LEU87, ALA201, LEU83, TRP27, PHE108	

## PEMBAHASAN

Niemann-Pick C1 like 1 (NPC1L1) merupakan protein transmembrane yang berperan penting dalam transport kolesterol, vitamin E, sphingomyelin, dan vitamin K. Protein NPC1L1 memiliki struktur yang terdiri atas 3 domain yakni domain terminal NH<sub>2</sub>, domain karboksil (C-terminal) dan domain I yang disebut sebagai domain CTD, serta 13 protein transmembrane. Pada struktur

NPC1L1, kolesterol berikatan di daerah sterol sensing domain (SSD), dengan gugus hidroksil kolesterol larut dan berikatan dengan NPC2 (Garcia-Calvo et al., 2005; He et al., 2014; Liu et al., 2022; Long et al., 2021; Ontawong et al., 2019; Poongavanam et al., 2019; Qian et al., 2020; R. Zhang et al., 2022). Pada penelitian ini, didapatkan kolesterol berikatan pada beberapa residu Leu87, Ala201, Leu83, Trp27, dan Phe108. Residu ini berdasarkan penelitian sebelumnya teridentifikasi merupakan daerah sterol – sensing domain, yakni sisi aktif ikatan kolesterol. Menariknya, senyawa racemosin, racemosinin A dan racemosinin B teridentifikasi mengikat protein di sisi aktif yang sama dengan kolesterol. Hal ini menyebabkan kolesterol tidak dapat berikatan dengan reseptor NPC1L1 dan secara tidak langsung menghambat absorbs kolesterol. Berdasarkan skor docking, senyawa racemosin menghasilkan energi yang lebih rendah dari senyawa racemosinin A dan B. Semakin rendah nilai skor docking maka semakin kuat interaksi antara senyawa dengan protein NPC1L1 (Bare, Yohanes; Sari, DRT; Ujjiana, Wa Ode; Ra’O, PYS; Pada, 2022; Bare, Timba, et al., 2022; Primiani et al., 2022; Sari, Pranoto, & Azkiyah, 2022; Sari, Pranoto, & Krisnamurti, 2022; Sari, Yusuf, et al., 2022; Sari & Krisnamurti, 2022; Sundari et al., 2022). Beberapa inhibitor telah dikembangkan dalam menghambat NPC1L1, diantaranya *traditional Chinese medicine (TCM)*, dan ezetimibe. Senyawa asam salvianolat, salah satu senyawa yang terkandung dalam TCM mampu menghambat NPC1L1 pada residu inhibitor yakni Leu52, Ser53, dan Thr106, yang juga teridentifikasi pada ezetimib (Chien et al., 2016; Gutiérrez-Grijalva et al., 2018; Zheng et al., 2020). Senyawa pyrazole analog 24 dan fomiroid juga teridentifikasi menghambat penyerapan kolesterol melalui pengeblokan NPC1L1 secara in vitro (R. Zhang et al., 2022). Beberapa senyawa dari bahan herbal dilaporkan menurunkan kadar kolesterol. Senyawa bioaktif kulit kopi arabika menurunkan kolesterol intestinal melalui penurunan ekspresi NPC1L1 di liver (Ontawong et al., 2019; Qian et al., 2020). Fomiroid A juga diketahui secara signifikan menurunkan pembentukan kolesterol ester dan mengblok penyerapan kolesterol dengan menghambat NPC1L1 (R. Zhang et al., 2022). Cyanidin-3-glukosida dan peonidin – 3- glukosida juga dilaporkan menurunkan kolesterol bebas pada sel Caco2. Selain itu peptida yang terkandung dalam kedelai hitam dan kacang polong juga berpotensi sebagai inhibitor NPC1L1 (R. Zhang et al., 2022).

## SIMPULAN

Berdasarkan kajian in silico dengan pendekatan molekuler docking disimpulkan bahwa senyawa racemosin, racemosinin A, dan racemosinin B berpotensi sebagai inhibitor NPC1L1, sehingga dapat menurunkan kadar penyerapan kolesterol dalam intestinal. Daerah pengeblokan NPC1L1 ketiga senyawa anggur laut yaitu di daerah masuknya kolesterol pada protein NPC1L1. Penelitian ini didukung oleh pendanaan Universitas Ibrahimy Tahun 2023.

