



Terbit online pada laman web jurnal: <https://edubio.ftk.uinjambi.ac.id>

EDU-BIO Jurnal Pendidikan Biologi

ISSN: E-ISSN: 2598-4284

Studi *In Silico* Senyawa *Gingerol* dengan *Thyroid Hormone Receptor Alpha* sebagai Pengendalian Terhadap Hiperkolesterolemia

Wahyu Nugroho^{1*}, Lasro Yulistiawati Sipahutar²

¹ Program Studi Pendidikan Biologi, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Samudra, Jl. Prof. Dr. Syarief Thayeb, Meurandeh, Kota Langsa, Aceh, 24416, Indonesia

² Program Studi Pendidikan Biologi, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Sebelas Maret, Jl. Ir. Sutami, Jebres, Kota Surakarta, Jawa Tengah, 57126, Indonesia

Diterima: 17 Oktober 2025, Disetujui: 12 November 2025, Dipublikasikan: 31 Januari 2026

Email : wahyunugroho@unsam.ac.id

ABSTRAK

Ketidakseimbangan kadar kolesterol dalam tubuh berpotensi menimbulkan gangguan seperti hiperkolesterolemia. Hiperkolesterolemia diketahui telah memengaruhi kondisi kesehatan jutaan orang di seluruh dunia. Tujuan penelitian ini adalah mengeksplorasi potensi *gingerol* sebagai senyawa pengendali hiperkolesterolemia pada reseptor *thyroid hormone receptor alpha* secara *in silico*. Penelitian menggunakan metode *molecular docking* yang dimulai dengan melakukan pencarian struktur dan potensi *gingerol*; identifikasi, pemodelan, dan validasi struktur 3D protein target; melakukan *molecular docking* dan pemodelan struktur 3D hasil *docking*; serta menganalisis kemiripan obat, farmakokimia, dan fisikokimia *gingerol*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa *gingerol* yang berikatan dengan *thyroid hormone receptor alpha* memiliki aktivitas biologis sebagai pengendali hiperkolesterolemia. Kesimpulan lain adalah *thyroid hormone receptor alpha* merupakan target protein yang cukup valid untuk pengikatan *gingerol* dengan model terbaik memiliki identitas sekuens (*seq identity*) 100.00% serta afinitas pengikatan -5.0 kkal/mol dengan RMSD *lower bound* 1.369 dan RMSD *upper bound* 2.441.

Kata Kunci: Gingerol, Hiperkolesterolemia, Thyroid Hormone Receptor Alpha

ABSTRACT

An imbalance in cholesterol levels within the body may lead to disorders such as hypercholesterolemia. Hypercholesterolemia has been known to affect the health conditions of millions of people worldwide. This study aims to explore the potential of *gingerol* as a controlling agent for hypercholesterolemia through

interaction with the thyroid hormone receptor alpha using an *in silico* approach. The research employed a molecular docking method, which included the identification of the structure and potential of gingerol; the modeling and validation of the 3D structure of the target protein; molecular docking and 3D modeling of the docking results; and analysis of the drug-likeness, pharmacochemical, and physicochemical properties of gingerol. The results of the study demonstrate that gingerol, through its interaction with thyroid hormone receptor alpha, possesses biological activity relevant to the regulation of hypercholesterolemia. Another conclusion is that the thyroid hormone receptor alpha is a valid protein target for gingerol binding, with the best model showing a sequence identity of 100.00%, a binding affinity of -5.0 kcal/mol, and RMSD lower and upper bounds of 1.369 and 2.441, respectively.

Keywords: Gingerol, Hypercholesterolemia, Thyroid Hormone Receptor Alpha

1. PENDAHULUAN

Kolesterol merupakan sterol dominan yang biasanya ditemukan di sel dan jaringan mamalia, termasuk manusia (Simon et al., 2021; Zio et al., 2024). Kolesterol berperan penting dalam menjaga kesehatan tubuh seperti pengaturan transmisi darah dan persinyalan antar sel (Grouleff et al., 2015; Schengrund, 2010; Sheng et al., 2012). Ketidakseimbangan kadar kolesterol dalam tubuh berpotensi menimbulkan gangguan seperti kanker, diabetes melitus tipe II, alzheimer, hiperkolesterolemia, dan lain-lain (Grouleff et al., 2015; Zhou, 2023).

