TABIIY DITERPENOID ALKALOIDLARNING BIOSINTEZI

Safarova Sadoqat Abduxalil qizi
2-bosqich tayanch doktorant, O‘zR FA O‘simlik moddalari kimyosi instituti
Ubaydullayev Azizjon Ubaydullayevich
PhD kichik ilmiy xodim, O‘zR FA O‘simlik moddalari kimyosi instituti
Jo‘raqulov Sherzod Niyatqobulovich
K.f.d. katta ilmiy xodim, O‘zR FA O‘simlik moddalari kimyosi instituti

Annotatsiya: Ushbu maqolada Ayiqtovondoshlar-Ranunculaceae oilasiga mansub diterpen alkaloidlari haqida umumiy ma’lumotlar va biosintezi keltirilgan lappakonitinning biosintezi jarayonlari, xususan, geranilpirofosfat va mevalon kislotasi yo‘llari orqali boshlanadigan asosiy metabolik bosqichlar yoritilgan. Shuningdek, enzimatik reaksiyalar, prekursor moddalar, biosintetik zanjirdagi asosiy fermentlar va intermediatlar to‘g’risida ma’lumotlar berilgan.

Kalit so‘zlar: Ranunculaceae, *Aconitum, Lappakonitin, mevalon kislotasi.*

Abstract: This article provides general information about diterpene alkaloids of the Ranunculaceae family and the biosynthesis of lappaconitin, in particular, the main metabolic steps that begin through the geranyl pyrophosphate and mevalonic acid pathways. Information is also provided on enzymatic reactions, precursors, key enzymes and intermediates in the biosynthetic chain.

Keywords: Ranunculaceae, Aconitum, Lappaconitin, mevalonic acid.

Аннотация: В этой статье представлена общая информация и биосинтез Дитерпеновых алкалоидов из семейства Лютиковых, семейства Лютиковых.процессы биосинтеза лаппаконитина, в частности, освещаются основные метаболические стадии, которые начинаются через пути геранилпирофосфата и мевалоновой кислоты. Также приводятся данные о ферментативных реакциях, веществах-предшественниках, основных ферментах и промежуточных соединениях в биосинтетической цепи.

Ключевые слова: Лютиковые, аконит, лаппаконитин, мевалоновая кислота.

Kirish

O‘simliklar (qisman hayvonlar) to‘qimalarida tayyor holida bo‘ladigan asosli (ishqorli) xossaga va kuchli fizologikta’sirga ega bo‘lgan azotli murakkab organik birikmalar alkaloidlar deb ataladi. Alkaloid arabcha-alkali-ishqor va yunoncha eydos - o‘xshash so‘zlaridan iborat bo‘lib, ishqorsimon birikma degan ma’noni bildiradi[1]. *Diterpenoid alkaloidlar, Aconitum va Delphinium turkum* o‘simliklari uglerod atomlari soniga qarab C_{18}, C_{19} va C_{20} va bis-diterpenoid alkaloidlarga bo‘linishi mumkin C_{18}-diterpenoid alkaloid va C_{19}-diterpenoid alkaloid o‘rtasidagi asosiy farq shundaki, C_{19}-diterpenoid alkaloid C-4 holatida qo‘shimcha uglerod atomiga ega. Bundan tashqari, C_{19}-diterpenoid alkaloidlari

ISSN 3030-3907

keng ko‘lamli biologik faolliklarni nomoyon qiladi[2]. Diterpen alkaloidlari terpen va alkaloid xususiyatlarini birlashtiradi, ya’ni bu moddalar tarkibida azot atomi bo‘lib, ular o‘simliklar metabolizmining murakkab ikkilamchi mahsulotlaridir. Manbalari Diterpen alkaloidlari ko‘pincha quyidagi o‘simlik oilalaridan ajratib olinadi: Ranunculaceae (Ayiqtovondoshlar oilasi) – ayniqsa Aconitum, Delphinium, Consolida turkumlarida ko‘p uchraydi. Garryaceae Lamiaceae (kamroq) Eng mashhur diterpen alkaloidlar - akonitin, lappakonitin, metillikakonitin, elatin, delsemin va boshqalar. Bugungi kunga qadar 1000 dan ortiq Diterpen alkaloidlari ajratilgan va tavsiflangan.[3-5]

