

STUDI *IN SILICO* SENYAWA BIOAKTIF DALAM DAUN ZAITUN (*Olea europaea* L.) SEBAGAI ACE INHIBITOR DALAM HIPERTENSI

Alya Izzati Zhafira Rizal¹, Salma Chiara Putri¹, Tasza Noor Aisyah¹, Marshella Dhanu Ardhitia¹, Agus Rusdin², Nayla Maymuna Fathin¹, Dhania Novitasari³

¹Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

²Program Studi Doktor Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

³Departemen Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

*Email: dhania@unpad.ac.id

Received: 03/07/2024, Revised: 05/11/2024, Accepted: 05/11/2024, Published: 05/11/2024

ABSTRAK

Daun zaitun (*Olea europaea* L.) telah diketahui memiliki efek penurunan tekanan darah dengan salah satu mekanismenya ialah mempengaruhi aktivitas *angiotensin-converting enzyme* (ACE), namun aktivitas molekuler pada enzim tersebut masih belum ditelusuri. Studi ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi senyawa metabolit sekunder dari daun zaitun terkait dengan karakteristik fisikokimiawi dan profil ADMET, serta interaksinya terhadap ACE melalui studi komputasi. Berdasarkan Samy *et al.*, 2022, dipilih 10 senyawa daun zaitun yang memenuhi Rule of Five dari beberapa senyawa diteliti serta dievaluasi berdasarkan kaidah Lipinski, profil ADMET, skrining farmakofor, dan penambatan molekul. Berdasarkan hasil studi yang dilakukan, senyawa oleuropein aglikon menunjukkan aktivitas paling potensial terhadap target protein ACE (kode PDB: 3BKL) dengan data nilai ikatan bebas dan konstanta inhibisi paling kecil yaitu -7,73 kkal/mol dan 2,16 μ M, serta memiliki interaksi pada residu asam amino HIS A: 513 dan TYR A: 523. Hasil studi ini menambah bukti saintifik terkait pengaruh senyawa bioaktif pada daun zaitun khususnya oleuropein aglikon terhadap protein ACE sehingga berpotensi dalam memberikan efek penurunan tekanan darah.

Kata kunci : Penambatan Molekuler, ACE Inhibitors, Hipertensi, Daun Zaitun

ABSTRACT

Olive leaves (Olea europaea L.) are known to have the effect of lowering blood pressure by one of the mechanisms through the activity of angiotensin-converting enzyme (ACE), but the molecular activity of this enzyme has not yet been explored. Therefore, this study aims to evaluate the potential of secondary metabolite compounds from olive leaves related to physicochemical characteristics and ADMET profiles, as well as their interactions with ACE through computational studies. In this study, 10 olive leaf compounds, namely oleuropein, apigenin, oleacein, hydroxytyrosol, rutin, catechin, apigenin, quercetin, tyrosol, and luteolin, were studied and evaluated based on Lipinski's rules, ADMET profile, pharmacophore screening, and molecular docking. Based on the results of studies conducted, the oleuropein aglycone compound shows the most potential activity against the ACE protein target with data on free binding values and the smallest inhibition constant, namely -7.73 kcal/mol and 2.16 μ M,

and has interactions with the HIS A: 513 and TYR A: 523 amino acid residues. The results of this study prove the scientific evidence regarding the influence of bioactive compounds in olive leaves, especially oleuropein aglycone, on the ACE protein, which demonstrated its potential to have a blood pressure lowering effect.

Keywords: Docking Molecular, ACE Inhibitors, Hypertension, Olive Plants

PENDAHULUAN

Pada umumnya, hipertensi merupakan kondisi dimana terjadi tekanan yang abnormal di dalam arteri sehingga meningkatkan resiko stroke, aneurisma, gagal jantung, serangan jantung dan juga rusaknya ginjal yang mencapai angka lebih dari 30% di dunia dan 40% di Indonesia pada tahun 2023 di rentang umur 30-69 tahun (Kemenkes, 2016; WHO, 2023). Penggunaan terapi antihipertensi secara umum berkaitan erat dengan pengobatan gagal jantung yang berpotensi menurunkan tekanan darah dan secara langsung dapat juga mengurangi kemungkinan terjadinya gagal jantung (Heidenreich *et al.*, 2022). Berdasarkan WHO *Essential Medicines List* (EML) mengidentifikasi semua kelas obat antihipertensi – angiotensin *converting enzyme inhibitors* (ACEi), *calcium channel blockers* (CCB), angiotensin *receptor blockers* (ARB) dan diuretik tiazid sebagai pengobatan antihipertensi (WHO, 2021).