## DAFTAR PUSTAKA

- Arunkumar, M., Gunaseelan, S., Kubendran Aravind, M., Mohankumar, V., Anupam, P., Harikrishnan, M., Siva, A., Ashokkumar, B., & Varalakshmi, P. (2021). Marine algal antagonists targeting 3CL protease and spike glycoprotein of SARS-CoV-2: a computational approach for anti-COVID-19 drug discovery. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 0(0), 1–28. <https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1921032>
- Bare, Yohanes; Sari, DRT; Ujjiana, Wa Ode; Ra’O, PYS; Pada, K. (2022). Kajian In Silico 6-Paradol Sebagai Herbal Alternatif Pengobatan Penyakit Alzheimer. *Medical Sains*, 7(2), 1–8.
- Bare, Y., Sari, D. R. T., Mogi, M. C., & Nurak, M. M. D. (2022). Fucodiphlorethol Dan Phloroglucinol Alga Coklat Sebagai Inhibitor Lipase Secara In Silico. *Florea: Jurnal Biologi Dan Pembelajarannya*, 9(1), 53–59.
- Bare, Y., Timba, F. S., Putra, S. H. J., Nirmalasari, M. Y., Sari, D. R. T., & Taek, M. M. (2022). KAJIAN SENYAWA HEXOSE DAN MALIC ACID SEBAGAI INHIBITOR PAPAIN

- LIKE PROTEASE ( PLPro ) CORONA VIRUS. *Biosense*, 05(01), 128–137.
- Baskaran, G., Salvamani, S., Ahmad, S. A., Shaharuddin, N. A., Pattiram, P. D., & Shukor, M. Y. (2015). HMG-CoA reductase inhibitory activity and phytochemical investigation of *Basella alba* leaf extract as a treatment for hypercholesterolemia. *Drug Design, Development and Therapy*, 9, 509–517. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S75056>
- Bitencourt-Ferreira, G., & de Azevedo, W. F. (2019a). Docking Screens for Drug Discovery. In G. Bitencourt-Ferreira & W. F. de Azevedo (Eds.), *Methods in Molecular Biology* (Vol. 2053). Humana Press. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9752-7\\_12](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9752-7_12)
- Bitencourt-Ferreira, G., & de Azevedo, W. F. J. (2019b). Molegro Virtual Docker for Docking. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 2053, 149–167. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9752-7\\_10](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9752-7_10)
- Chambers, K. F., Day, P. E., Aboufarrag, H. T., & Kroon, P. A. (2019). Polyphenol effects on cholesterol metabolism via bile acid biosynthesis, CYP7A1: A review. *Nutrients*, 11(11), 1–23. <https://doi.org/10.3390/nu11112588>
- Chien, M., Ku, Y., Chang, J., & Yang, C. (2016). Effects of herbal mixture extracts on obesity in rats fed a high-fat diet. *Journal of Food and Drug Analysis*, 24(3), 594–601. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2016.01.012>
