

STUDI *IN SILICO*: POTENSI SENYAWA KATEKIN DAN TURUNANNYA DARI TEH HIJAU SEBAGAI INHIBITOR HGF SERTA PROFIL TOKSISITASNYA

IN SILICO STUDY: POTENTIAL OF GREEN TEA KATEKIN COMPOUNDS AND THEIR DERIVATIVES AS HGF INHIBITORS AND ITS TOXICITY PROFILE

Ahmad Misbakhur Sururi, First Ambar Wati, Dina Kartika Maharani*

Department of Chemistry, Faculty of Mathematics and Natural Sciences

Universitas Negeri Surabaya

Jl. Ketintang, Surabaya (60231), Telp. 031-8298761

* Corresponding author, tel/fax: +628174140131, email: dinakartika@unesa.ac.id

Abstrak. Teh hijau merupakan salah satu tumbuhan dengan kandungan katekin yang tinggi. Katekin merupakan salah satu metabolit sekunder yang memiliki banyak manfaat dan potensi. Salah satunya sebagai antitumor. Penelitian ini bertujuan untuk mendeskripsikan potensi katekin dan turunan sebagai antitumor inhibitor HGF serta profil toksisitasnya melalui analisis *in silico*. Ligan yang digunakan dalam penelitian ini adalah katekin, galokatekin, epikatekin, dan epigalokatekin. Hasil penelitian menunjukkan bahwa epikatekin memiliki potensi lebih baik (-6,6 kkal/mol) dibandingkan turunan katekin lainnya. Profil toksisitas keempat katekin tersebut menunjukkan bahwa keempatnya tidak hepatotoksik, tidak mutagenik, tidak karsinogenik, dan memiliki nilai LD₅₀ yang aman. Penelitian lebih lanjut seperti *in vitro* dan *in vivo* diperlukan untuk menguak potensinya sebagai antitumor inhibitor HGF.

Kata kunci: Teh hijau, inhibitor, HGF, antitumor

Abstract. Green tea is a plant with a high content of catechins. Catechins are a secondary metabolites that possess many benefits and potencies, one of which is as an antitumor. This study aims to describe the potential of catechin and its derivatives as antitumor inhibitor of HGF and their toxicity profiles through *in silico* analysis. The ligands used in this study were catechin, gallocatechin, epicatechin, and epigallocatechin. The results showed that epicatechin has better potency (-6.6 kcal/mol) than other catechin derivatives. The toxicity characteristics of the four catechins indicate that they do not exhibit hepatotoxicity, mutagenicity, or carcinogenicity, and possess a safe LD₅₀ value. Further studies, such as *in vitro* and *in vivo*, must reveal its potential as an antitumor HGF inhibitor.

Key words: Green tea, inhibitor, HGF, antitumor

PENDAHULUAN

Teh hijau atau *green tea* (*Camelia sinesis*) merupakan salah satu tumbuhan lokal yang sering dimanfaatkan masyarakat. Secara umum tanaman ini diproses dengan cara diseduh menjadi teh. Tumbuhan ini populer di daerah Asia terutama di Asia Tenggara [1]. Penggunaan daunnya untuk pembuatan teh telah digunakan sejak lama yang dipercaya memiliki banyak khasiat [2,3]. Umumnya kandungan dalam daunnya adalah senyawa polifenol dengan senyawa dominan adalah senyawa katekin dan turunannya [4,5].

Tanaman ini terkenal akan manfaatnya dalam dunia medis diantaranya dapat digunakan sebagai antikanker dengan menghambat pertumbuhan dan perkembangan sel kanker karena adanya kandungan antioksidan dan antiinflamasi [6], dapat digunakan dalam pengobatan penyakit kardiovaskular dimana studi menyatakan bahwa konsumsi teh hijau memiliki pengaruh terhadap penurunan risiko stroke [7]; memiliki kemampuan menurunkan konsentrasi kolesterol total dalam darah dan kolesterol LDL [8]. Efek tersebut disebabkan adanya kandungan katekin dalam teh hijau. Kandungan katekin dalam secangkir teh ini

lebih tinggi dibandingkan dengan makanan dan minuman tradisional lainnya [9]. Selain itu penggunaannya digunakan sebagai pengawet makanan berlabel bersih dan berfungsi sebagai pelindung minyak dari ketengikan [10].

