







Open access article



EVALUASI IN SILICO INTERAKSI SENYAWA BIOAKTIF DAUN SERAI *Cymbopogon citratus* TERHADAP PROTEIN Sortase A *Streptococcus mutans* SEBAGAI TARGET POTENSIAL PENCEGAHAN KARIES GIGI


In Silico Evaluation of the Interaction of Bioactive Compounds from Serai Leaves Cymbopogon citratus with Sortase A Protein of Streptococcus mutans as a Potential Target for Dental Caries Prevention


Penulis / Author (s)

Asmawati ¹ 	¹ Poltekkes Kemenkes Makassar, Makassar, Indonesia
Alfrida Monica Salasa ¹ 	² Politeknik Bina Husada, Kendari, Indonesia
St. Ratnah ¹ 	³ Akademi Farmasi Bina Farmasi, Palu, Indonesia
Sesilia Rante Pakadang ¹ 	⁴ Chemical Biology and Medicinal Chemistry Research Group, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

Muhammad Asman Setiawan
Jumain² 

A. Moh. Whisnu Surya Dinata³  *Koresponden* : Asmawati¹ 

Rizky Alfiana⁴  *e-mail korespondensi*: asmaasmawati30@gmail.com

Muh. Arfandy Gunawan⁴ 

Reviewed: 20-01-2026

Accepted: 22-04-2026

DOI: <https://doi.org/10.32382/mf.v22i1.2076>

ARTICLE INFO
ABSTRACT / ABSTRAK
Keywords:

Cymbopogon citratus;
Sortase A;
Streptococcus mutans;
molecular docking;
dental caries;

Kata Kunci

Cymbopogon citratus;
Sortase A;
Streptococcus mutans;
molecular docking;
karies gigi;

Dental caries remains a major oral health problem with high prevalence and is primarily caused by the activity of Streptococcus mutans. One of the key virulence factors of this bacterium is the Sortase A protein, which plays an essential role in bacterial adhesion and biofilm formation. This study aimed to evaluate the potential of bioactive compounds from Cymbopogon citratus as inhibitors of Sortase A from Streptococcus mutans using an in silico approach. The research method involved preparation of the Sortase A protein structure (PDB ID: 4TQX) and bioactive compounds of C. citratus, followed by molecular docking analysis using AutoDock Vina integrated with UCSF Chimera. Ligand-protein interaction analysis was performed to determine binding affinity and identify key amino acid residues involved, and the results were compared with a standard ligand (Chalcone). In addition, ADMET prediction was conducted to evaluate the absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity profiles of the major compounds. The molecular docking results showed that luteolin and rutin exhibited strong binding affinities toward Sortase A, with binding energy values of -7.3 kcal/mol, comparable to the standard ligand (-7.2 kcal/mol). Luteolin demonstrated a similar interaction pattern with the standard ligand through the key residue Phe237, while rutin formed multiple hydrogen bonds around the active site. ADMET prediction indicated that luteolin

possessed better oral absorption and a more favorable safety profile than rutin. In conclusion, luteolin is the most promising bioactive compound from Cymbopogon citratus for dental caries prevention through inhibition of Sortase A of Streptococcus mutans

Karies gigi merupakan masalah kesehatan gigi dan mulut yang masih memiliki prevalensi tinggi dan terutama disebabkan oleh bakteri *Streptococcus mutans*. Salah satu faktor virulensi utama bakteri ini adalah protein Sortase A yang berperan dalam adhesi dan pembentukan biofilm pada permukaan gigi. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi senyawa bioaktif dari *Cymbopogon citratus* sebagai inhibitor protein Sortase A *Streptococcus mutans* menggunakan pendekatan in silico. Metode penelitian meliputi preparasi struktur protein Sortase A (PDB ID: 4TQX) dan senyawa bioaktif *C. citratus*, dilanjutkan dengan *molecular docking* menggunakan AutoDock Vina melalui UCSF Chimera. Analisis interaksi ligan-protein dilakukan untuk menentukan afinitas ikatan dan residu asam amino kunci, serta dibandingkan dengan Chalcone (standar ligan). Selain itu, prediksi ADMET digunakan untuk mengevaluasi profil absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas senyawa utama. Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa luteolin dan rutin memiliki afinitas ikatan yang kuat terhadap Sortase A dengan nilai energi ikatan masing-masing sebesar -7,3 kcal/mol, sebanding dengan ligan standar sebesar -7,2 kcal/mol. Luteolin menunjukkan kesamaan interaksi residu PHE237 dengan ligan standar, sedangkan rutin membentuk beberapa ikatan hidrogen di sekitar sisi aktif protein. Prediksi ADMET menunjukkan bahwa luteolin memiliki absorpsi oral yang lebih baik dan profil keamanan yang lebih menguntungkan dibandingkan rutin. Kesimpulannya, luteolin merupakan kandidat paling potensial dari *Cymbopogon citratus* untuk dikembangkan sebagai agen pencegahan karies gigi melalui penghambatan protein Sortase A *Streptococcus mutans*.

PENDAHULUAN

Kesehatan gigi dan mulut merupakan aspek fundamental dari kesehatan umum dan berperan penting dalam menjaga kualitas hidup individu. Rongga mulut yang sehat memungkinkan seseorang untuk berbicara, makan, dan bersosialisasi tanpa rasa nyeri maupun ketidaknyamanan (1,2). Salah satu permasalahan utama dalam kesehatan gigi dan mulut adalah karies gigi, yang hingga saat ini masih menjadi penyakit kronis dengan prevalensi tinggi di berbagai kelompok usia. Di Indonesia, karies gigi dan penyakit periodontal masih dilaporkan sebagai masalah kesehatan masyarakat yang dominan (3). Secara global, World Health Organization (WHO) melaporkan bahwa sekitar 60–90% anak-anak di dunia mengalami karies gigi, dan Global Burden of Disease Study (2020) menyatakan bahwa lebih dari 530 juta anak terdampak penyakit ini, menegaskan urgensi penanganan karies gigi sebagai isu kesehatan global (4).