- Chistiakov, D. A., Bobryshev, Y. V., Kozarov, E., Sobenin, I. A., & Orekhov, A. N. (2015). Role of gut microbiota in the modulation of atherosclerosis-associated immune response. *Frontiers in Microbiology*, 6(JUN), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00671>
- Costa, C. A. R. A., Bidinotto, L. T., Takahira, R. K., Salvadori, D. M. F., Barbisan, L. F., & Costa, M. (2011). Cholesterol reduction and lack of genotoxic or toxic effects in mice after repeated 21-day oral intake of lemongrass (*Cymbopogon citratus*) essential oil. *Food and Chemical Toxicology*, 49(9), 2268–2272. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.06.025>
- De La Garza, A. L., Milagro, F. I., Boque, N., Campión, J., & Martínez, J. A. (2011). Natural inhibitors of pancreatic lipase as new players in obesity treatment. *Planta Medica*, 77(8), 773–785. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1270924>
- Dileep, D. (2018). Indole alkaloids from *Murraya koenigii* as natural NPC1L1 inhibitors: An Insilico Approach. *International Journal for Innovative Research in Multidisciplinary Field*, 4(5), 125–128.
- Fatchiyah, F., Safitri, A., Rohmah, R. N., Triprisila, L. F., Kurnianingsih, N., Nugraha, Y., Fajriani, S., Meidinna, H. N., & Robert-Cairns, J. K. (2020). The effect of anthocyanin of whole-grain pigmented rice attenuated visceral fat, cholesterol, LDL and PPAR $\gamma$  gene cascade in dyslipidemia rat. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 11(10), 318–327. <https://doi.org/10.31838/srp.2020.10.53>
- Garcia-Calvo, M., Lisnock, J., Bull, H. G., Hawes, B. E., Burnett, D. A., Braun, M. P., Crona, J. H., Davis, H. R., Dean, D. C., Detmers, P. A., Graziano, M. P., Hughes, M., MacIntyre, D. E., Ogawa, A., O'Neill, K. A., Iyer, S. P. N., Shevell, D. E., Smith, M. M., Tang, Y. S., ... Thornberry, N. A. (2005). The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(23), 8132–8137. <https://doi.org/10.1073/pnas.0500269102>
- Gutiérrez-Grijalva, E. P., Picos-Salas, M. A., Leyva-López, N., Criollo-Mendoza, M. S., Vazquez-Olivo, G., & Heredia, J. B. (2018). Flavonoids and phenolic acids from Oregano: Occurrence, biological activity and health benefits. *Plants*, 7(1), 1–23. <https://doi.org/10.3390/plants7010002>
- Hakim, M. M., & Patel, I. C. (2020). A review on phytoconstituents of marine brown algae. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00147-6>
- He, Y., Jiang, L., Yang, Z., Qiao, Y., & Zhang, Y. (2014). A combination of pharmacophore modeling, molecular docking, and virtual screening for P2Y<sub>12</sub> receptor antagonists from Chinese herbs. *Canadian Journal of Chemistry*, 93(3), 311–316. <https://doi.org/10.1139/cjc-2014-0429>
- Joy Ugo, N., Raymond Ade, A., & Tochi Joy, A. (2019). Nutrient Composition of *Carica*

