



CURRENT BIOCHEMISTRY

ISSN: 2355-7877

e-ISSN: 2355-7931

Journal homepage: <http://journal.ipb.ac.id/index.php/cbj>

Journal E-mail: current.biochemistry@gmail.com

CB Current
Biochemistry

Eksplorasi Aktivitas Flavonoid Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) sebagai Inhibitor DsbA *Mycobacterium tuberculosis* Patogen Secara *In Silico*

(*In Silico* Evaluation of Flavonoids from Breadfruit (*Artocarpus altilis*) Leaves as Potential DsbA Inhibitors against *Mycobacterium tuberculosis*)

Muhammad Alwannuzully Ramadhan¹, Rafif Ghanial Anwar², Titik Handayani^{3,4}, Syaefudin Suminto^{2,5*}

¹Department of Chemistry, IPB University, Bogor, 16680, Indonesia

²Department of Biochemistry, IPB University, Bogor, 16680, Indonesia

³Department of Food Science and Technology, IPB University, Bogor, 16680, Indonesia

⁴Vocational High School of AK Nusa Bangsa, Bogor, 16166, Indonesia

⁵Study Program of Bioinformatics, IPB University, Bogor, 16680, Indonesia

Received: 16 Oktober 2024 ; Accepted: 31 Desember 2024

Corresponding author: Syaefudin, Department of Biochemistry IPB University; e-mail: syaefudin01@apps.ipb.ac.id

ABSTRACT

Tuberculosis has emerged as a significant contributor to the global healthcare burden, caused by antimicrobial resistance and the evolution mechanisms to manipulate host immune signaling responses. New therapeutic strategies are urgently needed to combat the growing threat of drug-resistant tuberculosis. The enzyme disulfide bond-forming pathways of *Mycobacterium tuberculosis* (MtDsbA) are potential targets for the development of anti-virulence inhibitors because of their importance in the production of various virulence factors essential for bacterial pathogenesis. In this study, the MtDsbA inhibitory activity of flavonoids from breadfruit leaves (*Artocarpus Altilis*) and their potential as anti-virulence drugs were investigated using molecular docking, drug-likeness analysis, and ADMET analysis. The four most active flavonoids, namely, 2-Geranyl-2',3,4,4'-tetrahydroxydihydrochalcone (**12**), artoindonesianin (**14**), quercetin (**8**), cycloaltilisins (**5**), and artocarpin (**10**), may potentially inhibit the allosteric site of MtDsbA effectively. The interaction with the residues Glu96, Glu147, and Lys159 in flavonoids indicates their ability to inhibit the buried water network essential for MtDsbA catalytic activity. Drug-likeness and ADMET analyses showed that flavonoids require modification of their prenyl groups to reduce their lipophilicity and increase their permeability. Together, these results show that flavonoids from breadfruit leaves have the potential to inhibit the allosteric sites of MtDsbA and act as anti-virulence inhibitors.

Keywords: antimicrobial resistance, anti-virulence inhibitor, DsbA, flavonoid, tuberculosis

ABSTRAK

Tuberkulosis muncul sebagai penyumbang signifikan terhadap beban kesehatan global, yang disebabkan oleh resistansi antimikroba dan evolusi mekanisme untuk memanipulasi respons sinyal kekebalan tubuh inang. Strategi terapeutik baru sangat dibutuhkan untuk melawan ancaman yang terus membesar yang ditimbulkan oleh tuberkulosis yang resistan obat. Jalur enzim pembentukan ikatan disulfida *Mycobacterium tuberculosis* (MtDsbA) adalah target potensial untuk pengembangan inhibitor anti-virulensi karena pentingnya peran enzim ini dalam produksi berbagai faktor virulensi yang esensial dalam patogenesis bakteri. Pada penelitian ini, aktivitas inhibitor MtDsbA dari flavonoid daun sukun (*Artocarpus altilis*) dan potensinya sebagai obat anti-virulensi diselidiki dengan menggunakan *molecular docking*, analisis sifat mirip obat, dan analisis ADMET. Empat flavonoid yang paling aktif, yaitu, 2-Geranyl-2',3,4,4'-tetrahydroxydihydrochalcone (**12**), artoinonesianin (**14**), kuersetin (**8**), cycloaltilisin (**5**) dan artocarpin (**10**) mungkin menghambat situs alosterik MtDsbA secara efektif. Interaksi dengan residu Glu96, Glu147, dan Lys159 dalam flavonoid menunjukkan kemampuan mereka dalam menghambat jaringan air yang terkubur yang penting untuk aktivitas katalitik MtDsbA. Analisis mirip obat dan ADMET menunjukkan bahwa flavonoid membutuhkan modifikasi pada gugus prenilnya untuk mengurangi lipofilisitas dan meningkatkan permeabilitasnya. Bersama-sama, hasil ini menunjukkan bahwa flavonoid dari daun sukun memiliki kemungkinan untuk menghambat situs alosterik MtDsbA dan bertindak sebagai antagonis.

