



AUTODOCK VINA DASTURIDA KURKUMIN VA PIPERINLARNING MULTIPROTEIN DOKING TADQIQOTLARI

Yeshimbetov Alisher Gulumbayevich

*O‘zR FA akademik O.S. Sodiqov nomidagi Bioorganik kimyo instituti
katta ilmiy xodimi*

ORCID: 0000-0002-9447-9133

E-mail: elialsherg@yahoo.com

Annotatsiya: Mazkur ishda muallif tomonidan tuzilgan “Ligand-Multiprotein” yordamchi dasturidan foydalanib, tabiiy birikmalar - piperin va kurkuminning tanlangan oqsillarga bog‘lanish energiyalari AutoDock Vina dasturida o‘rganildi. Ligand-Multiprotein yordamchi dasturi bitta ligand molekulasi ketma-ket 30ta va undan ortiq oqsillarga bog‘lanish energiyalarini AutoDock Vina dasturi yordamida aniqlash imkonini beradi. Kurkumin va piperin misolida olib borilgan tadqiqotlar ba’zi nishon oqsillarining to‘g‘ri tanlanganligini ko‘rsatdi. Tadqiqotlar natijasida aniqlangan faollik turlari ushbu birikmalar uchun adabiyotlarda keltirilgan antibakterial, saratonga qarshi va antixolinesteraza faolligi haqidagi ma'lumotlarga mos kelishi aniqlandi.

Kalit so‘zlar: AutoDock Vina, Ligand-Multiprotein doking, kurkumin, piperin.

Аннотация: В данной работе была исследована энергия связывания природных соединений пиперина и куркумина с выбранными белками с использованием программы AutoDock Vina и разработанной автором утилиты «Ligand-Multiprotein». Данная утилита позволяет последовательно определять энергию связывания одной молекулы лиганда с 30 и более белками с помощью программы AutoDock Vina.

Исследования куркумина и пиперина показали, что выбранные белки-мишени были корректно отобраны для дальнейших исследований. Было установлено, что предсказанные результаты связывания соответствуют данным об их антибактериальной, противоопухолевой и антихолинэстеразной активности, представленным в фармакологической литературе.

Ключевые слова: AutoDock Vina, Ligand-Multiprotein докинг, молекулярный докинг, куркумин, пиперин.

Annotation: In this study, the binding affinities of the natural compounds **piperine** and **curcumine** toward selected protein targets were investigated using **AutoDock Vina** in

conjunction with the **Ligand-Multiprotein** utility developed by the author. This utility enables the sequential evaluation of the binding affinity of a single ligand molecule against **30 or more protein targets** using AutoDock Vina. The application of the Ligand-Multiprotein approach to curcumine and piperine demonstrated that the selected protein targets were appropriately chosen for further investigation. The predicted binding affinities were consistent with their reported **antibacterial, anticancer, and anticholinesterase activities**, supporting the potential utility of the proposed multiprotein docking approach for preliminary target identification and drug-repurposing studies

Key words: AutoDock Vina, Ligand-Multiprotein docking, molecular docking, curcumine, piperine.

Kirish. Ma'lumki, molekulyar doking usullari kimyo va farmatsevtika tadqiqotlarida birikmalarning namoyon qilishi mumkin bo'lgan faollik turlarini aniqlash va maqsadli sintezlarni amalga oshirish jarayonlarida keng qo'llanilmoqda [1]. O'simlik stimulyatorlari, bakteriya va zamburug'lariga qarshi birikmalarni skrining qilish jarayonlarida ham molekulyar doking usullari qo'llanilmoqda [2]. Odatda, ushbu jarayonlar ma'lum bir oqsilga tadqiq qilinayotgan birikmaning nisbiy bog'lanish energiyasini aniqlash orqali amalga oshiriladi. Ya'ni, ma'lum bir oqsilni ingibirolovchi (standart) dori vositasining bog'lanish energiyasi aniqlab olinadi. Undan keyin, tadqiq qilinayotgan birikmaning ushbu oqsilga bog'lanish energiyasi topiladi [3]. Oqsil–ligand ta'sirlashishi standart birikmaga nisbatan teng yoki kuchli bo'lsa, ayni birikma keyingi farmatsevtik tadqiqotlar uchun tavsiya qilinishi mumkin.

Adabiyotlar tahlili

Organik birikmaning tuzilish formulasi asosida qanday faolliklar namoyon qilishi mumkinligini ko'rsatuvchi PASS (Prediction Activity Spectra for Substances) [4] online serveri mavjud. Ammo, ayrim birikmalar uchun PASS [4] dasturida aniqlangan faollik turi $P_a=0.9$ (P_a –possible activity) bo'lsa ham, ushbu faollikka javobgar oqsil (retseptor) bilan molekulyar doking usulida nisbiy ta'sirlashishlari o'rganilganda, natijalar qoniqarsiz xulosalarga olib kelishi mumkin. Shu sababli, bitta ligand molekulasining ko'p sonidagi, turli faolliklarga javobgar oqsillar bilan ta'sirlashishlarini bir vaqtda o'rganish muhim amaliy ahamiyat kasb qiladi. Ya'ni, har bir yangi sintez qilingan yoki o'simliklardan ajratib olingan birikmani qanday faollik turini namoyon qilishini aniqlash, uning biologik faolligini oshiruvchi o'rinbosarlarni birikmaga biriktirib, qayta doking qilish orqali o'rinbosar tanlash kabi qulayliklardan foydalangan holda har bir yangi birikmadan samarali foydalanish imkoniyatini yuzaga keltiradi. Ammo, amaliyotda minglab birikmalarning bitta oqsilga bog'lanish energiyalarini aniqlash orqali skrining qilish keng tarqalgan [5]. Shu kabi skrining ishlari SARS COVID-19 pandemiyasi davrida katta ahamiyat kasb qildi. Masalan, Nagar va hammualliflari [6] 267324 birikmani SARS COV2 RdRp oqsiliga AutoDock Vina dasturi [7] yordamida skrining qilib, 27ta birikmaning ayni oqsilga bog'lanish energiyasi $-8.7 \div -13.1$ kkal/mol oralig'ida ekanligini aniqlashgan. Ular orasida virusga qarshi Remdesivir dori