- Papaya Leaves Extracts. *Journal of Food Science and Nutrition Research*, 02(03), 274–282. <https://doi.org/10.26502/jfsnr.2642-11000026>
- Khedkar, V. M., Arya, N., Coutinho, E. C., Shishoo, C. J., & Jain, K. S. (2014). Docking study of novel antihyperlipidemic thieno[2,3-d]pyrimidine; LM-1554, with some molecular targets related to hyperlipidemia - an investigation into its mechanism of action. *SpringerPlus*, 3(1). <https://doi.org/10.1186/2193-1801-3-628>
- Krisnamurti, G. C., & Sari, D. R. T. (2023). Unveiling the Potency of *Coriandrum sativum* as Repellent for Antimalarial: In silico Study. *Proceeding International Conference on Religion, Science and Education*, 2, 563–567.
- Kumar, G. A., & Chattopadhyay, A. (2016). Cholesterol: An evergreen molecule in biology. *Biomedical Spectroscopy and Imaging*, 5(s1), S55–S66. <https://doi.org/10.3233/bsi-160159>
- Lateef, T., Naeem, S., & Qureshi, S. A. (2020). In-silico studies of HMG-Co A reductase inhibitors present in fruits of *Withania coagulans* Dunal (Solanaceae). *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 19(2), 305–312. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v19i2.13>
- Liu, W., Liang, B., Zeng, J., Meng, J., Shi, L., Yang, S., Chang, J., Wang, C., Hu, X., Wang, X., Han, N., Lu, C., Li, J., Wang, C., Li, H., Zhang, R., & Xing, D. (2022). First Discovery of Cholesterol-Lowering Activity of Parthenolide as NPC1L1 Inhibitor. *Molecules*, 27(19). <https://doi.org/10.3390/molecules27196270>
- Long, T., Liu, Y., Qin, Y., DeBose-Boyd, R. A., & Li, X. (2021). Structures of dimeric human NPC1L1 provide insight into mechanisms for cholesterol absorption. *Science Advances*, 7(34), 1–9. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abh3997>
- Malik, S. U. F., Mahmud, Z., Alam, J., Islam, M. S., & Azad, A. K. (2018). Relationship among obesity, blood lipids and insulin resistance in Bangladeshi adults. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.10.015>
- Mohamed, G. A., Ibrahim, S. R. M., Salah, R., & Dine, E. (2014). Natural anti-obesity agents. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, 52(2), 269–284. <https://doi.org/10.1016/j.bfopcu.2014.05.001>
- Muliyana, Y., Nurrosyidah, S., Susanto, H., & Sari, D. R. T. (2022). Profil Senyawa Fitokimia Dan Aktivitas Anti-Hiperkolesterolemia Infusa Daun Melinjo Secara in Vivo. *Proceeding The 5th Conference on Innovation and Application of Science and Technology (CISTECH)*, 6(Ciastech), 725–732. <http://publishing-widyagama.ac.id/ejournal-v2/index.php/ciastech/article/view/4376>
- Ontawong, A., Duangjai, A., Muanprasat, C., Pasachan, T., Pongchaidecha, A., Amornlerdpison, D., & Srimaroeng, C. (2019). Lipid-lowering effects of *Coffea arabica* pulp aqueous extract in Caco-2 cells and hypercholesterolemic rats. *Phytomedicine*, 52, 187–197. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.06.021>
- Oyelere, S. F., Tunwagun, D. A., Bamikunle, M. V., Ayoade, T. E., Adebayo, T. A., Oluwatola, B. S., & Akinyemi, O. A. (2021). Phytochemical analysis of *Ficus thonningii*: A qualitative study. *Journal of Medicinal Herbs and Ethnomedicine*, 7, 47–51. <https://doi.org/10.25081/jmhe.2021.v7.7109>
- Poongavanam, V., Kongsted, J., & Wüstner, D. (2019). Computational Modeling Explains the Multi Sterol Ligand Specificity of the N-Terminal Domain of Niemann-Pick C1-Like 1 Protein. *ACS Omega*, 4(25), 20894–20904. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b01668>
- Primiani, C. N., Sari, D. R. T., Krisnamurti, G. C., Pujiati, P., & Setiawan, M. A. (2022). Anti-Inflammatory Potentials of *Elaeocarpus sphaericus* Schum Fruit Compounds by Molecular Docking Approach. *Tropical Journal of Natural Product Research*, 6(10), 1663–1669. <https://doi.org/10.26538/tjnpr/v6i10.18>
- Qian, H., Wu, X., Du, X., Yao, X., Zhao, X., Lee, J., Yang, H., & Yan, N. (2020). Structural Basis of Low-pH-Dependent Lysosomal Cholesterol Egress by NPC1 and NPC2. *Cell*, 182(1), 98–111.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.020>
- Sari, Dewi Ratih Tirto; Krisnamurti, G. C. (2021). 1-dehydrogingerdione , Senyawa Volatil Jahe sebagai Agen Sedatif substitutif  $\gamma$  - aminobutyrate ( GABA ); Kajian Biokomputasi.



