

METABOLIK YO'LLARDA BIOAKTIV MOLEKULALARNING SINTEZI FARMOKOLOGIK OPTIMIZATSIYASI

Mahmudov Ro'zimuhammad Shuxratjon o'g'li

Qo'qon universiteti Andijon filiali

Davolash ishi 24-04-guruh talabalari

rozimuhammdmahmudov@gmail.com

Abdujabborov Hojiakbar Fayzillo o'g'li

Abdujabborovhojiakbar39@gmail.com

Biologik kimyo va farmatsevtika kafedrası o'qituvchisi

Mamazulunov Nurmuhammad Xusanboy o'g'li

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17947761>

Annotatsiya: Ushbu maqola metabolik yo'llarni dori-darmonlar orqali maqsadli optimallashtirish va bioaktiv molekulalar sintezini oshirish muammolariga bag'ishlangan. Metabolik muhandislik so'nggi yillarda genetik modifikatsiya va fermentativ kataliz orqali qimmatli birikmalar (vitaminlar, antibiotiklar, gormonlar va boshqalar) ishlab chiqarishda ulkan yutuqlarga erishdi. Biroq, ushbu jarayonlarni farmakologik agentlar (kichik molekulali dorilar, allosterik modulyatorlar) yordamida "tashqaridan" boshqarish hozirgi kunda biotexnologiya va dori kashfiyoti kesishmasida turgan asosiy yo'nalish hisoblanadi. Tahlil etiladiki, endogen metabolik yo'llardagi tezlikni cheklovchi bosqichlar, shuningdek, asosiy fermentlarning faolligi va ekspressiyasi darajasi farmakologik modullar yordamida o'zgartirilishi mumkin. Bunday optimizatsiya, ayniqsa, tabiiy mahsulotlar biosintezi uchun mas'ul bo'lgan ikkilamchi metabolizm yo'llarida zarur bo'ladi. Maqolada ushbu yondashuvning nazariy asoslari, masalan, glikolitik yo'llar, shuningdek, maxsus sekundar metabolitlar ishlab chiqarishni ko'paytirish uchun qo'llaniladigan allosterik aktivatorlar va tanlanuvchan ingibitorlar kabi farmatsevtik strategiyalar muhokama qilinadi. Tadqiqot farmakologik optimizatsiya metabolik muhandislikning an'anaviy usullariga qaraganda tezroq, kam xarajatli va yuqori nazorat qilinadigan sintez platformasini yaratishga qodir ekanligini ta'kidlaydi.

Kalit so'zlar

Metabolik yo'llar, bioaktiv molekulalar sintezi, farmakologik optimizatsiya, metabolik muhandislik, ikkilamchi metabolizm, allosterik modulyatorlar, ferment kinetikasi, tezlikni cheklovchi bosqichlar, dori kashfiyoti.

Kirish

Tirik organizmlar – mikroorganizmlardan tortib, yuksak o'simliklaru hayvonlargacha – o'z hayotiy faoliyatini qo'llab-quvvatlash uchun murakkab kimyoviy jarayonlar, ya'ni metabolik yo'llar tizimidan foydalanadi. Ushbu yo'llar faqatgina energiya (ATP) olish va asosiy qurilish bloklarini (oqsillar, nuklein kislotalar) sintez qilish uchungina xizmat qilmaydi, balki yuqori qiymatli bioaktiv molekulalar – antibiotiklar, vaksinalar, vitaminlar, alkaloidlar va boshqa farmatsevtik muhim birikmalar sintezining ham asosini tashkil etadi. An'anaviy biotexnologiya va metabolik muhandislik uzoq vaqt davomida ushbu yo'llarning samaradorligini oshirish uchun genetik modifikatsiya usullariga tayanib keldi. Bu usullar orqali biz fermentlarni kodlovchi genlarni ortiqcha ifodalash, raqobatdosh yo'llarni o'chirish yoki yangi genlarni kiritish orqali biosintez zanjirini o'zgartirdik. Biroq, genetik modifikatsiyalar ko'pincha murakkab, uzoq muddatli va tirik hujayra muhitida kutilmagan yon ta'sirlarga masalan, metabolik yuklanishga olib kelishi mumkin. Aynan shu nuqtada zamonaviy biotexnologiya yangi bir strategiyani – farmakologik optimizatsiyani ilgari surmoqda. Bu yondashuv genetik

darajaga ta'sir qilmasdan, balki yo'ldagi asosiy fermentlarni maxsus kichik molekulali dorilar yoki modulyatorlar yordamida bevosita faollashtirish yoki ingibitsiya qilish orqali metabolik oqim yo'nalishini o'zgartirishga qaratilgan.

