GLITSIRRET KISLOTASINING C3 HOLATI BO‘YICHA EFIRLARI SINTEZI VA ULARNING BIOLOGIK FAOLLIKLARINI NAZARIY BAHOLASH

Hamroyev O.B
O‘zbekiston Milliy universiteti
Raxmonov B.D
O‘zbekiston Milliy universiteti
To‘rayeva G.Yu
O‘zbekiston Milliy universiteti
Rahmatova M.J
O‘zR FA O‘simlik moddalari kimyosi instituti
Esanov R.S.
O‘zR FA Bioorganik kimyo instituti

Annotatsiya. Ushbu ilmiy maqolada glitsirret kislotaning 3-O-asetoksi, 3-O-dolchin, hamda 3-O-metoksidolchin efirlari sintezi va ularning biologik faolliklarini Pass online dasturi yordamida taqqoslash, modda molekulalarining oqsil bilan bog‘langanda hosil bo‘lgan komplekslar barqarorligini CB-Dock 2.0 platformasi natijalari asosida o‘rganish va ularni tahlillari keltirilgan.

Kalit so‘zlar: glitsirret kislota, glitsirret kislotaning 3-O-asetoksi efiri, glitsirret kislotaning 3-O-dolchin efiri, glitsirret kislotaning 3-O-metoksidolchin efiri, zaharlilik, Pass online, CB-Dock 2.0, antivirus faollik, ingibitor, biologik ta’sir.

Аннотация. В данной научной статье представлен синтез и сравнение биологической активности эфиров 3-о-ацетокси -, 3-о-корицы и 3-о-метоксидолхина глицирретиновой кислоты с помощью программы Pass Online, изучение стабильности комплексов, образующихся при связывании молекул вещества с белком, на основе результатов платформы CB-Dock 2.0 и их анализ.

Ключевые слова: глицирретиновая кислота, 3-о-ацетокси-эфир глицирретиновой кислоты, 3-о-эфир корицы глицирретиновой кислоты, 3-о-метоксидолхиновый эфир глицирретиновой кислоты, токсичность, Pass online, CB-Dock 2.0, антивирусная активность, ингибитор, биологическое действие.

Annotation. This scientific article presents the synthesis of 3-O-acetoxy, 3-O-cinnamic, and 3-O-methoxycinnamic esters of glycyrrhetic acid, a comparison of their biological activities using the Pass online program, and an analysis of the stability of complexes formed when these substance molecules bind to proteins based on the results from the CB-Dock 2.0 platform. The study includes a detailed examination and analysis of these findings.

ISSN 3030-3907

Keywords: glycirretic acid, 3-O-acetoxy ether of glycirretic acid, 3-O-Cinnamon ether of glycirretic acid, 3-O-methoxicinnamon ether of glycirretic acid, toxicity, Pass online, CB-Dock2, antiviral activity, inhibitor, biological effect.

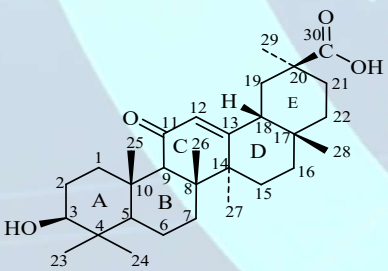
Kirish

Dunyoda tabiiy biologik faol moddalarni kimyoviy modifikatsiya qilish, ularning asosida virusli kasalliklarni davolash va profilaktika qilish, shuningdek, turli etiologiyali immun tanqislik holatlari uchun yangi dori vositalarini yaratish dolzarb ilmiy va amaliy vazifalardan biri hisoblanadi. Hozirgi kunda tibbiyot amaliyoti hamda qishloq xo‘jaligida qo‘llanilayotgan vositalarning aksariyati biologik faol moddalar asosida yaratilgan bo‘lib, ularning kimyoviy modifikatsiya qilingan hosilalari orqali organizmga bo‘lgan nojo‘ya ta’sirlarini kamaytirish va terapevtik mexanizmlarini aniqlash muhim ahamiyatga ega.

