

Senyawa Fucodiphloretol Dan Phloroglucinol Alga Coklat Sebagai Inhibitor Lipase Secara In Silico

Yohanes Bare¹, Dewi Ratih Tirto Sari², Marsiana Coo Mogi³, Maria Marcelina Dua Nurak⁴

^{1,3,4}Program Studi Pendidikan Biologi, Universitas Nusa Nipa, Nusa Tenggara Timur

²Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Ibrahimy, Situbondo, Jawa Timur

email : ¹bareyohanes@gmail.com, ²dratih303@gmail.com

Corresponding Author: bareyohanes@gmail.com

ARTICLE INFO

Article history

Received : 7 Januari 2022

Revised : 10 Mei 2022

Accepted : 14 Mei 2022

Published : 22 Mei 2022

Keywords

Antiobesity,

Fucodiphloretol,

In Silico,

Lipase,

Phloroglucinol

ABSTRACT

Brown algae is a marine functional food that high fibers, vitamins, and bioactive compounds. Brown algae improved blood glucose and lipid profile. This study investigated the potential activity of two bioactive compounds from brown algae, as anti-obesity through pancreatic lipase inhibition. Molecular docking was conducted for investigating the lipase inhibition of bioactive compounds. Lipase structure (PDB ID 1ETH) was obtained from protein data bank and docked with fucodiphloretol and phloroglucinol in specific position. Then, the complex was analyzed by PyMol following by Discovery Studio version 21.1.1. Phloroglucinol - pancreatic lipase showed five amino acid residues by hydrogen bonds, hydrophobic and electrostatic. Fucodiphloretol - pancreatic lipase generated binding energy -392 kJ/mol and consisted of eight hydrogen bonds, three electrostatic, and 4 hydrophobic interactions. The active sites of fucodiphloretol and phloroglucinol with lipase were not considered as active sites or catalytic sites. Therefore, we predicted that both of fucodiphloretol and phloroglucinol inhibit lipase allosterically by altering the protein structure conformations. molecular docking analysis suggested that fucodiphloretol and phloroglucinol have potential antiobesity effect by inhibiting lipase. Molecular dynamic are needed for further investigation.

PENDAHULUAN

Makroalga berdasarkan pigmentasi, nutria dan komposisi kimia dikategorikan menjadi ganggang hijau (Chlorophyta), ganggang coklat (Phaeophyta), dan alga merah (Rhodophyta) yang dimanfaatkan dalam olahan makanan juga memiliki potensi sebagai antikanker, antioksidan, dan antidiabetes antidiabetes (El Gamal, 2010; Hakim & Patel, 2020; Pradhan et al., 2020). Alga coklat atau Phaeophyta mengandung polifenol yang lebih tinggi dari alga merah dan alga hijau. Senyawa phlorotannin merupakan polifenol paling tinggi di alga coklat dengan beberapa senyawa turunan diantaranya fucol, phloroglucinol, ploretol, fucoploretol, diploretol, difucol, trifucol, triphloretol A, triploretol B, fucoploretol A, fucoploretol B, dan lainnya (Buedenbender et al., 2020; Catarino et al., 2017; Gavin et al., 1976; Imbs & Zvyagintseva, 2018; Isaza Martínez & Torres Castañeda, 2013; Leandro et al., 2020; Lopes et al., 2019; Múzquiz De La Garza et al., 2019; Sanjeewa et al., 2016; Y. Yang et al., 2021; Yotsu-Yamashita et al., 2013).

