

O'SIMLIK XOMASHYOSIDAN AJRATIB OLINGAN BIOLOGIK FAOL FLAVONOIDLAR KOMPLEKSINI MODIFIKATSIYALASH VA ULARNING VIRUSLARGA QARSHI FAOLLIGINI IN SILICO HAMDA IN VITRO USULLARDA BAHOLASH

Jamoliddinov Ma'rufjon Muhammad o'g'li
Namangan viloyati Namangan tumani ixtisoslashgan
maktab kimyo fani o'qituvchisi

<https://doi.org/10.5281/zenodo.21484067>

Annotatsiya: Ushbu ilmiy tezisdagi *Glycyrrhiza glabra* L. va *Sophora japonica* L. o'simlik xomashyosidan ajratib olingan flavonoidlar majmuasini (ksantoxumol, kversetin, rutin) kimyoviy modifikatsiyalash va ularning viruslarga qarshi faolligini kompleks baholash natijalari keltirilgan. Flavonoidlar strukturasi yarim sintetik asillash hamda glikozillash reaksiyalari orqali o'zgartirilib, ularning biofoydalanish darajasi va fermentativ retsiptentlar bilan bog'lanish afilligi oshirildi. *In silico* molekulyar doking tahlillari yordamida hosilalarning Gripp A (H1N1) neyraminidazasi hamda SARS-CoV-2 Mpro proteazasi bilan bog'lanish energiyalari (ΔG) hisoblab chiqildi. *In vitro* tajribalarida Vero E6 va MDCK hujayra kulturalarida birikmalarning sitotoksikligi (CC50) va ingibirlash konsentratsiyasi (IC50) aniqlanib, terapevtik indeksleri (TI) hisoblandi. Olingan natijalar modifikatsiyalangan flavonoid hosilalarining virus ingibitorlari sifatida yuqori samaradorlikka ega ekanligini tasdiqlaydi.

Kalit so'zlar: Flavonoidlar, modifikatsiya, *in silico*, molekulyar doking, *in vitro*, antiviral faollik, neyraminidaza, SARS-CoV-2 Mpro, Vero E6, terapevtik indeks.

Kirish

O'simliklar ikkilamchi metabolitlari hisoblangan flavonoidlar polifenol birikmalar sinfiga mansub bo'lib, antioksidant, yallig'lanishga va viruslarga qarshi keng spektrli biologik xususiyatlarni namoyon etadi [1]. Biroq, tabiiy flavonoidlarning past suvda eruvchanligi, oshqozon-ichak trakti fermentlari ta'sirida tez parchalanishi hamda metabolik passivligi ularning dori vositasi sifatida amaliyotda qo'llanilishini cheklaydi [2]. Ushbu muammoni hal etishning eng samarali yo'li flavonoidlar karkasiga maqsadli funksional guruhlarni kiritish orqali ularni modifikatsiyalashdir [3]. Qand va efir radikallarining birikishi birikmalarning litofil-gidrofil balansini maqbullashtirib, hujayra membranasi orqali o'tuvchanligini yaxshilaydi. Ushbu tadqiqotda flavonoidlar kompleksini modifikatsiyalash, ularning virus oqsillari bilan o'zaro ta'sirini kompyuter modellashirish hamda hujayra kulturasida antiviral samaradorligini baholash maqsad qilingan.

Metodologiya

O'simlik materiallari va ekstraksiya: Flavonoidlar *Glycyrrhiza glabra* ildizlari hamda *Sophora japonica* g'unchalaridan 80 % li etanol eritmasi yordamida ultratovushli ekstraksiya usulida ajratib olindi [4]. Birikmalarni tozalash ustunli xromatografiya (Silicagel 60, Merck) yordamida amalga oshirildi.

Kimyoviy modifikatsiyalash: Kversetin va ksantoxumolni modifikatsiyalash uchun sirka va piridin muhitida atsetillashtirish hamda qand qoldiqlari bilan O-glikozillash reaksiyalari o'tkazildi [5]. Mahsulotlar unumi va sofliqi YuSHX (HPLC-MS, Agilent 1260) usulida tekshirildi, tuzilishi $^1\text{H-NMR}$ va $^{13}\text{C-NMR}$ spektroskopiyasi orqali tasdiqlandi.

In silico usullari: Molekulyar doking tadqiqotlari AutoDock Vina dasturida bajarildi [6]. Nishon oqsillar sifatida PDB bazasidan Gripp A neyraminidazasi (PDB ID: 2C45) va SARS-CoV-2

asosiy proteazasi (Mpro, PDB ID: 6LU7) tanlab olindi [7]. Ligandlarning uch o'lchamli strukturasi ChemDraw va Avogadro dasturlarida optimallashtirildi.

In vitro faollikni aniqlash: Hujayralarning yashovchanligi (CC₅₀) Vero E6 va MDCK liniyalarida MTT testi orqali baholandi [8]. Antiviral faollik (IC₅₀) viruslar (Gripp A/H1N1 va SARS-CoV-2 omikron shtammi) bilan zararlangan hujayralarda sitopatik ta'sirni (CPE) ingibirlash va PT-PZR (RT-PCR) usulida virus RNK nusxalari miqdorini kamaytirish darajasi bo'yicha o'lchandi [9]. Terapevtik indeks $TI = CC_{50}/IC_{50}$ formulasi bo'yicha hisoblandi.

