



Potensi Metabolit Sekunder Tanaman *Syzygium* sp. Terhadap LOX-1 Sebagai Target Terapi Penyakit Aterosklerosis: Studi In Silico

^{1*}Elda Zaelita Nurul Raizma, ²Devia Angelina Sopian, ³Handika Maulana Alifianto, ⁴Yuriza Eshananda, ⁵Sorta Basar Ida Simanjuntak

^{1,2,3,4,5}Program Studi Biologi, Fakultas Biologi, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto, Indonesia

*Corresponding Author e-mail: zaelitanurul03@gmail.com

Received: February 2025; Revised: February 2025; Accepted: March 2025; Published: March 2025

Abstrak: Aterosklerosis merupakan penyakit kardiovaskular yang ditandai dengan akumulasi lipoprotein teroksidasi pada dinding arteri, yang dipicu oleh aktivasi reseptor *Lectin-like oxidized LDL reseptor-1* (LOX-1). Anggota genus *Syzygium* mengandung metabolit sekunder dengan aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang berpotensi menghambat LOX-1. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi interaksi senyawa dari *Syzygium cumini*, *Syzygium aromaticum*, *Syzygium malaccense*, dan *Syzygium jambos* terhadap LOX-1 menggunakan metode *in silico*. Analisis dilakukan melalui *molecular docking*, seleksi farmakofor berdasarkan kriteria interaksi hidrofobik dan ikatan hidrogen, serta validasi menggunakan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD ≤ 3 Å). Hasil penelitian menunjukkan bahwa asam galat memiliki afinitas tertinggi (-4,1 kcal/mol), diikuti oleh linalool (-3,8 kcal/mol), kaempferol (-3,4 kcal/mol), asam oksalat (-3,4 kcal/mol), quercetin (-2,2 kcal/mol), dan myricetin (-1,4 kcal/mol). Senyawa dengan afinitas tertinggi berinteraksi dengan residu kunci LOX-1, menunjukkan potensi inhibisi terhadap reseptor tersebut. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa asam galat merupakan kandidat inhibitor LOX-1 paling potensial berdasarkan interaksi yang stabil dan nilai afinitas tertinggi. Studi lanjutan diperlukan untuk mengonfirmasi aktivitas biologisnya melalui pendekatan *in vitro* dan *in vivo*.

Kata Kunci: aterosklerosis; *in silico*; LOX-1; metabolit sekunder; *Syzygium*

Abstract: Atherosclerosis is a cardiovascular disease characterized by the accumulation of oxidized lipoproteins in the arterial wall, which is triggered by LOX-1 receptor activation. The members of *Syzygium* genus contains secondary metabolites with antioxidant and anti-inflammatory activities that have the potential to inhibit LOX-1. This study aims to evaluate the interaction of compounds from *Syzygium cumini*, *Syzygium aromaticum*, *Syzygium malaccense*, and *Syzygium jambos* against LOX-1 using *in silico* method. Analysis was conducted through molecular docking, pharmacophore selection based on hydrophobic and hydrogen bond interaction criteria, and validation using *Root Mean Square Deviation* (RMSD ≤ 3 Å) values. The research results showed that gallic acid has the highest affinity (-4.1 kcal/mol), followed by linalool (-3.8 kcal/mol), kaempferol (-3.4 kcal/mol), oxalic acid (-3.4 kcal/mol), quercetin (-2.2 kcal/mol), and myricetin (-1.4 kcal/mol). The compounds with the highest affinity interacted with key LOX-1 residues, suggesting potential inhibition of the receptor. In conclusion, gallic acid is the most potent LOX-1 inhibitor candidate based on its stable interaction and highest affinity value. Further studies are needed to confirm its biological activity through *in vitro* and *in vivo* approaches.

Keywords: atherosclerosis; *in silico*; LOX-1; secondary metabolites; *Syzygium*

How to Cite: Raizma, E., Sopian, D., Alifianto, H., Eshananda, Y., & Simanjuntak, S. (2025). Potensi Metabolit Sekunder Tanaman *Syzygium* sp. Terhadap LOX-1 Sebagai Target Terapi Penyakit Aterosklerosis: Studi In Silico. *Bioscientist : Jurnal Ilmiah Biologi*, 13(1), 457-469. doi:<https://doi.org/10.33394/bioscientist.v13i1.14817>



<https://doi.org/10.33394/bioscientist.v13i1.14817>

Copyright© 2025, Raizma et al

This is an open-access article under the CC-BY-SA License.



PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskuler merupakan penyebab utama kematian di dunia, termasuk di Indonesia. Menurut *World Health Organization* tahun 2021, lebih dari 17 juta kematian terjadi akibat penyakit kardiovaskular, dengan 651.481 kasus di Indonesia per tahun (Kemenkes, 2023). Salah satu penyebab utama penyakit ini adalah aterosklerosis, yaitu penyempitan pembuluh darah akibat penumpukan plak yang terdiri dari lemak, kolesterol, dan zat lainnya (Hasiholan, 2020). Aterosklerosis dapat dipicu oleh gaya hidup tidak sehat yang menyebabkan hiperkolesterolemia dan peningkatan kadar LDL teroksidasi (ox LDL) dalam darah (Syauqy et al., 2020). Akumulasi ox LDL memicu stres oksidatif, meningkatkan produksi *Reactive Oxygen*

Species (ROS), dan menghambat produksi Nitric Oxide (NO), yang mengakibatkan penyempitan pembuluh darah (Astutik *et al.*, 2021). Selain itu, oxLDL menginduksi aktivasi sel endotel vaskuler dan menarik monosit dari sirkulasi darah masuk ke dalam lapisan intima, yang kemudian di dalam jaringan monosit berubah menjadi makrofag dan sel busa, memperparah penyempitan arteri (Huang *et al.*, 2020).

