

Potensi senyawa metabolit sekunder dari beluntas (*Pluchea indica*) sebagai penghambat *arabinosyltransferase* (*embA*)

Muhammad Imam Kharomain^{1*}, Indah Puji Lestari¹, Alifia Amalia Panda², Reza Avika Aleyda Sinaga¹, Maulfi Elsa Noordiya¹

¹Program Studi Magister Biologi

Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
Jl. Gajayana No. 50, Malang, Jawa Timur, Indonesia. 61544

*E-mail: kharomaini66@gmail.com

²Program Studi Biologi

Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
Jl. Gajayana No. 50, Kota Malang, Jawa Timur, Indonesia. 65144

Abstrak: Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang merupakan penyebab kematian tertinggi sebelum HIV/AIDS. Fenomena resistensi obat dari *Mycobacterium tuberculosis* menimbulkan permasalahan besar sehingga perlu dilakukan pencarian obat tradisional dengan cara menyeleksi metabolit sekunder tanaman obat. Salah satu tanaman obat yang mempunyai senyawa metabolit sekunder adalah tanaman beluntas (*Pluchea indica*) karena memiliki manfaat salah satunya sebagai antibakteri. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk memvalidasi kemampuan aktivitas antibakteri dari *Pluchea indica* melalui metode *in silico*. Pada penelitian ini, proses *docking* dilakukan pada software PyRx dengan memanfaatkan protein *arabinosyltransferase* yang bersumber dari bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Senyawa uji yang digunakan merupakan metabolit sekunder dari tanaman beluntas (*Pluchea indica*) dan obat pembanding Ethambutol. Kemudian hasil *docking* skor metabolit sekunder dibandingkan dengan skor *docking* Ethambutol. Hasil *docking* Ethambutol sebagai pembanding mempunyai ikatan afinitas sebesar -4,1 kkal/mol sedangkan Plucheoside E (-7,0 kkal/mol) mempunyai nilai ikatan afinitas yang lebih rendah dibandingkan Ethambutol dan mempunyai ikatan asam amino yang sama dengan Ethambutol sebagai kontrol sehingga Plucheoside E dapat dianggap sebagai senyawa yang efektif dalam menghambat enzim *arabinosyltransferase*.

Kata Kunci: arabinosyltransferase, metabolit sekunder, *molecular docking*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pluchea indica*

Abstract: Tuberculosis (TB) is an infectious disease which was the top cause of death before HIV/AIDS. The phenomenon of drug resistance from *Mycobacterium tuberculosis* causes major problems so that the search for traditional medicines is necessary by selecting secondary metabolites of medicinal plants. One of the medicinal plants that has secondary metabolite compounds is the beluntas plant (*Pluchea indica*) because it has benefits, one of which is as an antibacterial. The purpose of this study was to validate the efficacy of *Pluchea indica*'s antibacterial activity through the *in silico* method. In this study, the process of docking was executed within PyRx software, utilizing the arabinosyltransferase protein sourced from bacterium *Mycobacterium tuberculosis*. The test compounds used were secondary metabolites from beluntas plant (*Pluchea indica*) and comparator drug Ethambutol. Then the results of docking scores of secondary metabolites were compared with docking scores of Ethambutol. The result of docking Ethambutol as a comparison has a binding affinity of -4.1 kcal/mol while Plucheoside E (-7.0 kcal/mol) has binding affinity value lower than ethambutol and has the same amino acid bonds with ethambutol as a control so Plucheoside E can be considered as an effective compound in inhibiting the enzyme arabinosyltransferase.

Keywords: arabinosyltransferase, molecular docking, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pluchea indica*, secondary metabolite

Cara Sitasi:

Kharomain, M. I., Lestari, I. P., Panda, A. A., Sinaga, R. A. A., Noordiya, M. E. (2024). Potensi senyawa metabolit sekunder dari beluntas (*Pluchea indica*) sebagai penghambat *arabinosyltransferase* (*embA*). *Teknosains: Media Informasi dan Teknologi*, 18(2), 262-271. <https://doi.org/10.24252/teknosains.v18i2.46810>

Diajukan 30 April 2024; Ditinjau 14 Juni 2024; Diterima 17 Desember 2024; Diterbitkan 21 Februari 2025