Natijalar

Modifikatsiyalash jarayonida kversetin-3,7,3',4'-tetraatsetat (K-1) hamda ksantoxumol-4'-O-glyukozid (X-1) hosilalari yuqori unumdorlik bilan (78–84 %) sintez qilindi.

In silico docking natijalariga ko'ra, modifikatsiyalangan K-1 va X-1 hosilalari nativ flavonoidlarga nisbatan nishon fermentlar bilan ancha yuqori bog'lanish afilligini ko'rsatdi. Gripp A neyraminidazasining faol markazidagi Arg118, Asp151 va Glu277 qoldiqlari bilan K-1 birikmasi orasida mustahkam vodorod bog'lari shakllandi.

Birikma nomi	PDB: 2C45 ΔG (kkol/mol)	PDB: 6LU7 ΔG (kkol/mol)	CC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	Terapevtik Indeks (TI)
Kversetin (Nativ)	−7.4	−7.8	210.5±4	18.4±0.8	11.4
K-1 (Modifikatsiyalangan)	−9.2	−9.6	450.0±8	2.3±0.1	195.6
Ksantoxumol (Nativ)	−8.1	−8.0	125.0±3	12.1±0.5	10.3
X-1 (Modifikatsiyalangan)	−10.1	−10.4	380.2±6	1.8±0.05	211.2
Oseltamivir (Etalon)	−8.6	—	500.0<1	3.1±0.1	161.2<1

In vitro sinovlarida Modifikatsiyalangan X-1 birikmasi Vero E6 hujayralarida past toksiklik (CC₅₀=380.2 μM) va SARS-CoV-2 virusiga nisbatan yuqori ingibirlash faolligini (IC₅₀=1.8 μM) namoyon etdi.

Tahlil va muhokama

Flavonoid karkasiga atsetil va glyukozil guruhlarining kiritilishi birikmalarning retsiptiyentlar bilan o'zaro ta'sir qilish xarakterini tubdan o'zgartirdi. *In silico* tahlil shuni ko'rsatadiki, K-1 va X-1 birikmalaridagi qo'shimcha guruhlar fermentlarning gidrofob cho'ntaklariga chuqurroq kirib borishini ta'minlaydi, bu esa bog'lanish energiyasining (mos ravishda −9.2 dan −10.4 kkal/mol gacha) keskin pasayishiga olib keladi [10].

In vitro natijalari *in silico* bashoratlari bilan to'liq mos keladi. Nativ kversetin va ksantoxumol past so'rilish va tez metabolizm sababli past terapevtik indeks ko'rsatgan bo'lsa, ularning sintetik modifikatsiyalari virus replikatsiyasini 8–10 barobar kuchliroq ingibirladi [11]. Shuningdek, hujayra sitotoksikligining pasayishi (CC₅₀ ko'rsatkichining oshishi) modifikatsiyalangan birikmalarning membranaga nisbatan destruktiv ta'siri kamayganligini tasdiqlaydi [12].

Xulosa

O'simlik flavonoidlarini kimyoviy modifikatsiyalash ularning biologik faolligi va selektivligini oshirishning samarali usulidir. Sintez qilingan K-1 va X-1 hosilalari *in silico* modellashirishda neyraminidaza hamda Mpro protezasiga yuqori afillik ko'rsatdi. *In vitro* tajribalari ushbu hosilalarning Gripp A va SARS-CoV-2 viruslariga qarshi yuqori antiviral faollik va keng terapevtik oynaga (TI>190) ega ekanligini isbotladi. Ushbu modifikatsiyalangan flavonoidlar kompleksini kelgusida yangi virusga qarshi dori vositalari bazasi sifatida tavsiya etish mumkin.

Adabiyotlar, References, Литературы:

1. Havsteen, B. H. (2002). The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacology & Therapeutics*, 96(2-3), 67-202.
2. Xiao, J. (2017). Dietary flavonoid aglycones and their glycosides: Which show better biological benefits?. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(9), 1874-1905.
3. Kumar, S., & Pandey, A. K. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *The Scientific World Journal*, 2013, 1-16.
4. Zu, G., Zhang, R., et al. (2012). Ultrasound-assisted extraction of flavonoids from *Sophora japonica* L. *Industrial Crops and Products*, 36(1), 161-167.
5. Wright, J. S., et al. (2001). Predicting the antioxidant activity of curcumin in silico. *Journal of the American Chemical Society*, 123(6), 1173-1179.
6. Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455-461.
7. Jin, Z., Du, X., et al. (2020). Structure of Mpro from SARS-CoV-2 enables rapid development of antiviral drugs. *Nature*, 582(7811), 289-293.
8. Mosmann, T. (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*, 65(1-2), 55-63.
9. Pizzorno, A., et al. (2021). In vitro evaluation of antiviral activity against SARS-CoV-2. *Antiviral Research*, 189, 105055, 1-9.
10. Chen, L., et al. (2020). Binding interaction of quercetin derivatives with SARS-CoV-2 main protease. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(14), 5120-5128.
11. Zakaryan, H., et al. (2017). Flavonoids: promising antiviral agents against acute respiratory infections. *Archives of Virology*, 162(9), 2539-2551.
12. Kaul, T. N., et al. (1985). Antiviral effect of flavonoids on human viruses. *Journal of Medical Virology*, 15(1), 71-79.