

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA FITOKIMIA DAUN KETEPENG CINA
(*Cassia alata*) SEBAGAI KANDIDAT
ANTIBAKTERI *Staphylococcus aureus* PENYEBAB IMPETIGO**

**Sintya¹, Dora Dayu Rahma Turista², Elsje Theodora Maasawe³,
Risty Geofani⁴, Miningsih⁵, Rusni Ernopita Ulan⁶, Dorce Bani⁷**
Universitas Mulawarman^{1,2,3,4,5,6,7}
Sintyaaa1988@gmail.com¹

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi senyawa fitokimia daun ketepeng cina (*Cassia alata*) — yaitu emodin, chrysophanol, rhein, kaempferol, quercetin, dan physcion — sebagai kandidat antibakteri terhadap protein FtsZ (*Staphylococcus aureus*, PDB ID: 4DXD) penyebab impetigo. Metode yang digunakan adalah *molecular docking*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kaempferol memiliki *binding affinity* terbaik (-9,6 kcal/mol), diikuti oleh rhein dan quercetin (-9,2 kcal/mol), dengan interaksi utama berupa ikatan hidrogen pada residu THR309, ASN263, dan GLY196, serta interaksi hidrofobik pada residu LEU200 dan VAL297. Seluruh senyawa memenuhi Aturan Lima Lipinski (0 pelanggaran, bioavailabilitas 0,55–0,56) dan bersifat tidak karsinogenik, meskipun sebagian berpotensi hepatotoksik (LD50 1190–5000 mg/kg, kelas IV–V); prediksi bioaktivitas juga menegaskan potensi antibakteri yang tinggi. Simpulan, kaempferol dan rhein direkomendasikan sebagai kandidat prospektif untuk verifikasi lebih lanjut, mengingat adanya resistensi terhadap antibiotik seperti levofloxacin.

Kata Kunci: *Cassia alata*, FtsZ, Kaempferol, *Molecular Docking*

ABSTRACT

This study aimed to analyze the potential of phytochemical compounds from Cassia alata leaves — emodin, chrysophanol, rhein, kaempferol, quercetin, and physcion — as antibacterial candidates against the FtsZ protein (Staphylococcus aureus, PDB ID: 4DXD), the cause of impetigo. The method used was molecular docking. The results showed that kaempferol had the best binding affinity (-9.6 kcal/mol), followed by rhein and quercetin (-9.2 kcal/mol), with key interactions consisting of hydrogen bonds at residues THR309, ASN263, and GLY196, as well as hydrophobic interactions at residues LEU200 and VAL297. All compounds complied with Lipinski's Rule of Five (0 violations, bioavailability 0.55–0.56) and were non-carcinogenic, although some showed hepatotoxicity potential (LD50 1190–5000 mg/kg, class IV–V); bioactivity prediction further confirmed high antibacterial potential. In conclusion, kaempferol and rhein were recommended as

promising candidates for further verification, given the existing resistance to antibiotics such as levofloxacin.

Keywords: *Cassia alata, FtsZ, Kaempferol, Molecular Docking*

PENDAHULUAN

Penyakit infeksi masih menjadi salah satu masalah kesehatan utama di dunia, terutama di negara berkembang. Berdasarkan data WHO, infeksi yang disebabkan oleh berbagai mikroorganisme seperti bakteri, virus, jamur, dan parasit berkontribusi besar terhadap angka kematian global (Yulianto et al., 2023). Salah satu bentuk infeksi yang umum terjadi adalah pioderma, yaitu infeksi bakteri superfisial pada kulit. Secara global, diperkirakan sekitar 140 juta orang menderita pioderma, menjadikannya salah satu dari 50 penyakit paling umum di dunia (Wang et al., 2025). Salah satu manifestasi pioderma yang paling sering ditemukan adalah impetigo.

Impetigo merupakan infeksi kulit superfisial yang umumnya menyerang anak usia 2–5 tahun, meskipun dapat terjadi pada semua kelompok usia (Galli et al., 2022). Penyakit ini disebabkan terutama oleh bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus pyogenes*, dengan karakteristik lesi berupa vesikel yang berkembang menjadi erosi dan krusta berwarna kuning keemasan (Machado et al., 2026). Tingginya angka kejadian serta sifatnya yang mudah menular menjadikan impetigo sebagai masalah kesehatan yang signifikan, terutama di lingkungan dengan kepadatan tinggi dan sanitasi yang kurang memadai (Aprillia et al., 2025).

Staphylococcus aureus merupakan salah satu patogen utama penyebab infeksi kulit dan jaringan lunak pada manusia, termasuk impetigo. Bakteri ini diketahui berkontribusi besar terhadap infeksi komunitas maupun nosokomial, serta memiliki kemampuan virulensi yang tinggi (Piewngam & Otto, 2024). Pada anak-anak, sekitar 7–10% infeksi kulit dilaporkan disebabkan oleh *S. aureus* (Lathifah et al., 2021). Selain itu, bakteri ini juga mampu menginfeksi berbagai sistem organ, terutama pada kelompok rentan seperti neonatus (Nguyen et al., 2025).

Pengobatan impetigo umumnya menggunakan antibiotik, salah satunya adalah levofloxacin yang memiliki spektrum luas terhadap bakteri gram positif dan gram negatif. Beberapa penelitian telah melakukan uji resistensi dan sensitivitas levofloxacin terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*, dan hasilnya menunjukkan bahwa levofloxacin memiliki sensitivitas yang baik (Nabila et al., 2021). Meskipun efektif, penggunaan antibiotik ini tidak lepas dari risiko efek samping seperti gangguan kardiovaskular serta meningkatnya resistensi bakteri akibat penggunaan yang tidak rasional (Soedarsono et al., 2024; Ilmi et al., 2020). Fenomena resistensi antibiotik menjadi tantangan serius karena dapat menurunkan efektivitas terapi, memperpanjang durasi penyakit, serta meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas. Oleh karena itu, diperlukan eksplorasi alternatif antibakteri yang lebih aman dan efektif, termasuk yang berasal dari bahan alami (Artanugraha et al.,

2022). Di Indonesia terdapat beragam tumbuhan obat yang dapat dimanfaatkan sebagai terapi antibakteri alami untuk mengobati gangguan infeksi (Puspitasari et al., 2025).

Salah satu tanaman obat yang berpotensi sebagai agen antibakteri adalah ketepeng cina (*Cassia alata*). Tanaman ini telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional untuk berbagai penyakit kulit seperti kurap, panu, dan eksim (Wibowo et al., 2019). Daun ketepeng cina (*Cassia alata*) mengandung senyawa berupa emodin, rhein, chrysophanol, kaempferol, quercetin, serta physcion (Yon et al., 2023). Secara fitokimia, *Cassia alata* diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif seperti alkaloid, flavonoid, fenolik, tanin, steroid, dan triterpenoid yang memiliki aktivitas antimikroba, antiinflamasi, dan antioksidan (Syahputra et al., 2022). Meskipun demikian, pemanfaatan *Cassia alata* sebagai kandidat terapi spesifik terhadap infeksi impetigo yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* masih terbatas, terutama pada tingkat molekuler.