Hiperkolesterolemia merupakan kondisi yang ditandai oleh kadar kolesterol yang tinggi dalam darah (Ferrara et al., 2021; Umarudin et al., 2023; Vijayan et al., 2018). Hiperkolesterolemia seringkali diakibatkan oleh adanya perubahan secara genetik maupun akibat gaya hidup sehingga memengaruhi proses metabolisme lipoprotein (Espinheira et al., 2013). Hiperkolesterolemia telah memengaruhi kondisi kesehatan jutaan orang di seluruh dunia (Zhou, 2023). Bahkan, hiperkolesterolemia berisiko kuat memunculkan masalah lain seperti penyakit pada kardiovaskular (Stapleton et al., 2010).

Salah satu bahan alami yang berpotensi sebagai pengendali hiperkolesterolemia adalah jahe (*Zingiber officinale* Rosc.) (Melani & Vikasari, 2021). Jahe memiliki kandungan senyawa fenolik seperti *gingerol*, *shogaol*, *paradol*, dan senyawa *terpene* (Al-massri et al., 2024). Senyawa *gingerol* (termasuk *6-gingerol*, *8-gingerol*, dan *10-gingerol*) terbukti memiliki aktivitas hipokolesterolemik (Guo et al., 2022). Akan tetapi, hingga saat ini masih sedikit penelitian yang membahas mengenai interaksi secara *in silico* antara *gingerol* dan *thyroid hormone receptor alpha* yang kaitannya dengan pengendalian hiperkolesterolemia, sehingga penelitian ini berusaha mengisi celah tersebut. Padahal, *thyroid hormone receptor alpha* selama ini terindikasi memiliki aktivitas biologis dalam proses peningkatan kadar kolesterol tinggi dalam darah (Pajek et al., 2020; Shin & Osborne, 2003). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi *gingerol* sebagai senyawa pengendali hiperkolesterolemia pada reseptor *thyroid hormone receptor alpha* secara *in silico*.

2. METODE

2.1. Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian adalah laptop dengan sistem operasi Windows 10 64-bit. *Website* untuk melakukan pencarian senyawa yaitu melalui PubChem; pengkajian potensi senyawa melalui PASS online; identifikasi protein target melalui SuperPred; pemodelan struktur 3D

protein target melalui NCBI dan SWISS-MODEL; validasi struktur 3D protein target melalui SavesWebServer; pemodelan struktur 2D hasil *docking* melalui Proteins Plus; serta analisis kemiripan obat, farmakokimia, dan fisikokimia melalui SwissADME. Aplikasi yang digunakan untuk melakukan *molecular docking* dan pemodelan struktur 3D hasil *docking* adalah PyRx versi 0.8 dan PyMol versi 2.5.7. Bahan yang digunakan dalam penelitian adalah *gingerol* (CID442793) yang bertindak sebagai ligan dan *thyroid hormone receptor alpha* (accession: P10827) sebagai protein target.

2.2. Pencarian Struktur dan Potensi Senyawa Ligan

Langkah awal yang dilakukan pada penelitian ini adalah melakukan pencarian struktur senyawa ligan melalui PubChem (Nugroho & Sipahutar, 2025). *Gingerol* ditetapkan sebagai senyawa yang berpotensi sebagai pengendali kadar kolesterol berdasarkan beberapa sumber (Li et al., 2018; Oğuzhan Gülmez et al., 2023); kemudian dicari struktur 3D *conformer* dan kode *cannonical SMILES*-nya. Selanjutnya, potensi senyawa *gingerol* dicari menggunakan PASS online dengan memasukkan *cannonical SMILES*.

2.3. Identifikasi, Pemodelan, dan Validasi Struktur 3D Protein Target

Identifikasi protein target dilakukan melalui SuperPred dengan memasukkan *cannonical SMILES* senyawa *gingerol*. Protein target yang teridentifikasi selanjutnya dicari kode FASTA-nya pada NCBI (Nugroho & Sipahutar, 2025). Pemodelan struktur 3D protein target dilakukan melalui SWISS-MODEL dengan memasukkan FASTA protein target tersebut. Model struktur 3D yang dipilih adalah model yang memiliki nilai *seq identity* paling tinggi (Suprianto & Budiarsa, 2021). Model struktur 3D yang terpilih selanjutnya di validasi menggunakan SavesWebServer.

