



ATRANORINNING SITOTOKSIK FAOLLIGINI O'RGANISH

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14193069>

¹Xolmurodova D. Q., ²Semenov K. N., ³Fazilova M.O.

Samarqand davlat tibbiyot universiteti хузуридаги иммунология, аллергология
ва инсон геномикаси илмий-амалий маркази

1-СамДТУ профессори

2-И.П.Павлов номидаги 1-Санкт-Петербург давлат университети профессори

3-СамДТУ даволаш факультети 1-курс талабаси

АННОТАЦИЯ

Ish biosintezlashuv, sito- va genotoksiklik ta'sir mexanizmi va istiqbollari
o'rganishga bag'ishlangan.

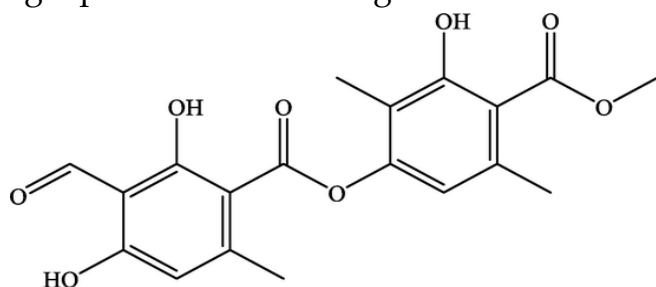
Miyelodisplastik sindrom geterogen klonal kasalliklar guruhi bo'lib, periferik qonda sitopeniya, suyak iligi displazi va o'tkir leykemiyaga aylanish xavfi bilan tavsiflanadi. MDS bugungi kunda gematologiyaning eng qiyin muammolaridan biridir. Miyelodisplastik sindromni davolash uchun AKT kinaza inhibitori bo'lgan atranorinni qo'llash mumkin. Atranorin preparativ flesh-xromatografiya bilan ajratilgan; identifikatsiyalash UV, IR, NMR spektroskopiyasi, mass-spektrometriyasi va elementar tahlil yordamida amalga oshirildi. Biologik muvofiqlik tadqiqotlari gemo-moslashuv, genotoksiklik, antioksidant faollik, ECV340 va HEK293 hujayra liniyalariga qarshi sitotoksiklik tadqiqotlarini o'z ichiga oladi. Atranorinning AKT kinaz bilan o'zaro ta'sirini kompyuter modellashtirish docking yordamida amalga oshirildi, so'ngra hosil bo'lgan komplekslarning molekulyar dinamikasi atranorinning ADMET xossalari ham hisoblab chiqilgan. Oqim sitometriyasi yoqilgan

Kirish: Lishayniklar ko'p miqdordagi o'ziga xos ikkilamchi metabolitlarni ishlab chiqaruvchilar bo'lib, ularning aksariyati boshqa tirik organizmlarda uchramaydi [1,2]. Hozirgi vaqtda lishaynikning 800 dan ortiq ikkilamchi metabolitlari ma'lum. [1]. Lishaynikning aromatik metabolitlarini aksariyati (500 ga yaqin birikmalar) asetat polimalonatlarining biosintez jarayonida hosil bo'ladi. Poliketidsintaza (PKS) fermentlari, yog' kislotalari sintazalariga va biosintez mexanizmi juda o'xshash [1]. Lishaynik metabolitlarining eng ko'p sinflari bo'ylab hosil bo'lgan asetat-polimalonat biosintetik yo'li depsidlar va depsidonlar hosil bo'ladi

Efir va efir bog'lari orqali orsinol (2 метил фенол) yoki b-orsinol tipidagi halqalar va depsidonlar, kam uchraydigan fenol birikmalarini birlashtirish

