

GLITSIRRIZIN KISLOTA VA LAGOXILIN MOLEKULALARINING O'ZARO TA'SIRLASHISHLARINI NAZARIY MODELLASHTIRISH

R.S. Esanov

O'zR FA Bioorganik kimyo instituti., k.f.n., katta ilmiy xodim

O'zbekiston Milliy universiteti

esanovrahmat2836@gmail.com

F.N. Tashpulatov

O'zR FA Bioorganik kimyo instituti., kichik ilmiy xodim

A.G. Yeshimbetov

O'zR FA Bioorganik kimyo instituti., k.f.n., katta ilmiy xodim

M.A. Ziyayev

Namangan davlat universiteti., k.f.n., dotsent

A.D. Matchanov

O'zR FA Bioorganik kimyo instituti., k.f.d., professor

Annotatsiya. Ushbu maqolada biologik faol va supramolekulyar kimyo sohasida muhim ahamiyat kasb etadigan glitsirrizin kislotasining lagoxilin diterpenoid birikmasi bilan supramolekulyar kompleksida molekulalararo ta'sirlashuvlarni nazariy modellashtirish ishlari amalga oshirilgan. Bunda glitsirrizin kislota molekulasidagi uchta karboksil va bitta karbonil guruhiga lagoxilin molekulasining bitta gidroksil guruhi orqali ta'sirlashishini modellashtirish jarayonida bir-biridan farq qiluvchi 7 ta holat topildi va funksional guruhlar orqali bu ikki molekulaning o'zaro ta'sirlashish energiyalari aniqlandi.

Kalit so'zlar: glitsirrizin kislota, lagoxilin, dimer shakllar, nazariy hisoblashlar, DFT usuli, ta'sirlashish energiyasi, kompleks.

THEORETICAL MODELING OF INTERACTIONS OF GLICYRRHIZIC ACID AND LAGOQUILIN MOLECULES

Esanov R.S.

Institut of Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences of the

Republic of Uzbekistan, PhD, senior researcher

National University of Uzbekistan

Tashpulatov F.N.

Institut of Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences of the

Republic of Uzbekistan, junior researcher

Yeshimbetov A.G.

Institut of Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences of the

Republic of Uzbekistan, PhD, senior researcher

Ziyaev M.A.

Namangan State University, PhD, associate professor

Matchanov A.D.

Institut of Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences of the

Republic of Uzbekistan, DSc, professor

Abstract. *In this article, theoretical modeling of intermolecular interactions in a supramolecular complex of biologically active glycyrrhizic acid with the diterpenoid compound ligoquilin, which is of great importance in supramolecular chemistry, is carried out. In this process, during the modeling of the interaction of three carboxyl groups and one carbonyl group in the glycyrrhizic acid molecule through one hydroxyl group of the ligoquilin molecule, 7 different states were discovered and the energies of interaction of these two molecules through functional groups were determined.*

Keywords: glycyrrhizic acid, ligoquilin, dimeric forms, theoretical calculations, DFT method, interaction energy, complex.

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ МОЛЕКУЛ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЛАГОХИЛИНА

Эсанов Р.С.

Институт биоорганической химии АН РУз., к.х.н., старший научный
сотрудник

Национальный университет Узбекистана

Ташпулатов Ф.Н.

Институт биоорганической химии АН РУз., младший научный сотрудник

Ешимбетов А.Г.

Институт биоорганической химии АН РУз., к.х.н., старший научный
сотрудник

Зияев М.А.

Наманганский государственный университет, к.х.н., доцент

Матчанов А.Д.

Институт биоорганической химии АН РУз, д.х.н., профессор

УДК: 541.57 + 547.596 + 544.15

Аннотация. В данной статье проведено теоретическое моделирование межмолекулярных взаимодействий в супрамолекулярном комплексе биологически активной глицирризиновой кислоты с diterпеноидным соединением лагохилин, имеющим важное значение в области супрамолекулярной химии. При этом в процессе моделирования взаимодействия трех карбоксильных групп и одной карбонильной группы в молекуле глицирризиновой кислоты через одну гидроксильную группу молекулы лагохилина было обнаружено 7 различных состояний и определены энергии взаимодействия этих двух молекул через функциональные группы.

