UDK 54.547-386

KALSIY, MAGNIY, RUX, TEMIR VA KOBALT METALLARINING IPAK QURTI PILLASI POLIPEPTIDLARI BILAN SUPRAMOLEKULYAR TABIIY POLIKOMPLEKSLARINING BIOLOGIK FAOLLIGINI O'RGANISH

Namozov Orif Mardanovich
Toshkent davlat texnika universiteti dotsenti, biologiya fanlari nomzodi, "Umumiy kimyo" kafedrasi mudiri,
E-mail: namozov.o@mail.ru.
Tel.: +998998359618.
Karimov Maxmud Muratovich
Toshkent davlat texnika universiteti Olmaliq filiali "Kimyoviy texnologiya" kafedrasi professori, kimyo fanlari doktori,
E-mail: kmm142216@mail.ru; Тел.: 933760787.

Annotatsiya: Ushbu maqola Bombyx Mori (ipak qurti) pillasidan olingan polipeptidlar bilan kalsiy, magniy, rux, temir va kobalt kabi muhim biogen elementlar hosil qilingan supramolekulyar tabiiy polikomplekslarning biologik faolligini o'rganishga bag'ishlangan. Ushbu polikomplekslar o'zlarining noyob tuzilish xususiyatlari tufayli farmakologiyada katta imkoniyatlarga ega. Ipak qurti pillasi polipeptidlarining metallokomplekslari farmakologik xususiyatlarini o'rganish, maqsadli terapevtik yondashuvlarni optimallashtirishdagi muammolar va kelajak istiqbollarini muhokama qilingan. Tabiiy polimerlar asosida hosil qilingan ushbu yangi metallpolikomplekslarni ilmiy jihatdan o'rganish – kelajakda innovatsion farmatsevtik vositalar va biotibbiyot preparatlarni chuqur tadqiq etish va ishlab chiqish hamda amaliy tibbiyotga tadbiq etish istiqbolli ekanligini anglatadi.

Kalit so'zlar: Kalsiy, magniy, rux, temir va kobaltning supramolekulyar tabiiy polikomplekslari, Bombyx Mori ipagi polipeptidlari, biologik faollik.

Annotation: This article is devoted to the study of the biological activity of supramolecular natural polycomplexes with polypeptides derived from Bombyx Mori (silkworm) cocoons, from which important biogenic elements such as calcium, magnesium, zinc, iron and cobalt are formed. These polycomplexes have great potential in pharmacology due to their unique structural properties.ation: this article is devoted to the study of the biological activity of supramolecular natural polycomplexes with polypeptides derived from Bombyx Mori (silkworm) cocoons, from which important biogenic elements such as calcium, magnesium, zinc, iron and cobalt are formed. These polycomplexes have great potential in pharmacology due to their unique structural properties. The pharmacological properties of

ISSN 3030-3907

metallocomplexes of silkworm cocoon polypeptides, problems in optimizing targeted therapeutic approaches, and future prospects were discussed. The scientific study of these new metallopolycomplexes, formed on the basis of natural polymers, means that in the future it is promising to conduct in – depth research and development of innovative pharmaceutical agents and biomedical drugs, as well as to apply to applied medicine.

Keywords: supramolecular natural polycomplexes of calcium, magnesium, zinc, iron and cobalt, polypeptides of Bombyx Mori silk, biological activity.

Аннотация: Это статья посвящена изучению биологической активности супрамолекулярных природных поликомплексов, образованных важными биогенными элементами, такими как кальций, магний, цинк, железо и кобальт, с полипептидами, полученными из кокона Bombyx mori (шелкопряда). Эти поликомплексы имеют большой потенциал в фармакологии благодаря своим уникальным структурным особенностям.ннотация: эта статья посвящена изучению биологической активности супрамолекулярных природных поликомплексов, образованных важными биогенными элементами, такими как кальций, магний, цинк, железо и кобальт, с полипептидами, полученными из кокона Bombyx mori (шелкопряда). Эти поликомплексы имеют большой потенциал в фармакологии благодаря своим уникальным структурным особенностям. Обсуждались вопросы изучения фармакологических свойств металлокомплексов полипептидов кокона тутового шелкопряда, проблемы оптимизации целевых терапевтических подходов и перспективы на будущее. Научное изучение этих новых металлополикомплексов, созданных на основе природных полимеров, означает, что в будущем перспективны глубокие исследования и разработки инновационных фармацевтических препаратов и биомедицинских препаратов, а также их применение в практической медицине.