natijasida hosil bo'ladi. Orsinol yoki b-orsinol tipidagi halqalarни хосил бўлиши efir va efir bog'lari orqali amalga oshiriladi [3]. PKS ishtirokidagi siklizatsiyadan oldin tetraketidga b-orsinol halqasi turidagi C-3 qo'shimcha metil guruhi qo'shiladi [1]. B-orsinol tipidagi fenolik halqalar ko'pincha oltinchi va uchinchi darajalarda alkil o'rnini bosuvchi moddalarning oksidlanish darajasida farqlanadi, uchinchi o'rinlar [2,3] atranorin (1-rasm) b-orsinol tipidagi depsidlarga mansub bo'lib, ko'pincha Cladoniaceae, Parmeliaceae, Streocaulaceae va boshqa oilalardagi ko'plab lishaynikning asosiy metaboliti hisoblanadi [2]. Атранорин birinchi marta 1898 yilda O. Gesse tomonidan ajratilgan va shundan beri uning xususiyatlari, farmakologik va biologik faolligi intensiv o'rganilgan. Atranorinning antibakterial xususiyatlari 20-asrning o'rtalarida o'rganila boshlandi. Birinchi nashr etilgan tadqiqotlardan biri bu dipeptidning "Mycobacterium tuberculosis" va "stafilokokk"larga qarshi zaif faolligini ko'rsatdi [4].

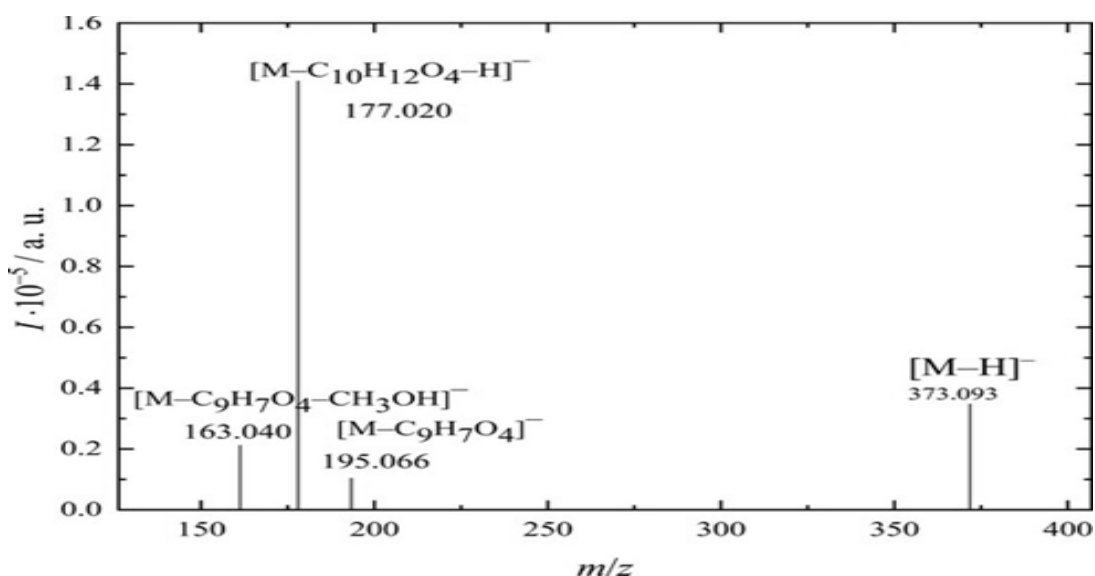
Gram-musbat va gramm-manfiy bakteriyalar shtammlariga qarshi atranorinning antibakterial faolligi turli mualliflar tomonidan o'rganilgan [5]. Garchi atranorin "Staphylococcus aureus", "Escherichia coli" va "Klebsiella" pneumoniae ga qarshi aniq bakteritsid xususiyatlarini namoyon etgan bo'lsa-da, uning faolligi streptomitsin, levofloksatsin, eritromitsin va gentamitsin kabi antibiotiklarga qaraganda past edi [6,7]. Atranorinning gepatit C virusiga (HCV) qarshi antivirus faolligini o'rganish shuni ko'rsatdiki, deposite IC₅₀ 22,3 mkM bo'lgan HCV ga qarshi faol, nazorat sifatida ishlatiladigan erlotinib va telaprevir esa mos ravishda 0,64 va 0,18 mkM IC₅₀ ga ega [8]. Atranorinni HCoV-229E virusiga qarshi in vitro faolligini baholashda aniq antivirus ta'siri aniqlamadi [9].



Guruh. 1.

1-jadval HPLC elektrosprey massa spektrometriyasi yordamida olingan atranorinning xarakteristikallari.