Lectin-Like Oxidized LDL Receptor-1 (LOX-1) merupakan reseptor utama dalam pengambilan ox LDL oleh sel endotel dan memainkan peran penting dalam perkembangan aterosklerosis. Aktivasi LOX-1 memicu peradangan, disfungsi endotel, dan pembentukan plak aterosklerosis. Terapi aterosklerosis saat ini melibatkan penggunaan obat sintetik seperti derivat asam fibrat, penghambat HMG-CoA reduktase, dan pengikat asam empedu. Namun demikian, pengobatan tersebut memiliki keterbatasan, seperti harga yang mahal dan menyebabkan efek samping seperti miopati, kemerahan, serta gatal pada wajah. Oleh karena itu, diperlukan alternatif terapi alami yang lebih aman dan efektif, seperti genus *Syzygium*. Tanaman ini kaya akan flavonoid, tanin, dan alkaloid yang memiliki efek antioksidan untuk menangkal radikal bebas, antiinflamasi untuk meredakan peradangan vaskular, dan hipolipidemik untuk menurunkan LDL teroksidasi (Johns & Radhamany, 2024). Dengan manfaat ini, *Syzygium* berpotensi sebagai kandidat terapi alami untuk mencegah dan menghambat aterosklerosis. Penelitian Kusumorini *et al.* (2024) menunjukkan bahwa senyawa eugenol dan *beta-caryophyllene* dalam *Syzygium aromaticum* memiliki efek antiinflamasi yang relevan untuk pengobatan aterosklerosis.

Penelitian mengenai interaksi senyawa dalam *Syzygium* terhadap LOX-1 masih terbatas, sementara studi sebelumnya lebih banyak berfokus pada target lain. Misalnya, penelitian pada *Syzygium aromaticum* mengidentifikasi senyawa bioaktif yang menghambat pertumbuhan *Streptococcus mutans* (Evary *et al.*, 2024). Penelitian-penelitian ini lebih banyak meneliti senyawa tunggal terhadap target spesifik lainnya, bukan LOX-1, sementara kombinasi metabolit sekunder dalam tanaman *Syzygium* berpotensi memiliki efek sinergis yang lebih kuat. Oleh karena itu, pemahaman yang lebih komprehensif tentang berbagai senyawa dalam *Syzygium* dan interaksinya dengan target biologis sangat diperlukan untuk menemukan kandidat obat yang lebih efektif. Studi *in silico* menawarkan pendekatan yang efisien dalam mengeksplorasi potensi terapeutik tanaman obat dengan menganalisis interaksi molekul antara senyawa aktif dan protein target. Metode ini memungkinkan identifikasi awal senyawa potensial sebelum dilakukan uji eksperimental lebih lanjut, sehingga menghemat waktu dan biaya penelitian.

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi metabolit sekunder *Syzygium* sebagai inhibitor LOX-1 menggunakan pendekatan *in silico* melalui *molecular docking*, seleksi farmakofor, dan validasi. Hasilnya diharapkan dapat mengidentifikasi senyawa dengan afinitas tinggi terhadap LOX-1, yang berpotensi menghambat akumulasi LDL teroksidasi, mengurangi peradangan vaskular, serta mencegah pembentukan plak aterosklerotik. Dengan demikian, penelitian ini berkontribusi pada pengembangan terapi aterosklerosis berbasis bahan alami yang lebih aman, efektif, dan berkelanjutan.

METODE

Penelitian berupa analisis kuantitatif, yang dilakukan berdasarkan analisis *in silico* dengan metode simulasi komputer menggunakan program-program spesifik untuk skrining senyawa berpotensi dengan selektivitas yang tinggi. Metode analisis ini adalah metode modern yang dikembangkan guna memudahkan identifikasi senyawa pada suatu spesies guna mengetahui potensi mereka sebagai usaha menciptakan

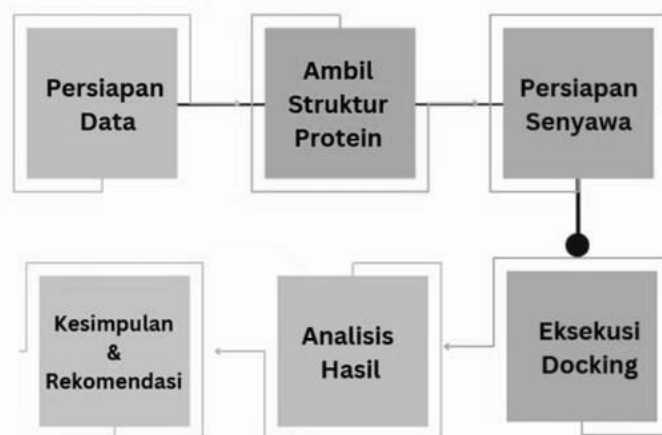
sesuatu lebih baik lagi (Makisake *et al.*, 2022). Waktu penelitian dilakukan pada September hingga Oktober 2024, bertempat di Universitas Jenderal Soedirman Purwokerto.

Bahan yang digunakan adalah data kandungan metabolit sekunder pada tanaman-tanaman yang tergabung dalam genus *Syzygium*, yakni *Syzygium aromaticum*, *Syzygium cumini*, *Syzygium jambos*, dan *Syzygium malaccense*. Kemudian alat utama yang digunakan adalah *software* PyRx dan *Discovery Studio*, serta *website* seperti NCBI, GBIF, Dr. Duke, dan PubChem. Seluruh alat utama tersebut dapat diakses melalui perangkat lunak laptop dan tablet.

Pengumpulan data dilakukan menggunakan teknik pengumpulan data sekunder dengan studi literatur dan simulasi komputasi *in silico* (*Molecular Docking*). Berikut adalah teknik pengumpulan data yang digunakan:

- 1) Literatur dan Basis Data Fitokimia: Data terkait senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada tanaman genus *Syzygium* dikumpulkan melalui tinjauan literatur dari jurnal ilmiah dan basis data fitokimia (seperti PubChem, RCSB PDB, NCBI Protein, dan Dr. Duke). Daftar metabolit sekunder yang terkandung dalam genus *Syzygium* didapat dari *website* Dr. Duke, kemudian setiap metabolit dianalisis kandungannya dan diunduh melalui *website* PubChem, NCBI Protein, atau RCSB PDB.
- 2) *Molecular docking*: Dilakukan untuk memprediksi interaksi antara senyawa metabolit sekunder dan reseptor LOX-1 menggunakan perangkat lunak seperti *Discovery studio* dan PyRx. *Software Discovery studio* digunakan untuk penghilangan air dan pemisahan ligan dari reseptor LOX-1, sementara *software* PyRx digunakan untuk melakukan *docking* antara reseptor dengan metabolit sekunder.
- 3) Analisis Data Evaluasi Afinitas dan Energi Ikatan: Hasil *molecular docking* dianalisis untuk melihat afinitas ikatan senyawa dengan reseptor LOX-1. Parameter dari *molecular docking* antara lain nilai *binding affinity*, jumlah ikatan hidrogen, residu interaksi, selektivitas terhadap LOX-1 dan nilai energi ikatan yang digunakan untuk menilai potensi aktivitas biologis senyawa tersebut.