Seiring dengan perkembangan teknologi, pendekatan *in silico* menjadi metode yang efisien dalam proses penemuan obat. Metode ini memungkinkan evaluasi interaksi antara senyawa bioaktif dengan target protein secara komputasi melalui teknik *molecular docking*, sehingga dapat memprediksi potensi aktivitas biologis, afinitas ikatan, serta stabilitas kompleks yang terbentuk (Zhang et al., 2022; Sifaiya et al., 2024). Salah satu target protein penting pada *Staphylococcus aureus* adalah FtsZ, yang berperan dalam proses pembelahan sel bakteri, sehingga menjadi target potensial dalam pengembangan agen antibakteri untuk penyakit yang disebabkan oleh bakteri tersebut, seperti impetigo (Amin et al., 2024).

Namun demikian, hingga saat ini belum terdapat kajian berbasis *in silico* yang secara spesifik mengevaluasi interaksi senyawa fitokimia dari *Cassia alata* terhadap protein FtsZ *Staphylococcus aureus* dalam konteks pengobatan impetigo. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi senyawa fitokimia daun *Cassia alata* sebagai kandidat antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* melalui pendekatan *molecular docking*, meliputi analisis *binding affinity*, interaksi molekuler, *drug-likeness*, toksisitas, dan bioaktivitas.

METODE PENELITIAN

Preparasi Sampel

Senyawa bioaktif daun ketepeng cina (*Cassia alata*) yang digunakan dalam penelitian ini meliputi emodin (CID: 3220), chrysophanol (CID: 10208), rhein (CID: 10168), kaempferol (CID: 5280863), quercetin (CID: 5280343), dan physcion (CID: 10639). Struktur tiga dimensi masing-masing ligan diperoleh dari basis data *PubChem* dalam format SDF.

Protein target yang digunakan adalah protein FtsZ *Staphylococcus aureus* (PDB ID: 4DXD) rantai A yang diperoleh dari *Protein Data Bank* (RCSB PDB). Preparasi protein diawali dengan penghapusan molekul air menggunakan *PyMOL*, kemudian dilanjutkan dengan penghilangan ligan asli serta penambahan atom

hidrogen polar dan muatan parsial menggunakan *AutoDock Tools*. Struktur protein selanjutnya disimpan dalam format PDBQT. Sementara itu, preparasi ligan dilakukan menggunakan *PyRx* melalui proses minimisasi energi sebelum dikonversi ke format PDBQT untuk proses *molecular docking*.

Validasi Target Reseptor

Validasi reseptor dilakukan melalui proses *redocking* ligan asli, yaitu 3-[(6-chloro[1,3]thiazolo[5,4-b]pyridine-2-yl)methoxy]-2,6-difluorobenzamide, terhadap protein target FtsZ (PDB ID: 4DXD). Proses *redocking* dilakukan menggunakan *Discovery Studio* untuk memastikan bahwa parameter *docking* mampu mereproduksi posisi ikatan ligan asli pada kantong aktif protein. Tahap validasi ini bertujuan untuk menjamin keandalan metode *molecular docking* sebelum digunakan dalam analisis senyawa uji (Agu et al., 2023).

Molecular Docking

Molecular docking dilakukan menggunakan perangkat lunak *PyRx* yang mengintegrasikan algoritma *AutoDock Vina*. Seluruh struktur protein dan ligan dikonversi ke format PDBQT sebelum proses *docking* dilakukan. Koordinat kotak pencarian (*grid box*) ditentukan pada pusat sisi aktif protein dengan koordinat X = -13.1402750282, Y = 40.9185407526, dan Z = 17.4928698102, sedangkan dimensi *grid box* ditetapkan sebesar X = 16.6081634963 Å, Y = 18.7353561744 Å, dan Z = 10.1282264148 Å. Hasil *docking* dievaluasi berdasarkan nilai afinitas ikatan (*binding affinity*), di mana nilai energi ikatan yang lebih rendah menunjukkan kestabilan kompleks ligan-protein yang lebih baik dan afinitas pengikatan yang lebih tinggi (Gumiwang et al., 2024).

Analisis Interaksi dan Visualisasi

Kompleks protein-ligan hasil *molecular docking* divisualisasikan menggunakan *BIOVIA Discovery Studio* untuk mengidentifikasi pola interaksi yang terbentuk antara ligan dan residu asam amino pada sisi aktif protein. Analisis meliputi identifikasi ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, interaksi elektrostatik, serta jenis interaksi nonkovalen lainnya yang berkontribusi terhadap stabilitas kompleks protein-ligan (Hayon et al., 2025). Interaksi hidrofobik diketahui berperan penting dalam meningkatkan afinitas pengikatan antara ligan dan protein target sehingga menjadi salah satu parameter penting dalam penemuan kandidat obat (Turista et al., 2023).

Analisis Drug-Likeness

Potensi masing-masing senyawa sebagai kandidat obat dievaluasi berdasarkan Aturan Lima Lipinski (*Lipinski's Rule of Five*) menggunakan *SwissADME*. Parameter yang dianalisis meliputi berat molekul (<500 g/mol), nilai *logP* (<5), jumlah donor ikatan hidrogen (<5), serta jumlah akseptor ikatan hidrogen

(<10). Selain itu, *SwissADME* juga digunakan untuk memprediksi berbagai parameter farmakokinetik dan sifat *drug-likeness* dari setiap senyawa sehingga dapat memberikan gambaran awal mengenai kelayakannya sebagai kandidat obat oral (Ischak et al., 2023; Nurfadilah, 2025).

Uji Toksisitas

Prediksi toksisitas dilakukan menggunakan platform *ProTox-3* untuk mengevaluasi profil keamanan setiap senyawa secara *in silico*. Parameter yang dianalisis meliputi kelas toksisitas, potensi hepatotoksitas, serta potensi karsinogenisitas. Hasil prediksi ini digunakan sebagai indikator awal keamanan senyawa sebelum dilakukan pengujian lebih lanjut secara *in vitro* maupun *in vivo* (Handayani et al., 2022; Banerjee et al., 2024).

Prediksi Bioaktivitas

Prediksi bioaktivitas dilakukan menggunakan *Way2Drug PASS Online* untuk memperkirakan potensi aktivitas biologis masing-masing senyawa berdasarkan struktur molekulnya. Analisis difokuskan pada prediksi aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*, disertai prediksi aktivitas biologis lain yang relevan sebagai informasi pendukung dalam penentuan potensi farmakologis senyawa (Keban et al., 2025; Muslikh, 2024).