Copyright © 2025. The authors. This is an open access article under the CC BY-SA license

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TBC) adalah salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia, sebelum HIV/AIDS, dan merupakan penyakit menular. Penyakit ini telah menyebar ke seluruh dunia, dan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) merilis data pada tahun 2019 yang menunjukkan bahwa 10 juta orang telah tertular TBC, dengan 1,15 juta orang meninggal karenanya (WHO, 2019). TBC disebabkan oleh infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. *M. tuberculosis* memiliki struktur dinding sel yang kompleks yang membuat banyak antibiotik tidak efektif dan menghambat penetrasi obat. Dinding sel dari *M. tuberculosis* terutama terdiri dari persentase asam lemak yang tinggi, yaitu sekitar 60%. Konstituen utama dinding sel adalah asam mikolat, yang merupakan asam lemak rantai panjang yang dihubungkan dengan arabinogalaktan melalui ikatan glikolipid dan ke peptidoglikan melalui jembatan fosfodiester (Prasath et al., 2020).

Isoniazid dan Ethambutol telah digunakan selama beberapa dekade sebagai obat garis depan untuk menghambat *M. tuberculosis* (Kolita et al., 2014). Ethambutol berfungsi dengan menghalangi sintesis komponen penting di dinding sel *M. tuberculosis*. Ethambutol menargetkan biosintesis dinding sel, menghambat produksi arabinogalaktan dan lipoarabinomannan. Hal ini diduga menghambat aktivitas protein arabinosyltransferase (Amin et al., 2008; Zhang et al., 2020). Meskipun obat-obatan sintesis telah direkomendasikan karena tingkat kesembuhan yang tinggi, penggunaan jangka panjang dapat menyebabkan resistensi obat *M. tuberculosis* lebih tangguh. Munculnya strain resisten *M. tuberculosis*, seperti *Multi Drug Resistance* (MDR) dan *Totally Drug Resistance Strain* (TDR), merupakan ancaman yang signifikan. Salah satu alternatif yang potensial untuk dipertimbangkan adalah penggunaan obat herbal (Basheera et al., 2021).

Molekul obat yang berasal dari sumber alami, terutama tumbuhan, menunjukkan stabilitas jangka panjang. Potensi tumbuhan sebagai obat sangat erat kaitannya dengan senyawa metabolit sekundernya seperti fenolik, terpenoid, polisakarida, dan senyawa fenolik terkait seperti flavonoid, glikosida, fenilpropanoid, alkaloid, saponin, katekin, tanin, dan poliketida. Metabolit sekunder ini diyakini memiliki berbagai sifat bermanfaat termasuk antiinflamasi, estrogenik, penghambatan enzim, antibakteri, antialergi, antioksidan, antitumor, dan aktivitas pembuluh darah (Ningsih et al., 2019). Beberapa tanaman dengan sifat antibakteri yang potensial antara lain *Annona muricata*, *Centella Asiatica*, dan *Rhoeo spathacea*. Tumbuhan beluntas (*Pluchea indica*) juga mengandung senyawa seperti flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, dan glikosida, yang juga terdapat pada ketiga tanaman tersebut di atas, sehingga menunjukkan bahwa *P. indica* mungkin memiliki potensi antibakteri (Ningsih et al., 2019). Selanjutnya berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Manu (2013) dan Hafsari et al. (2015), telah menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap berbagai bakteri.

Molecular docking dapat didefinisikan sebagai masalah optimasi, yang akan menggambarkan orientasi yang paling sesuai dari ligan yang mengikat protein tertentu dan digunakan untuk memprediksi struktur kompleks antar molekul yang terbentuk antara dua atau lebih molekul (Singh et al., 2022). *Molekular docking* dalam perancangan obat modern digunakan untuk memahami interaksi reseptor obat. *Molekular docking* memberikan informasi yang bermanfaat tentang interaksi reseptor obat dan sering digunakan untuk memprediksi orientasi ikatan kandidat obat molekul kecil dengan target protein untuk memprediksi afinitas dan aktivitas molekul kecil (Vijesh et al., 2013). Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memvalidasi efektivitas aktivitas

antibakteri *P. indica* terhadap *M. tuberculosis* melalui *molecular docking* pada metode *in silico*. Efektivitas aktivitas antibakteri dari *Pluchea indica* akan memberikan alternatif obat untuk penyakit TBC ketika terjadi resistensi terhadap obat kontrol, seperti Ethambutol, sehingga penelitian ini berkontribusi terhadap dunia medis dan farmasi.

