

FENILALANIN DARI KEFIR SUSU KAMBING ETAWA SEBAGAI INHIBITOR JAK1/JAK2: POTENSI TERAPI INFLAMASI SISTEMIK DALAM ANALISIS *IN SILICO*

(*Phenylalanine from Etawa Goat's Milk Kefir as a JAK1/Jak2 Inhibitor: Potential Therapy for Systemic Inflammatory in In Silico Analysis*)

Erfan Andrianto Aritonang^{1*}, Firdaus Hasibuan²

¹Program Studi Kedokteran Hewan, Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

²Livestock Production, PT. Semesta Mitra Sejahtera, Pekanbaru, Riau, Indonesia

*E-mail korespondensi: erfan.andrianto@lecturer.unri.ac.id

ABSTRACT

Systemic inflammation is a body's response to exposure to infectious and non-infectious diseases. Systemic inflammatory conditions can regulate life-threatening multi-organ dysfunction syndrome. This study aims to analyze the phenylalanine activity of etawa goat milk kefir in inhibiting the JAK1/JAK2 pathway in systemic inflammatory conditions. The research method used in silico molecular docking modeling. The receptors used were JAK1 (PDB ID 6N77) and JAK2 (PDB ID 7Q7L). The test ligand of etawa goat milk kefir used is phenylalanine. The comparator ligand used is baricitinib. The parameters analyzed were RMSD values, affinity energy, inhibition content, organ toxicity test, and receptor-ligand interaction. The data from the research were analyzed descriptively. The RMSD value of JAK1/JAK2 is less than 2 Å, respectively, which is 1.7463 and 1.6307 Å. Affinity energy values showed that phenylalanine had more negative values than baricitinib at the JAK1/JAK2 receptor, which were -5.7/-6.0 and -3.3/-3.5 kcal/mol, respectively. Analysis of %BSS values showed that phenylalanine had a greater value than baricitinib as a comparator drug, even the %BSS value of phenylalanine in JAK1 had a value of > 50%. Organ toxicity tests showed that phenylalanine or baricitinib were not hepatotoxic and nephrotoxic. Based on *in silico* analysis, it is known that phenylalanine from etawa goat milk kefir has better interacting and inhibiting activity against JAK1/JAK2 than baricitinib. This indicates that phenylalanine from etawa goat's milk kefir has better potential in the development of systemic inflammatory therapy.

Keywords: *Etawa goat, in silico, janus kinase, kefir, systemic inflammatory*

PENDAHULUAN

Inflamasi sistemik merupakan salah satu kondisi patologis yang ditandai dengan bersikualnya mediator pro-inflamasi secara berkesinambungan yang berkontribusi secara langsung terhadap kemungkinan disfungsi multi organ dan peningkatan risiko kematian. Peningkatan reseptor inflamasi sistemik berkaitan dengan peningkatan risiko kematian hingga 43%. Inflamasi sistemik diakibatkan oleh sepsis, dimana angka kematian yang diakibatkan oleh sepsis mencapai 30%, sepsis berat 50%, dan syok septik 80%. Temuan ini menegaskan bahwa inflamasi sistemik bukan sekedar manifestasi sekunder suatu penyakit saja, akan tetapi menjadi salah satu penentu morbiditas dan mortalitas penderita (Fu et al., 2024; Jawad et al., 2012).

Jalur *Signal Transducers and Activators of Transcription* (STAT) Janus Kinase (JAK) memiliki peran penting dalam memediasi respons inflamasi yang merugikan sitokin pada tingkat molekuler. JAK1/JAK2 merupakan tirosin kinase non-reseptor yang melakukan fosforilasi terhadap protein STAT, sehingga mengaktifkan gen transkripsi yang mendorong proses inflamasi. Disregulasi jalur telah dikaitkan dengan penyakit autoimun, gangguan inflamasi kronis, dan patologi yang disebabkan oleh sitokin (Chen L. et al., 2018; Lin et al., 2020). Inhibitor JAK seperti baricitinib efektif dalam mengobati jalur yang disebutkan di atas, namun penggunaannya dapat menghasilkan efek immunosupresif. Oleh karena itu, diperlukan calon modulator alami yang lebih aman dan mempunyai potensi inhibisi selektif.