Karies gigi merupakan penyakit multifaktorial yang melibatkan interaksi kompleks antara mikroorganisme, substrat

makanan, waktu, serta faktor host (5). *Streptococcus mutans* dikenal sebagai bakteri utama yang berperan dalam inisiasi dan perkembangan karies gigi melalui kemampuannya membentuk biofilm, memetabolisme karbohidrat menjadi asam, serta bertahan pada lingkungan asam di permukaan gigi (6). Virulensi *S. mutans* sangat dipengaruhi oleh protein-protein adhesi permukaan yang berperan dalam kolonisasi dan pembentukan plak gigi (7–9).

Salah satu protein kunci yang berperan dalam virulensi *S. mutans* adalah Sortase A (SrtA), suatu enzim transpeptidase yang berfungsi menambatkan protein permukaan bermotif LPXTG ke dinding sel bakteri (10). Protein-protein permukaan yang diproses oleh Sortase A berperan penting dalam adhesi bakteri, pembentukan biofilm, serta interaksi bakteri dengan jaringan host (11). Oleh karena itu, Sortase A menjadi target molekuler yang menjanjikan dalam pengembangan agen antibakteri atau antivirulensi yang bertujuan untuk menghambat kolonisasi dan patogenitas *S. mutans* tanpa harus membunuh bakteri secara

langsung, sehingga berpotensi mengurangi risiko resistensi antibiotik (12,13).

Pemanfaatan bahan alam sebagai sumber senyawa bioaktif untuk pencegahan dan pengendalian karies gigi semakin mendapat perhatian. *Cymbopogon citratus* (serai) merupakan tanaman herbal yang telah dilaporkan memiliki berbagai aktivitas biologis, termasuk aktivitas antibakteri, antiinflamasi, dan antioksidan (14). Kandungan senyawa aktif seperti citral, geraniol, dan limonene diduga berkontribusi terhadap aktivitas antimikroba tanaman ini (15,16). Namun demikian, mekanisme molekuler interaksi senyawa-senyawa aktif *C. citratus* terhadap target protein spesifik pada *S. mutans*, khususnya Sortase A, masih belum banyak dikaji.

Pendekatan *in silico* melalui metode *molecular docking* merupakan strategi yang efektif dan efisien untuk memprediksi interaksi antara senyawa bioaktif dengan target protein pada tingkat molekuler. Metode ini memungkinkan identifikasi afinitas ikatan, residu asam amino kunci, serta stabilitas kompleks ligan-protein, sehingga dapat memberikan gambaran awal mengenai potensi aktivitas biologis suatu senyawa. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi senyawa bioaktif dari *Cymbopogon citratus* sebagai inhibitor Sortase A pada *Streptococcus mutans* melalui pendekatan *molecular docking* dan prediksi ADMET, sebagai dasar ilmiah pengembangan agen pencegahan karies gigi berbasis bahan alam.

METODE

Preparasi Protein dan Ligan

Struktur kristal protein target Sortase A *Streptococcus mutans* (PDB ID: 4TQX) diperoleh dari Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank (RCSB-PDB) (<https://www.rcsb.org/>). Preparasi protein dilakukan menggunakan fitur *Dock Prep* pada perangkat lunak UCSF Chimera versi 1.17.3, yang meliputi penambahan atom hidrogen, perbaikan rantai samping yang tidak lengkap, penetapan muatan, serta penghilangan molekul pelarut. Struktur protein yang telah diproses selanjutnya disimpan dalam format Protein Data Bank (PDB) untuk memastikan kompatibilitas dengan perangkat lunak *molecular docking*. Proses *molecular docking* dan visualisasi hasil interaksi dilakukan menggunakan UCSF Chimera 1.17.3 yang terintegrasi dengan AutoDock Vina serta perangkat lunak visualisasi Biovia Discovery Studio 2019 (Waltham, Massachusetts, USA) (17).

Struktur senyawa bioaktif dari daun serai (*Cymbopogon citratus*) diperoleh dari basis data Knapsack (www.knapsackfamily.com), sedangkan struktur molekul senyawa bioaktif daun serai diunduh dari basis data PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) (18). Notasi canonical SMILES dari masing-masing senyawa kemudian dikonversi ke dalam format Protein Data Bank (PDB) menggunakan UCSF Chimera versi 1.17.3 (University of California, San Francisco, USA). Preparasi ligan untuk *molecular docking* meliputi penambahan atom hidrogen polar dan penetapan muatan parsial *Gasteiger* menggunakan fitur *Minimize* pada UCSF Chimera. Tahapan ini dilakukan untuk menurunkan energi potensial dan mengoptimalkan geometri ligan, sehingga memastikan stabilitas struktur dan kesesuaiannya untuk digunakan pada tahap *docking* selanjutnya (17,19).

Validasi Metode Docking

Validasi *molecular docking* dilakukan menggunakan metode overlay dengan bantuan perangkat lunak PyMOL. Tujuan validasi ini adalah untuk mengevaluasi kinerja metode *docking* dalam memprediksi pose pengikatan ligan secara akurat serta meminimalkan kemungkinan kesalahan atau deviasi. Parameter yang digunakan untuk menilai akurasi metode *docking* adalah nilai Root Mean Square Deviation (RMSD), yang menghitung rata-rata deviasi posisi atom antara ligan hasil redocking dan ligan kristalografi. Secara umum, metode *docking* dianggap valid apabila nilai RMSD yang diperoleh kurang dari 2 Å. Nilai RMSD yang semakin kecil (mendekati nol) menunjukkan tingkat kesesuaian yang lebih tinggi antara ligan hasil redocking dengan ligan asli (20).