M - atranorin (C₁₉H₁₈O₈). t_R - saqlash vaqti. Analit t_R/min Molekulyar formula Ion [M-H]⁻/m/z D/ppm* Atranorin 31,6 C₁₉H₁₈O₈ 373,0929 0,03 * Hisoblangan va kuzatilgan ion massalari orasidagi nomuvofiqlik.

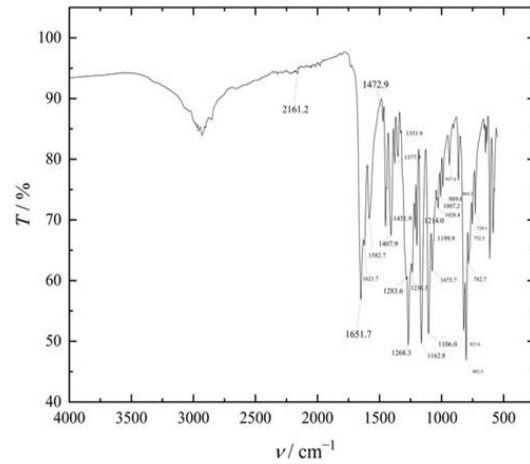
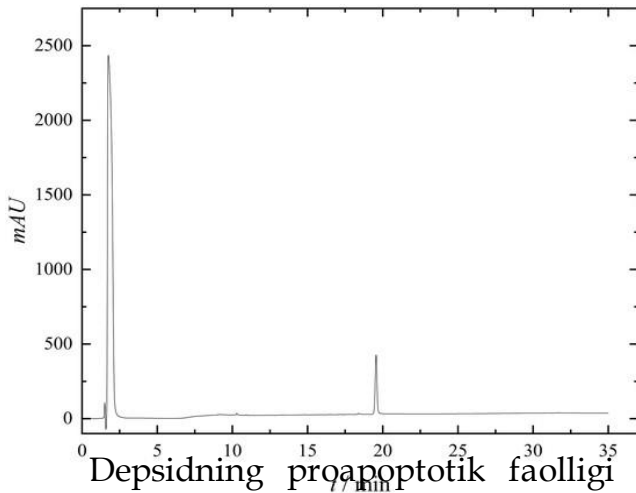


Atranorinning sitotoksik faolligi bir qator o'simta va normal hujayralarga nisbatan o'rganildi. Aksariyat hollarda ta'sir zaif [10-12] yoki o'rtachaligi aniqlandi [13,14]. Atranorinning inson melanoma hujayralariga (FemX) va yo'g'on ichak saratoniga (LS 174) qarshi sitotoksik faolligini o'rganish quyidagi faollikni ko'rsatdi: IC₅₀ (FemX) = 20,9 mkg·ml⁻¹. (0,056 μM) va IC₅₀ (LS 174) = 24,6 μg·ml⁻¹ (0,066 μM) [15].

Odam o'pka adenokarsinoma hujayralariga (A549) qarshi depsidning sitotoksikligi ham aniqlandi: atranorin konsentratsiyasi 25 mkg ml⁻¹ (0,067 mkM) bo'lganda, hujayra hayotiyiligini 80% yo'qotishi kuzatildi [16]. Atranorinning sitotoksik faolligi mexanizmi haqida ma'lumot berilgan. soni kam [13,17-19]. Atranorin ham o'simta, ham normal hujayra liniyalarida apoptozni rag'batlantirishi aniqlandi. Atranorinning ta'sirini o'rganishda oddiy kalamush gepatotsitlarida kaspaza-3 faolligi erta apoptoz fermenti faolligining o'rtacha darajada oshishi aniqlandi [13]. Shu bilan birga, boshqa tadqiqotlar natijalari shuni ko'rsatdiki, atranorin apoptozda ishtirok etadigan oqsillarni (Bcl-2, Bax, Hsp70 va boshqalar) ekspressiyasiga ta'sir qilmaydi, shuningdek kaspaza-3 faolligini oshirmaydi [19].