2.4. Tahap *Molecular Docking* dan Pemodelan Struktur 2D dan 3D Hasil *Docking*

Molecular docking adalah teknik komputasi yang mampu memprediksi pola pengikatan dan afinitas protein (reseptor) dan senyawa (ligan) (Agu et al., 2023; Sari et al., 2023). *Molecular docking* pada penelitian ini bertujuan untuk melihat afinitas pengikatan (*binding affinity*) antara *gingerol* dengan *thyroid hormone receptor alpha* melalui aplikasi PyRx. Struktur 3D *conformer* senyawa *gingerol* berformat SDF diinput pada PyRx lalu di minimasi dan di simpan dalam format PDB. Langkah selanjutnya adalah menguji interaksi antara struktur 3D *conformer* senyawa *gingerol* yang telah diminimasi dan struktur 3D *thyroid hormone receptor alpha* dengan melihat nilai *binding affinity* yang dihasilkan. Setelah *docking* selesai, hasil *docking* selanjutnya disimpan dalam bentuk PDB lalu di visualisasikan secara 3D melalui PyMol. Untuk melihat struktur hasil *docking* secara 2D, dapat menggunakan Proteins Plus.

2.5. Analisis Kemiripan Obat, Farmakokimia, dan Fisikokimia *Gingerol*

Analisis kemiripan obat, farmakokimia, dan fisikokimia senyawa *gingerol* dilakukan melalui SwissADME. *Cannonical SMILES* senyawa *gingerol* dimasukkan pada SwissADME dan dioperasikan (*Run!*). Hasil analisis yang muncul kemudian dianalisis menurut aturan Lipinski (*Lipinski's Rule of Five/Ro5*).

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa secara *in silico* senyawa *gingerol* yang dianalisis

memiliki potensi aktivitas biologis yang mampu berperan sebagai pengendali kadar kolesterol tinggi dalam darah. Analisis potensi senyawa *gingerol* dilakukan melalui PASS online. Rincian hasil analisis potensi senyawa *gingerol* sebagai pengendali kadar kolesterol tinggi dalam darah disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Aktivitas Biologis Senyawa *Gingerol*

Aktivitas Biologis	Pa	Pi
<i>Cholesterol antagonist</i>	0.570	0.024
<i>Antihypercholesterolemic</i>	0.475	0.025
<i>Cholesterol synthesis inhibitor</i>	0.406	0.009
<i>Cholesterol oxidase inhibitor</i>	0.131	0.054
<i>HDL-cholesterol increasing</i>	0.134	0.076

Hasil pengkajian potensi senyawa berdasarkan Tabel 1 menunjukkan bahwa senyawa *gingerol* berpotensi sebagai *cholesterol antagonist* (inhibitor kolesterol), *antihypercholesterolemic* (antihiperkolesterolemik), dan *cholesterol synthesis inhibitor* (inhibitor sintesis kolesterol jahat) dengan nilai $P_a > 0.3$, yang artinya secara *in silico* senyawa *gingerol* terbukti terlibat pada aktivitas biologis tersebut (Aini et al., 2023; Filimonov et al., 2014). Sejalan dengan penelitian Li et al. (Li et al., 2018), senyawa *gingerol* (khususnya *6-gingerol/6-GN*) yang terkandung pada jahe segar (*Zingiber officinale* Rosc.) terbukti mampu menurunkan kadar kolesterol seluler dan kolesterol bebas dengan mengatur metabolisme kolesterol melalui peningkatan regulasi LDLR dan penyerapan LDL. Penelitian Guo et al (Guo et al., 2022) juga mengungkapkan bahwa senyawa *gingerol* memiliki aktivitas hipokolesterolemik, terutama pada *10-gingerol (10-GN)* yang efektif meningkatkan ekspresi LDLR dengan melakukan regulasi SREBP-2 dan PCSK9. Oleh karena itu, senyawa *gingerol* pada penelitian ini dapat digunakan sebagai ligan.

Tahapan setelah ligan ditentukan adalah mengidentifikasi protein target yang berkaitan dengan pengaturan kadar kolesterol tinggi dalam darah. Identifikasi protein target dilakukan melalui SuperPred dengan memasukkan *canonical SMILES* senyawa *gingerol*. Hasil identifikasi menunjukkan bahwa *thyroid hormone receptor alpha* dengan kode ChEMBL-ID T79591 terindikasi sebagai protein reseptor yang mengatur kadar kolesterol tinggi pada darah dengan probabilitas 61.89%. Model struktur 3D *thyroid hormone receptor alpha* dengan kode ChEMBL-ID T79591 selanjutnya di visualisasikan melalui SWISS-MODEL. Model struktur 3D protein target yang digunakan adalah Model 01 karena memiliki nilai *seq identity* tertinggi (100.00%). Model 3D yang dipilih selanjutnya dicek validitasnya menggunakan SavesWebServer dengan melihat hasil ERRAT yang memiliki nilai *overall quality factor* 94.226 dan PROCHECK dengan nilai *residues in most favoured regions* [A,B,L] 85.8%, artinya memiliki validitas yang cukup bagus.