Data diolah melalui proses *molecular docking* menggunakan *software* Pyrx. Kemudian data dianalisis melalui nilai energi ikatan yang dihasilkan, dimana mencerminkan kekuatan interaksi antara senyawa uji dan protein target. Semakin negatif nilai energi ikatan, semakin kuat dan stabil ikatan yang terbentuk antara senyawa uji dan protein target. Jenis interaksi yang terjadi dapat dianalisis melalui ikatan yang terbentuk serta visualisasi *docking* antara kaempferol dan protein target. Diagram prosedur penelitian dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Diagram Prosedur Penelitian

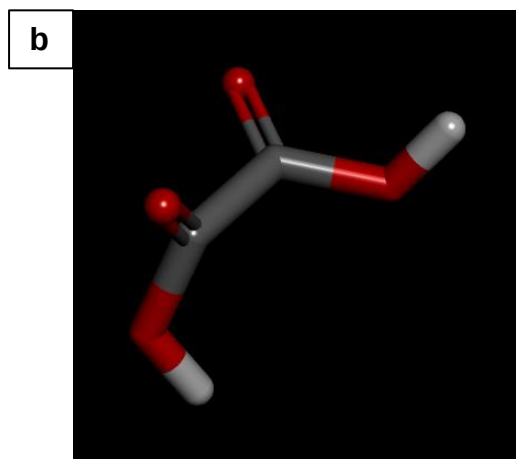
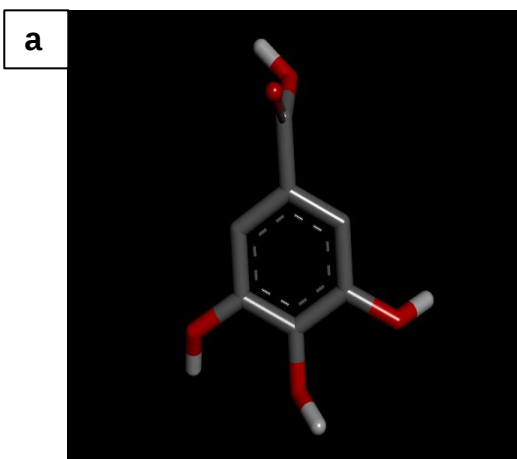
HASIL DAN PEMBAHASAN

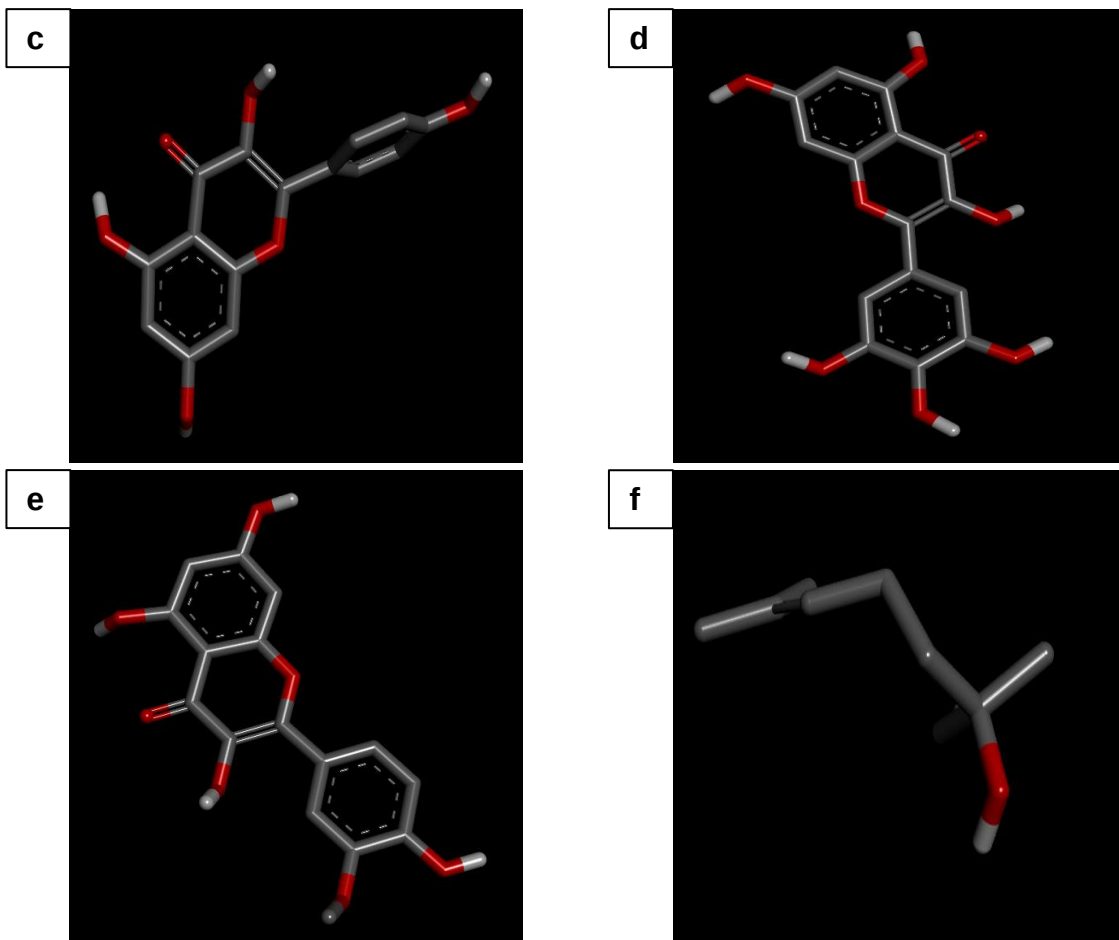
Kandungan Senyawa Metabolit Sekunder Pada Tanaman *Syzygium* sp.

Hasil eksplorasi pada website *Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases* (<https://phytochem.nal.usda.gov/>) dan PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) ditemukan enam jenis senyawa metabolit sekunder yang tertera pada Tabel 1. Senyawa asam galat merupakan metabolit sekunder golongan fenol, senyawa linalool termasuk dalam monoterpen turunan dari golongan terpenoid, serta senyawa kaempferol, myricetin, dan quercetin termasuk dalam golongan flavonoid. Sedangkan struktur tiga dimensi (3D) masing-masing senyawa dapat dilihat pada Gambar 2.

