



## **XINAZOLIN HOSILALARINING PROTEIN KINAZA (4AQC) OQSILIGA NISBATAN MOLEKULYAR DOKINGINI AMALGA OSHIRISH**

**G‘aybullayev Sho‘hrat Sharof o‘g‘li**

*Sharof Rashidov nomidagi SamDU*  
[shukhratbekgaybullayev@gmail.com](mailto:shukhratbekgaybullayev@gmail.com)

**Bozorov Xurshed Abdulloyevich**

*Sharof Rashidov nomidagi SamDU, k.f.d., prof.*  
[khurshedbek@gmail.com](mailto:khurshedbek@gmail.com)

**Zohidov Qosim Oqilovich**

*Sharof Rashidov nomidagi SamDU, k.f.n., dots.*  
[z-qosim@samdu.uz](mailto:z-qosim@samdu.uz)

**Trobov Xamza Tursunovich**

*Sharof Rashidov nomidagi SamDU, k.f.d., prof.*  
[t-xamza@samdu.uz](mailto:t-xamza@samdu.uz)

**DOI:** <https://doi.org/10.5281/zenodo.15097447>

**Annotatsiya.** *Xinazolin hosilalari, ayniqsa 4-aminoxinazolinlar, tibbiyotda keng qo‘llaniladigan muhim birikmalardir. Ushbu tadqiqotda 4-aminoxinazolin hosilalarining protein kinasa (PDB kodi: 4AQC) oqsili bilan o‘zaro ta’siri molekulyar doking usuli yordamida Maestro Schrödinger dasturida o‘rganildi. Doking natijalari shuni ko‘rsatdiki, bu birikmalar maqsadli oqsillarning faol joylariga yuqori moslik bilan bog‘lanadi, bu ularning biologik faolligini tushuntirishga yordam beradi. Tadqiqot natijalari yangi dorivor moddalarni ishlab chiqishda foydali bo‘lishi mumkin.*

**Kalit so‘zlar:** *protein kinaza, molekulyar doking, xinazolin, bog‘lanish energiyasi, oqsil, ligand.*

Molekulyar doking – bu biologik faol birikmalar (ligandlar) va oqsillar (receptorlar) o‘rtasidagi o‘zaro ta’sirlarni prognoz qilish va tahlil qilish uchun ishlatiladigan hisoblash metodidir. Doking usullari o‘tkazilgan birinchi ilmiy tadqiqotlar 1980-yillarda boshlangan bo‘lib, ular ko‘pincha farmakologiyada yangi dori vositalarini yaratish uchun ishlatilgan. Dastlabki simulyatsiyalar oddiy protein-ligand tizimlarida amalga oshirilgan va keyinchalik yanada murakkab tizimlarga, shu jumladan oqsil-protein va oqsil-DNK tizimlariga o‘tkazilgan [1]. Hozirgi kunda molekulyar doking, kompyuter kimyosi va bioinformatikadagi eng ilg‘or usullardan biriga aylangan. Doking usuli yordamida ligandning oqsil bilan qanday bog‘lanishi, uning bog‘lanish joylari, kuchi va energiyasi aniqlanadi. Hozirgi kunda molekulyar dokingni amalga oshirish imkonini beruvchi bir qancha dasturlar mavjud bo‘lib, hozirgi kunda keng qo‘llanilayotgan dastur bu Maestro dasturidir [2-3].



Maestro – bu Schrodinger kompaniyasining rivojlangan molekulyar modellashtirish va simulyatsiya platformasi bo‘lib, molekulyar doking, molekulyar dinamikalar, kvant-himyo va boshqa bir qator hisoblash texnikalarini birlashtiradi. Maestro dasturi ilmiy tadqiqotlar, dori vositalarini ishlab chiqish, protein-ligand o‘zaro ta’sirlarini tahlil qilish va yangi biologik faol moddalarning potensialini baholash uchun keng qo‘llaniladi. Bu dastur orqali ligandlar va oqsillar o‘rtasidagi eng qulay bog‘lanishlarni, bog‘lanish energiyasini va boshqa molekulyar xususiyatlarni tahlil qilish mumkin [4].

Molekulyar doking dasturlari asosan ikki asosiy usulga bo‘linadi: *ab initio* (birinchi tamoyillar asosida) va empirik (tajriba va eksperimental ma'lumotlarga asoslangan). *Ab initio* usuli molekulyar tizimlarni uning fundamental qonuniyatlariga asoslanib hisoblashga qaratilgan. Bu usulda molekulalar orasidagi kuchlar va energiyalar mikroskopik darajada hisoblanadi. Empirik usul esa tajribaga asoslangan modellarni qo‘llab-quvvatlaydi. Bu usulda molekulyar simulyatsiyalar real biologik tizimlarning ma'lumotlariga asoslanib amalga oshiriladi [5-7].