Penderita hipertensi selain diberikan terapi farmakologi dengan obat-obatan konvensional juga harus memperhatikan pola makan dan nutrisi yang dikonsumsi. Oleh karena itu, eksplorasi bahan alam yang

dapat membantu menurunkan tekanan darah menjadi salah satu fokus penelitian terkait terapi hipertensi.

Daun zaitun (*Olea europaea* L.) adalah sumber kaya komponen polifenol/fenolik seperti oleuropein, verbascoside, apigenin-7-glucoside, luteolin-7-glucoside, dan lainnya. Kandungan utama daun zaitun adalah oleuropein, yang berperan dalam penurunan tekanan darah dengan cara menekan saluran kalsium tipe-L secara langsung dan *reversible* sehingga menyebabkan penurunan yang bergantung pada konsentrasi dalam tekanan sistolik ventrikel kiri dan frekuensi jantung, serta peningkatan aliran koroner relatif dan sedikit, meskipun tidak signifikan, menghambat Ca^{2+} (Scheffler *et al.*, 2008). Suplemen ekstrak daun zaitun (*Olea europaea* L.) terbukti efektif menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik pada penderita hipertensi (Baccouri *et al.*, 2022).

Baru-baru ini, khasiat obat dari daun zaitun telah difokuskan pada senyawa fenoliknya (khususnya oleuropein), yang telah ditunjukkan dalam penelitian pada hewan dan laboratorium menunjukkan aktivitas sebagai antihipertensi (Fatahian *et*

al., 2022). Oleuropein telah diakui karena memberikan efek antihipertensi pada hipertensi genetik terkait dengan peningkatan fungsi pembuluh darah sebagai akibat dari berkurangnya pro-oksidatif dan status pro-inflamasi (Romero *et al.*, 2016). Oleh karena itu, aktivitas antihipertensi ekstrak daun zaitun mungkin terletak pada kandungan oleuropein yang bekerja secara sinergis dengan zat aktif lainnya untuk mengerahkan aktivitas penghambatan ACE dan penghambatan saluran kalsium.

Maka dari itu, tujuan dari penelitian ini adalah untuk meneliti senyawa metabolit sekunder dari tanaman daun zaitun (*Olea europaea* L.) yang mempunyai interaksi dengan reseptor ACE melalui studi *in silico* terhadap efek antihipertensi.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat

Perangkat keras yang digunakan ASUS VivoBook X421EPY_A413EP dengan prosesor 11th Gen Intel(R) Core(TM) i7-1165G7 @ 2.80GHz 2.80 GHz RAM 8GB dengan sistem operasi Windows 11 Home Single Language. Perangkat lunak yang digunakan berupa program LigandScout, Autodock Tools 4.2.6, BIOVIA Discovery Studio 2020, dan Pre-ADMET.

Bahan

Ligan uji berasal dari metabolit sekunder daun zaitun (*Olea europaea* L.) yang terdiri dari senyawa oleuropein aglikon, apigenin, oleacein, hidroksitirosol, rutin, katekin, apigetrin, kuersetin, tyrosol, dan luteolin. Ligan alami yang digunakan diunduh dari Protein Data Bank berupa ketone ACE inhibitor kAW. Reseptor yang digunakan diunduh dari Protein Data Bank berupa Testis ACE co-crystal structure dengan kode PDB 3BKL.

Jalannya Penelitian

1. Lipinski's Rule of Five

Laman

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> dibuka dan dicari senyawa uji menggunakan *canonical* SMILES pada senyawa tersebut. Pada laman <https://mcule.com/apps/property-calculator/> disalin *canonical* SMILES pada bagian "Add mcule ID, SMILES, CAS Number, IUPAC name, InChI or InChIKey here" dan tekan CALCULATE. Apabila sudah mengikuti semua prosedur di atas, dimasukkan data-data yang berkaitan dengan Lipinski's RO5.

2. PREADMET

Pada laman preADMET <https://preadmet.webservice.bmdrc.org/>, senyawa dari daun zaitun dimasukkan dan diproses terkait dengan parameter ADME

(Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi) dan toksisitas untuk dievaluasi lebih lanjut.

3. Penapisan Farmakofor

Dilakukan preparasi *database active*, *decoy*, dan senyawa uji dengan mengunjungi situs Dud.e. Pada pemodelan farmakofor dengan Ligand Scout, file *database active* yang telah di minimisasi dibuat *cluster* dan didapatkan 1 tipe *training* di setiap *cluster*. Pada validasi farmakofor, 10 model farmakofor dipindahkan ke *screening perspective* dan menandai warna hijau untuk *database active* dan warna merah untuk *decoy*. Dihasilkan plot kurva ROC (*Receiving Operating Characteristics*) terbaik. Pada skrining farmakofor dimasukkan *database* senyawa uji pada *screening perspective*. Senyawa uji ditandai dengan warna hijau dan *database active* serta *decoy* dijadikan tidak berwarna. Skrining dilakukan dengan menekan *perform screening* untuk mendapatkan senyawa yang *hit*.