vositasi ham mavjud bo‘lib, uning oqsilga bog‘lanish energiyasi -9.2 kkal/mol ekanligi aniqlangan [6]. Shu kabi skrining tadqiqotlarini PyRx virtual skrining (pyrx.sourceforge.io) dasturidan foydalangan holda bajarish mumkin. Yana PyRx va CB-Dock2 [8] va boshqa onlayn serverlarda bitta ligand molekulasi bir nechta oqsillarga bog‘lanish energiyalarini ketma-ket tadqiq qilish mumkin. Lekin, olingan natijalar tahlili (faol markazni aniqlash) ko‘proq vaqt talab qilishi mumkin. Shundan kelib chiqqan holda, AutoDock Vina dasturida [7] bitta ligandning ketma-ket 30ta oqsil bilan ta’sirlashishini ta’minlovchi “Ligand-Multiprotein” yordamchi dasturi tuzildi va uning yordamida kurkumin va piperin tabiiy birikmalarining 30ta nishon oqsillari bilan ta’sirlashishlari o‘rganildi.

Tadqiqot metodi. Ligand–Multiprotein (multiprotein_docking.py) “Python” algoritmi tilida tuzilgan yordamchi dastur bo‘lib, u OpenAI kompaniyasi tomonidan yaratilgan ChatGPT sun’iy intellekti yordamida tuzildi.

Kurkumin (PubChem CID 969516) va piperin (PubChem CID 638024) molekulalarining ikki o‘lchamli geometriyalari PubChem [9] ma’lumotlar bazasidan sdf fayllari ko‘rinishida yuklab olindi hamda Biovia Discovery Studio Visualizer v21.1 (Dassault Systemes BIOVIA, USA) dasturida pdb fayl ko‘rinishida saqlandi. Undan keyin, kurkumin va piperin molekulalarining pdb fayllari AutoDockTools-1.5.7 dasturida [10] pdbqt fayllariga o‘girildi. Va oxirgi bosqichda kurkumin va piperin molekulalarini navbatma – navbat LIG.pdbqt fayli ko‘rinishida alohida – alohida multiprotein doking tadqiqoti amalga oshirildi. Doking natijalari Biovia Discovery Studio Visualizer v21.1 dasturida vizuallashtirildi.

Natijalar tahlili

Ligand-Multiprotein (multiprotein_docking.py) yordamchi dasturi Windows buyruqlar satrida (cmd.exe) ishga tushiriladi va AutoDock Vina dasturiga buyruqlarni jo‘natadi:

```
c:\multiprotein_docking>py multiprotein_docking.py
```

```
=====
```

```
LIGAND-MULTIPROTEIN DOCKING script
```

```
by Alisher Eshimbetov & ChatGPT for using AUTODOCK VINA
```

```
=====
```

```
Input file : vina.txt
```

```
Vina      : vina.exe
```

```
Targets   : 30
```

```
Output    : docking_results
```

```
=====
```

```
[1/30] Docking
```

```
Receptor  : 6F86.pdbqt
```

```
Ligand    : LIG.pdbqt
```

Config : config6F86.txt

Config generated: docking_results\configs\config6F86.txt

Command : vina.exe --receptor 6F86.pdbqt --ligand LIG.pdbqt

--config docking_results\configs\config6F86.txt

--log docking_results\outLIG6f86.txt

--out docking_results\outLIGE6f86.pdbqt

#####

Ushbu tadqiqotda ligand molekulasi (LIG.pdbqt) 30ta nishon oqsillari bilan ta'sirlashishi amalga oshirilib, doking natijalari alohida (docking_results) papkaga joylashtiriladi. Har bitta oqsil bilan doking natijasi ijobiy, xatolarsiz amalga oshsa, "Status: SUCCESS" belgisi, aks holda "Status: FAILED" yozuvi kuzatiladi. Umumiy, multiprotein doking tadqiqoti muvaffaqiyatli tugaganidan keyin "All docking jobs completed successfully" yoki "WARNING: N docking job(s) failed" jumlasini paydo bo'ladi:

=====

DOCKING FINISHED

=====

Summary: docking_results\docking_summary.csv

All docking jobs completed successfully.

Yoki

=====

DOCKING FINISHED

=====

Summary: docking_results\docking_summary.csv

WARNING: 2 docking job(s) failed.

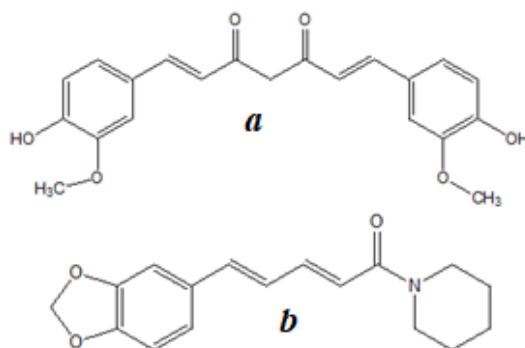
Hisoblash natijasida ligand molekulasi 30ta oqsil bilan ta'sirlashishlar natijalari alohida outLIG*.pdbqt (* o'rnida oqsil nomi yozilgan) fayl ko'rinishida keltiriladi. Umumiy hisobot "docking_summary.csv" faylida quyidagi tartibda keltiriladi: tartib raqam, retseptor nomi, ligand nomi, config fayl nomi, bog'lanish energiyasi keltirilgan log fayl nomi, ligand doking natijasi (output) fayli nomi va holati (number, receptor, ligand, config, log, output, status).