Xinazolinlar pirimidin va benzol halqalarining o‘zaro tutashishidan hosil bo‘lgan bisiklik geterosiklik birikmalar hisoblanib, ko‘pgina geterosiklik birikmalar singari tarkibidagi azot atomlari tufayli biologik faollik namoyon qiladi. Ayniqsa 4-aminoxinazolinlar ko‘plab kasalliklarning davolashida, ayniqsa, onkologiya va nevrologiya sohalarida muhim ahamiyatga ega. Xinazolinlar va uning analoglari turli tibbiy sohalarda foydalaniladi, jumladan: saraton hujayralarini ingibirlashda, markaziy asab tizimi kasalliklariga qarshi (masalan, ularning dopamin retseptorlari bilan bog‘lanish xususiyati Parkinson kasalligini davolashda ishlatiladi), yallig‘lanishga qarshi ta’sir, antioksidant, antiviral, antimikrobial, antitumor va boshqa faolliklarni namoyon qiladi [8-10].

Xinazolin hosilalarini molekulyar doking orqali yangi maqsadli oqsillarga qanday bog‘lanishini o‘rganish, uning terapevtik samaradorligini oshirish uchun foydalidir. Molekulyar doking yordamida xinazolin analoglari va oqsillarning o‘zaro ta’sirini va ularning potensial dori modellarini aniqlash imkoniyati mavjud [11-12]. Shuning uchun ham biz bu tadqiqot ishimizda 4-amino-7-almashganxinazolinlarning molekulyar dokingi protein kinaza (PDB kodi: 4AQC) oqsili bilan amalga oshirildi, hamda bu olingan natijalar kelajakda yangi dori vositalarini yaratishda foydali bo‘lishi mumkin.

### **Dokingni amalga oshirish**

Dastlab, Maestro dasturida PDB (Protein Data Bank - <https://www.rcsb.org/>) bazasidan protein kinaza (PDB kodi: 4AQC bo‘lgan) oqsili yuklab olindi va “Protein



Preparation Wizard” buyrug‘i yordamida tayyorlandi (suv molekularini olib tashlash, vodorod atomlarini qo‘shish va boshqalar). Ligandlarning kimyoviy strukturasi ChemDraw dasturida chizildi va Maestro dasturiga import qilindi. “LigPrep” moduli yordamida ligandni optimallashtiring (protonlash, stereokimyoviy konformatsiyalarni aniqlash).

Keyin esa grid fayli (oqsilning doking amalga oshiriladigan faol qismi) tayyorlandi. Bunda Maestro interfeysida “Receptor Grid Generation” ni tanlandi va oqsilning faol joyi (active site) belgilandi (ingibitor bog‘langan joy), keyin grid hajmi va o‘lchami sozlandi (25 Å radiusda) hamda ushbu grid fayl saqlandi.

Shundan so‘ng doking jarayoni amalga oshirish boshlandi. Bunda dastlab Maestro interfeysidan “Ligand Docking” buyrug‘i tanlandi. Tayyorlangan ligandlar va grid fayllari tanlandi. So‘ngra doking parametrlari sozlandi (doking rejimi: Extra Precision (XP)) va doking boshlandi (ligandni oqsil bilan bog‘lash “Glide” moduli yordamida amalga oshirildi).

### **Olingan natijalar muhokamasi**

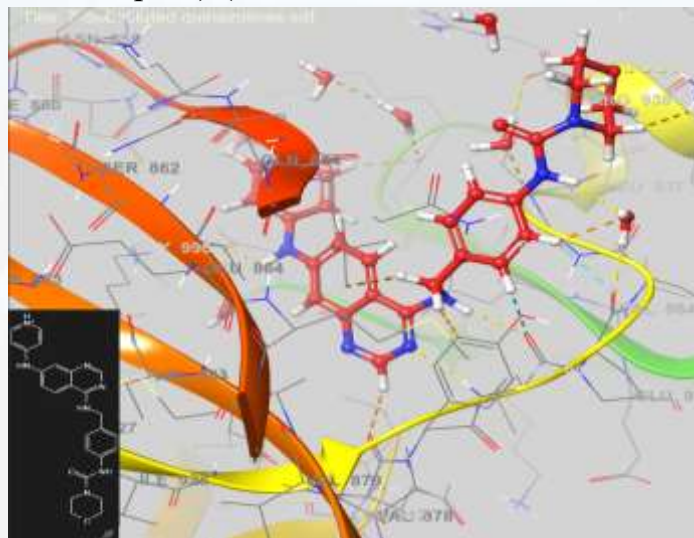
Doking tugagandan so‘ng, natijalar Maestro interfeysida ko‘rsatiladi. Quyidagi olingan natijalar tahlil qilindi:

*Bog‘lanish energiyasi (Binding energy):* Ligandning oqsil bilan bog‘lanish kuchini ko‘rsatadi (kcal/mol);

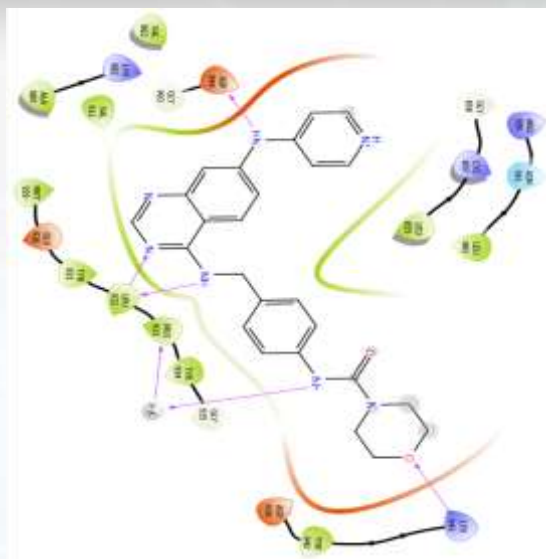
*Bog‘lanish joyi:* Ligandning oqsilning qaysi qismiga bog‘langanligi ko‘rildi;

*O‘zaro ta’sirlar:* ligand va oqsil o‘rtasida qanday bog‘lar mavjudligi tahlil qilindi (vodorod bog‘lari, gidrofob o‘zaro ta’sirlar, elektrostatik ta’sirlar) (1-rasm);

*Vizualizatsiya:* Maestro interfeysida ligand-protein kompleksini vizualizatsiya qilindi (ya’ni ligandning oqsil bo‘shlig‘iga mosligi, oqsil-ligand o‘zaro ta’sirlashuvlar va boshqalar) (2-rasm).



1-rasm



2-rasm

Izoh: *vodorod bog‘lar* 1-rasmda sariq rangda, 2-rasmda esa binafsha rangda ko‘rsatilgan; *aromatik vodorod bog‘lar* esa 1-rasmda havorang bilan ko‘rsatilgan.

Maestro dasturida amalga oshirilgan molekulyar doking jarayonining natijalari, xinazolin hosilalarining maqsadli oqsil bilan qanday o‘zaro ta’sir qilishini va ularning samaradorligini aniq ko‘rsatdi. Tadqiqot davomida 100 dan ortiq xinazolin hosilalarining dokingi amalga oshirildi va har bir birikmaning bog‘lanish energiyalari hisoblandi. Doking jarayoni natijalariga ko‘ra, aksariyat xinazolin hosilalarining bog‘lanish energiyalari o‘rtacha darajada bo‘lib, 6-7 kcal/mol oralig‘ida joylashgan. Bu natijalar, xinazolin hosilalarining ko‘plab birikmalari o‘rtasida o‘xshash bog‘lanish samaradorligini ko‘rsatdi. Biroq, 10 dan ortiq xinazolin hosilalarining bog‘lanish energiyalari ancha yuqori, ya’ni 9-10 kcal/mol ga teng bo‘ldi, bu esa ularning maqsadli oqsillarga kuchliroq bog‘lanishini ko‘rsatadi. Ushbu yuqori bog‘lanish energiyasi, ligandning oqsil bilan bog‘lanish mexanizmining samarali ekanligini va ularning terapevtik imkoniyatlarini yaxshilash uchun potensial ekanligini anglatadi.

