



UDC: 547.856(615.355)

**Alisher YESHIMBETOV,**

O'zR FA akad. O.S. Sodiqov nomidagi Bioorganik kimyo instituti katta ilmiy xodimi, k.f.n

E-mail: [ealisherg@yahoo.com](mailto:ealisherg@yahoo.com)

**Xamid XODJANIYAZOV,**

O'zR FA akad. O.S. Sodiqov nomidagi Bioorganik kimyo instituti yetakchi ilmiy xodimi, k.f.d

**Jamshid ASHUROV,**

O'zR FA akad. O.S. Sodiqov nomidagi Bioorganik kimyo instituti professori, k.f.d

**Baxtiyar IBRAGIMOV,**

O'zR FA akad. O.S. Sodiqov nomidagi Bioorganik kimyo instituti, akademik

O'zMU professori, k.f.d. T.Xoliqov taqrizi asosida

### MOLECULAR DOCKING STUDIES OF QUINAZOLINE ALKALOIDS OF *PEGANUM HARMALA* AND THEIR SYNTHETIC ANALOGUES

Annotation

The binding energies of quinazoline alkaloids from *Peganum harmala* L. and their synthetic derivatives with the AXE enzyme were evaluated through molecular docking studies. Our findings indicate that  $\pi$ - $\pi$  interactions between amino acid residues and ligands significantly influence AXE-ligand complexes. Additionally, the orientation of the interacting aromatic rings - whether parallel or at specific angles - is crucial for effective binding. Among the theoretical compounds derived from the deoxypeganine skeleton, ligands featuring aromatic substituents demonstrated relatively strong interactions with AXE, as confirmed by docking and MMGBSA analyses.

**Keywords:** *Peganum harmala* L., quinazoline alkaloids, molecular docking, molecular dynamics, MMGBSA

### ИССЛЕДОВАНИЯ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА ХИНАЗОЛИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ *PEGANUM HARMALA* И ИХ СИНТЕТИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ

Аннотация

Энергии связывания хиназолиновых алкалоидов из *Peganum harmala* L. и их синтетических производных с ферментом АХЭ были оценены с помощью исследований молекулярного докинга. Наши результаты показывают, что  $\pi$ - $\pi$  взаимодействия между аминокислотными остатками и лигандами существенно влияют на комплексы АХЭ-лиганд. Кроме того, ориентация взаимодействующих ароматических колец – параллельная или под определенными углами – имеет решающее значение для эффективного связывания. Среди теоретических соединений, полученных из дезоксипеганинового скелета, лиганды с ароматическими заместителями продемонстрировали относительно сильное взаимодействие с АХЭ, что подтверждено докингом и анализом MMGBSA.