Molecular Docking

Kompleks protein dan ligan yang telah dipreparasi kemudian diimpor ke dalam perangkat lunak UCSF Chimera yang terintegrasi dengan AutoDock Vina untuk dilakukan analisis *molecular docking* (21,22). *Grid box* dibangun di sekitar sisi aktif protein untuk mendefinisikan ruang pencarian *docking*, termasuk koordinat spasial dan dimensinya dengan ukuran *grid box* 21.30 x 11.18 x 14.35 Å dan *grid center* -57.43 x -3.34 x -18.67 (koordinat xyz), sehingga simulasi *docking* difokuskan pada wilayah pengikatan yang relevan. Perhitungan *docking* dilakukan untuk memprediksi orientasi pengikatan dan afinitas ikatan optimal dari senyawa aktif serai (*Cymbopogon citratus*) terhadap protein target (23). Setelah proses *docking* selesai, analisis interaksi dilakukan

untuk mengevaluasi gaya pengikatan utama, seperti ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, serta nilai energi ikatan secara keseluruhan. Hasil *docking* selanjutnya divisualisasikan menggunakan perangkat lunak BIOVIA Discovery Studio (Dassault Systèmes, Waltham, MA, USA) untuk memastikan keakuratan hasil *docking* dan mengidentifikasi residu asam amino kunci yang berperan dalam interaksi ligan-protein (17,24).

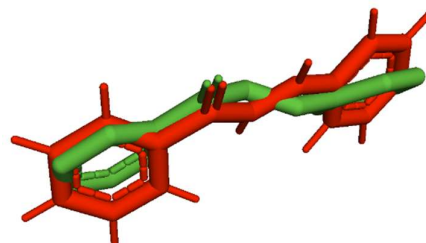
Prediksi ADMET

Prediksi Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas (ADMET) dari senyawa bioaktif daun *Cymbopogon citratus* dilakukan menggunakan web server pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/prediction>). Struktur senyawa dalam format SMILES diinput ke dalam sistem untuk memperoleh parameter farmakokinetik, meliputi absorpsi usus (intestinal absorption), permeabilitas Caco-2, distribusi (volume distribusi dan permeabilitas blood-brain barrier), metabolisme oleh enzim sitokrom P450, ekskresi (total clearance), serta toksisitas seperti uji AMES dan hepatotoksitas. Metode ini digunakan untuk mengevaluasi potensi farmakokinetik dan keamanan senyawa secara *in silico* (25,26)

HASIL

Analisis molecular docking memberikan informasi mengenai energi ikatan serta interaksi antara ligan dan enzim. Untuk memvalidasi metode docking, ligan standar dilakukan proses redocking ke dalam situs pengikatan protein untuk memastikan keandalan metode yang

digunakan. Gambar 1 menunjukkan hasil overlay antara posisi ligan kristalografi dan ligan hasil redocking, dengan nilai Root Mean Square Deviation (RMSD) sebesar 0.298 Å (< 2 Å), yang menunjukkan bahwa metode docking yang digunakan memiliki tingkat akurasi yang baik (20).



Gambar 1. Protein target dipreparasi dengan penentuan grid box yang mencakup kantong pengikatan (binding pocket). Chalcone (standar ligan) (merah) dan ligan hasil redocking (hijau) ditampilkan untuk menunjukkan kesesuaian posisi pengikatan.

Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa beberapa senyawa bioaktif dari *Cymbopogon citratus* memiliki afinitas ikatan yang baik terhadap protein Sortase A *Streptococcus mutans*. Nilai energi ikatan (ΔG) berkisar antara -3,4 hingga -7,3 kcal/mol. Senyawa luteolin dan rutin menunjukkan afinitas ikatan tertinggi dengan nilai ΔG masing-masing sebesar -7,3 kcal/mol, yang sedikit lebih baik dibandingkan dengan Chalcone (standar ligan) (-6.4 kcal/mol).

Tabel 1. Energi Bebas Ikatan dan interaksi hidrogen

Senyawa	Afinitas Ikatan (kcal/mol)	H-Bond	Hidrofobik	Interaksi π
Rutin	-7.3	Arg213, Val203, Ser138, Pro185, His140, Ala208	Met123, Ala208	-
Luteolin	-7.3	Phe237	Lys169	Phe237, Phe226
(+)-Cymbodiacetal	-7.1	-	Lys169, Val92, Phe226, Phe237	-
Beta-Caryophyllene	-7.0	-	Phe237, Lys169	Phe226
Quercetin	-6.9	Lys124	-	Lys124, Asn193, Gln127
Chalcone (standar ligan)	-6.4	Phe237	-	Phe226, Phe237
Proximadiol	-6.3	-	Phe226, Phe237	Lys169
Alpha-Camphorene	-5.9	-	Phe237, Lys169, Tyr241	Phe226

