

Interaksi Teofilin Ekstrak Daun Teh (*Camellia sinensis*) dengan *Adenosine A1 receptor* dalam Menghambat Penyakit Asma

Rismi Verawati¹, Okta Suryani²

¹²Program Studi Kimia, Universitas Negeri Padang
e-mail: rismiverawati18@gmail.com

Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi interaksi teofilin yang diekstraksi dari daun teh (*Camellia sinensis*) dengan Adenosine A1 receptor dalam upaya menghambat penyakit asma. Dalam studi ini, digunakan metode simulasi molekuler dengan bantuan perangkat lunak PyMOL dan PyRx, serta analisis Lipinski's Rule of Five untuk mengevaluasi farmakokinetika senyawa teofilin. Hasil docking menunjukkan bahwa teofilin memiliki nilai *binding affinity* sebesar -4,3, -4,2, dan -4,1, yang mengindikasikan afinitas yang baik terhadap Adenosine A1 receptor. Selain itu, nilai RMSD yang rendah, yaitu sebesar 1,757, 1,982, dan 2,08, menunjukkan bahwa interaksi antara teofilin dan reseptor A1R stabil dan tepat dalam konteks model molekuler yang digunakan. Temuan ini mendukung hipotesis bahwa teofilin dalam ekstrak daun teh memiliki potensi untuk berinteraksi dengan Adenosine A1 receptor dan dapat berfungsi sebagai agen terapeutik dalam pengelolaan asma.

Kata kunci: *Teofilin, Adenosine A1 receptor, Asma, daun teh, (Camellia sinensis)*

Abstract

This study aims to explore the potential interaction of theophylline extracted from tea leaves (*Camellia sinensis*) with Adenosine A1 receptor in an effort to inhibit asthma. In this study, molecular simulation methods were used with the help of PyMOL and PyRx software, as well as Lipinski's Rule of Five analysis to evaluate the pharmacokinetics of theophylline compounds. The docking results showed that theophylline had binding affinity values of -4.3, -4.2, and -4.1, indicating good affinity to Adenosine A1 receptor. In addition, the low RMSD values of 1.757, 1.982, and 2.08 indicate that the interaction between theophylline and A1R receptor is stable and appropriate in the context of the molecular model used. These findings support the hypothesis that theophylline in tea leaf extract has the potential to interact with Adenosine A1 receptor and may serve as a therapeutic agent in the management of asthma.

Keywords : *Theophylline, Adenosine A1 receptor, Asthma, tea leaf, (Camellia sinensis)*

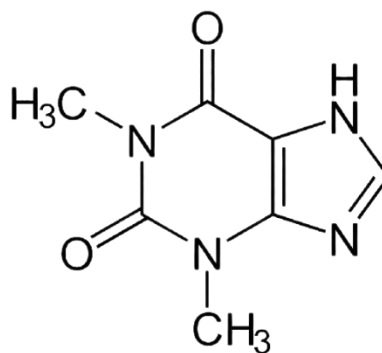
PENDAHULUAN

Asma adalah penyakit kronis pada saluran pernapasan yang ditandai dengan peradangan dan penyempitan saluran napas, yang menyebabkan gejala seperti sesak napas, batuk, mengi (bunyi seperti siulan saat bernapas), dan rasa dada tertekan. Asma dapat bervariasi tingkat keparahannya, dari ringan hingga parah, dan gejalanya bisa bersifat episodik, memburuk pada waktu-waktu tertentu (misalnya, malam hari atau saat berolahraga) atau sebagai respons terhadap pemicu tertentu. Pencetus

serangan asma dapat disebabkan oleh sejumlah faktor seperti alergen, virus, bahan iritan yang menyebabkan munculnya respon inflamasi (Rahmah & Pratiwi, 2020).

Adenosine A1 receptor merupakan golongan GPCR yang menggunakan adenosin sebagai ligan endogen. *Adenosine A1 receptor* secara umum memiliki fungsi protektif dalam tubuh, terutama dalam sistem kardiovaskular dan saraf. Namun, dalam konteks tertentu, aktivasi berlebihan atau disregulasi dari reseptor ini dapat berkontribusi pada beberapa kondisi patologis. Salah satu penyakit yang dapat dirangsang adalah penyakit asma. Pada penderita asma, aktivasi *Adenosine A1 receptor* dapat menyebabkan penyempitan bronkus dan meningkatkan respons bronkokonstriksi. Hal ini dapat memperburuk gejala asma, terutama pada mereka yang memiliki kepekaan tinggi terhadap adenosin. Oleh karena itu diperlukan senyawa aktif yang dapat menghambat aktivitas dari protein *Adenosine A1 receptor* (Cheng et al., 2017).