Nishon oqsillari sifatida bakteriya, zamburug', atsetilxolinesteraza (AXE), butirilxolinesteraza (BXE) va ayrim virus (SARA COV2 Mpro, Mpox va b.) oqsillari oqsillar (Protein Data Bank, www.rcsb.org) bazasidan olinib dasturga birlashtirilgan. Shuningdek, dasturda saratonga qarshi nazariy tadqiqotlarda qo'llanilayotgan oltita nishon oqsillari ham inobatga olingan. Barcha oqsil molekulalarining pdbqt fayllari AutoDock Tools-1.5.7 dasturida qutbli vodorod atomlarini va Kollman zaryad taqsimotlarini qo'shgan holda hosil

qilingan. Ularning faol markazlari ilmiy manbalardagi ma’lumotlar va CB-Dock2 onlayn serveridan foydalangan holda aniqlanib, dasturga kiritilgan.

Tadqiq qilinayotgan tabiiy birikmalar keng turdagi biologik faolliklarga ega. Masalan, kurkumin (1-rasm) *Curcuma longa* (zarchava) ildizpoyasida topilgan tabiiy polifenol birikma bo‘lib, u Osiyo mamlakatlarida antioksidant, yallig‘lanishga qarshi, mikroblarga qarshi va saratonga qarshi xususiyatlari tufayli dorivor o‘simlik sifatida qo‘llaniladi [11]. Piperin (1-rasm) - qora murchdan (*Piper nigrum*) ajratib olingan alkaloid bo‘lib, Osiyoda oziq-ovqat ziravorlari va xushbo‘ylashtiruvchi vosita sifatida keng qo‘llaniladi [12]. Shuningdek, qora murch (*Piper nigrum*) an‘anaviy ravishda yo‘tal, shamollash, nafas qisilishi, tomoq kasalliklari, vaqti-vaqti bilan isitma, dizenteriya va gastrit kabi turli kasalliklarni davolashda ishlatiladi [13].

Kurkuminning 30ta nishon oqsillari bilan ta’sirlashishlari natijasida 1-jadvalda keltirilgan oqsillar bilan bog‘lanish energiyalari nisbatan yaxshi ekanligi aniqlandi. Kurkumin molekulasining 30ta oqsil bilan ta’sirlashishini o‘rganish Intel Core-i5 kompyuterida 43 daqiqa davom etishi aniqlandi. Ushbu doking tadqiqoti jarayonida E.Coli, B.subtilis, S.aureus, P.aeruginoza va C.ablicans oqsillari nishon oqsili sifatida kiritilgan edi. Kurkuminning S.aureus va P.aeruginoza oqsillari bilan nisbatan yaxshi bog‘lanishi aniqlandi (1-jadval). B.subtilis va C.ablicans oqsillariga kurkuminning bog‘lanish energiyasi mos ravishda -7.1 va -7.8 kkal/mol, ya’ni $BE > -8.0$ kkal/mol bo‘lganligi uchun 1-jadvalda keltirilmadi.



1-rasm. Kurkumin (a) va piperin (b) tuzilish formulalari

1-jadval

Kurkuminning ayrim nishon oqsillari bilan bo‘g‘lanish energiyalari (BE) va namoyon qilishi mumkin bo‘lgan faollik turlari

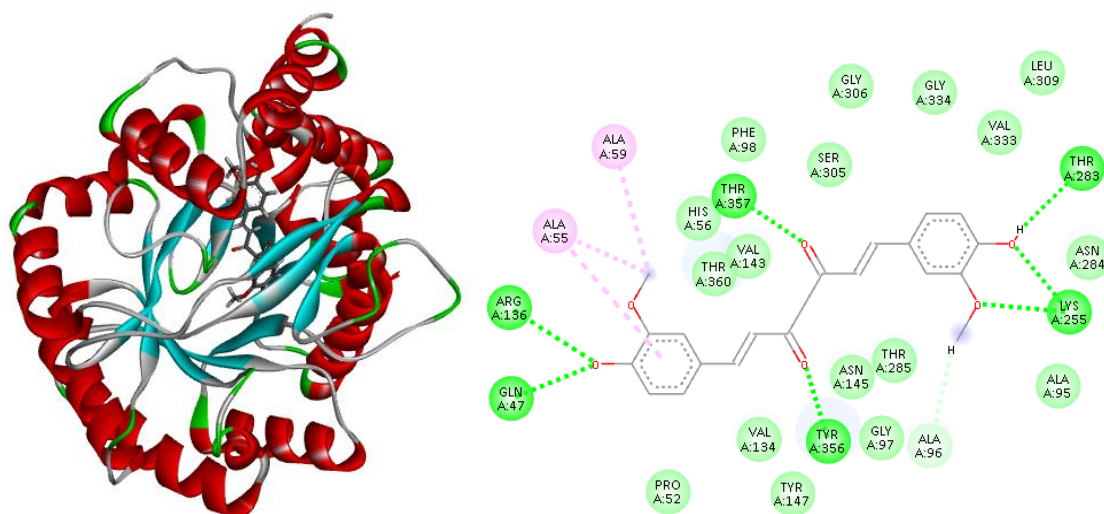
Birikma	Nishon oqsili (PDB ID)	BE, kkal/mol	Faollik
	S. aureus (1JIL)	-8.0	Bakteriyaga qarshi
	P.aeruginoza (7OC1)	-8.8	Bakteriyaga qarshi
	Endoglucanase (4OVW)	-8.7	O‘simliklardagi bakteriya va zamburug‘ga qarshi
	Antifibroz (3TZM)	-9.2	Antifibroz
	DHODH (6LZL)	-10.9	Saratonga qarshi

Kurkumin	CDK-2 (1B38)	-8.1	Saratonga qarshi
	EGFR (3W2S)	-8.5	Saratonga qarshi
	TNIK (2X7F)	-8.7	Saratonga qarshi
	DPP-4 (4A5S)	-8.6	Qandli diabetga qarshi
	AXE (1DX6)	-9.6	Altsgeymerga qarshi
	AXE (4M0E)	-9.8	Altsgeymerga qarshi
	BXE (7QHD)	-10.1	Altsgeymerga qarshi
	Neuraminidase (2HU4)	-8.4	Grippga qarshi
	COX2 (1PXX)	-8.2	Yalligʻlanishga qarshi

Bakteriyalarga qarshi tadqiqotlarda kurkuminning *S. aureus* [14], *P.aeruginosa* [15] va *B.subtilis* hamda *C.ablicans* zamburug‘iga qarshi faolliklarga ega ekanligi aniqlangan. Ammo, uning *E.coli* bakteriyasiga faolligi juda past ekanligi keltirilgan [16].