Tanaman ini memiliki kandungan utama yakni polifenol terutama flavanol dan flavonol dengan yang paling melimpah adalah kandungan katekinnya [5]. Kandungan senyawa katekin dalam *Camelia sinensis* secara umum adalah katekin, galokatekin, epikatekin, dan epigalokatekin [5]. Kandungan-kandungan tersebut memiliki peran utama sebagai antioksidan [11]. Katekin memiliki struktur dasar dua cincin benzena dan heterosiklik dihiropiran dengan gugus hidroksil pada karbon ketiga. Studi mengenai aktivitas dari katekin dan turunannya menunjukkan beberapa laporan, katekin dan turunannya memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi, antialergi [12], antioksidan, antitumor [13], antibakteri [14], dan antidiabet [15]. Namun, penelitian terkait potensinya sebagai inhibitor *Hepatocyte Growth Factor* (HGF) belum pernah dilaporkan sehingga perlu dilakukan penelitian mengenai potensinya sebagai inhibitor HGF.

Hepatocyte Growth Factor atau HGF adalah hormon parakrin yang memainkan peran dalam transisi epitel-mesenchymal (c-MET) yang disekresikan oleh sel mesenchymal dengan kemampuan angiogenik yang mengikat heparin. Transisi epitel-mesenchymal terkenal dengan perannya sebagai perannya sebagai penggerak tumorigenesis [16]. Ekspresi dari reseptor ini memicu terjadinya jalur pensinyalan seperti jalur fosfoinositida 3-kinase/treonin-protein kinase (PI3K/AKT) [17,18]. Selain itu, HGF/c-MET menginduksi proliferasi sel, migrasi, kelangsungan hidup, invasi, diferensiasi, dan transisi epitelial-mesenchymal (EMT), mempromosikan perkembangan tumorigenesis [16]. Jalur *signaling* di atas berperan penting dalam patogenesis berbagai keganasan, termasuk namun tidak terbatas pada kanker paru-paru, kolorektal, ovarium, kandung kemih, dan beberapa kanker lainnya. Sehingga penghambatan pada protein tersebut memiliki potensi sebagai antitumor khususnya sistem pencernaan [16,19-20].

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi senyawa katekin dan turunannya sebagai inhibitor reseptor HGF serta toksisitasnya secara *in silico*. Penelitian ini merupakan penelitian dasar dalam pengembangan senyawa obat dari bahan

alami yang dapat dijadikan dasar penelitian lebih lanjut mengenai potensi kandungan katekin teh hijau sebagai agen antikanker alami.

METODE PENELITIAN

Preparasi Ligan

Senyawa katekin dalam teh hijau yang digunakan sebagai ligan dalam penelitian ini adalah katekin, galokatekin, epikatekin, dan epigalokatekin [5]. Struktur 3D senyawa ligan diunduh dari situs PubChem (pubchem.ncbi.nlm.nih.gov), struktur ligan kemudian diminimasi untuk memperoleh struktur yang fleksibel sehingga menghasilkan nilai yang stabil. Minimasi dilakukan menggunakan OpenBabel pada program PyRx [21].

Preparasi Reseptor Protein

Reseptor protein yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Hepatocyte Growth Factor* (HGF) yang diperoleh dari situs RCSB (rcsb.org). Protein dipreparasi menggunakan Discovery Studio untuk memperoleh protein steril dan posisi *docking* [22].

