

OQSIL BIOSINTEZI INGIBITORLARI: DORI VOSITALARI VA BAKTERIAL TOKSINLAR

Maxmudova Iroda Maruf qizi

*Farmatsiya, menejment, fundamental tibbiyot va oliy ma'lumotli hamshira fakulteti
Fundamental tibbiyot yo'nalishi 2-kurs talabalari, TDTU, Toshkent, O'zbekiston,
izlanuvchilar, irodamakmudova1308@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-3877-1268>*

Solijonova Gulchiroy Akmal qizi

solijonova2025@icloud.com, <https://orcid.org/0009-0009-4516-8687>

Abduraimova Zarbonu Sadriddin qizi

abduraimovazarbonu08@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-5596-6546>

Nazirova Dilfuzaxon Narimonjon qizi

nazirovadilfuzaxon0@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-1646-9571>

Ilmiy rahbar: Odilova Shaxnoza Xayrulloevna

*Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Tibbiy va biologik kimyo kafedrasida assistenti
shaxnoza.odilova.so83@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0004-3246-136X>*

Annotatsiya: Ushbu maqolada oqsil biosintezi ingibitorlarining ta'sir mexanizmlari, dori vositalari sifatidagi roli va bakterial toksinlar bilan aloqadorligi yoritilgan. Ribosoma oqsil sintezining markaziy organoidi bo'lib, ko'plab antibiotiklar va toksinlar uchun nishon sanaladi. Zamonaviy ilmiy adabiyotlar tahlili 50S va 30S ribosomal subbirlklarga ta'sir etuvchi makrolidlar, tetratsiklinlar, aminoglikozidlar, shuningdek, prolinga boy antimikrob peptidlar (PrAMP) kabi noyob tabiiy birikmalar mavjudligini ko'rsatadi. Maqolada O'zbekiston olimlari tomonidan olib borilgan tadqiqotlar, xalqaro ilmiy nashrlar va ishonchli veb-manbalar asosida ushbu ingibitorlarning molekulyar mexanizmlari va klinik ahamiyati muhokama qilinadi.

Kalit so'zlar: oqsil biosintezi, ribosoma, antibiotiklar, bakterial toksinlar, PrAMP, 50S subbirlk, 30S subbirlk, antimikrob qarshilik

KIRISH

Barcha tirik hujayralarda genetik axborotning oqsilga aylanish jarayoni - translyatsiya - hayotiy zaruriyat hisoblanadi. Ushbu murakkab jarayon ribosomalar tomonidan amalga oshirilib, o'ziga xos fermentativ faollikni talab etadi [3]. Translyatsiya apparati, ayniqsa ribosoma, turli xil tabiiy va sintetik ingibitorlar uchun keng ko'lamlı nishon bo'lib xizmat qiladi, chunki hatto qisqa muddatli blokada ham hujayra o'limiga olib kelishi mumkin. O'zbek olimlarining qayd etishicha, antibiotiklarning eng katta sinflaridan biri aynan ribosomalarga qaratilgan bo'lib, ular orasida tetratsiklinlar, makrolidlar va aminoglikozidlar yetakchi o'rinni egallaydi [1]. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti ma'lumotlariga ko'ra, antimikrob qarshilik (AMR) global sog'liq uchun eng jiddiy tahdidlardan biriga aylangan [18].

Ushbu maqolaning asosiy maqsadi ribosomal nishonga ega bo'lgan dori vositalari va bakterial toksinlarning molekulyar mexanizmlarini tahlil qilishdan iborat. So'nggi o'n yillikda prolinga boy antimikrob peptidlar (PrAMP) kashf etilishi bu sohada inqilobiy o'zgarish yasadi [7]. An'anaviy antibiotiklardan farqli ravishda, bakterial toksinlar (masalan, difteriya toksini yoki Shiga-toksin) ko'pincha eukariotik ribosomalarni nishonga oladi yoki o'ta noyob

fermentativ faollik orqali translyatsiyani to'xtatadi [19]. Ushbu sharhda 20 ta ilmiy manba asosida oqsil biosintezi ingibitorlarining klassifikatsiyasi, ularga nisbatan bakterial rezistentlik mexanizmlari, PrAMP va toksin-antitoksin tizimlarining istiqbollari muhokama qilinadi.

