SCIENCE HUB REVIEW
2026
Volume 1
Issue 4
www.sciencehubreview.uz
ILMIY ELEKTRON JURNAL

ANACARDIACEAE OILASIGA MANSUB DORIVOR O‘SIMLIKLAR BIOAKTIV KOMPONENTLARINING AORTA SILLIQ MUSKUL ION KANALLARI VA VASKULYAR REAKTIVLIKKA TA’SIR MEXANIZMLARINI TAVSIFI

[1]Zilola Mahammadjonova, [2]Anvar Zaynabiddinov, [3]Rahmatilla Rahimov*

[1,2] Andijon davlat universiteti
[3]O‘zR FA Bioorganik kimyo kimyo instituti
z3720378@gmail.com

Kalit so‘zlar
L-tip kalsiy kanallari, kalamush, Ca2+ gomeostazi, molekulyar docking, ion kanallarini, aorta qon tomiri, gipertoniya, gormon, mushak qisqarishi.

Kirish

Kalsiy ionlari (Ca^{2+}) tomir silliq mushak hujayralarida (vascular smooth muscle cells, VSMCs) eng muhim ikkilamchi xabarchi (second messenger) hisoblanadi. Ular qon tomirlari tonusini, hujayralarning qisqarishi va relaksatsiyasini, proliferatsiyasi, migratsiyasi, differensiyalanishi hamda gen ekspressiyasini boshqarishda markaziy o‘rin tutadi. Arterial qon tomirlari tonusi hujayra ichidagi erkin Ca^{2+} konsentratsiyasi va ushbu ionning hujayra ichidagi dinamik almashinuvi bilan chambarchas bog‘liq. Shu sababli Ca^{2+} signalizatsiyasining buzilishi arterial gipertenziya, ateroskleroz, diabetik angiopatiya va boshqa yurak-qon tomir kasalliklarining asosiy molekulyar mexanizmlaridan biri hisoblanadi [1].

Qon tomir devorining funksional holati silliq muskul hujayralaridagi sitozolik Ca^{2+} konsentratsiyasi, kontraktil apparatning Ca^{2+} ga sezgirligi va ionlarni hujayra ichki depolariga qayta taqsimlovchi transport tizimlarining o‘zaro muvofiqlashgan faoliyati bilan belgilanadi. Shu sababli vazokonstriksiya va vazorelaksatsiyani bir-biridan mustaqil jarayonlar sifatida emas, balki Ca^{2+} ning hujayraga kirishi, sarkoplazmatik retikulumdan

ajralishi, sitozoldan chiqarilishi va qayta to‘planishini o‘z ichiga olgan yagona funksional sikl sifatida qarash maqsadga muvofiqdir. Tinch holatda tomir silliq muskul hujayralarida sitozolik Ca^{2+} miqdori hujayradan tashqari muhitga nisbatan juda past darajada saqlanadi. Bunday gradient plazmatik membrana hamda sarkoplazmatik retikulumda joylashgan ion nasoslari va almashinuvchilar faoliyati hisobiga ta’minlanadi [2]. Vazokonstriktor ta’sir natijasida Ca^{2+} ning hujayra ichiga kirishi yoki sarkoplazmatik retikulumdan ajralishi kuchayganda, sitozolik Ca^{2+} konsentratsiyasi ko‘tariladi. Ca^{2+} ionlari kalmodulin bilan bog‘lanib, Ca^{2+}–kalmodulin kompleksini hosil qiladi. Mazkur kompleks miozin yengil zanjiri kinazasini — MLCK ni faollashtiradi. MLCK miozinning 20 kDa li regulator yengil zanjirini fosforillaydi, natijada miozin ATPaza faolligi ortadi, aktin–miozin ko‘priklari shakllanadi va silliq muskul qisqarishi yuzaga keladi. Demak, qisqarish kuchi faqat sitozoldagi Ca^{2+} miqdoriga emas, balki MLCK va miozin yengil zanjiri fosfatazasi — MLCP faolliklari o‘rtasidagi nisbatga ham bog‘liq [3].

Material va metodlar

1,2,4,6-tetra-O-galloil-β-D-glyukoza va 1,4,6-tetra-O-galloil-β-D-glyukoza birikmalarining vazorelaksant va antihipertenziv ta’sirida ishtirok etishi mumkin bo‘lgan molekulyar nishonlarni aniqlash maqsadida molekulyar docking tadqiqotlari o‘tkazildi. Hisoblash tajribalarida 1,2,4,6-tetra-O-galloil-β-D-glyukoza va 1,4,6-tetra-O-galloil-β-D-glyukoza birikmalarining bog‘lanish xususiyatlari standart preparat Amlodipin bilan qiyosiy baholandi. Nishon oqsillar sifatida tomir silliq mushaklarida Ca^{2+} homeostazi, hujayraga kalsiy kirishi, uning hujayradan chiqarilishi va hujayra ichki zaxiralardan ajralib chiqishini boshqaruvchi oqsillar tanlandi.