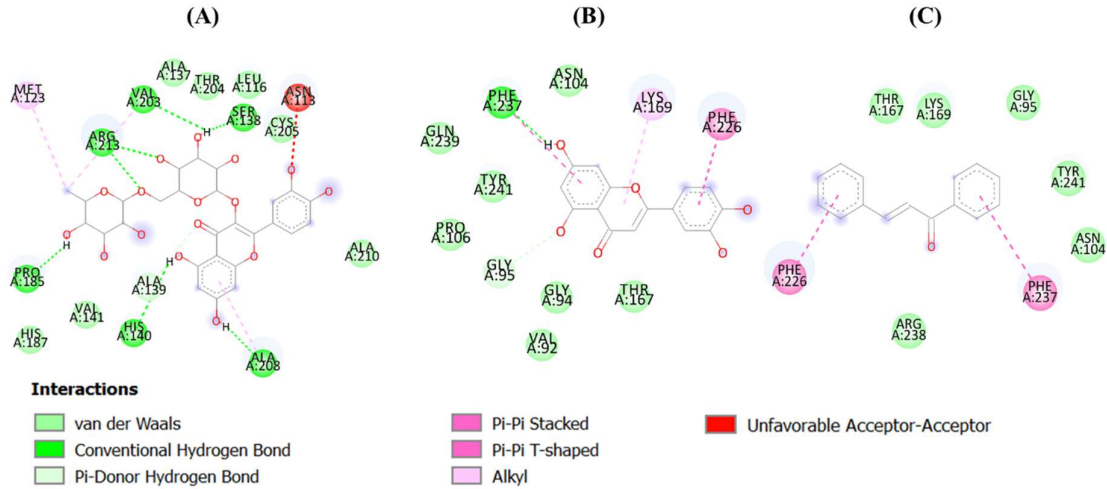
Farnesal	-5.7	-	Lys169, Tyr241	Phe226, Lys169
(+)-2-Carene	-5.7	-	Phe237, Lys169, Tyr241, Phe226	
Alpha-terpineol	-5.6	-	Phe237, Lys169	Phe226
Geranylacetone	-5.5	Tyr241	Phe237, Phe226	
(+)-Alpha-Terpineol	-5.5	-	Phe237, Lys169,	Phe226
Linalyl acetate	-5.4	Tyr241	Phe237, Phe226	-
Limonene	-5.3	-	Phe237, Lys169, Tyr241	Phe226
Geranic acid	-5.3	Tyr241, Asn104	-	Phe226
Eucalyptol	-5.2	-	Met123, Val188, Val190, Pro185, Ile191, Val203, Arg213	-
Borneol	-5.2	-	Met123, Pro185, Val190, Val203, Arg213	-
Alpha-pinene	-5.2	-	Met123, Val183, Pro185, Val188, Val190, Val203, Arg213	-
Methyl Eugenol	-5.2	-	Phe226, Lys169	-
Nerol	-5.1	Asn104	Lys169, Phe226	-
Farsenol	-5.0	-	Tyr241, Phe237	Phe226
Isopulegol	-5.0	-	Phe237, Tyr241, Lys169	Phe226
(-)-Pinene	-5.0	-	Ala86, Leu90, Phe108	Tyr118
Citronellol	-5.0	-	Phe237, Lys169, Tyr241,	Phe226
Neral	-5.0	-	Lys169, Phe226	Phe226
Citronellic Acid	-5.0	Tyr241, Asn104		Phe226
Piperitone	-4.9	-	Phe226, Phe237, Tyr241	
Geranyl acetate	-4.9	Tyr241	Phe226, Phe237	
Citronellal	-4.9	Tyr241	Lys169, Phe226, Tyr241	Phe226
Geraniol	-4.9	Asn104	Lys169, Phe226	Phe226
Citral	-4.9	Tyr241	Lys169, Phe237, Tyr241	Phe226
Estragole	-4.9	-	Phe226, Lys169	-
Hexacosanol	-4.8	-	Lys169	-
Citronellyl Acetate	-4.7	Tyr241	Lys169, Phe226	-
Linalool	-4.7	Phe237	Lys169	Phe226
Myrcene	-4.7	-	Val183, Val188, Val190, Arg213, Val203	
Caprylic acid	-4.7	Tyr241	Lys169	Phe226
Methyl-heptenol	-4.6	Asn104	Lys169	Phe226
(-)-Linalool	-4.6	Phe237	Lys169;	Phe226
Triacontanol	-4.6	Asn170	-	
Methyl-heptenone 10-	-4.2	-	-	Phe226
(Ethylaminocarbon yl)capric acid	-4.1	-	Phe237, Phe226, Lys169, Tyr241	Phe226
Isovaleric acid	-4.0	Pro185	Met123, Val190, Ile191, Val203	
Furfural	-3.5	Asn132, Asn193	-	Glu131, Gln127, Asn132
Isovaleraldehyde	-3.4	Arg213	Val183, Val190, Ile215, Arg213	-

Analisis interaksi menunjukkan bahwa rutin membentuk beberapa ikatan hidrogen dengan residu Arg213, Val203, Ser138, Pro185,

His140, dan Ala208. Selain itu, rutin juga menunjukkan interaksi hidrofobik berupa alkyl dan pi-alkyl dengan residu Met123 dan Ala208.

Luteolin berinteraksi dengan residu Phe237 melalui interaksi π - π , yang meliputi pi-pi stacked dan pi-pi T-shaped, serta membentuk interaksi hidrofobik tambahan dengan residu Lys169 dan ikatan hidrogen dengan residu

Gly95. Ligan standar, yaitu trans-chalcone, menunjukkan afinitas ikatan sebesar -6,4 kcal/mol dengan interaksi utama berupa π - π stacked dengan residu Phe226 dan π - π T-shaped dengan residu Phe237 pada sisi aktif protein.



Gambar 2. Visualisasi 2D interaksi senyawa Rutin (A), Luteolin (B), dan Chalcone (standar ligan) (C)

Hasil prediksi ADMET menunjukkan bahwa luteolin memiliki profil farmakokinetik yang lebih baik dibandingkan rutin, dengan nilai absorpsi intestinal sebesar 81,13%, sedangkan rutin hanya menunjukkan absorpsi sebesar 23,45%. Luteolin juga menunjukkan permeabilitas Caco-2 yang lebih baik dan tidak

bersifat inhibitor kanal hERG, menunjukkan potensi keamanan kardi toksik yang lebih rendah. Kedua senyawa tidak menunjukkan potensi toksisitas Ames maupun hepatotoksitas, dengan nilai LD50 yang relatif aman.

Tabel 2. Prediksi profil ADMET senyawa luteolin dan rutin menggunakan pkCSM

Properties		Rutin	Luteolin	Unit
Absorpsi	Caco2 permeability	-0.949	0.096	log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s
	Intestinal absorption	23.446	81.13	% Absorbed
Distribusi	VDss	1.663	1.153	log L/kg
	BBB permeability	-1.899	-0.907	log BB
	CNS permeability	-5.178	-2.251	log PS
Metabolisme	Substrate			Yes/No
	CYP2D6	No	No	Yes/No
	CYP3A4	No	No	Yes/No
	CYP1A2	No	Yes	Yes/No
Metabolisme	Inhibitor			Yes/No
	CYP2C19	No	No	Yes/No
	CYP2C9	No	Yes	Yes/No
	CYP2D6	No	No	Yes/No
Ekskresi	CYP3A4	Yes	No	Yes/No
	Total Clearance	-0.369	0.495	log ml/min/kg
	AMES Toxicity	No	No	Yes/No
	Max tolerated dose	0.452	0.499	
Toksitas	hERG I Inhibitor	No	No	Yes/No
	hERG2 Inhibitor	Yes	No	
	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.491	2.455	mol/kg
	Hepatotoxicity	No	No	Yes/No