Butun dunyo bo‘yicha bir qancha olimlar diterpen alkaloidlari ustida ilmiy izlanishlar olib bormoqda. Bularga S.W. Pelletier, R.H.F. Manske, R. Rodrigo, F.P. Wang, Q.H. Chen, X.T. Liang, V. A. Tel′nov, K. Wada, E. Ohkoshi, K. H. Lee, Y. Zhao va boshqalar tomonidan ilmiy izlanishlar olib borilgan [7-8].

Tarkibida DA saqlagan o‘simliklarining kimyoviy tarkibini o‘rganish bo‘yicha O‘zR FA O‘MKI akademik S.Y. Yunusov boshchiligidagi M.S. Yunusov, B.T. Salimov, M.N. Sultanxodjaev, S.K. Usmanova, Z. Boronova, O‘. X. Qurbonovlar ilmiy tadqiqot ishlarini olib borishgan. DA larni sanoat miqyosida o‘simlikdan ajratish bo‘yicha Sh.Sh. Sagdullaev, O.Z. Sadikov, O. Jo‘rayev va boshqa olimlarning xizmatlari katta. Ular tomonidan 300 dan ortiq diterpen alkaloidlar olingan va kimyoviy tuzilishi aniqlangan. Prof. F.N. Jaxangirov va uning shogirdlari tomonidan likoktonin, geteratizin, napellin va denudatin tipiga mansub 82 ta DA larning kardioritmik (yurak ritmini yaxshilovchi) ta’siri o‘rganilgan.

Kimyoviy tuzilishi - Ularning asosiy skeleti kauran, atisan, yoki vebeman tipidagi diterpenlardan kelib chiqadi. Diterpen alkaloidlar ko‘p hollarda murakkab halqali tuzilishga ega bo‘lib, ularning tuzilmasida ko‘plab kislorodli funktsional guruhlar va azot tutuvchi fragmentlar mavjud. Lappakonitinning umumiy tavsifi