Kandungan plorotannin pada alga coklat menyebabkan alga coklat memiliki beberapa manfaat dibidang kesehatan. Alga coklat dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan dalam penangkapan radikal

bebas ROS, antikanker, antibakteri, antiinflamasi, anti jamur, antiobesitas dan anti diabetes (Chedda et al., 2016; Ding et al., 2019; Hakim & Patel, 2020; Lee et al., 2021; Múzquiz De La Garza et al., 2019; Pradhan et al., 2020; Rajan et al., 2020; Seo et al., 2018; H. W. Yang et al., 2019). Dalam mekanisme anti diabetes, ekstrak alga coklat menghambat aktivitas alpha glucosidase, alpha amylase, dan xanthine oksidase (Kim et al., 2018; Lopes et al., 2019; H. W. Yang et al., 2019). Efek antioksidan pada pemberian alga coklat juga mampu menurunkan resiko diabetes. Alga coklat sebagai antiobesitas juga dilaporkan pada beberapa penelitian sebelumnya (Chedda et al., 2016; Ding et al., 2019; Hermoso et al., 1996; Kim et al., 2018; Lopes et al., 2019; Múzquiz De La Garza et al., 2019; Rajan et al., 2020; Seo et al., 2018; H. W. Yang et al., 2019). Penelitian *in vivo* menyatakan pemberian Diphlorethohydroxycarmalol yang diisolasi dari alga coklat pada konsentrasi 25 dan 50 mg/Kg berat badan selama enam minggu pada mencit mampu menurunkan adiposa dan berat badan mencit (Ding et al., 2019). Pada konsentrasi yang sama, ekstrak alga *Ecklonia cava* mampu menurunkan lemak serum, lipid, berat badan dan berat hati mencit model obesitas C57BL/6N (Ding et al., 2019; Kim et al., 2018). ekstrak alga coklat *Ishige okamurae* dilaporkan menekan kolesterol, menurunkan hiperglikemi, dan resistensi insulin pada mencit model obesitas (Ding et al., 2019; Seo et al., 2018; H. W. Yang et al., 2019).

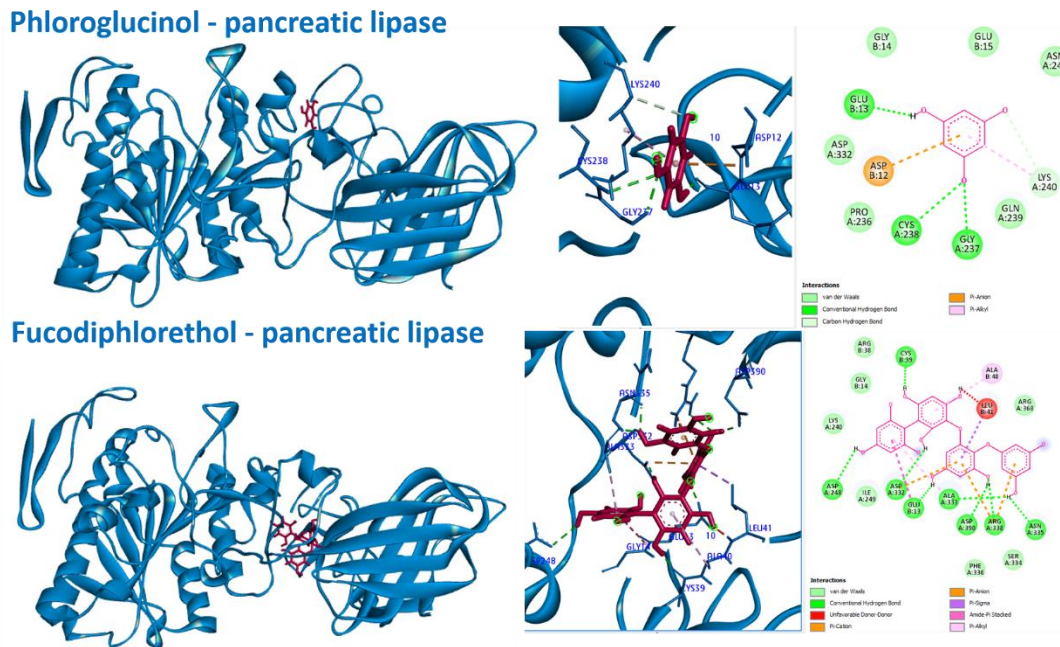
Salah satu alternatif terapi pencegahan obesitas yaitu dengan menghambat kinerja enzim lipase pankreas. Lipase berperan dalam pemecahan triasilgliserida menjadi asam lemak, yang selanjutnya diabsorpsi oleh usus halus dan disimpan dalam bentuk sel adiposa (Cao et al., 2020; Chedda et al., 2016; Hermoso et al., 1996). Oleh karena itu, penghambatan lipase ini menjadi alternatif strategi untuk obesitas. Penelitian ini bertujuan mengidentifikasi fungsi senyawa phloroglucinol dan fucodiploroethol yang terkandung dalam alga coklat sebagai penghambat lipase untuk pencegahan dan terapi obesitas.