Bugungi kunda biologik faol birikmalarga boy o‘simlik manbalarini izlab topish, ularning kimyoviy tarkibini o‘rganish, asosiy faol komponentlarni ajratib olish va ularni kimyoviy modifikatsiya qilish bo‘yicha keng ko‘lamli ilmiy va amaliy tadqiqotlar olib borilmoqda [1–2].

Xususan, biologik faol triterpen kislotalari hosilalari asosida dori vositalari yaratish jarayonida tabiiy manbalarni aniqlash, ulardan faol birikmalarni ajratib olish, ularni modifikatsiya qilish, tuzilma va biologik faollik o‘rtasidagi bog‘liqlikni aniqlash hamda samarali dori vositalarini ishlab chiqish masalalari alohida e’tiborda turadi.

Shuningdek, glitsirret kislotasi tarkibidagi ko‘plab faol funksional guruhlar uning viruslarga va boshqa kasalliklarga qarshi yuqori biologik faollik ko‘rsatishida muhim omil hisoblanadi. GlK va uning hosilalari, tuzlari turli hil teri kasalliklarini davolashda, yallig‘lanishga qarshi, antiallergetik faollik, antigistamin, antixolinergik kabi biologik faolliklarga egadir. Yapon olimlari tomonidan GlKning C3 holati bo‘yicha yantar angidridi bilan kondensasiyasi reaksiyasi asosida karbenoksolon preparati olingan bo‘lib, preparat oshqozon yarasini davolashda qo‘llanilishga tavsiya etilgan [3-8].



1-rasm. Glitsirret kislota

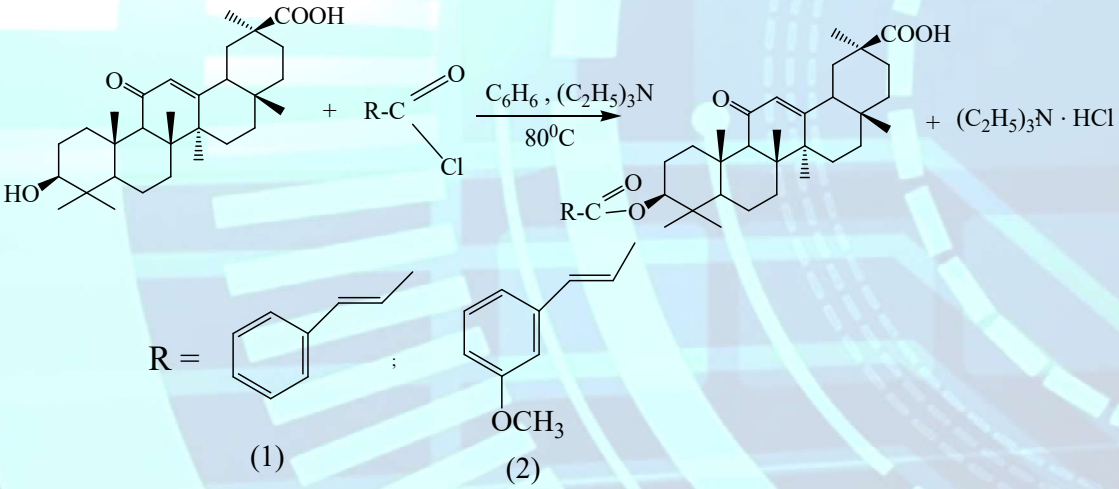
2-rasm. Glitsirret kislotaning 3-O-metoksidolchin efiri