Teofilin adalah senyawa aktif yang tergolong dalam kelompok metilxantin dan memiliki berbagai efek farmakologis, terutama digunakan sebagai bronkodilator untuk mengobati kondisi pernapasan seperti asma dan penyakit paru obstruktif kronis (PPOK). Teofilin secara alami terdapat dalam teh, meskipun dalam jumlah yang relatif kecil. Teofilin adalah salah satu dari beberapa alkaloid metilxantin yang ditemukan dalam daun teh (*Camellia sinensis*), bersama dengan kafein dan teobromin. Pada gambar 1. dibawah menunjukkan struktur dari senyawa teofilin (Barnes, 2013).



Gambar 1. Struktur senyawa teofilin

Penelitian ini memberikan kebaruan dan kontribusi yang signifikan dalam mengeksplorasi potensi senyawa teofilin sebagai stimulant penyakit asma yang belum pernah dilakukan. Selain itu penelitian ini memberikan keuntungan dalam menganalisis interaksi molekuler antara senyawa teofilin dan *adenosine A1 receptor*. Tujuan penelitian ini untuk memberikan pemahaman dan wawasan baru dalam potensi senyawa teofilin dalam penghambat *Adenosine A1 receptor* dan memberikan sumbangan penting dalam upaya pengendalian asma serta memberikan alternatif baru dalam pengembangan obat-obatan yang berpotensi dalam pengobatan (Ferré & Ciruela, 2019).

METODE

Dalam penelitian dilakukan pendekatan secara in-silico untuk mempelajari interaksi yang terjadi antara teofilin dengan *adenosine A1 receptor*. Senyawa teofilin berasal dari tumbuhan daun teh (*Camellia sinensis*). Tahap pertama dilakukan analisis menggunakan perangkat lunak Pymol (<https://pymol.org/2/>) dan Pyrex (<https://pyrx.sourceforge.io/>) Pymol digunakan untuk visualisasi struktur 3D molekul dan penyiapan data, sementara Pyrex digunakan untuk simulasi docking (Seeliger & De Groot, 2010).

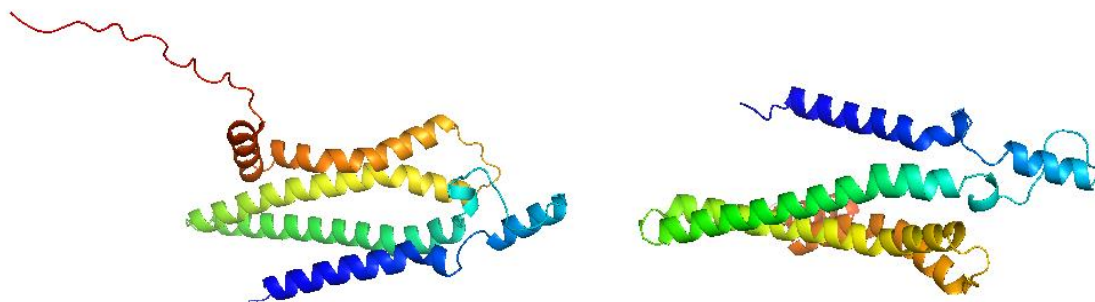
Selanjutnya digunakan perangkat lunak Protein Plus (<https://proteins.plus/>) untuk mengetahui interaksi detail yang terjadi antara teofilin dengan protein *adenosine*

A1 receptor. Perangkat lunak ini memungkinkan untuk mengevaluasi ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik antara teofilin *adenosine A1 receptor*. Selain itu nilai binding affinity dan RMSD dihitung untuk setiap interaksi yang ditemukan (Fährrolfes et al., 2017).