Kata kunci: resistansi antimikroba, DsbA, flavonoid, inhibitor anti-virulensi, tuberkulosis

1. PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit yang disebabkan oleh infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Penyakit ini menjadi 1 dari 10 penyebab kematian di dunia serta merupakan penyebab utama dari agen infeksi tunggal di atas HIV/AIDS (Wulandari *et al.* 2024). Data terbaru menunjukkan bahwa kasus TB terus mengalami peningkatan terutama di Indonesia (Kemenkes 2023). Fukunaga, *et al.* (2021) menyebutkan bahwa Indonesia berada di peringkat ke-2 di bawah India sebagai kontributor kasus TB secara global dengan total nilai sebesar 8,5%. Hal ini terjadi karena antibiotik sebagai terapi standar TB, terus mengalami resistansi sehingga menjadi masalah serius dan semakin mempersulit pengendalian penyakit TB (Wulandari *et al.* 2024). Tuberkulosis yang resistan terhadap berbagai macam obat telah mencapai situasi epidemi di beberapa negara.

Hasil penelitian oleh Lynch *et al.* (2024) menyatakan bahwa sebagian besar dari 410.000 kasus TB yang resistan terhadap obat pada tahun 2022 telah resistan terhadap rifampisin, isoniazid, dan juga antibiotik lain. Resistansi ini terjadi karena paparan antibiotik yang terus-menerus terhadap Mtb selama regimen yang panjang (Nguyen 2016). Paparan antibiotik

yang terus-menerus mengakibatkan mutasi gen pada daerah terbatas dari genom pada *Mycobacterium tuberculosis*. Sekitar 96% isolat TB yang resistan terhadap rifampisin mengalami mutasi pada kodon Ser531Leu, His526Tyr dan Asp516Val yang ditemukan pada gen *rpoB* (Sultana *et al.* 2024). Selain itu, resistansi isoniazid terjadi karena mutasi tunggal pada kodon 315, gen *katG* dengan 60-80% kasus dan sisanya terjadi pada gen lain (Sultana *et al.* 2024).

Kasus resistan ini mendorong pengembangan strategi penanganan resistansi Mtb menjadi prioritas utama. Salah satu strateginya adalah dengan menghambat virulensi bakteri pada protein *Disulfide Bond* (Dsb) menggunakan senyawa inhibitor. Protein yang disekresi Mtb memiliki banyak fungsi termasuk berhubungan dengan virulensi, patogenesis, dan pemeliharaan dinding sel (Chim *et al.* 2013). Diperkirakan lebih dari 180 protein yang disekresi, 60% diantaranya mengandung *disulfide bond* (Dsb) sehingga menunjukkan bahwa protein Dsb (MtDsbA) memainkan peran penting dalam pelipatan protein (Chim *et al.* 2013). Namun, hingga saat ini belum banyak studi yang mengeksplorasi senyawa potensial yang mampu menghambat protein MtDsbA.