4. Molecular Docking

Protein ACE (PDB ID: 3BKL) diunduh di <https://www.rcsb.org/> pada ASUS VivoBook X421EPY_A413EP dengan prosesor 11th Gen Intel(R) Core(TM) i7-1165G7 @ 2.80GHz 2.80 GHz RAM 8GB. Dipisahkan ligan alami

pada protein 3BKL menggunakan BIOVIA Discovery Studio.

Struktur reseptor diperbaiki dengan menambahkan atom hidrogen polar dan muatan kollman menggunakan AutoDockTools. Ligan dipreparasi dengan struktur 3D senyawa diunduh pada PubChem dalam file .pdb. Struktur ligan diperbaiki dengan menambahkan atom hidrogen dan merge menjadi nonpolar lalu memberikan muatan Compute Gasteiger. Berkas ligan disimpan dengan format .pdbqt.

Kemudian dilakukan validasi pada reseptor serta ligan alami dan dilakukan parameter grid serta simulasi docking pada senyawa uji pada aplikasi Autodock. Parameter grid didapatkan dengan ukuran *Gridbox* 40 x 40 x 40, koordinat X: 45.053; Y: 44.587; Z: 44.978, dan jarak 0,375 Å. Hasil dari parameter grid disimpan dalam format .gpf. Simulasi docking dilakukan dengan pengaturan genetic algorithm dengan jumlah GA *runs* sebanyak 100 output, fitur Lamarckian GA (4.2) dipilih, dan disimpan dalam bentuk .dpf. Command (CMD) prompt dibuka dan dimasukkan file address folder berisi autogrid4, autodock4, dan ligan serta reseptor dalam bentuk dokumen .gpf dan .dpf. Dimasukkan perintah “autogrid4 -p dock.gpf -l dock.glg” lalu di-*enter*. Kemudian, dimasukkan perintah

“autodock4 -p dock.dpf -l dock.dlg” untuk melihat parameter *clustering histogram* dan skor RMSD. Visualisasi kompleks antara reseptor dan ligan alami atau senyawa uji

HASIL DAN PEMBAHASAN

Studi ini bertujuan untuk mengevaluasi bagaimana senyawa bioaktif dari daun zaitun berinteraksi secara molekuler dengan ACE 1 yang berperan sebagai protein yang terkait dengan hipertensi.

1. Lipinski’s Rule of Five

Pada pengujian Lipinski’s RO5, hasil prediksi dari 10 senyawa pada kandungan tanaman daun zaitun yang diuji, yaitu oleuropein aglikon, Apigenin, oleacein, hidroksitirosol, Rutin, katekin, Apigetrin,

dalam bentuk 2 dimensi dan 3 dimensi dapat diamati melalui aplikasi Biovia Discovery Studio dengan data berupa interaksi ligan dan asam amino. kuersetin, Tyrosol, dan Luteolin. Hasil diperoleh bahwa 9 dari 10 senyawa memenuhi aturan Lipinski sebagai sediaan oral (**Tabel 1**).

Senyawa yang memenuhi semua aturan Lipinski sebagai sediaan oral antara lain oleuropein aglikon, apigenin, oleacein, hidroksitirosol, katekin, kuersetin, tyrosol, dan luteolin. Senyawa yang tidak memenuhi satu syarat, tetapi masih memenuhi batas persyaratan adalah apigetrin. Senyawa yang tidak memenuhi semua aturan Lipinski sebagai sediaan oral adalah rutin.

Tabel 1. Hasil Prediksi *Lipinski’s Rule of 5*

| No. | Nama Senyawa | Berat Molekul (< 500Da) | LogP (< 5) | Ikatan Hidrogen | | Keterangan |
|-----|--------------------|-------------------------|------------|-----------------|-----------------|----------------|
| | | | | Donor (< 5) | Akseptor (< 10) | |
| 1. | Oleuropein aglikon | 378,4 | 1,1 | 3 | 8 | Memenuhi |
| 2. | Apigenin | 270,24 | 1,7 | 3 | 5 | Memenuhi |
| 3. | Oleacein | 320,3 | 1,1 | 2 | 6 | Memenuhi |
| 4. | Hidroksitirosol | 154,16 | -0,7 | 3 | 3 | Memenuhi |
| 5. | Rutin | 610,5 | -1,3 | 10 | 16 | Tidak memenuhi |
| 6. | Katekin | 290,27 | 0,4 | 5 | 6 | Memenuhi |
| 7. | Apigetrin | 432,4 | -0,1 | 6 | 10 | Memenuhi |
| 8. | Kuersetin | 302,23 | 1,5 | 5 | 7 | Memenuhi |
| 9. | Tyrosol | 138,16 | 0,4 | 2 | 2 | Memenuhi |
| 10. | Luteolin | 286,24 | 1,4 | 4 | 6 | Memenuhi |