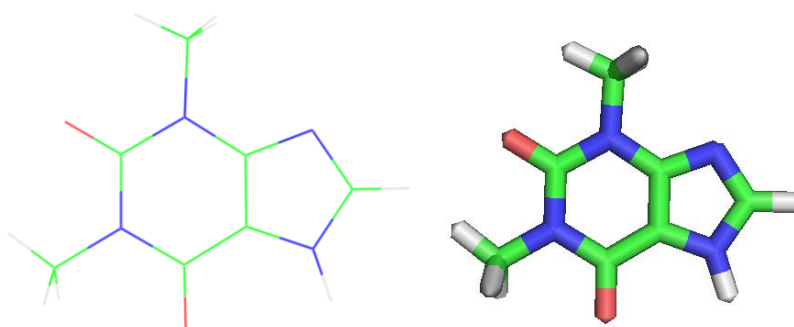
Tahap ketiga dilakukan analisis Lipinski Rule of Five (<http://www.scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>) untuk mengevaluasi teofilin sebagai potensi obat baru. Perangkat lunak ini digunakan untuk melihat kelayakan fisikokimia teofilin sebagai obat, dengan parameter yang digunakan berupa massa molekul, jumlah donor dan acceptor ikatan hidrogen log P dan reaktivitas molar.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Docking merupakan metode yang dapat mengidentifikasi suatu senyawa baru dalam kepentingan pengobatan, dimana memungkinkan dalam memeriksa antara ligan teofilin dengan protein *Adenosine A1 receptor*, serta dapat menggambarkan interaksi antara struktur aktivitas (Frimayanti et al., 2021). Tahapan pertama yang dilakukan adalah protein *Adenosine A1 receptor* di dirancang dan divisualisasi terlebih dahulu menggunakan perangkat lunak swiss model dengan database yang diperoleh melalui NCBI. gambar 2a dan 2b menunjukkan visualisasi protein *Adenosine A1 receptor* dalam bentuk 3D.



Gambar 2. (a) 3D visualisasi protein *Adenosine A1 receptor* dan (b) 3D visualisasi protein *Adenosine A1 receptor*



Gambar 3. (a) 2D visualisasi ligan teofilin dan (b) 3D visualisasi teofilin

Hasil docking menunjukkan terdapat interaksi antara teofilin dengan protein Adenosine A1 receptor. Nilai binding affinity yang diperoleh yaitu sebesar -4,3, -4,2 dan -4,1, hal ini menunjukkan teofilin memiliki afinitas yang cukup kuat dengan protein Adenosine A1 receptor. Selain itu diperoleh nilai RMSD yang rendah, yaitu sebesar 1,757, 1,982 dan 2,08, menunjukkan bahwa hasil docking teofilin dengan *Adenosine A1 receptor* cukup stabil dan dapat diandalkan. Tabel 1. Menunjukkan hasil docking berupa binding affinity dan RMSD dari teofilin dengan Adenosine A1 Receptor

Tabel 1. Binding Affinity Teofilin- Adenosine A1 Receptor

Ligand	Binding Affinity	rmsd/ub	rmsd/lb
Adenosine A1 Receptor_Teofilin	- 4,3	0,0	0,0
Adenosine A1 Receptor_Teofilin	- 4,3	18,421	16,808
Adenosine A1 Receptor_Teofilin	- 4,3	4,109	3,068
Adenosine A1 Receptor_Teofilin	- 4,2	3,612	2,167
Adenosine A1 Receptor_Teofilin	- 4,1	3,974	2,08
Adenosine A1 Receptor_Teofilin	- 4,1	3,701	1,982
Adenosine A1 Receptor_Teofilin	- 4,1	4,247	2,357
Adenosine A1 Receptor_Teofilin	- 4,0	5,089	2,949
Adenosine A1 Receptor_Teofilin	- 4,0	2,376	1,757

Selanjutnya dilakukan evaluasi teofilin dengan Lipinski Rule of Five untuk melihat potensinya sebagai obat. Pada Lipinski Rule of Five diperoleh massa molekul 180, satu ikatan hidrogen dan lima acceptor, log P sebesar 0,05 dan reaktivitas molar sebesar 44. Berdasarkan data yang diperoleh maka dapat dilihat bahwa teofilin telah memenuhi aturan Lipinski Rule of Five, dimana massa molekul haruslah dibawah 500 dalton, ikatan hidrogen dibawah 5 dan acceptor dibawah 10, serta aktivitas molar berkisar antara 40 – 130. Meskipun aktivitas molar tidak memenuhi aturan, namun teofilin telah memenuhi sebagian syarat dari aturan Lipinski Rule of Five dan memiliki potensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai obat baru dalam strategi menghambat penyakit asma. Pada tabel 2. Menunjukkan data analisis Lipinski Rule of Five (Natarajan et al., 2022).