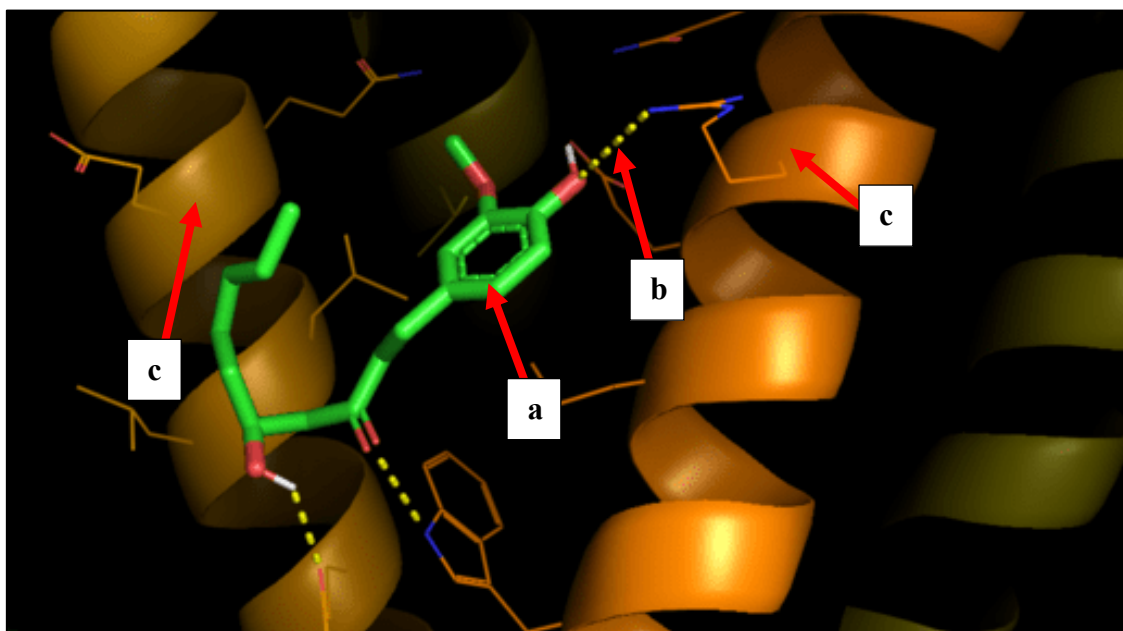
Molecular docking pada penelitian ini dilakukan menggunakan PyRx yang bertujuan untuk melihat afinitas pengikatan (*binding affinity*) antara *gingerol* dengan *thyroid hormone receptor alpha*. *Binding affinity* merupakan parameter yang menggambarkan kekuatan interaksi antara molekul/senyawa dengan protein target (Spasov, 2024). Hasil *docking* senyawa *gingerol* dan *thyroid hormone receptor alpha* disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil *Docking* Senyawa *Gingerol* dan *Thyroid Hormone Receptor Alpha*

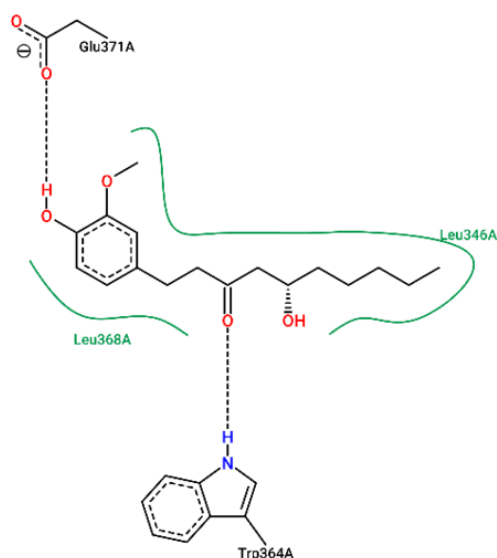
<i>Seq. Identity (%)</i>	<i>Binding Affinity (kkal/mol)</i>	<i>RMSD lower bound</i>	<i>RMSD upper bound</i>
100.00	-5.0	1.369	2.441