2. PreADMET

Prediksi profil ADMET memperlihatkan berbagai profil absorpsi,

distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (**Tabel 2**). Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa terdapat 6 senyawa

dengan nilai HIA baik, 3 senyawa dengan nilai HIA sedang, dan 1 senyawa dengan nilai HIA buruk. Caco-2 cell permeability memprediksi penyerapan obat oral, (Rendah <4; Sedang 4-70; Tinggi >70). Dari ke-10 senyawa uji didapatkan 2 senyawa dengan permeabilitas rendah yakni katekin dan kuersetin. Sementara 8 senyawa lainnya memiliki permeabilitas sedang. PPB (*Plasma Protein Binding*) memprediksi persen ikatan obat pada protein plasma. Tingkat pengikatan protein plasma suatu obat mempengaruhi kerja obat juga disposisi dan kemanjurannya (Kuat >90; Lemah <90). Dari ke-10 senyawa uji didapatkan 3 senyawa yang berikatan kuat pada plasma sehingga kemampuan distribusinya kurang baik yakni apigenin, kuersetin, dan luteolin. Sementara 7 senyawa lainnya memiliki ikatan lemah. BBB (*Blood Brain Barrier*) Memprediksi apakah senyawa melewati sawar darah otak karena senyawa aktif SSP harus melewatinya, sedangkan senyawa tidak aktif SSP tidak boleh melewatinya untuk menghindari efek samping SSP. (Tinggi >2; Sedang 2-1; Rendah <1). Hasil distribusi berdasarkan BBB menunjukkan senyawa oleuropein aglikon, oleacein, rutin, dan apigterin memiliki kemampuan menembus sawar darah otak yang kurang baik.

Mutagen adalah molekul kimia yang memiliki kemampuan merusak DNA. Hasil menunjukkan bahwa semua senyawa bersifat toksik, kecuali oleuropein aglikon, oleacein, dan rutin.

Tabel 2. Hasil Prediksi ADMET

| No | Nama Senyawa | Absorpsi | | Distribusi | | Toksisitas | |
|-----|--------------------|-----------|-----------------|------------|-----------|-------------|--------------------------|
| | | HIA (%) | Caco-2 (nm/sec) | PPB (%) | BBB | Mutagen | Karsinogen |
| 1. | Oleuropein aglikon | 81,361543 | 20,5331 | 75,769072 | 0,073666 | Non-mutagen | Mouse : (-) Rat : (-) |
| 2. | Apigenin | 88,122839 | 10,5468 | 97,253409 | 0,565113 | Mutagen | Mouse : (-) Rat : (+) |
| 3. | Oleacein | 88,461333 | 20,5351 | 73,246518 | 0,0484676 | Non-mutagen | Mouse : (-) Rat : (-) |
| 4. | Hidroksitirosol | 79,623767 | 19,365 | 3,044779 | 0,878908 | Mutagen | Mouse : (-) Rat : (-) |
| 5. | Rutin | 2,861176 | 7,91267 | 43,897909 | 0,0285642 | Non-mutagen | Mouse : (-) Rat : (-) |
| 6. | Katekin | 66,707957 | 0,656962 | 100 | 0,394913 | Mutagen | Mouse : (-) Rat : (-) |
| 7. | Apigetrin | 47,105873 | 7,21676 | 73,433249 | 0,0373596 | Mutagen | Mouse : (-) Rat : (-) |
| 8. | Kuersetin | 63,485215 | 3,4129 | 93,236103 | 0,172765 | Mutagen | Mouse : (-) Rat : (+) |
| 9. | Tyrosol | 88,587888 | 20,5263 | 0,000000 | 1,46978 | Mutagen | Mouse : (-) Rat : (-) |
| 10. | Luteolin | 79,427233 | 4,53973 | 99,717233 | 0,367582 | Mutagen | Mouse : (-) Rat : (+) |

