

БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

DOI: 10.32743/UniChem.2022.96.6.

**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ, КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ АНАЛИЗЫ
ГОССИПОЛ-УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ****Хожиев Шерали Тешаевич**

канд. физ.-мат. наук, ст. научн. сотр.,
Институт биоорганической химии АН РУз им. О.С. Содикова,
Республика Узбекистан

Косимов Исроил Одинаевич

мл. научн. сотр.,
Институт биоорганической химии АН РУз им. О.С. Содикова,
Республика Узбекистан

Исломов Акмал Хушвакович

PhD, ст. научн. сотр.,
Институт биоорганической химии АН РУз им. О.С. Содикова,
Республика Узбекистан

Гаибназаров Бобуржон Баходиржонович

Зав. кафедрой «Технология производства электронных аппаратов»,
канд. физ.-мат. наук,
Ташкентский государственный технический университет им. Ислама Каримова,
Республика Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: bobur012@rambler.ru

Ганиев Бахтиёр Шукуруллоевич

базовый докторант,
Бухарский государственный университет,
Республика Узбекистан, г. Бухара
E-mail: b.ganiyev1990@gmail.com

Холикова Гуляйра Кулдошевна

ассистент
Бухарский государственный университет,
Республика Узбекистан, г. Бухара
E-mail: xoliqovagulyayra@gmail.com

**PHYSICO-CHEMICAL, QUANTUM-CHEMICAL AND BIOLOGICAL ANALYSES
OF GOSSYPOL ACETIC ACID****Sherali Khozhiev**

Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Senior Researcher,
Institute of Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences
of the Republic of Uzbekistan named after O.S. Sodikov,
Republic of Uzbekistan

Isroil Kosimov

Junior researcher,
Institute of Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences
of the Republic of Uzbekistan named after O.S. Sodikov,
Republic of Uzbekistan

Akmal Islomov

*PhD, Senior Researcher
Institute of Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences
of the Republic of Uzbekistan named after O.S. Sodikov,
Republic of Uzbekistan*

Bobir Gaibnazarov

*Head of the department "Technology of production
electronic devices", Candidate of Physical and Mathematical Sciences,
Tashkent State Technical University named after Islam Karimov,
Republic of Uzbekistan, Tashkent*

Bakhtiyor Ganiev

*Basic doctoral student,
Bukhara State University,
Republic of Uzbekistan, Bukhara*

Gulyayra Kholikova

*Assistant,
Bukhara State University,
Republic of Uzbekistan, Bukhara*

АННОТАЦИЯ

В данной работе приведены результаты изучения и анализ электронно-структурных свойств госсипол-уксусной кислоты с применением квантово-химического расчета и рентгенофазового анализа, а также приведены результаты анализа биологической активности с применением прогнозирующей программы PASS.

ABSTRACT

This paper presents the results of the study and analysis of the electron-structural properties of gossypol acetic acid using quantum chemical calculation and X-ray phase analysis, as well as the results of the analysis of biological activity using the predictive program PASS.

Ключевые слова: госсипол-уксусная кислота (ГУК), рентгенофазовый анализ, PASS-анализ, биологические активности, квантово-химические расчеты, теория функционала плотности, молекула, заряд, структура.

Keywords: gossypol acetic acid (GAA), X-ray phase analysis, PASS analysis, biological activities, quantum chemical calculations, density functional theory, molecule, charge, structure.

I. Введение

Содержащийся в хлопчатнике природный полифенол госсипол давно вызывает интерес фармакологов всего мира в связи с выявленными у этого природного соединения полезными свойствами и высокой биологической активностью. Госсипол оказывает противовирусное, противоопухолевое, антиоксидантное, антимикробное, иммуномодулирующее действие. Однако его применение в качестве лекарства ограничено из-за относительно высокой токсичности для млекопитающих. Тем не менее на основе госсипола созданы и используются в клинической практике различные лекарственные средства (ЛС), среди которых наиболее широко применяемый в настоящее время противовирусный препарат «Кагоцел». Активным веществом этого препарата является уникальное соединение, представляющее собой полимерную матрицу диальдегид-карбоксиметилцеллюлозы (ДАКМЦ) с прочно присоединенными молекулами госсипола. Контроль полноты удаления исходно добавляемого в реакцию синтеза госсипола и подтверждение его отсутствия в конеч-

ном лекарственном препарате – обязательный элемент системы контроля качества субстанции и препарата «Кагоцел» [15–17].