Teknik Analisis Data

Data hasil *molecular docking* dianalisis secara deskriptif dengan membandingkan nilai *binding affinity*, jenis interaksi molekuler, serta residu asam amino yang berinteraksi pada setiap kompleks protein-ligan. Visualisasi interaksi tiga dimensi dan dua dimensi dilakukan menggunakan *BIOVIA Discovery Studio* untuk menginterpretasikan mekanisme pengikatan senyawa bioaktif daun ketepeng cina (*Cassia alata*) terhadap protein FtsZ (PDB ID: 4DXD). Seluruh hasil analisis digunakan untuk menentukan senyawa yang memiliki potensi terbaik sebagai kandidat antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* (Baroroh et al., 2023).

HASIL PENELITIAN

Data Senyawa Metabolit

Data senyawa metabolit utama daun ketepeng cina (*Cassia alata*) yang digunakan sebagai ligan dalam penelitian ini disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Data Senyawa Metabolit Ketepeng Cina (*Cassia alata*)

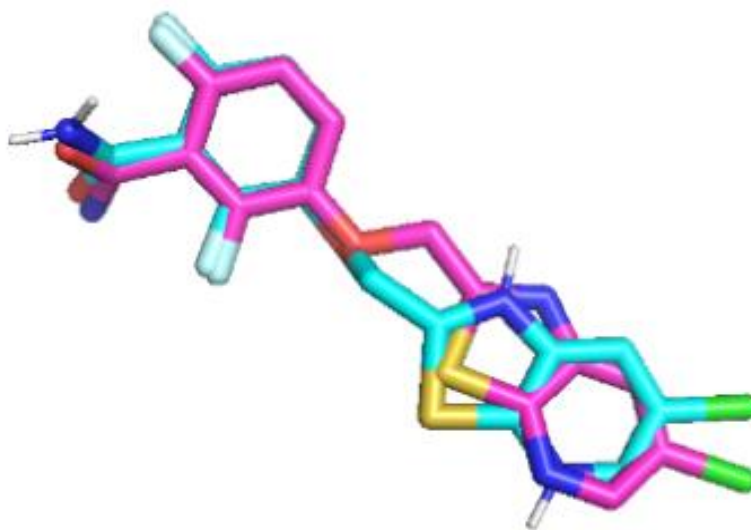
Senyawa metabolit	Rumus Kimia	Molecular Weight (≤ 500 g/mol)
Emodin	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	270.24 g/mol
Chrysophanol	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	254.24 g/mol
Rhein	C ₁₅ H ₈ O ₆	284.22 g/mol
Kaempferol	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	286.24 g/mol
Quercetin	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	302.23 g/mol

Physcion	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	284.26 /mol
----------	--	-------------

Berdasarkan Tabel 1, seluruh senyawa memiliki berat molekul di bawah 500 g/mol sehingga memenuhi salah satu kriteria awal sebagai kandidat senyawa aktif untuk analisis *molecular docking*.

Hasil Validasi Reseptor Ligan

Hasil validasi metode *docking* melalui proses *redocking* ligan asli terhadap reseptor FtsZ ditunjukkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Visualisasi Lapisan Antara Posisi Native Ligan, Warna Merah Muda Menunjukkan Sebelum Proses Redocking Dan Warna Biru Menunjukkan Setelah Proses Redocking

Gambar 1 memperlihatkan bahwa posisi ligan hasil *redocking* memiliki tumpang tindih yang baik dengan ligan asli, menunjukkan metode *docking* yang digunakan telah tervalidasi.

Hasil validasi metode docking dilakukan melalui proses redocking ligan asli terhadap reseptor FtsZ (PDB ID: 4DXD). Parameter yang digunakan untuk mengevaluasi validitas metode adalah nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD).

Tabel 2. Hasil Validasi Reseptor Ligan

Ligand	FtsZ (4DXD)		Average
	Replikasi I	Replikasi II	
RMSD Value (Å)	1, 764	1, 998	1, 881

Berdasarkan Tabel 2, rata-rata nilai RMSD sebesar 1,881 Å (<2 Å), sehingga metode docking dinilai valid dan layak digunakan untuk analisis interaksi ligan dengan reseptor.

Molecular Docking

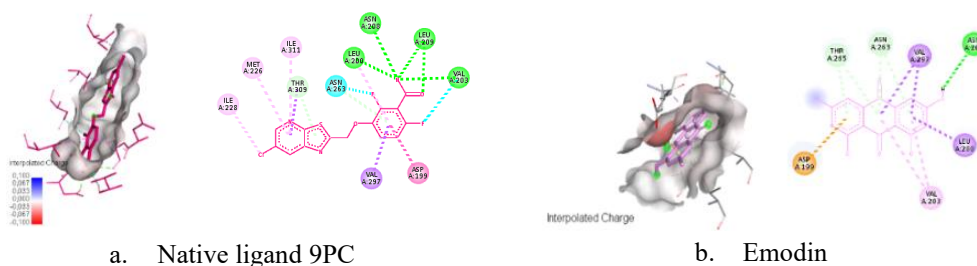
Hasil *molecular docking* berupa nilai binding affinity dan jenis interaksi antara ligan dengan reseptor FtsZ disajikan pada **Tabel 3**.

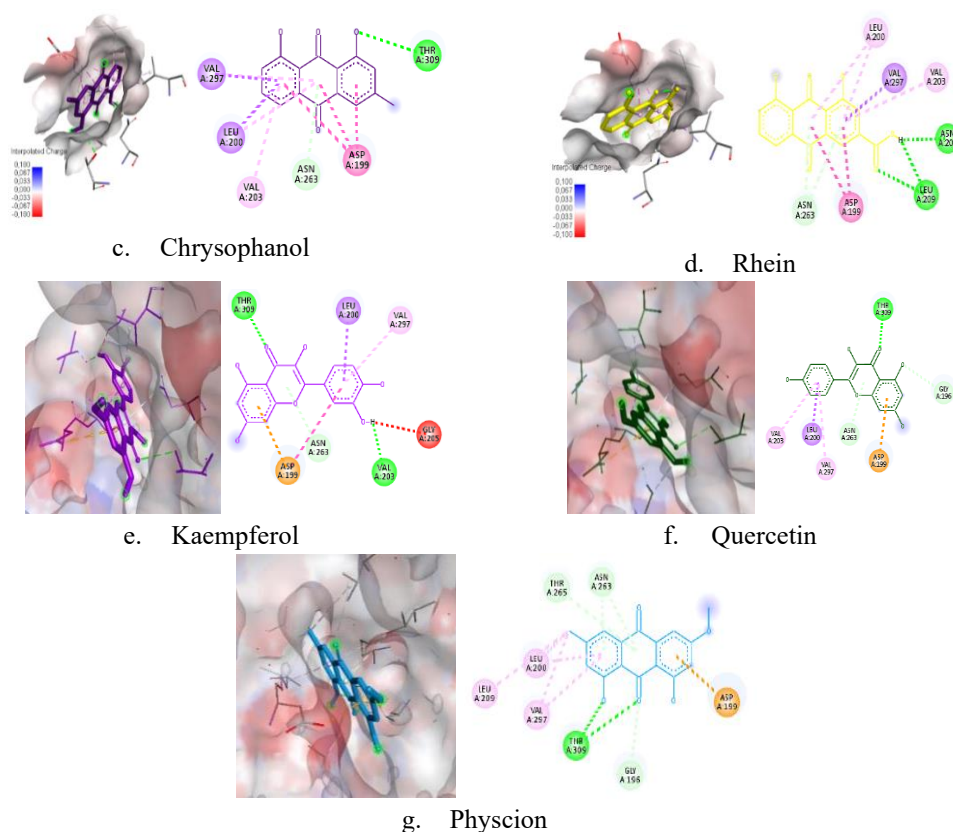
Table 3. Hasil Docking dan Interaksi Kimia antara Senyawa Uji dengan Receptor 4DXD