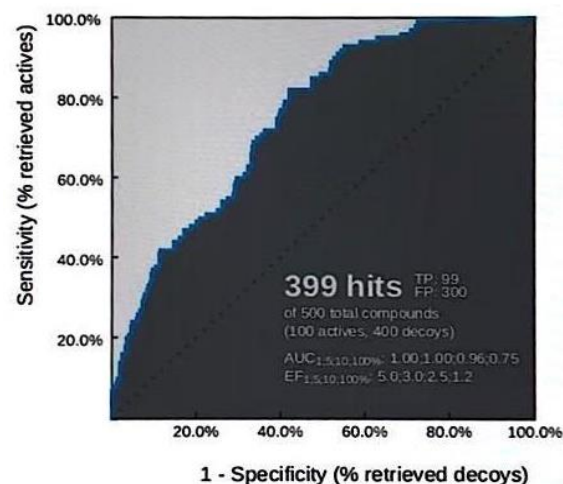
3. Penapisan Farmakofor

Dari hasil validasi farmakofor, didapatkan model terbaik adalah model ke-3 yang berdasarkan kurva ROC mendapatkan 399 senyawa hit terbaik dengan nilai *Area Under Curve* (AUC) sebesar 75% yang menyatakan metode ini valid dan dapat digunakan karena memenuhi persyaratan nilai AUC yaitu $\geq 70\%$. Namun, setelah dilakukan skrining farmakofor, tidak ada satupun senyawa yang hit terhadap model farmakofor ACE. Begitu juga setelah dicoba dengan 9 model lainnya, tidak ada satupun senyawa yang hit sehingga nilai pharmacophore fit score

terbaik juga tidak dapat dilakukan. Berdasarkan hasil, dapat diketahui bahwa tidak ada satupun senyawa uji yang memiliki aktivitas dan interaksi dengan ACE. Hal ini diduga disebabkan oleh banyaknya senyawa *active* dan *decoy* yang sebelumnya dikurangi menjadi 100 dan 400. Sehingga dari basis data senyawa yang digunakan untuk penapisan mungkin tidak mengandung senyawa yang memiliki fitur yang cocok dengan model farmakofor. Jika basis data terlalu kecil atau tidak beragam, kemungkinan menemukan senyawa yang sesuai menjadi sangat kecil.

Sebagai perbandingan, farmakofor senyawa obat yang sudah terbukti memiliki aktivitas ACE inhibitor seperti capto[ri]l, enalapril, lisinopril telah diuji melalui beragam database besar dengan berbagai senyawa aktif yang memiliki fitur farmakofor yang lebih teruji dan sudah divalidasi sebelumnya. Keberagaman senyawa ini meningkatkan kemungkinan menemukan kandidat yang cocok dalam proses penapisan (Korebima dan Yohanes, 2016).

Menurut Choudhury dan Sastry, 2019, penapisan farmakofor memiliki keterkaitan yang erat dengan proses penemuan dan pengembangan obat karena berperan penting dalam mengidentifikasi senyawa yang memiliki potensi terapi tinggi dengan cara yang lebih efisien. Ketika tidak ada satupun senyawa yang muncul sebagai hit dalam penapisan, ini menunjukkan bahwa model farmakofor yang diteliti terdapat keterbatasan data sehingga senyawa mungkin tidak cukup kuat atau kurang representatif dan tidak mampu memisahkan dengan baik antara hit dan non-hit (Korebima dan Yohanes, 2016). Namun, meskipun penapisan farmakofor tidak menghasilkan satupun senyawa hit, tahapan *molecular docking* tetap dapat dilakukan (Zhao et al., 2020).



Gambar 1. Kurva Validasi (ROC) Model 3

Tabel 3. Hasil Area Under Curve (AUC)

| | |
|----------------|------|
| Model 1 | 0,75 |
| Model 2 | 0,68 |
| Model 3 | 0,75 |
| Model 4 | 0,71 |
| Model 5 | 0,69 |
| Model 6 | 0,71 |
| Model 7 | 0,75 |