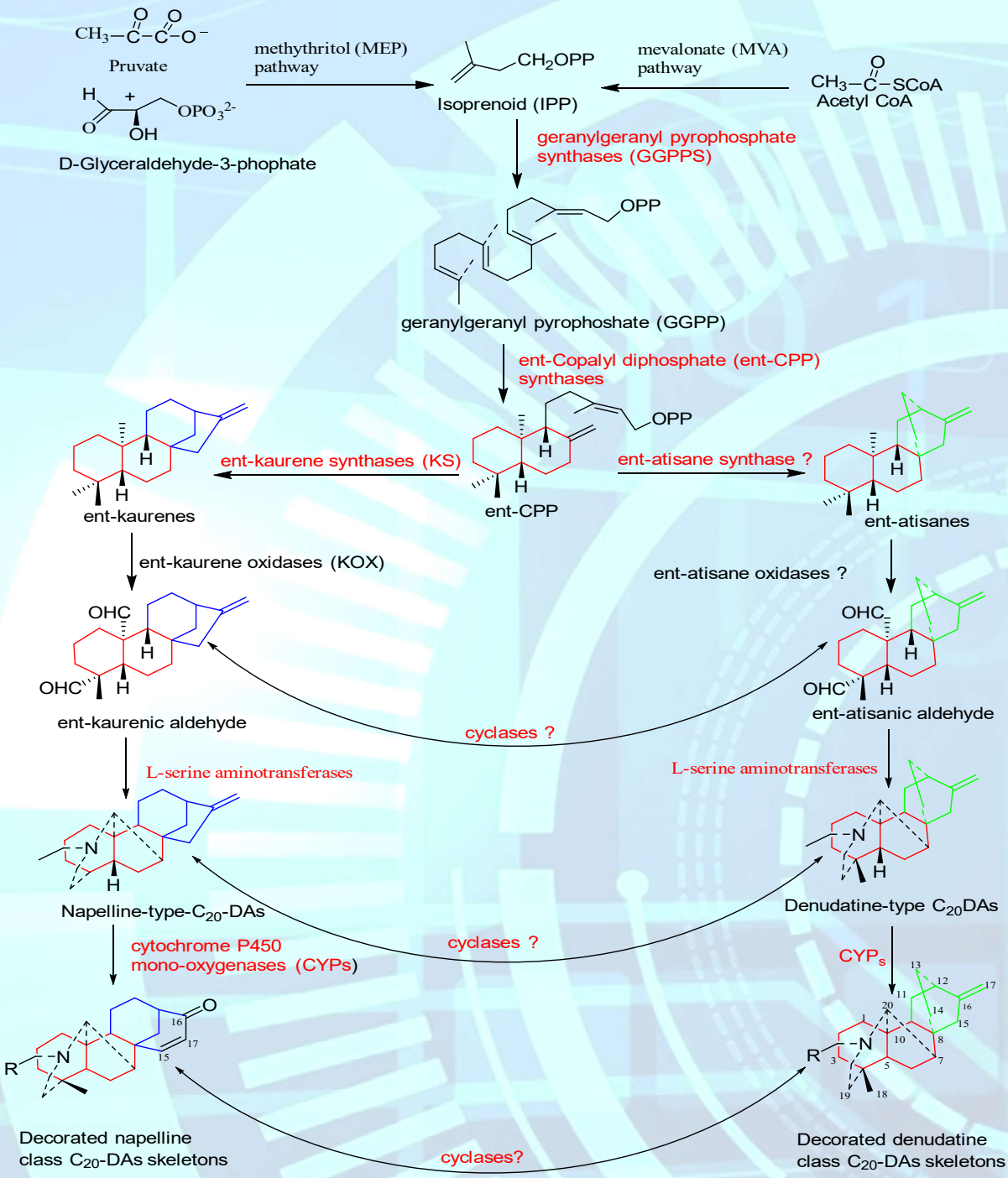
Lappakonitin - bu atisan tipidagi diterpen alkaloidi. U Aconitum septentrionale, Aconitum sinomontanum, Aconitum leucostomum kabi o‘simliklardan ajratib olinadi.

Biologik faolligi - lappakonitin farmakologik jihatdan juda faol bo‘lib, u quyidagi ta’sirlarga ega: Yurak ritmini me’yorga keltiruvchi (antiaritmik) Og’riqni kamaytiruvchi (analgetik) Yengil sedativ (tinchlantiruvchi) Neyroprotektorlik va mushak bo‘shashtiruvchi ta’sirlar ham kuzatilgan. Allapinin (lappakonitin gidrobromidi) klinik sinovlardan muvaffaqiyatli o‘tdi.1987-yillardan beri tijorat maqsadida sotildi hamda tibbiy amaliyotda qo‘llanildi. Kardiologlarning fikricha, allapinin o‘zining noyob xususiyatlari tufayli yurak aritmiyasining ayrim turlarini davolashda birinchi darajali dori sifatida qo‘llanilmoqda[6].