Susu kambing Etawa merupakan sumber pangan lokal yang banyak digunakan di Indonesia dan telah menunjukkan potensi fungsional yang kaya nutrisi. Produksinya sangat bervariasi, dengan hasil produksi berkisar antara 0.45 - 2.2 liter/hari, yang dipengaruhi oleh faktor genetik, manajemen pemeliharaan, dan fase laktasi (Sodiq & Abidin, 2008). Dalam upaya peningkatan hasil peternakan, susu kambing diolah dengan berbagai metode, termasuk fermentasi. Salah satu hasil fermentasi susu menghasilkan kefir yang meningkatkan kompleksitas biokimia melalui aktivitas metabolisme mikroba, menghasilkan peptida, asam organik, dan asam amino. Pemanfaatan kefir dalam bidang kesehatan

saat ini masih berfokus sebagai probiotik, sementara komponen bioaktifnya belum banyak dievaluasi secara mendalam. Hal ini menunjukkan adanya kesenjangan riset ilmiah yang signifikan, mengingat susu fermentasi mengandung beberapa peptida dan asam amino yang memiliki aktivitas anti-inflamasi atau antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi fenilalanin kefir susu kambing etawa sebagai Inhibitor JAK1/JAK2 yang dianalisis secara *in silico*. Temuan penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi bagi penelitian lanjutan dalam upaya pengembangan produk kefir sebagai inovasi terapi kasus inflamasi sistemik.

BAHAN DAN METODE

Tempat dan Waktu

Penelitian ini dilakukan di Gedung *Health Studies Complex* Universitas Riau pada bulan Oktober – November 2025.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan metode analisis *in silico*. Penelitian dilakukan pada bulan Oktober - November 2025 di gedung *Health Studies Complex* Kampus Binawidya Universitas Riau. Perangkat keras yang digunakan dalam penelitian meliputi Lenovo thinkpad prosesor intel core i5- 8350U, RAM 8 GB, SDRAM 256 GB. Perangkat lunak yang digunakan dalam penelitian meliputi Autodocktools (v.1.5.6), Discovery studio (v7.6.14.149), Pymol (v.4.6.0), dan sistem command prompt. Struktur molekul reseptor diunduh melalui *website* RCSB Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>). Struktur molekul ligan kefir susu kambing etawa dan obat control sebagai pembanding diunduh melalui *website* Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Penelitian ini terbagi dalam empat tahapan, yaitu, yaitu preparasi reseptor dan ligan, simulasi *docking* dan validasi reseptor-ligan alami, *redocking* ligan uji, dan uji kebaikan model (Karpun et al., 2023).

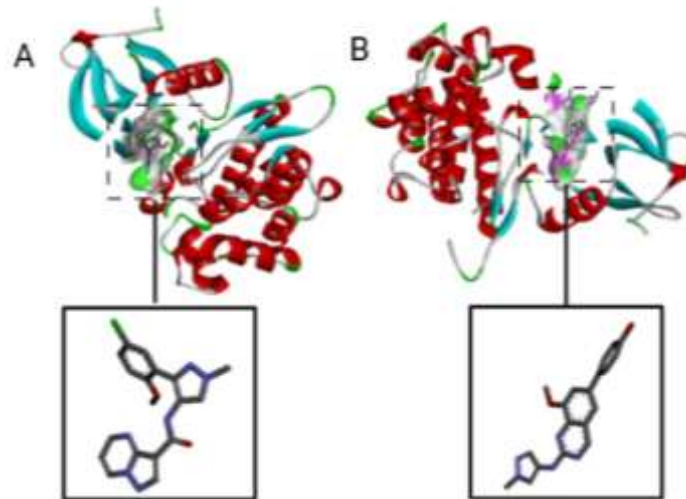
Reseptor yang digunakan dalam penelitian ini adalah JAK1 (PDB ID 6N77) dan JAK2 (PDB ID 7Q7L). Ligan uji dari kefir susu kambing etawa yang digunakan adalah fenilalanin. Ligan uji obat pembanding yang digunakan adalah baricitinib. Ukuran *grid center* JAK1 dan ligan alami $x = 6,262$; $y = -24,758$; dan $z = 21,847$ dengan dimensi $x = 30$; $y = 30$; dan $z = 30$ dan spasi 1 Å. Ukuran *grid center* JAK2 dan ligan alami $x = 33,257$; $y = 12,222$; dan $z = 65,807$ dengan dimensi $x = 30$; $y = 32$; dan $z = 30$ dan spasi 1 Å. Validasi kebaikan model dengan menganalisis nilai *root mean square deviation* (RMSD) (Rena et al., 2022). Simulasi *redocking* menggunakan halaman yang sama pada *docking* reseptor-ligan alami. Nilai energi afinitas yang digunakan pada ligan alami adalah nilai konformasi pertama, sedangkan pada ligan uji adalah nilai konformasi kedua (Hasibuan & Aritonang, 2025). Parameter uji kebaikan model adalah nilai energi afinitas, persentase *binding site similarity* (%BSS), toksisitas organ, serta visualisasi interaksi (Alimah et al., 2024; Pérez Gaudio et al., 2025).