Salah satu sumber senyawa yang berpotensi menjadi inhibitor MtDsbA berasal dari tanaman yang tumbuh subur di Indonesia, yaitu daun sukun (*Artocarpus altilis*). Senyawa flavonoid dalam daun sukun memiliki bioaktivitas sebagai antibakteri, antifungal, dan antioksidan (Mahmudah *et al.* 2022). Senyawa lainnya seperti *artocarpones*, *artoindonesianin* dan *heteroflavanon* juga diketahui memiliki daya hambat cukup baik terhadap beberapa jenis bakteri (Hidayat *et al.* 2020). Dalam penelitian ini, digunakan pendekatan *in silico* untuk mengeksplorasi potensi dan aktivitas senyawa turunan flavonoid daun sukun sebagai kandidat inhibitor anti-virulensi protein MtDsbA.

2. METODOLOGI

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah laptop dengan processor Intel (R) Core (TM) i3-1005G1 CPU @ 1.20GHz 1.19 GHz dengan RAM 8,00 GB, sistem operasi Windows 10 Pro Education 64-bit, perangkat lunak Molegro Virtual Docker (MVD) Trial, pkCSM, SwissADME, RCSB PDB. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah berkas protein MtDsbA, berkas 6-iodobenzofuran, dan berkas senyawa turunan flavonoid daun sukun yang meliputi senyawa *artoin E* (1), *isocyclomorusin* (2), *cycloaltilisin 7* (3), *cyclomorusin* (4), *cycloaltilisin* (5), *cyclomulberrin* (6), *isocyclomulberrin* (7), *kuersetin* (8), *cyclomunol* (9), *artocarpin* (10), *morusin* (11), *2-geranyl-2',3,4,4'-tetrahydroxydihydrochalcone* (GTDC) (12), *artocarpone* (13), *artoindonesianin* (14), dan *prostratol* (15).

Preparasi Protein dan Ligan (Modifikasi Zaini 2019)

Struktur kristal protein MtDsbA (PDB ID: 4K6X) diunduh dari basis data RCSB PDB (Premkumar *et al.* 2013) berupa berkas dengan ekstensi (.pdb). Kemudian dilakukan

penghapusan semua molekul air dan perbaikan residu asam amino yang tidak ideal melalui Molegro Virtual Docker (MVD). Senyawa turunan flavonoid daun sukun yang didapat dari literatur diunduh dari basis data PubChem dalam format SDF dan dipreparasi menggunakan PyRx untuk memperkecil energi ligan.

Deteksi *Cavity/Binding Site* MtDsbA (Tedjo 2024)

Lokasi *binding site* potensial dari MtDsbA diprediksi menggunakan MVD. *Cavity* dengan volume 43,008 Å³ dan luas permukaan 145,92 Å² diprediksi sebagai *cavity*. *Binding site* ini ditentukan dalam lingkup batasan dengan radius 6 Å dan berpusat di X: -35,74, Y: -22,71, Z: 20,64. Skor MolDock *grid* ditetapkan dengan resolusi grid 0,30.

Analisis Interaksi Ligan-Protein dengan *Molecular Docking* (Tedjo 2024)

Analisis interaksi ligan-protein dengan *molecular docking* mengacu pada metode oleh Tedjo (2024). *Molecular Docking* antara protein dengan ligan disimulasikan pada seluruh molekul 3D senyawa turunan flavonoid daun sukun terhadap struktur kristal MtDsbA. Parameter yang diukur dalam proses *docking* meliputi nilai energi yang terlibat seperti *MolDock Score*, *Rerank Score*, dan *Hbond*. Selain itu, interaksi yang terjadi juga dilihat.

Analisis Sifat Mirip Obat (Fadlan *et al.* 2022)

Analisis *drug-likeness* dilakukan dengan pkCSM dan SwissADME terhadap struktur senyawa turunan. Analisis ini memberikan data berupa berat molekul, akseptor ikatan hidrogen, donor ikatan hidrogen, nilai Log P, *rotatable bonds*, dan *topological polar surface area*. Data ini digunakan untuk melihat pelanggaran terhadap aturan Lipinski dan Veber.