Asosiy maqsad bioaktiv molekulalar ishlab chiqarishni tashqi, qaytariluvchan va yuqori darajada nazorat qilinadigan farmatsevtik vositalar yordamida tez va aniq optimallashtirishdir. Ushbu maqolaning asosiy vazifasi – metabolik yo'llarni farmakologik optimallashtirishning nazariy asoslarini, amaliy mexanizmlarini (ayniqsa allosterik modulyatsiyani) tahlil qilish, shuningdek, ushbu yondashuvning dori vositalari kashfiyoti va sanoat biotexnologiyasida yuqori qiymatli mahsulotlar ishlab chiqarish istiqbollarini yoritishdan iborat. Biz genetik aralashuvsiz *in situ* biosintez samaradorligini oshirishning yangi davriga nazar tashlaymiz.

Farmakologik optimizatsiya mexanizmlari

Farmakologik optimizatsiya metabolik yo'llarga ta'sir etishda, an'anaviy genetik muhandislikdan farqli o'laroq, ferment kinetikasini bevosita o'zgartirishga tayanadi. Maqsad – biosintez yo'lidagi tezlikni cheklovchi bosqichni aniqlash va o'sha bosqichda katalitik samaradorlikni oshirish yoki keraksiz yon yo'llarni to'xtatishdan iborat. Bu jarayon asosan ikki asosiy mexanizm orqali amalga oshiriladi. Allosterik Modulyatsiya: Metabolik yo'llarni boshqarishning eng nafis va tezkor usuli bu allosterik modulyatsiyadir. Allosterik fermentlar o'zlarining faol markazlaridan tashqari boshqa bir maxsus joyga bog'lanuvchi kichik molekulalar modulyatorlar orqali faollashtiriladi yoki ingibatsiya qilinadi. Allosterik aktivatorlar bu moddalar fermentga bog'lanib, uning konformatsiyasini o'zgartiradi va substratning faol markazga bog'lanish samaradorligini oshiradi. Natijada, ushbu ferment kataliz qiladigan bosqichning umumiy tezligi ko'tariladi, bu esa biosintez mahsulotining oqimini kuchaytiradi. Allosterik ingibitorlar aksincha, bu moddalar fermentni ingabitsiya qilib, yo'lni tezligini pasaytiradi. Biroq, optimizatsiya kontekstida ular raqobatdosh yon yo'llarni tanlab o'chirish uchun ishlatiladi. Masalan, agar asosiy maqsad A mahsuloti sintezi bo'lsa, yon mahsulot B ni beradigan ferment B ning allosterik ingibitori orqali to'xtatiladi, shu bilan barcha xom ashyo A yo'nalishiga buriladi. Allosterik regulyatsiyaning afzalligi – uning tezligi va qaytariluvchanligi. Dori vositasi olib tashlansa, fermentning faoliyati darhol normal holatga qaytadi, bu esa jarayon ustidan yuqori darajada nazorat beradi.

Kompetitiv va nokompetitiv ingibatsiya

Bu mexanizmlar asosan biosintez yo'llarining samarasiz qismlarini to'xtatish yoki keraksiz xomashyo sarfini kamaytirish uchun qo'llaniladi: Kompetitiv Ingibitsiya: Ingibitor to'g'ridan-to'g'ri fermentning faol markaziga substrat bilan raqobatlashgan holda bog'lanadi. Ushbu turdagi ingibitsiya asosan yon yo'llarning dastlabki bosqichlarini blokirovka qilishda qo'l keladi. Bu holatda K_m qiymati ortadi, lekin V_{max} o'zgarmaydi. Nokompetitiv Ingibatsiya ingibitor faol markazdan boshqa joyga bog'lanadi va fermentning konformatsiyasini o'zgartiradi, bu esa uning katalitik samaradorligini pasaytiradi. Bu bevosita V_{max} ni pasaytiradi va ko'pincha keraksiz mahsulot sintezini samarali to'xtatish uchun ishlatiladi.