METODE PENELITIAN

Senyawa fucodiphlorethol (CID 132556791) dan phloroglucinol (CID 359) diunduh dari database PubChem yang terintegrasi dalam NCBI. Protein lipase pankreas (PDB ID 1ETH) diunduh dari database Protein Data Bank (Hermoso et al., 1996). Kedua senyawa yang teridentifikasi pada alga coklat diinteraksikan dengan program Molegro virtual Docker 5 dengan Grid docking X 66,44; Y 27,44; Z 107,23 dan didocking 10x ulangan (Bitencourt-Ferreira & de Azevedo, 2019; Krisnamurti et al., 2021). Hasil docking dianalisis dengan software pyMol dan Discovery Studio ver 21.1.1 (Bare et al., 2021; Rophi et al., 2021; Sari & Bare, 2021).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Phloroglucinol berinteraksi dengan protein lipase pankreas dengan ikatan hidrogen, elektrostatik dan interaksi hidrofobik (Tabel 1). Atom oksigen (O-3) phloroglucinol mengikat residu Gly237 dengan jarak ikatan 2,1A dan Cys238 dengan jarak 2,7A, keduanya berikatan dengan ikatan hidrogen. Kedua ikatan hidrogen lainnya yaitu pada interaksi Glu13 yang mengikat atom H5 dengan jarak 1,7A dan residu Lys240 dengan atom O-1 dengan jarak 3,2A. Cincin aromatik benzene diikat oleh dua residu Lys240 dan Asp12. Menariknya, residu Lys240 mengikat cincin aromatik dengan ikatan hidrofobik, sedangkan Asp12 berikatan dengan elektrostatik pi-anion. Berbeda dengan phloroglucinol, fucodiphlorethol menunjukkan ikatan yang lebih banyak dari phloroglucinol terhadap lipase pankreas. Fucodiphlorethol membentuk ikatan hidrogen dengan residu asam amino protein lipase pankreas, yaitu residu CYS39, ASP248, ASP332, GLU13, ALA333, ASP390, ARG338, ASN335.



Gambar 1. Interaksi antara Phloroglucinol dan Fucodiphlorethol terhadap protein lipase pankreas

Residu asam amino ARG338 dan ASP332 lipase pankreas membentuk ikatan elektrostatik dengan Fucodiphlorethol. Interaksi hidrofobik juga terbentuk pada kompleks Fucodiphlorethol – lipase pankreas, yaitu pada residu asam amino LEU41, GLU13, ALA40, dan ALA333 (Tabel 1). Struktur dua dimensi kompleks Fucodiphlorethol – lipase pankreas menunjukkan interaksi *unfavorable* Donor-Donor pada LEU41 dan Pi-alkyl pada ALA40. Selain itu juga ditemukan gaya Van der Waals pada tujuh residu asam amino, diantaranya ARG38, GLY14, LYS240, ILE249, PHE336, SER334, dan ARG368 (Gambar 1).