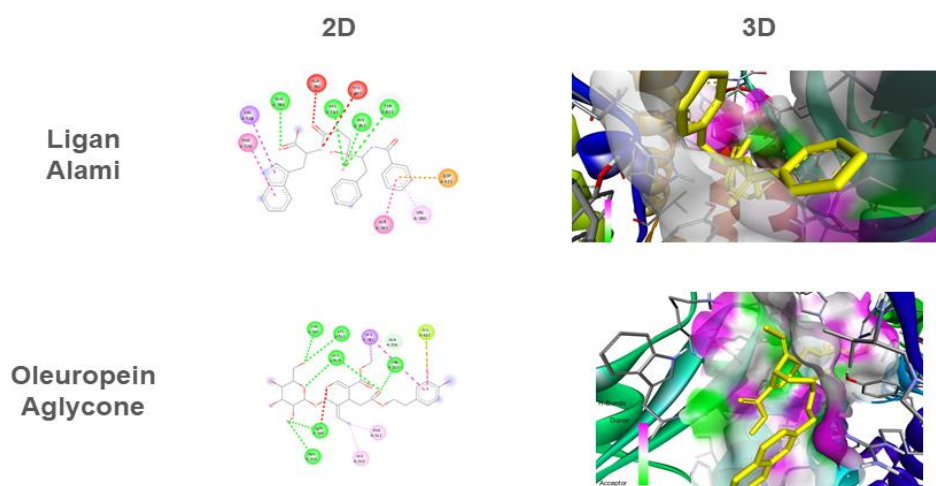
4. Molecular Docking

Telah dilakukan penambatan molekuler 10 senyawa uji yaitu oleuropein aglikon, apigenin, oleacein, hidroksitirosol, rutin, katekin, apigetrin, kuersetin, tyrosol, dan luteolin untuk dibandingkan dengan ligan alami dalam mengetahui senyawa uji yang memiliki afinitas paling baik terhadap reseptor Testis ACE co-crystal structure setelah dilakukan validasi metode penambatan molekuler terhadap ikatan reseptor Testis ACE co-crystal structure dengan ligan alami ketone ACE inhibitor kAW. Dari validasi metode yang dilakukan, didapatkan nilai RMSD sebesar 1,07 Å sehingga parameter ini memenuhi syarat

(<2 Å) untuk dapat digunakan dalam penambatan molekuler senyawa uji. Parameter yang digunakan dalam metode ini adalah energi ikatan, konstanta inhibisi, dan interaksi residu dengan asam amino. Semakin rendah nilai energi ikatan, maka kompleks antara senyawa dengan reseptor semakin stabil. Semakin rendah nilai konstanta inhibisi, maka senyawa memiliki efek farmakologis dalam dosis yang lebih kecil. Interaksi residu dari senyawa uji dengan asam amino diamati setidaknya memiliki satu asam amino yang sama dengan residu senyawa pembanding. Seluruh senyawa yang diuji tidak menunjukkan adanya ikatan Van der Waals Hasil (**Tabel 4**).

Dari hasil molecular docking, didapatkan bahwa senyawa oleuropein aglikon dengan nilai *binding energy* dan konstanta inhibisi paling rendah yaitu -7.73 kkal/mol dan 2.16 µM serta memiliki dua interaksi dengan asam amino yang sama dengan ligan alami yaitu HIS A: 513 dan TYR A: 523. Senyawa uji oleacein dan hidroksitirosol memiliki kesamaan residu asam amino pada interaksi ikatan hidrogen yang lebih banyak terhadap senyawa pembanding jika dibandingkan dengan oleuropein aglikon yaitu secara berturut-turut ALA A : 356, HIS A : 513, TYR A : 523 dan HIS A : 353, TYR A : 523, ALA A

: 356. Akan tetapi, kedua senyawa uji tersebut memiliki nilai *binding energy* dan konstanta inhibisi yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan oleuropein aglikon, sehingga dapat diprediksi bahwa senyawa oleuropein aglikon berpotensi sebagai obat alternatif untuk antihipertensi tetapi masih dari Ketone ACE inhibitor kAW. Asam amino yang paling dominan dan potensial dalam menghambat ACE adalah asam amino aromatik atau hidrofobik di terminal C-nya. Asam amino aromatik terdiri dari fenilalanina (Phe), tirosin (Tyr), dan triptofan (Trp) (Pujiastuti *et al.*, 2019). Dari senyawa yang didapatkan, terdapat tirosin (Tyr) yang merupakan jenis asam amino aromatik sehingga membuktikan bahwa tirosin (Tyr) berpotensi dalam menghambat ACE. Menurut Romero *et al.*, (2016), senyawa oleuropein telah terbukti memberikan efek antihipertensi melalui pengujian secara *in vivo*. Namun, penelitian terhadap efek antihipertensi pada oleuropein aglikon masih terbatas sehingga perlu dikaji lebih lanjut mengenai aktivitas senyawa oleuropein aglikon terhadap efek antihipertensi. Jika senyawa oleuropein aglikon dapat diformulasikan menjadi suatu sediaan setelah dikaji lebih lanjut, kapsul berisi extra virgin oil dapat menjadi alternatif, karena bentuk sediaan ini sudah umum digunakan di pasaran.