METODE PENELITIAN

Penelitian dilaksanakan pada bulan Desember tahun 2020. Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental untuk mengetahui potensi metabolit sekunder dari tumbuhan beluntas (*P. indica*) sebagai penghambat *arabinoxyltransferase*. Metode yang digunakan pada penelitian ini yaitu metode *molecular docking* yang memberikan evaluasi terhadap potensi dan resiko toksik suatu obat dengan cepat melalui komputasi molekuler sehingga pengembangan obat baru dapat lebih efektif dan efisien (Singh et al., 2022).

Persiapan ligan diawali dengan senyawa Plucheoside A, Plucheoside E, Vanilin, Apigenin, Chrysoeriol, Luteolin, Dibutyl Phthalate, dan Herbolide A yang diekstraksi dari tumbuhan *P. indica*, bersama dengan senyawa obat Ethambutol, yang bertindak sebagai ligan, diunduh dalam format 3D dari PubChem dan disimpan dalam file SDF. Skrining senyawa obat potensial dilakukan melalui website PASS Online (<http://www.way2drug.com/passonline/>). Setelah itu, mencari notasi SMILES dari Plucheoside A, Plucheoside E, Vanilin, Apigenin, Chrysoeriol, Luteolin, Dibutyl Phthalate, dan Herbolide A di PubChem. Selanjutnya mengakses website PASS Online dan menginput notasi SMILES tersebut. Kemudian dilakukan analisis untuk mendapatkan hasil dan menilai nilai Pa (*Probable activity*) untuk potensi antibakterinya. Nilai Pa menunjukkan senyawa yang diprediksi termasuk dalam kategori senyawa aktif. Nilai Pa yang berkisar antara 0,5 hingga 0,7 dianggap memiliki skala *in silico* yang baik dan skala laboratorium sedang, sedangkan nilai Pa yang lebih besar dari 0,7 menunjukkan skala laboratorium yang tinggi (Filimonov et al., 2014).

Analisis ADME dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak Swiss ADME. SMILES dari senyawa Plucheoside A, Plucheoside E, Vanilin, Apigenin, Chrysoeriol, Luteolin, Dibutyl Phthalate, dan Herbolide A dicari di PubChem. Selanjutnya, SMILES gabungan ini dimasukkan ke dalam Swiss ADME untuk dianalisis sehingga mendapatkan hasil ADME. Kriteria penting untuk senyawa ini adalah nilai penyerapan gastrointestinal (GI) yang tinggi, karena obat yang diberikan secara oral harus tahan terhadap tantangan yang ditimbulkan oleh pH rendah dan banyaknya sekresi GI, termasuk enzim yang berpotensi mendegradasi (Alagga & Gupta, 2021). Selain itu, sifat mirip obat dari senyawa tersebut dievaluasi berdasarkan lima aturan Lipinski untuk analisis ADME, termasuk berat molekul (BM, <500 Dalton), lipofilisitas (XLOGP3, -0,7 hingga +5,0), pelanggaran aturan (RV, <2), jumlah donor ikatan hidrogen (<10), dan jumlah akseptor ikatan H (<5) (Daina et al., 2017).

Protein *arabinoxyltransferase* dari *M. tuberculosis* diunduh dari Protein Data Bank. Reseptor, yang merupakan protein makromolekul, dipisahkan dari molekul lain yang tidak diperlukan beserta ligannya. Proses pemisahan ini dilakukan menggunakan Discovery Studio 2021. Proses *docking* melibatkan pengikatan ligan ke reseptor *arabinoxyltransferase*. Ligan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Ethambutol, Plucheoside A, Plucheoside E, Vanillin, Apigenin, Chrysoeriol, Luteolin, Dibutyl Phthalate, dan Herbolide A. Interaksi ini difasilitasi menggunakan PyRx. Visualisasi hasil interaksi *docking*, baik tiga dimensi maupun dua dimensi, dilakukan menggunakan Discovery Studio 2021.