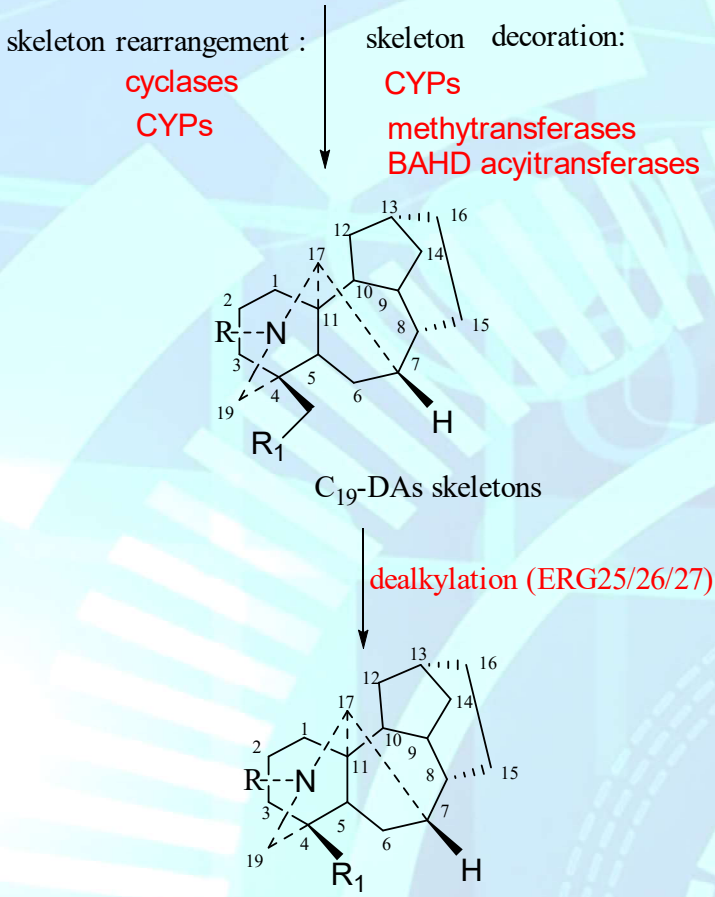
ISSN 3030-3907

Biosintezi – Diterpen alkaloidlari tabiiy mahsulotlarning katta guruhlaridan biri hisoblanadi, 126 xil uglerod skeletiga tasniflangan 18 000 dan ortiq birikmalari bor [9]. Biosintetik tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, Diterpen alkaloidlari 126 ta diterpenoid skeletining faqat ikkitasi, ent-kauren va ent-atisandan olingan [9.10.11]. Turli xil diterpenoidlar zamburug’lar va yuqori o‘simliklarda paydo bo‘lgan, diterpen alkaloidlarning biosintezi uchun prekursorlar izoprenoid (IPP) dan kelib chiqqan bo‘lishi kerak, bu ikkala metileritritol (MEP) va mevalonat (MVA) yo‘li uchun yakuniy mahsulot. Yashil o‘simlik to‘qimalarida IPP prekursorlari MEP yo‘lidan kelib chiqadi [12]. Mevalonat yo‘li esa izoprenoid biosintezida hosil bo‘lgan oraliq moddalar almashinuvida ishtirok etadi, uchta IPP kondensatsiyalanib, geranilgeranil pirofosfat sintaza (GGPPS) tomonidan katalizlangan geranilgeranil pirofosfat (GGPP) ni hosil qilishi mumkin.[13.14]. Ent-kauren va ent-atisan kabi asosiy diterpenlar C_{20}-diterpenni GGPP dan ishlab chiqarilgan deb xulosa qilinadi[15]. Ent- kopalil difosfat (ent-CPP) sintazalari (CPS) GGPP ni ent-CPP ga aylantiradi[10], so‘ngra entkaureen sintazalari kauren sintazalari (KS) ostida ent-kaurene aylanadi, ent-kauren zamburug’lar, bakteriyalar va o‘simliklar tomonidan umumiy bo‘lgan gibberellin biosentezidagi oraliq mahsulot[16.17]. Kauren oksidazalar (KOX) tomonidan katalizlangan ikkita ketma-ket oksidlanish reaktsiyasi ent-kaureendan ent-kaurenoik aldegidga o‘tadi, Kauren oksidazalar (KOX) aldegid guruhlari hosil bo‘lishini katalizlab, aminotransferazalar tomonidan C20-DA sinfining napelin sinfiga o‘tish uchun yo‘l ochdi[18.19]. ent-CPP, shuningdek, tegishli noma’lum atisan sintaza va atisan oksidazlar va aminotransferazalar bilan denudatin sinf C20-DA ga aylanishi mumkin. Ent-kauren, ent-kaurin aldegidi va napelin sinfi C20-DA’lar siklazlar bilan ent-atisan, atisanik aldegid va denudatin sinfi C20-DA ga aylantirilishi mumkin. Birlamchi C20-DAlar CYP kabi fermentlar bilan boshqa skeletlarga aylanishi kerak, bu esa skeletning birinchi xilma-xilligiga olib keladi. Napelin va denudatin toifasidagi C20-DAlar o‘ziga xos siklazlar orqali C19-DA ga aylanadi, so‘ngra C18-DAlar C-4 alkil guruhini ERG25/26/27 ga o‘xshash fermentlar bilan potentsial ravishda parchalash orqali hosil bo‘ladi[18.20]. Quyida diterpen alkaloidlarining biosintezi sxemasi keltirilgan.