В настоящей работе приведены экспериментальные данные рентгенофазового анализа, полученные методом рентгеновского порошкового дифрактометра XRD для образца госсипола, полученного в институте биоорганической химии АН РУз и совместно с НИЛ «Химия координационных соединений» имени академика Н.А. Парпиева при Бухарском государственном университете проведены квантово-химические расчеты, PASS-анализ образца госсипола.

Такие вещества по типу химической связи между частицами, а также по типу частиц являются молекулярными. Так как госсипол является органическим веществом, по наличию и виду ориентированных в пространстве группировок атомов геометрический характер атомов считается цепочечным [14; 2].

II. Экспериментальная часть

Для изучения состава и строения составных частей выделенных твердых образцов сняты и анализированы рентгенофазовые спектры [13]. Идентификацию образцов проводили на основе дифрактограмм, которые снимали на приборе XRD-6100 (Shimadzu, Japan), управляемом компьютером.

Для прогноза биологической активности химических соединений на основе их структурных формул широко используется компьютерная программа PASS (Prediction of Activity Spectra for Substance). Спектры биологически активных веществ отображают результат взаимодействия химических соединений с разнообразными биологическими объектами. Программа PASS включает в себе сведения о структуре химического соединения и видах прогнозируемых биологических активностей. По вероятности, по наличию или отсутствию различных видов биологической активности активное вещество обозначается P_a , а неактивное вещество – P_i [6].

Квантово-химические расчеты выполнены с применением программы Gaussian 09 методом теории функционала плотности (DFT) с гибридным функционалом B3LYP [12; 11; 7; 3]. По совокупности

проведенных работ произведены расчеты зарядов на атомах по Малликену, электронной плотности и полярности связей.

III. Результаты и их обсуждение

Госсипол – коричневое, твердое при комнатной температуре вещество, нерастворимое в воде, растворимое в большинстве органических растворителей: метаноле, этаноле, ацетоне, этилацетате, хлороформе, феноле и др. Госсипол в природе существует в двух энантиомерных формах: (+) левовращающей положительной и (–) правовращающей отрицательной. В растениях хлопчатника госсипол содержится в виде смеси обоих стереоизомеров. Госсипол является высокоактивным химическим соединением [17; 5; 1]. Уникальные особенности строения и химических свойств молекул госсипола позволяют ему образовывать достаточно стабильные связи с различными белками, а также легко встраиваться в фосфолипидные цитоплазматические мембраны. За счет таких взаимодействий госсипол блокирует активность ряда ферментов, участвующих в различных метаболических процессах в клетках растений, микроорганизмов, в клетках многих других видов живых существ.