Tabel 1. Senyawa metabolit sekunder pada tanaman genus *Syzygium* sp

Spesies	Senyawa
<i>Syzygium cumini</i>	Asam galat Asam oksalat Kaempferol Myricetin Quercetin
<i>Syzygium aromaticum</i>	Asam galat Kaempferol Myricetin Quercetin Linalool
<i>Syzygium jambos</i>	Kaempferol Myricetin Quercetin Asam galat Linalool
<i>Syzygium malaccense</i>	Asam galat Kaempferol Myricetin Quercetin

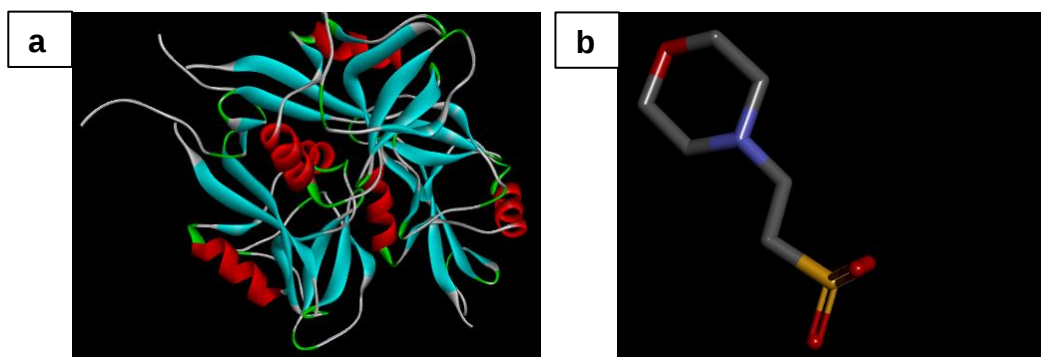




Gambar 2. (a) Struktur 3D senyawa Asam Galat; (b) Struktur 3D senyawa Asam Oksalat; (c) Struktur 3D senyawa Kaempferol; (d) Struktur 3D senyawa Myricetin ; (e) Struktur 3D senyawa Quercetin ; (f) Struktur 3D senyawa Linalool.

Preparasi Struktur 3D Molekul Protein dan Ligan

Hasil penelitian tentang struktur molekul protein dan ligan disajikan pada Gambar 3 berikut ini.



Gambar 3. (a) Struktur rantai protein LOX-1 tanpa native ligand; (b) native ligand protein LOX-1.

Gambar 3. (a) menunjukkan struktur tiga dimensi dari protein LOX-1, yang merupakan target dalam penelitian. LOX-1 (*Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1*) adalah reseptor yang terlibat dalam pengikatan dan penyerapan LDL teroksidasi (ox LDL), yang terkait dengan pembentukan plak aterosklerosis. Tidak ada

ligan yang terikat dalam representasi ini, sehingga memberikan gambaran tentang konformasi asli (*apo form*) protein sebelum berinteraksi dengan ligan apa pun. Gambar 3. (b) menunjukkan struktur molekul ligan native LOX-1, yaitu molekul yang secara alami berikatan dengan LOX-1. Struktur molekul ini berupa molekul kecil yang berinteraksi secara spesifik dengan saku aktif LOX-1 untuk menjalankan fungsi biologisnya.

Validasi Metode *Molecular Docking*

Hasil penelitian tentang validasi metode *Molecular Docking* disajikan pada Tabel 2 berikut ini.

Tabel 2. Hasil Validasi Metode *Molecular Docking*

Ligand	Afinitas Ikatan (kcal/mol)	Mode	Batas bawah RMSD	Batas atas RMSD
<i>Native ligand</i>	-3.6	1	0.931	2.02