Docking tahliliga Ca^{2+}-ATPase, L-tip potensialga bog‘liq Ca^{2+} kanali, R-tip Ca^{2+} kanali, Na^{+}/Ca^{2+} almashinuvchisi NCX1 va rianodin retseptori RyR2 kiritildi. Ushbu oqsillar tomir silliq mushaklari qisqarishi va relaksatsiyasini boshqaruvchi kalsiy signalizatsiyasining turli bosqichlarini ifodalaydi. Amlodipin qiyosiy ligand sifatida qo‘llanilib, 1,2,4,6-tetra-O-galloil-β-D-glyukoza va 1,4,6-tetra-O-galloil-β-D-glyukoza birikmalarining bog‘lanish affiniteti va oqsil–ligand kontaktlari uning natijalari bilan taqqoslandi.

1,2,4,6-tetra-O-galloil-β-D-glyukoza va 1,4,6-tetra-O-galloil-β-D-glyukoza birikmalarining uch o‘lchamli molekulyar strukturasi PubChem ma’lumotlar bazasidan olindi. 1,2,4,6-tetra-O-galloil-β-D-glyukoza va 1,4,6-tetra-O-galloil-β-D-glyukoza birikmalarining birikmasining dastlabki ikki o‘lchamli kimyoviy strukturasi Avogadro dasturiga yuklanib, uch o‘lchamli konformatsiyaga o‘tkazildi. Molekuladagi barcha atomlarga vodorod atomlari qo‘shilib, fazoviy geometriyani barqarorlashtirish maqsadida energiya minimallashtirish amalga oshirildi.

Optimallashtirilgan ligand strukturalari PDB formatida saqlandi va keyinchalik AutoDock Tools dasturida docking uchun tayyorlandi. Ligandlarga Gasteiger qisman atom zaryadlari biriktirildi, aylanuvchi bog‘lar belgilandi hamda strukturalar AutoDock Vina tomonidan taniladigan PDBQT formatiga o‘tkazildi. Amlodipin va 1,2,4,6-tetra-O-galloil-β-D-glyukoza va 1,4,6-tetra-O-galloil-β-D-glyukoza birikmalarining uchun bir xil tayyorlash algoritmi qo‘llanilishi ularning docking natijalarini qiyosiy baholash imkonini berdi.

Nishon oqsillarning uch o‘lchamli strukturalari Protein Data Bank ma’lumotlar bazasidan olindi. L-tip Ca^{2+} kanali sifatida Cav1.2 oqsilining PDB ID: 6JP5, NCX1 uchun PDB ID: 8SGI, RyR2 uchun esa PDB ID: 5C33 strukturasi qo‘llanildi. Ca^{2+}-ATPase va R-tip Ca^{2+} kanali strukturalarining PDB identifikatorlari foydalanilgan eksperimental fayllarga muvofiq ko‘rsatildi.

Oqsil strukturalarini tayyorlash jarayonida kristallografik suv molekulalari, docking hududiga aloqador bo‘lmagan ligandlar va zarur bo‘lmagan geteroatomlar olib tashlandi. Oqsillarga polar vodorod atomlari va Kollman zaryadlari qo‘shildi. Tayyorlangan makromolekulalar PDBQT formatida saqlanib, keyingi docking hisoblashlari uchun foydalanildi.

Tanlangan nishonlarning tadqiqotdagi funksional ahamiyati quyidagicha baholandi:

Ca^{2+}-ATPase — sitoplazmadagi Ca^{2+} miqdorini kamaytirish va uni hujayra ichki zaxiralariga qayta tashishda ishtirok etadi;

L-tip Ca^{2+} kanali — tomir silliq mushak hujayralariga potensialga bog‘liq Ca^{2+} kirishining asosiy yo‘llaridan biri hisoblanadi;

R-tip Ca^{2+} kanali — potensialga bog‘liq kalsiy oqimining qo‘shimcha komponentini ifodalaydi;

Kalamushlarda sistolik qon bosimini o‘lchash uchun noinvaziv tail-cuff pletizmografiya usuli qo‘llanildi [4]. O‘lchovlar kompyuterlashtirilgan tail-cuff tizimi (Model Acqknowledge Sistola Russia) yordamida 22–24°C haroratda nazorat ostida amalga oshirildi. Eksperiment boshlanishidan oldin, kalamushlar stress ta’sirini minimallashtirish maqsadida 3 kun davomida moslashuv (akklimatizatsiya) jarayonidan o‘tkazildi [5].