Hasil uji *molecular docking* dianalisis dengan memeriksa apakah ligan mempunyai energi ikat yang rendah dan jenis ikatan yang terbentuk antara ligan dengan reseptor. Ligan dianggap efektif sebagai anti-*Mycobacterium tuberculosis* agen jika memiliki skor *docking* yang rendah. Selain itu, pengikatan situs aktif dari *P. indica* ligan tanaman dibandingkan dengan senyawa obat Ethambutol untuk menilai potensinya sebagai penghambat target protein.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Aktivitas biologis suatu senyawa yang akan digunakan sebagai bahan baku pembuatan obat perlu untuk diprediksi. Prediksi PASS online menunjukkan bahwa senyawa metabolit sekunder dari beluntas (*P. indica*) yang memiliki aktivitas antibakteri dengan nilai $Pa > 0.5$ didapatkan 8 senyawa terpilih yang dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Nilai *Probable Activity* (Pa)

Senyawa Metabolit Sekunder	Nilai <i>Probable Activity</i> (Pa)
Plucheoside A	0.7
Plucheoside E	0.53
Herbolide A	0.63
Apigenin	0.57
Vanillin	0.55
Dibutyl Phthalate	0.5
Luteoline	0.5
Chrysoeriol	0.51

Suatu molekul obat harus mencapai target dalam tubuh dengan konsentrasi yang cukup dan berada di dalam tubuh dalam bentuk bioaktif agar terjadi peristiwa biologis yang diharapkan serta efektif sebagai obat. Pengembangan obat melibatkan penilaian penyerapan, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME). Salah satu aplikasi berbasis komputer yang digunakan untuk memprediksi sifat-sifat fisika-kimia dengan parameter ADME yaitu swissADME (Daina et al., 2017). Prediksi sifat fisika-kimia dapat tercantum dalam Tabel 2.

Tabel 2. Nilai parameter ADME

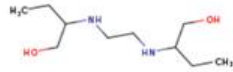
Senyawa	Absorpsi GI	Aturan Lipinski
Ethambutol	Tinggi	Ya
		Berat molekul: 204.31 g/mol
		XLOGP3: -0.08
		Jum. donor ikatan H: 4 Jum. akseptor ikatan H: 4 Jum. aturan yang dilanggar: 0
Plucheoside A	Tinggi	Ya
		Berat molekul: 412.47 g/mol
		XLOGP3: 0.24
		Jum. donor ikatan H: 4 Jum. akseptor ikatan H: 8 Jum. aturan yang dilanggar: 0
Plucheoside E	Tinggi	Ya
		Berat molekul: 400.51 g/mol
		XLOGP3: 0.62
		Jum. donor ikatan H: 5 Jum. akseptor ikatan H: 7 Jum. aturan yang dilanggar: 0
Herbolide A	Tinggi	Ya
		Berat molekul: 292.37 g/mol

Senyawa	Absorpsi GI	Aturan Lipinski
Apigenin	Tinggi	XLOGP3: 2.41 Jum. donor ikatan H: 0 Jum. akseptor ikatan H: 4 Jum. aturan yang dilanggar: 0 Ya Berat molekul: 270.24 g/mol XLOGP3: 3.02 Jum. donor ikatan H: 3 Jum. akseptor ikatan H: 5 Jum. aturan yang dilanggar: 0 Ya Berat molekul: 152.15 g/mol
Vanillin	Tinggi	XLOGP3: 1.21 Jum. donor ikatan H: 1 Jum. akseptor ikatan H: 3 Jum. aturan yang dilanggar: 0 Ya Berat molekul: 278.34 g/mol
Dibutyl Phtalate	Tinggi	XLOGP3: 4.50 Jum. donor ikatan H: 0 Jum. akseptor ikatan H: 4 Jum. aturan yang dilanggar: 0 Ya Berat molekul: 286.24 g/mol
Luteoline	Tinggi	XLOGP3: 2.53 Jum. donor ikatan H: 4 Jum. akseptor ikatan H: 6 Jum. aturan yang dilanggar: 0 Ya Berat molekul: 300.26 g/mol
Chrysoeriol	Tinggi	XLOGP3: 3.10 Jum. donor ikatan H: 3 Jum. akseptor ikatan H: 6 Jum. aturan yang dilanggar: 0