Ligand	Binding affinity	Hydrogen Bond	Hydrophobic	elecrostatic
Native Ligand 9PC	-10.2	LEU200, VAL203, ASN208, LEU209, ASN263, THR309	VAL297, THR309, ASP199, LEU200, ILE228, MET226, ILE311	-
Emodin	-8.4	LEU209, ASN208, VAL203, LEU200, ASN263, THR309	LEU200, VAL203, VAL297	ASP199
Chrysophanol	-8.5	THR309, ASN263	LEU200, VAL297, ASP199, VAL300	-
Rhein	-9.2	LEU209, ASN208	ASN263, VAL297, ASP199, LEU200, VAL203	-
Kaempferol	-9.6	THR309, GLY196, ASN263	LEU200, VAL203, VAL297	ASP199
Quercetin	-9.2	THR309, VAL203, ASN263	LEU200, ASP199, VAL297	ASP199
Physcion	-8.0	THR309, GLY196, ASN263, THR265	LEU200, LEU209, VAL297	ASP199
Kontrol positif (Levofloxacin)	-8.4	GLY196, ASN263	ASP199, LEU200, VAL297	-

Berdasarkan Tabel 3, kaempferol menunjukkan nilai binding affinity paling rendah (-9,6 kcal/mol) di antara senyawa uji, yang mengindikasikan afinitas pengikatan paling kuat terhadap reseptor FtsZ.

Berdasarkan hasil molecular docking, interaksi antara ligan dan reseptor FtsZ didominasi oleh pembentukan ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik. Residu asam amino yang paling sering terlibat dalam interaksi meliputi LEU200, VAL203, ASN208, ASN263, THR309, dan ASP199. Selain itu, interaksi elektrostatik ditemukan pada beberapa senyawa, yaitu emodin, kaempferol, quercetin, dan physcion, dengan residu ASP199. Visualisasi interaksi masing-masing kompleks ligan–reseptor ditunjukkan pada Gambar 2.





Gambar 2. Visualisasi Hasil Docking dan Interaksi Kimia antara Senyawa Uji dengan Receptor 4DXD

Gambar 2 menunjukkan bahwa seluruh ligan mampu berikatan pada kantong aktif reseptor melalui kombinasi ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan interaksi elektrostatis.

Hasil Uji Fitokimia Senyawa dan Kesamaan Obat

Hasil evaluasi sifat fisikokimia dan kesesuaian senyawa terhadap Hukum Lima Lipinski disajikan pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil Analisis Sifat Fitokimia Senyawa dan Kesamaan Obat

Parameter Hukum 5 Lipinski						
Senyawa	Berat molekul (g/mol) <500	Log P <5	HBA <10	HBD <5	Penerapan hukum 5 Lipinski	Bioavailabilitas
Native Ligand 9PC	355.753	3.33	6	1	Ya, 0 Kesalahan	0,55
Emodin	270.24	1.88	5	3	Ya, 0 kesalahan	0,55
Chrysophanol	254.241	2.18	4	2	Ya, 0 kesalahan	0,55
Rhein	284.223	1.57	6	3	Ya, 0 kesalahan	0,56

Kaempferol	286.239	2.28	6	4	Ya, 0 kesalahan	0,55
Quercetin	302.238	1.98	7	5	Ya, 0 kesalahan	0,55
Physcion	284.267	2.19	5	2	Ya, 0 kesalahan	0,55

Hasil evaluasi sifat fisikokimia berdasarkan parameter Hukum 5 Lipinski menunjukkan bahwa seluruh senyawa uji, yaitu Native ligand 9PC, emodin, chrysophanol, rhein, kaempferol, quercetin, dan physcion, memenuhi kriteria drug-likeness tanpa pelanggaran (0 violation). Nilai berat molekul seluruh senyawa berada dalam rentang 254,241–355,753 g/mol (<500 g/mol), sedangkan nilai Log P berkisar antara 1,57–3,33 (<5). Jumlah hydrogen bond acceptor (HBA) berada pada kisaran 4–7 (<10), dan hydrogen bond donor (HBD) berkisar antara 1–5 (<5). Secara keseluruhan, seluruh senyawa memenuhi kriteria Hukum 5 Lipinski dan berpotensi memiliki bioavailabilitas oral yang baik.

Hasil Uji Sifat Toksisitas Senyawa Ligan

Hasil prediksi sifat toksisitas yang meliputi nilai LD₅₀, hepatotoksitas, karsinogenesis, dan kelas toksisitas untuk masing-masing senyawa uji disajikan pada Tabel 5.

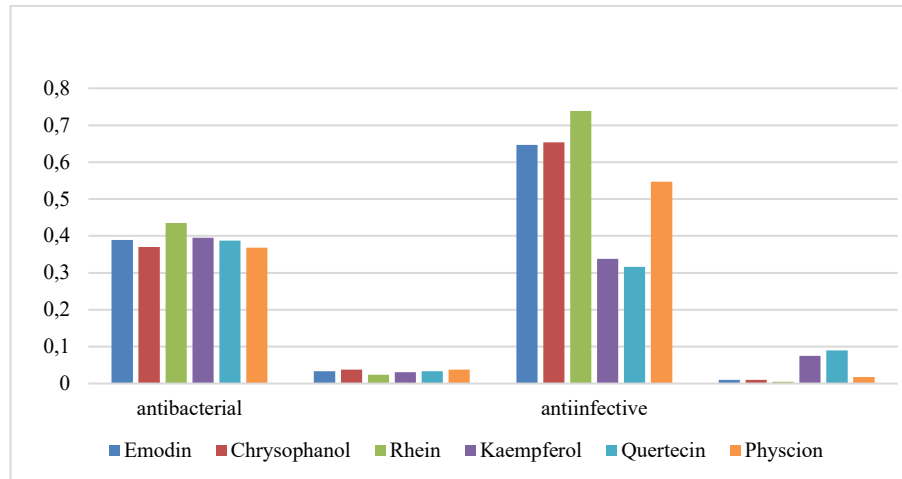
Tabel 5. Hasil Uji Sifat Toksisitas Senyawa Ligan