ISSN 3030-3907



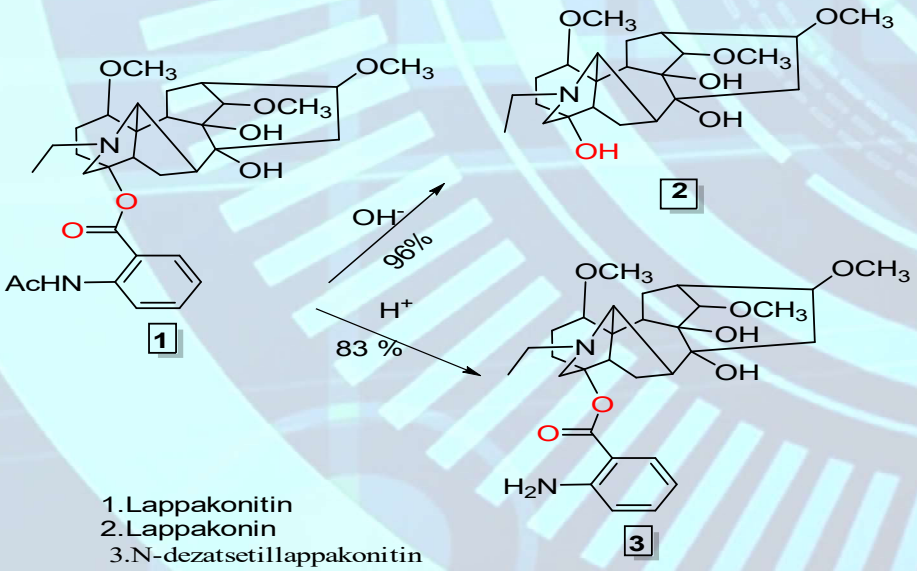
ISSN 3030-3907



1-sxema. Diterpen alkaloidlarining biosintezining boshlang'ich metabolizmdan kelib chiqishini ko'rsatuvchi soddalashtirilgan sxema

Tadqiqot ishining obyekti. Yuqoridagi ma'lumotlardan kelib chiqib, Diterpen alkaloidi lappakonitinni kislotali va ishqoriy sharoitda gidroliz qilib hosil bo'lgan N-dezatsetillappakonitin va lappakonin bilan modifikatsiya reaksiyalari amalga oshirlmoqda.**2-sxema**