Analisis data

Data yang diperoleh dari hasil penelitian di analisis secara deskriptif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil preparasi molekul reseptor JAK1 (PDB ID 6N77) berinteraksi dengan ligan alami N-[3-(5-chloro-2-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl] pyrazolo [1,5-a] pyrimidine-3-carboxamide. Reseptor JAK2 (PDB ID 7Q7L) berinteraksi dengan ligan alami 4-(2-amino-8-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}quinazolin-6-yl)-5-ethyl-2-fluorophenol. Visualisasi interaksi reseptor JAK1/JAK2 dengan masing-masing ligan alaminya ditunjukkan pada Gambar 1. Nilai konformasi RMSD pada preparasi reseptor JAK1 dan JAK2 dengan masing-masing ligan alaminya menunjukkan nilai < 2 Å, yaitu masing-masing sebesar 1,7463 Å dan 1,6307 Å. RMSD merupakan sebuah prediktor untuk menilai kemampuan interaksi ligan sebelum dan sesudah di *docking*. Nilai RMSD < 2 Å mengindikasikan model telah valid memiliki kestabilan yang baik sebagai model struktur sehingga dapat digunakan dalam simulasi *redocking* pada ligan uji (Aritonang, 2024; Nursanti et al., 2022).



Gambar 1. (A) Visualisasi interaksi ligan alami dan reseptor JAK1; (B) visualisasi interaksi ligan alami dan reseptor JAK1

Nilai energi afinitas merupakan prediktor utama yang digunakan dalam penelitian ini sebagai penilai kebaikan model dalam analisis *in silico*. Nilai energi afinitas yang semakin negatif mengindikasikan kemampuan interaksi yang semakin baik antara ligan dengan reseptor (Al Azzahra et al., 2024; Artonang et al., 2024). Hasil penelitian menunjukkan nilai energi afinitas terbaik ditunjukkan oleh ligan alami sebagai kontrol. Baricitinib merupakan obat yang memiliki mekanisme sebagai inhibitor selektif JAK1/JAK2. Pemberian akan memberikan regulasi pada pengurangan respon inflamasi, sehingga menghambat keparahan dari penyakit yang timbul. Namun, hasil pemodelan menunjukkan nilai energi afinitas yang dimiliki oleh fenilalanin lebih baik dibandingkan dengan baricitinib sebagai obat pembanding (Tabel 1). Hal tersebut mengindikasikan kemampuan fenilalanin dari kefir susu kambing etawa memiliki potensi yang lebih baik dalam menghambat JAK1/2.

Hasil analisis persentase *binding site similarity* (%BSS) diketahui sebanyak lima asam amino fenilalanin atau sebesar 62.5% memiliki similiaritas interaksi asam amino dengan ligan alami pada JAK1. Sedangkan pada JAK2 memiliki similiaritas asam amino dengan ligan alami JAK2 sebesar 44.4% (Tabel 2). Baricitinib sebagai obat pembanding tidak memiliki similiaritas interaksi asam amino pada JAK1/JAK2. Nilai %BSS yang lebih dari 50% mengindikasikan kemampuan inhibisi yang baik seperti ligan pembandingnya (Klara et al., 2023). Analisis toksisitas organ diketahui fenilalanin dan baricitinib tidak memiliki aktivitas hepatotoksik dan nefrotoksik. Ginjal dan hepar merupakan dua organ utama yang sering dikaji dalam pengujian toksisitas, karena kedua organ tersebut bertanggung jawab dalam proses metabolisme dalam tubuh. Pengembangan obat yang tidak memiliki potensi aktivitas hepatotoksik dan nefrotoksik mengindikasikan bahwa obat tersebut aman untuk dikembangkan lebih lanjut.