ISSN 3030-3907

3-rasm. Glitsirret kislotaning 3-O-dolchin efiri

4-rasm. Glitsirret kislotaning 3-O-asetoksi efiri

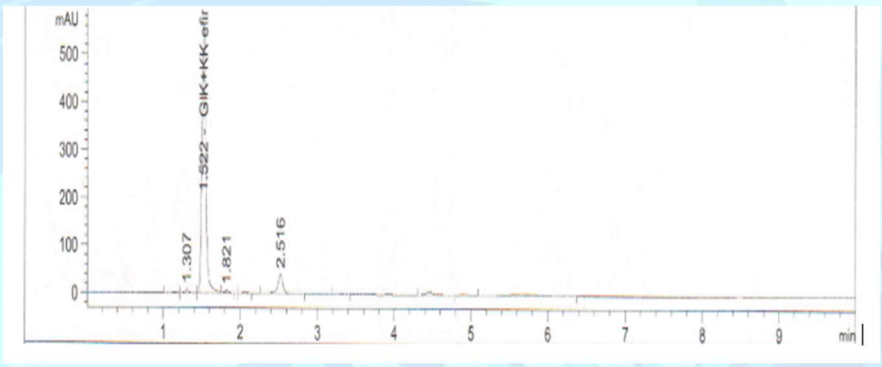
GlKning dolchin va metoksi dolchin kislotalari bilan murakkab efirlari sintezi. 1 mmol GlKning benzoldagi suspenziyasiga 1 mmol miqdordagi dolchin va metoksidolchin kislota xlorangidridlarining benzoldagi eritmasi asta sekin tomchilatib qo‘shildi. Reaksiya davomida hosil bo‘lgan HCl ni trietilamingidroxlorid tuzi holda cho‘ktirish uchun 1 mmol (140 mkl) trietilamin (Et_3N) qo‘shildi va erituvchining qaynash haroratida 4-6 soat aralashtiriladi. Reaksiya borishini YuQX da (geksan:etilatsetat 3:2) nazorat qilib turildi. So‘ngra reaksiya tugagandan so‘ng filtirlandi va rotorli bug‘latgichda erituvchi haydab olinadi. Qolgan qoldiq xloroform va metanolda sistemasida qayta kiristallab olinadi.



1-sxema. GlKning dolchin va metoksi dolchin kislotalari bilan murakkab efirlari sintezi umumiy sxemasi

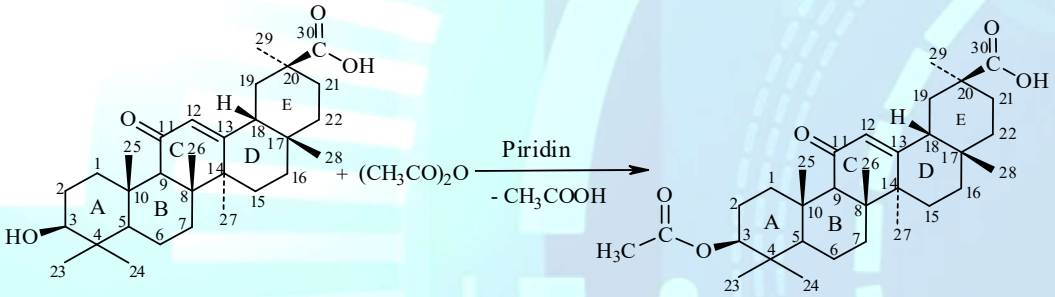
Olingan moddalarning tozalik darajasi YuSSX da aniqlandi. Quyida keltirilgan xromatogramma bo‘yicha glitsirret kislotaning 3-O-dolchin kislota bilan efirining tozalik darajasi 70 % ni tashkil etgan.