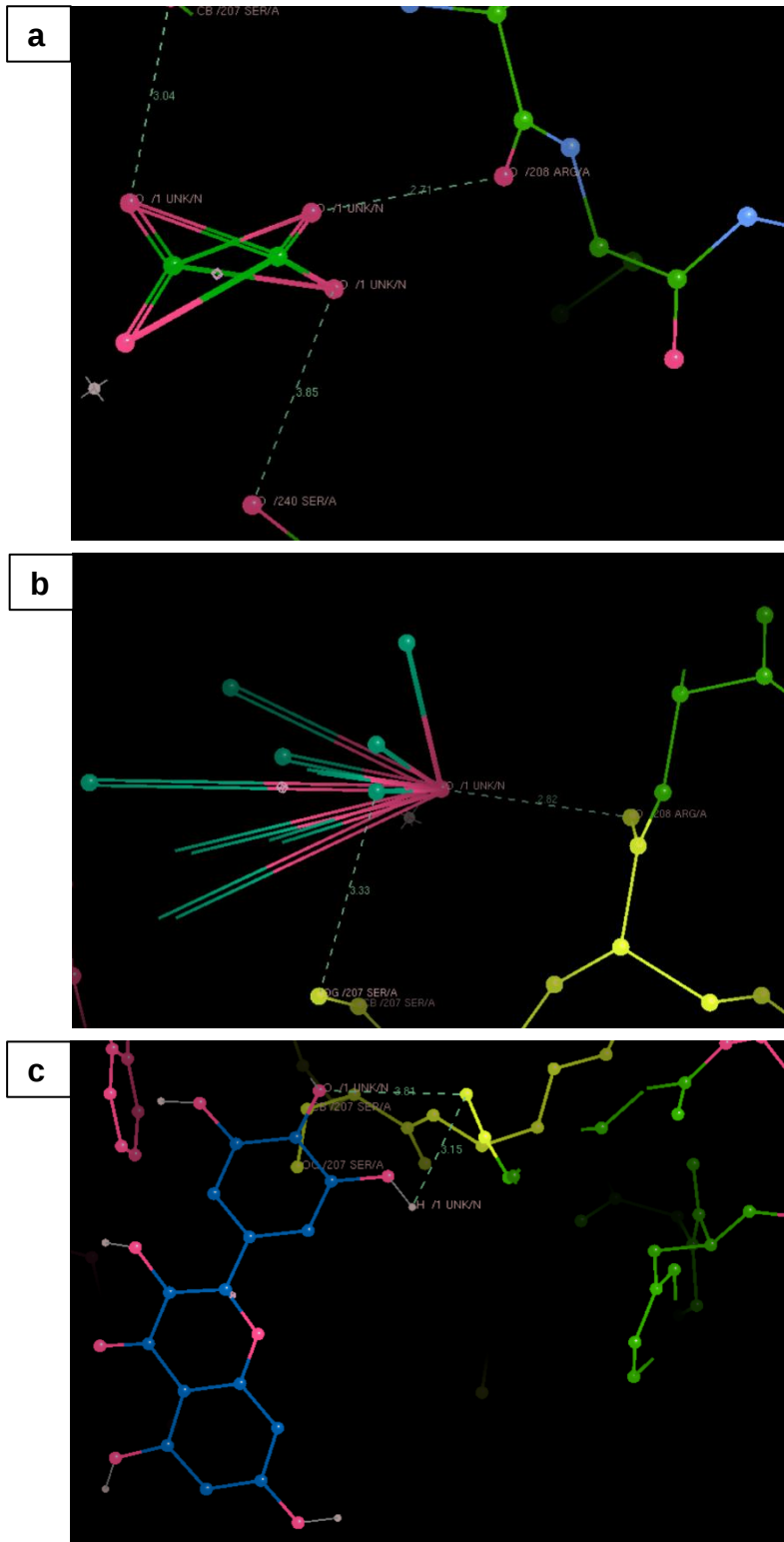
Validitas metode *docking* dapat dievaluasi melalui nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD), yang mengukur deviasi posisi ikatan ligan *native* setelah *docking* dibandingkan dengan posisi ikatan aslinya pada protein (Nur et al., 2024). Nilai RMSD ≤ 3 Å digunakan sebagai parameter validasi dalam metode ini, sehingga hasil *docking* yang memberikan RMSD dalam batas tersebut menunjukkan bahwa metode yang digunakan akurat dan mendekati konformasi asli. Semakin kecil nilai RMSD, semakin dekat prediksi pose ligan terhadap konformasi ligan *native*, yang menunjukkan prediksi interaksi lebih baik. Sebaliknya, semakin besar nilai RMSD, semakin besar perbedaan antara prediksi pose ligan dan konformasi ligan asli, yang mengindikasikan kesalahan dalam prediksi interaksi (Candra & Wijaya, 2021). Studi *In Silico* oleh Candra & Wijaya (2021) menggunakan protein Nf-kB yang mengontrol mediator dengan mengatur potensi trombotik dari plak aterosklerosis didapatkan hasil validasi metode *molecular docking* dengan nilai RMSD batas atas yaitu 0,61 Å. Sedangkan pada validasi penelitian ini, diperoleh nilai RMSD batas atas 2,02 Å, yang di bawah batas 3 Å (Tabel 2.), sehingga dapat disimpulkan bahwa metode tersebut valid. Oleh karena itu, pengaturan grid box, yaitu ruang di mana senyawa uji dan protein berinteraksi, dapat digunakan untuk proses docking antara senyawa metabolit sekunder yang diujikan dan protein target LOX-1.

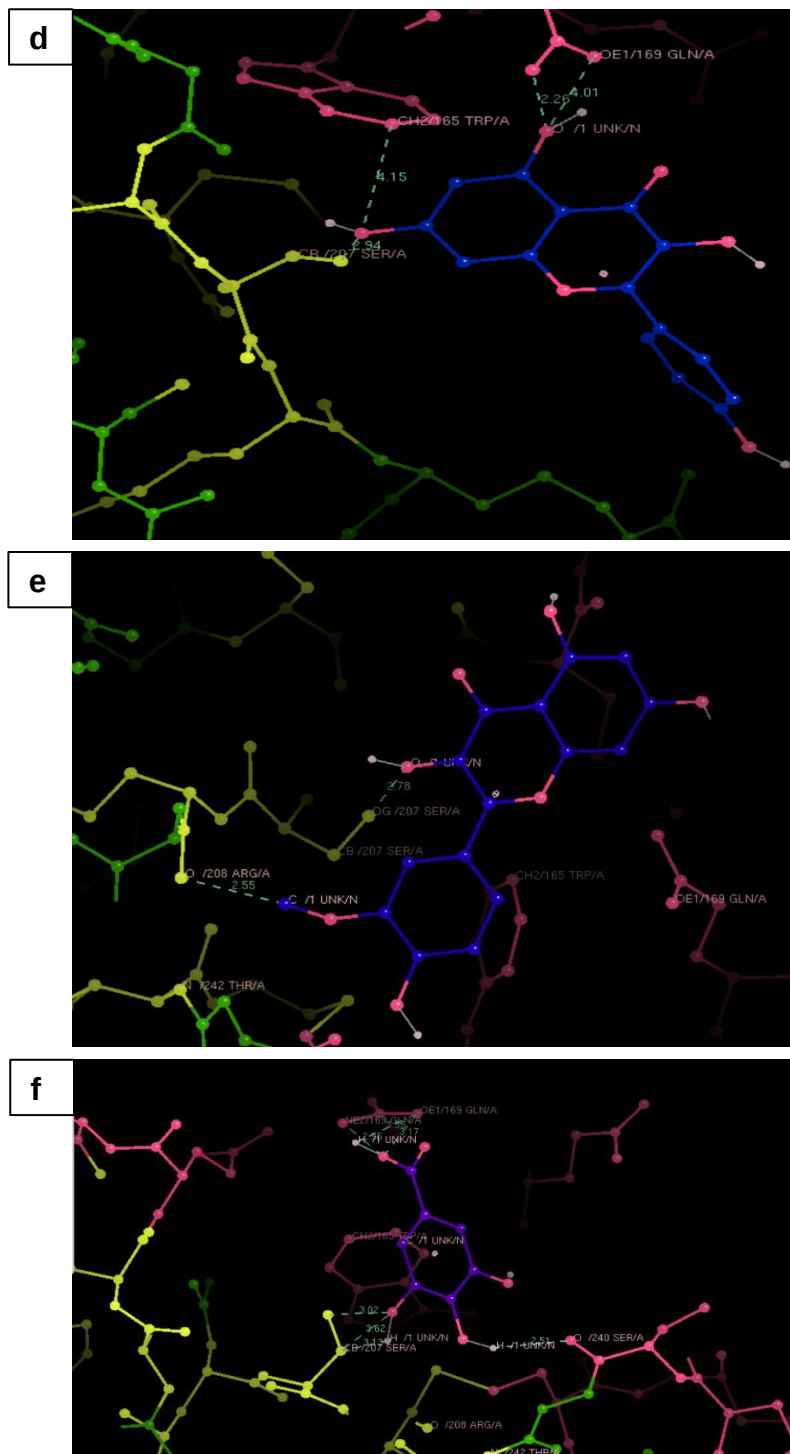
Hasil *Docking* Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman *Syzygium* sp. Terhadap Protein LOX-1

Hasil *Docking* senyawa metabolit sekunder tanaman *Syzygium* sp. terhadap protein LOX-1 disajikan pada Tabel 3 berikut ini.

