

Zeytin Etken Maddesi Olan Oleuropein'in Kimyasal Aktivitesinin Teorik Olarak Araştırılması

Faik GÖKALP¹

¹Kırıkkale Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Fen ve Matematik Bilimleri Eğitimi Bölümü,
Fen Bilgisi Öğretmenliği, Kırıkkale, Türkiye

ÖZET

Bu çalışmanın amacı: zeytinin yapraklarında, olgunlaşmamış meyvelerinde bulunan ona acı tadı veren oleuropein ile önemli bir etken madde olan timolün termodinamiksel özellikleri, kimyasal aktiflik parametrelerinin (ΔG , HOMO, LUMO, $\Delta(\text{HOMO-LUMO})$, dipol moment) hesaplanmasıdır. Ayrıca bu değerlerin karşılaştırmasıyla birlikte radikalik yapılara karşı reaktif olup olmadıklarının tespit edilerek bununla ilgili yapılacak deneysel çalışmalara yön verilmesidir. Hesaplama yöntemi olarak RHF yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemler ve temel küme kullanılarak bileşiklerin tam optimize geometrik yapıları belirlenerek kimyasal aktivitesi değerlendirilmiştir. Hesaplamalarda Gaussian09W paket programından yararlanılmıştır. Bu yöntemi seçmemizin nedeni; molekülümüzün özelliklerini kısa sürede teorik olarak görmek, diğer yandan madde ve zaman kaybını önlemesi açısından oldukça önemli ve tercih edilebilir bir yöntem olmasıdır. Diğer önemli bir etken antioksidan madde olan timol ile karşılaştırıldığında; Oleuropeinde ki fenolik yapılardan dolayı kararsız özellikle radikalik yapılara karşı reaksiyon vermeye yatkın olduğu görülmektedir. Sonuç olarak; Oleuropein'in RHF ile yapılan hesaplamalarından elde edilen veriler ışığında; fenolik yapılardan dolayı kararsız, reaksiyon vermeye yatkın olduğunu ve metabolizmada zararlı mikroorganizmaların hücre yapısını bozarak antimikrobiyal etkili olacağı söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Oleuropein, timol, RHF

Theoretical Investigation of Chemical Activity of Oleuropein Being Active Olive Ingredient

Abstract

The thermodynamic properties of oleuropein, an important active ingredient in oleaginous fruits and their leaves, which are bitter in olive fruits of olives, are reactive against the radicalic structure with the use of chemical activity parameters (ΔG , HOMO, LUMO, $\Delta(\text{HOMO-LUMO})$ and dipole moment) to determine if it is not to give direction to the experimental work to be done about it. The RHF method was used as the calculation method. These methods and chemical activity by determining the exact optimize geometric structures of the compounds using the base set. . The calculations have benefited from the Gaussian09W package program. The reason why we choose this method is that it is a very important and preferable method to see the properties of our molecules in a short time theoretically, that is, to prevent matter and time loss. Another important factor is antioxidant thymol; Oleuropein phenolic structures suggest that it is unstable, prone to react, particularly susceptible to reaction against the radicalic structure. As a result; we can report that DFT and HF calculations were made. With the light of the data we obtained; it is unstable due to the phenolic structure, is prone to react destroying the cell structure and metabolism of harmful microorganisms. It can be said to be effective as antimicrobials.

Key Words: Oleuropein, thymol, RHF

I.GİRİŞ

Zeytin,yaprağı ve yağı fenolik içeriği nedeniyle tıbbın önemli bileşenleri ve sağlıklı bir Akdeniz diyetidir [1, 2]. Zeytinde, oleuropein erken evrelerde çok miktarda bulunur: genç meyvelerde kuru maddenin % 14'üne ulaşabilir. Daha düşük olmasına rağmen, yeşil çekilmiş çeşitler hasatında seviyesi halen çok önemlidir [3]. Yapraklarda, oleuropein % 19 (ağırlık / ağırlık) oluşturur [4]. Zeytin yapraklarından zeytin biyofenollerinin (OBP'ler) ultrason yardımıyla ekstraksiyonu için etanol-su karışımlarının etkinliği araştırıldı [5]. Oleuropein, zeytin meyvesinin oluşumunun ilk dönemlerinde yani yeşil olgunlaşmamış döneminde oldukça yüksek miktarda bulunurken, olgunlaşmanın ileriki evrelerinde kademeli olarak miktarı azalan ve özellikle zeytinin meyvesine acılık tadı veren bir maddedir [6,7,8].