Dalam melakukan *molecular docking*, selain memprediksi posisi ligan dalam situs pengikatan, melihat nilai *binding affinity* juga merupakan hal yang krusial karena digunakan dalam mengevaluasi dan mengukur kekuatan interaksi antara reseptor (protein) dengan ligan (Kontoyianni et al., 2004; Spassov, 2024). Tabel 2 menunjukkan bahwa *binding affinity* pada hasil *docking* senyawa *gingerol* dan *thyroid hormone receptor alpha* memiliki nilai yang rendah, artinya senyawa *gingerol* dan *thyroid hormone receptor alpha* dapat berikatan dengan kuat. Menurut Al Huda et al. (2020), semakin kecil nilai *binding affinity*, maka afinitas antara reseptor (protein target) dengan ligan semakin tinggi.

Hasil *docking* juga menunjukkan bahwa RMSD yang diperoleh memiliki nilai dibawah 3, artinya dua pose posisi atom antara struktur eksperimental dan hasil *docking* telah valid (Jain & Nicholls, 2008). RMSD merupakan indikator kemiripan struktur antara dua konformasi molekul yang saling berikatan (Coutsias & Wester, 2019). Setelah proses *docking* selesai, hasil *docking* selanjutnya di visualisasikan secara 3D melalui PyMol (dapat dilihat pada Gambar 1) dan secara 2D menggunakan Proteins Plus (dapat dilihat pada Gambar 2).



Gambar 1. Model Struktur 3D Hasil *Docking*; (A) *Gingerol* sebagai Ligan, (B) Ikatan antara *Gingerol* dengan *Thyroid Hormone Receptor Alpha*, (C) *Thyroid Hormone Receptor Alpha* sebagai Protein Target



Gambar 2. Model Struktur 2D Hasil *Docking* antara *Gingerol* dengan *Thyroid Hormone Receptor Alpha*

Setelah diketahui bahwa *gingerol* secara *in silico* berpotensi untuk berperan sebagai inhibitor kolesterol, antihiperkolesterolemik, dan inhibitor sintesis kolesterol jahat pada tubuh manusia; serta telah memperlihatkan juga bahwa *gingerol* dapat berikatan kuat dengan *thyroid hormone receptor alpha* yang hasilnya dapat dilihat melalui pemodelan struktur 2D dan 3D, tahapan selanjutnya adalah menganalisis kemiripan obat, farmakokimia, dan fisikokimia senyawa *gingerol* yang dilakukan melalui SwissADME. Kriteria yang digunakan pada tahap ini adalah menggunakan aturan Lipinski (*Lipinski's Rule of Five*). Aturan Lipinski merupakan alat dan aturan yang menggambarkan sifat senyawa aktif secara oral serta menentukan sifat fisikokimia suatu senyawa (Vitadella et al., 2024).

Aturan Lipinski (Ro5) adalah metode yang digunakan untuk memprediksi obat berdasarkan kriteria ADME, yaitu *Absorption* (penyerapan), *Distribution* (distribusi), *Metabolism* (metabolisme), dan *Excretion* (ekskresi) (Karami et al., 2022). Secara lebih rinci, kriteria ADME yang dicetuskan oleh Lipinski meliputi: 1) *molecular weight* (berat molekul) ≤ 500 ; 2) $i\text{LogP} \leq 5$; 3) *Num. H-bond donors* (donor ikatan H) ≤ 5 ; 4) *Num. H-bond acceptors* (akseptor ikatan H) ≤ 10 ; dan 5) *Num. rotatable bonds* (nRB) ≤ 10 (Lipinski, 2004; Shekwa et al., 2025). Berdasarkan hasil analisis SwissADME, senyawa *gingerol* dapat menjadi kandidat obat karena memenuhi aturan Lipinski dengan ditunjukkan pada tidak adanya pelanggaran (0 violations). Pemenuhan seluruh kriteria Ro5 (0 violations) tersebut menunjukkan bahwa secara teoritis senyawa *gingerol* dapat diserap oleh sistem gastrointestinal sehingga berpotensi dapat dikembangkan menjadi kandidat obat seperti antihiperkolesterolemia.