Tabel 3. *Output Docking*

Ligand	<i>Binding affinity</i> (kcal/mol)
Asam Galat	-4,1
Linalool	-3,8
Asam Oksalat	-3,4
Kaempferol	-3,4
Quercetin	-2,2
Myricetin	-1,4





Gambar 4. (a) Visualisasi interaksi antara protein LOX-1 dengan asam oksalat; (b) Visualisasi interaksi antara protein LOX-1 dengan linalool; (c) Visualisasi interaksi antara protein LOX-1 dengan myricetin; (d) Visualisasi interaksi antara protein LOX-1 dengan kaempferol (e) Visualisasi interaksi antara protein LOX-1 dengan quercetin; (f) Visualisasi interaksi antara protein LOX-1 dengan asam galat.

Hasil *docking* senyawa *Syzygium* sp. pada Protein LOX-1 menunjukkan hasil yang berbeda (Tabel 3.). Asam galat memiliki nilai *binding affinity* paling negatif sebesar -4,1 kcal/mol, menunjukkan bahwa interaksi antara asam galat dan protein LOX-1 adalah paling stabil di antara senyawa lain. Linalool menunjukkan nilai *binding affinity* sebesar -3,8 kcal/mol, juga menandakan interaksi yang relatif stabil. Asam

Oksalat memiliki nilai *binding affinity* -3,4 kcal/mol. Kaempferol memiliki nilai *binding affinity* -3,4 kcal/mol, interaksi yang mirip dengan asam oksalat. Quercetin memiliki nilai *binding affinity* -2,2 kcal/mol, ikatan mereka dengan LOX-1 lebih lemah dibandingkan dengan senyawa lainnya. Myricetin memiliki nilai *binding affinity* paling tinggi di antara semua senyawa dengan -1,4 kcal/mol, menunjukkan bahwa interaksinya dengan LOX-1 adalah yang paling lemah.

Asam elagat yang merupakan turunan dari asam galat secara signifikan menurunkan ekspresi LOX-1 dan pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) dalam sel endotel. Perlakuan awal sel endotel vena umbilikal manusia (HUVEC) dengan asam elagat menghasilkan penurunan yang nyata dalam ekspresi protein LOX-1 dan pembentukan ROS saat terpapar lipoprotein densitas rendah teroksidasi (ox LDL). Hal ini menunjukkan bahwa asam elagat menonaktifkan NADPH oksidase, yang terlibat dalam induksi ROS. Selain itu, asam ellagic menghambat jalur pensinyalan yang dimediasi LOX-1, yang bertanggung jawab atas pembentukan ROS. Asam ellagic yang menurunkan ekspresi LOX-1, secara langsung mengurangi kemampuan sel endotel untuk mengikat dan mengambil ox LDL. Ini mencegah akumulasi ox LDL, yang merupakan langkah awal pembentukan plak aterosklerosis (Lee *et al.*, 2010).

Kaempferol, memiliki potensi untuk mempengaruhi proses aterosklerosis melalui interaksinya dengan reseptor LOX-1 (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1). Reseptor LOX-1 memainkan peran penting dalam pengambilan LDL teroksidasi (ox LDL) oleh sel-sel endotel dan makrofag, yang menjadi langkah awal dalam pembentukan plak aterosklerotik. Kaempferol bekerja dengan menghambat pengikatan ox LDL ke reseptor LOX-1, sehingga mengurangi akumulasi lipid di dinding arteri dan mencegah pembentukan plak. Selain itu, flavonoid ini menekan respons inflamasi yang dipicu oleh interaksi ox LDL dengan LOX-1, yang merupakan faktor utama dalam perkembangan aterosklerosis. Kaempferol juga mampu memodulasi jalur sinyal yang terkait dengan LOX-1, sehingga mengurangi stres oksidatif, menekan peradangan, dan meningkatkan fungsi endotel. Dengan mekanisme ini, kaempferol menawarkan potensi sebagai agen alami untuk mencegah dan mengurangi risiko aterosklerosis (Chagas *et al.*, 2015).

Linalool, yang merupakan salah satu senyawa utama dalam ekstrak *Syzygium jambos*, memiliki potensi dalam mengatasi masalah kesehatan, termasuk aterosklerosis. Senyawa ini dikenal memiliki sifat anti-inflamasi dan antioksidan yang dapat berkontribusi dalam mengurangi peradangan dan stres oksidatif, dua faktor yang berperan dalam perkembangan aterosklerosis. Sifat anti-inflamasi linalool dapat membantu mengurangi produksi sitokin inflamasi yang berhubungan dengan LOX-1, yang merupakan reseptor yang terlibat dalam pengikatan lipoprotein dan proses inflamasi pada pembuluh darah (Ochieng *et al.*, 2022).