Beberapa penelitian telah melaporkan ekstrak tanaman mampu menghambat aktivitas lipase. Kombinasi ekstrak *Nigella sativa*, *Trigonella foenumgraecum*, dan *Trachyspermum ammi* menghambat aktivitas lipase secara *in vitro* dan berpotensi sebagai antiobesitas (Chedda et al., 2016). Senyawa alkaloid, karotenoid, glikosida, polifenol, polisakarida, saponin, dan terpenoid dilaporkan memiliki aktivitas sebagai inhibitor lipase (De La Garza et al., 2011). Selain itu penelitian sebelumnya melaporkan bahwa beberapa senyawa flavonoid dari *Litchi chinensis*, *Camelia sinensis*, *Eremochloa ophiuroides*, *Chamaecrista nomame*, *Intsia palembanica*, *Citrus reticulata*, berperan sebagai antiobesitas dengan menghambat absorpsi lipid, penghambatan lipid, menurunkan kadar kolesterol total (Catarino et al., 2017; Leandro et al., 2020; Pradhan et al., 2020). Senyawa antosianin beras hitam juga diidentifikasi berperan sebagai antiobesitas baik pada penelitian *in vivo*, *in vitro*, dan *in silico* (Sari et al., 2020b, 2021). Asam klorogenat dilaporkan pada penelitian sebelumnya juga mampu menghambat aktivitas lipolisis melalui penghambatan lipase dan secara *in silico* mengikat beberapa residu sisi aktif, diantaranya Asp80, Ser153, Arg257, His264, dan Trp253 (Cao et al., 2020).

Beberapa obat yang memiliki fungsi sebagai antiobesitas diantaranya sibutramine, orlistat, rimonabant, dan lorkaserin. Sibutramin menurunkan asupan makanan dengan mempengaruhi stimulasi noradrenalin, serotonin dan dopamine. Orlistat atau turunan lipstatin mencegah absorbs lemak pada usus halus. Orlistat secara *in silico* juga berikatan dengan lipase dan membentuk ikatan kovalen pada sisi aktif serin (De La Garza et al., 2011; Frazer & Sammons, 1945; Kim et al., 2018; Rajan et al., 2020).

Kompleks Phloroglucinol – lipase pankreas menghasilkan energi ikatan -173 kJ/mol, sedangkan kompleks fucodiphlorethol - lipase pankreas memiliki energi ikatan -392 kJ/mol, lebih rendah dari kompleks phloroglucinol – lipase pankreas. Energi ikatan antara senyawa dan protein target dipengaruhi oleh jenis ikatan yang terbentuk antara kompleks senyawa dengan protein, jumlah ikatan, jenis interaksi yakni interaksi atom dengan atom ligan, residu asam amino dengan residu asam amino dari protein dan interaksi antara atom dengan residu asam amino. Banyaknya ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik dan gaya van der Waals juga berkontribusi dalam pembentukan energi ikatan yang terbentuk (Bare, 2021). Semakin kompleks senyawa dengan protein yang berinteraksi, dan semakin banyak jumlah ikatan pada kompleks maka semakin rendah energi ikatan yang terbentuk dan semakin kuat ikatan antara senyawa dengan protein (Bare et al., 2019, 2020, 2021; Krisnamurti et al., 2021; Sari et al., 2020a, 2020c).

Tabel 1. Interaksi antara Phloroglucinol dan Fucodiphlorethol terhadap protein lipase pankreas