Berdasarkan hasil pengamatan pada Tabel 2, didapatkan hasil nilai parameter ADME dari obat kontrol (Ethambutol) dan senyawa metabolit sekunder lainnya menunjukkan absorpsi GI yang tinggi. Selain itu, hasil lima aturan lipinski juga menunjukkan obat kontrol (Ethambutol) dan semua senyawa metabolit sekunder memenuhi aturan lipinski. Absorpsi obat dan aturan lipinski merupakan prinsip terpenting dalam teori farmakokinetik (Alagga & Gupta, 2021). Absorpsi obat berawal dari tempat pemberian dan berakhir di sistem sirkulasi tubuh (Paul, 2019).

Radar bioavailabilitas ditampilkan sebagai penilaian cepat untuk kemiripan obat dari suatu molekul dengan enam sifat fisikokimia yang diperhitungkan. Area merah muda mewakili kisaran optimal untuk setiap sifat fisika-kimia yang dihitung menggunakan Swiss ADME (Daina et al, 2017). Hasil uji kemiripan obat dengan Swiss ADME berdasarkan radar bioavailabilitas, senyawa yang memiliki tingkat kemiripan tinggi dengan obat kontrol (Ethambutol) adalah Plucheoside A, Plucheoside E, Herbolide A, Apigenin, Vanillin, Dibutyl phthalate, Luteolin, dan Chrysoeriol. Plucheoside A, Plucheoside E, Herbolide A, Apigenin, Vanillin, Dibutyl phthalate, Luteolin, dan Chrysoerio tidak melewati batas area merah muda (Gambar 1). Menurut Daina et al (2017) area merah muda adalah kisaran optimal untuk setiap properti ADME.

Ethambutol



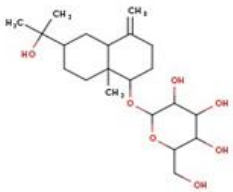
SMILES CCC(NCCNC(CO)CC)CO

Plucheoside A



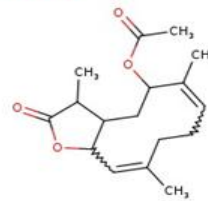
SMILES OC[C@H]1O[C@@H](O)[C@H]2C[C@@H]3[C@H](/C=C/CC/C=C\2/C)OC(=O)[C@@H]3C[C@H]([C@H]([C@@H]1O)O)O

Plucheoside E



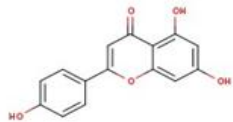
SMILES OCC1OC(OC2CCC(=C)C3C2(C)CCC(C3)C(O)(C)C)C(C(C1O)O)O

Herbolide A



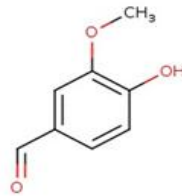
SMILES CC(=O)OC1CC2C(C=C(CCC=C1C)C)OC(=O)C2C

Apigenin



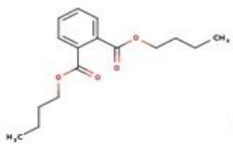
SMILES Oc1ccc(cc1)c1cc(=O)c2c(o1)cc(cc2O)O

Vanillin



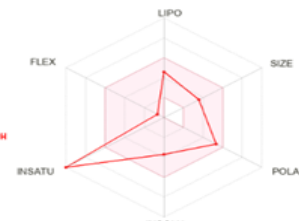
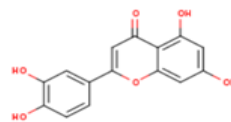
SMILES COC1cc(C=O)ccc1O