Jahe (*Zingiber officinale* Rosc.) sudah sejak lama telah digunakan sebagai obat untuk beberapa penyakit, bahkan telah digunakan sejak zaman kuno dan telah dianggap sebagai agen yang mampu mencegah dan melawan kanker (Rahmani et al., 2014). Berbagai aktivitas farmakologis jahe seperti antioksidan, antiinflamasi, anti tumor, anti bakteri, dan anti koagulan juga sudah sejak lama dibuktikan (Zhang et al., 2024). Selain itu, jahe juga diketahui berpotensi sebagai antihiperkolesterolemik dalam beberapa kajian (Filimonov et al., 2014; Nammi et al., 2010). Oleh

karena itu, implikasi penelitian ini adalah sebagai acuan penelitian secara *in vitro* di masa depan untuk mengkaji potensi ekstrak kandungan jahe terkhusus *gingerol* sebagai kandidat obat bagi para pengidap hiperkolesterolemia dan penyakit lain yang berhubungan dengan protein target pada *thyroid hormone receptor alpha*.

4. KESIMPULAN

Kesimpulan penelitian adalah secara *in silico* senyawa *gingerol* yang berikatan dengan *thyroid hormone receptor alpha* memiliki aktivitas biologis sebagai pengendali hiperkolesterolemia. Hasil *docking* senyawa *gingerol* dan *thyroid hormone receptor alpha* menunjukkan bahwa kedua senyawa dapat saling berikatan dengan kuat yang dapat dibuktikan dengan nilai *binding affinity* senilai -5.0. Hasil *docking* juga menunjukkan bahwa dua pose posisi atom antara senyawa *gingerol* dan *thyroid hormone receptor alpha* telah valid yang dibuktikan dengan nilai *RMSD lower bound* 1.369 dan *RMSD upper bound* 2.441. Kesimpulan akhir adalah senyawa *gingerol* dapat menjadi kandidat obat sebagai pengendalian terhadap hiperkolesterolemia karena memenuhi aturan Lipinski dengan ditunjukkan pada tidak adanya pelanggaran (0 violations). Saran penelitian yaitu diharapkan di masa depan terdapat penelitian yang menguji ekstrak *gingerol* secara *in vivo* dan *in vitro* untuk membuktikan dampaknya pada hiperkolesterolemia dan penyakit lain yang berkaitan dengan protein target *thyroid hormone receptor alpha*.

DAFTAR PUSTAKA

- Agu, P. C., Afiukwa, C. A., Orji, O. U., Ezech, E. M., Ofoke, I. H., Ogbu, C. O., Ugwuja, E. I., & Aja, P. M. (2023). Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. *Scientific Reports*, 13(1), 1–18. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40160-2>
- Aini, N. S., Kharisma, V. D., Ansori, A., Murtadlo, A. A. A., Tamam, M. B., Turista, D. D. R., Rosadi, I., Sucipto, T. H., Jakhmola, V., Rebezov, M., Ullah, E., & Zainul, R. (2023). Bioactive compounds screening of *Rafflesia* sp. and *Sapria* sp. (Family: *Rafflesiaceae*) as anti-SARS-CoV-2 via tetra inhibitors: An *in silico* research. *Journal of Pharmacy and Pharmacognosy Research*, 11(4), 611–624. https://doi.org/10.56499/jppres23.1620_11.4.611
- Al-massri, N. O., Gurdal, E. E., & Tugcu, G. (2024). *In Silico* target prediction of 6-gingerol and similar compounds as potential anticancer agents. *Fabard Journal of Pharmaceutical Sciences*, 49(1), 1–18. <https://doi.org/10.55262/fabardczacilik.1340872>
- Al Huda, B. H., Sugihartini, N., Susanti, H., & Utami, D. (2020). Docking molekuler senyawa B-Karoten dalam tanaman kelor (*Moringa oleifera* L.) sebagai penghambat enzim tirosinase dengan autodock-vina. *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, 3(2), 230–240. <https://doi.org/10.36387/jifi.v3i2.540>
- Coutsias, E. A., & Wester, M. J. (2019). RMSD and symmetry. *Journal of Computational Chemistry*, 40(15), 1496–1508. <https://doi.org/10.1002/jcc.25802>
- Espinheira, C., Vasconcelos, C., Margarida, A., Alves, C., Bourbon, M., & Guerra, A. (2013). Hypercholesterolemia ---Adiseasewithexpressionsince childhood. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*, 32(5), 379–386. <https://doi.org/10.1016/j.repce.2012.09.013>