Asam oksalat memiliki peran potensial dalam pencegahan aterosklerosis melalui berbagai mekanisme biologis. Salah satu mekanisme utamanya adalah kemampuannya menghambat pengikatan LDL teroksidasi ke reseptor LOX-1 pada sel endotel pembuluh darah. Pengikatan ini merupakan langkah awal dalam proses pembentukan plak aterosklerotik, yang ditandai dengan akumulasi lipid di dinding arteri. Dengan mengurangi interaksi ini, asam oksalat membantu mencegah penumpukan lemak yang dapat menyebabkan penyempitan atau penyumbatan pembuluh darah. Selain itu, asam oksalat juga berperan dalam mengatur respon inflamasi yang dipicu oleh pengikatan LDL teroksidasi ke LOX-1. Inflamasi kronis adalah salah satu penyebab utama perkembangan aterosklerosis. Dengan menekan pelepasan sitokin proinflamasi dan mengurangi aktivitas inflamasi pada dinding pembuluh darah, asam oksalat dapat memperlambat perkembangan penyakit ini,

menjaga integritas pembuluh darah, dan mencegah komplikasi lebih lanjut. Tidak kalah penting, asam oksalat dapat mengurangi stres oksidatif, yaitu ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan kemampuan tubuh untuk menetralkannya. Stres oksidatif dapat merusak sel-sel endotel pembuluh darah, memicu disfungsi endotel, dan mempercepat pembentukan plak aterosklerotik. Dengan menurunkan kadar radikal bebas atau meningkatkan mekanisme antioksidan alami, asam oksalat membantu melindungi sel endotel dari kerusakan lebih lanjut, mendukung kesehatan pembuluh darah, dan menurunkan risiko penyakit kardiovaskular (Chagas *et al.*, 2015).

Quercetin memiliki aktivitas antioksidan dan berperan dalam mengaktifkan jalur sinyal STAT3. Hal ini mengarahkan pada penghambatan ekspresi LOX-1 yang disebabkan oleh ox LDL dan LPS serta akumulasi lipid dalam makrofag. Quercetin menghambat ekspresi LOX-1 yang diinduksi oleh ox LDL dan LPS. Aktivasi STAT3 oleh quercetin berkontribusi pada penurunan ekspresi LOX-1, dengan mengurangi ekspresi LOX-1, quercetin mencegah pengikatan ox LDL pada sel endotel dan makrofag, mengurangi pembentukan sel busa (sel busa), dan menekan peradangan vascular (Kattoor *et al.*, 2019). Quercetin dapat mengatur metabolisme lipid secara positif dan menyebabkan penurunan yang signifikan pada kolesterol total dan LDL, tanpa mempengaruhi kadar trigliserida (Erlund, 2004). Quercetin menghasilkan efek antihipertensi dan anti aterogenik, mencegah disfungsi endotel dan melindungi miokardium dari kerusakan iskemik.

Myricetin, sebagai metabolit sekunder, memiliki potensi untuk mempengaruhi proses aterosklerosis melalui interaksi dengan reseptor LOX-1. Penelitian menunjukkan bahwa flavonoid seperti myricetin dapat mengurangi peradangan dan stres oksidatif, yang berkontribusi pada pengurangan ekspresi LOX-1 dan pengambilan LDL teroksidasi, sehingga dapat mengurangi perkembangan aterosklerosis (Chagas *et al.*, 2015). Myricetin menekan kolesterol dalam sel busa makrofag, yang merupakan langkah penting dalam pembentukan plak aterosklerosis. Selain itu, myricetin juga menekan proliferasi dan migrasi sel otot polos vaskular serta menghambat hiperplasia neointimal dengan menekan jalur sinyal TGFBR1. Mekanisme kedua ini berkontribusi pada pengurangan risiko dan perkembangan aterosklerosis (Li *et al.*, 2022).

Output Docking Ligan Asam Galat

Hasil penelitian tentang *output docking* ligan asam galat disajikan pada Tabel 4 berikut ini.

Tabel 4. *Output docking ligand* asam galat

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD Lower Bound	RMSD Upper Bound
Asam Galat	0	0	0	0
Asam Galat	-4,1	1	0,232	2,414
Asam Galat	-4	2	1,218	1,383
Asam Galat	-3,9	3	2,367	4,808

Data yang tersedia menunjukkan bahwa beberapa pose ligan memiliki nilai RMSD yang sangat rendah. Pada interaksi senyawa asam galat dengan ligand native mode 1, nilai RMSD berkisar antara 0.232 – 2.414 Å, sementara pada Mode 2, nilai RMSD berada dalam rentang 1.218 – 1.383 Å. Nilai-nilai ini berada di bawah ambang batas 3 Å, dapat disimpulkan bahwa prediksi interaksi antara ligan dan protein pada pose-pose tersebut akurat dan selaras dengan konformasi ligan asli. Namun, ada

beberapa mode yang memiliki nilai RMSD lebih besar dari 3 Å, seperti pada Mode 3, yang memiliki rentang RMSD antara 2.367 – 4.808 Å. Hal ini menunjukkan bahwa mode-mode tersebut memiliki perbedaan konformasi yang lebih besar dibandingkan dengan native ligan, sehingga kemungkinan prediksi interaksi ligan dengan protein pada mode ini kurang akurat.

Berdasarkan hasil analisis *molecular docking*, ligan dari senyawa asam galat (Tabel 4) menunjukkan afinitas terbaik pada Mode 1 dengan nilai binding affinity sebesar -4.1 kcal/mol, yang menunjukkan interaksi paling kuat antara ligan dan protein target. Selain itu, nilai RMSD pada mode ini berkisar antara 0.232 - 2.414 Å, yang berada di bawah ambang batas validitas (≤ 3 Å). Hal ini menunjukkan bahwa pose ligan yang dihasilkan sangat mendekati konformasi asli ligan, sehingga prediksi interaksi yang dihasilkan tidak hanya kuat tetapi juga akurat. Dengan demikian, metode docking ini dapat dinyatakan valid dan ligand native asam galat pada Mode 1 dianggap sebagai senyawa dengan afinitas terbaik dalam penelitian ini.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa senyawa metabolit sekunder yang ditemukan pada tanaman genus *Syzygium* antara lain asam galat, asam oksalat, kaempferol, myricetin, quercetin, dan linalool. Asam galat memiliki afinitas tertinggi dibandingkan dengan ligan natif dan senyawa lainnya. Hal tersebut menunjukkan potensi senyawa dalam menghambat aktivitas LOX-1. Hasil ini dapat menjadi acuan studi lanjut mengenai potensi tanaman genus *Syzygium* untuk diimplementasikan sebagai terapi penyakit aterosklerosis dan memberikan pengenalan lebih mendalam guna mengetahui potensi lain dari tanaman genus *Syzygium*.

REKOMENDASI

Studi lanjutan perlu dilakukan dengan pendekatan *in vitro* dan *in vivo* untuk memvalidasi hasil *in silico* serta menilai keamanan dan efikasi senyawa yang telah dieksplorasi. Selain itu, penelitian terhadap interaksi sinergis antara senyawa dalam *Syzygium* juga penting untuk memahami mekanisme kerja yang lebih kompleks. Kolaborasi dengan berbagai pihak, termasuk institusi akademik, industri farmasi, dan pemerintah, sangat diperlukan untuk mempercepat proses pengembangan obat berbasis tanaman ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kami haturkan kepada Fakultas Biologi Universitas Jenderal Soedirman atas segala bentuk dukungan.