Ключевые слова: глицирризиновая кислота, лагохилин, димерные формы, теоретические расчеты, метод DFT, энергия взаимодействия, комплекс.

KIRISH. Bizga ma'lumki jadallik bilan rivojlanib kelayotgan supramolekulyar kimyo sohasi qator dori vositalarini molekulyar kapsulalash usullarining yaratilishiga hamda olingan komplekslarning tuzilishini tadqiq

etishga, ularning barqarorligini aniqlash imkoniyatlarini bermoqda. Yangi dori vositalarini yaratishning istiqbolli yo'llaridan biri bu suvda qiyin eriydigan dori preparatlarini molekulyar kapsulalash usuli yordamida suvda eruvchan shaklga o'tkazib, biota'sirchanligini oshirishdan iborat. Molekulyar kompleks holatiga o'tkazilganda dori vositasining membrana orqali o'tishi yaxshilanishi hamda metabolism jarayonida tez parchalanib ketmasligi ta'minlanishi mumkin. Biroq dorilarning organizm uchun mumkin bo'lgan nojo'ya ta'sirlarni minimallashtirish mexanizmlari yoki terapevtik mexanizmlar bo'yicha juda ko'p savollarga aniq javoblar hanuzgacha topilgani yo'q hamda bugungi kunga qadar bunday jarayonlarni o'rganish yuzasidan etarli darajadagi aniq fikrlar ham yo'q. Bu sohalarida birikmalarning tuzilishi haqida aniq va to'liq ma'lumotlar juda muhim hisoblanadi. Fazoviy konfiguratsiyani va supramolekulyar tizimlarning komponentlarini nisbiy fazoviy joylashishini aniq tahlillariz bu sohada rivojlanish bo'lmaydi.

ADABIYOTLARNING TAHLILI.

Glitsirizin kislotasi (GK) keng ko'lamli biologik faollikka ega va uzoq vaqtdan beri turli xil kasalliklarni davolash va oldini olishda qo'llanib kelinadi [1,2]. GK molekulalari gidrofil va gidrofob qismlarning mavjudligi tufayli ko'plab organik molekulalar bilan barqaror komplekslar hosil qilishi mumkinligi tajribada aniqlangan [3-12]. Shuningdek, GK qator gidrofob dori preparatlarini suvda eruvchanligini yaxshilash, zaharliligi va ta'sir etish dozasini sezilarli daraja kamaytirish xususiyatiga ega [1,2]. Hozirgi vaqtda glitsirizin kislotasining biologik faol birikmalar bilan supramolekulyar komplekslarini tadqiq etish jadallik bilan o'rganilmoqda, bu ular asosida turli samarali dori vositalar yaratish imkoniyati borligi bilan izohlanadi. Ko'plab fizik-kimyoviy tadqiqotlarga qaramasdan, GK ta'sirining molekulyar mexanizmi hanuzgacha yaxshi o'rganilmagan. GK komplekslarining tuzilishini spektral usullarda o'rganishga xarakat qilingan. Jumladan, uning xloramfenikol antibiotigi [13], 9-dietilaminoetil-2,3-digidroimidazo[1,2-a]benzimidazol [14], simvastatin [15] bilan komplekslari mass-spektrometriya usulida, antiaritmik vosita - lappakonitin alkaloidi bilan

kompleks hosil qilishini [16], N-atsetilantranil kislota metil efirining GK mitsellalarida erishini [8] YaMR spektroskopiyasi yordamida tadqiq etilgan. GK dimerlarini suvda hamda xolesterin bilan kompleksi tuzilishini Gromacs dasturiy ta'minoti yordamida o'rganilib, GK dimerlarining suvda spontan ravishda hosil bo'lishi, uning xolesterin bilan 2:1 tarkibli assotsiatsiyalari modellashtirib, ularning tuzilishini tahlil qilingan [17].