Atranorinning
oqsillarni ifodalashga
baholash

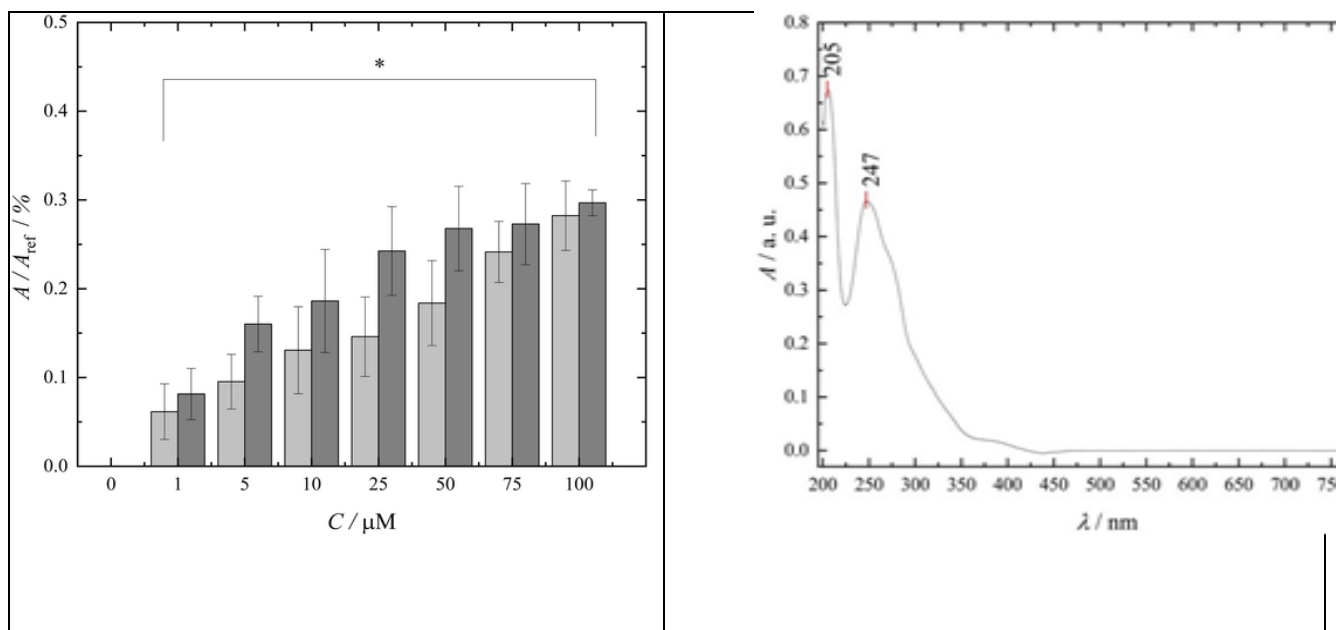
apoptotik
ta'sirini



Depsidning proapoptotik faolligi aniqlandi [17]. Miyelodisplastik sindrom barcha xavfli o'smalarning taxminan 1% ni tashkil qiladi, ammo shunga qaramay, sezilarli o'lim bilan bog'liq. Miyelodisplastik sindrom umumiy saraton o'limini kamaytirishga yordam beradi. Yuqori xavfli miyelodisplastik sindrom uchun standart davolash odatdagi davolanishga nisbatan taxminan 12 oylik qo'shimcha davolanishni talab etadi. Eng yaxshi davo usuli ham aksariyat hollarda shifo bermaydi.

Masalan, Evropa va Qo'shma Shtatlarda kasallikning epidemiologik baholanishi qiyin bo'lib qolmoqda, tasniflash tizimlarining rivojlanishiga to'g'ri keladi, ammo 60 yoshdan keyin har 100000 kishida to'g'ridan-to'g'ri kasallanish darajasi ko'tariladi [20-22]

Bugungi kunda PDL-1 va TIM3 nazorat punkti tizimlarining ifodalanishiga ta'sir qiluvchi miyelodisplastik sindromni davolash uchun AKT kinaza ingibitorlari ishlab chiqilmoqda. Tadqiqotni o'zgartirish orqali o'smaga qarshi immun javobni bostirish mexanizmi gemomoslashuvni, DNK va HSA bilan bog'lanishni, sito- va genotoksisiteni, shuningdek antioksidant xususiyatlarini o'rganishni o'z ichiga oladi. Atranorinning PD-L1 va TIM-3 oqsillarining ifoda darajasiga ta'siri oqim sitometriyasi yordamida o'rganildi. Atranorinning AKT kinaza bilan o'zaro ta'siri molekulyar ulanish, so'ngra komplekslarning molekulyar dinamikasi bilan ko'rsatildi.