Tabel 2 Data Lipinski

Mass	Hydrogen bond donor	Hydrogen bond acceptor	LOGP	Molar reactivity
180,000000	1	5	0,051500	44,480198

Interpretasi awal dari hasil penelitian ini menunjukkan teofilin memiliki potensi dalam menghambat penyakit asma, melalui interaksi antara teofilin dengan protein *Adenosine A1 Receptor*. Pada nilai binding affinity yang diperoleh menunjukkan interaksi kuat terjadi antar molekul. Selanjutnya, nilai RMSD yang rendah menunjukkan kestabilan dari hasil docking, dan menegaskan keandalan dalam interaksi yang ditemukan. Kestabilan ini penting dalam konteks pengembangan obat (Tamer et al., 2023).

Evaluasi menggunakan Lipinski Rule of Five menunjukkan bahwa teofilin telah memenuhi sebagian besar kriteria yang diperlukan obat yang potensial. Meskipun masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengkonfirmasi efektivitas dari teofilin sebagai antiviral dalam sistem biologis, hasil ini telah menunjukkan teofilin sebagai kandidat yang menjanjikan untuk pengembangan lebih lanjut dalam strategi antiviral terhadap penyakit asma. Pada penelitian ini akan memberikan kontribusi signifikan dalam literature yang berfokus pada potensi molekul tumbuhan alami yaitu berupa daun teh. Hasil penelitian mencakup penemuan interaksi potensial antara teofilin dengan protein *Adenosine A1 Receptor* (Spanoghe et al., 2021).

Dalam konteks penelitian ini menggunakan metode komputasi, dimana metode ini melibatkan simulasi computer dan sudah digunakan luas pada penelitian farmasi dan biologi. Pendekatan ini memungkinkan analisis yang lebih mendalam dari potensial interaksi antara teofilin dan *Adenosine A1 Receptor*. Penelitian ini memperkaya literature dengan menggunakan kombinasi metode yang inovatif dalam penelitian antiviral, dengan demikian penelitian ini dapat memberikan kontribusi signifikan dalam pengetahuan tentang potensi molekul alami dalam pengembangan obat penyakit asma. Hasil penelitian ini juga dapat membantu dalam merancang

penelitian berikutnya yang menggunakan pendekatan secara komputasi (Tamer et al., 2023)..

Pada evaluasi aturan Lipinski Rule of Five, penelitian ini sejalan dengan penelitian obat lainnya. Aturan Lipinski biasanya digunakan dalam penelitian obat untuk mengevaluasi kelayakan fisikokimia suatu molekul sebagai obat. Meski demikian, penelitian ini berbeda karena fokus pada teofilin. Penggunaan Lipinski Rule of Five dalam konteks ini memberikan cara baru untuk mengevaluasi molekul dari sumber alam dalam penelitian obat. Dengan demikian, penelitian ini berkontribusi pada pengembangan pengetahuan tentang bagaimana molekul alami dapat diproses dan dievaluasi sebagai kandidat obat (Elizabeth & Rusdiana, 2023).

Secara keseluruhan, penelitian ini memberikan wawasan baru dan penting ke dalam bidang penghambatan penyakit asma menggunakan molekul alami. Meskipun ada beberapa persamaan dengan penelitian sebelumnya, pendekatan dan hasil dari penelitian ini memberikan kontribusi unik dan penting ke dalam bidang ini. Lebih jauh, penelitian ini juga menunjukkan potensi besar tumbuhan teh dalam pengembangan obat antiviral. Dengan memanfaatkan metode in-silico dan aturan Lipinski, penelitian ini berhasil menggali lebih dalam potensi molekul alami sebagai penghambat asma. Oleh karena itu, hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan arah baru dalam penelitian dan pengembangan obat anti-asma (Elizabeth & Rusdiana, 2023).