**Ключевые слова:** *Peganum harmala* L., хиназолиновые алкалоиды, молекулярный докинг, молекулярная динамика, MMGBSA.

### *PEGANUM HARMALA* O'SIMLIGI XINAZOLIN ALKALOIDLARI VA ULARNING SINTETIK ANALOGLARINING MOLEKULAR DOKING TADQIQOTLARI

Annotation

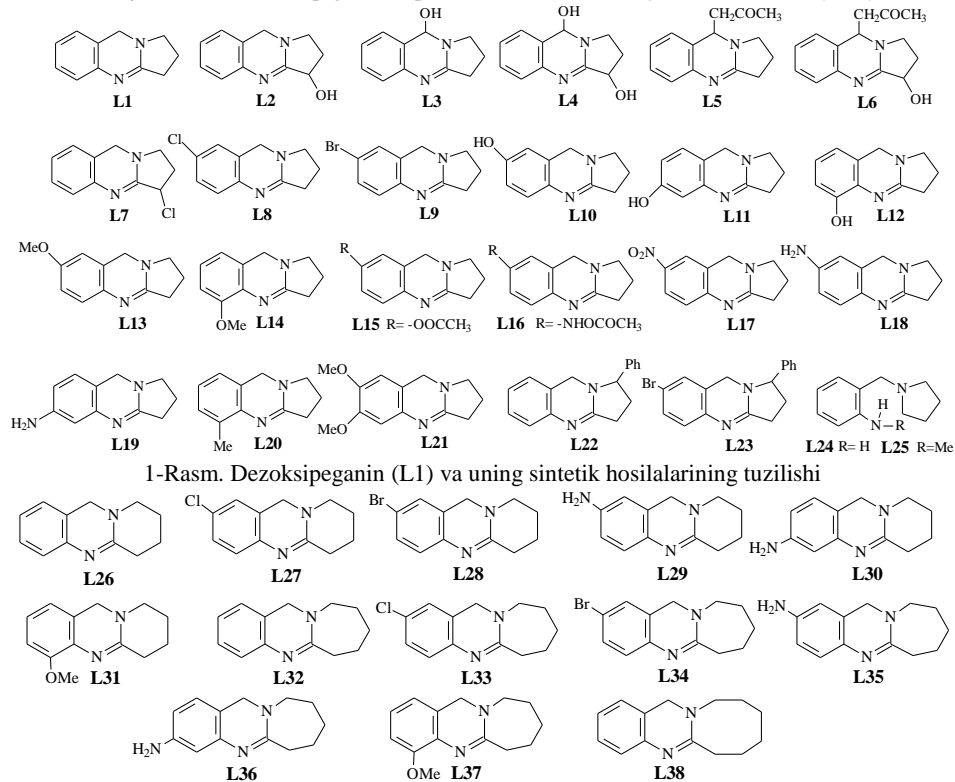
Molekulyar doking usulida *Peganum harmala* L. o'simligi xinazolin alkaloidlari va ularning sintetik hosilalarining AXE fermenti bilan bog'lanish energiyalari aniqlandi. AXE-ligand komplekslarida aminokislota qoldiqlari va ligandlar orasidagi  $\pi$ - $\pi$  ta'sirlashishlar muhim o'rin egallashi hamda ta'sirlashayotgan aromatik halqalarning parallel yoki o'zaro ma'lum burchaklar ostida joylashishi ham muhim ahamiyat kasb etishi aniqlandi. Dezoksipeganin skeleti asosida tuzilgan gipotetik birikmalar orasida aromatik o'rinbosar tutgan ligandlar AXE bilan nisbatan kuchli ta'sirlashishi doking va MMGBSA tahlillari asosida ko'rsatib berildi.

**Kalit so'zlar:** *Peganum harmala* L., xinazolin alkaloidlar, molekulyar doking, molekulyar dinamika, MMGBSA

**Kirish.** Ma'lumki, molekulyar doking tadqiqotlari zamonaviy kimyo va farmatsiya sohasining ajralmas qismiga aylangan bo'lib, undan birimalarning nishon oqsillariga bog'lanish energiyalari qiymati bo'yicha biologik faolliklarini aniqlashda, qator birikmalarni skrining qilishda keng qo'llanilmoqda [1]. Molekulyar doking tadqiqotlari va undan keyingi molekulyar dinamik simulyatsiyalar hamda ADMET tahlillari yo'naltirilgan sintezlarni amalga oshirish uchun zamin tayyorlaydi [2]. So'nggi yillarda farmakologik (in vitro yoki in vivo) tadqiqot natijalari qayd etilgan ma'lum birikmalarni nazariy usullarda tadqiq qilish orqali nazariy baholash usullari takomillashmoqda.

**Mavzuga oid adabiyotlarning tahlili.** *Peganum harmala* L. o'simligi (mahalliy tilda isiriq) indol va xinazolin tipidagi alkaloidlarga boy hisoblanadi [3]. O'simliklardan ajratib olingan alkaloidlarning keng spektrdagi faolliklarga ega ekanligi sababli *Peganum harmala* L. alkaloidlari ham farmakologik jihatdan tadqiq etilgan [4, 5]. Ushbu o'simlikdan ajratib olingan dezoksipeganin (L1, 1-rasm) alkaloidining antixolinesteraza faolligiga ega ekanligi N. Tulyaganovning farmakologik tadqiqotlari natijasida aniqlangan [5]. X.M. Shaxidoyatov tomonidan dezoksipeganin alkaloidi va uning analoglarining sintetik yo'l bilan olinishi yo'lga qo'yilganidan keyin [6], L1 molekulasining hosilalari (1-rasm) va analoglari (2-rasm, L26, L32, L38) sintez qilinib,