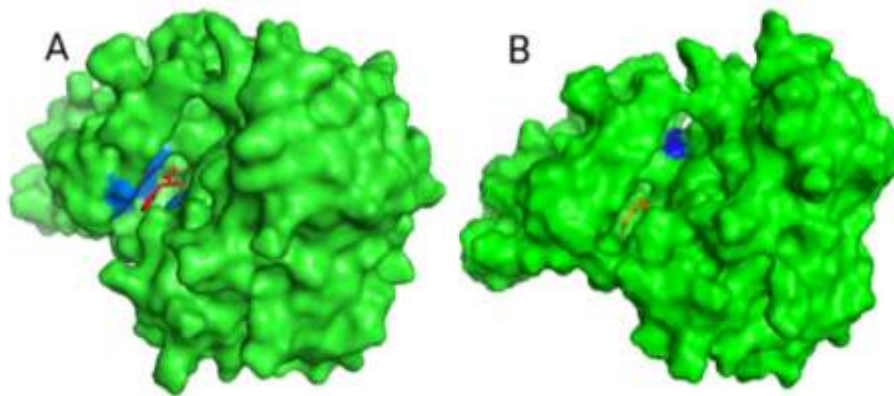
Gambar 2 area berwarna hijau adalah JAK1, area berwarna merah merupakan ligan fenilalanin, sedangkan area berwarna biru disekitar ligan adalah sisi aktif reseptor yang berinteraksi dengan ligan. Area berwarna merah adalah fenilalanin, sedangkan area berwarna oranye adalah baricitinib. Berdasarkan visualisasi interaksi diketahui pada fenilalanin, sisi aktif berwarna biru teramati lebih luas dibandingkan dengan baricitinib. Hal ini mengindikasikan bahwa sisi aktif reseptor yang berinteraksi dengan fenilalanin lebih banyak dibandingkan dengan baricitinib. Visualisasi interaksi secara dua dimensi tersaji dalam Gambar 3.

Gambar 3 ditampilkan area berwarna abu-abu adalah JAK2, area berwarna merah merupakan ligan fenilalanin, sedangkan area berwarna biru disekitar ligan adalah sisi aktif reseptor yang berinteraksi dengan ligan. Area berwarna merah adalah fenilalanin, sedangkan area berwarna oranye adalah baricitinib. Berdasarkan visualisasi interaksi diketahui pada fenilalanin, sisi aktif berwarna biru teramati lebih luas dibandingkan dengan baricitinib yang tidak memiliki sisi aktif reseptor yang similar dengan ligan alami. Hal ini mengindikasikan bahwa sisi aktif reseptor yang berinteraksi dengan fenilalanin jauh lebih dibandingkan dengan baricitinib pada JAK2. Visualisasi interaksi secara dua dimensi tersaji dalam Gambar 5.

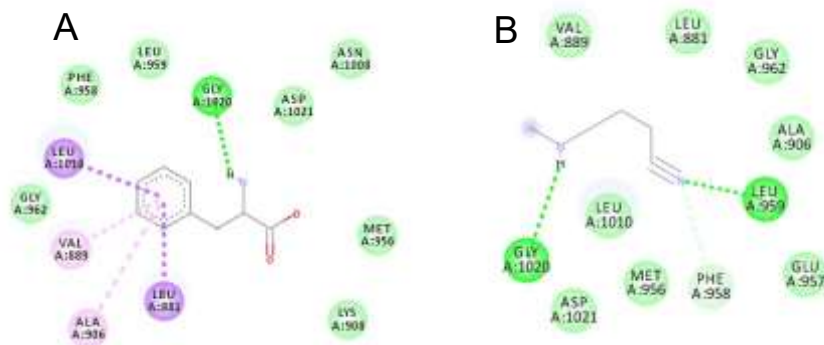
Tabel 1. Perbandingan nilai energi afinitas, ikatan asam amino, dan %BSS ligan alami dan ligan uji JAK1/JAK2

	JAK1			JAK2		
	Ligan alami	Fenilalanin	Baricitinib	Ligan alami	Fenilalanin	Baricitinib
Energi afinitas (kcal/mol)	-8.1	-5.7	-3.3	-9.5	-6.0	-3.5
Interaksi sisi aktif asam amino	keji1201	gly1020*	leu959	ser936	asp994	asp994
	glu966	leu881*	gly1020*	asp939	leu855*	leu932
	gly1020	leu1010*		met929	leu983*	
	val889	val889*		val863	val863*	
	leu1010	ala906*		leu983	ala880*	
	ala906	gly962		leu855		
	met956			ala880		
	leu881			lys882		
				val911		
Persentase BSS (%)	100	62.5	12,5	100	44.4	0