Analisis ADMET (Abdullah *et al.* 2021)

Untuk menyelidiki sifat farmakokinetika dari senyawa, dievaluasi absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitasnya menggunakan prediktor pkCSM (Abdullah *et al.* 2021). Kemudian bentuk SMILES dari tiap senyawa dimasukkan dan prediksi dijalankan.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Binding Site MtDsbA

Satu *binding site* yang diidentifikasi melalui MVD berbeda dari lokasi situs aktif pada protein MtDsbA. Situs ini terletak pada *acidic groove* yang membentang dari belakang hingga ke situs aktif. *Acidic groove* ditandai dengan terkonsentrasinya asam amino bermuatan negatif. Situs serupa juga diamati pada DsbA *Escherichia coli* (EcDsbA) oleh Wang *et al.* (2023) yang menunjukkan adanya saluran air terkubur pada *acidic groove* yang berperan penting bagi fungsi katalitik DsbA. Oleh karena itu, adanya situs serupa pada MtDsbA mengindikasikan peran fungsional yang terkonservasi antar spesies, sehingga inhibisi pada *binding site* ini memberikan potensi interaksi penghambatan alosterik. Menurut Tan *et al.* (2022), situs alosterik merupakan target pengembangan obat yang menarik karena memodulasi protein dengan cara yang lebih halus dari pada inhibitor situs aktif, sehingga dapat secara signifikan menghindari atau mengurangi toksisitas. Memahami interaksi penghambatan alosterik dalam MtDsbA dapat membuka peluang baru dalam perancangan inhibitor demi akselerasi penanganan resistansi antibiotik. *Binding site* pada *acidic groove* terlihat pada Gambar 1.



Gambar 1 *Binding site* (hijau) dan *acidic groove* (kotak hijau) pada struktur MtDsbA

Adanya situs serupa pada MtDsbA mengindikasikan peran fungsional yang terkonservasi antar spesies, sehingga inhibisi pada *binding site* ini memberikan potensi interaksi penghambatan alosterik. Menurut Tan *et al.* (2022), situs alosterik merupakan target pengembangan obat yang menarik karena memodulasi protein dengan cara yang lebih halus dari pada inhibitor situs aktif, sehingga dapat secara signifikan menghindari atau mengurangi toksisitas. Memahami interaksi penghambatan alosterik dalam MtDsbA dapat membuka peluang baru dalam perancangan inhibitor demi akselerasi penanganan resistansi antibiotik

Interaksi Ligan dengan *Binding Site*

Parameter *Rerank Score* digunakan untuk menganalisis kekuatan pengikatan antara ligan dengan protein (Molexus 2019). *Rerank Score* yang lebih rendah (lebih negatif) mengindikasikan pengikatan yang lebih kuat dan stabil (Saiful'Arifin *et al.* 2023). Parameter ini penting karena mencerminkan efektivitas senyawa dalam menghambat MtDsbA. Hasil molecular docking ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1 Hasil *molecular docking* secara skoring dari *Rerank Score* terendah hingga tertinggi

Senyawa	<i>MolDock Score</i>	<i>Rerank Score</i>	HBond
GTDC	-148,728	-115,991	-8,17708
Prostratol	-141,936	-111,233	-1,62709
<i>Cycloaltisin</i>	-139,617	-109,373	-6,07180
Artoindonesianin	-124,907	-98,650	-8,58083
<i>Cyclommunol</i>	-115,351	-96,060	-6,88213
<i>Artocarpin</i>	-132,148	-95,174	-6,03096
<i>Artonin E</i>	-139,043	-86,699	-7,93907
<i>Cycloaltisin 7</i>	-126,126	-86,636	-5,63284
<i>Morusin</i>	-140,336	-84,228	-7,47897
<i>Isocyclomulberrin</i>	-124,539	-80,798	-4,95726
<i>Artocarpanone</i>	-98,0875	-80,760	-7,61229
<i>Cyclomulberrin</i>	-127,733	-78,855	-5,09716
<i>Cyclomorusin</i>	-128,382	-65,537	-5,26918
Kuersetin	-101,747	-63,083	-6,24798
6-iodobenzofuran	-74,1345	-60,931	-1,3576
<i>Isocyclomorusin</i>	-99,991	-57,226	-3,29713

Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa 15 senyawa flavonoid dari daun sukun berinteraksi dengan situs alosterik MtDsbA secara spontan dengan *Rerank Score* yang rendah. Di antara senyawa-senyawa tersebut, enam senyawa GTDC (**12**), *prostratol* (**15**), *cycloaltisin* (**5**), artoindonesianin (**14**), *cyclomunnol* (**9**), dan artocarpin (**10**) diidentifikasi memiliki stabilitas interaksi terbaik berdasarkan *Rerank Score* yang berkisar antara -155 hingga -95, dibandingkan senyawa terbaik berikutnya yang memiliki skor -85 ke atas. Terdapat 14 senyawa yang diidentifikasi menunjukkan *Rerank Score* yang lebih rendah dibandingkan *Rerank Score* inhibitor pembanding 6-iodobenzofuran. Senyawa ini digunakan sebagai pembanding karena merupakan inhibitor situs aktif DsbA yang potensial (Duncan *et al.* 2021). Hasil ini menunjukkan adanya perbedaan mekanisme pengikatan antara inhibitor situs aktif dengan inhibitor situs alosterik.

Keenam senyawa terbaik yang diidentifikasi mengandung gugus prenil yang menjadi ciri khas flavonoid daun sukun (Yumni, *et al.* 2021). Gugus prenil meningkatkan panjang rantai lipofilik, sehingga meningkatkan fungsi kerangka flavonoid (Chen X *et al.* 2014). Sifat ini memberikan aktivitas farmakologis seperti sitoksisitas, anti-inflamasi, anti-Alzheimer, antimikroba, antioksidan, inhibitor, dan banyak lainnya (Shi *et al.* 2021). Keberadaan gugus prenil juga memudahkan penetrasi lapisan membran serta meningkatkan afinitas inhibitor dalam bakteri (Shi *et al.* 2021). Senyawa dengan skor terendah (-115,991) yaitu GTDC (**12**) tersusun atas dua gugus prenil (geranil) sehingga memiliki interaksi hidrofobik yang kuat.

Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa 15 senyawa menunjukkan berbagai interaksi pada residu MtDsbA, seperti ikatan hidrogen dan interaksi sterik-elektrostatik. Ikatan hidrogen memegang peranan penting dalam interaksi ini, karena situs alosterik

berada pada *acidic groove* yang mengandung molekul air dengan fungsi penting pada aktivitas redoks MtDsbA (Wang *et al.* 2023). Oleh karena itu, inhibisi yang banyak mengandung ikatan hidrogen akan mengganggu fungsi DsbA secara signifikan (Wang *et al.* 2023). Senyawa dengan ikatan hidrogen terbanyak secara berurutan yaitu artoindonesianin (**14**), kuersetin (**8**), *artonin E* (**1**), morusin (**11**), dan *artocarpanone* (**13**). Hasil interaksi ligan-protein di MtDsbA ditunjukkan pada Tabel 2.

Tabel 2 Interaksi ligan-protein, ikatan hidrogen ditandai huruf “H”, dan interaksi sterik-elektrostatik ditandai huruf “S”

	1	8	11	13	14
Glu 96	B	H	B	H	H
Gly 100	-	H	-	S	-
Ser 255	H	H	H	-	H
His 153	H	S	H	H	H
Tyr 116	H	H	H	H	H
Arg 150	H	S	H	H	H
Ala 154	S	H	S	S	S

Senyawa artoindonesianin (**14**) dan kuersetin (**8**) membentuk lima ikatan hidrogen sehingga memiliki interaksi tertinggi. Hal ini karena artoindonesianin (**14**) mengandung gugus prenil yang memberikan sifat lipofilik serta gugus hidroksil yang memberikan sifat hidrofilik (Chen X *et al.* 2014), sedangkan kuersetin (**8**) mengandung lima gugus hidroksil (NCBI 2024) sehingga dapat membentuk ikatan hidrogen yang kuat di residu MtDsbA.