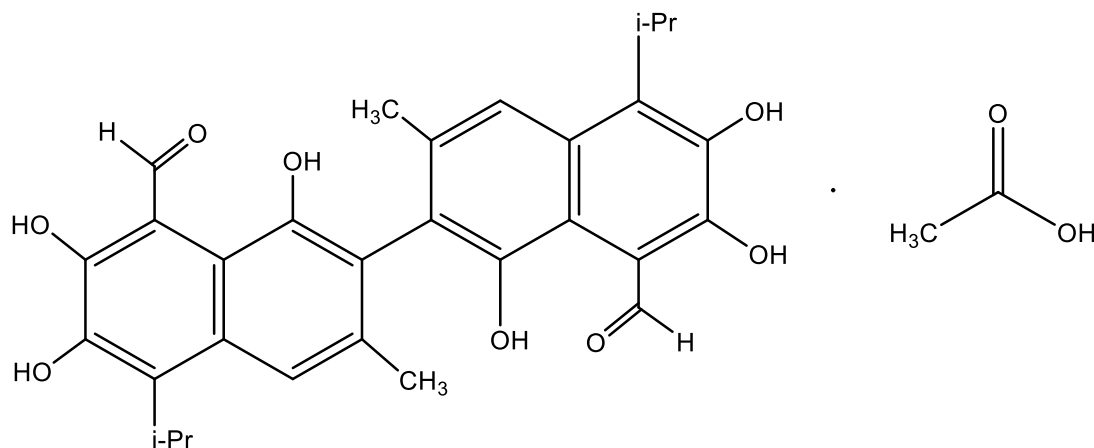


Рисунок 1. Структурная химическая формула госсипол-уксусной кислоты

Рентгенофазовый анализ. Уникальные особенности строения и химические свойства молекул госсипола позволяют ему образовывать достаточно стабильные связи с различными белками, а также легко встраиваться в фосфолипидные цитоплазматические мембраны. За счет таких взаимодействий госсипол блокирует активность ряда ферментов, участвующих в различных метаболических процессах в клетках растений, микроорганизмов, в клетках многих других видов живых существ. На основе полученных спектрограмм рентгенофазового анализа [8] нами были определены аморфные и кристаллические фазы данного вещества. По пикам спектрограммы на основе индексов Миллера и межплоскостных расстояний d_{hkl} показаны комплексные соединения, вновь образующиеся на основе госсипола.

По данным рентгеновской спектроскопии известно, что каждый пик обладает определенной информацией о кристаллической структуре данного образца. В кристаллографии для плоскостей, проходящих через узлы решетки, принято обозначение через hkl -индексы Миллера. При рассмотрении дифракции все равноотстоящие друг от друга плоскости эквивалентны, так что (hkl) обозначает семейство плоскостей с межплоскостным расстоянием d_{hkl} . Индексы Миллера дают информацию о том, как ориентированы данные атомы, находящиеся в определенной плоскости кристалла. По данным значениям d_{hkl} мы можем судить о межплоскостном расстоянии. С увеличением индексов межплоскостное расстояние уменьшается. Определена степень кристаллическости и аморфные фазы, равные 38,46 и 61,54%.

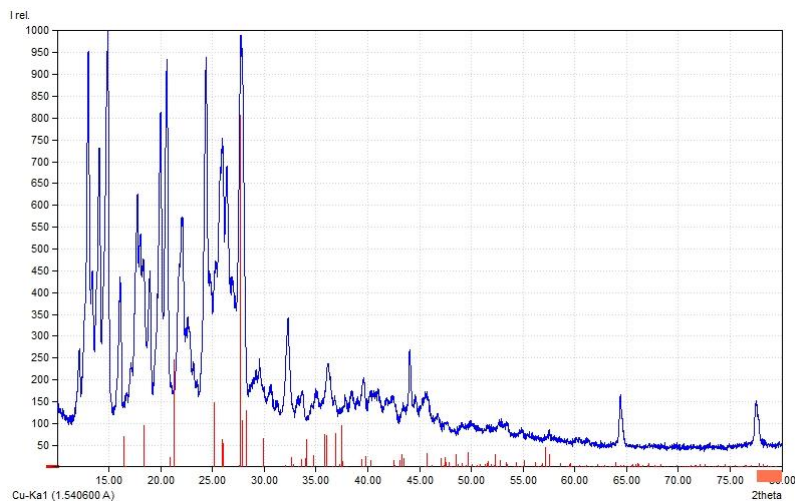


Рисунок 2. Дифрактограмма порошкового образца госсипола

На рис. 2 приведена дифрактограмма порошкового образца госсипола, полученная в лаборатории низкомолекулярных биологически активных соединений Института биоорганической химии АН РУз. Как видно, на графике четко выделяются пики соответствующих плотноупакованного углерода, водорода и кислорода. При индентификации, т.е. при определении индексов (hkl) каждой линии дифрактограммы и типа решетки, можно выявить примеси, присутствующие на образце. Согласно этому мы можем определить в нашем случае наличие таких примесей, как Cd, Br, S, N. Кроме того, на дифрактограмме можно наблюдать

наличие пиков, соответствующих более сложным комплексам госсипола. В таблице 1 приведен профиль распределения образца по составу или же по фазовому распределению. То есть здесь мы можем рассматривать различные фазы. При определении аморфности и кристалличности образца было выявлено, что аморфная фаза превышает кристаллическую фазу. Аморфная фаза составляет 61,54% от всего образца. В этом проявляются преимущества лекарственных свойств госсипола. Благодаря этому госсипол хорошо усваивается в организме.