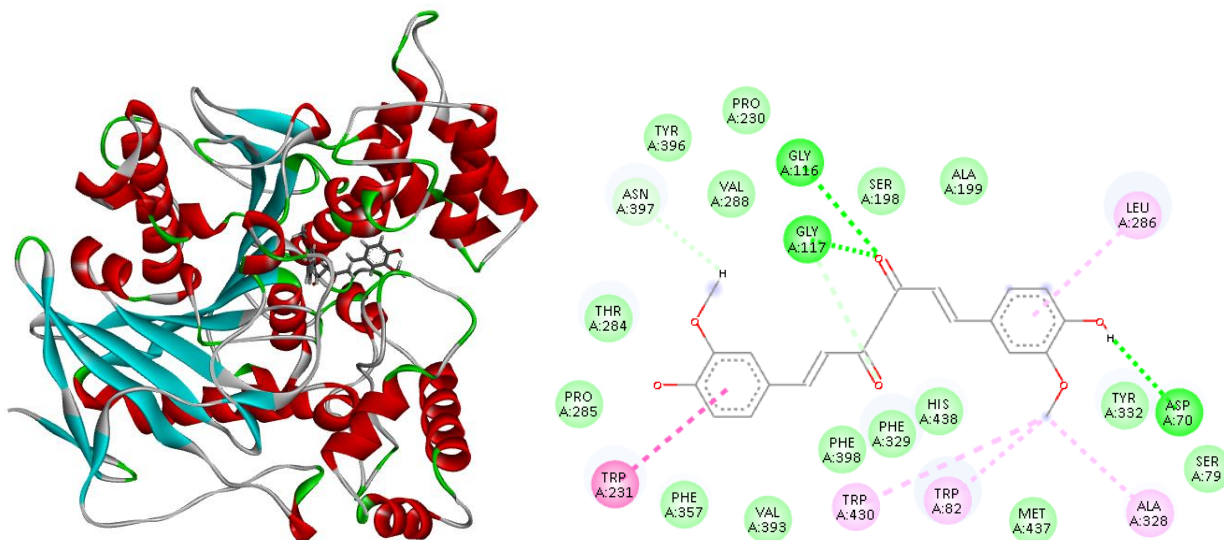
Kurkumin uchun 1-jadvalda keltirilgan hamma faolliklarini tasdiqlovchi ma'lumotlar adabiyotlarda mavjudligi aniqlandi. Hatto, tadqiqotlarda kurkumin ekstraktining o'simliklarni himoya qilishga yordam beradigan tabiiy zamburug' (antufungal) va hasharotlarga qarshi faollik namoyon qilishi ham aniqlangan [17].

Kurkumin eng mustahkam bog‘lanishni DHODH (6LZL) oqsili bilan yuzaga keltirgan (1-jadval). DHODH (dihidroorotat dehidrogenaza) saraton tadqiqotlarida keng qo‘llaniladigan terapevtik nishon hisoblanadi [18]. Kurkumin DHODH (6LZL) oqsili faol markazida chuqurroq kirib, Gln47, Arg136, Lys255, Thr283, Tyr356 va Thr357 aminokislotalar qoldiqlari bilan H-bog‘ hosil qilishi aniqlandi (2-rasm). H-bog‘ kovalent bo‘lmagan ta’sirlashishlar orasida eng kuchli ta’sirlashish bo‘lib, oqsil–ligand kompleksining mustahkamligini oshirishda muhim o‘rin tutadi.



2-rasm. Kurkuminning DHODH (6LZL) oqsili faol markazida joylashishi (chapda) va uning aminokislota qoldiqlari bilan ta'sirlashishlari (o'ngda)

Kurkumin molekulasini uchun keyingi mustahkam bog‘lanish AXE va BXE fermentlari bilan ekanligi aniqlandi (1-jadval). U 1DX6, 4M0E va 7QHD oqsillari bilan mos ravishda -9.6, -9.8 va -10.1 kkal/mol bog‘lanish energiyasiga ega.



3-rasm. Kurkuminning BXE (7QHD) fermenti faol markazida joylashishi (chapda) va uning aminokislota qoldiqlari bilan ta'sirlashishlari (o'ngda)

Ma'lumki, AXE va BXE faol markazi ancha keng bo'lib, bir nechta qismdan iborat [19]: Ser198, Glu325, His438 (katalik triada), Trp82 (xolinni bog'lovchi qism), Gly116, Gly117, Ala199 (oksianion qism), Trp231, Leu286, Val288, Phe329 (atsil guruhini bog'lovchi qism), Asp70, Tyr332, Phe329 (periferal qism). Kurkumin $>C=O$ guruhi orqali oksianion qismning Gly116 va Gly117 aminokislota qoldiqlari bilan H-bog' hosil qilgan (3-rasm). Ligand molekularining BXE faol markaziga to'g'ri yo'nalish olishini ta'minlovchi periferal qismning Asp70 qoldig'i bilan kurkuminning bitta OH guruhi o'zaro H-bog' hosil qilgan (3-rasm). BXE fermentidagi asosiy aminokislotalardan biri – Trp82 bo'lib, atsetilxolinning gidrolizi jarayonida xolinni bog'lashda qatnashadi. Trp82 ham kurkumin – OCH_3 guruhi bilan π -alkil ta'sirlashishda qatnashganligini 3-rasmdan kuzatish mumkin. Kurkuminning aromatik halqalari Trp231 va Leu286 aminokislota qoldiqlari bilan mos ravishda π - π va π -alkil ta'sirlashishlarni yuzaga keltirgan.