Kompleks senyawa - protein	Interaksi	Jarak (Å)	Jenis ikatan	Sub tipe ikatan
Phloroglucinol - lipase pankreas	A:GLY237:HN - :10:O3	2,1	Ikatan hidrogen	Ikatan hidrogen
	A:CYS238:HN - :10:O3	2,7	Ikatan hidrogen	Ikatan hidrogen
	:10:H5 - B:GLU13:O	1,7	Ikatan hidrogen	Ikatan hidrogen
	A:LYS240:CA - :10:O1	3,2	Ikatan hidrogen	Ikatan hidrogen - karbon
	B:ASP12:OD2 - :10	3,9	Elektrostatik	Pi-Anion
	:10 - A:LYS240	4,1	Hidrofobik	Pi-Alkyl
Fucodiphlorethol - lipase pankreas	A:ARG338:HH12 - :10:O9	2,7	Ikatan hidrogen	Ikatan hidrogen
	:10:H6 - A:ASP332:OD1	1,9	Ikatan hidrogen	Ikatan hidrogen
	:10:H7 - B:CYS39:O	1,6	Ikatan hidrogen	Ikatan hidrogen
	:10:H14 - A:ASP248:OD1	2,7	Ikatan hidrogen	Ikatan hidrogen
	:10:H15 - A:ASP390:OD2	1,8	Ikatan hidrogen	Ikatan hidrogen
	:10:H16 - B:GLU13:OE1	1,7	Ikatan hidrogen	Ikatan hidrogen
	:10:H17 - A:ALA333:O	1,7	Ikatan hidrogen	Ikatan hidrogen
	:10:H17 - A:ASN335:O	2,0	Ikatan hidrogen	Ikatan hidrogen
	A:ARG338:NH2 - :10	4,1	Elektrostatik	Pi-Cation
	A:ARG338:NH2 - :10	3,9	Elektrostatik	Pi-Cation
	A:ASP332:OD1 - :10	3,8	Elektrostatik	Pi-Anion
	B:LEU41:CD1 - :10	3,2	Hidrofobik	Pi-Sigma
	B:GLU13:C,O;GLY14:N - :10	4,7	Hidrofobik	Amide-Pi Stacked
	:10 - B:ALA40	4,8	Hidrofobik	Pi-Alkyl
:10 - A:ALA333	3,1	Hidrofobik	Pi-Alkyl	

SIMPULAN

Phloroglucinol dan Fucodiphlorethol dari senyawa alga coklat berpotensi sebagai inhibitor lipase pankreas dengan menghambat secara alosterik. Uji in vitro dan in vivo perlu dilakukan untuk uji antiobesitas secara lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

- Bare, Y. (2021). ANALISIS SENYAWA FITOSTEROL *Cymbopogon citratus* dan *Curcuma longa* SEBAGAI ANTIALZHEIMER. *Biopendix: Jurnal Biologi, Pendidikan dan terapan*, 7(2), 53–159. <https://doi.org/10.30598/biopendixvol7issue2page153-159>
- Bare, Y., Helvina, M., Krisnamurti, G. C., & S, M. (2020). The Potential Role of 6-gingerol and 6-shogaol as ACE Inhibitors in Silico Study. *Biogenesis: Jurnal Ilmiah Biologi*, 8(2), 210. <https://doi.org/10.24252/bio.v8i2.15704>
- Bare, Y., Indahsari, L. I. N., Sari, D. R. T., & Watuguly, T. (2021). In Silico Study: Potential Prediction of *Curcuma longa* And *Cymbopogon citratus* Essential Oil As Lipoxygenase Inhibitor Yohanes. *JSMARTech*, 02(02), 76–80. <https://doi.org/10.21776/ub.jsmartech.2021.002.02.75> In
- 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. <https://doi.org/10.36873/jjms.v1i2.211>
- Bitencourt-Ferreira, G., & de Azevedo, W. F. J. (2019). 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
- Buedenbender, L., Astone, F. A., & Tasdemir, D. (2020). Bioactive Molecular Networking for Mapping the Antimicrobial Constituents of the Baltic Brown Alga *Fucus vesiculosus*. *Marine Drugs*, 18(6). <https://doi.org/10.3390/md18060311>
- Cao, Q., Huang, Y., Zhu, Q. F., Song, M., Xiong, S., Manyande, A., & Du, H. (2020). The mechanism of chlorogenic acid inhibits lipid oxidation: An investigation using multi-spectroscopic methods and molecular docking. *Food Chemistry*, 333(July), 127528. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127528>
- Catarino, M. D., Silva, A. M. S., & Cardoso, S. M. (2017). Fucaceae: A source of bioactive phlorotannins. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(6). <https://doi.org/10.3390/ijms18061327>
- Chedda, U., Kaikini, A., Bagle, S., & Seervi, M. (2016). In vitro pancreatic lipase inhibition potential of commonly used Indian spices. *IOSR Journal Of Pharmacy*, 6(10), 10–13.
- 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>
- Ding, Y., Wang, L., Im, S., Hwang, O., Kim, H. S., Kang, M. C., & Lee, S. H. (2019). Anti-obesity effect of diphlorethohydroxycarmalol isolated from brown alga *ishige okamurae* in high-fat diet-induced obese mice. *Marine Drugs*, 17(11), 1–11. <https://doi.org/10.3390/md17110637>
- El Gamal, A. A. (2010). Biological importance of marine algae. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 18(1), 1–25. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2009.12.001>
- Frazer, A. C., & Sammons, H. G. (1945). The formation of mono- and di-glycerides during the hydrolysis of triglyceride by pancreatic lipase. *Biochemical Journal*, 39(2), 122–128. <https://doi.org/10.1042/bj0390122>
- Gavin, a, Ragan, M. a, Walter, J. a, Ragan, a, & Walter, a. (1976). *Chemical constituents of the phytodes of brown algae. Characterization by ¹H and*.
- 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>
- Hermoso, J., Pignol, D., Kerfelec, B., Crenon, I., Chapus, C., & Fontecilla-Camps, J. C. (1996). Lipase activation by nonionic detergents. The crystal structure of the porcine lipase-colipase-tetraethylene glycol monoethyl ether complex. *Journal of Biological Chemistry*, 271(30), 18007–18016. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.30.18007>
- Imbs, T. I., & Zvyagintseva, T. N. (2018). Phlorotannins are Polyphenolic Metabolites of Brown Algae. *Russian Journal of Marine Biology*, 44(4), 263–273. <https://doi.org/10.1134/S106307401804003X>