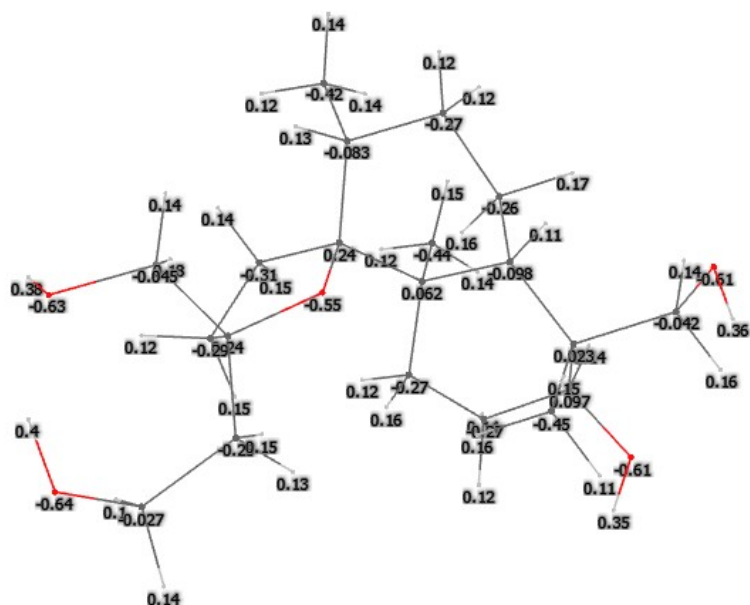
O'zbekistonda o'sadigan *Lagochilus inebrians* B. dorivor o'simligi xalq tabobatida *Lagochilus* turi o'simliklari orasida gangituvchi bozulbang (1.1 rasm) o'simligi kimyoviy va farmakologik nuqtai nazardan eng to'liq o'rganilgan bo'lib, u asosida yaratilgan preparatlar qon to'xtatuvchi, sedativ, gipotenziv va allergiyaga qarshi vosita sifatida qo'llaniladi. *Lagochilus inebrians* B. o'simligi asosiy ta'sir etuvchi birikmasi to'rt atomli diterpenoid spirt – lagoxilin va uning atsetil hosilalari bo'lib, ular suvda yomon eriydi. Ular asosida qator vena qon tomiri va peroral usulda qabul qilinadigan qon to'xtatuvchi dori vositalari yaratilgan [18, 19]. GKMAT bilan lagoxilin (LG) va uning qator hosilalari bilan supramolekulyar komplekslari olingan [19-21], ammo kompleks birikmalarning tuzilishi to'liq o'rganilmagan.

Yuqorida keltirilgan ma'lumotlardan kelib chiqqan holda, GK va LG molekulalarining 1:1 nisbatda ta'sirlashishlari DFT usulida tadqiq qilindi. Ma'lumki, zamonaviy DFT usullari birikmalarning elektron tuzilishlarini va molekulalararo ta'sirlashishlarni o'rganishda keng qo'llanilmoqda [22].