Nama Majemuk	LD50 (mg/kg)	hepatotoksitas	karsinogenesis	Kelas toksisitas
Native Ligand 9PC	1000mg/kg	Tidak	Tidak	IV
Emodin	5000mg/kg	Tidak	Tidak	V
Chrysophanol	1190mg/kg	Ya	Tidak	IV
Rhein	1190mg/kg	Ya	Tidak	IV
Kaempferol	1190mg/kg	Ya	Tidak	IV
Quercetin	1190mg/kg	Ya	Tidak	IV
Physcion	1190mg/kg	Ya	Tidak	IV

Berdasarkan hasil prediksi, emodin tidak menunjukkan potensi hepatotoksitas maupun karsinogenesis. Senyawa chrysophanol, rhein, kaempferol, quercetin, dan physcion masing-masing memiliki nilai LD₅₀ sebesar 1190 mg/kg dan tergolong dalam kelas toksisitas IV. Seluruh senyawa tersebut diprediksi tidak bersifat karsinogenik, namun menunjukkan adanya potensi hepatotoksitas.

Hasil Uji Bioaktivitas Senyawa

Hasil prediksi bioaktivitas senyawa menggunakan platform Way2Drug ditampilkan pada Gambar 3.



Gambar 3. Aktivitas Senyawa Ketepeng cina (*Cassia alata*) yang Diprediksi Menggunakan Way2drug

Gambar 3 menunjukkan bahwa senyawa metabolit daun ketepeng cina memiliki berbagai aktivitas biologis yang berpotensi mendukung efek antibakteri sebagai kandidat penghambat protein FtsZ.

PEMBAHASAN

Target molekuler yang digunakan dalam penelitian ini adalah protein FtsZ dari *Staphylococcus aureus* dengan kompleks inhibitor 9PC (PDB ID: 4DXD) (Karpov et al., 2024). Protein FtsZ merupakan protein sitoskeletal homolog tubulin yang berperan penting dalam pembentukan cincin Z (*Z-ring*) sebagai tahap awal proses sitokinesis bakteri. Gangguan terhadap dinamika polimerisasi dan depolimerisasi protein ini diperkirakan dapat menghambat pembentukan septum sehingga proses pembelahan sel bakteri tidak berlangsung secara optimal. Pada bakteri Gram-positif seperti *Staphylococcus aureus*, FtsZ menjadi salah satu target molekuler yang potensial karena bersifat esensial dan konservatif, serta tidak memiliki homolog fungsional pada sel manusia. Karakteristik tersebut menjadikan FtsZ sebagai target yang menjanjikan dalam pengembangan kandidat antibakteri dengan risiko toksisitas selektif yang lebih rendah (Melotti et al., 2025).

Validasi metode *molecular docking* melalui proses *redocking* terhadap *native ligand* menghasilkan nilai RMSD sebesar 1,764 Å dan 1,998 Å dengan rata-rata 1,881 Å. Nilai tersebut berada di bawah batas penerimaan 2 Å, yang menunjukkan bahwa protokol *docking* memiliki kemampuan yang baik dalam mereproduksi orientasi ligan pada sisi aktif protein. Hasil ini sejalan dengan Frimayanti et al. (2021), yang menyatakan bahwa nilai RMSD kurang dari 2 Å menunjukkan validitas metode *docking* sehingga prediksi afinitas pengikatan ligan terhadap reseptor dapat digunakan sebagai dasar analisis interaksi molekuler.

Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa seluruh senyawa bioaktif mampu berikatan pada kantong aktif protein FtsZ dengan nilai afinitas pengikatan yang kompetitif. *Native ligand* 9PC memiliki energi pengikatan sebesar -10,2

kcal/mol dan digunakan sebagai standar pembandingan. Di antara seluruh senyawa uji, kaempferol menunjukkan energi pengikatan paling mendekati *native ligand*, yaitu $-9,6$ kcal/mol, diikuti oleh rhein dan quercetin yang masing-masing memiliki nilai $-9,2$ kcal/mol. Perbedaan energi pengikatan yang relatif kecil mengindikasikan bahwa ketiga senyawa tersebut berpotensi memiliki afinitas yang baik terhadap protein FtsZ. Hasil ini sejalan dengan penelitian Alsedfy et al. (2024), yang melaporkan bahwa senyawa golongan flavonoid umumnya memiliki energi pengikatan berkisar antara -9 hingga -10 kcal/mol terhadap protein FtsZ, sehingga berpotensi dikembangkan sebagai kandidat inhibitor.

Analisis interaksi residu menunjukkan keterlibatan residu ASN263, THR309, dan LEU200 secara konsisten pada sebagian besar kompleks ligan-protein. Temuan ini sesuai dengan laporan Lan Du et al. (2022), yang mengidentifikasi residu tersebut sebagai *hotspot* pengikatan inhibitor pada protein FtsZ. Kaempferol membentuk tiga ikatan hidrogen dengan residu THR309, GLY196, dan ASN263 yang diperkirakan berperan dalam mempertahankan orientasi ligan di dalam kantong aktif. Selain itu, interaksi elektrostatis dengan residu ASP199 yang ditemukan pada beberapa senyawa diduga turut meningkatkan stabilitas kompleks. Crampon et al. (2021) menjelaskan bahwa stabilitas kompleks protein-ligan tidak hanya dipengaruhi oleh jumlah interaksi yang terbentuk, tetapi juga oleh distribusi energi dan kesesuaian orientasi konformasi ligan pada *binding site*.

Interaksi ligan dengan residu-residu pada sisi aktif FtsZ diperkirakan berkontribusi terhadap mekanisme aktivitas antibakteri. Residu ASN263 dan THR309 diketahui berada pada *binding pocket* FtsZ yang berperan dalam dinamika konformasi dan proses polimerisasi protofilamen. Oleh karena itu, ikatan ligan pada area tersebut diduga dapat menghambat perubahan konformasi yang diperlukan selama pembentukan protofilamen (Vemula et al., 2023). Hambatan terhadap proses tersebut berpotensi mengganggu pembentukan cincin Z sehingga pembentukan septum sel tidak berlangsung secara optimal. Mekanisme ini diperkirakan berkontribusi terhadap terhambatnya proses sitokinesis dan akhirnya menghambat pertumbuhan bakteri. Temuan ini konsisten dengan Silber et al. (2020), yang melaporkan bahwa penghambatan dinamika protein FtsZ merupakan salah satu mekanisme penting dalam pengembangan antibakteri yang menargetkan pembelahan sel bakteri.