Dibutyl phthalate

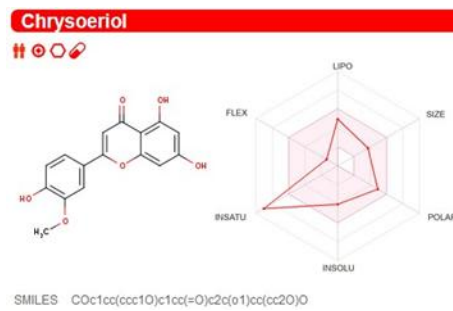


SMILES CCCCOC(=O)c1cccc1C(=O)OCCCC

Luteoline



SMILES Oc1cc(O)c2c(c1)oc(cc2=O)c1ccc(c(c1)O)O



Gambar 1. Radar bioavailabilitas obat kontrol dan 8 senyawa terpilih

Hasil *docking* Ethambutol sebagai pembanding memiliki ikatan afinitas yaitu -4.1 kkal/mol sedangkan Plucheoside A (-6.9 kkal/mol), Plucheoside E (-7.0 kkal/mol), Herbolide A (-6.9 kkal/mol), Apigenin (-6.8 kkal/mol), Vanillin (-4.4 kkal/mol), Dibutylphatalate (-5.8 kkal/mol), Luteolin (-6.9 kkal/mol), dan Chrysoeriol (-6.7 kkal/mol) memiliki nilai ikatan afinitas lebih kecil daripada Ethambutol sebagai kontrol (Tabel 4). Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa Plucheoside E dapat dianggap sebagai senyawa yang efektif dalam menghambat enzim Arabinosyltransferase karena memiliki ikatan yang sama dengan Ethambutol yaitu pada asam amino TYR A:527. Enzim arabinosyltransferase yaitu suatu enzim yang terlibat dalam proses pembentukan dinding sel bakteri (Das et al., 2020). Enzim arabinosyltransferase ini berperan dalam pembentukan arabinan yang merupakan salah satu komponen arabinogalaktan pada dinding sel *M. tuberculosis*. Kemudian terjadi suatu proses dimana asam mikolat berikatan pada gugus Darabinose dari arabinogalaktan, ikatan ini membentuk kompleks mycolylarabinogalactan-peptidoglycan pada dinding sel (Jankute et al., 2015). Arabinogalaktan merupakan perantara penting dalam biosintesis dinding sel *M. tuberculosis* yang menyebabkan terhentinya fase pertumbuhan pada *M. tuberculosis*. Hambatan sintesis arabinogalaktan menyebabkan terhentinya metabolisme sel, multiplikasi, dan berujung pada kematian sel (Alderwick et al., 2015; Belete, 2022). Hasil pengamatan tercantum dalam Tabel 3 dan Tabel 4.

Tabel 3. Visualisasi interaksi ligan dengan reseptor

Ligan	Interaksi	Ligan	Interaksi
Ethambutol		Plucheoside A	

Ligan	Interaksi	Ligan	Interaksi
Plucheoside E		Herbolide A	
Apigenin		Vanillin	
Dibutyl Phtalate		Luteoline	
Chrysoeriol			

Tabel 4. Rincian interaksi ligan dengan reseptor

Senyawa	Ikatan	Afinitas Ikatan
Ethambutol	ASP A:534 TYR A:527 LEU A: 530	-4.1 kkal/mol
Plucheoside A	ARG B: 609 ASN B:610 ARG B:546 VAL B:542 ARG B:545	-6.9 kkal/mol

Senyawa	Ikatan	Afinitas Ikatan
Plucheoside E	TRP A:572 PHE B:541 LEU A:558	-7.0 kkal/mol
	TYR A:527 TYR A:526 ASN B:808	
Herbolide A	TRP B:624	-6.4 kkal/mol
Apigenin	THR B:514 TRP B:624	-6.8 kkal/mol
	VAL B:621 LEU B:530	
Vanillin	ASN A:522 THR B:514	-4.4 kkal/mol
	TRP B: 624	
Dibutyl Phtalate	TRP B:624 ASN A:522	-5.8 kkal/mol
	THR B:514 TYR A:525	
Luteoline	LEU B:530 VAL B:621	-6.9 kkal/mol
	TRP B:624 THR B:514 ASN A:522	
Chrysoeriol	ASN A:522 THR B:514	-6.7 kkal/mol
	TRP B:624 PHE B:620	

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil pengamatan dapat disimpulkan bahwa senyawa Plucheoside E menunjukkan potensi tertinggi sebagai anti mycobacteria yang menjadi inhibitor protein *arabinosyltransferase* dengan nilai afinitas ikatan sebesar -7 kkal/mol. Senyawa ini juga memiliki salah satu persamaan penambatan sisi aktif dengan senyawa obat Ethambutol (kontrol).

