



Jahona SULAYMONOVA,

E-mail: sulaymonovajahona8@gmail.com

O'zbekiston Milliy universiteti magistranti

Iqboljon YULDASHEV,

O'zbekiston Milliy universiteti dotsenti v.b.

E-mail: Ikyuldashev@mail.ru

Bunyodjon MAXKAMOV,

O'zbekiston Milliy universiteti dotsenti v.b. o'qituvchisi

E-mail: Chemistry_89@inbox.ru

Muzaffar SHOKIROV,

O'zbekiston Milliy universiteti o'qituvchisi

E-mail: muzaffarshokirov38@gmail.com

Hamza TOSHOV,

O'zbekiston Milliy universiteti kafedra mudiri

E-mail: khamzats1985@gmail.com

O'zbekiston Milliy universiteti professori Z.A.Smanova taqrizi asosida

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 2(3-ОКСО-2Н-БЕНЗО(1,4)ТИАЗИН 2 ИЛ)УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ PASS ONLINE И МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА

Аннотация

В данной статье с использованием методов *in silico* исследована потенциальная биологическая активность 2(3-оксо-2Н-бензо[1,4]тиазин-2-ил)уксусной кислоты. PASS Online и её интегрированные прогностические модели использовались для оценки фармакологических свойств, уровня токсичности и параметров ADMET молекулы. Были выполнены расчёты молекулярного докинга с рядом целевых ферментов и белков для определения близости к активным центрам, лиганд-рецепторных взаимодействий и энергий связывания. Результаты показали, что это соединение с высокой вероятностью обладает антибактериальной, антиоксидантной и потенциальной противоопухолевой активностью. Результаты докинга также подтвердили, что оно образует стабильные водородные связи и гидрофобные взаимодействия через активные фармакофорные группы. Результаты исследования указывают на то, что это соединение может рассматриваться как перспективный лиганд в будущих фармацевтических исследованиях

Ключевые слова: 2(3-оксо-2Н-бензо[1,4]тиазин-2-ил)уксусная кислота, *in silico*, PASS Online, биологическая активность, молекулярная стыковка.

DETERMINATION OF BIOLOGICAL ACTIVITIES OF 2(3-OXO-2H-BENZO (1,4) THIAZINE 2 IL)ACETIC ACID USING PASS ONLINE AND MOLECULAR DOCKING

Annotation

In this article, the potential biological activity of 2(3-oxo-2H-benzo[1,4]thiazin-2-yl)acetic acid was studied using *in silico* methods. PASS Online and its integrated predictive models were used to evaluate the pharmacological properties, toxicity level, and ADMET parameters of the molecule. Molecular docking calculations were performed with a number of target enzymes and proteins to determine the proximity to active sites, ligand-receptor interactions, and binding energies. The results showed that this compound has a high probability of possessing antibacterial, antioxidant, and potential antitumor activity. The docking results also confirmed that it forms stable hydrogen bonds and hydrophobic interactions through active pharmacophore groups. The results of the study indicate that this compound can be considered as a promising ligand in future pharmaceutical research.

Key words: 2(3-oxo-2H-benzo[1,4]thiazin-2-yl)acetic acid, *in silico*, PASS Online, biological activity, molecular docking.

2(3-ОКСО-2Н-БЕНЗО (1,4) ТИАЗИН 2 ИЛ)СИРКА КИСЛОТАНИНГ БИОЛОГИК FAOLLIKLARINI PASS ONLINE HAMDA MOLEKULAR DOKING YORDAMIDA ORGANISH