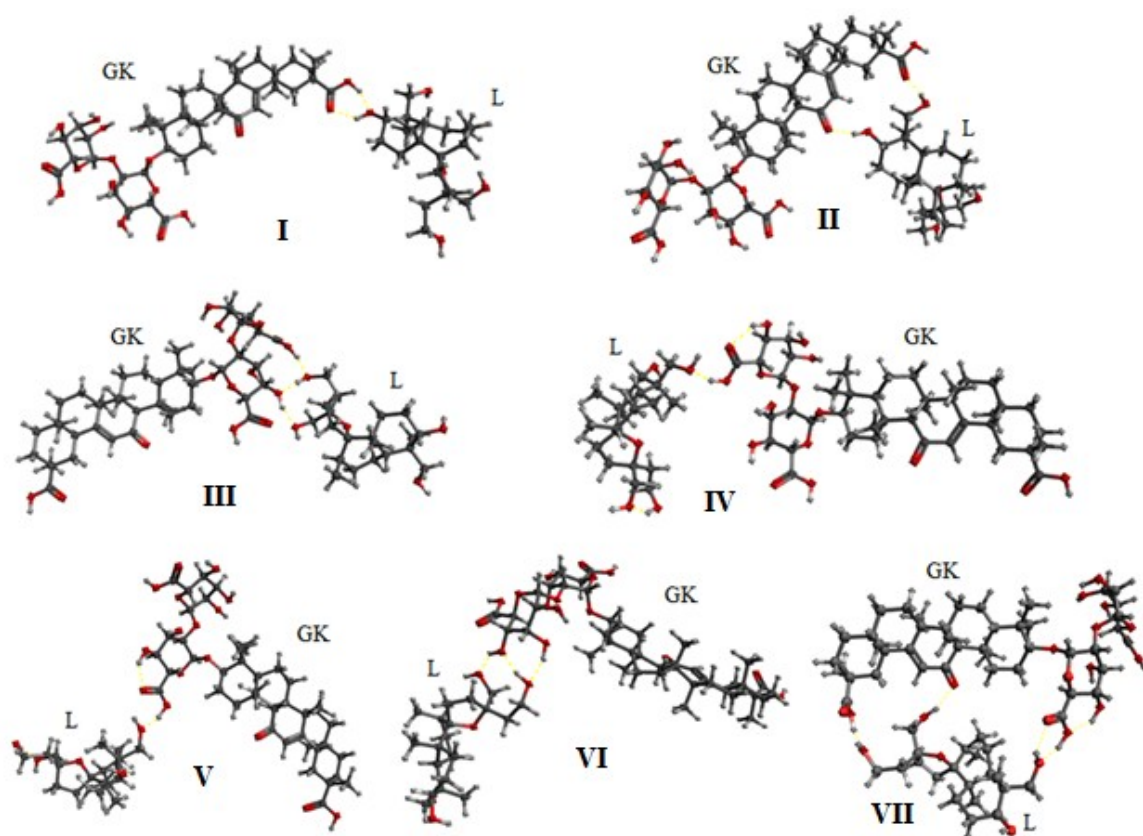
Tadqiqot metodologiyasi. GK va LG uch o'lchamli tuzilish formulalari ZINC (zinc.docking.org) ma'lumotlar bazasidan [23] yuklab olindi. GK va LG hamda ularning 7 xil ta'sirlashuv holatidagi komplekslari B3LYP/6-31G usulida ORCA [24] dasturidan foydalangan holda maqbullashtirildi. Hisoblash natijalari Avogadro dasturida [25] vizuallashtirildi.

Ta'sirlashish (E_{int} , kkal/mol) energiyasi kompleksning umumiy energiyasidan ikkala molekula umumiy energiyalarini ayirish orqali hamda qo'llanilgan hisoblash usulining superpositsion xatoligini inobatga olgan holda aniqlandi: $E_{\text{int}} = \Delta E(\text{GK-KV}) - \Delta E(\text{GK}) - \Delta E(\text{KV}) - E(\text{SX})$.

Tahlillar va natijalar. Ma'lumki, GK molekulalararo o'zaro ta'sirlarida uchta karboksil guruhlari yoki $>C=O$ guruhi bilan qatnashishi mumkin [26]. Lagoxilin molekulasidagi OH guruhlardagi umumiy zaryad taqsimotlari ularning qariyb ekvivalent ($Q_o = -0.6e$) ekanligini ko'rsatadi (1-rasm). Ularning bittasi yoki bir nechta donor-akseptor ta'sirlashishlarda qatnashishi mumkin. GK ning uchta karboksil va $>C=O$ guruhiga LG molekulasining bitta OH orqali ta'sirlashishini modellashtirish jarayonida bir-biridan farq qiluvchi 7ta (I-VII) holat topildi (2-rasm). I-holat GK aglikon qismidagi $COOH$ guruhi va LG bitta OH guruhi ishtirokida hosil qilingan bo'lib, unda LG OH guruhi O atomi ham H-bog' hosil bo'lishida qatnashgan. II-holatda LG OH guruhining GK $>C=O$ guruhi bilan H-bog' hosil qilishi qaralgan bo'lib, bu holatda LG ning boshqa bir OH guruhi aglikon qismidagi karboksil guruhi bilan ham H-bog' orqali ta'sirlashishi mumkinligi aniqlandi. III - VII-holatlar GK ning qand qismi karboksil guruhlarining LG OH guruhi ta'sirlashishini modellashtirish jarayonida topildi. Bu holatlarda GK va LG molekulalarining ta'sirlashish jarayonida LG molekulasining oriyentatsiyasi ham muhim o'rin tutishi aniqlandi. Masalan, III va VI-holatlarda LG uchun maqbul oriyentatsiyaning yuzaga kelishi natijasida uning 2ta OH guruhi GK karboksil va OH guruhi O atomlari bilan H-bog' hosil qilgan. GK va LG molekulalarining ta'sirlashishlarini modellashtirish jarayonida LG ning uchta OH guruhi qatnashadigan VII-holatning yuzaga kelishi asosiy e'tiborimizni tortdi. Modellashtirish jarayonida topilgan I-VII holatlarning umumiy energiyalari, GK va LG ta'sirlashish energiyalari 1-jadvalda keltirilgan. Jadval ma'lumotlari asosida GK va LG molekulalari ta'sirlashishining eng maqbul holati sifatida VII-holatni keltirish mumkin.