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian dapat disimpulkan bahwa senyawa teofilin yang diekstrak dari daun teh serta di doking dengan protein *Adenosine A1 Receptor*, menunjukkan potensinya dalam menghambat penyakit asma. Analisis in-silico menggunakan Pymol, Pyrex, dan Lipinski Rule of Five menunjukkan adanya interaksi yang signifikan antara teofilin dan protein *Adenosine A1 receptor* dengan nilai binding affinity yang menjanjikan dan RMSD yang rendah, mengindikasikan kestabilan interaksi. Berdasarkan aturan Lipinski Rule of Five menunjukkan bahwa masilinic acid memenuhi sebagian besar kriteria yang diperlukan untuk obat yang potensial. Meskipun masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk mengkonfirmasi efektivitas teofilin sebagai agen antiviral dalam sistem biologis, hasil penelitian ini memberikan dasar yang kuat untuk penelitian lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

- Barnes, P. J. (2013). *Theophylline*. 1–19.
- Cheng, R. K. Y., Segala, E., Robertson, N., Deflorian, F., Doré, A. S., Errey, J. C., Fiez-Vandal, C., Marshall, F. H., & Cooke, R. M. (2017). Structures of Human A1 and A2A Adenosine Receptors with Xanthines Reveal Determinants of Selectivity. *Structure*, 25(8). <https://doi.org/10.1016/j.str.2017.06.012>
- Christine, C., Pebriani, F., Faruq, M. A. A., Florencia, C., Hidayat, S., & Muchtaridi, M. (2022). In Silico Study of Ranti Plants Extract (*Solanum nigrum*) as JAK2 Inhibitor in Leukimia Lymphoblastic Disease. *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*, 2(1).
- Elizabeth, M., & Rusdiana, T. (2023). Therapeutic Drug Monitoring (TDM) Teofilin sebagai Antiasma di Indonesia. *Jurnal Farmasi & Sains Indonesia*, 6(1). <https://doi.org/10.52216/jfsi.vol6no1p33-38>
- Fährrolfes, R., Bietz, S., Flachsenberg, F., Meyder, A., Nittinger, E., Otto, T., Volkamer, A., & Rarey, M. (2017). Proteins Plus: A web portal for structure analysis of macromolecules. *Nucleic Acids Research*, 45(W1). <https://doi.org/10.1093/nar/gkx333>
- Ferré, S., & Ciruela, F. (2019). Functional and Neuroprotective Role of Striatal Adenosine A 2A Receptor Heterotetramers . *Journal of Caffeine and Adenosine Research*, 9(3). <https://doi.org/10.1089/caff.2019.0008>
- Frimayanti, N., Lukman, A., & Nathania, L. (2021). Studi molecular docking senyawa

- 1,5-benzothiazepine sebagai inhibitor dengue DEN-2 NS2B/NS3 serine protease. *Chempublish Journal*, 6(1), 54–62. <https://doi.org/10.22437/chp.v6i1.12980>
- Natarajan, P. M., Umopathy, V. R., Murali, A., & Swamikannu, B. (2022). Computational simulations of identified marine-derived natural bioactive compounds as potential inhibitors of oral cancer. *Future Science OA*, 8(3). <https://doi.org/10.2144/fsoa-2021-0148>
- Rahmah, A. Z., & Pratiwi, J. N. (2020). Potensi Tanaman Cermai dalam Mengatasi Asma. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 2(2), 147–154. <https://doi.org/10.37287/jppp.v2i2.83>
- Seeliger, D., & De Groot, B. L. (2010). Ligand docking and binding site analysis with PyMOL and Autodock/Vina. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 24(5). <https://doi.org/10.1007/s10822-010-9352-6>
- Spanoghe, J., Larsen, L. E., Craey, E., Manzella, S., Van Dycke, A., Boon, P., & Raedt, R. (2021). The signaling pathways involved in the anticonvulsive effects of the adenosine a1 receptor. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 1). <https://doi.org/10.3390/ijms22010320>
- Tamer, T. M., Zhou, H., Hassan, M. A., Abu-Serie, M. M., Shityakov, S., Elbayomi, S. M., Mohy-Eldin, M. S., Zhang, Y., & Cheang, T. (2023). Synthesis and physicochemical properties of an aromatic chitosan derivative: In vitro antibacterial, antioxidant, and anticancer evaluations, and in silico studies. *International Journal of Biological Macromolecules*, 240. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.124339>