2-sxema



1.Lappakonitin
2.Lappakonin
3.N-dezatsetillappakonitin

ISSN 3030-3907

Xulosa qilib aytganda - lappakonitin diterpen alkaloidlari sinfiga mansub, farmakologik jihatdan yuqori faol moddadir. U asosan Aconitum septentrionale, Aconitum sinomontanum va boshqa Aconitum turlaridan ajratib olinadi. Tabiatda lappakonitin o‘simliklar tomonidan himoya metaboliti sifatida sintez qilinadi. U antiaritmik, analgetik, sedativ kabi xossalarga ega bo‘lib, ayni paytda farmatsevtika sohasida katta qiziqish uyg’otmoqda. Mazkur maqolada lappakonitinning biosintez yo‘li, unda ishtirok etuvchi fermentlar, metabolitlar, genetik nazorat, hamda biotexnologik ishlab chiqarish imkoniyatlari keng yoritiladi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. H.X.Xolmatov, O‘. A. Ahmedov Farmakognoziya Xing, Feng, Hong-Yi Su, He-Yang Zhong, Yu-Zhu Li, Yin-Yong Zhang, Lin Chen, and Xian-Li Zhou. Bioorganic & Medicinal Chemistry 117 (2025): 118012.
2. P. G. Xiao, F. P. Wang, F. Gao, L. P. Yan, D. L. Chen and Y. Liu, Acta Phytotaxon. Sin., 2006, 44, 1
3. Y. Shu, T. P. Yin, J. P. Wang, D. Gan, Q. Y. Zhang, L. Cai and Z. T. Ding, Chin. J. Nat. Med., 2018, 16, 866
4. Y. Shen, A. X. Zuo, Z. Y. Jiang, X. M. Zhang, H. L. Wang and J. J. Chen, Helv. Chim. Acta, 2010, 93, 482
5. Yunusov M. S. Antiarrhythmic agents based on diterpenoid alkaloids //Russian Chemical Bulletin, 2011. – V. 60. – P. 633-638.
6. Liang X. T. Feng-Peng Wang1, Qiao-Hong Chen1 and //The Alkaloids: Chemistry and Biology. – United States, 2009. – P. 1-73.
7. Wang, Feng-Peng, Qiao-Hong Chen, and Xiao-Yu Liu. "Diterpenoid alkaloids."Natural Product Reports27, no. 4 (2010): 529-570.
8. M. Roncero, I. E. Tobal, R. F. Moro, D. Diez and I. S. Marcos, Nat. Prod. Rep., 2018, 35, 955.
9. D. K. Zhao, Y. N. Shi, X. Y. Zhu, L. Liu, P. Z. Ji, C. L. Long, Y. Shen and E. J. Kennelly, Planta Med., 2018, 84, 434
10. K. P. Devkota and N. Sewald, in Natural Products: Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes, ed. K. G. Ramawat and J. M. M´erillon, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2013, p. 923, DOI: 10.1007/978-3-642-22144-6_30
11. W. Rademacher, in Annual Plant Reviews, ed. P. Hedden and S. G. Thomas, 2017, 49, 359
12. E. Vranova, D. Coman and W. Gruissem, Mol. Plant, 2012, 5, 318
13. J. C. Zi, S. Mafu and R. J. Peters, in Annual Review of Plant Biology, ed. S. S. Merchant, 2014, 65, 259

ISSN 3030-3907

14. P. J. Zhao, S. Gao, L. M. Fan, J. L. Nie, H. P. He, Y. Zeng, Y. M. Shen and X. J. Hao, J. Nat. Med., 2009, 72, 645
15. V. Kumar, N. Malhotra, T. Pal and R. S. Chauhan, 3 Biotech, 2016, 6, 106
16. C. I. Keeling, H. K. Dullat, M. Yuen, S. G. Ralph, S. Jancsik and J.Bohlmann, Plant Physiol., 2010, 152, 1197
17. C. A. Helliwell, P. M. Chandler, A. Poole, E. S. Dennis and W. J. Peacock, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2001, 98, 2065
18. D. Morrone, X. M. Chen, R. M. Coates and R. J. Peters,Biochem. J., 2010, 431, 337.
19. L. Lin, D. L. Chen, X. Y. Liu, Q. H. Chen and F. P. Wang,Helv. Chim. Acta, 2010, 93, 118.

ISSN 3030-3907