Gambar. 2 Interaksi Ligan Alami dan Oleuropein Aglikon dengan Target Protein ACE

Tabel 4. Hasil Penambatan Molekuler Ligan Alami Dan Senyawa Uji Daun Zaitun (*Olea europaea* L.) dengan Protein ACE

| No | Senyawa | Binding Energy (kkal/mol) | Ki (μM) | Interaksi dengan asam amino | |
|----|---|---------------------------|-------------------------|---|--|
| | | | | Ikatan hidrogen | Lain-lain |
| 1. | Ketone ACE inhibitor kAW (Senyawa pembanding) | -12.54 kkal/mol | 0.0006480 μM | ALA A : 356 HIS A : 513 HIS A : 353 TYR A : 523 | Unfavorable donor-donor & Unfavorable acceptor-acceptor : ● ALA A : 354 ● HIS A : 387 Pi-Anion : ● ASP A : 415 Pi-Sigma : ● VAL A : 518 Pi-Pi Stacked & Pi-Pi T-shaped : ● VAL A : 518 Pi-Pi Alkyl : VAL A : 380 |
| 2. | Oleuropein aglikon | -7.73 kkal/mol | 2.16 μM | TYR A : 520 LYS A : 511 HIS A : 513 TYR A : 523 GLU A : 384 | Pi-Sigma : ● HIS A : 387 Unfavorable acceptor-acceptor : ● GLU A : 384 Pi-Lone Pair : ● HIS A : 410 Pi-Pi T-shaped : ● HIS A : 387 ● HIS A : 410 |

| | | | | | |
|----|-----------------|-------------------|-----------|--|--|
| | | | | ALA A : 354 | Pi-Alkyl : ● PHE A : 512 ● HIS A : 353 Carbon Hydrogen bond : ALA A : 356 |
| 3. | Apigenin | -6.56 kcal/mol | 15.54 µM | HIS A : 513 HIS A : 353 LYS A : 511 GLN A : 281 | Carbon Hydrogen bond : HIS A : 383 |
| 4. | Oleacein | -6.84 kcal/mol | 9.74 µM | ALA A : 356 HIS A : 387 HIS A : 513 TYR A : 523 LYS A : 511 GLN A : 281 | Carbon Hydrogen bond : ● HIS A : 387 Unfavorable Acceptor- Acceptor : ● TYR A : 523 Pi-Cation : ● HIS A : 513 Pi-Pi T-shaped : ● TYR A : 523 Pi-Alkyl : ● HIS A : 387 PHE A : 391 |
| 5. | Hidroksotirosol | -4.85 kcal/mol | 277.31 µM | HIS A : 353 TYR A : 523 ALA A : 356 | Carbon Hydrogen bond : ● HIS A : 387 ALA A : 354 |
| 6. | Rutin | -7.36 kcal/mol | 4.05 µM | GLU A : 384 ARG A : 522 HIS A : 410 | Carbon Hydrogen Bond : ● HIS A : 353 Pi-Cation : ● HIS A : 383 Pi-Lone Pair : ● HIS A : 387 Pi-Pi Stacked dan Pi-Pi T- shaped : ● TYR A : 523 Pi-Alkyl : ALA A : 354 |
| 7. | Katekin | -6.67 kcal/mol | 12.93 µM | HIS A : 387 HIS A : 353 HIS A : 513 | Carbon Hydrogen Bond : ● SER A : 355 Pi-Alkyl : ● VAL A : 518 TYR A : 523 |

| | | | | | |
|-----|-----------|-------------------|-----------|----------------|---|
| | | | | HIS A : 383 | |
| | | | | GLU A : 384 | |
| | | | | GLN A : 281 | |
| | | | | LYS A : 511 | |
| 8. | Apigetrin | -6.95 kcal/mol | 8.00 µM | HIS A : 353 | Pi-Cation dan Pi-Anion : ● GLU A : 411 |
| | | | | HIS A : 387 | Pi-Pi Stacked and Pi-Pi T-shaped |
| | | | | GLU A : 384 | TYR A : 523 |
| | | | | LYS A : 511 | |
| 9. | Kuersetin | -6.27 kcal/mol | 25.27 µM | HIS A : 383 | Pi-Cation dan Pi-Anion : ● GLU A : 411 |
| | | | | HIS A : 513 | Pi-Alkyl : VAL A : 380 |
| | | | | ALA A : 356 | |
| 10. | Tyrosol | -4.44 kcal/mol | 556.10 µM | ASP A : 415 | Pi-Pi T-shaped : TYR A : 520 |
| | | | | GLN A : 281 | |
| 11. | Luteolin | -7.26 kcal/mol | 4.79 µM | LYS A : 511 | Carbon hydrogen bond : HIS A : 383 |
| | | | | GLN A : 281 | |
| | | | | HIS A : 513 | |
| | | | | HIS A : 353 | |
| | | | | GLU A : 384 | |

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil dari penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa satu dari sepuluh senyawa yang diuji, senyawa oleuropein aglikon pada daun zaitun diprediksi mempunyai sifat antihipertensi

yang paling potensial dan perlu dilakukan uji lanjutan berupa *molecular dynamics*.