DAFTAR PUSTAKA

- Alagga, A. A., & Gupta, V. (2021). *Drug Absorption*. Treasure Island (FL): StatPearls.
- Alderwick, L. J., Harrison, J., Lloyd, G. S., & Birch, H. L. (2015). The mycobacterial cell wall—peptidoglycan and arabinogalactan. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 5(8), 1-15. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021113>.
- Amin, A. G., Goude, R., Shi, L., Zhang, J., Chatterjee, D., & Parish, T. (2008). EmbA is an essential arabinosyltransferase in *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiology*, 154, 240-248. <https://doi.org/10.1099/mic.0.2007/012153-0>.
- Basheera, S., Sivan, S., An, & Kamalan, B. C. (2021). Anti-tuberculosis activity in *Punica granatum*: In silico validation and identification of lead molecules. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 83(2), 316-330.

- Belete, T. M. (2022). Recent progress in the development of novel mycobacterium cell wall inhibitor to combat drug-resistant tuberculosis. *Microbiology Insights*, 15, 1-13. <https://doi.org/10.1177/11786361221099878>.
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, 7(142717), 1-13. <https://doi.org/10.1038/srep42717>.
- Das, N., Jena, P. K., & Pradhan, S. K. (2020). Arabinosyltransferase C enzyme of *Mycobacterium tuberculosis*, a potential drug target: An insight from molecular docking study. *Heliyon*, 6(2), 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02693>.
- Filimonov, D. A., Lagunin, A. A., Glorizova, 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, 444-457. <https://doi.org/10.1007/s10593-014-1496-1>.
- Hafsari, A. R., Cahyanto, T., Sujarwo, T., & Lestari, R. I. (2015). Uji aktivitas antibakteri ekstrak daun beluntas (*Pluchea indica* (L.) Less.) terhadap *Propionibacterium acnes* penyebab jerawat. *Jurnal Istek*, 9(1), 141-161.
- Jankute, M., Cox, J. A., Harrison, J., & Besra, G. S. (2015). Assembly of the mycobacterial cell wall. *Annual review of microbiology*, 69, 405-423. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-091014-104121>.
- Kolita, B., Gogoi, D., Dutta, P. P., Bordoloi, M., & Bezbaruah, R. L. (2014). Arabinosyl transferase inhibitor design against *Mycobacterium tuberculosis* using ligand based drug design approach. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 9, 225-229. <https://doi.org/10.3329/bjp.v9i2.18270>.
- Manu, R. R. S. (2013). Aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun beluntas (*Pluchea indica* L.) terhadap *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, dan *Pseudomonas aeruginosa*. *Calyptra*, 2(1), 1-10.
- Ningsih, D. S., Idroes, R., Bachtiar, B. M., & Khairan. (2019). The potential of five therapeutic medicinal herbs for dental treatment : A review. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 523(2019), 1-9. <https://doi.org/10.1088/1757-899X/523/1/012009>.
- Paul, A. (2019). Drug Absorption and Bioavailability. In: Raj, G., Raveendran, R. (eds) in *Introduction to Basics of Pharmacology and Toxicology*. Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9779-1_5.
- Prasath, K. G., Tharani, H., Kumar, M. S., & Pandian, S. K. (2020). Palmitic acid inhibits the virulence factors of *Candida tropicalis*: biofilms, cell surface hydrophobicity, ergosterol biosynthesis, and enzymatic activity. *Frontiers in Microbiology*, 11(864), 1-21. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00864>.
- Singh, S., Baker, Q. B., & Singh, D. B. (2022). Molecular docking and molecular dynamics simulation. In *Bioinformatics*. Academic Press.
- Vijesh, A. M., Isloor, A. M., Telkar, S., Arulmoli, T., & Fun, H. K. (2013). Molecular docking studies of some new imidazole derivatives for antimicrobial properties. *Arabian Journal of Chemistry*, 6(2), 197-204. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2011.10.007>.
- WHO (World Health Organization). (2019). *WHO Guidelines On Tuberculosis Infection Prevention and Control, 2019 Update*. Geneva: World Health Organization.
- Zhang, L., Zhao, Y., Gao, R., Li, J., Yang, X., Gao, Y., ... & Rao, Z. (2020). Cryo-EM snapshots of mycobacterial arabinosyltransferase complex EmbB2-AcpM2. *Protein & cell*, 11(7), 505-517. <https://doi.org/10.1007/s13238-020-00726-6>.