T. Pyriformis toxicity	0.285	0.326	log ug/L
Minnow toxicity	7.7677	3.169	log mM

PEMBAHASAN

Hasil molecular docking menunjukkan bahwa luteolin dan rutin memiliki afinitas ikatan yang sangat baik terhadap protein Sortase A *Streptococcus mutans* (Tabel 1), dengan nilai energi ikatan (ΔG) masing-masing sebesar -7,3 kcal/mol. Nilai ini sebanding dengan ligan standar, yaitu trans-chalcone, yang menunjukkan nilai ΔG sebesar -6,4 kcal/mol. Secara termodinamik, nilai energi ikatan yang lebih negatif mengindikasikan kestabilan kompleks ligan-protein yang lebih tinggi. Namun, perbedaan nilai ΔG yang relatif kecil (<1 kcal/mol) menunjukkan bahwa kekuatan ikatan antar ligan berada dalam kisaran yang serupa. Oleh karena itu, evaluasi tidak hanya didasarkan pada energi ikatan, tetapi juga pada pola interaksi residu dan relevansinya terhadap mekanisme biologis protein target.

Berdasarkan nilai binding affinity, senyawa bioaktif *Cymbopogon citratus* dapat dikelompokkan menjadi tiga kategori, yaitu: (1) afinitas tinggi ($\Delta G \leq -7,0$ kcal/mol), meliputi luteolin, rutin, (+)-cymbodiacetal, dan beta-caryophyllene; (2) afinitas sedang ($-7,0 < \Delta G \leq -5,5$ kcal/mol), seperti quercetin, proximadiol, alpha-camphorene, dan senyawa lain dengan karakteristik serupa; serta (3) afinitas rendah ($\Delta G > -5,5$ kcal/mol), yang umumnya didominasi oleh senyawa terpenoid rantai pendek seperti citral, geraniol, dan linalool. Klasifikasi ini menunjukkan bahwa senyawa dengan struktur aromatik dan gugus fenolik cenderung memiliki afinitas ikatan yang lebih tinggi dibandingkan senyawa terpenoid sederhana, yang umumnya hanya berkontribusi melalui interaksi hidrofobik non-spesifik.

Analisis kesamaan residu asam amino menunjukkan bahwa trans-chalcone (Gambar 1C) berinteraksi dengan residu Phe237 pada sisi aktif protein, yang diketahui berperan penting dalam proses pengikatan substrat dan aktivitas katalitik Sortase A. Temuan ini sejalan dengan penelitian oleh Wallock-Richards et al. (2015), yang melaporkan bahwa senyawa flavonoid seperti chalcone mampu menghambat aktivitas Sortase A melalui interaksi dengan residu aromatik pada kantong aktif enzim, khususnya pada daerah substrate-binding loop (27). Dalam penelitian ini, luteolin (Gambar 1B) juga menunjukkan interaksi langsung dengan residu Phe237 serta interaksi tambahan dengan residu aromatik Phe226 melalui mekanisme $\pi-\pi$. Kesamaan pola interaksi ini menunjukkan bahwa luteolin memiliki binding mode yang

menyerupai ligan standar, sehingga berpotensi menghambat enzim melalui mekanisme kompetitif pada sisi aktif.

Berbeda dengan luteolin, rutin (Gambar 1A) menunjukkan pola interaksi yang lebih kompleks dengan membentuk beberapa ikatan hidrogen serta interaksi hidrofobik pada beberapa residu di sekitar sisi aktif protein. Meskipun interaksi tersebut berkontribusi terhadap stabilitas kompleks ligan-protein, tidak semua residu yang terlibat merupakan residu kunci katalitik. Selain itu, keberadaan interaksi yang tidak menguntungkan (unfavorable acceptor-acceptor) dengan residu Asn133 berpotensi memengaruhi stabilitas konformasi kompleks secara keseluruhan. Hal ini menunjukkan bahwa jumlah interaksi tidak selalu berkorelasi langsung dengan efektivitas inhibisi, tetapi lebih ditentukan oleh keterlibatan residu penting pada sisi aktif enzim.

Temuan ini juga didukung oleh penelitian Cho et al. (2022), yang melaporkan bahwa senyawa flavonoid dari *Juniperus chinensis* menunjukkan aktivitas inhibisi terhadap Sortase A dengan nilai IC_{50} dalam rentang micromolar (Cho et al., 2022). Selain itu, studi oleh Sangavi et al. (2025) menunjukkan bahwa senyawa asam lemak memiliki nilai binding affinity yang lebih rendah dibandingkan flavonoid dalam penelitian ini (28). Hal ini mengindikasikan bahwa senyawa polifenol seperti luteolin memiliki keunggulan komparatif dalam berinteraksi dengan protein target, kemungkinan karena keberadaan cincin aromatik planar dan gugus hidroksil yang mendukung pembentukan interaksi spesifik.

Dengan demikian, meskipun luteolin dan rutin menunjukkan nilai afinitas ikatan yang serupa, pola interaksi residu dan kesesuaian dengan mekanisme inhibisi yang dilaporkan sebelumnya menunjukkan bahwa luteolin memiliki potensi yang lebih relevan secara mekanistik sebagai inhibitor Sortase A. Namun demikian, perlu ditekankan bahwa pendekatan molecular docking bersifat prediktif dan statis, sehingga hasil ini masih memerlukan validasi lebih lanjut melalui studi eksperimental.

Absorpsi merupakan proses perpindahan obat dari lokasi pemberian di luar sistem vaskular menuju sirkulasi sistemik (Iturbide et al., 2020). Evaluasi terhadap kemampuan absorpsi dapat dilakukan melalui parameter permeabilitas Caco-2 dan human intestinal absorption (HIA). Dalam model pkCSM, senyawa dengan nilai permeabilitas

Caco-2 lebih dari 0,90 dikategorikan memiliki permeabilitas usus yang baik, sedangkan nilai HIA lebih dari 80% menunjukkan absorpsi yang baik dan nilai kurang dari 30% mengindikasikan absorpsi yang buruk (30). Hasil prediksi absorpsi menunjukkan pada Tabel 2 perbedaan yang signifikan antara luteolin dan rutin. Luteolin memiliki nilai absorpsi intestinal yang tinggi (81,13%) serta permeabilitas Caco2 yang lebih baik, menunjukkan potensi absorpsi oral yang baik. Sebaliknya, rutin menunjukkan absorpsi intestinal yang rendah (23,45%) dan permeabilitas Caco2 yang buruk, yang kemungkinan disebabkan oleh ukuran molekul yang besar dan banyaknya gugus hidroksil yang meningkatkan polaritas. Perbedaan ini mengindikasikan bahwa meskipun rutin memiliki afinitas ikatan yang sangat baik, bioavailabilitas oralnya berpotensi terbatas.