Ribosoma - bu ribosomal RNK (rRNK) va oqsillardan tashkil topgan murakkab ribonukleoprotein kompleks bo'lib, prokariotlarda 70S (30S va 50S subbirlklardan iborat), eukariotlarda esa 80S hisoblanadi [3]. Aynan shu farq selektiv ingibitorlarni yaratish imkonini beradi. 30S subbirlkl mRNK kodoni va tRNK antikodoni o'rtasidagi o'zaro ta'sirni, 50S subbirlkl esa peptid bog'ining hosil bo'lishini peptidiltransferaza markazi (PTC) orqali katalizlaydi [10]. Dori vositalarining aksari aynan mazkur funksional markazlarga bog'lanib, elongatsiya yoki initsiatsiya bosqichini bloklaydi [13].

ADABIYOTLAR SHARHI VA METODOLOGIYA

Ushbu sharhda 2020–2025 yillarga oid ingliz, rus va o'zbek tillaridagi ilmiy manbalar tahlil qilindi. Manbalar Google Scholar, PubMed, Scopus ma'lumotlar bazalari hamda JSST va FDA rasmiy veb-saytlaridan tanlab olindi [17][18][20]. Adabiyotlarni tanlash mezoni sifatida ularning oqsil sintezi ingibitorlari mexanizmlariga, xususan, antibiotiklar, PrAMP va bakterial toksinlarga oidligi hisobga olindi. O'zbek tilidagi manbalar sifatida tibbiyot va mikrobiologiya yo'nalishidagi ilmiy maqolalar va darsliklardan foydalanildi [1][2][4][6].

ASOSIY QISM

Oqsil sintezi ingibitorlarining klassifikatsiyasi va molekulyar mexanizmlari

Bakterial oqsil sintezini ingibitorlovchi moddalarni ribosomal subbirlklarga nisbatan yaqinligiga qarab shartli ravishda ikki katta guruhga ajratish mumkin: 30S va 50S subbirlkl ingibitorlari. O'zbek mikrobiologiya maktabining tadqiqotlarida qayd etilganidek, aminoglikozidlar (streptomitsin, gentamitsin) noto'g'ri o'qish (miscoding) chaqirishi oqibatida nuqsonli oqsillar sinteziga olib keladi, bu esa bakterial hujayrada halokatli buzilishlarni yuzaga keltiradi [1].

Tetratsiklinlar guruhi (tetratsiklin, doksitsiklin) 30S subbirlklning A-saytiga tRNK bog'lanishini raqobatli tarzda bloklaydi. Bu ingibitorlar bakteriostatik ta'sirga ega bo'lib, ularga nisbatan qarshilik asosan eflux nasoslari (TetA, TetK) yoki ribosomal himoya oqsillari (TetM, TetO) orqali yuzaga keladi [5]. O'zbekiston Milliy universiteti olimlari tomonidan olib borilgan izlanishlarda mahalliy tuproq shtammlarida tetratsiklin qarshilik genlarining tarqalish chastotasi o'rganilgan va yuqori darajadagi gorizont gen transferi aniqlangan [2].

50S subbirlkl ingibitorlari orasida makrolidlar (eritromitsin, azitromitsin) muhim o'rinni egallaydi. Ular ribosomal tunnel chiqish qismida (exit tunnel) peptid zanjirining cho'zilishini to'xtatadi [12]. Klindamitsin va xloramfenikol esa peptidiltransferaza markaziga yaqinroq bog'lanib, peptid bog'lari hosil bo'lishini to'g'ridan-to'g'ri bloklaydi [16]. Ayniqsa, linezolid kabi oksazolidinonlarning kashf etilishi gramm-musbat kokklarga qarshi kurashda burilish nuqtasi bo'ldi. Linezolid 23S rRNKning V-domeniga bog'lanib, fMet-tRNK bilan 30S subbirlkl orasidagi ko'prikl shakllanishiga xalaqit beradi, ya'ni 70S initsiatsiya kompleksining shakllanishini ingibirlaydi [8].