ISSN 3030-3907

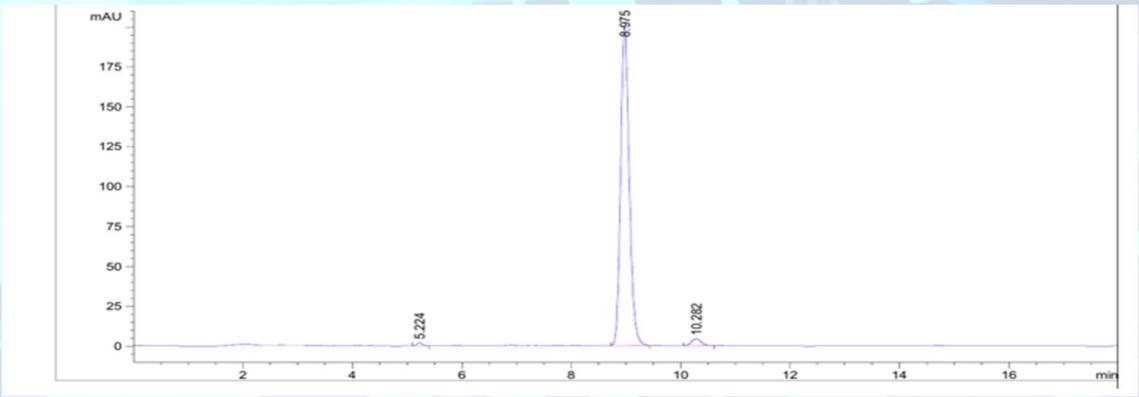


5-rasm. Glitsirret kislotaning 3-O-dolchin efirini YuSSX dagi xromotogrammasi

GlKdan glitsirret kislotaning 3-O-asetoksi efirini (3-O-AGlK) sintez qilish. Buning uchun GlKning quruq piridindagi eritmasiga mo‘l miqdorda sirka angidridini qo‘shib, 80-90°C haroratda 2 soat davomida aralashtirildi. So‘ngra xona haroratigacha sovutilgan reaksion aralashma muzli suvga tomchilatib qo‘shildi. Cho‘kmaga tushgan 3-O-AGlK filtrlab olinadi va uni quritib, so‘ngra xloroform:metanol aralashmasida qayta kristallab olinadi.



2-sxema 3-O-AGlKni sintez qilish reaksiya sxemasi



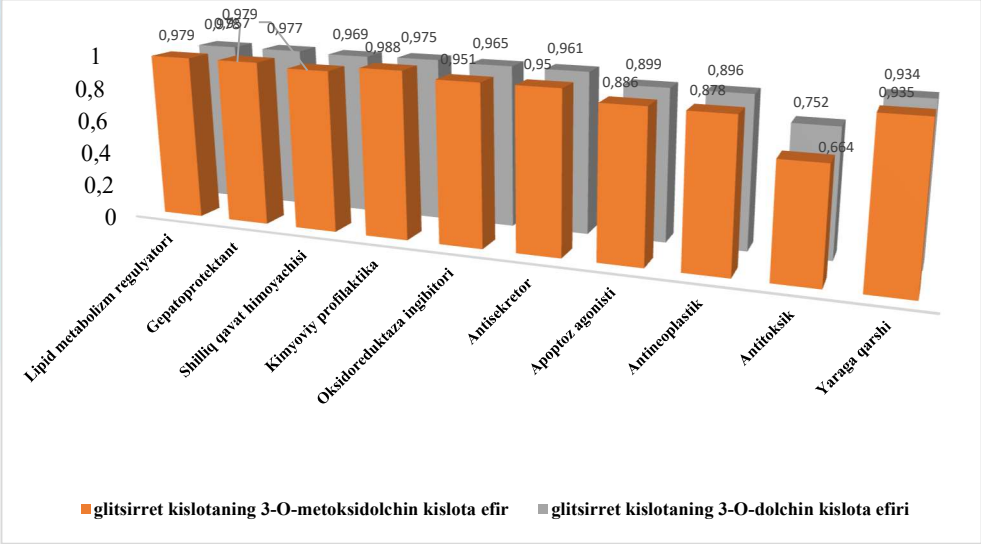
6-rasm. 3-O-AGlKning YuSSX dagi xromatogrammasi

3-O-AGlKning YuSSX bo‘yicha tozalik darajasi 96% ni tashkil etdi.

Moddalarning tozalik darajalarini aniqlash ishlari Agilent Technologies 1260 qurilmasida olib borildi. Bunda qo‘zg‘aluvchan faza – atsetonitril: 0.5%li sirka kislota (75:25). kiritish hajmi – 10 mkl, qo‘zg‘aluvchan faza tezligi 0,75 ml/daq. Kolonka – Eclipse XDB – C18, 3.5 mkm, 3 x150 mm. Detektorda diod-matritsali detektor, 254, 272 va 290 nm to‘lqin uzunliklarida o‘lchandi.

ISSN 3030-3907

Glitsirret kislota va uning hosilalari Lipid metabolizm regulyatori, gepatoprotektant, shilliq qavat himoyachisi, kimyoviy profilaktika, oksidoreduktaza ingibitori, antisekretor, appoptoz agonisti, antineoplastik, antitoksiklik va yaraga qarshi faolliklar uchun qo‘llanishi onlayn prognoz qilindi.