- Isaza Martínez, J. H., & Torres Castañeda, H. G. (2013). Preparation and chromatographic analysis of phlorotannins. *Journal of Chromatographic Science*, 51(8), 825–838. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmt045>
- Kim, I. H., Choi, J. W., Lee, M. K., Kwon, C. J., & Nam, T. J. (2018). Anti-obesity effects of pectinase and cellulase enzyme-treated Ecklonia cava extract in high-fat diet-fed C57BL/6N mice. *International Journal of Molecular Medicine*, 41(2), 924–934. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3295>
- Krisnamurti, G. C., Thian, B. K., Krisnamurti, G. C., Ratih, D., Sari, T., & Bare, Y. (2021). Capsaicinoids from Capsicum annuum as an Alternative FabH Inhibitor of Mycobacterium Tuberculosis: In Silico Study Capsaicinoids from Capsicum annuum as an Alternative FabH Inhibitor of Mycobacterium Tuberculosis: In Silico Study. *Makara Journal of Science*, 25(4), 195–202. <https://doi.org/10.7454/mss.v25i4.1248>
- Leandro, A., Monteiro, P., Pacheco, D., Figueirinha, A., Gonçalves, A. M. M., Jorge, G., & Pereira, L. (2020). Seaweed Phenolics: From Extraction to Applications. *Marine Drugs*, 18(8), 1–47.
- Lee, H., Selvaraj, B., & Lee, J. W. (2021). Anticancer effects of seaweed-derived bioactive compounds. *Applied Sciences (Switzerland)*, 11(23). <https://doi.org/10.3390/app112311261>
- Lopes, G., Barbosa, M., Andrade, P. B., & Valentão, P. (2019). Phlorotannins from Fucales: Potential to control hyperglycemia and diabetes-related vascular complications. *Journal of Applied Phycology*, 31(5), 3143–3152. <https://doi.org/10.1007/s10811-019-01816-7>
- Múzquiz De La Garza, A. R., Tapia-Salazar, M., Maldonado-Muñiz, M., De La Rosa-Millán, J., Gutiérrez-Urbe, J. A., Santos-Zea, L., Barba-Dávila, B. A., Ricque-Marie, D., & Cruz-Suárez, L. E. (2019). Nutraceutical Potential of Five Mexican Brown Seaweeds. *BioMed Research International*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/3795160>
- Pradhan, B., Nayak, R., Patra, S., Jit, B. P., Ragusa, A., & Jena, M. (2020). Bioactive Metabolites from Marine Algae as Potent Pharmacophores against Oxidative Stress-Associated Human Diseases: A Comprehensive Review. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(1). <https://doi.org/10.3390/molecules26010037>
- Rajan, L., Palaniswamy, D., & Mohankumar, S. K. (2020). Targeting obesity with plant-derived pancreatic lipase inhibitors: A comprehensive review. *Pharmacological Research*, 155(December 2019), 104681. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104681>
- Rophi, A. H., Bare, Y., & Sari, D. R. T. (2021). The Potential of Acetylfuran and Furfural from Tamarindus indica as Lipoxygenase Inhibitor: In Silico Study Apriani. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 8(2), 162–167.
- Sanjeewa, K. K. A., Kim, E. A., Son, K. T., & Jeon, Y. J. (2016). Bioactive properties and potentials cosmeceutical applications of phlorotannins isolated from brown seaweeds: A review. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 162, 100–105. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.06.027>
- Sari, D. R. T., & Bare, Y. (2021). Kajian In Silico Aktivitas Antioksidan Senyawa Bioaktif Dalam Minyak Serai (Cymbopogon Citratus). *Al-Kimia*, 9(1), 61–69.
- Sari, D. R. T., Paemane, A., Roytrakul, S., Cairns, J. R. K., Safitri, A., & Fatchiyah, F. (2021). Black rice cultivar from Java Island of Indonesia revealed genomic, proteomic, and anthocyanin nutritional value. *Acta Biochimica Polonica*, 68(1), 55–63. https://doi.org/10.18388/abp.2020_5386
- Sari, D. R. T., Safitri, A., Cairns, J. R. K., & Fatchiyah, F. (2020a). Anti-Apoptotic Activity of Anthocyanins has Potential to inhibit Caspase-3 Signaling. *Journal of Tropical Life Science*, 10(1), 15–25. <https://doi.org/10.11594/jtls.10.01.03>
- Sari, D. R. T., Safitri, A., Cairns, J. R. K., & Fatchiyah, F. (2020b). Virtual screening of black rice anthocyanins as antiobesity through inhibiting TLR4 and JNK pathway. *Journal of Physics: Conference Series*, 1665(1). <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1665/1/012024>