Annotsiya

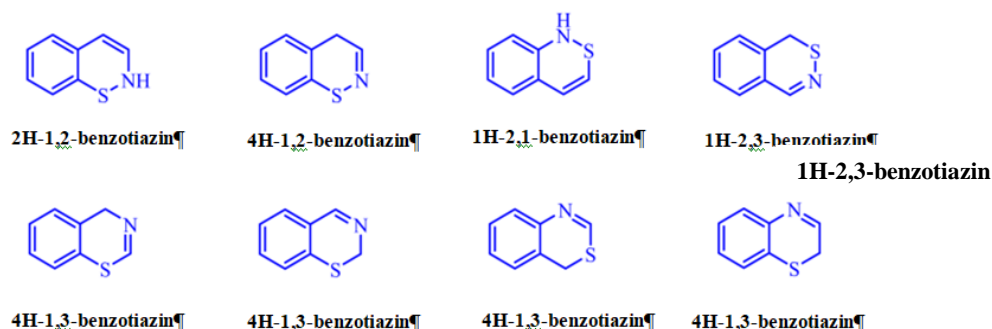
Ushbu maqolada 2(3-okso-2H-benzo[1,4]thiazin-2-yl)sirka kislotaning potentsial biologik faolligi *in silico* usullar yordamida o'rganildi. Molekulaning farmakologik xususiyatlari, toksiklik darajasi va ADMET parametrlarini baholash uchun PASS Online va unga integratsiyalangan prediktiv modellar qo'llanildi. Faol markazlarga yaqinligi, ligand-retseptor o'zaro ta'sirlari hamda bog'lanish energiyasini aniqlash maqsadida bir qator maqsadli ferment va oqsillar bilan molekulyar doking hisob-kitoblari amalga oshirildi. Natijalar ushbu birikmaning antibakterial, antioksidant va potentsial antitumor faollikka ega bo'lish ehtimoli yuqoriligini ko'rsatdi. Shuningdek, doking natijalari uning faol farmakofor guruhlar orqali barqaror vodorod bog'lari va idrofobik o'zaro ta'sirlarni hosil qilishini tasdiqladi. Tadqiqot natijalari ushbu birikmaning kelgusida farmatsevtik tadqiqotlarda istiqbolli ligand sifatida ko'rib chiqilishi mumkinligini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: 2(3-okso-2H-benzo[1,4]thiazin-2-yl)sirka kislotasi, *in silico*, PASS Online, biologik faollik, molekulyar doking.

Kirish. Geterohalqali birikmalar kimyo fanining eng muhim va keng o'rganilayotgan sinflaridan biri bo'lib, ularning tuzilmasida kislorod, azot, oltingugurt kabi geteroatomlar ishtirok etuvchi halqa mavjud. Ushbu birikmalar biologik faollik,

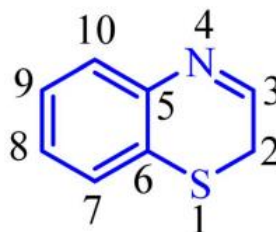
farmatsevtik qo'llanish, materialshunoslik va analitik kimyo sohaslarida muhim ahamiyatga ega. Geterotsikllarning xilma-xilligi, strukturaviy o'zgaruvchanligi, sintezga mosligi ularni eksperimental kimyo va dori dizayni uchun ideal substratga aylantirgan [1]. Shu sababli Organik kimyo sohasida geterotsiklik birikmalar, xususan, halqasida azot, oltingugurt kabi atomlarni o'z ichiga olgan organik birikmalar asosiy bo'limlaridan hisoblanadi. Bu birikmalar tabiatda ko'pligi va turli biologik jarayonlardagi muhim roli tufayli juda katta ahamiyatga ega. Vitaminlar, gormonlar, alkaloidlar va antibiotiklar kabi ko'plab tabiiy mahsulotlar tabiatda geterotsiklikdir. Bundan tashqari, geterotsiklik birikmalar farmatsevtika, qishloq xo'jaligi va sanoat tarmoqlarida muhim ahamiyatga ega bo'lib, ular dori vositalari, gerbitsidlar, bo'yoqlar va korroziyani oldini olish va materiallarni barqarorlashtirish uchun vositalar sifatida ishlatiladi [2].

Ayniqsa, Azot va oltingugurtning o'z ichiga olgan geterotsiklik birikmalar ichida benzotiazinlar kuchli biologik faolligi va turli biologik aktiv komponentlar tarkibiy qism sifatida keng qo'llanilishi tufayli muhim ahamiyat kasb etadi. Benzotiazin - bu uglerod-uglerod bog'i orqali benzol halqasini tiazin halqasi bilan kondensirlanishi natijasida hosil bo'lgan geterotsiklik birikmaning bir turi. Tiazinlar bitta halqada azot va oltingugurt saqlovchi olti a'zoli geterotsiklik brikma hisoblanadi. Ular turli regioizomerik shakllarda bo'ladi, masalan 1,2-benzotiazinlar, 2,1-benzotiazinlar, 1,3-benzotiazinlar, 3,1-benzotiazinlar, 1,4-benzotiazin (1,4-BT), 2,3-benzotiazinlar va 3,2-benzotiazinlar, ularning barchasi o'rganib chiqilgan hamda farmakologik hususiyatlari baholangan (1-rasm).