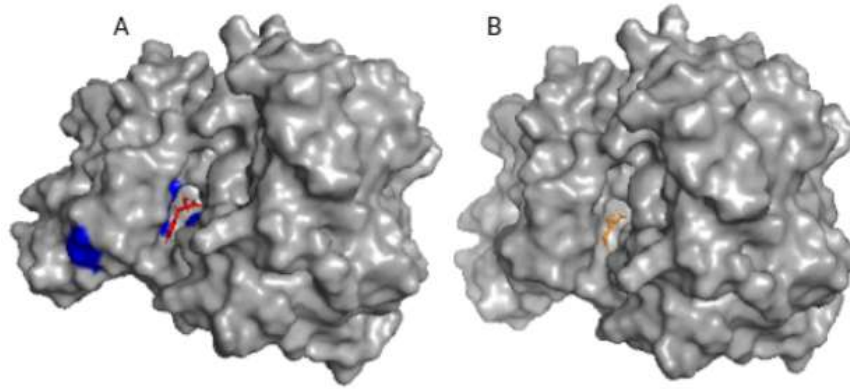
Keterangan: * menunjukkan asam amino yang mirip dengan ligan alaminya



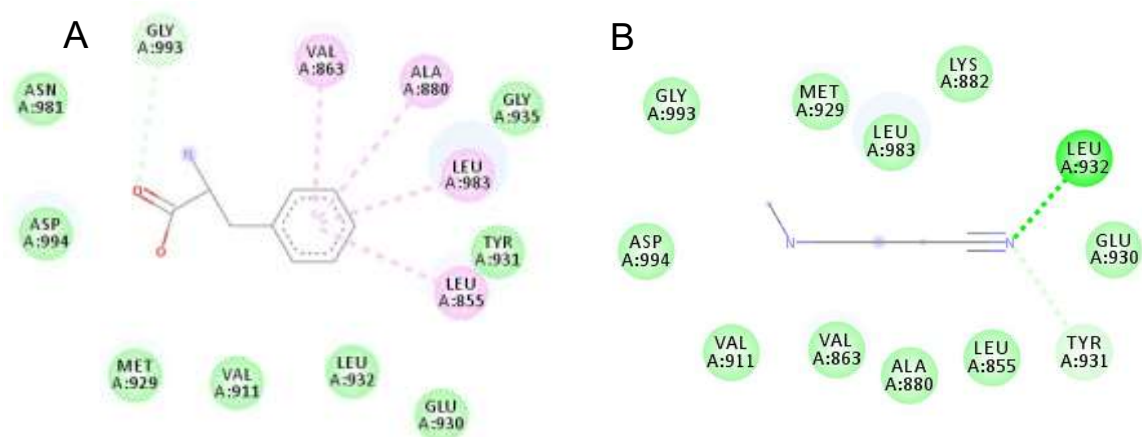
Gambar 2. (A) Visualisasi interaksi fenilalanin dan JAK1; (B) visualisasi interaksi baricitinib dan JAK1



Gambar 3. (A) Interaksi dua dimensi fenilalanin dan JAK1; (B) interaksi dua dimensi baricitinib dan JAK1



Gambar 4. (A) Visualisasi interaksi fenilalnin dan JAK2; (B) visualisasi interaksi baricitinib dan JAK2



Gambar 5. (A) Interaksi dua dimensi fenilalnin dan JAK2; (B) interaksi dua dimensi baricitinib dan JAK2

KESIMPULAN

Berdasarkan analisis *in silico* diketahui fenilalanin yang terkandung dalam kefir susu kambing etawa memiliki kemampuan menghambat JAK1/JAK2 yang lebih baik dibandingkan dengan baricitinib. Hal tersebut mengindikasikan potensi kefir sebagai inovasi terapi dalam kasus inflamasi sistemik.