Distribusi obat dalam tubuh dapat dievaluasi menggunakan beberapa parameter, salah satunya adalah VDss. Volume distribusi merupakan parameter penting untuk memperkirakan perbandingan antara jumlah total obat di dalam tubuh dan konsentrasinya dalam plasma pada waktu tertentu. Nilai log VDss kurang dari -0,15 menunjukkan volume distribusi yang rendah, sedangkan nilai log VDss lebih dari 0,45 menunjukkan volume distribusi yang tinggi (31). Pada aspek distribusi, kedua senyawa menunjukkan VDss yang relatif moderat pada Tabel 2. Luteolin memiliki nilai log VDss sebesar 1,153, sedangkan rutin menunjukkan nilai yang sedikit lebih tinggi yaitu 1,663. Hasil ini mengindikasikan bahwa kedua senyawa memiliki kemampuan distribusi ke jaringan yang cukup baik. Namun, luteolin dan rutin menunjukkan permeabilitas blood-brain barrier (BBB) serta central nervous system (CNS) yang rendah. Hal ini ditunjukkan oleh nilai log BB masing-masing sebesar -1,899 untuk rutin dan -0,907 untuk luteolin, yang berada di bawah nilai standar log BB >0,3. Selain itu, nilai log PS rutin sebesar -5,178 dan luteolin sebesar -2,251 juga berada di bawah nilai acuan log PS >-2. Dengan demikian, kedua senyawa tersebut kecil kemungkinannya menembus sistem saraf pusat, sehingga dapat dipandang lebih aman untuk aplikasi oral (32,33).

Metabolisme bertujuan mengubah obat menjadi bentuk yang lebih polar sehingga lebih mudah diekskresikan dari tubuh melalui berbagai reaksi biotransformasi, seperti oksidasi, reduksi, dan hidrolisis. Salah satu parameter yang digunakan untuk menilai metabolisme senyawa adalah aktivitasnya terhadap enzim sitokrom P450 (CYP) (34). Pada parameter metabolisme, luteolin diprediksi sebagai substrat enzim

CYP3A4 dan berpotensi berinteraksi dengan enzim metabolisme fase I, yang menunjukkan pada Tabel 2 kemungkinan metabolisme hepatic yang aktif. Rutin tidak diprediksi sebagai substrat maupun inhibitor utama enzim CYP, sehingga metabolisme rutin cenderung lebih lambat. Namun, rendahnya metabolisme ini juga dapat berkontribusi terhadap rendahnya bioavailabilitas rutin akibat keterbatasan absorpsi awal.

Klirens total merupakan gabungan dari klirens ginjal (ekskresi melalui ginjal) dan klirens hati (metabolisme di hati dan empedu). Parameter ini berperan penting dalam penentuan dosis yang tepat untuk mencapai konsentrasi keadaan tunak (steady-state) dan memiliki keterkaitan dengan bioavailabilitas obat (34). Prediksi ekskresi menunjukkan bahwa luteolin memiliki nilai klirens total yang lebih tinggi dibandingkan rutin, yang mengindikasikan bahwa luteolin dapat dieliminasi lebih cepat dari tubuh. Hal ini sejalan dengan profil farmakokinetik yang lebih seimbang antara absorpsi dan eliminasi. Rutin menunjukkan klirens yang lebih rendah, yang berpotensi menyebabkan akumulasi senyawa dalam tubuh apabila diberikan dalam jangka panjang, meskipun hal ini masih memerlukan konfirmasi eksperimental.

Hasil prediksi toksisitas menunjukkan bahwa baik luteolin maupun rutin tidak bersifat mutagenik berdasarkan uji Ames dan tidak menunjukkan potensi hepatotoksitas. Namun, rutin diprediksi sebagai inhibitor kanal hERG II, yang mengindikasikan potensi risiko kardiotoxikitas pada dosis tertentu. Sebaliknya, luteolin tidak menunjukkan potensi inhibisi kanal hERG, sehingga memiliki profil keamanan yang lebih baik. Nilai LD50 kedua senyawa berada pada rentang yang relatif aman, menunjukkan tingkat toksisitas akut yang rendah.

Secara keseluruhan, hasil molecular docking dan prediksi ADMET menunjukkan bahwa luteolin merupakan kandidat yang lebih menjanjikan dibandingkan rutin, karena memiliki afinitas ikatan yang kuat, kesamaan interaksi residu asam amino dengan ligan standar, serta profil farmakokinetik dan toksisitas yang lebih seimbang. Temuan ini menunjukkan bahwa *Cymbopogon citratus* berpotensi sebagai sumber senyawa bioaktif untuk pengembangan kandidat inhibitor Sortase A *Streptococcus mutans*. Namun demikian, hasil ini masih bersifat prediktif dan memerlukan validasi lebih lanjut melalui studi eksperimental, baik secara in vitro maupun in vivo, untuk mengonfirmasi aktivitas biologisnya.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis *in silico* yang dilakukan, beberapa senyawa bioaktif dari *Cymbopogon citratus* menunjukkan potensi sebagai inhibitor protein Sortase A *Streptococcus mutans*, yang berperan penting dalam proses adhesi dan pembentukan biofilm penyebab karies gigi. Hasil molecular docking menunjukkan bahwa luteolin dan rutin memiliki afinitas ikatan yang kuat terhadap Sortase A, dengan nilai energi ikatan yang sebanding dengan ligan standar, yaitu chalcone. Luteolin menunjukkan kesamaan pola interaksi residu asam amino dengan ligan standar, khususnya pada residu kunci Phe237, yang mengindikasikan kemungkinan mekanisme inhibisi yang serupa. Sementara itu, rutin membentuk beberapa ikatan hidrogen dengan residu di sekitar sisi aktif protein yang berkontribusi terhadap stabilitas kompleks ligan-protein. Hasil prediksi ADMET menunjukkan bahwa luteolin memiliki profil farmakokinetik dan keamanan yang lebih baik dibandingkan rutin, terutama pada aspek absorpsi oral dan potensi toksisitas. Secara keseluruhan, luteolin dapat dipertimbangkan sebagai kandidat awal (preliminary candidate) yang menjanjikan untuk pengembangan inhibitor Sortase A. Namun demikian, temuan ini masih bersifat prediktif dan memerlukan validasi lebih lanjut melalui studi eksperimental, baik secara *in vitro* maupun *in vivo*, untuk mengonfirmasi aktivitas biologisnya.