Deneysel olarak yapılan bir çalışmada; oleuropein'in hiperlipidemi ve oksidatif stresin önlenmesinde avantajlı olabileceğini gösterilmiştir. Diyabetle indüklenen oksidatif stres ve diyabetik komplikasyonların önlenmesinde oleuropein kullanımının yardımcı olabileceğini düşündürmektedir [9]. Diğer bir çalışmada ise; Doksorubisin (DXR) ile indüklenen kardiyotoksisite, esas olarak oksidatif stresle indüklenir, Oleuropein hücre içi ve çevresel belirteçlerin değiştirilmesi ile ifade edilen DXR kaynaklı kardiyotoksisiteyi ortadan kaldırarak koruyucu bir etki yaptığı tespit edilmiştir [10].

Oleuropein, düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) bakır sülfatla oluşturulan oksidasyonunu potansiyel olarak ve doza bağımlı olarak inhibe eder ve enzimler de dahil olmak üzere proteinlere zarar verebilen oksidatif bir madde olan Hipoklorlu asidi (HOCl) inhibe etme hem de nitrik oksiti temizleme özelliği vardır [2,11]. Sudjana ve ark. [12] ticari Olea europaea (zeytin) yaprak özlerinin (oleuropein) *Campylobacter jejuni*'ye karşı antimikrobiyal etkinlik gösterdiğini belirtmişler. Zeytin yaprağı özünün HIV'in hücre iletimi, doza bağımlı bir şekilde ve HIV replikasyonu laboratuvar ortamında ki bir deneyde inhibe olduğu tespit

edilmiştir [13]. Oleuropein ile muamele görmüş kültürler yaşlanma morfolojisinin görünümünde bir gecikme sergiler ve yaşam ömrü yaklaşık % 15 uzar [14]. Deneysel bir çalışma da; Oleuropein spontan tümörler gelişen farelere oral yoldan uygulandığında, geri dönüşümsüz şekilde yuvarlanmış kanser hücreleri, çoğalmasını, motilitesini ve invazyonunu önlediği görülmüştür [15].

Teorik bir çalışmada ise oleuropein gibi fenolik yapıya sahip Timokinonun radikalleri süpürmek için gaz fazında ve sıvı fazda (benzen, su) yoğunluk fonksiyonel teori yaklaşımı kullanılarak yapılan hesaplamalarda etkili olduğu saptanmıştır [16]. Susam yağı lignanları, yani sesamin ve sesamol hidrojen vasıtasıyla antioksidan aktivite gösterebilir. Sesamin metabolitleri, katekol grubu en etkili hidrojen atomu donörü olarak bulundu ve en çok iyonlaşma eğilimi göstermektedirler. Bu nedenle, hidrojen atomu transferi (HAT) veya gaz fazında proton kaybı elektron transferi (SPLET) ve çözücülerdeki (benzen, su) DFT ile yapılan hesaplamalar sesiminin organizmada ki yüksek antioksidan aktivitesini açıklayabilir [17].

II. MATERYAL VE YÖNTEM

Oleuropein ve timol ün karşılaştırmalı olarak antioksidatif yapısını teorik olarak incelemek için; ChemDraw Ultra 7.0 da çizimi yapıldı, Chem 3D de Gaussian output dosyaları oluşturularak Gaussian 09 programında RHF fonksiyonel tabanı kullanılarak serbest enerji (ΔG), HOMO, LUMO, $\Delta(\text{HOMO-LUMO})$ ve dipol moment hesaplamaları HF (Hartree-Fock) [18] metotlarıyla yapılmıştır.