DAFTAR PUSTAKA

Baccouri, B., Rajhi, I., Theresa, S., Najjar, Y., Mohamed, S. N., & Willenberg, I. (2022). The potential of wild olive leaves (*Olea europaea* L. subsp.

- oleaster) addition as a functional additive in olive oil production: The effects on bioactive and nutraceutical compounds using LC–ESI–QTOF/MS. *European Food Research and Technology*, 248(11), 2809–2823.
- Choudhury, C., & Sastry, G. N. (2019). *Pharmacophore Modelling and Screening: Concepts, Recent Developments and Applications in Rational Drug Design* (pp. 25–53).
- Heidenreich, P. A., Bozkurt, B., Aguilar, D., Allen, L. A., Byun, J. J., Colvin, M. M., Deswal, A., Drazner, M. H., Dunlay, S. M., Evers, L. R., Fang, J. C., Fedson, S. E., Fonarow, G. C., Hayek, S. S., Hernandez, A. F., Khazanie, P., Kittleson, M. M., Lee, C. S., Link, M. S., Milano, C. A., ... Yancy, C. W. (2022). 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 145(18), e895–e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>
- Miao, H., Zou, C., Yang, S., Chia, Y. C., Van Huynh, M., Sogunuru, G. P., Tay, J. C., Wang, T. D., Kario, K., & Zhang, Y. (2022). Targets and management of hypertension in heart failure: focusing on the stages of heart failure. *Journal of clinical hypertension* (Greenwich, Conn.), 24(9), 1218–1225. <https://doi.org/10.1111/jch.14553>
- Kemenkes RI. (2016). *Infodatin Hipertensi*. Kementerian Kesehatan RI, 1–5.
- Lipinski C. A. (2004). Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug discovery today. Technologies*, 1(4), 337–341. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>
- National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 5280443, Apigenin. Retrieved June 7, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Apigenin>.
- National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 5280704, Apigetrin. Retrieved June 7, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Apigetrin>.
- National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 9064,

- Cianidanol. Retrieved June 7, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cianidanol>.
- National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 82755, hidroksitirosol. Retrieved June 7, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/hidroksitirosol>.
- National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 5280445, Luteolin. Retrieved June 7, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Luteolin>.
- National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 18684078, oleacein. Retrieved June 7, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/oleacein>.
- National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 5280805, Rutin. Retrieved June 7, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rutin>.
- National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 10393, Tyrosol. Retrieved June 7, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tyrosol>.
- National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 5280343, kuersetin. Retrieved June 7, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/kuersetin>.
- Pujiastuti, D.Y., Amin, M. N. G., Alamsjah, M. A., dan Hsu, J.-L. Marine Organisms as Potential Sources of Bioactive Peptides that Inhibit the Activity of Angiotensin I-Converting Enzyme: A Review. *Molecules*, 24(14), 2451-2466.
- Rauwald, H. W., Brehm, O., Odenthal, K. (1994). P.: Screening of Nine Vasoactive Medicinal Plants for their Possible Calcium Antagonistic Activity. Strategy of Selection and Isolation for the Active Principles of *Olea europaea* and *Peucedanum ostruthium*. *Phytother. Res.* 8: 135-140, 1994
- Romero, M., Toral, M., Gómez-Guzmán, M., Jiménez, R., Galindo, P., Sánchez, M., Olivares, M., Gálvez, J., &

- Duarte, J. (2016). Antihypertensive effects of oleuropein-enriched olive leaf extract in spontaneously hypertensive rats. *Food & function*, 7(1), 584–593. <https://doi.org/10.1039/c5fo01101a>
- Scheffler, A., Rauwald, H. W., Kampa, B., Mann, U., Mohr, F. W., & Dhein, S. (2008). *Olea europaea* leaf extract exerts L-type Ca(2+) channel antagonistic effects. *Journal of ethnopharmacology*, 120(2), 233–240. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.08.018>
- World Health Organization. (2021). *Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults*. Geneva: World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- World Health Organization. (2023). Hypertension Indonesia 2023 Country Profile. Dapat diakses online <https://www.who.int/publications/m/item/hypertension-idn-2023-country-profile>. [Diakses pada 7 Mei 2024].
- Zhao, J., Cao, Y., & Zhang, L. (2020). Exploring the Computational Methods for Protein- Ligand Binding Site Prediction. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 8, 417-426.