Quyidagi jadvalda yuqori bog‘lanish energiyasiga ega bo‘lgan ba’zi xinazolin hosilalarining tahlil natijalari keltirilgan (1-jadval):

No	7-Almashgan-4-aminoxinazolinlar strukturasi	Bog‘lanish energiyasi (kcal/mol)	Vodorod bog‘lanish hosil qilgan aminokislotalar
1.		-10.846	LYS-943, PRO-933, ASP-994, LEU-932, ARG-980



2.		-10.472	LYS-943, PRO-933, ASP-994, LEU-932, ARG-980
3.		-10.073	LYS-943, PRO-933, ARG-980, LEU-932, ASN-981
4.		-9.871	LYS-943, PRO-933, LEU-932
5.		-9.803	LEU-932, ASN-981, LEU-855, PRO-933

Xulosa qilib aytganimizda, ushbu maqolada ko‘rsatilganidek, xinazolinlar turli tibbiy sohalarda, ayniqsa, saraton va nevrologik kasalliklarni davolashda qo‘llaniladi. Molekulyar doking esa, dori ishlab chiqish jarayonida samarali vosita sifatida xizmat qiladi, chunki u ligandlar va oqsillar o‘rtasidagi bog‘lanishni aniqlash va ularni optimallashtirish imkonini beradi.

Maestro dasturida olingan molekulyar doking natijalari, xinazolin hosilalarining o‘zaro ta’siri va ularning terapevtik potensialini yaxshilashda muhim ahamiyatga ega. Doking jarayonida yuqori bog‘lanish energiyalariga ega bo‘lgan xinazolin hosilalari, ayniqsa, yangi dori modellarini ishlab chiqish uchun potensial manba hisoblanadi. Ular, o‘zaro ta’sirlarining samarali va barqarorligini ta’minlashda, yuqori selektivlikni taqdim etadi va dori ishlab chiqish jarayonini yanada samarali qiladi. Bu tadqiqot, xinazolin va boshqa geterosiklik birikmalarni o‘rganish, ularning dori terapiyasidagi o‘rnini va samaradorligini oshirishda yangi istiqbollarni yaratadi.

Molekulyar doking natijalari shuni ko‘rsatadiki, xinazolin analoglari protein kinaza (PDB kodi: 4AQC) oqsili bilan yuqori bog‘lanish energiyasiga ega. Bu esa ularning potensial ingibitor sifatida ishlash imkoniyatini ko‘rsatadi. Oqsilning aktiv joylarida bog‘lanishlar aniqlandi, bu esa farmakologik samaradorlikka ta’sir qilishi mumkin. Doking jarayoni orqali aniqlangan bog‘lanish joylari va ularning energetik xususiyatlari, kelajakda yangi dori vositalarini yaratishda foydali bo‘lishi mumkin.



**Foydalanilgan adabiyotlar ro‘yxati:**

1. Hans-Dieter Höltje, Rainer Willett, Pierre J. van der Greef *Molecular Docking: Methods and Applications*, Wiley-VCH, 2004, - 290 pages.
2. Kuntz, I.D., et al., *Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug design*, Nature, 1982.
3. Kitchen, D.B., et al., *Protein-ligand docking and virtual screening with docking*, Nature Reviews Drug Discovery, 2004.
4. Trott, O., & Olson, A.J., *Recent advances in molecular docking: a review*, Journal of Computational Chemistry, 2010.
5. M. P. Jacobson, et al., *Docking of proteins and ligands: Applications to drug design*, Current Opinion in Structural Biology, 2004.
6. Gilson, M.K., & Zhou, H.-X., *Challenges and advances in the use of molecular docking to predict protein-ligand binding*, Annual Review of Biophysics, 2007.
7. Gasteiger, J., & Engel, T., *Molecular docking and virtual screening: A review*, Bioinformatics, 2003.
8. I. Khan, S. Zaib, S. Batool, N. Abbas, Z. Ashraf, J. Iqbal, A. Saeed, *Quinazolines and quinazolinones as ubiquitous structural fragments in medicinal chemistry: an update on the development of synthetic methods and pharmacological diversification*, Bioorg. Med. Chem. 24 (2016) 2361e2381.
9. R.S.M. Ismail, N.S.M. Ismail, S. Abuserii, D.A. Abou El Ella, *Recent advances in 4-aminoquinazoline based scaffold derivatives targeting EGFR kinases as anticancer agents*, Future J. Pharm. Sci. 2 (2016) 9e19.
10. V. Alagarsamy, K. Chitra, G. Saravanan, V.R. Solomon, M.T. Sulthana, B. Narendhar, *An overview of quinazolines: pharmacological significance and recent developments*, Eur. J. Med. Chem. 151 (2018) 628e685.
11. K. Singh, P.P. Sharma, A. Kumar, A. Chaudhary, R.K. Roy, *4-Aminoquinazoline analogs: a novel class of anticancer agents*, Mini Rev. Med. Chem. 13 (2013) 1177e1194.
12. G.N. Lipunova, E.V. Nosova, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin, *Synthesis and antitumour activity of 4-aminoquinazoline derivatives*, Russ. Chem. Rev. 85 (2016) 759e793.