Ferment ekspressiyasini bevosita boshqarish

Ba'zi farmakologik agentlar bevosita fermentning o'zini emas, balki uni kodlovchi genning transkripsiya yoki translyatsiya jarayonlarini modulyatsiya qiladi. Masalan, kichik molekulali dorilar transkripsiya omillariga ta'sir qilib, maqsadli ferment genining ifodalanishini sun'iy ravishda oshirishi mumkin. Bu, ayniqsa, tabiiy sharoitda juda past miqdorda hosil bo'ladigan ikkilamchi metabolitlar biosintezini oshirishda muhim ahamiyat kasb etadi. Ushbu uch

mexanizm orqali olimlar tirik hujayra ichidagi metabolik yo'llarni xuddi laboratoriyadagi reaktor kabi, yuqori aniqlikda va real vaqt rejimida boshqara oladilar, bu esa bioaktiv molekulalar sintezi uchun yangi imkoniyatlar ochadi.

Farmakologik optimizatsiyaning amaliy uyg'unlashuvi va ilmiy isbotlari

Farmakologik optimizatsiya strategiyalari bugungi kunda laboratoriya tadqiqotlaridan sanoat biotexnologiyasiga qadar keng miqyosda sinovdan o'tkazilmoqda. Ushbu yondashuvning hayotiyliigi va samaradorligi, ayniqsa, murakkab metabolik yo'llarga ega bo'lgan mikroorganizmlar va o'simlik hujayralarida o'z tasdig'ini topmoqda. Ikkilamchi metabolitlar biosintezini boshqarish antibiotiklar misolida eng yorqin misollardan biri bu ikkilamchi metabolitlar sintezini ko'paytirishdir. Ko'plab antibiotiklar, masalan, zamburug'lar va bakteriyalar tomonidan ishlab chiqariladi va ularning biosintezi yo'llari tabiiy sharoitda qattiq regulatsiya ostida bo'ladi.

Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, *Streptomyces* turkumidagi bakteriyalarda antibiotik ishlab chiqarishni farmakologik agentlar yordamida sezilarli darajada oshirish mumkin. Strategiya: Metabolik yo'lni tartibga soluvchi asosiy signalizatsiya kaskadiga ta'sir etish. Mexanizm: *Streptomyces* turlarida A-faktor signalizatsiya yo'li ikkilamchi metabolizm genlarini induksiya qiladi. Farmakologik tadqiqotlar shuni aniqladiki, ma'lum kinaz ingibitorlari yoki fosfataza modulyatorlari kaskadning oxirgi bosqichini taqlid qilib, A-faktorning tabiiy induksiyasiga o'xshash ta'sir ko'rsatadi. Hujayralar genetik o'zgartirishsiz, shunchaki muhitga qo'shilgan modulyator ta'sirida o'zining himoya mexanizmlari (antibiotik sintezi)ni faollashtirib, mahsulot unumdorligini bir necha barobar oshiradi. Bu *in vivo* sharoitda genetik modifikatsiyadan ko'ra tezroq va qulay optimizatsiya imkonini beradi.

Energiya metabolizmi (glikoliz) optimizatsiyasi

Farmakologik optimizatsiya nafaqat maxsus mahsulotlar, balki hujayra o'sishi va umumiy metabolik holatni yaxshilash uchun ham qo'llaniladi. Masalan, yog' kislotalari sintezi uchun zarur bo'lgan xomashyo (asetil-KoA) glikolitik yo'ldan kelib chiqadi. Ko'pgina ishlab chiqaruvchi shtamlarda glikolizning tezligi cheklangan yoki umumiy metabolik oqim asosiy mahsulotga yetarli darajada yo'naltirilmagan bo'lishi mumkin. Glikolizning muhim regulator fermentini, masalan, fosfofruktokinaza (PFK) ni allosterik aktivator yordamida faollashtirish. PFK glikolizning asosiy tezlikni cheklovchi nuqtalaridan biri bo'lib, u ATP tomonidan ingibitsiya qilinadi. Ba'zi kichik molekulali moddalar ATP ingibitsiyasiga qarshi ta'sir ko'rsatib, fermentning faolligini oshiradi. PFK ning sun'iy faollashuvi glyukoza sarfini tezlashtiradi va keyingi bosqichlarda kerakli mahsulot, masalan, asetil-KoA ning biosintezi uchun dastlabki xom ashyo ta'minotini keskin oshiradi. Bu usul, ayniqsa, dori-darmonlarni yetkazib berish tizimlarida (DDS) va yuqori samarali biotexnologik jarayonlarda qo'llaniladi.