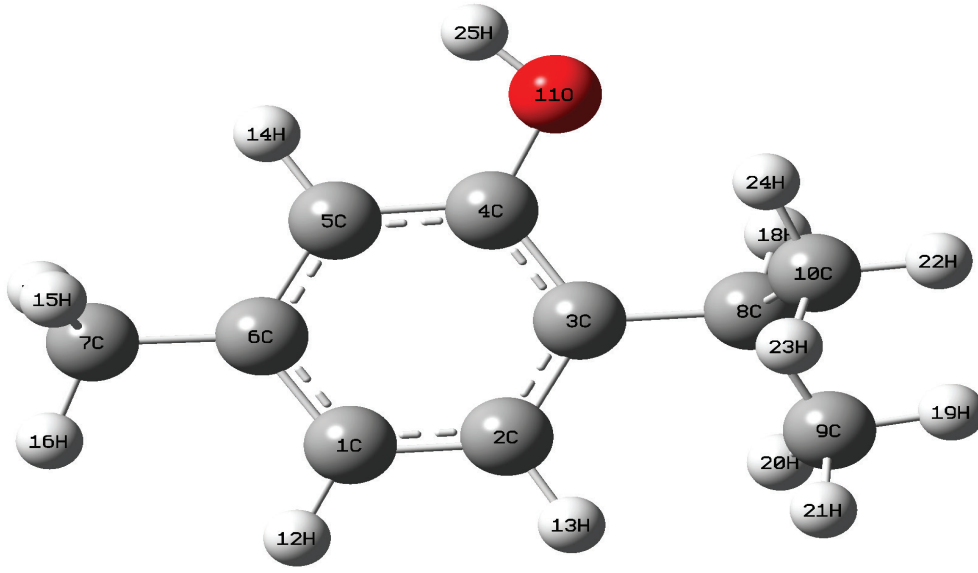
III. BULGULAR

Zeytinin meyvesinden ve yaprağından elde edilen Oleuropein'in diğer önemli bir antioksidan etken madde olan timol'ün RHF ile yapılan hesaplamalarından Tablo 1 ve Tablo 2 deki sonuçlara ulaşılmıştır.

Tablo 1 Timol'ün RHF ile hesaplanan ΔG , HOMO, LUMO, $\Delta(\text{HOMO-LUMO})$ ve dipol moment değerleri

RHF/STO-3G	ΔG (Hartree)	HOMO (eV)	LUMO (eV)	$\Delta(\text{HOMO-LUMO})$ (eV)	Dipol Moment (Debye)
Timol	-456.0472 2870	-0.23453	0.26714	-0.50167	1.2295

Timol'ün moleküler yapısı Şekil 1 de verilmiştir.

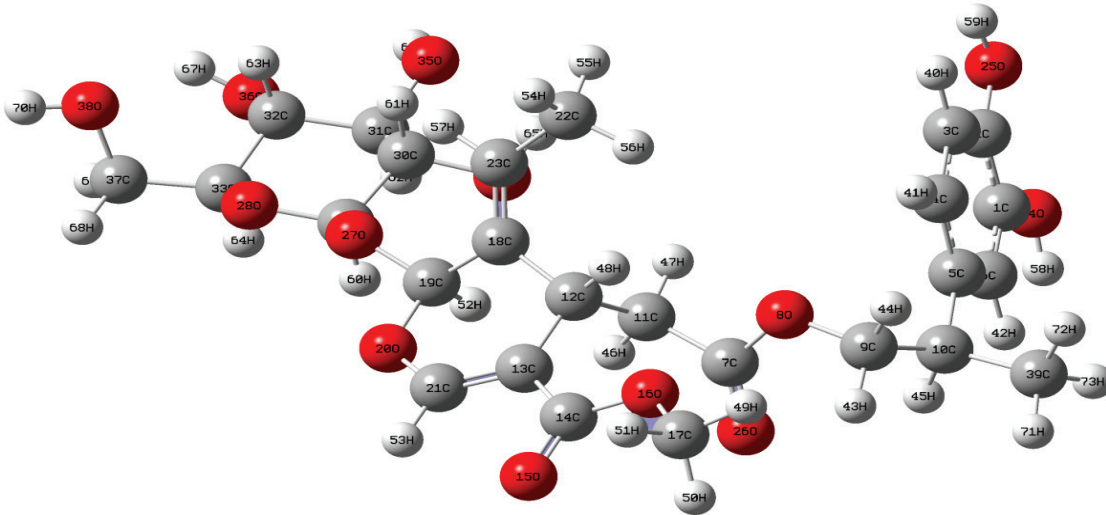


Şekil 1 Timol'ün moleküler yapısı

Tablo 2 Oleuropein'in RHF ile hesaplanan ΔG , HOMO, LUMO, $\Delta(\text{HOMO-LUMO})$ ve dipol moment değerleri