Molecular docking dan Visualisasi

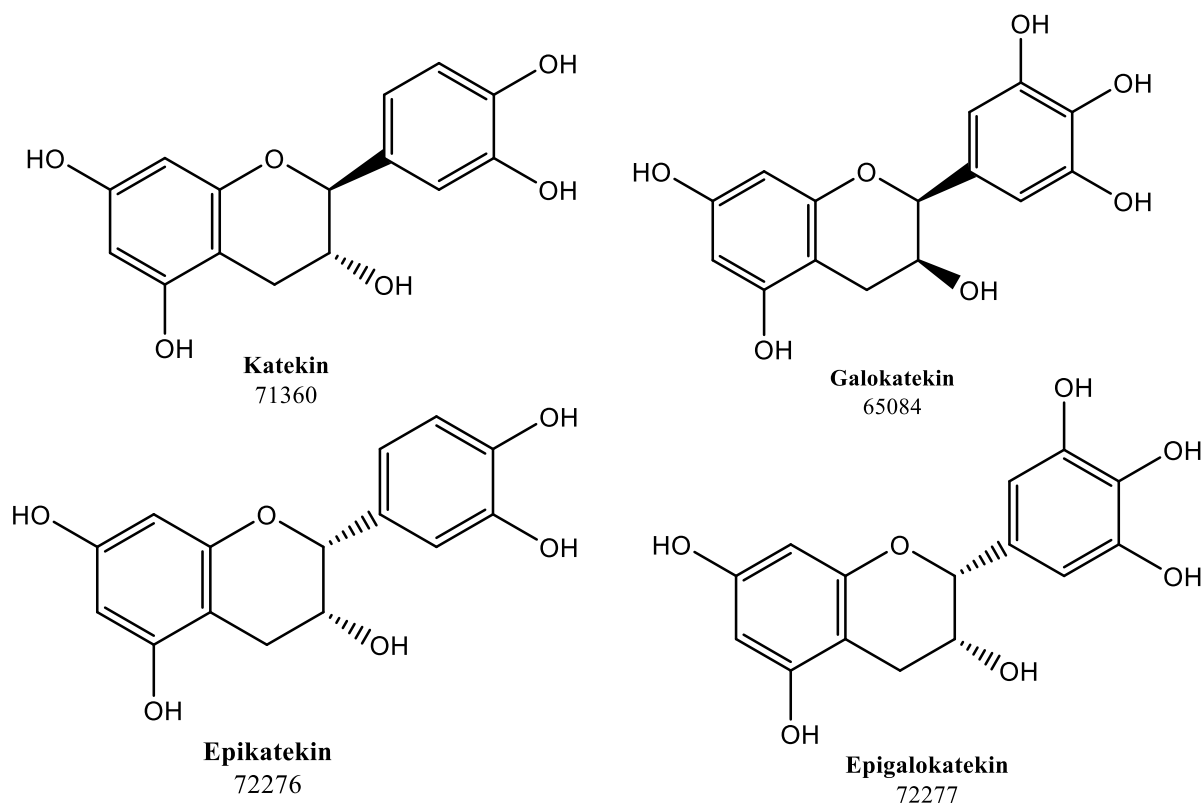
Simulasi *molecular docking* dilakukan menggunakan Vina Wizard pada PyRx [23], dengan koordinat *docking* X: 48,411; Y: 42,227; Z: 62,472. Konformer senyawa yang diperoleh dari *docking* diinteraksi serta visualisasikan dengan PyMOL dan Discovery Studio untuk memperoleh hasil data posisi penghambatan dan jenis penghambatan yang terbentuk.

Prediksi Toksisitas

Prediksi toksisitas dilakukan menggunakan situs ProTox-II (toxnew.charite.de/prottox_II) [24] meliputi parameter hepatoksisitas, karsinogenisitas, mutagenisitas, dan nilai LD₅₀.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Katekin adalah senyawa dominan pada teh hijau (*Camelia sinensis*) dengan kadar yang tinggi. Masyarakat sering memanfaatkan daun tumbuhan ini sebagai teh seduh [9]. Penelitian terkait potensinya sebagai antitumor inhibitor HGF belum dilaporkan. Penelitian ini bertujuan mendeskripsikan potensi katekin dan turunannya sebagai antitumor melalui pendekatan *in silico* menggunakan *molecular docking* inhibitor HGF. Struktur 2D serta nomor CID PubChem masing-