Ключевые слова: супрамолекулярные природные поликомплексы кальция, магния, цинка, железа и кобальта, полипептиды шелка Bombyx mori, биологическая активность.

Kirish

So'nggi yillarda ilmiy hamjamiyatning yangi farmatsevtika vositalarini ishlab chiqish uchun kelib chiqishi tabiiy bo’gan preparatlardan foydalanishga qiziqishi ortib bormoqda. Ushbu preparatlar orasida ipak qurti pillasi asosida olingan polipeptidlar va ularning kalsiy, magniy, rux, temir va kobalt kabi muhim boigen elementlar hisoblangan metallar bilan hosil qilingan polikomplekslarning biologik faolligini farmakologik tadqiqotlarda o’rganish istiqbolli yo'nalish sifatida

ISSN 3030-3907

qaralmoqda. Ushbu birikmalar supramolekulyar tabiiy polikomplekslarni hosil qiladi va ularning farmakologik xususiyatlarini va potentsial terapevtik qo'llanilishini ilmiy jihatdan o'rganishni talab etadi [1].

Supramolekulyar tabiiy polikomplekslar – ipak qurti pillasidan olingan polipeptidlar va muhim metall ionlari orasidagi kovalent bo'lmagan o'zaro ta'sir natijasida hosil bo'lgan murakkab tuzilmalarni hosil qiladi. Ipak qurti pillasi tarkibida turli xil oqsillar va polipeptidlar mavjud va bu biomolekulalar o'ziga xos xususiyatlarga ega bo'lib, ular bilan farmatsevtik ilmiy tadqiqotlar o'tkazish zarur. Ushbu polipeptidlar kalsiy, magniy, rux, temir va kobalt kabi metallar bilan o'zaro ta'sirlashganda, o'ziga xos xususiyatga ega bo'lgan biologik faollikni o'zida mujassam etgan noyob preparatlarni hosil qilishi mumkinligi isbotlangan [2].

Bombyx Mori ipagi asosan disulfid bog'lardan iborat bo'lgan quyi va yuqori molekulyar massali fibroin oqsilidan iborat. Ushbu ipak oqsillari oson biologik parchalanish va past immunogenlikka ega, uning bu xususiyatlarini metall ionlari bilan polipeptid komplekslar hosil qilish orqali o'zgartirish mumkin. Bundan tashqari, ipakdan olingan oqsillarni o'zgartirish (modifikatsiyalash) va turli xil metallar bilan komplekslarini hosil qilib, tuzilishi va tarkibini o'zgartirish (boyitish) orqali, ularni ishlatilish imkoniyatlarining oshishiga olib keladi [3, 4].

Kalsiy, magniy, rux, temir va kobalt inson tanasidagi ko'plab fiziologik jarayonlarda hal qiluvchi rol o'ynaydigan muhim biogen metallardir. Ular fermentativ reaktsiyalarda, signal uzatishda va hujayra tuzilishi va funksiyasini saqlashda ishtirok etadilar. Ularning ipak polipeptidlari bilan o'zaro ta'siri bu biomolekulalarning farmakologik xususiyatlariga potentsial ta'sir ko'rsatadigan barqaror komplekslarning shakllanishiga olib keladi [5].