Yuqorida keltirilgan AXE va BXE bo'yicha ma'lumotlar kurkuminni Altsgeymer kasalligining oldini olishda qo'llash mumkinligini ko'rsatadi. Kurkumin asosida Altsgeymer kasalligiga qarshi dori vositalari va biologik faol qo'shimchalar yaratish ishlari dunyo olimlari tomonidan olib borilmoqda [20].

Piperin molekulasining 30ta oqsil bilan ta'sirlashishini o'rganish Intel Core-i5 kompyuterida 13 daqiqa davom etishi aniqlandi. Demak, doking tadqiqotining davomiyligi ligand hajmi va tabiatiga bog'liq.

Piperin uchun ham kurkuminga xos faollik turlari mavjudligi kuzatildi (2-jadval). Piperin molekulasini P.aeruginoza (2UV0) oqsili bilan mustahkam ($BE=-11.4$ kkal/mol) bog'lanishi aniqlandi (2-jadval). Adabiyotda [21] uning P.aeruginoza bakteriyasiga qarshi yuqori faollikka ega ekanligi keltirilgan.

Piperin molekulasini AXE fermenti bilan kuchli bog‘lanish energiyasiga ega: BE(1DX6)=-10.0 kkal/mol, BE(4M0E)=-9.7 kkal/mol va BE(7QHD)=-10.0 kkal/mol (2-jadval). Piperin ham Altsgeymer kasalligiga qarshi dori vositalari yaratishda kurkumin bilan birgalikda qo‘llanilmoqda [20].

Kurkumin va piperinni multiprotein doking qilish jarayonida ularda antifibroz faollik mavjudligi aniqlandi. Kurkumin va piperin uchin bog‘lanish energiyasi mos ravishda BE(3TQM)=-9.2 kkal/mol va BE(3TQM)=-8.6 kkal/mol (Jadval 1 va 2). Adabiyotlar tahlili [22, 23] tadqiq qilinayotgan birikmalar uchun antifibroz faollik bo‘yicha farmakologik izlanishlar olib borilganini va ularning bu faollikni namoyon qilishini ko‘rsatdi.

Piperin molekulasining P.aeruginoza (2UV0) oqsili faol markazida yaxshi joylashib, aminokislotalar qoldirlari bilan H-bog‘ (yashil rangli halqa), VDV (och yashil rangli halqalar) va alkil (och pushti rangli halqa) hamda π -alkil o‘zaro ta’sirlar (pushti rangli halqa) orqali ta’sirlashishlarni yuzaga keltirishini 4-rasmdan kuzatish mumkin. Unga ko‘ra piperin >C=O guruhi Trp60 aminokislota qoldig‘i bilan H-bog‘ hosil qilganligini, undan tashqari ligand va aminokislotalar orasida 10ta π -alkil o‘zaro ta’sirlar mavjudligini kuzatish mumkin (4-rasm).

2-jadval

Kurkuminning ayrim nishon oqsillari bilan bo‘g‘lanish energiyalari (BE) va namoyon qilishi mumkin bo‘lgan faollik turlari

Birikma	Nishon oqsili (PDB ID)	BE, kkal/mol	Faollik
Piperin	P.aeruginoza (2UV0)	-11.4	Bakteriyaga qarshi
	P.aeruginoza (7OC1)	-8.1	Bakteriyaga qarshi
	C.ablicans (2QZX)	-8.1	Zamburug‘ga qarshi
	Leucyl-tRNA synthetase (2VOC)	-8.0	O‘simliklardagi bakteriyasi va zamburug‘ga qarshi
	Endoglucanase (4OVW)	-8.7	O‘simliklardagi bakteriyasi va zamburug‘ga qarshi
	Antifibroz (3TQM)	-8.6	Antifibroz
	DHODH (6LZL)	-9.6	Saratonga qarshi
	EGFR (3W2S)	-8.5	Saratonga qarshi
	TNIK (2X7F)	-9.3	Saratonga qarshi
	DPP-4 (4A5S)	-8.2	Qandli diabetga qarshi
	AXE (1DX6)	-10.0	Altsgeymerga qarshi
	AXE (4M0E)	-9.7	Altsgeymerga qarshi

BXE (7QHD)

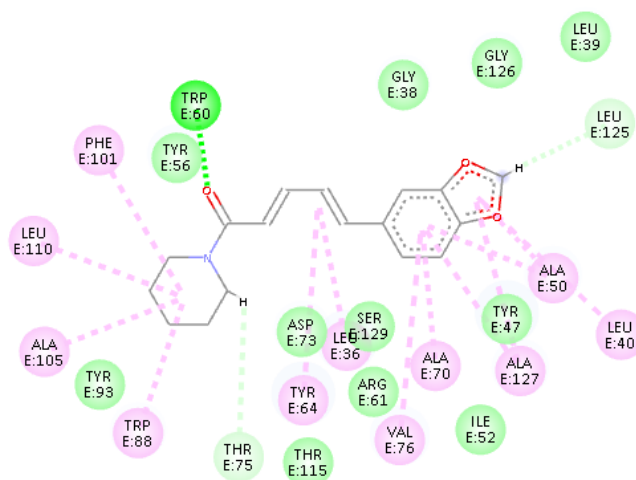
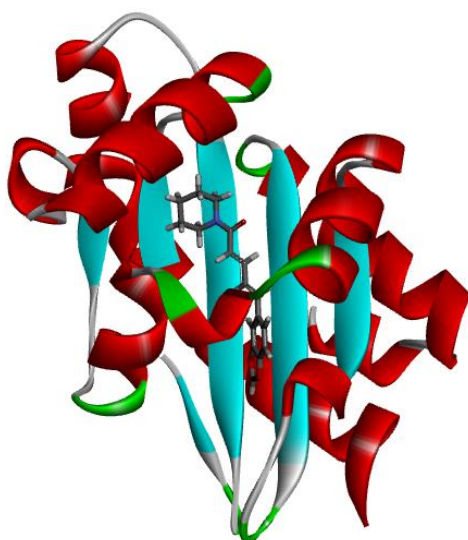
-10.0