7-rasm. PASS Onlineda biologik faollik qiymatlarining o‘zgarishi

PASS Online (Prediction of Activity Spectra for Substances) – bioinformativ dastur bo‘lib, kimyoviy birikmalarning tuzilishlari asosida ularning biologik faolliklarini bashorat qilishga mo‘ljallangan. Ushbu dastur birikmaning molekulyar tuzilishini analiz qilibgina qolmay, balki uning potensial farmakologik faolligini (dorivor ta’sirlar, zaharlilik va substratlar bilan ta’sirlashuv) ham oldindan bashorat qiladi. PASS Online afzalliklariga laboratoriya tekshiruvlarisiz tahlil qilish, minglab biologik faolliklarni analiz qilish, ortiqcha murakkab hisoblashlarsiz onlayn tahlil qilish imkoniyatlarini kiritish mumkin [9].

1-jadval

GlKning yog‘ metabolism regulyatori oqsili bilan bog‘ hosil qilish xususiyati

CurPocket ID	Vina score	Cavity volume (Å^3)	Center (x, y, z)	Docking size (x, y, z)
C1	-9.0	9983	22, -22, 6	35, 35, 34
C4	-8.6	445	3, -49, 6	23, 23, 23
C3	-6.8	520	16, -58, -8	23, 23, 23
C5	-6.4	399	21, -32, 35	23, 23, 23
C2	-5.9	1640	28, -64, 25	23, 35, 23

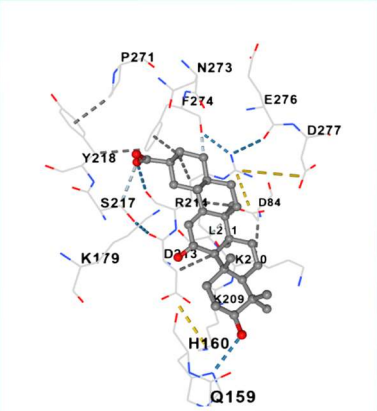
ISSN 3030-3907

2-jadval

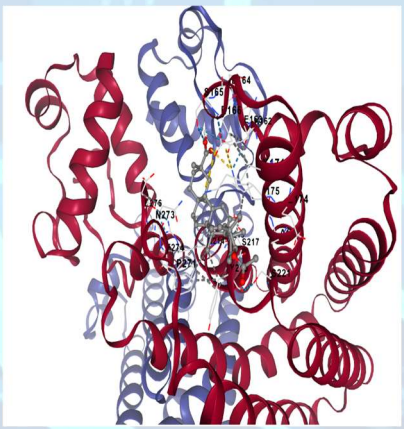
3-O-AGlKning yog‘ metobolizm regulyatori bilan bog‘ hosil qilish xususiyati

CurPocket ID	Vina score	Cavity volume (Å^3)	Center (x, y, z)	Docking size (x, y, z)
C4	-10.5	445	3, -49, 6	24, 24, 24
C1	-8.9	9983	22, -22, 6	35, 35, 34
C2	-6.8	1640	28, -64, 25	24, 35, 24
C5	-6.6	399	21, -32, 35	24, 24, 24
C3	-6.3	520	16, -58, -8	24, 24, 24

1-va 2-jadvallarda GlK va 3-O-AGlKning yog‘ metabolizmi regulyatori bilan bog‘lanish xususiyatlari va ligandning turli xil uglerodlariga birikkanda hosil qilingan kompleksning barqarorliklari keltirilgan. Ligandning oqsil molekulasi bilan bog`lanish energiyasini aniqlash molekulyar ta`sirlanishdagi hal qiluvchi o`rinni egallaydi, ayniqsa dori preparatlarini ishlab chiqarishda va ularning biokimyoviy jarayonlarini o`rganishda. Bog`lanish energiyasi ligand (masalan, dorivor molekula) oqsil molekulasi (ferment, retseptor, ingibitor) bilan qanchalik mustahkam bog‘langanligini ko‘rsatadi. Bunda bog`lanish energiyasi qiymati qanchalik past (manfiy) bo‘lsa, “ligand-oqsil” kompleksi shunchalik barqaror bo‘ladi. Kompyuter modellashda *in silico* usullari virtual skrining hamda ligand tuzilishini modifikatsiyalash uchun qo‘l keladi.