- Ferrara, P., Laura, D. Di, Cortesi, P. A., & Mantovani, L. G. (2021). The economic impact of hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia: A systematic review of cost of illness studies. *PLoS One*, 16(7), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254631>
- Filimonov, D. A., Lagunin, A. A., Gloriovova, 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. <https://doi.org/10.1007/s10593-014-1496-1>
- Grouleff, J., Irudayam, S. J., Skeby, K. K., & Schiøtt, B. (2015). The influence of cholesterol on membrane protein structure, function, and dynamics studied by molecular dynamics simulations. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1848(9), 1783–1795. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2015.03.029>
- Guo, J., Li, Y., Yuan, Y., Li, X., Li, X., Jiang, X., & Bai, W. (2022). Cholesterol-lowering activity of 10-gingerol in HepG2 cells is associated with enhancing LDL cholesterol uptake, cholesterol efflux and bile acid excretion. *Journal of Functional Foods*, 95, 105174. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2022.105174>
- Jain, A. N., & Nicholls, A. (2008). Recommendations for evaluation of computational methods. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 22(3–4), 133–139. <https://doi.org/10.1007/s10822-008-9196-5>
- Karami, T. K., Hailu, S., Feng, S., Graham, R., & Gukasyan, H. J. (2022). Eyes on Lipinski’s Rule of Five: A new “Rule of Thumb” for physicochemical design space of ophthalmic drugs. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 38(1), 43–55. <https://doi.org/10.1089/jop.2021.0069>
- Kontoyianni, M., McClellan, L. M., & Sokol, G. S. (2004). Evaluation of docking performance: Comparative data on docking algorithms. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(3), 558–565. <https://doi.org/10.1021/jm0302997>
- Li, X., Guo, J., Liang, N., Jiang, X., Song, Y., Ou, S., Hu, Y., Jiao, R., & Bai, W. (2018). 6-Gingerol regulates hepatic cholesterol metabolism by up-regulation of LDLR and cholesterol efflux-related genes in HepG2 Cells. *Frontiers in Pharmacology*, 9(FEB), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00159>
- Lipinski, C. A. (2004). Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*, 1(4), 337–341. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>
- Melani, B., & Vikasari, S. N. (2021). Potential of Ginger (*Zingiber officinale*), as anti-hypercholesterolemia to prevent metabolic syndrome: Systematic literature review. *Journal of Science and Technology Research for Pharmacy*, 1(2), 67–71.
- Nammi, S., Kim, M. S., Gavande, N. S., Li, G. Q., & Roufogalis, B. D. (2010). Regulation of low-density lipoprotein receptor and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase expression by *Zingiber officinale* in the liver of high-fat diet-fed rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 106(5), 389–395.
- Nugroho, W., & Sipahutar, L. Y. (2025). Studi In Silico Kurkuminoid pada *Curcuma longa* Terhadap Reseptor ADORA3 sebagai Antimalaria. *Jurnal Penelitian Sains Dan Pendidikan (JPSP)*, 5(2), 30–41. <https://doi.org/https://doi.org/10.23971/w2xk7x93>