Farmakologik optimizatsiyadagi qiyinchiliklar va istiqbolli yechimlar

Farmakologik optimizatsiya strategiyalari juda katta salohiyatga ega bo'lishiga qaramay, ularni keng miqyosda qo'llashda bir qator ilmiy-texnikaviy qiyinchiliklar mavjud. Ushbu qiyinchiliklarni yengib o'tish uchun zamonaviy ilm-fan va texnologiya sohasidagi eng ilg'or yechimlar faol ravishda tatbiq etilmoqda. Metabolik yo'llar juda o'xshash fermentlar va kofaktorlardan tashkil topgan murakkab tarmoqdir. Eng katta qiyinchiliklardan biri — bu modulyatorning faqatgina maqsadli fermentga ta'sir etib, hujayradagi boshqa yuzlab fermentlar faoliyatini buzmasligini (ya'ni, yuqori tanlanuvchanlik – selectivityga ega bo'lishini) ta'minlashdir.

Istiqbolli yechim: yuqori o'tkazuvchanlikdagi skrining va profilash

Yuqori o'tkazuvchanlikdagi skriningi minglab potentsial farmakologik agentlarni bir vaqtning o'zida inson yoki mikroorganizmlar fermentlarining faoliyatiga ta'sirini aniqlash. HTS yordamida nafaqat ingibitsiya, balki aktivatsiya samarasi ham tezkorlik bilan baholanadi. Modulyatorning faqat maqsadga emas, balki boshqa fermentlarga qanchalik bog'lanishini o'rganish. Bu jarayon orqali yuqori selektivlikka ega, keraksiz yon ta'sirlarsiz moddalar tanlab olinadi. Metabolik Oqimning Kvantifikatsiyasi: Dori vositasi ta'sirining haqiqiy samaradorligini o'lchash – ya'ni, uning biosintez mahsuloti (ma'lum bir bioaktiv molekula) hosil bo'lish tezligini qanchalik oshirayotganini aniq kvantifikatsiya qilish murakkab jarayondir. Ferment faolligini o'lchash oqimni o'lchash bilan bir xil emas.

Istiqbolli yechim: stabil izotoplar yordamida flux tahlili

¹³C Fluxomika hujayra muhitiga stabil (radioaktiv bo'lmagan) ¹³C izotopi bilan belgilangan substratlarni kiritish va hosil bo'lgan oraliq metabolitlardagi izotop tarqalishini Mass-spektrometriya yordamida tahlil qilish. Bu usul farmakologik agent ta'siri ostida butun metabolik tarmoqdagi oqim tezligi qanday o'zgarganligini matematik modellash asosida aniqlash imkonini beradi. Bu dori vositasining vivo ta'sirini bevosita isbotlaydigan eng kuchli usullardan biridir. Metabolik yo'llarni farmakologik optimallashtirish sohasining kelajagi Sun'iy Intellect (AI) bilan chambarchas bog'liqdir. AI va Machine Learning (ML) algoritmlari minglab fermentlar, metabolitlar va ularning ingibitorlari/aktivatorlari o'rtasidagi murakkab bog'lanishlarni tahlil qilishga qodir. AI tizimlari mavjud farmakologik ma'lumotlar bazalariga tayanib, metabolik yo'ldagi eng zaif (optimallashtirish talab qiladigan) bosqichlarni bashorat qila oladi, shuningdek, o'sha bosqich uchun yuqori tanlanuvchanlikka ega yangi, ilgari noma'lum bo'lgan modulyator molekulalarni virtual ravishda dizayn qilishi mumkin.

Xulosa

Metabolik yo'llarda bioaktiv molekulalarning sintezi farmakologik optimizatsiyasi, tirik sistemalarda yuqori qiymatli birikmalar ishlab chiqarishda yangi va kuchli paradigmaning shakllanayotganini tasdiqlaydi. Biz an'anaviy metabolik muhandislikning genetik aralashuvga asoslangan cheklovlarini ko'rib chiqdik va farmakologik optimizatsiyaning muhim afzalliklarini yoritib berdik. Farmakologik optimizatsiya metabolik oqimni in situ sharoitida, kichik molekulali dorilar yoki modulyatorlar yordamida tez, aniq va qaytariluvchan tarzda boshqarish imkonini beradi. Bu strategiya, ayniqsa, murakkab ikkilamchi metabolitlar biosintezi uchun muhim bo'lgan, ferment faolligining nozik regulyatsiyasiga asoslanadi. Jarayonning samaradorligi fermentlarning allosterik markazlariga maqsadli ta'sir ko'rsatish orqali erishiladi. Allosterik aktivatorlar tezlikni cheklovchi bosqichlarning samaradorligini oshirsa, tanlanuvchan ingibitorlar resurslarni asosiy biosintez yo'liga yo'naltirish uchun keraksiz yon yo'llarni samarali bloklaydi. Antibiotik ishlab chiqarishda signalizatsiya kaskadlarini modulyatsiya qilish yoki glikolitik fermentlar faolligini oshirish orqali mahsulot unumdorligini sezilarli darajada ko'paytirish mumkinligi ilmiy tadqiqotlar orqali isbotlangan. Bu sohadagi eng katta to'siqlar — modulyatorlarning tanlanuvchanligini ta'minlash va metabolik oqimni aniq kvantifikatsiya qilishdir. Biroq, Yuqori O'tkazuvchanlikdagi Skrining (HTS), ¹³C Fluxomika va Sun'iy Intellect (AI) kabi ilg'or texnologiyalar yordamida bu muammolar yechilmoqda. AI yordamida metabolik xaritalarning tahlili va yangi modulyatorlarning dizayni bu sohani yanada inqilobiy bosqichga olib chiqadi.