- Sari, D. R. T., Safitri, A., Cairns, J. R. K., & Fatchiyah, F. (2020c). 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>
- Seo, Y. J., Lee, K., Song, J. H., Chei, S., & Lee, B. Y. (2018). Ishige okamurae extract suppresses obesity and hepatic steatosis in high fat diet-induced obese mice. *Nutrients*, 10(11), 1–14. <https://doi.org/10.3390/nu10111802>
- Yang, H. W., Fernando, K. H. N., Oh, J. Y., Li, X., Jeon, Y. J., & Ryu, B. M. (2019). Anti-obesity and anti-diabetic effects of ishige okamurae. *Marine Drugs*, 17(4), 1–11. <https://doi.org/10.3390/md17040202>
- Yang, Y., Zhang, M., Alalawy, A. I., Almutairi, F. M., Al-Duais, M. A., Wang, J., & Salama, E. S. (2021). Identification and characterization of marine seaweeds for biocompounds production. *Environmental Technology and Innovation*, 24, 101848. <https://doi.org/10.1016/j.eti.2021.101848>
- Yotsu-Yamashita, M., Kondo, S., Segawa, S., Lin, Y. C., Toyohara, H., Ito, H., Konoki, K., Cho, Y., & Uchida, T. (2013). Isolation and structural determination of two novel phlorotannins from the brown alga ecklonia kurome okamura, and their radical scavenging activities. *Marine Drugs*, 11(1), 165–183. <https://doi.org/10.3390/md11010165>