Ushbu supramolekulyar tabiiy polikomplekslarning farmakologik xususiyatlarini o'rganish ko'p qirrali tadqiqotlarni o'z ichiga oladi:

1. Ushbu polipeptidni Bombyx Mori ipagidan olish mumkinligi nuqtai nazaridan, tabiiy holda topishning, bundan tashqari, ulardan metallkomplekslar sintez qilishning osonligi ham muhim jihatlardan hisoblanadi. Hosil qilingan preparatlarning biologik ob'yektlarga qanday ta'sir qilishini o'rganish lozim. Ushbu muhim metallarning polipeptidlar bilan birgalikda hosil qilgan komplekslari terapevtik samaradorlikni oshirishi mumkinligi alohida ahamiyatga ega.

2. Biologik faolligi va terapevtik salohiyati, ushbu komplekslarning biologik tizimlarga ta'sirini o'rganish, masalan, hujayralarni qabul qilish, biomoslashuv va terapevtik ta'sirlar, ularning turli kasalliklarni davolashda yoki to'qimalar muhandisligida biomaterial sifatida xizmat qilishda potentsialini ochirishi mumkin.

3. Strukturaviy va molekulyar o'zaro ta'sirlar spektroskopiya, rentgen kristallografiyasi va hisoblash modellash kabi usullardan foydalanish ushbu

ISSN 3030-3907

polikomplekslar ichidagi strukturaviy joylashuv va molekulyar o'zaro ta'sirlarni yoritishi mumkin. Bu tushuncha ularning farmakologik xususiyatlarini optimallashtirish uchun juda muhimdir [6].

Supramolekulyar tabiiy polikomplekslarning ulkan salohiyatiga qaramay, bir qancha qiyinchiliklar mavjud. Ularga izchil va keng qamrovli ishlab chiqarish uchun sintez usullarini optimallashtirish, komplekslarning uzoq muddatli barqarorligini ta’minlash va potentsial toksiklik muammolarini hal qilish kiradi [7].

Kelajakdagi tadqiqot yo'nalishlari ushbu komplekslardan foydalangan holda kombinatsiyalangan terapiya yoki maqsadli yetkazib berish tizimlari kabi yangi formulalarni o'rganishni o'z ichiga olishi mumkin. Bundan tashqari, ushbu polikomplekslarning o'ziga xos biologik ob’ektlar bilan o'zaro ta'sirini o'rganish yuqori darajada moslashtirilgan terapevtik xususiyatlarini ishlab chiqish uchun yo'l ochishi mumkin [8].

Kaltsiy, magniy, rux, temir va kobalt metallarini o'z ichiga olgan supramolekulyar tabiiy polikomplekslarni ipak qurtidan olingan polipeptidlar bilan sintez qilish, birinchi navbatda, metall ionlari va biomolekulalar o'rtasida muvofiqlashtirish va o'zaro ta'sirga asoslangan usulni o'z ichiga oladi [9, 10].

Polikomplekslarning stoxiometriyasini, bog'lanish konstantalarini va umumiy tuzilishini tahlil qilish muhim ahamiyatga ega. Polikomplekslarning unumi va barqarorligini optimallashtirish uchun temperatura, muhit (pH ko‘rsatkichi), konsentratsiya nisbati va reaktsiya vaqti kabi sintez parametrlarini aniq sozlash – optimallashtirish lozim [11].

Sintez jarayonining umumiy tavsifi:

1. Polipeptidlarni ajratish va tozalash:

Ipak qurtidan olingan oqsillarni, xususan, fibroin oqsilini peptid bog‘lari bo‘yicha kuchsiz ishqoriy muhit eritmasida gidrolizlab, polipeptidlar yoki aminokislotalarga ajratiladi.

Fibroin (oqsil) + nH_2O → Aminokislotalar (Gly, Ala, Ser, ...)

$$[\text{-NH-CHR-CO-}]_n + nH_2O \rightarrow n\text{NH}_2\text{-CHR-COOH}$$

oqsil fragmenti ***aminokislota***

Fibroin oqsilining empirik (umumiy) formulasini taxminiy quyidagicha ifodalash mumkin: $C_{15}H_{24}N_6O_7$. Chunki fibroin uchun molekulyar formula aniq bir bo‘lakka qarab o‘zgaradi.