8-rasm. GlKning oqsil bilan hosil qilgan kompleksi



9-rasm. 3-O-AGlKning oqsil bilan hosil qilgan kompleksi

8-rasmda oqsil tarkibidagi gistidin, asparagin, lizin aminokislotalari bilan GlK hosil qilgan kompleksi keltirildi va uning tarkibida vodorod, gidrofob bog‘lar va Van der Vals ta’sirlar mavjud. 9-rasmda esa oqsil tarkibidagi serin, arginin, leysin aminokislotalar qoldig‘i bilan 3-O-AGlKning hosil qilgan kompleks tasviri keltirilgan bo‘lib uning tarkibida ham vodorod bog‘, gidrofob bog‘, ion bog‘ va boshqa ichki molekulyar ta’sirlar mavjudligi aniqlandi.

Xulosa

ISSN 3030-3907

Glitsirret kislotaning C3 holati bo‘yicha sirka angidridi ishtrokida 3-O-AGlK hamda xlorangidrid usulida dolchin va metoksidolchin kislotalari bilan murakkab efirlari sintez qilindi va ularning ayrim fizik-kimiyoviy kattaliklari aniqlandi. Glitsirret kislota va uning hosilalari tozalik darajalari xromatografik tahlil usullari (YuQX, YuSSX) asosida aniqlandi. GlK va uning C3 holati bo‘yicha sintez qilingan hosilalarining nazariy biologik faolliklarini Pass online dasturida, birikmalarning biologik barqarorliklari esa CB-Dock 2.0 dasturida o‘rganildi. Bunda Pass online bo‘yicha birikmalarning turli kasallik shtamlariga qarshi faolliklari, CB-Dock bo‘yicha esa muayyan kasallik shtamlari bilan ligandlarning bog‘lanish barqarorliklari aniqlandi. Bunda GlK ligand sifatida oqsilga bo‘g‘langanda 10 tadan 9 ta kasallik shtammiga nisbatan yuqori darajadagi biologik faollikni namoyon qildi. Ulardan yog‘ metobolizmi regulyatori oqsiliga doking qilinganda ligandning oqsil molekulasi bilan bo‘lanish barqarorligi turlicha bo‘lishi kuzatildi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. Smith, J., & Johnson, R. (2023). "Antiviral activity of natural compounds: A review of in silico approaches." Journal of Medicinal Chemistry, 56(4), 123-135.
2. Ahmed, M., & Patel, R. (2021). "Molecular docking of natural products against viral targets." Antiviral Chemistry and Chemotherapy, 29(1), 74-85.
3. Gotfried S., Baxendale L. (Bicrex Laboratories). Усовершенствованные фармацевтические составы. Improvements in and relating to pharmaceutical compositoins Brit. Patent 843134, 04.08.1960. РЖХ, 1961, 5 Л 451.
4. Jean Paul Marc Raudhits. Противовоспалительный и антиаллергический препарат на основе гидролиза глицирризата аммония. Medicamert artinflarrmatore ef antiallergque a base de produits d'hydrolyse de glycyrrhizate d'ammonium) Фран пат кл.A61k, C.07g. N 1665M, заявл 22 11.1961, опубл 21.01.83 РЖХ, 1965, 10 Н 228.
5. Gottfried S., Baxendale L. (Biorex-Laboratories) Фармаевтические противовоспалительные составы содержащие изомеры глицирретиновой кислоты. (Pharmaceutical antiinflammatory corpositions contelring glycyrrhetinic acid Isomers. //Англ.пат. кл.81 (1), A61k N917575от 06.02.1963. РЖХ, 1964, 6 Н 331.
6. Dornier R. Aluminium glycyrrjizate in gastritis.//Ann. Med.Nancy, 1962 N1. p 848-857. (C.A. 58.11877a.)
7. Азимов М.М., Закиров У.Б., Раджапова Ш.Д. Фармакологическое изучение противовоспалительного средства глидеринина./Фармакология и токсикология., 1988, №4, С.90-93.
8. Накамура Йосинори. Получение карбеноксолона и его даинатриевой соли.

ISSN 3030-3907

Саьё Коуксаку паруну к.к. Заявка 61-165348 Япония, заявл.16.011985, опубл.26.07.1986, МКИ С.07с.69/40, С.07с67 / 08 РЖХ, 1987, 16 О 125 п.
9. www.way2drug.com

ISSN 3030-3907