1-rasm. LG atomlaridagi zaryad taqsimotlari. Kislorod atomlari qizil rangda



2-rasm. GK: LG ta'sirlashish holatlari

1-jadval

GK va LG 1:1 kompleksida GK: LG ta'sirlashish energiyalari

GK-LG kompleks i	$\Delta E(\text{kompleks}),$ kkal/mol	$\Delta E(\text{GK}),$ kkal/mol	$\Delta E(\text{LG}),$ kkal/mol	$E_{\text{int}},$ kkal/mol
I	-2508559.96	-1781382.31	-727159.35	-14.16
II	-2508557.38	-1781382.06	-727159.40	-10.72
III	-2508562.55	-1781374.75	-727151.81	-27.85
IV	-2508560.93	-1781381.93	-727159.57	-15.17
V	-2508561.92	-1781381.81	-727160.29	-16.18
VI	-2508556.45	-1781378.64	-727152.46	-18.28
VII	-2508579.19	-1781375.04	-727155.42	-37.25

Xulosa. Zamonaviy DFT usulida GK va LG molekulalarining ta'sirlashishlari modellashirildi. Modellashirish natijasida bir-biridan farq qiluvchi 7 ta holat (kompleks) aniqlanib, ularning va tarkibiy qismlarning umumiy energiyalari aniqlandi hamda ular asosida GK va LG ta'sirlashish energiyalari topildi.

Foydalanilgan adabiyotlar.

1. Т.Г.Толстикова, А.Г.Толстиков, Г.А.Толстиков. На пути к низкодозным лекарствам. Вестник РАН. **77**(10), 867(2007).
2. Г.А.Толстиков, Л.А.Балтина, В.П.Гранкина, Р.М.Кондратенко, Т.Г.Толстикова. Солодка биоразнообразие, химия, применение в медицине. – Новосибирск. Академическое издательство «Гео». 311(2007).
3. R.M.Kondratenko, L.A.Baltina, S.R.Mustafina, A.F.Ismagilova, F.S.Zarudii, V.A.Davydova, G.V.Bazekin, G.F.Suleimanova, G.A.Tolstikov. Complex compounds of glycyrrhizic acid with antimicrobial drugs Pharm. Chem. J., 37 (9), 485 (2003).
4. L. A. Baltina, R. M. Kondratenko, L. A. Baltina, Jr., O. A. Plyasunova, A. G. Pokrovskii, and G. A. Tolstikov. Prospects for the creation of new antiviral drugs based on glycyrrhizic acid and its derivatives. Pharm. Chem. J., 43 (10), 539 (2009).

5. Yu. G. Kaminsky and E. A. Kosenko. Molecular of toxicity of simvastatin, widely used cholesterol-lowering drug. *Cent. Eur. J. Med.*, **5** (3), 269 (2010).

6. G. A. Tolstikov, Yu. P. Nikitin, V. V. Lyakhovich, N. F. Salakhutdinov, Yu. I. Ragino, and V. A. Vavilin, RU Pat. No. 2,308,947, Oct. 27, 2007.

7. N. E. Polyakov, A. Magyar, and L. D. Kispert. Photochemical and optical properties of water-soluble xanthophyll antioxidants: Aggregation vs complexation. *J. Phys. Chem. B*, **117**, 10173 (2013).

8. V.S. Kornievskaya, A.I. Kruppa, T.V. Leshina. NMR and photo-CIDNP investigations of the glycyrrhizic acid micelles influence on solubilized molecules. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, **60**, 123 (2008).

9. N. E. Polyakov, T. V. Leshina, N. F. Salakhutdinov, and L. D. Kispert. Host-guest complexes of carotenoids with β -glycyrrhizic acid. *J. Phys. Chem. B*, **110**, 6991 (2006).