- Oğuzhan Gülmez, M., İnanç, N., Hayta, M., Oğuzhan, A., & Elçik, D. (2023). How ginger influences blood lipid levels in individuals who were suggested lifestyle change by systematic coronary risk evaluation? *Clinical Science of Nutrition*, 5(3), 111–122. <https://doi.org/10.5152/clinscinutr.2023.23071>
- Pajek, M., Stefanija, M. A., Podkrajsek, K. T., Omladic, J. S., Tansek, M. Z., Battelino, T., & Groselj, U. (2020). Hypercholesterolemia in two siblings with resistance to thyroid hormones due to disease-causing variant in thyroid hormone receptor (THRB) gene. *Medicina*, 56(12), 4–9.
- Rahmani, A. H., Al Shabrmi, F. M., & Aly, S. M. (2014). Active ingredients of ginger as potential candidates in the prevention and treatment of diseases via modulation of biological activities. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, 6(2), 125–136.
- Sari, B. R., Auli, W. N., Saputri, V. J., Saputri, O. D., Putriyana, A., Tumanggor, B., Ferlinda, D. A., & Anggraini, F. (2023). Studi in silico potensi antikanker leukemia limfositik senyawa alkaloid indol terhadap protein BCL-2: Study of in silico anticancer action potentials of lymphocytic leukemia indole alkaloid compounds against on BCL-2 protein. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 5(5), 801–809.
- Schengrund, C.-L. (2010). Lipid rafts: Keys to neurodegeneration. *Brain Research Bulletin*, 82(1), 7–17. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2010.02.013>
- Shekwa, W., Matotoka, M. M., Maliehe, T. S., & Masoko, P. (2025). In vitro antibacterial activity, in-silico molecular docking and pharmacokinetic profile of a phytosterol isolated from the leaves of Carissa Bispinosa. *Pharmacognosy Journal*, 17(1), 99–106. <https://doi.org/10.5530/pj.2025.17.14>
- Sheng, R., Chen, Y., Gee, H. Y., Stec, E., Melowic, H. R., Blatner, N. R., Tun, M. P., Fujiwara, T. K., Hong, J. H., Kim, K. P., Lu, H., Kim, Y., Ka, M., Kusumi, A., Lee, M. G., & Cho, W. (2012). Cholesterol modulates cell signaling and protein networking by specifically interacting with PDZ domain-containing scaffold proteins. *Nature Communications*, 3(1), 1249. <https://doi.org/10.1038/ncomms2221>
- Shin, D., & Osborne, T. F. (2003). Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism are connected through sterol regulatory element-binding protein-2 (SREBP-2). *Journal of Biological Chemistry*, 278(36), 34114–34118. <https://doi.org/10.1074/jbc.M305417200>
- Simon, M. V., Basu, S. K., Qaladize, B., Gramberg, R., & Rotstein, N. P. (2021). Sphingolipids as critical players in retinal physiology and pathology. *Journal of Lipid Research*, 62, 100037. <https://doi.org/https://doi.org/10.1194/jlr.TR120000972>
- Spasov, D. S. (2024). Binding affinity determination in drug design: Insights from lock and key, induced fit, conformational selection, and inhibitor trapping models. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(13), 7124. <https://doi.org/10.3390/ijms25137124>
- Stapleton, P. A., Goodwill, A. G., James, M. E., Brock, R. W., & Frisbee, J. C. (2010). Hypercholesterolemia and microvascular dysfunction: interventional strategies. *Journal of Inflammation*, 75(1), 1–10. <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/1476-9255-7-54>
- Suprianto, S., & Budiarsa, I. M. (2021). Analisis in silico protein clock (circadian locomotor output cycles kaput) pada *Patagioenas fasciata monilis*. *JST (Jurnal Sains Dan Teknologi)*, 10(1), 9–15. <https://doi.org/10.23887/jstundiksha.v10i1.24888>

- Umarudin, U., Widyarti, S., Warsito, W., & Rahayu, S. (2023). In silico approach of bioactive molecule chitosan 501.1 kDa from snail shell as antioxidant and inhibitor of the keap1-nrf2 protein-protein interaction. *Pharmacy Education*, 23(4), 5–10.
- Vijayan, J., A., S. S., J., N., R., N. M., M., B., & V., S. R. (2018). Hypercholesterolemia. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 5(9), 115–123. <https://www.researchgate.net/publication/351091056>
- Vitadella, V., Bulan, C. P., Sinurat, J. A. N., Latief, M., Yusnaidar, Y., & Tarigan, I. L. (2024). Studi in silico senyawa bioaktif daun miana (*Coleus scutellarioides* (L). Benth) sebagai inhibitor enzim asetikolinesterase (ache) pada alzheimer. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 6(2), 282–291. <https://doi.org/10.25026/jsk.v6i2.2198>
- Zhang, C., Rao, A., Chen, C., Li, Y., Tan, X., Long, J., Wang, X., Cai, J., Huang, J., Luo, H., Li, C., & Dang, Y. (2024). Pharmacological activity and clinical application analysis of traditional Chinese medicine ginger from the perspective of one source and multiple substances. *Chinese Medicine (United Kingdom)*, 19(1), 1–19. <https://doi.org/10.1186/s13020-024-00969-z>
- Zhou, Y. (2023). Hypercholesterolemia: a comprehensive guide to diagnosis and treatment. *Journal of Cell Biology and Metabolism*, 7(5), 161. <https://doi.org/10.35841/aacc-7.5.161>
- Zio, S., Tarnagda, B., Tapsoba, F., & Zongo, C. (2024). Health interest of cholesterol and phytosterols and their contribution to one health approach: Review. *Heliyon*, 10(21). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e40132>