DAFTAR PUSTAKA

- Astutik, P., Yuswantina, R., & Vifta, R. L. (2021). Perbandingan Aktivitas Antifungi Ekstrak Etanol 70% Dan 96% Buah Parijoto (*Medinilla speciosa*) Terhadap *Candida albicans*. *Journal of Holistics and Health Science*, 3(1), 32–41. doi:<https://doi.org/10.35473/jhhs.v3i1.66>
- Candra, G. N. H., & Wijaya, I. M. A. P. (2021). Molecular Docking Kaempferol sebagai Antiinflamasi pada Aterosklerosis secara In Silico. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 7(1), 13–18. doi:<https://doi.org/10.36733/medicamento.v7i1.1497>
- Chagas, V. T., França, L. M., Malik, S., & Paes, A. M. de A. (2015). *Syzygium cumini* (L.) skeels: A Prominent Source of Bioactive Molecules Against Cardiometabolic

- Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 6. doi:<https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00259>
- Erlund, I. (2004). Review of The Flavonoids Quercetin, Hesperetin, and Naringenin. Dietary Sources, Bioactivities, Bioavailability, and Epidemiology. *Nutrition Research*, 24(10), 851–874. doi:<https://doi.org/10.1016/j.nutres.2004.07.005>
- Evary, Y. M., Djide, N. J. N., & Aulia, I. N. (2024). Discovery of Active Antibacterial Fractions of Different Plant Part Extracts of clove (*Syzygium aromaticum*) Against *Streptococcus mutans*. *Journal of Experimental Biology and Agricultural Sciences*, 12(4), 625–633. <https://doi.org/10.18006/2024>.
- Hasiholan, M. (2020). Penerapan Metode Log (Laplacian Of Gaussian) Dalam Mendeteksi Tepi Citra Pada Penyakit Aterosklerosis. *Jurnal Pelita Informatika*, 8(4).
- Huang, W., Hutabarat, R. P., Chai, Z., Zheng, T., Zhang, W., & Li, D. (2020). Antioxidant Blueberry Anthocyanins Induce Vasodilation via PI3K/Akt Signaling Pathway in High-Glucose-Induced Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(5), 1575. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms21051575>
- Johns, A. E., & Radhamany, P. M. (2024). Phytochemical Screening, HPTLC and FT-IR analysis of Methanolic Bark Extract of *Syzygium stocksii* (Duthie)Gamble- a critically endangered taxon in Myrtaceae. *International Journal of Biology and Chemistry*, 17(2), 158–166. <https://doi.org/10.26577/ijbch2024v17.i2.13>
- Kattoor, A. J., Goel, A., & Mehta, J. L. (2019). LOX-1: Regulation, Signaling and Its Role in Atherosclerosis. *Antioxidants*, 8(7), 218. doi:<https://doi.org/10.3390/antiox8070218>
- Kusumorini, A., Suryani, Y., Ayuni, F. Q., & Taupiqurohman, O. (2024). In-Silico Analysis of Eugenol and Beta-Caryophyllene Compounds in Clove (*Syzygium aromaticum* L.) on NF-kB Protein As Anti-inflammatory Agent In Atherosclerosis. *Elkawnie*, 10(1), 88. doi:<https://doi.org/10.22373/ekw.v10i1.17387>
- Lee, W.-J., Ou, H.-C., Hsu, W.-C., Chou, M.-M., Tseng, J.-J., Hsu, S.-L., Tsai, K.-L., & Sheu, W. H.-H. (2010). Ellagic Acid Inhibits Oxidized LDL-mediated LOX-1 Expression, ROS Generation, and Inflammation in Human Endothelial Cells. *Journal of Vascular Surgery*, 52(5), 1290–1300. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.04.085>
- Li, R. L., Wang, L. Y., Liu, S., Duan, H. X., Zhang, Q., Zhang, T., Peng, W., Huang, Y., & Wu, C. (2022). Natural Flavonoids Derived From Fruits Are Potential Agents Against Atherosclerosis. In *Frontiers in Nutrition*, 9. doi:<https://doi.org/10.3389/fnut.2022.862277>
- Makisake, R. G., Montolalu, R. I., Mewengkang, H. W., Sanger, G., Harikiedua, S. D., Makapedua, D. M., Salindeho, N., Zagoto, E. B. S., & Gumolung, I. J. P. A. (2022). Studi In Silico Senyawa Aktif Daun Tagalolo (*Ficus Septica* Burm F) Sebagai Ligan Uji Pada Enzim L-Histidin Decarboxylase. *Media Teknologi Hasil Perikanan*, 10(2), 122–126. doi:<https://doi.org/10.35800/mthp.10.2.2022.40390>
- Nur, A. V., Slamet, Waznah, U., Mugiyanto, E., & Pambudi, D. B. (2024). Molecular Docking Metabolit Sekunder Bawang Putih (*Allium Sativum*) sebagai Antikanker Payudara: Pendekatan In-Silico. In *Journal of Integrative Natural Science* 2024, 1(1). <https://ejournal.unsika.ac.id/index.php/JoINS>
- Ochieng, M. A., ben Bakrim, W., Bitchagno, G. T. M., Mahmoud, M. F., & Sobeh, M. (2022). *Syzygium jambos* L. Alston: An Insight Into its Phytochemistry, Traditional Uses, and Pharmacological Properties. *Frontiers in Pharmacology*, 13. doi:<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.786712>

- Rokom. (2023, October 25). *Cegah Penyakit Jantung dengan Menerapkan Perilaku CERDIK dan PATUH*. Kementerian Kesehatan RI.
- Syauqy, A., Rahman, A. O., & Purwakanthi, A. (2020). Pemeriksaan Kadar Kolesterol Darah Pada Masyarakat Umum Saat Car Free Day di Lapangan Gubernur Kota Jambi Sebagai Skrining Awal Hiperkolesterolemia. *Medical Dedication (Medic) : Jurnal Pengabdian Kepada Masyarakat FKIK UNJA*, 3(1), 18–21. doi:<https://doi.org/10.22437/medicaldedication.v3i1.8580>