β-qatlamli tuzilishga ega bo‘lgan fibroin oqsilining asosiy aminokislotalari:

$$(\text{-[NH-CH}_2\text{-CO]-[NH-CH(CH}_2\text{OH)-CO]-[NH-CH}_2\text{-CO]-[NH-CH(CH}_3\text{)-CO]-}$$
$$\text{[NH-CH}_2\text{-CO]-[NH-CH(CH}_3\text{)-CO]-)}_n$$

Bu yerda: $NH\text{-}CH_2\text{-}CO$ – Glisin (Gly);

$NH\text{-}CH(CH_2OH)\text{-}CO$ – Serin (Ser);

ISSN 3030-3907

NH-CH(CH_3)-CO – Alanin (Ala).

Ular quyidagi aminokislotalar ketma-ketligida joylashadi va shu tarzida takrorlanadi:

-Gly-Ser-Gly-Ala-Gly-Ala-...

Bu zanjirli takrorlanuvchi tuzilma β-qatlamlarni hosil qilishda muhim hisoblanadi [12].

Gidroliz natijasida fibroin peptid bog‘lari bo‘yicha ajraladi. Natijada keng turdagi polipeptidlar – asosan glysin, alanin, serin kabi aminokislotalar hosil bo‘ladi. Agar gidrolizlanish chuqur (davomli) olib borilsa, oxir-oqibat, aminokislotalar aralashmasigacha ham parchalanishi mumkin.

2. Polipeptidlarning metall komplekslarini hosil qilish:

1) Dastlabki bosqich ipak ishlab chiqarish uchun mas'ul bo'lgan asosiy organlar bo'lgan ipak qurti g‘umbagidan ipakning o‘zini ajratib olish. Ipakda turli xil oqsillar (masalan, seritsin) va asosan, ipakning asosiy tarkibiy qismi bo'lgan fibroin mavjud.

2) Kerakli polipeptidlar ipak oqsillarini NaOH (yoki KOH)ning 1% li suvli eritmasi yordanida, issiq holatda gidrolash.

3) Hosil qilingan polipeptidlarni HCl bilan neytrallash va supramolekulyar polikompleks hosil qilish uchun metall tuzidan kerakli miqdorda qo‘shish.

4) Hosil qilingan metall polipeptidlarining barqarorligi va yaxlitligini saqlab qolish uchun kreogen (past temperaturada muzlatish) usuli bilan quritish.

5) Dializ: polipeptid eritmasini mos buferga qarshi dializlash orqali aralashmalar va ortiqcha reagentlardan tozalash.

Supramolekulyar tabiiy polikomplekslar sintezi muhim bosqichdir. Ushbu biomolekulalar metall ionlari bilan birga bevosita samarali farmakologik jihatdan organizmga ta'sir etadi.

Metall ionini tayyorlash: kaltsiy, magniy, rux, temir va kobalt metall ionlari manbalari sifatida tegishlicha – kaltsiy xlorid ($CaCl_2$); magniy sulfat ($MgSO_4$); rux sulfat ($ZnSO_4$); temir (II)-sulfat ($FeSO_4$) va kobalt xlorid ($CoCl_2$) tuzlari olindi.

Bu tuzlar suvda oson erib, dissotsiyalanadi: eritmaga metall ionlarini chiqaradi.

3. pHni sozlash:

Eritmaning pH ko ‘rsatkichini optimallashtirishda ipak qurti polipeptidlari bilan metall ionlari kerakli o'zaro ta'sirni ta'minlaydigan tegishli diapazonni tanlash zarur. Bu pHning 6-8 (neytral muhit) oralig‘ida bo‘ladi. Ushbu sozlash polipeptid zanjirlari bilan metall ionlarining bog'lanishi yoki muvofiqlashtirishini ta’minlash (rostlash) uchun juda muhimdir. Hosil qilingan polipeptid massasiga metall ionlari qo‘shganimizdan keyin reaktsiya davomida eritma muhitining pH ko‘rsatkichlari

ISSN 3030-3907

keskin o'zgarishini oldini olish ya’ni barqaror pH ni saqlash maqsadida bufer eritma qo'shishimiz ham mumkin.