Analisis Flavonoid Daun Sukun Sebagai Kandidat Obat

Aturan Lipinski-Veber merupakan panduan umum dalam pengembangan kandidat

obat baru, karena menghubungkan parameter farmakokinetika dan sifat fisikokimia untuk melihat kemiripan bahan dengan obat oral (Fadlan *et al.* 2022). Hasil analisis *drug-likeness* menggunakan aturan Lipinski-Weber menunjukkan bahwa 15 senyawa hasil *molecular docking* diprediksi memenuhi aturan, yaitu maksimal satu pelanggaran (Tabel 3). Pelanggaran yang diamati hanya terjadi pada parameter nilai log P (koefisien partisi) yang menggambarkan lipofilisitas senyawa (Arnott & Planey 2012). Pelanggaran ini dapat terjadi karena struktur gugus prenil yang bersifat lipofilik (Boozari *et al.* 2019) sehingga menyebabkan nilai log P >5.

Tabel 3 Hasil analisis sifat mirip obat

Senyawa	Pelanggaran	Aturan Lipinski-Weber
1	-	
2	Nilai Log P	

Senyawa	Pelanggaran	Aturan Lipinski-Weber
3	Nilai Log P	
4	Nilai Log P	
5	Nilai Log P	Terpenuhi
6	Nilai Log P	
7	Nilai Log P	
8	-	
9	Nilai Log P	
10	Nilai Log P	
11	Nilai Log P	
12	Nilai Log P	
13	-	
14	Nilai Log P	
15	Nilai Log P	

Tabel 4 Hasil analisis ADMET

Senyawa	Absorpsi			Distribusi				Metabolisme		Eksresi	Toksisitas	
	Solubilitas air (log mol/L)	Perm. Caco-2 (log 10 ⁻⁶ cm/s)	Penyerapan usus (%)	VDss (log L/kg)	Fu	BBB (log BB)	Perm. CNS (log PS)	Substrat CYP	Inhibitor CYP	Total clearance (log ml/m ² /kg)	Hepatotoksik	AMES
Syarat dikatakan baik	-	>0,90	>30%	> -0,15	0	> 0,3	> -2	-	-	-	No	No
1	-3,461	-0,292	86,404	0,086	0,009	-1,423	-2,888	3A4	2C19, 2C9	0,14	No	No
2	-4,057	1,011	95,004	0,162	0	-0,185	-1,606	3A4	1A2, 2C19, 2C9, 3A4	0,125	No	No
3	-4,380	1,137	90,827	-0,651	0	-0,242	-1,743	3A4	2C19, 2C9, 3A4	0,398	No	No
4	-4,359	1,192	94,121	0,001	0,042	-0,293	-1,632	3A4	1A2, 2C19, 2C9, 3A4	0,138	No	No
5	-4,257	0,091	99,156	-0,694	0	-1,399	-2,907	3A4	2C19, 2C9, 3A4	0,281	No	No
6	-3,780	0,131	95,088	-0,651	0	-1,187	-1,859	3A4	1A2, 2C19, 2C9, 3A4	0,278	No	No
7	-4,123	0,217	100	-0,496	0	-0,990	-1,738	3A4	1A2, 2C19, 2C9	0,260	No	No
8	-2,925	-0,229	77,207	1,559	0,206	-1,098	-3,065	-	1A2	0,407	No	No
9	-3,598	0,408	88,978	-0,051	0	-0,851	-1,951	3A4	1A2, 2C19, 2C9, 3A4	0,224	No	No
10	-3,703	0,282	92,022	-0,764	0	-1,243	-1,913	3A4	1A2, 2C19, 2C9, 3A4	0,429	Yes	No
11	-4,056	0,048	93,485	0,079	0,002	-1,160	-1,838	3A4	1A2, 2C19, 2C9	0,224	No	No
12	-3,498	0,199	84,747	0,11	0,072	-1,125	-2,320	3A4	2C19, 2C9	0,673	No	No
13	-3,239	0,458	84,005	0,403	0,057	-1,088	-3,112	-	1A2	0,529	No	No
14	-3,857	0,623	98,119	0,153	0	-1,378	-2,968	3A4	2C19, 2C9, 3A4	0,060	No	No
15	-4,719	0,545	91,245	0,082	0	-0,965	-1,480	3A4	2C19, 2C9	0,529	No	No