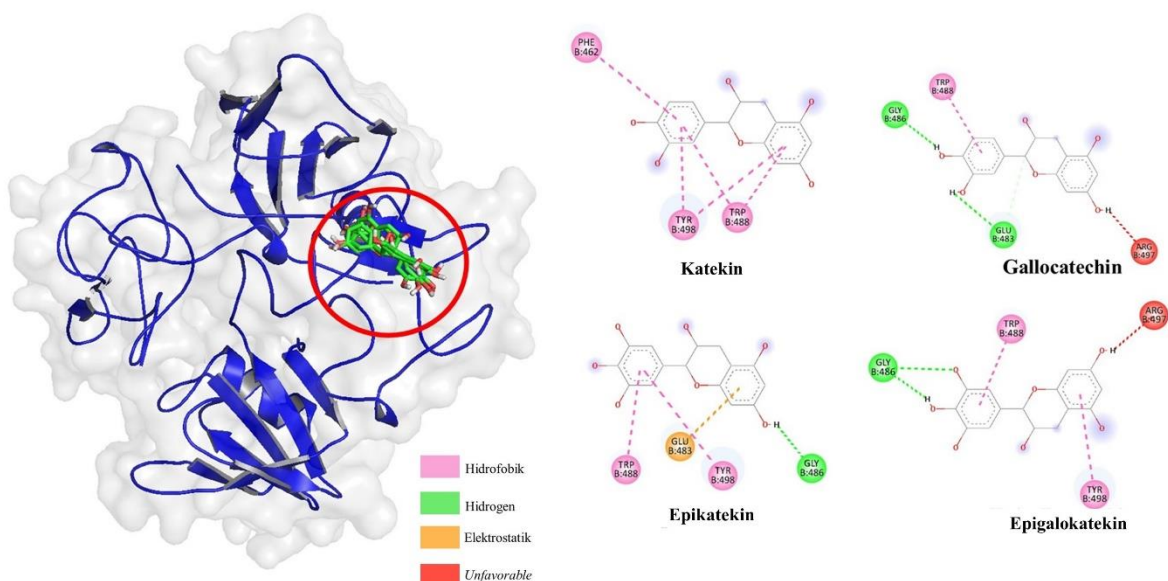
Gambar 1. Struktur 2D Ligan dan Nomor CID PubChem

masing dari ligan uji dalam penelitian ini dapat dilihat pada Gambar 1. HGF adalah reseptor yang berperan dalam transisi epitel-mesenkimal (c-MET) yang mensinyalkan pertumbuhan dan perkembangan sel kanker pada jenis kanker atau tumor tertentu [16]. Jalur reseptor tirosin kinase (RTK) HGF/c-MET tidak bergerak di jaringan normal, sementara jalur ini aktif di berbagai tumor [25]. Investigasi yang berkembang telah mengkonfirmasi bahwa penghambatan pensinyalan HGF/c-MET adalah strategi terapi yang efektif dalam menekan beberapa kanker manusia [26]. Simulasi *molecular docking* dilakukan untuk mengetahui potensi senyawa katekin sebagai inhibitor HGF pada sisi aktifnya [22]. *Molecular docking* dilakukan

dengan menambatkan ligan ke sisi aktif reseptor untuk mengetahui nilai *binding affinity* dari masing-masing senyawa uji. Hasil analisis *molecular docking* disajikan pada Tabel 1, menunjukkan bahwa dari keempat senyawa katekin dan turunannya yang memiliki *binding affinity* paling rendah adalah senyawa epikatekin dengan nilai -6,6 kkal/mol dibandingkan dengan senyawa katekin lainnya. Hal ini merepresentasikan bahwa dibandingkan senyawa lain, epicatecin memiliki potensi lebih baik sebagai inhibitor HGF. *Binding affinity* adalah nilai stabilitas reseptor HGF dan ligan katekin yang terbentuk. Semakin rendah nilainya maka kompleks reseptor-ligan semakin stabil dan aktivitas penghambatannya semakin baik [21].

Tabel 1. Hasil Analisis *Molecular Docking*

Senyawa	<i>Binding affinity</i> (kkal/mol)
Katekin	-6,2
Galokatekin	-6,4
Epikatekin	-6,6
Epigalokatekin	-6,4

Gambar 2. Visualisasi Hasil *Docking* Senyawa Katekin dan Turunannya dengan Reseptor HGF

