

**STUDI *IN SILICO* POTENSI DAUN PEPAYA (*Carica papaya* L.)
SEBAGAI IMUNOMODULATOR MELALUI
INHIBISI INTERLEUKIN 6**

MUHAMMAD IHSAN HIDAYAT



**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN HEWAN
SEKOLAH KEDOKTERAN HEWAN DAN BIOMEDIS
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2024**

@Hak cipta milik IPB University

IPB University



IPB University
Bogor Indonesia

- Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
 2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



@Hak cipta milik *IPB University*

IPB University



IPB University
— Bogor Indonesia —

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



PERNYATAAN MENGENAI SKRIPSI DAN SUMBER INFORMASI SERTA PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi dengan judul “Studi *In Silico* Potensi Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Sebagai Imunomodulator Melalui Inhibisi Interleukin 6” adalah karya saya dengan arahan dari dosen pembimbing dan belum diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka di bagian akhir skripsi ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya kepada Institut Pertanian Bogor.

Bogor, Juni 2024

Muhammad Ihsan Hidayat
B0401201100



@Hak cipta milik *IPB University*

IPB University



IPB University
— Bogor Indonesia —

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

ABSTRAK

MUHAMMAD IHSAN HIDAYAT. Studi *In Silico* Potensi Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Sebagai Imunomodulator Melalui Inhibisi Interleukin 6. Dibimbing oleh RINI MADYASTUTI PURWONO dan SRI RAHMATUL LAILA.

Interleukin 6 dapat memberikan efek sebagai proinflamasi melalui aktivasi *trans-signaling* sehingga memperparah anjing yang terkena *inflammatory bowel disease*. Penghambatan interleukin 6 pada sisi aktifnya berpotensi menjadi alternatif pengobatan kasus IBD. Daun pepaya diketahui mengandung senyawa aktif yang memiliki aktivitas sebagai imunomodulator. Penelitian ini bertujuan memprediksi potensi senyawa aktif daun pepaya sebagai inhibitor interleukin 6 menggunakan metode *in silico* dengan *azathioprine* sebagai ligan pembanding. Sebanyak lima senyawa yaitu *myricetin*, *cycloartenol*, *quercetin*, *kaempferol*, dan *chlorogenic acid* melalui analisis bioavailabilitas dan toksisitas sebelum dilakukan penambatan molekuler. Kelima ligan uji memiliki nilai ΔG lebih negatif dibandingkan ligan pembanding dan berikatan pada sisi aktif. Senyawa *myricetin* menunjukkan hasil penambatan terbaik dengan energi afinitas 6,6 kkal/mol dan pembentukan ikatan hidrogen pada semua sisi aktif, sehingga *myricetin* berpotensi sebagai inhibitor interleukin 6.

Kata kunci: daun pepaya, imunomodulator, *inflammatory bowel disease*, interleukin 6, *in silico*

ABSTRACT

MUHAMMAD IHSAN HIDAYAT. Study In Silico Potential of Papaya Leaves (*Carica papaya* L.) as an Immunomodulator Through Interleukin 6 Inhibition. Supervised by RINI MADYASTUTI PURWONO and SRI RAHMATUL LAILA.

Interleukin 6 can be proinflammatory through the activation of *trans-signaling*, thus aggravating dogs affected by *inflammatory bowel disease*. Inhibition of interleukin 6 on the active site has the potential to be an alternative treatment for IBD cases. Papaya leaves are known contain active compounds that have activity as immunomodulators. This study aims to predict the potential of active compounds in papaya leaves as inhibitors of interleukin 6 using the *in silico* method with *azathioprine* as comparator ligand. A total of five compounds, namely *myricetin*, *cycloartenol*, *quercetin*, *kaempferol*, dan *chlorogenic acid* were used through bioavailability and toxicity analysis before molecular docking. All of ligand has a more negative ΔG value compared to reference ligand and binds to the active site. *Myricetin* shows the best docking results with an affinity energy of 6.6 kcal/mol and formation of hydrogen bond on all active sites, so that *myricetin* has potential as an inhibitor of interleukin 6.