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa 15 senyawa turunan flavonoid daun sukun memiliki interaksi yang baik dalam menghambat situs alosterik protein MtDsbA. Kemampuan inhibisi terbaik berdasarkan *Rerank Score* ditunjukkan oleh

GTDC (12), interaksi terbaik ditunjukkan oleh artoindonesianin (14) dan kuersetin (8), serta

Hasil prediksi ADMET menunjukkan bahwa 15 senyawa memiliki kelarutan air, penyerapan usus, dan *total clearance* yang baik (Tabel 4). Namun beberapa senyawa menunjukkan beberapa kekurangan pada parameter permeabilitas Caco-2, metabolisme,

dan distribusi ke otak. Pada parameter permeabilitas, hal ini dapat disebabkan oleh kompleksitas dari senyawa flavonoid prenil sehingga sulit menembus sel Caco-2. Pada parameter metabolisme, diidentifikasi bahwa banyak senyawa menjadi inhibitor enzim sitokrom (CYP) sehingga mengurangi metabolisme senyawa dalam tubuh. Kekurangan pada parameter distribusi ke otak dapat menyebabkan menurunnya efikasi terapeutik serta akumulasi dalam organ lainnya. Pelanggaran terbanyak ditunjukkan oleh senyawa *artoinin E* (**1**), *cycloaltilisin* (**5**), kuersetin (**8**), GTDC (**12**), dan *artocarpanone* (**13**). Hasil *molecular docking* dan sifat farmakologiterbaik ditunjukkan oleh *cycloaltilisin* (**5**) dan *artocarpin* (**10**). Hasil ini menunjukkan bahwa flavonoid daun sukun memiliki kemungkinan untuk menghambat situs alosterik MtDsbA dan bertindak sebagai inhibitor anti-virulensi.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah SS, Putra PP, Antasionasti I, Rundengan G, Suoth EJ, Abdullah RP, Abdullah F. 2021. Analisis sifat fisikokimia, farmakokinetik, dan toksikologi pada *Pericarpium Pala* (*Myristica fragrans*) secara *Artificial Intelligence*. *Chemistry Progress*. 14(2):81-92.
- Arnott JA, Planey SL. 2012. The influence of lipophilicity in drug discovery and design. *Expert Opinion on drug discovery*. 863-875.
- Boozari M, Soltani S, Iranshahi M. 2019. Biologically active prenylated flavonoids from the genus *Sophora* and their structure–activity relationship—A review. *Phytotherapy Research*. 546-560.
- Chen X, Mukwaya E, Wong M, Zhang Y. 2014. A systematic review on biological activities of prenylated flavonoids. *Pharmaceutical biology*. 655-660.
- Chim N, Harmston CA, Guzman DJ, Goulding CW. 2013. Structural and biochemical characterization of the essential DsbA-like disulfide bond forming protein from *Mycobacterium tuberculosis*. *BMC Structural Biology*. 1-14. doi:<http://www.biomedcentral.com/1472-6807/13/23>
- Duncan LF, Wang G, Ilyichova OV, Dhouib R, Totsika M, Scanlon M J Heras B, Abbott BM. 2021. Elaboration of a benzofuran scaffold and evaluation of binding affinity and inhibition of *Escherichia coli* DsbA: A fragment-based drug design approach to novel antivirulence compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2-13.
- Fadlan A, Warsito T, Sarmoko. 2022. Studi in silico potensi antikanker senyawa kaemferida. *alchemy. Journal of Chemistry*. 10(1):14-21.
- Fukunaga R, Glaziou P, Harris JB, Date A, Floyd K, Kasaeva T. 2021. Epidemiology of tuberculosis and progress toward meeting global targets — worldwide, 2019. *Morbidity and Mortality Weekly*. 70(12):427-430. doi:<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7012a4>
- Hidayat AR, Widyawaruyanti A, Ilmi H, Tanjung M, Widiandani T, Siswandono S, Syafruddin D, Hafid AF. 2020. Antimalarial activity of flavonoid compound Isolated from leaves of *Artocarpus altilis*. *Pharmacogn Journal*. 12(4):835-842. doi:10.5530/pj.2020.12.120
- [Kemenkes] Kementerian Kesehatan. 2023. Laporan program penanggulangan tuberculosis tahun 2022. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta
- Lynch CI, Adlard D, Fowler PW. 2024. *Predicting rifampicin resistance in M. tuberculosis using machine learning informed by protein structural and chemical features*. Oxford: University of Oxford. doi:<https://doi.org/10.1101/2024.08.15.608097>