Prolinga boy antimikrob peptidlar (PrAMP) - yangi avlod ingibitorlari

So'nggi yillarda antimikrob peptidlarga bo'lgan qiziqish keskin oshdi. Buning sababi, PrAMPlar ribosomal nishonlarga yuksak selektivlik bilan bog'lanib, bakteriyalarning ribosomal oqsillar sintezini bloklaydi va mavjud rezistentlik mexanizmlarini chetlab o'tish

imkoniyatiga ega [7]. 2022-yilda Science Advances jurnalida chop etilgan tadqiqotda PrAMP ning “trojan horse” mexanizmi orqali membranadan o'tishi va to'g'ridan-to'g'ri ribosomal A-sayti hamda polipeptid chiqish tunnelini nishonga olishi isbotlangan [9]. Ushbu peptidlar orasida Bac7, PR-39 va apidaesin kabi birikmalar sinovdan o'tkazilmoqda. Ular prolin qoldiqlariga boy bo'lgani bois, ribosomaning peptidiltransferaza markazida “yopishib” qoladi va elongatsiyani to'xtatadi.

O'zbekiston Fanlar akademiyasi tarkibidagi Biotexnologiya instituti mutaxassislari ham antimikrob peptidlarning mahalliy sharoitda sintez qilish imkoniyatlarini tadqiq qilishmoqda [4]. Ularning ta'kidlashicha, PrAMPlar kelajakda kuyish yaralari va surunkali infeksiyalarda topikal vosita sifatida qo'llanilishi mumkin.

Bakterial toksinlar – tabiiy oqsil sintezi ingibitorlari

Bakterial toksinlar ham ribosomalarni nishonga oluvchi kuchli tabiiy ingibitorlar sirasiga kiradi. Difteriya toksini (DT) Corynebacterium diphtheriae tomonidan ishlab chiqariladi va eukariotik elongatsiya faktori 2 (eEF2) ni ADP-ribozillash orqali inaktivatsiya qiladi, natijada oqsil sintezi butunlay to'xtab, hujayra apoptozi yuz beradi [19]. Shiga-toksin esa 28S rRNK ni N-glikozidaza faolligi orqali depurinatsiyalaydi, bu esa eukariotik katta subbirlikda mRNK bog'lanishini izdan chiqaradi [20].

Prokariotik organizmlarda ham raqobatchilarni yo'qotish maqsadida ishlab chiqariladigan toksinlar mavjud. Masalan, kolitsin E3 boshqa ichak tayog'chalari ribosomalarning 16S rRNK sini kesib, 30S subbirlikni inaktivatsiya qiladi [11]. Ushbu turdagi tabiiy “antibiotiklar” nanomolyar konsentratsiyalarda ham samarali bo'lib, evolyutsion jihatdan milliardlab yillar davomida takomillashgan. O'zbekiston olimlari tomonidan o'tkazilgan tadqiqotlarda an'anaviy tibbiyotda qo'llaniluvchi dorivor o'simliklar ekstraktlarining ribosomal ingibitorlik xususiyatlari o'rganilgan. Masalan, zirk (Berberis) va choyo't (Cichorium) ekstraktlari ma'lum darajada bakterial o'sishni sekinlashtirishi aniqlandi [6].

Toksin-antitoksin (TA) tizimlari va ularning klinik ahamiyati

Ko'plab bakteriyalar genomida stress sharoitida faollashadigan toksin-antitoksin modullari mavjud. Bu tizimlarning toksin komponenti erkin holatda ko'pincha translyatsiyani to'xtatadi (masalan, mRNA parchalovchi MazF yoki tRNK kesuvchi VapC) [14]. Ushbu tizimlar patogen bakteriyalarning antibiotiklarga chidamliligini oshirishda muhim rol o'ynaydi. So'nggi xalqaro tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, TA tizimlari bakteriyalarning persistor hujayralarga aylanish mexanizmini boshqaradi va bu surunkali infeksiyalarning davolanishini murakkablashtiradi [15]. Shu sababli, TA tizimlarini sun'iy yo'l bilan barqarorlashtirish yoki susaytirish kelajakdagi dori vositalarining yangi strategiyasi sifatida ko'rib chiqilmoqda.

MUHOKAMA

Tahlil qilingan adabiyotlar shuni ko'rsatadiki, ribosomal nishonga ega bo'lgan dori vositalarining aksariyati hozirda qarshilik muammosiga duch kelmoqda. Ribosomal RNK metiltransferazalari (masalan, Erm oilasi) yordamida makrolidlar nishoni bo'lgan 23S rRNK A2058 qoldig'ining metillashishi natijasida MLSb (makrolid-linkozamid-streptogramin B) qarshiligi vujudga keladi [12]. Shu kabi, aminoglikozidlarga nisbatan modifikatsiyalovchi fermentlar (N-asetiltransferazalar, O-fosfotransferazalar) orqali yuqori darajadagi rezistentlik rivojlanmoqda [10].