Keywords: immunomodulator, *inflammatory bowel disease*, interleukin 6, *in silico*, papaya leaves



@Hak cipta milik IPB University

IPB University



- Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
 2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

© Hak Cipta milik IPB, tahun 2024
Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan atau menyebutkan sumbernya. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik, atau tinjauan suatu masalah, dan pengutipan tersebut tidak merugikan kepentingan IPB.

Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apa pun tanpa izin IPB.



STUDI *IN SILICO* POTENSI DAUN PEPAYA (*Carica papaya* L.) SEBAGAI IMUNOMODULATOR MELALUI INHIBISI INTERLEUKIN 6

MUHAMMAD IHSAN HIDAYAT

Skripsi
sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana pada
Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN HEWAN
SEKOLAH KEDOKTERAN HEWAN DAN BIOMEDIS
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2024**



@Hak cipta milik IPB University

IPB University



- Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
 2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

Tim Penguji pada Ujian Skripsi:

- 1 Dr. Apt. Rini Madyastuti Purwono, S.Si., M.Si.
- 2 Dr. drh. Sri Rahmatul Laila
- 3 drh. Riki Siswandi, M.Si., P.hd.

Judul Skripsi : Studi *In Silico* Potensi Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) Sebagai Imunomodulator Melalui Inhibisi Interleukin 6
Nama : Muhammad Ihsan Hidayat
NIM : B0401201100

Disetujui oleh

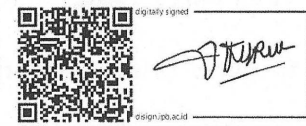
Pembimbing 1:
Dr. Apt. Rini Madyastuti Purwono, S.Si., M.Si.

Pembimbing 2:
Dr. drh. Sri Rahmatul Laila

Diketahui oleh

Ketua Program Studi Kedokteran Hewan
Dr. drh. Wahono Esthi Prasetyaningtyas, M.Si.
NIP 198006182006042026

Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan
Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis:
Prof. drh. Ni Wayan Kurniani Karja, M.P., Ph.D
NIP 196902071996012001



Tanggal Ujian: 8 Juli 2024

Tanggal Lulus: 15 JUL 2024

Hak cipta milik IPB University

IPB University

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



@Hak cipta milik *IPB University*

IPB University



IPB University
— Bogor Indonesia —

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah subhanaahu wa ta'ala atas segala karunia-Nya sehingga karya ilmiah ini berhasil diselesaikan. Tema yang dipilih dalam penelitian yang dilaksanakan sejak bulan Februari 2024 sampai bulan Maret 2024 ini ialah potensi daun pepaya (*Carica papaya* L.), dengan judul “Studi *In Silico* Potensi Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Sebagai Imunomodulator Melalui Inhibisi Interleukin 6”.

Terima kasih penulis ucapkan kepada para pembimbing, Dr. Apt. Rini Madyastuti Purwono, S.Si., M.Si. sebagai dosen pembimbing pertama dan Dr. drh. Sri Rahmatul Laila sebagai dosen pembimbing kedua yang telah membimbing dan banyak memberi saran. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada pembimbing akademik, moderator seminar, dan penguji luar komisi pembimbing.

Di samping itu, penghargaan penulis sampaikan kepada Ibu Rini Kurniasih S.Si., M.Si. yang telah mengajarkan tata cara penelitian *in silico* dari awal, staff Laboratorium Farmasi Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis IPB *University*, serta rekan-rekan seperjuangan dalam penelitian ini yaitu Zoelva dan Dina yang telah membantu selama pengumpulan data.

Ungkapan terima kasih juga disampaikan kepada ayah (Harnoto), ibu (Endang Trie Widhyanti) serta seluruh saudara penulis yaitu, Mba Rizka, Mas Rizal, Mba Qoni, Mas Jihan, dan Andin yang telah memberikan dukungan, doa, kasih sayangnya, dan masukan selama penulisan skripsi.

Semoga karya ilmiah ini bermanfaat bagi pihak yang membutuhkan dan bagi kemajuan ilmu pengetahuan.