HF	ΔG (Hartree)	HOMO (eV)	LUMO (eV)	$\Delta(\text{HOMO-LUMO})$ (eV)	Dipol Moment (Debye)
Oleuropein	-1913.63598508	-0.22194	0.24592	-0.46786	2.7632

Oleuropein'in moleküler yapısı Şekil 2 de verilmiştir.



Şekil 2 Oleuropein'in moleküler yapısı

IV. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu tablodaki sonuçlara baktığımızda; enerji değerlerinde Timol için RHF ile -456.0472 2870Hartree ve Oleuropein için ise -1913.63598508 Hartree. Oleuropein için reaksiyon istemliliğinin daha fazla olduğunu görmekteyiz. Ayrıca $\Delta(\text{HOMO-LUMO})$ aralığının küçük olması; Oleuropeindeki fenolik yapılardan dolayı kararsız, reaksiyon vermeye yatkın olduğunu göstermektedir. Bilgiç ve Uğurun yaptığı çalışma da; Oleuropein pamuklu kumaşlara uygulanması ile yapılan antimikrobiyal etkinlik çalışmalarında; bu bileşiğin gram-pozitif *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli* gram-negatif bakterilerine karşı oldukça etkili olduğu gözlenmiştir [19]. Yapılan bu çalışma; elde ettiğimiz sonuçları desteklemektedir.

Özellikle HOMO değeri RHF ye göre -0.22194 eV olması radikalik yapılara karşı reaksiyon vermeye yatkın olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte Oleuropein'in dipol moment değerinin 2.7632 debye olması polaritesinin timoldan yüksek olduğunu yani çözünürlüğünün oldukça iyi olduğunu göstermektedir.

Burada oleuropein fenolik hidrojenleri glikoz parçasının hidroksil gruplarıyla bir hidrojen bağ ağ oluştururarak en düşük enerji konformasyonunu oluşturduğu yarı *ampirik* ve *ab initio* hesaplamalarla saptanmıştır [20]. Fenolik bileşiklerin reaktif gruplarının (O-H ve C-H) 6-31 + G (d, p) taban kümeleri, yapısal özellikler ve serbest radikal inhibisyon mekanizması göz önüne alındığında; H-atom transferi (HAT), aşamalı elektron transfer-proton-transferi (SPLET) olarak aktif olduğu kanaatine varılabilir [21]. Serbest radikallere karşı nasıl kimyasal aktivite gösterdiğini yukarıda bahsedilen literatür [20,21] bilgileri ile açıklayabiliriz.

Sonuç olarak metabolizmada zararlı mikroorganizmaların hücre yapısını bozarak antimikrobiyal etkili olacağı ve en önemlisi radikalik yapılarla reaksiyon vermeye yatkın yani antioksidatif olduğu söylenebilir. Bu çalışma bu etken madde ile ilgili yapılacak deneysel çalışmalara da yön vermesi açısından oldukça önemlidir.

ACKNOWLEDGMENT

Hesaplamalar Kırıkkale Üniversitesi Hesaplama Merkezi ve Gaussian09 programı ile yapılmıştır. Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP-2017/ 019) tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar

- [1] Omar,S.H., (2010),Oleuropein in Olive and its Pharmacological Effects, Sci Pharm., 78: 133–154.
- [2] Visioli F, Poli A, Galli C. (2002), Antioxidant and other biological activities of phenols from olives and olive oil. Med Res Rev. 22: 65–75.
- [3] Amiot MJ, Fleuriet A, Macheix JJ. (1986),Importance and evolution of phenolic compounds in olive during growth and maturation. J Agric Food Chem., 34: 823–826.
- [4] Le Tutour, B, Guedon D. (1992), Antioxidant activities of Olea europaea leaves and related phenolic compounds. Phytochemistry. 31: 1173–1178.
- [5] Lujan,R.J., Luque-Rodríguez, J.M., Luque de Castro, M.D., (2006), Dynamic ultrasound-assisted extraction of oleuropein and related biophenols from olive leaves, Journal of Chromatography A, 1108, 76–82.
- [6] Amiot MJ, Fleuriet A and Macheix. J.J.(1989) Accumulation of oleuropein derivatives during olive maturation. Phytochem 28:67-69.
- [7] Esti M, Cinquanta L and La Notte E.(1998),Phenolic compounds in different olive varieties. J. Agric. Food Chem., 46:32–35.
- [8] Ryan D Robards K and Lavee S.(1999) Changes in phenolic content of olive during maturation. Int. J. Food Sci. Technol.,34:265–274.
- [9] Al-Azzawie,H.F., Alhamdani,MS.S.,(2006) Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits, Life Sciences 78 , 1371 – 1377.
- [10] Andreadou,I., Sigala, F. Iliodromitis,E.K., Papaefthimiou,M., (2007) Acute doxorubicin cardiotoxicity is successfully treated with the phytochemical oleuropein through suppression of oxidative and nitrosative stress, Journal of Molecular and Cellular Cardiology 42 , 549–558.
- [11] Visioli F, Bogani P, Galli C. (2006) Healthful properties of olive oil minor components, in Olive Oil, Chemistry and Technology. Boskou D (Ed.). AOCS Press, Champaign, IL: 173190.
- [12] Sudjana AN, D’Orazio C, Ryan V, Rasool N, Ng J, Islam N, Riley TV, Hammer KA. (2009) Antimicrobial activity of commercial Olea europaea (olive) leaf extract. Int J Antimicrob Agents. 33: 461–463.
- [13] Lee-Huang S, Zhang L, Chang YY, Huang PL. (2003) Anti-HIV activity of olive leaf extract (OLE) and modulation of host cell gene expression by HIV-1 infection and OLE treatment. Biochem Biophys Res Commun. 307: 1029–1037.
- [14] Katsiki M, Chondrogianni N, Chinou I, Rivett AJ, Gonos ES. (2007) The olive constituent oleuropein exhibits proteasome stimulatory properties in vitro and confers life span extension of human embryonic fibroblasts. Rejuvenation Res. 10: 157–172.
- [15] Hamdi,H.K., Castellon,R.,(2005) Oleuropein, a non-toxic olive iridoid, is an anti-tumor agent and cytoskeleton disruptor, Biochemical and Biophysical Research Communications 334 , 769–778.
- [16] Akhtari,K., Hassanzadeh,K., Fakhraei,B.,Fakhraei,N., Hassanzadeh,H.,Akhtari,G., Zarei,S.A., Hassanzadeh,K. (2015),

- Mechanisms of the hydroxyl and superoxide anion radical scavenging activity and protective effect on lipid peroxidation of thymoquinone: a DFT study, *Monatsh Chem*, 146:601–611.
- [17] Papadopoulos, A.G., Nenadis, N., Sigalas, M.P., (2016), DFT study of radical scavenging activity of sesame oil lignans and selected in vivo metabolites of sesamin, *Computational and Theoretical Chemistry* 1077, 125–132.
- [18] Gökalp, F., (2016), A Study On The Chemical Properties Of Eugenol And Eugenol Acetate, Clove Essential Oils, *Sigma J Eng & Nat Sci*, 2016; 34 (3), 407-414.
- [19] Bilgiç, M., Uğur, Ş.S. (2015), Antimikrobiyal Medikal Tekstil Ürünleri için Oleuropein Uygulaması, *Suleyman Demirel University Journal of Natural and Applied Science*, 19(2), 104-110.
- [20] Gikas, E., Bazoti, F.N., Tsarbopoulos, A., (2007) Conformation of oleuropein, the major bioactive compound of *Olea europea*, *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* 821, 125–132.
- [21] Vargas-Sanchez, R.D. Mendoza-Wilson, A.M. Torrescano-Urrutia, G.R. Sanchez-Escalante, A., (2015) Antiradical potential of phenolic compounds fingerprints of propolis extracts: DFT approach, *Computational and Theoretical Chemistry* 1066, 7–13.