Altsgeymerga qarshi

5-LOX (ALOX5)

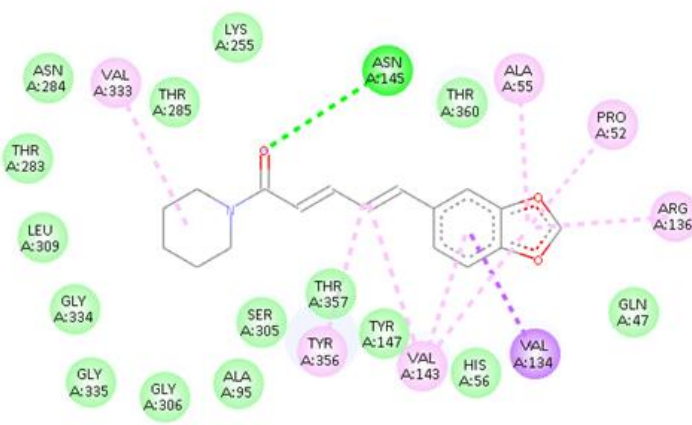
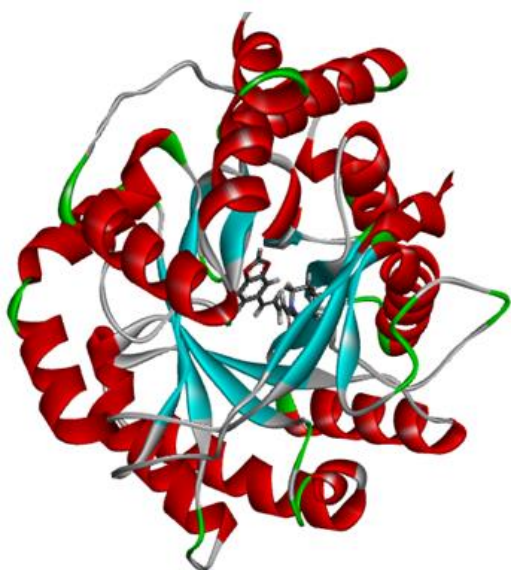
-8.0

Yallig‘lanishga qarshi



4-rasm. Piperin molekulasining P.aeruginoza (2UV0) oqsili faol markazida joylashishi (chapda) va uning amino kislota qoldiqlari bilan ta’sirlashishlari (o‘ngda).

Kurkumin saratonga qarshi faol birikmalarni topishda qo‘llaniladigan 5ta oqsil turi bilan mustahkam bog‘lanish hosil qilgan bo‘lsa, piperin ulardan 3tasi bilan mustahkam bog‘lanish hosil qilishi aniqlandi: BE(6LZL)=-9.6 kkal/mol, BE(2X7F)=-9.3 kkal/mol va BE(3W2S)=-8.5 kkal/mol (2-jadval). Piperin ham kurkumin kabi 6LZL oqsili faol markaziga kirib, aminokislotalar qoldiqlari bilan H-bog‘ (Asn145), π - π (Val143, Tyr356), π - σ (Val134), π -alkil (Pro52, Ala55, Arg136) va alkil-alkil (Val333) ta’sirlashishlarni yuzaga keltiradi (5-rasm). Ushbu nokovalent ta’sirlashishlar oqsil-ligand barqarorligida muhim o‘rin tutadi. Ularning energiyasi bo‘yicha tartibi quyidagicha: H-bog‘ > π - π > π - σ ~ π -alkil > alkil-alkil.



5-rasm. Piperin molekulasining DHODH (6LZL) oqsili faol markazida joylashishi (chapda) va uning amino kislota qoldiqlari bilan ta’sirlashishlari (o‘ngda).

Saratonga qarshi faollik namoyon qiluvchi kurkumin va piperin bilan mustahkam bog‘lanishlar hosil qilgan oqsillar soni mos ravishda 5ta (5/6) va 3ta (3/6). Bu

qaralayotgan yordamchi dastur uchun yaxshi ko‘rsatkich hisoblanadi. Ammo, saraton kasalligi nuqtai nazaridan qaraladigan bo‘lsa, bu juda qoniqarsiz, ya’ni dasturga kiritilgan 6ta nishon juda kam.

Oxirgi yillarda O‘zbekistonda keng tarqalayotgan saraton va Altsgeymer kasalliklariga qarshi dori vositalarini yaratish uchun olib borilayotgan molekulyar doking tadqiqotlari “multiprotein_docking.py” yordamchi dasturining yaratilishiga turtki bo‘ldi. Sababi, saraton kasalligi sog‘liqni saqlash sohasidagi eng muammoli, umumiy yechimi topilmagan kasalliklardan biri hisoblanadi. Buning asosiy sabablaridan biri saraton hujayralarining metastaz berishi va mavjud davolash usullariga qarshilik ko‘rsatish (rezistantlik) qobiliyatining mavjudligi bilan bog‘liq [24].