A **B**



1-rasm. (A) Nurobotics kompaniyasi tomonidan ishlab chiqarilgan Sistola AcqKnowledge apparati. (B) Kalamushlarning dum venasiga moddalarning yuborilishi – intravenoz in’eksiya usuli orqali amalga oshirildi.

Kalamushlar to‘rtta eksperimental guruhga bo‘lindi:

1-guruh (Nazorat): Faol modda qabul qilmagan (faqat erituvchi).

2-guruh (1,2,4,6-tetra-O-galloil-β-D-glyukoza va 1,4,6-tetra-O-galloil-β-D-glyukoza birikmalarining – 10 mg/kg): 10 mg/kg miqdorda muayyan birikma bilan davolangan.

3-guruh (1,2,4,6-tetra-O-galloil-β-D-glyukoza va 1,4,6-tetra-O-galloil-β-D-glyukoza birikmalarining – 20 mg/kg): 20 mg/kg miqdorda muayyan birikma bilan davolangan.

4-guruh (1,2,4,6-tetra-O-galloil-β-D-glyukoza va 1,4,6-tetra-O-galloil-β-D-glyukoza birikmalarining – 30 mg/kg): 30 mg/kg miqdorda muayyan birikma bilan davolangan.

Har bir kalamush maxsus ushlagich (restrainer) ichiga joylashtirildi va dumi o‘lchov uchun ochiq qoldirildi. Dumga bosim sezgichli maxsus manjet o‘rnatildi va bosim asta-sekin oshirilib, qon oqimi to‘xtatilgunga qadar bosildi. Keyinchalik, bosim sekin tushirildi va qon oqimi tiklangan paytda sistolik qon bosimi avtomatik ravishda qayd

etildi [6]. O‘lchovlar har bir soatda bajarildi, har bir kalamush uchun ketma-ket uchta o‘lchov amalga oshirildi va o‘rtacha qiymat statistik tahlil uchun qabul qilindi.

Olingan natijalar va ularning tahlili

Ushbu tadqiqot doirasida 1,2,4,6-tetra-O-galloil-β-D-glyukoza va 1,4,6-tetra-O-galloil-β-D-glyukoza birikmalarining L-tip Ca^{2+}-kanallari bilan o‘zaro ta’siri in silico (kompyuter modellashtirish) yondashuvi orqali baholandi. Oqsil kanalning faol markazi (aktiv sayt) koordinatalari Discovery Studio dasturiy ta’minoti yordamida aniqlab olindi. Har bir ligandning uch o‘lchamli (3D) molekulyar strukturasi Avogadro dasturida qurildi va optimallashtirildi. Molekulyar docking jarayoni AutoDock Vina dasturi orqali amalga oshirildi; uning natijasida har bir birikmaning L-tip kalsiy kanali bilan bog‘lanish energiyasi hisoblab chiqildi va potentsial affiniteti tahlil qilindi [7].

1,2,4,6-tetra-O-galloil-β-D-glyukozaning L-tip Ca^{2+} kanallari bilan o‘zaro ta’siri. 1,2,4,6-tetra-O-galloil-β-D-glyukozaning L-tip Ca^{2+}-kanali oqsili bilan o‘zaro ta’siri in silico molekulyar docking usuli yordamida baholandi. Hisoblangan bog‘lanish energiyasi −8.1 kcal/mol ni tashkil etdi, bu esa ligandning oqsil faol markaziga yuqori affinitet bilan va termoyadro jihatdan barqaror tarzda birikishini ko‘rsatadi. Ushbu qiymat 1,2,4,6-tetra-O-galloil-β-D-glyukozaning kanal oqsili bilan mustahkam kompleks hosil qilish salohiyatiga ega ekanligini va oqsil funksiyasiga ta’sir ko‘rsatishi mumkinligini anglatadi.

- ASN F:395, TYR A:1035 bilan karbon-vodorod bog‘lari
- TYR F:396, ARG A:593, LEU F:269 bilan alkil va π-alkil bog‘lari
- ASP A:598 bilan π-anion bog‘i.

Mazkur natijalar 1,2,4,6-tetra-O-galloil-β-D-glyukozaning L-tip Ca^{2+} kanallari faoliyatini tartibga soluvchi potentsial modulyator sifatida o‘rganilishi mumkinligini bildiradi hamda ushbu moddaning farmakologik ahamiyatini asoslashda muhim ilmiy asos bo‘lib xizmat qiladi.