SARAN

Penelitian selanjutnya disarankan untuk melakukan validasi eksperimental melalui uji *in vitro* guna mengevaluasi aktivitas penghambatan Sortase A serta pengaruhnya terhadap adhesi dan pembentukan biofilm *Streptococcus mutans*. Selain itu, uji *in vivo* diperlukan untuk mengonfirmasi efektivitas, bioavailabilitas, dan keamanan luteolin sebagai agen pencegahan karies gigi. Pengembangan lebih lanjut juga dapat difokuskan pada optimasi struktur senyawa rutin untuk meningkatkan sifat farmakokinetik dan absorpsi oralnya. Pendekatan komputasi lanjutan, seperti *molecular dynamics simulation*, disarankan untuk menilai stabilitas kompleks ligan-protein secara dinamis. Selain itu, penelitian formulasi sediaan oral atau topikal, seperti obat kumur atau sediaan perawatan gigi, perlu dipertimbangkan guna mendukung aplikasi praktis senyawa bioaktif *Cymbopogon citratus* dalam pencegahan karies gigi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Žemaitienė M, Grigalaušienė R, Vasiliauskienė I, Saldunaitė K, Razmiene J, Slabšinskienė E. Prevalence and severity of dental caries among 18-year-old Lithuanian adolescents. *Medicina (Lithuania)*. 2016;52(1):54–60. doi:10.1016/j.medic.2016.01.006 PubMed PMID: 26987501.
2. Mathur VP, Dhillon JK. Dental Caries: A Disease Which Needs Attention. *Indian J Pediatr*. 2018;85(3):202–6. doi:10.1007/s12098-017-2381-6 PubMed PMID: 28643162.
3. Kemenkes. RISKESDAS 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2018.
4. Muntu LFJ, Wowor VNS, Khoman JA. Pengaruh Penggunaan Metode Irene ' s Donut terhadap Penurunan Skor Risiko Karies pada Anak. Vol. 9. 2021;9(30):45–50.
5. Yadav K, Prakash S. Dental Caries: A Microbiological Approach. *Journal of Clinical Infectious Diseases & Practice*. 2017;02(01):1–15. doi:10.4172/2476-213x.1000118
6. Kidd E, Fejerskov O. Essentials of Dental Caries. *Essentials of Dental Caries*. 2016;49(December):373–8. doi:10.1093/oso/9780198738268.001.0001
7. Márquez-Pérez K, Zúñiga-López CM, Torres-Rosas R, Argueta-Figueroa L. [Reported prevalence of dental caries in Mexican children and teenagers]. *Rev Mex Inst Seguro Soc*. 2023 Sep 4;61(5):653–60. doi:10.5281/ZENODO.8316465 PubMed PMID: 37769137.
8. Lamont, Richard J. HFJ. *Oral microbiology at a glance*. 1, editor. Black Weel; 2010.
9. IZABELA STRUŻYCKA. The Oral Microbiome in Dental Caries. *Pol J Microbiol*. 2014;63(2):127–35.
10. Tatar Yilmaz G, Yayli N, Tüzüner T, Bozdağ G, Salmanlı M, Renda G, et al. Synthesis, Antimicrobial Activities, and Molecular Modeling Studies of Agents for the Sortase A Enzyme. *Chem Biodivers*. 2024 May 1;21(5). doi:10.1002/CBDV.202301659 PubMed PMID: 38407541.
11. Cho E, Hwang JY, Park JS, Oh D, Oh DC, Park HG, et al. Inhibition of *Streptococcus mutans* adhesion and biofilm formation with small-molecule inhibitors of sortase A from *Juniperus chinensis*. *J Oral Microbiol*. 2022;14(1). doi:10.1080/20002297.2022.2088937 PubMed PMID: 35756538.
12. Sangavi R, Muthumanickam S,