Konformer senyawa hasil *docking* divisualisasikan dengan menggunakan PyMOL dan Discovery Studio untuk memperoleh data posisi dan jenis penghambatan. Hasil visualisasi senyawa ligan dan reseptor HGF disajikan pada Gambar 2, menunjukkan bahwa terbentuk jenis penghambatan (interaksi) yang bermacam-macam, terbentuk ikatan hidrogen, ikatan hidrofobik, ikatan elektrostatik, dan ikatan *unfavorable*. Ikatan hidrogen adalah gaya kuat antara atom hidrogen dengan atom yang memiliki keelektronegatifan tinggi (F, O, dan N) [21,27]. Ikatan hidrofobik adalah gaya yang terbentuk antar gugus hidrofobik reseptor dan ligan [28]. Ikatan elektrostatik adalah ikatan yang terbentuk karena adanya muatan [29]. Stabilitas kompleks akan meningkat dengan jumlah interaksi yang terbentuk. Semakin banyak interaksi yang terbentuk maka *binding affinity*-nya akan semakin negatif [30]. Selain itu, kompleks yang stabil adalah kompleks yang memiliki sedikit

ikatan *unfavorable*. Ikatan *unfavorable* adalah interaksi tolak menolak antar residu asam amino dan senyawa ligan [11].

Hasil visualisasi pada Gambar 2, menunjukkan bahwa senyawa potensial yakni epikatekin memiliki jenis interaksi yang lebih beragam dibandingkan senyawa lain. Kompleks epikatekin dengan HGF tidak terbentuk ikatan *unfavorable*, dimana kompleks yang terbentuk lebih stabil. Senyawa potensial membentuk 2 ikatan hidrofobik pada residu Trp 488 dan Tyr 498; ikatan hidrogen pada residu Gly 486; dan ikatan elektrostatik pada residu Glu 483. Pada senyawa galocatechin dan epigallocatekin memiliki 1 ikatan *unfavorable* dimana ikatan tersebut dapat membuat kestabilan kompleks menurun, sementara pada senyawa katekin hanya terbentuk 1 jenis interaksi yakni ikatan hidrofobik. Hal tersebut menjelaskan nilai *binding affinity* dari epikatekin lebih stabil dibandingkan senyawa lain.

Tabel 2. Prediksi Toksisitas Senyawa Katekin dan Turunannya

Senyawa	Hepatotoksisitas	Karsinogenisitas	Mutagenisitas	LD ₅₀ (mg/kg)
Katekin	Tidak Aktif	Tidak Aktif	Tidak Aktif	10000
Galokatekin	Tidak Aktif	Tidak Aktif	Tidak Aktif	10000
Epikatekin	Tidak Aktif	Tidak Aktif	Tidak Aktif	10000
Epigallocatekin	Tidak Aktif	Tidak Aktif	Tidak Aktif	10000

Prediksi toksisitas dilakukan untuk mengetahui profil toksisitas senyawa katekin dan turunannya secara *in silico*. Toksisitas adalah derajat merusaknya suatu senyawa apabila masuk dalam organisme [31]. Pada penelitian ini

parameter toksisitas yang digunakan adalah hepatotoksisitas (derajat merusaknya senyawa pada hati) [32], karisnogenisitas (zat yang memicu tumbuhnya sel kanker) [33], mutagenisitas (zat yang memicu terjadinya mutasi genetik) [34], dan

LD₅₀ (dosis letal 50%) [35]. Hasil analisis pada Tabel 2, menunjukkan bahwa senyawa katekin dan turunannya tidak memiliki potensi sebagai zat hepatotoksik, karsinogenik, mutagenik, dan memiliki LD₅₀ yang termasuk kelas 6 yakni relatif tidak berbahaya.