Evaluasi sifat *drug-likeness* berdasarkan Aturan Lima Lipinski (*Lipinski's Rule of Five/Ro5*) menunjukkan bahwa seluruh senyawa memenuhi kriteria berat molekul (<500 g/mol), nilai *logP* ($1,57-3,33$), jumlah akseptor ikatan hidrogen (HBA <10), dan donor ikatan hidrogen (HBD <5). Kepatuhan terhadap parameter tersebut mengindikasikan bahwa seluruh senyawa memiliki karakteristik fisikokimia yang mendukung absorpsi oral serta keseimbangan antara lipofilisitas dan kelarutan (Danladi et al., 2025). Selain itu, prediksi bioavailabilitas sebesar $0,55-0,56$ menunjukkan probabilitas sedang hingga baik bahwa senyawa memiliki

bioavailabilitas oral yang memadai, sebagaimana dijelaskan oleh Karmakar et al. (2022) melalui analisis ADME menggunakan *SwissADME*. Meskipun demikian, Nhlapho et al. (2024) menegaskan bahwa kepatuhan terhadap Ro5 hanya merepresentasikan tahap penyaringan awal (*early screening*) dan belum dapat dijadikan indikator keberhasilan pengembangan obat pada tahap praklinis maupun klinis.

Prediksi toksisitas menunjukkan bahwa beberapa senyawa golongan *anthraquinone*, seperti emodin, chrysophanol, dan rhein, berpotensi mengalami bioaktivasi oleh enzim sitokrom P450 di hati sehingga menghasilkan metabolit reaktif yang dapat berikatan dengan *glutathione* (GSH) maupun protein seluler. Kondisi tersebut diperkirakan dapat memicu stres oksidatif dan apoptosis hepatosit (Liu et al., 2024). Temuan ini sejalan dengan Wang et al. (2021) dan Malik et al. (2021), yang melaporkan bahwa potensi hepatotoksitas senyawa *anthraquinone* sangat dipengaruhi oleh dosis, lama paparan, serta jalur metabolisme yang terlibat. Sebaliknya, flavonoid seperti kaempferol dan quercetin umumnya menunjukkan aktivitas antioksidan dan hepatoprotektif pada dosis fisiologis, meskipun pada kondisi tertentu masih berpotensi menimbulkan gangguan metabolik (Yue et al., 2025). Oleh karena itu, hasil prediksi *in silico* perlu dipandang sebagai indikator awal (*early warning system*) yang masih memerlukan konfirmasi melalui pengujian eksperimental.

Prediksi aktivitas biologis menunjukkan bahwa seluruh senyawa memiliki probabilitas aktivitas antibakteri yang lebih tinggi dibandingkan probabilitas inaktivitasnya. Rhein menunjukkan probabilitas aktivitas antibakteri tertinggi, yang sejalan dengan laporan Qun et al. (2023) bahwa senyawa golongan *anthraquinone* mampu mengganggu integritas membran, menghambat pembentukan *biofilm*, serta menginterferensi sintesis DNA dan protein bakteri. Selain itu, flavonoid seperti quercetin dan kaempferol dilaporkan mampu menghambat sistem *efflux* serta menekan ekspresi gen-gen virulensi bakteri sehingga berkontribusi terhadap peningkatan efektivitas aktivitas antibakteri (Zai et al., 2025).

Secara keseluruhan, kaempferol dan rhein muncul sebagai kandidat yang paling menjanjikan berdasarkan kombinasi nilai afinitas pengikatan, pola interaksi dengan residu-residu kunci pada protein FtsZ, serta profil *drug-likeness*, toksisitas, dan aktivitas biologinya. Kedua senyawa tersebut diperkirakan mampu menghambat dinamika polimerisasi protein FtsZ sehingga berpotensi mengganggu proses pembelahan sel *Staphylococcus aureus*. Meskipun demikian, temuan ini masih didasarkan pada pendekatan *in silico*, sehingga diperlukan validasi lebih lanjut melalui pengujian *in vitro* dan *in vivo* untuk mengonfirmasi efektivitas serta keamanannya. Dengan demikian, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pendekatan *in silico* dapat dimanfaatkan sebagai tahap penyaringan awal dalam mengidentifikasi kandidat antibakteri baru yang menargetkan protein FtsZ pada *Staphylococcus aureus*.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian *in silico*, senyawa fitokimia daun ketepeng cina (*Cassia alata*) menunjukkan prospek sebagai kandidat antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* penyebab impetigo melalui penargetan protein FtsZ (PDB ID: 4DXD). Seluruh senyawa uji mampu berinteraksi dengan sisi aktif protein target, dengan kaempferol memiliki nilai afinitas pengikatan (*binding affinity*) terbaik sebesar $-9,6$ kcal/mol yang paling mendekati *native ligand* 9PC. Interaksi senyawa dengan residu kunci, yaitu ASN263, THR309, LEU200, dan ASP199, mengindikasikan adanya potensi gangguan terhadap dinamika protein FtsZ yang berperan dalam proses pembelahan sel bakteri. Selain itu, hasil analisis *drug-likeness*, prediksi toksisitas, dan bioaktivitas menunjukkan bahwa kaempferol dan rhein merupakan kandidat yang paling menjanjikan untuk dikembangkan sebagai antibakteri berbasis bahan alam. Meskipun demikian, beberapa senyawa masih menunjukkan prediksi hepatotoksitas sehingga efektivitas dan keamanannya perlu dikonfirmasi melalui pengujian *in vitro* dan *in vivo*. Temuan penelitian ini memberikan dasar awal bagi pengembangan senyawa bioaktif *Cassia alata* sebagai kandidat antibakteri yang menargetkan protein FtsZ pada *Staphylococcus aureus*.

DAFTAR PUSTAKA

- Agu, P. C., Afiukwa, C. A., Orji, O. U., Ezech, E. M., Ofoke, I. H., Ogbu, C. O., Ughachukwu, E. I., & Pam, C. L. (2023). Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. *Scientific Reports*, 13(1), 13398. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40160-2>
- Alsedfy, M. Y., Abd El-Rahman, M. K., Ibrahim, A. O., & Ghoneim, M. M. (2024). Investigating the binding affinity, molecular dynamics, and ADMET properties of curcumin-IONPs as a mucoadhesive bioavailable oral treatment for iron deficiency anemia. *Scientific Reports*, 14(1), 21459. <https://www.nature.com/articles/s41598-024-72577-8>
- Amin, S., Harun, N., & Rusli, R. (2024). Potensi senyawa kuersetin sebagai antikanker payudara melalui pendekatan molecular docking. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 4(1), 42. <https://doi.org/10.35912/jimi.v4i1.4565>
- Aprillia, G., & Setya, W. I. (2025). Treatment strategies: A systematic review of the advancements of topical antibiotics for impetigo. *Jurnal Sehat Indonesia*, 7(3), 939. <https://jusindo.publikasiindonesia.id/index.php/jsi/article/view/365>
- Artanugraha, K. A. P., Budiari, N. L. G., & Dewi, N. K. A. S. (2022). Ekstrak kulit buah manggis dalam sediaan salep sebagai pengobatan topikal terhadap bakteri penyebab bisul. *Prosiding Workshop dan Seminar Nasional Farmasi*, 519. <https://ejournal1.unud.ac.id/index.php/wsnf/article/view/60>
- Banerjee, P., Kemmler, E., Dunkel, M., & Preissner, R. (2024). ProTox 3.0: A webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids*