1-rasm. Benzotiazinning strukturaviy izomerlari

Ular orasida 1,4-benzotiazin (2-rasm) ko'p qirrali qo'llanilishi bilan butun dunyo e'tiborini tortdi.



2-rasm. 1,4-benzotiazin molekulasining tuzilish formulasi

1,4-benzotiazinlar skeletiga ega moddalarga bo'lgan e'tibor farmatsevtika, materialshunoslik, analitik kimyo va bioorganik kimyo yo'nalishlarida ortib bormoqda. Bu qiziqishning kuchayishi zamirida ushbu tizimning farmakologik potentsiali va keng kimyoviy moslashuvchanligi yotadi [5]. Ularning yuqori biologik faolligi tufayli tuberkulyozga qarshi dorilar, antitumor agentlar, antioksidantlar va redoks-aktiv moddalar sifatida sinovdan o'tkazilgan [6].

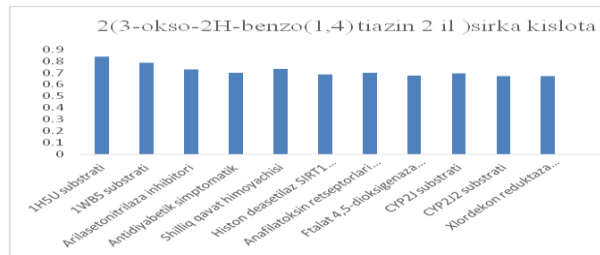
Tadqiqot metodikasi. PassOnline dasturida ishlashda dastlab registratsiyadan o'tiladi. So'ngra "GO for prediction" bosib akkauntimizga kiramiz va "Predict new compound" ni bosib "Marvin JS" da moddamizni chizib predict qismini bosganimizda bizga moddamizni biologik faolligiga doir jadval chiqarib beradi, undan keyin esa moddani toksiklik jadvali ham olinadi.

1H5U struktura sifatida diabetga qarshi dori dizayni uchun ajoyib model hisoblanadi oqsil pdb.com sayti orqali ma'lumotlar bazasidan yuklab olindi va AutoDock Tools dasturi yordamida qo'shimcha birikmalardan tozalanib, vodorod atomlari va Kollman zaryadlari qo'yildi. Faol markaz atrofidagi ta'sirlashish maydoni AutoGrid bo'limida $98 \times 118 \times 116$ (A^3) o'lchamida belgilandi. Ligand sifatida 2(3-okso-2H-benzo (1,4) tiazin 2 il)sirka kislotasi olindi va ularni Avogadro dasturida chizib PDF formatda saqlab olindi. Ligand va oqsil o'rtasidagi bog'lanish energiyalarini AutoDock 4.2 dasturida o'rganildi.

Olingan natijalar va ularning tahlili. PASS Online dasturi yordamida 2-(3-okso-2H-benzo[1,4]tiazin-2-il)sirka kislotasining ehtimoliy biologik faolliklari baholandi. Olingan Pa qiymatlari (biologik faollik ehtimoli) moddaning turli biologik nishonlarga bog'lanish va ularga ta'sir ko'rsatish potentsialini ko'rsatadi. Tahlil natijalariga ko'ra, ushbu modda quyidagi faolliklarga ega bo'lishi mumkin: CDK2 fermentiga nisbatan substratlik xossasi yuqori bo'lib, 1H5U substrati sifatida 0,84 va 1WB5 substrati sifatida 0,787 Pa qiymatlari qayd etildi. Bu esa moddaning hujayra tsikli jarayonlariga ta'sir etish imkoniyatini bildiradi. Shilliq qavat himoyachisi sifatida Pa = 0,733 bo'lib, u gastrointestinal tizimda himoya ta'siriga ega bo'lishi mumkin.

Arilasetonitrilaza ingibitori (Pa = 0,728) sifatida faol bo'lishi, moddaning antibakterial yoki metabolik fermentlarga ta'sir ko'rsatish imkoniyatini ko'rsatadi.