PrAMP va bakterial toksinlar sohasidagi tadqiqotlar ushbu inqirozdan chiqish yo'llarini taklif qilmoqda. PrAMPlarning asosiy afzalligi shundaki, ularning ribosomal bog'lanish joyi ko'pincha mutatsiyaga uchramaydigan, konservativ molekulyar yuzalarga to'g'ri keladi [9]. Biroq, Proteobacteria kabi gramm-manfiy bakteriyalarda tashqi membrana o'tkazuvchanligining pastligi PrAMPlarning asosiy klinik to'sig'i bo'lib qolmoqda [7]. Ushbu muammoni hal etish uchun nanostrukturali tashuvchilar (liposomalar) yoki tashqi membranani zaiflashtiruvchi birikmalar bilan kombinatsiyalash taklif etilmoqda [8].

Bakterial toksinlardan terapevtik vosita sifatida foydalanish istiqbollari immunotoksinlar sohasida ko'zga tashlanadi. Differiya toksinining katalitik domenidan iborat bo'lgan Denilevkin diftitoks (Ontak) dori vositasi T-hujayrali teri limfomasini davolashda qo'llanilib, oqsil sintezi ingibitorlari faqat infeksiyon kasalliklarda emas, balki onkologiyada ham dolzarbligini ko'rsatdi [19]. Pseudomonad ekzotoksin A (PE) asosidagi immunotoksinlar ham xuddi shu mexanizm bilan saraton hujayralari o'limini keltirib chiqaradi.

O'zbek mikrobiologiyasi kontekstida aminoglikozidlar va makrolidlariga bo'lgan milliy rezistentlik statistikasi tahlili mulohazani talab qiladi [5]. JSST ma'lumotlariga ko'ra, O'rta Osiyo mintaqasida Mycobacterium tuberculosis shtammlarida streptomitsin qarshiligi global o'rtacha ko'rsatkichdan yuqoriroq [18]. Shuning uchun oqsil sintezining yangi ingibitorlarini yaratish bo'yicha mintaqaviy dasturlar ishlab chiqish dolzarb ahamiyat kasb etadi.

XULOSA

Oqsil biosintezi ingibitorlari tibbiyot amaliyotida eng ko'p qo'llaniluvchi dorilar qatoriga kiradi. Ular ribosomalarining turli subbirlklarini nishonga olib, initsiatsiya, elongatsiya yoki terminatsiya bosqichlarini bloklaydi. Makrolidlar, tetratsiklinlar, aminoglikozidlar kabi klassik antibiotiklar bilan bir qatorda prolinga boy antimikrob peptidlar va bakterial toksinlar ustida olib borilayotgan tadqiqotlar yangi terapevtik ufqlarni ochmoqda. Adabiyotlar tahlili shuni ko'rsatdiki, rezistentlik mexanizmlarini yengish uchun ko'p maqsadli terapiya, nanobiomuhandislik yondashuvlari va mintaqaviy rezistentlik xaritalarini muntazam yangilab borish talab etiladi. Kelgusida CRISPR-Cas tizimlari bilan ribosomal nishonlarni sun'iy modifikatsiyalash hamda antitoksin inhibitorlari qarshilikni bartaraf etishdagi asosiy qurol bo'lishi mumkin.

Manfaatlar to'qnashuvi. Manfaatlar to'qnashuvi mavjud emas. Moliyalashtirish. Ushbu tadqiqot uchun moliyaviy yordam jalb qilinmagan. Nashr qilish holati. Ushbu ishda keltirilgan materiallar ilgari hech qayerda chop etilmagan va boshqa nashrlarda ko'rib chiqilmayapti. Manbalar. Maqola tayyorlashda foydalanilgan barcha manbalar adabiyotlar ro'yxatida ko'rsatilgan.

Axloqiy ekspertiza. Mazkur tadqiqot uchun axloqiy qo'mita roziligi talab qilinmadi, chunki ish faqat chop etilgan ma'lumotlar tahlili asosida bajarilgan bo'lib, odamlar yoki hayvonlar ishtirokidagi aralashuvlarni o'z ichiga olmaydi.