10. С.Н.Борисенко, А.В.Лекар, А.А.Милов, Е.В.Ветрова, Н.И.Борисенко. Масс-спектрометрия и квантохимическое исследование процессов самоассоциации молекул глицирризиновой кислоты. *Химия растительного сырья*. **2**, 85 (2013).

11. S. N. Borisenko, A. V. Lekar, E. V. Vetrova, and N. I. Borisenko. Mass spectrometry of supramolecular complexes of glycyrrhizic acid and benzimidazole derivatives. *Chem. Nat. Compd.*, **49**, 969 (2013).

12. E. V. Vetrova, A. V. Lekar, O. V. Filonova, S. N. Borisenko, E. V. Maksimenko, and N. I. Borisenko. Mass spectrometry of self-organizing supramolecular structures of glycyrrhetic acid and levomycetin. *Chem. Nat. Compd.*, **51**, 500 (2015).

13. **E.V.Vetrova, A.V.Lekar, O.V.Filonova, S.N.Borisenko, E.V.Maksimenko, N.I.Borisenko.** Study of molecular complexation of glycyrrhizic acid with chloramphenicol by electrospray ionization mass spectrometry. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*. **6**, 40 (2015)

14. S.N.Borisenko, A.V.Lekar, E.V.Vetrova, N.I.Borisenko. Mass spectrometry of supramolecular complexes of glycyrrhizic acid and benzimidazole derivatives. *Chem. Nat. Compd.*, 49(5), 969 (2013).

15. E.V.Vetrova, A.V.Lekar, N.I.Borisenko. Mass spectrometric analysis of supramolecular complexes of glycyrrhizic acid and simvastatin. *Chem. Nat. Compd.*, 53, 304 (2017).

16. N.E.Polyakov, V.K.Khan, M.B.Taraban, T.V.Leshina, N.F.Salakhutdinov, G.A.Tolstikov. Complexation of Lappaconitine with Glycyrrhizic Acid: Stability and Reactivity Studies. *J. Phys. Chem. B.* 109, 24526 (2005).

17. M.V.Zelikman, A.V.Kim, N.N.Medvedev, O.Yu.Selyutina, N.E.Polyakov. Structure of dimers of glycyrrhizic acid in water and their complexes with cholesterol: molecular dynamics simulation. *Journal of Structural Chemistry.* 56(1), 67 (2015).

18. Зайнутдинов У.Н. Дитерпеноиды растений рода *Lagochilus* : дисс. д-ра хим. наук. Ташкент, 1993.

19. Матчанов А.Д. Синтез производных лабдановых дитерпеноидов, глицирризиновая кислота и разработка эффективных гемостатических лекарственных препаратов. Автореф. докт.дисс. Ташкент, 2017 г. 90с.

20. Далимов. Д.Н., Исламов А.Х., Гафуров М.Б., Выпова Н.Л., Матчанов А.Д. Патент на изобретение № IAP 06036. 29.09.2019 г. С.7.

21. A.D.Matchanov, D.N.Dalimov, U.N.Zainutdinov, N.L.Vypova, A.K.Islamov, B.M.Bekpolatova. Preparation and physicochemical and biological properties of molecular associates of lagochilin and lagochirsine with glycyrrhizic acid and its monoammonium salt. *Chem. Nat. Compd.*, 53(4), 665 (2017).

22. I.G. Kaplan, "Intermolecular Interactions", Wiley, Chichester, 2006.

23. Irwin, Sterling, Mysinger, Bolstad and Coleman, *J. Chem. Inf. Model.* 2012 DOI: [10.1021/ci3001277](https://doi.org/10.1021/ci3001277).

24. Neese, F. (2022). *WIREs Comput. Mol. Sci.* **12**, 1–15.

25. Hanwell, M. D., Curtis, D. E., Lonie, D. C., Vandermeersch, T., Zurek, E. & Hutchison, G. R. (2012). *J.Cheminformatics*. **4**, 1-17.

26. Matchanov U.D., Esanov R.S., Ziyayev M.A., Yeshimbetov A.G., Matchanov A.D. Glitsirizin kislota bilan kversetinning supramolekulyar komplekslarini olish hamda DFT/6-31G hisoblash usulida modellashtirish. NamDU ilmiy axborotnomasi. 2025. 4.