KESIMPULAN

Senyawa epikatekin memiliki potensi sebagai inhibitor HGF antitumor (-6,6 kkal/mol) dengan profil toksisitas yang baik yakni tidak hepatotoksik, tidak karsinogenik, tidak mutagenik, dan memiliki LD₅₀ yang aman. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menguak potensinya lebih jauh dengan uji *in vitro* dan *in vivo*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yamamoto, T., Juneja, L. R., & Kim, M. (1997). *Chemistry and applications of green tea*. CRC press.
2. Preedy, V. R. (2012). *Tea in health and disease prevention*. Academic Press.
3. Dou, Q. P. (2019). Tea in health and disease. In *Nutrients* (Vol. 11, Issue 4, p. 929). MDPI.
4. Graham, H. N. (1992). Green tea composition, consumption, and polyphenol chemistry. *Preventive Medicine*, 21(3), 334–350.
5. Wein, S., Beyer, B., Gohlke, A., Blank, R., Metges, C. C., & Wolfram, S. (2016). Systemic Absorption of Katekins after Intraruminal or Intraduodenal Application of a Green Tea Extract in Cows. *PLOS ONE*, 11(7), e0159428. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159428>
6. Lambert, J. D., & Elias, R. J. (2010). The antioxidant and pro-oxidant activities of green tea polyphenols: a role in cancer prevention. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 501(1), 65–72.
7. Tipoe, G. L., Leung, T.-M., Hung, M.-W., & Fung, M.-L. (2007). Green tea polyphenols as an anti-oxidant and anti-inflammatory agent for cardiovascular protection. *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Cardiovascular & Hematological Disorders)*, 7(2), 135–144.
8. Kim, A., Chiu, A., Barone, M. K., Avino, D., Wang, F., Coleman, C. I., & Phung, O. J. (2011). Green tea catekins decrease total and low-density lipoprotein cholesterol: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Dietetic Association*, 111(11), 1720–1729.
9. EFSA Panel on Dietetic Products, N. and A. (NDA). (2010). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to various food (s)/food constituent (s) and protection of cells from premature aging, antioxidant activity, antioxidant content and antioxidant properties, and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage pursuant to Article 13 (1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*, 8(2), 1489.
10. Kumudavally, K. V., Phanindrakumar, H. S., Tabassum, A., Radhakrishna, K., & Bawa, A. S. (2008). Green tea—A potential preservative for extending the shelf life of fresh mutton at ambient temperature (25±2 °C). *Food Chemistry*, 107(1), 426–433.
11. Kharisma, V., Widyananda, M., Nege, A., Naw, S., & Nugraha, A. (2021). Tea catekin as antiviral agent via apoptosis agonist and triple inhibitor mechanism against HIV-1 infection: A bioinformatics approach. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 9, 435–445.
12. Maeda-Yamamoto, M., Ema, K., & Shibuichi, I. (2007). In vitro and in vivo anti-allergic effects of ‘benifuuki’ green tea containing O-methylated catekin and ginger extract enhancement. *Cytotechnology*, 55, 135–142.
13. Coșarcă, S., Tanase, C., & Muntean, D. L. (2019). Therapeutic aspects of catekin and its derivatives—an update. *Acta Biologica Marisiensis*, 2(1), 21–29.
14. Ma, Y., Ding, S., Fei, Y., Liu, G., Jang, H., & Fang, J. (2019). Antimicrobial activity of anthocyanins and catekins against foodborne pathogens *Escherichia coli* and *Salmonella*. *Food Control*, 106, 106712.
15. Mechchate, H., Es-Safi, I., Haddad, H., Bekkari, H., Grafov, A., & Bousta, D. (2021). Combination of Katekin, Epikatekin, and Rutin: Optimization of a novel complete antidiabetic formulation using a mixture design approach. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 88, 108520.
16. Boromand, N., Hasanzadeh, M., ShahidSales, S., Farazestanian, M., Gharib, M., Fiuji, H., Behboodi, N., Ghobadi, N., Hassanian, S.