Bogor, Juni 2024

Muhammad Ihsan Hidayat



@Hak cipta milik *IPB University*

IPB University



IPB University
— Bogor Indonesia —

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	x
I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan	2
1.4 Manfaat	2
II TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1 Inflammatory Bowel Disease (IBD)	3
2.2 Imunomodulator	3
2.3 Interleukin 6	4
2.4 Daun Pepaya (<i>Carica papaya</i> L.)	5
2.5 Studi <i>In Silico</i>	6
III METODE	7
3.1 Waktu dan Tempat	7
3.2 Alat dan Bahan	7
3.3 Prosedur Kerja	7
3.3.1 Preparasi Protein Reseptor	7
3.3.2 Preparasi Ligan	8
3.3.3 Prediksi Struktur Protein	8
3.3.4 Validasi Metode Penambatan Molekuler	8
3.3.5 Penambatan Molekuler	8
3.3.6 Prediksi Bioavailibilitas dan Toksisitas Ligan Uji	9
3.3.7 Analisis Energi Afinitas dan Konstanta Inhibisi	9
3.3.8 Visualisasi Interaksi Ligan-Reseptor	9
3.4 Analisis Data	9
IV HASIL DAN PEMBAHASAN	10
4.1 Struktur dan Stabilitas Reseptor	10
4.2 Validasi Metode Penambatan Molekuler	11
4.3 Seleksi Bioavailibilitas dan Toksisitas Ligan Uji	12
4.4 Penambatan Molekuler	15
4.5 Analisis Interaksi Ligan-Reseptor	16
IV SIMPULAN DAN SARAN	23
5.1 Simpulan	23
5.2 Saran	23
DAFTAR PUSTAKA	24
LAMPIRAN	31
RIWAYAT HIDUP	35



DAFTAR TABEL

1	Data analisis plot Ramachandran reseptor 1ALU	10
2	Hasil analisis bioavailabilitas ligan berdasarkan aturan Lipinski	13
3	Hasil analisis toksisitas ligan	14
4	Hasil penambatan molekuler	15
5	Interaksi residu asam amino ligan-reseptor	16
6	Nilai energi ikatan bebas dan sebaran ikatan residu asam amino	21

DAFTAR GAMBAR

1	Struktur 3D interleukin 6 dengan kode PDB 1ALU	4
2	Tanaman pepaya (<i>Carica papaya</i> L.) beserta daun dan buahnya	5
3	Struktur 3D ligan uji <i>myricetin</i> (a), <i>cycloartenol</i> (b), <i>quercetin</i> (c), <i>kaempferol</i> (d), <i>chlorogenic acid</i> (e), dan <i>azathioprine</i> (f)	7
4	Struktur 3D interleukin 6 (kiri) sebelum preparasi (kanan) setelah preparasi	10
5	Hasil analisis plot Ramachandran reseptor 1ALU. Area merah menggambarkan daerah residu asam amino yang paling aktif, area kuning menunjukkan daerah aktif tambahan yang diperhitungkan, dan area putih menunjukkan daerah residu yang tidak aktif.	11
6	Posisi ligan alami sebelum (merah) dan setelah (kuning) <i>redocking</i>	12
7	Visualisasi 2D (atas) dan 3D (bawah) ikatan residu asam amino <i>myricetin</i> (biru) pada <i>active site</i> (merah)	17
8	Visualisasi 2D (atas) dan 3D (bawah) ikatan residu asam amino <i>cycloartenol</i> (biru) pada <i>active site</i> (merah)	18
9	Visualisasi 2D (atas) dan 3D (bawah) ikatan residu asam amino <i>quercetin</i> (biru) pada <i>active site</i> (merah)	18
10	Visualisasi 2D (atas) dan 3D (bawah) ikatan residu asam amino <i>kaempferol</i> (biru) pada <i>active site</i> (merah)	19
11	Visualisasi 2D (atas) dan 3D (bawah) ikatan residu asam amino <i>chlorogenic acid</i> (biru) pada <i>active site</i> (merah)	20
12	Visualisasi 2D (atas) dan 3D (bawah) ikatan residu asam amino ligan pembanding (<i>azathioprine</i>) (biru) pada <i>active site</i> (merah)	20
13	Visualisasi 2D (atas) dan 3D (bawah) ikatan residu asam amino ligan alami (<i>tartaric acid</i>) (biru) pada <i>active site</i> (merah)	21

DAFTAR LAMPIRAN

1	Hasil penambatan ligan alami	33
2	Contoh perhitungan nilai konstanta inhibisi (K_i) ligan uji <i>myricetin</i>	34