Antidiyabetik simptomatik vosita sifatida (Pa = 0,698) va Anafilatoksin retseptorlari antagonist sifatida (Pa = 0,698) ehtimolligi bu moddaning yallig'lanishga qarshi va metabolik kasalliklarda terapevtik potentsialga ega ekanligidan dalolat beradi. Histon deasetilaza SIRT1 ingibitori (Pa = 0,685) sifatida faol bo'lishi, uning epigenetik darajadagi regulyator sifatidagi rolini ko'rsatadi. Bundan tashqari, ftalat 4,5-dioksigenaza ingibitori (Pa = 0,674), CYP2J (Pa = 0,697) va CYP2J2 substrati (Pa = 0,67) sifatida farmakokinetik jihatdan ahamiyatli bo'lishi mumkin. Xlordekon reduktaza ingibitori sifatida ham (Pa = 0,673) modda toksikologik yoki detoksifikatsiya jarayonlarida qatnashishi mumkin.



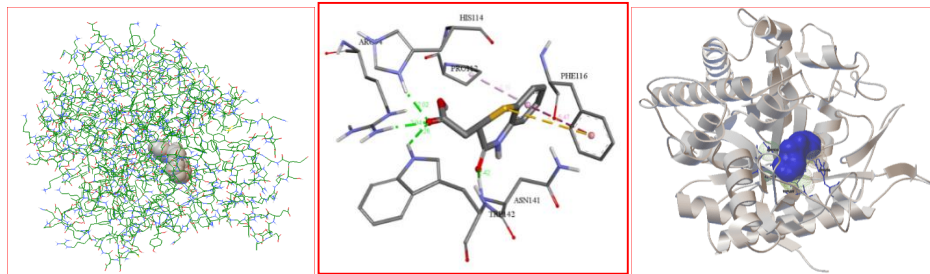
3-rasm 2(3-okso-2H-benzo (1,4) tiazin 2 il) sirka kislotasining PASS ONLINE natijalari.

2(3-okso-2H-benzo (1,4) tiazin 2 il) sirka kislotasining molekulyar doking natijalari. Molekulyar doking kichik molekulaning maqsadli oqsilga bog'lanish yaqinligini bashorat qilish va oqsil-ligand o'zaro ta'sirining strukturaviy asoslarini tushunish uchun ishlatiladi. Molekulyar doking virtual skriningda birikmalarning katta ma'lumotlar bazalaridan potensial dori vositalarini aniqlash uchun ishlatiladi. Bu ko'p miqdordagi birikmalarni tekshirish va maqsadli oqsilga eng yuqori bog'lanish qobiliyatiga ega bo'lganlarni aniqlashning samarali va tejankor usulidir.

Molekulyar dokingda bog'lanish energiyasi bir nechta energiya qiymatlarining yig'indisi sifatida hisoblanadi, jumladan:

1. Van-der-Vaals energiyasi: bu ligand va reseptordagi qutbsiz atomlar orasidagi tortishish yoki itarilish energiyasi.
2. Elektrostatik energiya: bu ligand va reseptordagi zaryadlangan atomlar yoki guruhlar o'rtasidagi tortishish yoki itarilish energiyasi.
3. Vodorod bog'lanish energiyasi: bu ligand va reseptordagi vodorod aloqasi donori va akseptor guruhlar o'rtasidagi tortishish energiyasi.
4. Erish energiyasi: bu molekula erituvchi bilan o'ralganida sodir bo'ladigan energiya o'zgarishi.

2(3-gidroksi-2H-benzo (1,4) tiazin 2 il) sirka kislotaning molekulyar doking tahlili



4-rasm. 2(3-gidroksi-2H-benzo (1,4) tiazin 2 il) sirka kislotasi - oqsil kompleksida 2(3-gidroksi-2H-benzo (1,4) tiazin 2 il) sirka kislotaning oqsil aminokislotalari qoldiqlari bilan bog'lanish holati

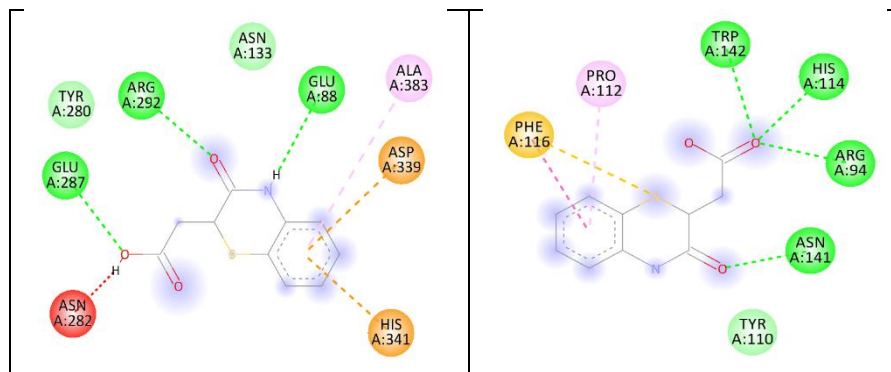
Molekulyar doking izlanishlari natijasida olingan komplekslarda ligand molekularining oqsil aminokislotalari qoldiqlari bilan (H-bog', VdV va b. bo'yicha) ta'sirlashishlari