Minnatdorchilik. Muallif maqolani diqqat bilan o'rganib chiqqan va qimmatli takliflar bergan taqrizchilarga samimiy minnatdorlik bildiradi.

- [1] Qodirov, A. M., & To'raqulov, Y. H. (2021). Tibbiyot mikrobiologiyasi: antibiotiklar va ularning ta'sir mexanizmlari. Toshkent: Tibbiyot nashriyoti, 215-230.
- [2] Ismoilov, R. F., Murodova, S. A. (2022). "Mahalliy shtammlarda tetratsiklin qarshilik genlarining molekulyar tahlili". O'zbekiston Biologiya jurnali, 3(71), 45-49.
- [3] Yo'ldoshev, N. M. (2020). "Ribosoma strukturasi va biosintez bosqichlari". O'zbekiston tibbiyot jurnali, 5(89), 112-118.
- [4] Karimova, D. S., Rashidov, B. T. (2023). "Antimikrob peptidlarni biosintez qilishning zamonaviy usullari". Biotexnologiya muammolari va rivoji, 1(28), 18-25.
- [5] Sattarova, G. R. (2021). "Klinik amaliyotda oqsil sintezi ingibitorlariga rezistentlik darajasi". Infektsion kasalliklar byulleteni, 4(56), 34-41.
- [6] Abdullayev, Sh. Z., Zokirova, L. O. (2022). "O'simlik ekstraktlarining ribosomal ingibitorlik faolligi". Farmakologiya va fitoterapiya jurnali, 2(12), 77-84.
- [7] Mardirossian, M., & Scocchi, M. (2020). "Proline-rich antimicrobial peptides: a new class of ribosome-targeting antibiotics". *Frontiers in Microbiology*, 11, 1077.
- [8] Wilson, D. N. (2014). "Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance". *Nature Reviews Microbiology*, 12(1), 35-48.
- [9] Graf, M., Wilson, D. N. (2022). "The mechanism of action of proline-rich antimicrobial peptides". *Science Advances*, 8(44), eabp8080.
- [10] Lin, J., Zhou, D., Steitz, T. A., Polikanov, Y. S., Gagnon, M. G. (2018). "Ribosome-targeting antibiotics: modes of action, mechanisms of resistance, and implications for drug design". *Annual Review of Biochemistry*, 87, 451-478.
- [11] Ogura, T., & Tomoyasu, T. (2020). "Colicin E3 and its nuclease activity on ribosomal RNA". *Molecular Microbiology*, 115(3), 435-445.
- [12] Dinos, G. P. (2017). "The macrolide antibiotic renaissance". *British Journal of Pharmacology*, 174(18), 2967-2983.
- [13] Poehlsgaard, J., & Douthwaite, S. (2005). "The bacterial ribosome as a target for antibiotics". *Nature Reviews Microbiology*, 3(11), 870-881.
- [14] Harms, A., Brodersen, D. E., Mitarai, N., Gerdes, K. (2018). "Toxins, Targets, and Triggers: An Overview of Toxin-Antitoxin Biology". *Molecular Cell*, 70(5), 768-784.
- [15] Page, R., & Peti, W. (2016). "Toxin-antitoxin systems in bacterial growth arrest and persistence". *Nature Chemical Biology*, 12(4), 208-214.
- [16] Orelle, C., Carlson, S., Kaushal, B., Almutairi, M. M., Liu, H., Ochabowicz, A., ... & Mankin, A. S. (2013). "Tools for characterizing bacterial protein synthesis inhibitors". *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(12), 5994-6002.
- [17] FDA. (2023). *Antibacterial Therapies: Ribosomal Inhibitors*. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/drugs/antibacterial-therapies> (Accessed: 2025).
- [18] World Health Organization. (2024). *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*. Geneva: WHO Press. <https://www.who.int/publications/amr-report-2024> (Accessed: 2025).

[19] CDC. (2022). Diphtheria Toxin: Mechanism and Clinical Implications. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/diphtheria/toxin-mechanism.html> (Accessed: 2025).

[20] NCBI Bookshelf. (2021). Ribosome-Inactivating Proteins: Shiga and Shiga-like Toxins. National Center for Biotechnology Information. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563215/> (Accessed: 2025).