- Research, 52(W1), W513–W516.
<https://academic.oup.com/nar/article/52/W1/W513/7655780>
- Baroroh, U., Azminah, A., & Muchtaridi, M. (2023). Molecular interaction analysis and visualization of protein-ligand docking using BIOVIA Discovery Studio Visualizer. *Indonesian Journal of Computational Biology (IJCB)*, 2(1), 22–28. <https://jurnal.unpad.ac.id/ijcb/article/view/46322>
- Crampon, K., Giorkallos, A., Deldossi, M., Baud, S., & Steffemel, L. A. (2021). Machine-learning methods for ligand-protein molecular docking. *Drug Discovery Today*, 27(1), 8–9. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.09.007>
- Danladi, S., Abubakar, A., Owoade, A. B., Daze, D. M., Fawa, G., Yahaya, M., & Abdulsalam, M. (2025). In-silico identification of phytochemical compounds from various medicinal plants as potent HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors utilizing molecular docking and molecular dynamics simulations. *Biology Methods and Protocols*, 10(1), bpaf019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41250685/>
- Du, R. L., Zhong, J., Li, Y. J., Li, X. L., Liu, J., Cheng, J. F., & Song, B. A. (2022). Discovery of FtsZ inhibitors by virtual screening as antibacterial agents and study of the inhibition mechanism. *RSC Medicinal Chemistry*, 13(1), 79–89. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8792978/> ✍ Nama penulis dilengkapi dan diformat ulang
- Frimayanti, N., Kasim, S., Afifah, N., & Zubir, M. (2021). Studi molecular docking senyawa 1,5-benzothiazepine sebagai inhibitor Dengue DEN-2 NS2B/NS3 serine protease. *Chempublish Journal*, 6(1), 59. <https://online-journal.unja.ac.id/chp/article/view/12980>
- Galli, L., Venturini, E., Bassi, A., Gattinara, G. C., Chiappini, E., Defilippi, C., Gervaso, P., Nicolini, G., Smarrazzo, A., Spaterna, A., & de Martino, M. (2022). Pediatric impetigo: An expert panel opinion about its main controversies. *Journal of Chemotherapy*, 34(5), 279–291. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2021.1961185>
- Gumiwang, W., Prabowo, A., & Hendrayati, L. (2024). Analisis molecular docking senyawa daun sirsak (*Annona muricata* L.) sebagai antidepresan terhadap reseptor monoamine oxidase A. *Biota: Jurnal Ilmiah Ilmu-Ilmu Hayati*, 9(3), 249. <https://ojs.uaaj.ac.id/index.php/biota/article/view/6619>
- Handayani, V., Lestari, S., & Mahmudah, R. (2022). Uji toksisitas ekstrak etanol batang kayu wole woe terhadap larva *Artemia salina* Leach menggunakan metode brine shrimp lethality test (BSLT). *Jurnal Farmasi Desember*, 14(2), 132. <https://doi.org/10.56711/jifa.v14i2.901>
- Hayon, K. E., Turista, D. D. R., & Setiawan, A. (2025). In silico analysis of secang wood compounds (*Caesalpinia sappan* L.) as antibacterial candidates against *Salmonella typhi* causing typhoid fever. *Jurnal Ilmu Kimia dan Terapan*, 9(2), 55. <https://doi.org/10.19109/5yhdeq91>

- Ilmi, T., Kusumawati, I., & Ardiani, A. (2020). Evaluation of antibiotic use on pneumonia patients in Tulungagung Regional Hospital. *Jurnal Inovasi Farmasi Indonesia (JAFI)*, 1(2), 103–104. <https://doi.org/10.30737/jafi.v1i2.903>
- Ischak, N. I., Ahmad, A. R., & Sahidin, S. (2023). Studi molecular docking dan prediksi ADME senyawa metabolit sekunder tumbuhan obat tradisional Gorontalo terhadap reseptor HER-2 sebagai antikanker payudara. *Jamb.J.Chem*, 5(1), 90–103. <https://ejurnal.ung.ac.id/index.php/jjc/article/view/20544>
- Karmakar, S., Manna, S. K., Bhatta, R. S., Mandal, S., & Bhattacharyya, D. (2022). Designing of next-generation dihydropyridine-based calcium channel blockers: An in silico study. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 12(4), 134. <https://japsonline.com/abstract.php?articleid=3628&sts=2>
- Karpov, P. A., Nadezhdina, E. S., Blume, Y. B., & Yemets, A. I. (2024). Identification of FtsZ interdomain cleft effectors based on pharmacophore search and molecular docking. *Cytology and Genetics*, 58(5), 374. <https://doi.org/10.3103/S0095452724050050>
- Keban, F. Y., Widyaningsih, T. D., & Kusnadi, J. (2025). Identifikasi komponen senyawa kimia uji bioaktivitas dan uji aktivitas tabir surya ekstrak etil asetat daun pegagan (*Centella asiatica* L.). *Jurnal Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam*, 25(2), 23. <http://mediasains.id/index.php/jurnal/article/view/56>
- Lathifah, Q. A., Turista, D. D. R., & Puspitasari, E. (2021). Daya antibakteri ketepeng cina (*Cassia alata* L.) terhadap *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Klebsiella pneumoniae*. *Jurnal Analis Kesehatan*, 10(1), 30. <https://ejurnal.poltekkes-tjk.ac.id/index.php/JANALISKES/article/view/2718>
- Liu, Y., Hu, X., Cheng, Y., & Guo, W. (2024). Chemical nature of metabolic activation of natural products in traditional Chinese medicines possibly associated with toxicities. *Acupuncture and Herbal Medicine*, 4(2), 184–196. <https://doi.org/10.1097/HM9.0000000000000118>
- Machado, I. W., Santos, P. R., & Lima, A. B. (2026). Impetigo: A literature review of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, 55(1), 120. <https://revista.acm.org.br/arquivos/article/view/1871> ⚠ Tahun 2026 — perlu konfirmasi
- Malik, M. S., Ahmed, S. A., Althagafi, I. I., Ansari, M. A., & Kamal, A. (2021). Journey of anthraquinones as anticancer agents—a systematic review of recent literature. *RSC Advances*, 11(57), 35820–35821. <https://doi.org/10.1039/d1ra05686g>
- Melotti, E., Uccelletti, D., & Viale, A. C. (2025). Understanding how bacterial cell wall peptidoglycan metabolism can be used to develop antimicrobial