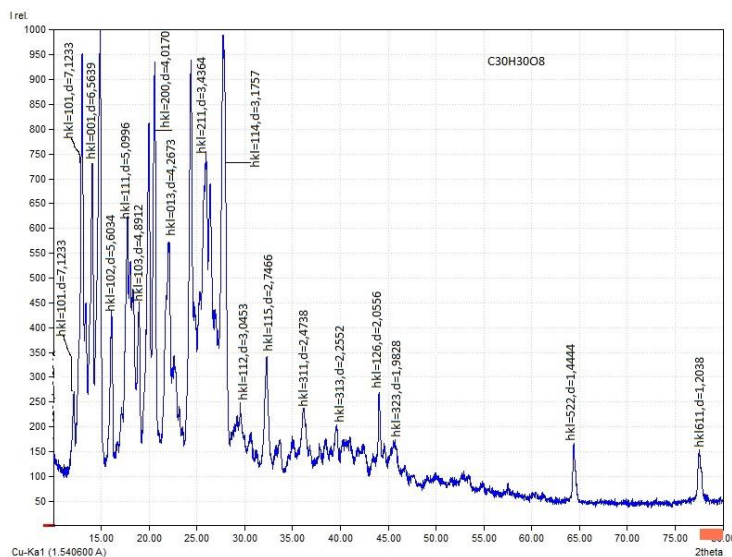


Рисунок 3. Дифрактограмма порошкового образца госсипола с возможными расшифровками

Кроме того, отчетливо видны пики, соответствующие элементам, составляющим основу госсипола (рис. 3). Для каждого пика проставлены индексы Миллера (hkl) и межплоскостное расстояние d_{hkl} . В этом и особенность порошкового метода рентгенофазового анализа различных материалов. Приведенные данные свидетельствуют об уникальной возможности представляемого метода исследования.

PASS-анализ. Госсипол и его производные демонстрируют выраженные проапоптотические свой-

ства, вероятно, за счет модификации белков семейства Bcl-2 и p53 [17]. Обратимо ингибирует кальцинейрин связывает кальмодулин. Ингибирует репликацию ВИЧ-1. Эффективен как ингибитор протеинкиназы. В основе антифертильного действия госсипола лежит способность связываться с ферментами эпителиальных клеток (лактатдегидрогеназой и глутатион-альфа-трансферазой), участвующие в процессах созревания сперматозоидов (табл. 1).

Таблица 1.

Результаты анализа PASS: виды и показатели высокой и низкой биологической активности соединений

№	Биологическая активность	Активность/ неактивность	Госсипол	Госсипол-уксусная кислота
1	Агонист апоптоза	P _a	0.909	0.905
		P _i	0.004	0.004
2	Bcl2 антагонист	P _a	0.909	0.871
		P _i	0.001	0.001
3	Ингибитор L-лактатдегидрогеназы B4	P _a	0.380	0.751
		P _i	0.000	0.000
4	Ингибитор L-лактатдегидрогеназы B	P _a	0.380	0.751
		P _i	0.000	0.000
5	Ингибитор глутатионтиолэстеразы	P _a	0.451	0.297
		P _i	0.064	0.123
6	Стимулятор протеинкиназы	P _a	0.233	0.219
		P _i	0.022	0.030

При получении от госсипола госсипол-уксусной кислоты биологические свойства изменяются:

- активность агониста апоптозы у госсипола с 0,909 уменьшается до 0,905;
- активность Bcl2 антагониста тоже уменьшается с 0,909 до 0,871, но обе биологические неактивности не изменяются;
- биологические активности ингибитора L-лактатдегидрогеназы B4 и ингибитора L-лактатдегидрогеназы B равны друг другу, это означает, что при получении от госсипола госсипол-уксусной кислоты увеличиваются эти свойства с 0,380 до 0,751;
- биологическая активность ингибитора глутатионтиолэстеразы тоже уменьшается с 0,451 до 0,297.