- Malligarjuna N, Jothi R, Boomi P, Arivudainambi S, et al. In silico analysis unravels the promising anticariogenic efficacy of fatty acids against dental caries causing *Streptococcus mutans*. *J Biomol Struct Dyn*. 2025;43(2):611–26. doi:10.1080/07391102.2023.2283155 PubMed PMID: 37993988.
13. Cho E, Hwang JY, Park JS, Oh D, Oh DC, Park HG, et al. Inhibition of *Streptococcus mutans* adhesion and biofilm formation with small-molecule inhibitors of sortase A from *Juniperus chinensis*. *J Oral Microbiol*. 2022;14(1):2088937. doi:10.1080/20002297.2022.2088937 PubMed PMID: 35756538.
 14. Tyona NM, Musa N. Phytocompound screening, cytotoxicity and antifungal activity of *Cymbopogon citratus* extract against onychomycosis pathogens in Benue State, Nigeria. *Science World Journal*. 2024 Oct 16;19(3):634–41. doi:10.4314/SWJ.V19I3.7
 15. Nguyen NNT, Nguyen TTD, Vo DL, Than DTM, Tien GP, Pham DT. Microemulsion-based topical hydrogels containing lemongrass leaf essential oil (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf) and mango seed kernel extract (*Mangifera indica* Linn) for acne treatment: Preparation and in-vitro evaluations. *PLoS One*. 2024 Oct 1;19(10). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0312841 PubMed PMID: 39480758.
 16. Marinković J, Nikolić B, Marković T, Radunović M, Ilić J, Bošković M, et al. *Cymbopogon citratus* essential oil: an active principle of nanoemulsion against *Enterococcus faecalis* root canal biofilm. *Future Microbiol*. 2021 Aug 1;16(12):907–18. doi:10.2217/FMB-2021-0081 PubMed PMID: 34319146.
 17. Gunawan MA, Rasyid H, Aminoto C, Alfiana R, Ekawaty R, Aswad M. Molecular Docking, Dynamics Simulation and ADMET Prediction of Harmicine Derivatives as Plasmodial Falcipain-2 Inhibitors. *Turkish Computational and Theoretical Chemistry*. 2026;10(2):54–65. doi:10.33435/tcandtc.1622970
 18. Asmawati, Dewi R, Ramadhan DSF, Gunawan MA, Jumain MAS. In Silico Molecular Docking and Dynamics Analysis of Beluntas (*Pluchea indica*) Metabolites Against *Streptococcus mutans* Sortase A as a Potential Anti-Caries Agent. *Turkish Computational and Theoretical Chemistry*. 2026;10(2):116–24. doi:10.33435/tcandtc.1633561
 19. Rasyid H, Soekamto NH, Firdausiah S, Mardiyanti R, Bahrun B, Siswanto S, et al. Revealing the Potency of 1,3,5-Trisubstituted Pyrazoline as Antimalaria Through Combination of in Silico Studies. *Sains Malays*. 2023 Oct 31;52(10):2855–67. doi:10.17576/jsm-2023-5210-10
 20. Hevener KE, Zhao W, Ball DM, Babaoglu K, Qi J, White SW, et al. Validation of Molecular Docking Programs for Virtual Screening against Dihydropteroate Synthase. *J Chem Inf Model*. 2009 Feb 23;49(2):444–60. doi:10.1021/CI800293N PubMed PMID: 19434845.
 21. Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J Comput Chem*. 2010 Jan 30;31(2):455–61. doi:10.1002/JCC.21334 PubMed PMID: 19499576.
 22. Stevani H, Habibie H, Azmin MR, Latada NP, Asbah A, Hardiyanti W, et al. Clomiphene Citrate Ameliorates Hyperglycemic Phenotype Induced by Catch-Up Growth in Stunting-Like *Drosophila*. *ACS Omega*. 2026 Apr 7. doi:10.1021/ACSOMEGA.5C12117
 23. Butt SS, Badshah Y, Shabbir M, Rafiq M. Molecular Docking Using Chimera and Autodock Vina Software for Nonbioinformaticians. *JMIR Bioinform Biotech* 2020;1(1):e14232. <https://bioinform.jmir.org/2020/1/e14232>. 2020 Jun 19;1(1):e14232. doi:10.2196/14232
 24. Roosevelt A, Agustina R, Filmaharani F, Nurhidayah A, Azmin MR, Jumriani J, et al. Integrated In Silico and In Vivo Analysis of Vitamin D3 Supplementation in Obesity and Diabetes. *Trends in Sciences*. 2025 Dec 30;23(4):11600. doi:10.48048/tis.2026.11600
 25. Akash S, Abdelkrim G, Bayil I, Hosen ME, Mukerjee N, Shater AF, et al. Antimalarial drug discovery against malaria parasites through haplopin modification: An advanced computational approach. *J Cell Mol Med*. 2023 Oct 1;27(20):3168–88. doi:10.1111/jcmm.17940 PubMed PMID: 37724615.
 26. Pires DEV, Blundell TL, Ascher DB. pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *J Med Chem*. 2015 May 14;58(9):4066–72. doi:10.1021/acs.jmedchem.5b00104 PubMed PMID: 25860834.

27. Wallock-Richards DJ, Marles-Wright J, Clarke DJ, Maitra A, Dodds M, Hanley B, et al. Molecular basis of Streptococcus mutans sortase A inhibition by the flavonoid natural product trans-chalcone. Chem Commun (Camb). 2015 Jul 4;51(52):10483–5. doi:10.1039/C5CC01816A PubMed PMID: 26029850.
28. Sangavi R, Malligarjunan N, Pandian SK, Gowrishankar S. Marine-Derived Cyclo(l-Leucyl-l-Prolyl) Targets d-Alanylation of Lipoteichoic Acid to Combat Streptococcus mutans UA159 Mediated Dental Cariogenesis. Mol Oral Microbiol. 2025 Oct 1;40(5):202–22. PubMed PMID: 40534179.
29. Iturbide, N. A. D., Eufrazio, B. I. D., and Franco JLM. In Silico ADME / Tox Pro filing of Natural Products: A Focus on BIOFACQUIM. ACS Omega. 2020;5:16076–84. doi:10.1021/acsomega.0c01581
30. Izatunnafis I, Murti YB, Ari Sudarmanto BS. In silico Pharmacokinetic and Toxicity Prediction of Compounds from Andrographis paniculata (Burm.f.) Nees. Journal of Food and Pharmaceutical Sciences. 2023;11(2):830–8. doi:10.22146/jfps.7436
31. Mansoor A, Mahabadi N. Volume of Distribution. In: StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024.
32. Abdulhussein, Z. R., Ali, M. A. M., Jasim EQ. View of Antibacterial Evaluation, In Silico Study and ADMET Properties of Local Lawsonia inermis Leaves Extract.pdf. Tropical Journal of Natural Product Research; 2025. p. 1599–609. doi:https://doi.org/10.26538/tjnpr/v9i4.32
33. Vardhan S, Sahoo SK. In silico ADMET and molecular docking study on searching potential inhibitors from limonoids and triterpenoids for COVID-19. Comput Biol Med. 2020;124(May):103936. doi:10.1016/j.compbiomed.2020.103936
34. Herdini., Setyawati IR. Studi In Silico : Senyawa Aktif Akar Senggugu (Clerodendrum serratum) terhadap Penghambatan Reseptor Human Chitotriosidase-1 (hCHIT1) sebagai Antiasma. SAINSTECH Jurnal Penelitian dan Pengkajian Sains dan Teknologi. 2023;33(2):81–97.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution, and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third-party material in this article are included in the article's Creative Commons license unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.