1-jadval

ligand
2(3-gidroksi-2H-benzo (1,4) tiazin 2 il) sirka kislotasi

Bog'lanishda ishtirok etgan faol aminokislotalar
GLU88, ASN133, GLU287, ARG292, ASN282, TYR280

Molekulyar dokingda ko'proq manfiy bog'lanish energiyasi ligand va reseptor o'rtasidagi kuchli o'zaro ta'sirni ko'rsatadi. Buning sababi shundaki, bog'lanish energiyasi ligand reseptorlari bilan bog'langanda sodir bo'ladigan erkin energiya o'zgarishini ifodalaydi.



5-rasm. 2(3-gidroksi-2H-benzo (1,4) tiazin 2 il) sirka kislotasining 1WB5 hamda 1H5U oqsilarining aminokislotalari qoldiqlari bilan bog'lanish holati

Docking natijalariga ko'ra ligand va 1H5U oqsili o'rtasida hosil bo'lgan kompleksning bog'lanish energiyasi -7.9 kcal/mol ni tashkil etdi. Bu qiymat, mavjud adabiyotlarga ko'ra, yaxshi bog'lanish kuchiga ishora qiladi va ligandning aktiv saytda mustahkam joylashganini ko'rsatadi.

Xulosa. PASS onlayn va molekulyar doking natijalari 2(3-okso-2H-benzo(1,4)tiazin-2-il)sirka kislotasining yuqori biologik faollikka ega istiqbolli birikma ekanini ko'rsatdi. PASS natijalari uning CDK2 fermentiga nisbatan yuqori substratlik xususiyatini ($P_a = 0,84$ va $0,787$), shuningdek yallig'lanishga qarshi, antidiyabetik, epigenetik regulyator va ferment ingibitori sifatidagi potentsialini tasdiqladi.

Doking tahlilida ligandning 1H5U oqsili bilan $-7,9$ kcal/mol energiya orqali barqaror kompleks hosil qilishi, GLU88, ASN133, GLU287, ARG292, ASN282 va TYR280 qoldiqlari bilan kuchli o'zaro ta'sirlar hosil qilishi uning yuqori bog'lanish kuchiga ega ekanini ko'rsatdi.

ADABIYOTLAR

1. Joule J.A., Mills K. *Heterocyclic Chemistry* . – T.: Fan, 2012. – 560 b.
J. A. Joule, K. Mills and G. F. Smith, Wiley.International Publications, “Heterocyclic Chemistry” 5th Edn. ISBN: 978-1-4051-3300-5.
2. Katritzky A.R., Ramsden C.A., Joule J.A. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*. – Amsterdam: Elsevier, 2010. – 980 p.
3. Makarov V., Manina G. Benzothiazinones kill Mycobacterium tuberculosis by blocking arabinan synthesis // *Nat. Med.* – 2009. – Vol. 15. – P. 1058–1064.
4. Katritzky A.R., Ramsden C.A. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*. – Amsterdam: Elsevier, 2010. – 980 p.
5. Chen R., Zhao J. Benzo[1,4]thiazinone analogs: synthesis and activity // *Bioorg. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 24. – P. 4156–4163
6. Chen R., Zhao J. Cytotoxicity of hydroxylated BTZ derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – Vol. 198. – P. 112395.
7. Patel K., Shah M. SAR analysis of BTZ derivatives // *Med. Chem. Res.* – 2022. – Vol. 31. – P. 713–722
8. Lu Q., Zhang C. Electrochemical behavior of BTZ-based polymers // *J. Mater. Chem. A.* – 2021. – Vol. 9. – P. 17654–17663.
9. Wang X., Liu T. BTZ in ion-selective membrane applications // *Membranes.* – 2022. – Vol. 12. – P. 984.