- Prosiding Seminar Nasional Biologi*, 7(1), 389–395.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.24252/psb.v7i1.24709>
- Sari, D. R. T., & Krisnamurti, G. C. (2022). In Silico Repositioning Strategies of Theobromine and Caffeine for Psychiatric and Neurological Disorders. *Proceeding International Conference on Religion, Science and Education, 1*, 685–692.
- Sari, D. R. T., Pranoto, M. E., & Azkiyah, S. Z. (2022). Kajian Farmakoinformatika Senyawa Alkaloid Anggur Laut (*Caulerpa racemose*) Sebagai Inhibitor Collagenase Dalam Mekanisme Antiaging. *Florea: Jurnal Biologi Dan Pembelajarannya*, 9(2), 127–133. <https://doi.org/10.25273/florea.v9i2.14434>
- Sari, D. R. T., Pranoto, M. E., & Krisnamurti, G. C. (2022). Siphonaxanthin, A Functional Sea Grape ' S Carotenoid Revealed Cholesterol Synthesis Inhibition; In Silico Study. *The 1st International Conference on Agricultural Nutraceutical, and Food Science (ICANFS) 2022, 1*(1), 156–161.
- Sari, D. R. T., Safitri, A., Cairns, J. R. K., & Fatchiyah, F. (2020). Virtual screening of black rice anthocyanins as antiobesity through inhibiting TLR4 and JNK pathway Virtual screening of black rice anthocyanins as antiobesity through inhibiting TLR4 and JNK pathway. *Journal of Physics: Conference Series PAPER*, 1665(1), 1–7. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1665/1/012024>
- Sari, D. R. T., Yusuf, H., Sifaiyah, L., Camelia, N. D., & Bare, Y. (2022). Kajian Farmakoinformatika Senyawa Brazilin dan 3-O-Methyl Brazilin *Caesalpinia sappan* Sebagai Terapi Demam Berdarah Dengue. *Al-Kimiya: Jurnal Ilmu Kimia Dan Terapan*, 9(1), 19–25.
- Sharma, M., Sharma, M., & Sharma, M. (2022). A comprehensive review on ethnobotanical, medicinal and nutritional potential of walnut (*Juglans regia* L.). *Proceedings of the Indian National Science Academy*, 0123456789. <https://doi.org/10.1007/s43538-022-00119-9>
- Socała, K., Szopa, A., Serefko, A., Poleszak, E., & Wlaź, P. (2021). Neuroprotective effects of coffee bioactive compounds: A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1), 1–64. <https://doi.org/10.3390/ijms22010107>
- Stepanchikova, A., Lagunin, A., Filimonov, D., & Poroikov, V. (2012). Prediction of Biological Activity Spectra for Substances: Evaluation on the Diverse Sets of Drug-Like Structures. *Current Medicinal Chemistry*, 10(3), 225–233. <https://doi.org/10.2174/0929867033368510>
- Sugawara, T., Ganesan, P., Li, Z., Manabe, Y., & Hirata, T. (2014). Siphonaxanthin, a green algal carotenoid, as a novel functional compound. In *Marine Drugs* (Vol. 12, Issue 6, pp. 3660–3668). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/md12063660>
- Suhendi, A., & Muhtadi. (2015). Potential Activity of Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) Fruit Peel Extract as Antidiabetic and Antihypercholesterolemia. *Icetea*, 20–23.
- Sundari, S., Mas'ud, A., & Sari, D. R. T. (2022). Molecular Docking Discovered Potential of Cyclooxygenase – 2 Inhibitor Activity of Oily Compounds of Walnuts. *Tropical Journal of Natural Product Research*, 6(12), 1947–1952. <https://doi.org/10.26538/tjnpr/v6i12.8>
- Zaheer, K., & Humayoun Akhtar, M. (2017). An updated review of dietary isoflavones: Nutrition, processing, bioavailability and impacts on human health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(6), 1280–1293. <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.989958>
- Zhang, B., Zhao, T., Yu, W., Kuang, B., Yao, Y., Liu, T., Chen, X., Zhang, W., & Wu, A. M. (2014). Functional conservation of the glycosyltransferase gene GT47A in the monocot rice. *Journal of Plant Research*, 127(3), 423–432. <https://doi.org/10.1007/s10265-014-0631-5>
- Zhang, R., Liu, W., Zeng, J., Meng, J., Shi, L., Yang, S., Chang, J., Wang, C., Xing, K., Wen, J., Liu, N., Liang, B., & Xing, D. (2022). Recent advances in the screening methods of NPC1L1 inhibitors. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 155(August), 113732. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113732>
- Zhang, R., Song, Z., Wang, X., Xue, J., & Xing, D. (2021). One-step modification to identify dual-inhibitors targeting both pancreatic triglyceride lipase and Niemann-Pick C1-like 1.

*European Journal of Medicinal Chemistry*, 216, 113358.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113358>

Zheng, W., Wu, J., Gu, J., Weng, H., Wang, J., Wang, T., Liang, X., & Cao, L. (2020). Modular Characteristics and Mechanism of Action of Herbs for Endometriosis Treatment in Chinese Medicine: A Data Mining and Network Pharmacology–Based Identification. *Frontiers in Pharmacology*, 11(March). <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00147>