DAFTAR PUSTAKA

- Al Azzahra, Y., Taufik Septiyan Hidayat, & Syumillah Saepudin. (2024). Penambatan Molekul Senyawa Aktif Sirih (Piper betle L) terhadap Reseptor HSV-1 sebagai Kandidat Anti Herpes. *Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacy*, 2(1), 20–25. <https://doi.org/10.61329/pscp.v2i1.22>
- Alimah, S. N., Puspita, P. J., Ambarsari, L., & Wahyuni, R. N. (2024). Inhibisi Enzim A-Glukosidase oleh Senyawa Flavonoid Daun Kelor (*Moringa oleifera*) In Silico dan In Vitro. *Current Biochemistry*, 10(2), 62–73. <https://doi.org/10.29244/cb.10.2.4>
- Aritonang, E. A. (2024). *Aktivitas antiinflamasi sistemik ekstrak kecoa Periplaneta americana pada tikus model: studi in silico dan gambaran klinis*. IPB University.
- Aritonang, E. A., Gunanti, Purwono, R. M., & Supriyono. (2024). Systemic Anti-inflammatory Activity of American Cockroach (*Periplaneta americana*) Extract: A Molecular Docking Study. *Media Kedokteran Hewan*, 35(2), 105–112. <https://doi.org/10.20473/mkh.v35i2.2024.105-112>
- Chen L., Deng H., Cui H., Fang J., Zuo Z., Deng J., Li Y., Wang X., & Zhao L. (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204–7218. www.impactjournals.com/oncotarget/
- Fu, Z., Liu, P., Gao, X., Shi, S., Li, Y., Zhang, B., Wu, H., & Song, Q. (2024). Association of systemic

- inflammatory markers with clinical adverse prognosis and outcomes in HFpEF: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 11(September), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1461073>
- Hasibuan, F., & Aritonang, E. A. (2025). Anti-atherosclerosis potential activity from *Alphitobius diaperinus*: a molecular docking study on NLRP3 receptor. *Jurnal Ilmu Peternakan Terapan*, 8(2), 80–86. <https://publikasi.polije.ac.id/jipt/article/view/5814>
- Jawad, I., Lukšić, I., & Rafnsson, S. B. (2012). Assessing available information on the burden of sepsis: Global estimates of incidence, prevalence and mortality. *Journal of Global Health*, 2(1), 1–9. <https://doi.org/10.7189/jogh.02.010404>
- Karpun, Y., Fedotov, S., Khilkovets, A., Karpenko, Y., Parchenko, V., Klochkova, Y., Bila, Y., Lukina, I., Nahorna, N., & Nahorny, V. (2023). An in silico investigation of 1,2,4-triazole derivatives as potential antioxidant agents using molecular docking, MD simulations, MM-PBSA free energy calculations and ADME predictions. *Pharmacia*, 70(1), 139–153. <https://doi.org/10.3897/PHARMACIA.70.E90783>
- Klara, I. K., Purwono, R. M., & Achmadi, P. (2023). Analisis In Silico Senyawa Flavonoid Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.) pada Reseptor α -Amilase Sebagai Antihiperglikemik. *Acta VETERINARIA Indonesiana*, 11(3), 210–219. <https://doi.org/10.29244/avi.11.3.210-219>
- Lin, C. M., Cooles, F. A., & Isaacs, J. D. (2020). Basic Mechanisms of JAK Inhibition. *Mediterranean Journal of Rheumatology*, 31(Supp 1), 100–1404. <https://doi.org/10.31138/MJR.31.1.100>
- Nursanti, O., Wardani, I., & Hadisoebroto, G. (2022). Validasi Penambatan Molekuler (Docking) (*Zingiber Officinale*) dan (*Cymbopogon citratus*) Sebagai Ligan Aktif Reseptor Ppar γ . *Jurnal Farmasi Higea*, 14(1), 79. <https://doi.org/10.52689/higea.v14i1.469>
- Pérez Gaudio, D., Giantin, M., Pauletto, M., & Dacasto, M. (2025). Pharmacotoxicological aspects of thymol in veterinary medicine. A systematic review. *Frontiers in Veterinary Science*, 12(Figure 1). <https://doi.org/10.3389/fvets.2025.1562641>
- Rena, S. R., Nurhidayah, N., & Rustan, R. (2022). Analisis Molecular Docking Senyawa Garcinia Mangostana L Sebagai Kandidat Anti SARS-CoV-2. *Jurnal Fisika Unand*, 11(1), 82–88. <https://doi.org/10.25077/jfu.11.1.82-88.2022>
- Sodiq, A., & Abidin, Z. (2008). *Meningkatkan Produksi Susu Kambing Peranakan Etawa*. Agromedia Pustaka.