Квантово-химические расчеты. В программе Chem3D Pro 16.0 с использованием расширенной и модифицированной версии силового поля MM2 методом молекулярной механики произведены оптимизация геометрии и конформационный анализ (рис. 4–6, табл. 2). Для расчетов методом молекулярной механики и молекулярной динамики в Chem3D Pro 16.0 существует в меню строки Calculations пункт Minimize Energy для оптимизации геометрии молекулярной системы и Molecular Dynamics для запуска алгоритма молекулярной динамики [9]. Результаты квантово-химического расчета приведены в таблице 2.

Таблица 2.

Результаты анализа Minimize Energy

English language	Russian language	Свойства госсипола	Свойства ГУК
Stretch:	Растянуть:	8.6904	59.6177
Bend:	Изгиб:	59.4614	71.1611
Stretch-Bend:	Стретч-Бенд:	0.3959	0.0875
Torsion:	Торсион:	-1.2191	-26.8863
Non-1,4 VDW:	Non-1,4 VDW:	-14.6090	34.4660
1,4 VDW:	1,4 VDW:	37.0866	24.5645
Dipole/Dipole:	Диполь / Диполь:	-1.4572	2.7875
Total Energy:	Общая энергия:	88.3489 kcal/mol	165.7980 kcal/mol

Ниже представлены рисунки 4–6, на которых показан конформационный анализ госсипол-уксусной кислоты, конформирующей вокруг нафталинового ароматического кольца некоторых

связей C(2)-C(3)-C(33)-C(35), H(53)-O(30)-C(18)-C(19) и C(13)-C(12)-O(27)-H(48) углерода, водорода и кислорода, зависимость энергии от внутреннего угла или внешнего угла.

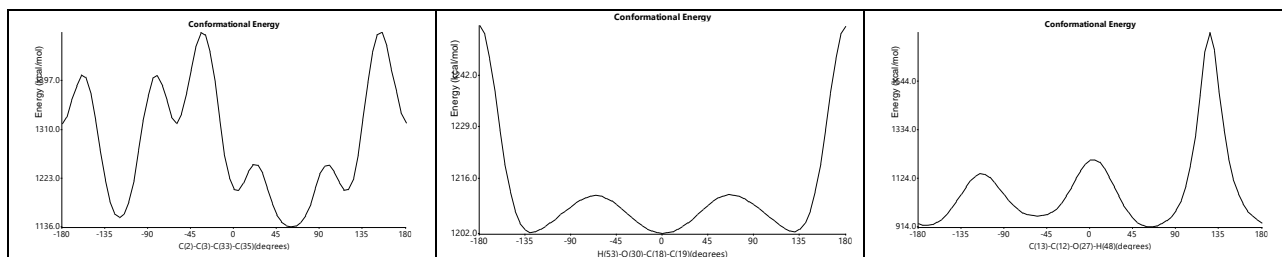


Рисунок 4. Зависимость энергии ГУК $C(2)-C(3)-C(33)-C(35)$ Рисунок 5. Зависимость энергии ГУК $H(53)-O(30)-C(18)-C(19)$ Рисунок 6. Зависимость энергии ГУК $C(13)-C(12)-O(27)-H(48)$

IV. Выводы

На основе полученных дифрактограмм рентгенофазового анализа были определены аморфные и кристаллические фазы данного вещества. По пикам дифрактограммы на основе индексов Миллера (hkl) и межплоскостных расстояний dhkl показаны комплексные соединения, вновь образующиеся на основе госсипола. При этом интенсивности пиков уменьшаются с ростом угла падения рентгеновского

излучения. Кроме того, хорошо проявляются физико-химические особенности госсипола в спектрах порошкового дифрактометра.

При анализе биологической активности госсипола и госсипол-уксусной кислоты охарактеризовалось около шести свойств, из них некоторые при образовании ГУК резко увеличиваются. Это означает, что ГУК в химических и фармацевтических отраслях много употребляется.