Uslubni takomillashtirish yo‘llari. AutoDock Vina dasturi yaratuvchilari tomonidan olib borilgan tadqiqotlarda 190ta oqsil–ligand komplekslari test sifatida qaralgan bo‘lib, ularning 78 % qismi uchun ligandning oqsil faol markazidagi konformatsiyasi to‘g‘ri topilgan va o‘rtacha kvadrat chetlashish xatoligi – $RMSD < 2 \text{ \AA}$ ekanligi aniqlangan [8]. Bog‘lanish energiyalarining farmakologik tajribada aniqlangan ingibirlash konsentratsiyasi (pIC) bilan bog‘liqligi $R=0.5$ ($R^2=0.25$) ekanligi topilgan [25]. Shundan kelib chiqqan holda, AutoDock Vina dasturi yordamida saralangan birikmalar (oqsil-ligand komplekslar) molekulyar dinamik (MD) nazariy izlanishlari yordamida quvvatlanishi yoki *in vitro* farmakologik tadqiqotlari bilan tasdiqlanishi kerak deb qaralmoqda. Sababi, molekulyar doking natijasida saralangan, mustahkam bog‘lanishga ega oqsil–ligand komplekslarining ayrimlari erituvchi muhitida oqsil va ligand molekulalariga parchalanib ketishi yoki ligand molekulasi oqsil faol markazidan sezilarli darajada siljib ketishi mumkin.

AutoDock Vina doking dasturida olingan natijalarning ishonchliligi bitta kasallik uchun javobgar retseptorlarning sonini 10 va undan ortiqqa oshirish hamda ularga ligand molekulasi bog‘lanish energiyasi talqinini 3-jadval asosida yuritish zaruratini keltirib chiqarmoqda. Birikmalar qatori uchun bajarilgan *in vitro* yoki *in vivo* farmakologik tadqiqotlarining natijalari asosida dasturni test qilish va ishonchli nishon oqsillarini “Ligand-Multiprotein (multiprotein_docking.py)” yordamchi dasturi bazasiga kiritish usulning takomillashishiga sabab bo‘lishi mumkin. Undan tashqari yangi ligandlarning nishon oqsillari bilan BE kattaliklari kuchli va juda kuchli (3-jadval [26]) bo‘lgan holatlari uchun 100 – 200 ns MD simulyatsiyalarni amalga oshirish hamda MMPBSA usulida oqsil-ligand o‘rtacha bog‘lanish energiyalarini hisoblab topish orqali BE(doking) va BE(MMPBSA) miqdoriy bog‘liqlik modellarini tuzish usulning takomillashishiga olib kelishi mumkin.

3-jadval

AutoDock Vina dasturida bog‘lanish energiyasining (BE) talqini

BE (kkal/mol)	Bog‘lanish mustahkamligi	BE talqini
< -10	Juda kuchli	Kuchli ingibitor
$-10 \div -8$	Kuchli	Dorivor birikmaga nomzod
$-8 \div -6$	O‘rtacha	Kuchsiz bog‘lanuvchi
> -6	Kuchsiz	Juda kuchsiz bog‘lanish

Demak, AutoDock Vina dasturi orqali ishonchli ma’lumotlar olish imkoniyatini oshirishda “Ligand-Multiprotein (multiprotein_docking.py)” yordamchi dasturining ahamiyati juda katta. Yordamchi dasturga bitta kasallik uchun javobgar ko‘p sondagi ishonchli nishon oqsillarini kiritib, doking qilingan birikma haqida ishonchliroq ma’lumotlar olish mumkin. Undan tashqari, doking tadqiqotini amalga oshirish juda soddalashadi va yosh tadqiqotchilar uchun juda qulay hisoblanadi. Tadqiqotchilar faqat o‘z birikmalarini AutoDockTools dasturida yoki onlayn converterlarda pdbqt fayl ko‘rinishiga o‘girib, “multiprotein_doking” papkasiga saqlab olish talab qilinadi xolos (AutoDockTools dasturi mol2 va pdb fayllarini o‘qiya va ularni pdbqt fayl ko‘rinishida saqlaydi).

Xulosa. Bitta ligand molekulasi bir nechta oqsilga ketma-ket, AutoDock Vina dasturida doking qilish imkonini beruvchi “Ligand-Multiprotein (multiprotein_docking.py)” yordamchi dasturi kichik organik birikmalarining mumkin bo‘lgan faollik turlarini yuzaga chiqarishda muhim ahamiyat kasb qilishi mumkin. Kurkumin va piperin misolida olib borilgan ligand-multiprotein tadqiqotlari dasturga kiritilgan ayrim oqsillarning to‘g‘ri tanlanganligini ko‘rsatdi. Shuningdek, ushbu tadqiqot tarkibida kurkumin va piperin birikmalarini tutgan *Curcuma longa* va *Piper nigrum* ziravorlarini istemol qilish saraton va Altsgeymer kasalliklarining oldini olishda katta ahamiyat kasb qilishi mumkinligini ko‘rsatdi.

Kelgusida, biologik faolliklari o‘rganilgan birikmalarni doking qilish, ishonchli nishon oqsillarini tanlab qo‘shish va dasturdagi nishon oqsillari sonini 100taga yetkazish orqali usulni takomillashtirish maqsad qilinmoqda.

Mutaxassis tadqiqotchi tomonidan bitta ligandning 30ta oqsilga bog‘lanish energiyasi PyRx dasturi va CB-Dock2 serverida 1-3 kunda amalga oshiriladigan bo‘lsa, “Ligand-Multiprotein (multiprotein_docking.py)” yordamchi dasturi yordamida bir soat vaqt mobaynida amalga oshirilishi mumkin.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Agamah F.E., Mazandu G.K., Hassan R., Bope C.D., Thomford N.E., Ghansah A. Chimusa E.R. Computational/*in silico* methods in drug target and lead prediction // Briefings in Bioinformatics. –2020. –Vol. 21(5).–P.1663-1675.
2. Snow S.M., Sharifi-Rad J., Setzer W.N. The Search for Herbal Antibiotics: An In-Silico Investigation of Antibacterial Phytochemicals // Antibiotics (Basel). -2016. Vol.5(3). - P30.
3. Жолдасов Ж., Ешимбетов А.Г., Ашуров Ж.М., Ибрагимов Б.Т. Данопревир, ивермектин, лопинавир, осельтамивир, ремдесивир ва ритонавир препаратларининг SARS COV-2 S-Spike оксигига боғланишларини AutoDock ва AutoDock Vina дастурларида ўрганиш // НамДУ илмий ахборотномаси. –2022. –№10. –В.130-136.