- Mahmudah R, Jafar N, Bahar B, Citrakesumasari, Zulkifli A, Masni. 2022. Nutritional and health benefits of breadfruit (*Artocarpus altilis*) leaves: a literature review. *NeuroQuantology*. 20(2):313-319.
doi:10.14704/nq.2022.20.2.NQ22310
- Molexus. 2019. *Molegra Virtual Docker User Manual*. Denmark.
- NCBI. 2024. *PubChem compound summary for CID 5280343, quercetin*. Bethesda: National Center for Biotechnology Information.
- Nguyen L. 2016. Antibiotic resistance mechanisms in *M. tuberculosis*: an update Liem Nguyen. *Arch Toxicol*. 90(7):1585–1604.
doi:https://doi.org/10.1007%2Fs00204-016-1727-6
- Premkumar L, Heras B, Duprez W, Walden P, Halili M, Kurth F, Fairlie DP, Martin JL. 2013. Rv2969c, essential for optimal growth in *Mycobacterium tuberculosis*, is a DsbA-like enzyme that interacts with VKOR-derived peptides and has atypical features of DsbA-like disulfide oxidases. *Acta Crystallographica Section D*. 69:1981-1994.
- PubChem. 2006. *National Library of Medicine*. Retrieved 11 20, 2022, from <https://images.app.goo.gl/h5CtjJft5zNvtfLP6>
- Saiful'Arifin M, Riandinata MR, Winarsih S, Ulhaq ZS, Roihatul, Muti'ah. 2023. Computational exploration of andrographis paniculata herb compounds as potential antiviral agents targeting NSP3 (6W02) and NSP5 (7AR6) of SARS-COV-2. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*. 129-140.
- Shi S, Li J, Zhao X, Liu Q, Song S-J. 2021. A comprehensive review: Biological activity, modification and synthetic methodologies of prenylated flavonoids. *Phytochemistry*.
- Sultana M, Alam MM, Mistri SK, Kamal SM, Ahsan CR, Yasmin M. 2024. Multi-drug resistant gene mutation analysis in *Mycobacterium tuberculosis* by molecular techniques. *Iranian Journal of Microbiology*. 16(4):459-469.
- Tedjo, A. (2024). In Silico study of acetogenin compounds from soursop (*Annona muricata*) leaves as Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors. *Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia*. 17(1):31-43.
- Wang G, Qin J, Verderosa AD, Hor L, Santos-Martin C, Paxman JJ, Martin JL, Totsika M, Heras B. 2023. A buried water network modulates the activity of the *Escherichia coli* disulphide catalyst DsbA. *Antioxidants*.
- Wulandari DN, Wibisono N, Mirza DM. 2024. Studi in silico: Potensi antibakteri senyawa aktif bunga *Cananga Odorata* terhadap *Mycobacterium tuberculosis*. *Jurnal Ilmiah Biosaintropis*. 10(1):27-33. doi:10.33474/e-jbst.v10i1.566
- Wulandari S, Sari DK, Handayani D, Pertiwi R, Rahmawati R, Putri YH. 2023. Pencegahan resistensi melalui sosialisasi bijak menggunakan antibiotik pada masyarakat di kawasan wisata Pantai Panjang. *Journal of Community Empowerment*. 1(1):1-5.
- Yumni GG, Widyarini S, Fakhrudin N. 2021. Kajian etnobotani, fitokimia, farmakologi dan toksikologi sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg). *Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia*. 48-63.
- Zaini VA. 2019. *Evaluasi triterpenoid sebagai kandidat antikanker Hati melalui penurunan ekspresi miR-494 dan TNF-alfa dengan pendekatan in silico*. Bogor: Institut Pertanian Bogor.