- M., & Ferns, G. A. (2018). Clinical and prognostic value of the C-Met/HGF signaling pathway in cervical cancer. *Journal of Cellular Physiology*, 233(6), 4490–4496.
17. Lam, B. Q., Dai, L., & Qin, Z. (2016). The role of HGF/c-MET signaling pathway in lymphoma. *Journal of Hematology & Oncology*, 9(1), 1–8.
 18. Stanley, A., Ashrafi, G. H., Seddon, A. M., & Modjtahedi, H. (2017). Synergistic effects of various Her inhibitors in combination with IGF-1R, C-MET and Src targeting agents in breast cancer cell lines. *Scientific Reports*, 7(1), 3964.
 19. Mo, H.-N., & Liu, P. (2017). Targeting MET in cancer therapy. *Chronic Diseases and Translational Medicine*, 3(03), 148–153.
 20. Demkova, L., & Kucerovala, L. (2018). Role of the HGF/c-MET tyrosine kinase inhibitors in metastatic melanoma. *Molecular Cancer*, 17, 1–14.
 21. Sururi, A. M., Raihan, M., Aisa, E. R., Safitri, F. N., & Constaty, I. C. (2022). Anti-Inflammatory Activity of Stem Bark Dichloromethane Fraction Syzygium samarangense Extract as COX-2 Inhibitor: A Bioinformatics Approach. *Jurnal Kimia Riset*, 7(2), 94–100. <https://doi.org/10.20473/jkr.v7i2.39662>
 22. Sururi, A. M., Maharani, D. K., & Wati, F. A. (2023). POTENSI SENYAWA EUGENOL DARI CENGKEH (*Syzygium aromaticum*) SEBAGAI INHIBITOR PROTEASE HIV-1 (PR). *Unesa Journal of Chemistry*, Vol 12 No 1 (2023), 26–30. <https://ejournal.unesa.ac.id/index.php/unesa-journal-of-chemistry/article/view/52025/42268>
 23. Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455–461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
 24. Banerjee, P., Eckert, A. O., Schrey, A. K., & Preissner, R. (2018). ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Research*, 46(W1), W257–W263.
 25. Konstorum, A., & Lowengrub, J. S. (2018). Activation of the HGF/c-Met axis in the tumor microenvironment: A multispecies model. *Journal of Theoretical Biology*, 439, 86–99.
 26. Zhang, H., Feng, Q., Chen, W.-D., & Wang, Y.-D. (2018). HGF/c-MET: A Promising Therapeutic Target in the Digestive System Cancers. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11). <https://doi.org/10.3390/ijms19113295>
 27. Głowacki, E. D., Irimia-Vladu, M., Bauer, S., & Sariciftci, N. S. (2013). Hydrogen-bonds in molecular solids – from biological systems to organic electronics. *Journal of Materials Chemistry B*, 1(31), 3742–3753. <https://doi.org/10.1039/C3TB20193G>
 28. Cheng, X., Shkel, I. A., O'Connor, K., & Record, M. T. (2020). Experimentally determined strengths of favorable and unfavorable interactions of amide atoms involved in protein self-assembly in water. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(44), 27339 LP – 27345. <https://doi.org/10.1073/pnas.2012481117>
 29. Njoroge, F. G., Chen, K. X., Shih, N.-Y., & Piwinski, J. J. (2008). Challenges in Modern Drug Discovery: A Case Study of Boceprevir, an HCV Protease Inhibitor for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection. *Accounts of Chemical Research*, 41(1), 50–59. <https://doi.org/10.1021/ar700109k>
 30. Shifeng, P., Boopathi, V., Murugesan, M., Mathiyalagan, R., Ahn, J., Xiaolin, C., Yang, D.-U., Kwak, G.-Y., Kong, B. M., Yang, D.-C., Kang, S. C., & Hao, Z. (2022). Molecular Docking and Dynamics Simulation Studies of Ginsenosides with SARS-CoV-2 Host and Viral Entry Protein Targets. *Natural Product Communications*, 17(11), 1934578X221134331. <https://doi.org/10.1177/1934578X221134331>
 31. Raies, A. B., & Bajic, V. B. (2016). In silico toxicology: computational methods for the prediction of chemical toxicity. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 6(2), 147–172.
 32. Chang, C. Y., & Schiano, T. D. (2007). Drug hepatotoxicity. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 25(10), 1135–1151.
 33. Jamal, Q., Lohani, M., Siddiqui, M., Haneef, D., Gupta, S., & Wadhwa, D. (2012). Molecular interaction analysis of cigarette smoke carcinogens NNK and NNAL with enzymes involved in DNA repair pathways: An in silico approach. *Bioinformation*, 8,

795–800.

<https://doi.org/10.6026/97320630008795>

34. Wang, D., Kreutzer, D. A., & Essigmann, J. M. (1998). Mutagenicity and repair of oxidative DNA damage: insights from studies using defined lesions. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 400(1–2), 99–115.
35. Randhawa, M. A. (2009). Calculation of LD50 values from the method of Miller and Tainter, 1944. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 21(3), 184–185.