4. Konsentratsiyani nazorat qilish:

Ipak qurti pillasidan olingan polipeptidlarni tayyorlangan metall ionlari bilan nazorat qilinadigan sharoitda aralashtirish lozim. Metall ionlari va polipeptidlarda mavjud bo'lgan o'ziga xos funktsional guruhlar (masalan, gistidin, sistein, glutamik kislota va shu kabi boshqa aminokislota qoldiqlari) o'rtasidagi o'zaro ta'sir supramolekulyar komplekslarning shakllanishiga olib kelishini e’tiborga olish lozim.

Metall ionlari kontsentratsiyasini to'g'ri o'lchash va nazorat qilish polikomplekslarni shakllantirishda kerakli stexiometriyaga erishish uchun juda muhimdir.

Komplekslarning shakllanishi va barqarorligini tasdiqlash uchun spektroskopiya (UV-ko'rinadigan, FTIR), rentgen kristallografiyasi, NMR spektroskopiyasi yoki elektron mikroskopiya kabi usullardan foydalangan holda strukturani tavsiflashimiz mumkin. Bularni o‘rganish orqali fibroinning strukturasini yoki biologik funksiyalarini chuqurroq tushunish mumkin.

Xulosa:

Supramolekulyar tabiiy polikomplekslarni sintez qilish uchun metall ionlarini tayyorlash, eritish, pH sozlash, konsentratsiyani nazorat qilish va tekshirish bosqichlarini o'z ichiga oladi. Ushbu sinchkovlik bilan tayyorlangan metall ion eritmalari ipak qurtidan olingan polipeptidlar bilan o'zaro ta'sir qilish uchun muhim birikish bloklari bo'lib xizmat qiladi va natijada potensial farmakologik barqaror va funktsional polikomplekslarning shakllanishiga olib keladi. Ushbu metall ionlarining aniq nazorati va tavsifi polipeptidlar bilan muvaffaqiyatli kompleks hosil qilish uchun muhim ahamiyatga ega bo'lib, natijada yuzaga keladigan supramolekulyar birikmalarning xususiyatlari va funktsiyalariga ta'sir qiladi.

Sintezlangan supramolekulyar polikomplekslarning farmakologik xususiyatlarini, shu jumladan biologik mavjudligi, biologik faolligi va potentsial toksikligini o‘rganish lozim. Buning uchun potentsial terapevtik vositalar yoki biomateriallar sifatida ularning samaradorligini baholash uchun in vitro va in vivo tadqiqotlar o‘tkazilishi zarur. Sintezlangan komplekslarning farmakokinetikasini, turli sharoitlarda barqarorligini va maqsadli qo'llanilishini o'rganish lozim.

Ushbu supramolekulyar tabiiy polikomplekslarning sintezi kimyo, biokimyo va farmakologiya tamoyillarini birlashtirgan multidisipliner yondashuvni o'z ichiga oladi. Ushbu komplekslarni batafsil tavsiflash ularning farmatsevtika dasturlari yoki biotibbiyot materiallari sifatida qo‘llanishi uchun juda muhimdir [13].

ISSN 3030-3907

Kaltsiy, magniy, rux, temir va kobalt bilan ipak qurtidan olingan polipeptidlar tomonidan hosil qilingan supramolekulyar tabiiy polikomplekslarni o'rganish farmakologiyada katta istiqbolga ega rivojlanayotgan sohadir. Tadqiqotchilar ushbu komplekslarning nozik tomonlarini va ularning farmakologik ta'sir doirasini o'rganishda davom etib, ular innovatsion terapevtik strategiyalar va biotibbiyot dasturlarini ishlab chiqishga hissa qo'shish imkoniyatiga ega bo'ladilar [14].

Hosil bo'lgan metall-polipeptid kompleks birikmalar tibbiyotda, kosmetikada yoki biomateriallar sifatida ishlatilishi mumkin [15, 16].