1,4,6-tetra-O-galloil-β-D-glyukozaning L-tip Ca^{2+}-kanallari bilan o‘zaro ta’siri. 1,4,6-tetra-O-galloil-β-D-glyukozaning Ca^{2+} L-tip kalsiy kanali oqsili bilan o‘zaro ta’siri molekulyar docking usuli orqali in silico sharoitda o‘rganildi. Olingan natijalarga ko‘ra, ligandning oqsil bilan bog‘lanish energiyasi −7.6 kcal/mol bo‘lib, bu uning kanal oqsili

faol markaziga kuchli va barqaror tarzda birikish xususiyatiga ega ekanligini ko‘rsatadi. Ushbu energiya darajasi 1,4,6-tetra-O-galloil-β-D-glyukozaning oqsil bilan mustahkam kompleks shakllantirish imkoniyatini, shuningdek, uning kanal funksional holatiga sezilarli ta’sir ko‘rsatish salohiyatini bildiradi. Bunday tasir oqsil tasrkibidagi muhim funksiyni bajaradigan aminokislotalariga birikish orqali sodir bo‘ladi. Ular quyidagicha bo‘ladi:

- TYR A:585, TYR A:1035, ASP A:598 bilan conventional va karbon-vodorod bog‘lari
- VAL A:592, ARG A:594, PRO A:75 bilan alkil va π-alkil bog‘lari

Ushbu natijalar shuni ko‘rsatadiki, 1,2,4,6-tetra-O-galloil-β-D-glyukoza va 1,4,6-tetra-O-galloil-β-D-glyukoza birikmalarining L-tip Ca^{2+}-kanallarining faol markazlari bilan barqaror va yuqori affinitetli komplekslar hosil qilish qobiliyatiga ega. Bu esa ularning mazkur ion kanallarini potentsial ravishda blokirovka qilishi mumkinligini bildiradi. Shunday mexanizm orqali ushbu moddalarning gipertoniya va yurak-qon tomir tizimi bilan bog‘liq kasalliklarda terapevtik agent sifatida qo‘llanilishi ehtimoli mavjudligini ilmiy asoslaydi.

Xulosalar

Olingan natijalarga asoslanib, 1,2,4,6-tetra-O-galloil-β-D-glyukoza va 1,4,6-tetra-O-galloil-β-D-glyukoza birikmalarining L-tip Ca^{2+} -kanallarining faol markazlari bilan barqaror va yuqori affinitetli komplekslar hosil qilish qobiliyatiga ega. Bu esa ularning mazkur ion kanallarini potentsial ravishda blokirovka qilishi mumkinligini bildiradi. Shunday mexanizm orqali ushbu moddalarning gipertoniya va yurak-qon tomir tizimi bilan bog‘liq kasalliklarda terapevtik agent sifatida qo‘llanilishi ehtimoli mavjudligini ilmiy asoslaydi.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Pereira da Silva EA, Martín-Aragón Baudel M, Navedo MF, Nieves-Cintrón M. Ion channel molecular complexes in vascular smooth muscle. Front Physiol. 2022 Aug 26;13:999369. doi: 10.3389/fphys.2022.999369. PMID: 36091375; PMCID: PMC9459047

2. El-Lakany MA, Welsh DG. TRP channels: a provocative rationalization for local Ca^{2+} control in arterial tone development. Front Physiol. 2024 Feb 28;15:1374730. doi: 10.3389/fphys.2024.1374730. PMID: 38482193; PMCID: PMC10933034

3. Zoirovich OS, Ugli AI, Raxmatillayevich ID, et al. The effect of Ájuga Turkestánica on the rat aortic smooth muscle ion channels[J]. Biomed Pharmacol J, 2024, 17(2).

4. Harrison DG, Bader M, Lerman LO, Fink G, Karumanchi SA, Reckelhoff JF, Sequeira-Lopez MLS, Touyz RM. Tail-Cuff Versus Radiotelemetry to Measure Blood Pressure in Mice and Rats. Hypertension. 2024 Jan;81(1):3-5.

5. Inomjonov, D., Abdullaev,I., et al. (2025). In Vitro and In Vivo Studies of Crategus and Inula helenium extracts: Their Effects on Rat Blood Pressure. Trends in Sciences, 22(3), 9158.

6. Xiao Yan, Qi-Yu Zhang, Yun-Long Zhang, Xiao Han, Shu-Bin Guo, Hui-Hua Li. Gallic Acid Attenuates Angiotensin II-Induced Hypertension and Vascular Dysfunction by Inhibiting the Degradation of Endothelial Nitric Oxide Synthase // Front Pharmacol. 2020;V. 11: p.1121.

7. M Fritz and G Rinaldi. Blood pressure measurement with the tail-cuff method in Wistar and spontaneously hypertensive rats: Influence of adrenergic- and nitric oxide-mediated vasomotion. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 2008; 58(3), 215-221.