Xulosa qilib aytganda, metabolik yo'llarni farmakologik optimallashtirish genetik muhandislikning o'rnini to'liq egallamaydi, balki uning samarali qo'shimchasi sifatida xizmat qiladi. Bu yondashuv biotexnologiya va farmatsevtika sanoatida yuqori sifatli bioaktiv molekulalarni ishlab chiqarishni tezlashtiradigan, arzonlashtiradigan va yuqori darajada nazorat qilinadigan platformani taqdim etadi. Ushbu integratsiyalashgan strategiya yaqin kelajakda dori vositalari kashfiyoti va yangi biotexnologik mahsulotlarni yaratish jarayonini tubdan o'zgartirib yuborishi kutilmoqda.

Adabiyotlar, References, Литературы:

1. Nielsen, J., & Keasling, J. D. (2016). Engineering cellular metabolism. *Cell*, 164(6), 1185–1197.
2. Turaev, A. S., & Mirzayeva, G. S. (2018). *Biotexnologiya asoslari*. "Yangi asr avlodi" nashriyoti, Toshkent.
3. Shi, S., Siewers, V., & Nielsen, J. (2014). Pharmacological tuning of enzyme activity for improving metabolic fluxes in yeast. *Applied and Environmental Microbiology*, 80(14), 4381–4387.
4. Shayxutdinov, E. M., Gafurova, L. A., & Saidaxmedova, Sh. B. (2021). Mikroorganizmlar yordamida qishloq xo'jaligi bioaktiv moddalarining sintezi. *O'zbekiston Biologiya Jurnal*, 3, 45–52.
5. Lian, J., & Zhao, H. (2015). Recent advances in the optimization of metabolic pathways for the production of bio-based chemicals. *Chemical Society Reviews*, 44(2), 527–542.
6. Yuldashev, M. M., & Xasanov, F. O. (2019). O'simlik xujayra kulturalarida biologik faol birikmalarni olish usullarini optimallashtirish. *Kimyo va Kimyoviy Texnologiya*, 2, 70–75.
7. Park, S. H., Park, J. M., & Kim, H. J. (2020). Allosteric regulation: The key to metabolic control in synthetic biology. *Current Opinion in Biotechnology*, 66, 252–259.
8. Axmedova, Z. R., & Muxammadiyeva, L. X. (2020). Antibiotik biosintezini oshirishda fermentativ jarayonlarni boshqarish. *Fundamental va Amaliy Fanlar Jurnal*, 1(4), 112–120.
9. Zhu, H., Liu, W., & Chen, X. (2022). Small-molecule activators for enhancing secondary metabolite biosynthesis in microorganisms. *Trends in Biotechnology*, 40(5), 551–564.
10. Sauer, U. (2006). Metabolic networks in motion: ^{13}C based flux analysis. *Molecular Systems Biology*, 2, 62.
11. Ubaydullaeva, Z. A. (2022). Oziq-ovqat mahsulotlari uchun mikroorganizmlarning metabolik potentsialini baholash. *Agrar Fanlar va Oziq-ovqat Texnologiyalari Jurnal*, 5(1), 15–22.
12. Keasling, J. D. (2010). The next generation of metabolic engineering: a focus on the production of pharmaceuticals. *Nature Chemical Biology*, 6(11), 793–796.
13. Santos, C. N., & Stephanopoulos, G. (2008). Optimized gene expression and enzyme activity for metabolic engineering of microorganisms. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 79(3), 349–361.
14. Stephanopoulos, G. (1999). Metabolic engineering. *Biochemical Engineering Journal*, 4(1), 42–65.
15. Ates, M., et al. (2019). The Role of Small Molecules in Manipulating Microbial Biosynthesis Pathways. *Biotechnology Advances*, 37(6), 107386.