4. Parasuraman S. Prediction of activity spectra for substances // J. Pharmacol. Pharmacother. –2011. –Vol.2(1). –P.52.
5. Ешимбетов А.Г., Брусков В.П., Абдуллаев Н.Дж. Скрининг ингибиторов АХЭ из базы данных ZINC с помощью AutoDock Vina/VSDK // Вестник ЮКГФА. –2014. –Том 4. –№3. –29-31.
6. Nagar P.R., Gajjar N.D., Dhameliya T.M. In search of SARS CoV-2 replication inhibitors: Virtual screening, molecular dynamics simulations and ADMET analysis // J. Mol. Struct. –2021. –Vol.1246. –P.131190.
7. Trott O., Olson A.J., AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading // J. Comput. Chem. –2010. –Vol.31. –455-461.
8. Liu Y., Yang X., Gan J., Chen S., Xiao Z.X., Cao Y. CB-Dock2: Improved protein-ligand blind docking by integrating cavity detection, docking and homologous template fitting // Nucleic Acids Research. –2022. –50(W1). –W159-W164.
9. Kim S., Chen J., Cheng T., Gindulyte A. et al. PubChem 2025 update // Nucleic Acids Research. –2025. –Vol.53. –P.1516–1525
10. Morris G.M., Huey R., Lindstrom W., Sanner M.F. et. al. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility // J. Comput. Chem. –2009. –Vol.30. –P.2785–2791.
11. Hewlings S.J., Kalman D.S. Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health // Foods. –2017. –Vol.6(10). –P.92.
12. Tripathi A.K., Ray A.K., Mishra S.K. Molecular and pharmacological aspects of piperine as a potential molecule for disease prevention and management: evidence from clinical trials // Beni-Suef Univ. J. Basic Appl. Sci. –2022. –Vol.11. –P.16.
13. Ashokkumar K., Murugan M., Dhanya M.K. et al. Phytochemistry and therapeutic potential of black pepper [*Piper nigrum* (L.)] essential oil and piperine: a review // Clin. Phytosci. –2021. –Vol.7. –P.52.
14. Teow S.Y., Liew K., Ali S.A., Khoo A.S., Peh S.C. Antibacterial Action of Curcumin against *Staphylococcus aureus*: A Brief Review // J. Trop. Med. –2016. –P.2853045.
15. Diaz-Guerrero M, López-Jácome L.E., Franco-Cendejas R., Coria-Jiménez R., Martínez-Zavaleta M.G., González-Pedrajo B., Huelgas-Méndez D., García-Contreras R. Curcumin inhibits type III secretion of *Pseudomonas aeruginosa* // PeerJ. –2025. –Vol.13. –e19725.
16. Tyagi P., Singh M., Kumari H., Kumari A., Mukhopadhyay K. Bactericidal activity of curcumin I is associated with damaging of bacterial membrane // PLoS One. –2015. –Vol.10(3). –e0121313.
17. A.K. Pandey, A.S. Silva, R. Varshney, M.L. Chávez-González, P. Singh Curcuma-based botanicals as crop protectors: From knowledge to application in food crops // Current Research in Biotechnology. –2021. –Vol.3. –P.235–248.

18. Lin F., Li J., Zhou L., Yi R., Chen Y., He Sh. Targeting vulnerability in tumor therapy: Dihydroorotate dehydrogenase // Life Sciences. –2025. –Vol.371. –P.123612.
19. Eshimbetov A., Rasulov A., Palvanov N., Kudiyarova A., Ashurov J., Ibragimov B. Molecular docking and molecular dynamics analysis of selected anticholinesterase inhibitors from the ZINC database // New Mater. Compd. Appl. –2026. –Vol.10. – N1. –P.105–120.
20. Stasiłowicz A., Tykarska E., Lewandowska K., Kozak M. et al. Hydroxypropyl- β -cyclodextrin as an effective carrier of curcumin – piperine nutraceutical system with improved enzyme inhibition properties // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. –2020. –Vol.35. – P.1811–1821
21. Das S., Paul P., Dastidar D.G. et al. Piperine Exhibits Potential Antibiofilm Activity Against *Pseudomonas aeruginosa* by Accumulating Reactive Oxygen Species, Affecting Cell Surface Hydrophobicity and Quorum Sensing. Appl Biochem Biotechnol. – 2023. –Vol.195(5). –P.3229–3256.
22. Yu S., Pu J., Liu K., He C., Yang F., Chen K. et al. Curcumin mediates oxidative stress to play an anti-fibrotic role, focusing on liver, renal, myocardial and pulmonary fibrosis // Front Pharmacol. –2025. –Vol.16. –P.1636538.
23. Wali A. F., Ali S., Rashid S., Alsaffar R. M., Arafah A. et al. Attenuation of oxidative damage-associated hepatotoxicity by piperine in CCl₄-induced liver fibrosis // J. King Saud Univ. –Sci. –2021. –Vol.33(8). –P.101629.
24. Dagogo-Jack I., Shaw A. T. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies // Nat. Rev. Clin. Oncol. –2018. –Vol.15. –P.81–94.
25. Gupta A., Chaudhary N., Kakularam K.R., Pallu R., Polamarasetty A. The Augmenting Effects of Desolvation and Conformational Energy Terms on the Predictions of Docking Programs against mPGES-1 // PLoS One. –2015. –Vol.10(8). -e0134472.
26. <https://www.genomatics.net/guides/autodock-vina-tutorial-beginners>