Список литературы:

1. Абдуллаева Д.А., Козимова Ф.С., Кароматов И.Д. Хлопчатник: перспективы применения как лечебного средства // Биология и интегративная медицина. – 2017. – № 10. – С. 106–114.
2. Абдурахманова У.К., Аскарова М.Р. Аналитические свойства госсипол-уксусной кислоты // Universum: химия и биология. – 2020. – № 12-1 (78). – Р. 30–35.
3. Изучение методами кванто-химического расчета и ЭПР спектроскопии электронно-структурных и координационных свойств различных форм глутамина / У.М. Мардонов [и др.] // Universum: химия и биология. – 2022. – № 2-1 (92). – С. 49–54.
4. Исломов А.Х., Алимов А.Э., Матчанов А.Д. Техник госсиполдан госсипол сирка кислотаси (ГСК) ни олиш // Парпиев Нусрат Агзамович таваллудининг 90 йиллик хотирасига бағишланган «Комплекс бирикмалар кимёсининг долзарб муаммолари» мавзусидаги Республика илмий-амалий конференция материаллари. – Ташкент : НУУ, 2021. – С. 134–135
5. Исломов А.Х., Жалмуродова Д.Д. Tanacetum Vulgare ўсимлиги таркибидаги микро ва макро элементларни фойиздаги микдорини аниқлаш // Science and Education. – 2021. – Т. 2. – № 6. – С. 171–178.
6. Лагунин А.А. Поиск новых биологически активных веществ на основе компьютерного анализа взаимосвязей «структура-механизм-эффект»: дис. ... канд. биол. наук. – М., 2001. – 116 с.
7. Моделирование структуры и свойств наносистем: учебно-методическое пособие / С.В. Звонарев, В.С. Кортков, Т.В. Штанг. – Екатеринбург : Изд-во Урал, ун-та, 2014. – 120 с.
8. Особенности госсипол-уксусной кислоты, проявляющиеся в спектрах рентгенофазового анализа с помощью порошкового дифрактометра (XRD) / А.Х. Исломов, Ш.Т. Хожиев, И.О. Косимов, Б.Б. Гаибназаров // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы химии комплексных соединений», посвященной 90-летию со дня рождения Парпиева Нусрата Агзамовича. – Ташкент : НУУ, 2021. – С. 132–133.
9. Расчеты квантово-химических параметров соединения изоциануровой кислоты с семикарбазидом / Б.Ш. Ганиев [и др.] // International Independent Scientific Journal. – 2020. – № 16-2. – С. 3–7.
10. Синтез новых производных госсипола с некоторыми аминами / Н.Х. Якубова [и др.] // Universum: химия и биология. – 2021. – № 1-2 (79). – С. 14–19.
11. Теория и практика компьютерного моделирования нанобъектов / Т.А. Романова, П.О. Краснов, С.В. Качин, П.В. Аврамов. – Красноярск : ИПЦ КГТУ, 2002. – 223 с.
12. Турабекова М.А., Левкович М.Г. Математическое моделирование строения химических соединений и их реакционной способности. – Ташкент : Университет, 2008. – 136 с.
13. Хожиев Ш.Т., Косимов И.О., Гаибназаров Б.Б. Задачи, решаемые с помощью порошковой дифрактометрии // Сборник материалов II международной научно-теоретической конференции «Актуальные вопросы естественных наук». – 2021. – Ч. II. – С. 159.
14. Determination of volgaris dry quantities of micro and macroelements and application in medicine / Kh.A. Islovov [et al.] // Frontline Medical Sciences and Pharmaceutical Journal. – 2022. 2.01. – P. 9–16.

15. Interferonogenic Activity of gossypol, a low-molecular substance / G.S. Khadzhibaev, V.V. Pogodina, R.V. Latypova, L.M. Vil'ner // Antibiotiki. – 1978. – № 23 (4). – P. 365–368.
16. Juanjuan Yin. Chemical modification and biological activity exploration of the natural product-gossypol // PhD Thesis. – August 2010.
17. Mehrpour1 M., Codogno P., Quan Chen. Gossypol: from contraceptive for men to antitumoral activity // Gastroenterology and Hepatology. – 2009. – Vol. 2. – P. S51–S55.