ADABIYOTLAR

1. Tatyana V Sambukova, Prospects for phytopreparations (botanicals) use in modern pharmacology. June 2017 Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy 15(2):56-63. DOI:10.17816/RCF15256-63.
2. Silva, C. O., & Reis, C. P. (2014). *Drug Nanocarriers Based on Biomacromolecules: How Far We've Come*. Nanotechnology.
3. Zhang, Y., Li, B., & Huang, Q. (2019). *Supramolecular self-assembly of natural biomacromolecules and their biomedical applications*. Advanced Drug Delivery Reviews, 142, 1-23. https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.05.004
4. Gong, C., Wu, L., & Zhu, W. (2019). *Nanostructured silk polypeptide-metal complexes for bioactive applications: Recent progress and future directions*. Nano Research, 12(7), 1456-1472. https://doi.org/10.1007/s12274-019-2354-y
5. Wang, X., Wenk, E., Matsumoto, A., & Kaplan, D. L. (2019). *Silk biomaterials and biomedical applications*. Nature Reviews Materials, 4(1), 19-28. https://doi.org/10.1038/s41578-018-0058-x
6. Kapoor, S., Kundu, S. C., & Mandal, B. B. (2020). *Silk protein-based nanoparticles for drug delivery applications*. Nanomedicine, 15(2), 63-80. https://doi.org/10.2217/nnm-2019-0274
7. Kim, H. J., Kim, U. J., & Kim, H. S. (2018). *Bioavailability and pharmacokinetics of metal-polypeptide complexes derived from natural proteins*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 107(12), 3129-3142. https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.08.016
8. Wang, J., Cheng, X., & Xu, L. (2021). *Functional supramolecular metal-polypeptide complexes in biomedicine*. International Journal of Molecular Sciences, 22(7), 3690. https://doi.org/10.3390/ijms22073690
9. Liu, Y., Chen, J., & Sun, J. (2020). *Polypeptide-metal ion complexes as next-generation biomaterials: An interdisciplinary approach*. Nature Communications, 11(1), 4201. https://doi.org/10.1038/s41467-020-18092-3

ISSN 3030-3907

10. Li, C., Feng, Y., & Wang, Q. (2020). *Silk fibroin-based nanoparticles for controlled drug delivery and therapeutic applications*. Advanced Healthcare Materials, 9(16), 1901569. https://doi.org/10.1002/adhm.201901569.
11. Matsumoto, A., Chen, J., & Kaplan, D. L. (2019). *Silk-based polypeptides and their interactions with calcium, magnesium, and zinc ions for biomedical applications*. Biomacromolecules, 20(10), 3654-3672. https://doi.org/10.1021/acs.biomac.9b00723.
12. Huang, Y., Zhang, Y., & Zhao, H. (2019). *Bioavailability of magnesium and zinc from silk polypeptide complexes: A pharmacokinetic perspective*. Food Chemistry, 301, 125317. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125317.
13. Xu, H., Xie, X., & Wu, L. (2020). *Silk polypeptide-metal nanocomplexes for cancer therapy: Targeted drug delivery and bioavailability enhancement*. Journal of Controlled Release, 328, 501-516. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.09.033.
14. Chen, X., Shao, Z., & Knight, D. P. (2017). *Metal-polymer interactions in biomaterials: Insights into calcium, magnesium, and zinc binding with silk proteins*. Materials Today, 20(2), 88-95. https://doi.org/10.1016/j.mattod.2016.10.004.
15. Deng, Y., Lin, X., & Yu, Q. (2021). *Advances in silk fibroin-metal interactions: Mechanisms and biomedical applications*. Acta Biomaterialia, 134, 56-74. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.07.018.
16. Zhao, R., Wang, H., & Liu, Q. (2022). *Magnesium and zinc-coordinated silk biomaterials: Novel applications in tissue engineering and drug delivery*. Regenerative Biomaterials, 9(1), 1-14. https://doi.org/10.1093/rb/rba034.

ISSN 3030-3907