Eksperimental qism:

Atranorin YaMR spektroskopiyasi, yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi, IR, UV spektroskopiyasi, mass-spektroskopiya va elementar tahlili ^1H (400 MGts), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spektrlari, Bruker asbobida qayd etilgan Avans spektrometri (Germaniya)da tahlil qilindi. S1 quyidagi signallarni tanlash imkonini beradi: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.43 (s, 1H, OH), 10.55 (s, 1H, OH), 10.21 (s, 1H, OH), 6.64 (s, 1H, CHAr), 6.44 (s, 1H, CHAr), 3.87 (s, 3H, CH₃), 2.39 (s, 3H, CH₃), 2.35 (s, 3H, CH₃), 2.03 (s, 3H, CH₃). 101 MGts, DMSO) δ 194,27, 170,21, 165,04, 157,78, 151,83, 149,51, 137,22, 116,64, 116,20, 115,48, 1018 0.

O'rganilayotgan atranorinning standart namunalarining mass-spektrlari 2-rasmda keltirilgan. Atranorinning analitik tozaligi Agilent asbobida yuqori samarali suyuqlik xromatografi 1290 (AQSh)da aniqlandi. Aralash eritma sifatida CH_2OHCOOH kislota va asetonitrilning 0,1% suvli eritmasi ishlatilgan. P mobil fazasi; tahlil gradient elyusiya rejimida amalga oshirildi δ asetonitril ulushining 10 dan 100% gacha oshishi kuzatildi.

Xulosa: Tajribada o'simta (melanoma HTB-140, prostata, adenokarsinoma DU-145 va PC-3) va normal inson teri fibroblastlari, hujayra liniyalari HSF va prostata hujayralari PNT-2 ham yo'qligi aniqlandi.

ADABIYOTLAR RO'YXATI

- 1) *Lichen Biology* 104–133, Cambridge University Press, 2008, <https://doi.org/10.1017/CBO9780511790478.008>.
- 2) Hawksworth, D. L. Supplement to "Chemical and Botanical Guide to Lichen



Products". By Chicita F. Culberson. The American Bryological and Lichenological Society (Reprinted from *Bryologist*, 73: (177-377). 1970. *The Lichenologist* 5, 179-179 (1971).

3) M.J. Calcott, D.F. Ackerley, A. Knight, R.A. Keyzers, J.G. Owen, Secondary metabolism in the lichen symbiosis, *Chem. Soc. Rev.* 47 (2018) 1730-1760.

4) S. Shibata, Yasuhiko Asahina (1880-1975) and His Studies on lichenology and

chemistry of lichen metabolites on JSTOR, *Bryologist* 103 (2000) 710-719.

5) E. Studzinska-Sroka, A. Galanty, W. Bylka, Atranorin - an interesting lichen secondary metabolite, *Mini-Rev. Med. Chem.* 17 (2017).

6) M. Kosanić, B. Ranković, T. Stanojković, A. Rančić, N. Manojlović, *Cladonia* lichens and their major metabolites as possible natural antioxidant, antimicrobial

and anticancer agents, *LWT - Food Sci. Technol.* 59 (2014) 518-525.

7) B. Ranković, M. Mišić, S. Sukdolak, The antimicrobial activity of substances derived from the lichens *Physcia aipolia*, *Umbilicaria polyphylla*, *Parmelia caperata* and *Hypogymnia physodes*, *World J. Microbiol. Biotechnol.* 24 (2008)

8) Semenov, K. N., Prokopiev, I. A., Petukhova, N. V., Kremenetskaya, U. A., Senichkina, D. A., Epifanovskaya, O. S., ... & Sharoyko, V. V. (2024).

9) Atranorin is a novel potential candidate drug for treating myelodysplastic syndrome. *Journal of Molecular Liquids*, 413, 125743.

10) Semenov K. N. et al. Development of Graphene-Based Materials with the Targeted Action for Cancer Theranostics // *Biochemistry (Moscow)*. - 2024. - T. 89. - №. 8. - C. 1362-1391.