- strategies. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 29(11-12), 793–810. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41481307/>
- Muslikh, F. A., & Permadi, F. (2024). Update aktivitas farmakologi vincristine dari tapak dara (*Catharanthus roseus* L.). *Jurnal Intelek dan Cendekiawan Nusantara*, 1(1), 40. <https://jicnusantara.com/index.php/jicn> ✍️ Nama penulis dilengkapi
- Nabila, A. I., Fathonah, M., & Handayani, S. (2021). Perbandingan penggunaan kloramfenikol dan levofloksasin pada pengobatan konjungtivitis bakterial. *Journal of Medula*, 11(4), 354. <https://www.journalofmedula.com/index.php/medula/article/download/305/287>
- Nguyen, T., Le, V. T., Nguyen, H. T., & Tran, P. T. (2025). *Staphylococcus aureus* pneumonia in neonates: Clinical patterns, laboratory findings and outcomes. *Pediatrics and Neonatology*, 66(4), 390. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2025.01.005>
- Nhlapho, S., Chetty, M., & Govinden, U. (2024). Druggability of pharmaceutical compounds using Lipinski rules with machine learning. *Sciences of Pharmacy*, 3(4), 177–192. <https://doi.org/10.3390/scipharm92040028>
- Nurfadilah. (2025). Penelusuran senyawa inhibitor alpha-glukosidase potensial untuk diabetes melitus tipe 2 melalui pendekatan in silico dengan evaluasi profil ADME via SwissADME. *Jurnal Kesmas Asclepius*, 7(2), 226–234. <https://doi.org/10.31539/jka.v7i2.1234>
- Piewngam, P., & Otto, M. (2024). *Staphylococcus aureus* colonisation and strategies for decolonisation. *The Lancet Microbe*, 5(6), 606–618. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(24\)00040-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(24)00040-5)
- Puspitasari, E., Rosyidah, H., & Turista, D. D. R. (2025). Antibacterial activity of kecombrang (*Etlingera elatior*) leaf ethanol extract against *Klebsiella pneumoniae*. *Edubiotik: Jurnal Pendidikan, Biologi dan Terapan*, 7(1), 37. <https://ejurnal.uibu.ac.id/index.php/edubiotik/article/view/1867>
- Qun, T., Hu, J., Xu, Y., Wang, M., Xu, L., & Jiang, M. (2023). Antibacterial activities of anthraquinones: Structure-activity relationships and action mechanisms. *RSC Medicinal Chemistry*, 14(8), 1447. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10429894/>
- Sifaiya, L., Rahmatika, D., & Susanti, S. (2024). Kajian molecular docking, farmakokinetik dan toksisitas tanaman pegagan (*Centella asiatica* L.) terhadap target terapi antidepresan. *Pharmaceutical Journal of Islamic Pharmacy*, 8(2), 28. <https://ejournal.unida.gontor.ac.id/index.php/pharmasipha/issue/archive>
- Silber, N., de Jong, J. M., Mayer, C., Masi, M., Bagnoli, F., & Donadio, S. (2020). Cell division protein FtsZ: From structure and mechanism to antibiotic target. *Future Microbiology*, 15(9), 807–814. <https://doi.org/10.2217/fmb-2019-0348>

- Soedarsono, S., Mertaniasih, N. M., & Kusmiati, T. (2024). Effect of different levofloxacin doses on QTc interval prolongation in multidrug-resistant tuberculosis patients treated with the 9-month all-oral regimen. *Jurnal Respirasi*, 10(3), 204. <https://doi.org/10.20473/jr.v10i3.56315>
- Syahputra, F. E., Lubis, R. R., & Harahap, U. (2022). Penentuan kadar flavonoid ekstrak etanol fraksi n-heksan, fraksi etil asetat dan fraksi air daun ketepeng cina (*Cassia alata* L.) ditinjau dari lama waktu ekstraksi. *Jurnal FARMASINDO*, 6(1), 2. <https://repository.ubaya.ac.id/38217/>
- Turista, D. D. R., Lathifah, Q. A., & Hayon, K. E. (2023). Antiviral investigation of *Cassia alata* L. bioactive compounds for SARS-CoV-2 Mpro: In silico approach. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 16(12), 5615. <https://doi.org/10.52711/0974-360X.2023.00917>
- Vemula, D., Jayasuriya, R., & Panati, K. (2023). Homology modeling, virtual screening, molecular docking, and dynamics studies for discovering *Staphylococcus epidermidis* FtsZ inhibitors. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 10, 1109506. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1109506>
- Wang, D., Wen, X., & Li, Q. (2021). Pharmacokinetics of anthraquinones from medicinal plants. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 646198. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.646198>
- Wang, H., Li, Z., Chen, Y., Zhang, Y., & Liu, J. (2025). The global, regional, and national patterns of change in the burden of bacterial pyoderma from 1990 to 2019 and the forecast for the next decade. *Scientific Reports*, 15(1), 2534. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-85995-z>
- Wibowo, D. P., Hendra, R., & Iskandar, Y. (2019). Studi perbandingan: Penapisan fitokimia serta aktivitas antioksidan daun dan batang ketepeng cina (*Senna alata* (L.) Roxb). *Jurnal Ners*, 3(1), 1–6. <http://journal.universitaspahlawan.ac.id/index.php/ners>
- Yon, J., Kim, H. J., Lee, J. H., & Park, S. Y. (2023). *Cassia alata* (Linnaeus) Roxburgh for skin: Natural remedies for atopic dermatitis in Asia and their pharmacological activities. *Cosmetics*, 10(1), 5–6. <https://doi.org/10.3390/cosmetics10010005>
- Yue, M., Chen, L., Zhou, Y., & Wang, Q. (2025). *Epimedii folium* flavonoids: A double-edged sword effect on the liver, a dual exploration of efficacy and toxicity. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 15(10), 101082. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2025.101082>
- Yulianto, D., Asdinar, & Ahmad Buku, A. (2023). Uji efektivitas antibakteri ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*) terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* dengan metode sumuran. *Jurnal Farmasi, Kesehatan dan Sains (FASKES)*, 1(3), 90. <https://doi.org/10.55129/jfks.v1i3.2396>
- Zai, M., Jabeen, M., Fatima, H., Aslam, M., & Hussain, S. B. (2025). Flavonoids identified in *Terminalia* spp. inhibit gastrointestinal pathogens and

potentiate conventional antibiotics via efflux pump inhibition. *Molecules*, 30(11), 2300. <https://doi.org/10.3390/molecules30112300>

Zhang, X., Li, L., Butcher, J., Stintzi, A., & Figeys, D. (2022). In silico methods for identification of potential therapeutic targets. *Interdisciplinary Sciences – Computational Life Sciences*, 14(2), 288. <https://doi.org/10.1007/s12539-021-00469-6>