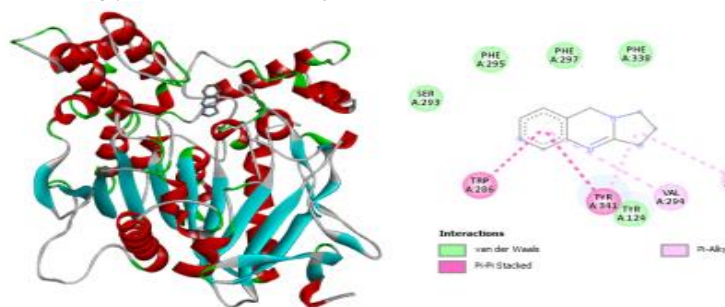
ularning ham antixolinesteraza faolliklari N. Tulyaganov tomonidan o'rganilgan [5]. Shundan kelib chiqqan holda, mazkur tadqiqotda dezoksipeganin (L1) va uning hosilalarining nazariy antixolinesteraza faolliklarini baholash maqsadida ularning AXE oqsiliga bog'lanish energiyalari molekulyar doking usulida o'rganildi. Shuningdek, molekulyar doking usulida L1 skeleti asosida faol farmakofor guruhlarni izlash va skrining qilish amalga oshirildi. Qo'shimcha ravishda L1, L26, L32 va L38 qatoridagi faollikni baholash maqsadida ularning AXE bilan hosil qilgan komplekslari uchun molekulyar dinamik simulyatsiyalar amalga oshirildi.



**Tadqiqot metodologiyasi.** Antixolinesteraza (AXE) fermentining (PDB ID: 4M0E) uch o'lchamli geometriyasi oqsil ma'lumotlari bazasidan (Protein Data Bank-PDB, <https://www.rcsb.org/>) yuklab olindi. Biovia Discovery Studio Visualizer v21.1 (Dassault Systemes BIOVIA, USA) dasturida oqsil suv va ligand molekularidan tozalandi. L1–L38 ligandlarining AXE oqsiliga bog'lanish energiyalari CB-Dock2 [7] serverida aniqlandi. 4M0E va L1, L26, L32, L38, 6FD komplekslarining molekulyar dinamik simulyatsiyalari (MD) GROMACS 2025.3 dasturida [8] AMBER99SB-ILDN [9] kuch maydonini qo'llangan holda amalga oshirildi. L1, L26, L32, L38 va 6FD ligand molekulari uchun topologiya va geometrik parametr fayllari ACPYPE [10] serveri yordamida, AM1-BCC zaryad taqsimoti asosida generatsiya qilindi. 4M0E va L1, L26, L32, L38, 6FD komplekslarida oqsil–ligand bog'lanish energiyalari gmxMMPBSA dasturida [11] aniqlandi.

**Tahlil va natijalar.** L1–L38 ligandlarining molekulyar doking tadqiqotlari boshlanishidan oldin 4M0E oqsili ligandining (DI) 4M0E oqsiliga bog'lanishi qayta doking qilindi. Doking natijasida PDB bazasidagi 4M0E (AXE-DI) kompleksi bilan bir xil kompleks olindi. Adabiyotlardan ma'lumki, AXE faol markazi ancha keng va botiq (~20 Å ichkarida) joylashgan. AXE faol markazi katalitik triada (SER203, GLU334, HIS447), oksianion tirqish (GLY121, GLY122, ALA204) va musbat zaryadlangan atsetilxolinni bog'laydigan anion qismlardan (TRP86, TYR133, TYR337 va PHE338) iborat. Shuningdek, AXE faol markaziga kirishda perifer anion (P-site) qism ham mavjud bo'lib, u joyda TYR72, ASP74, TYR124, TRP286 va TYR341 aminokislota qoldiqlari joylashgan [12].

L1–L25 ligandlarining AXE fermentiga bog'lanish energiyasi 1-jadvalda keltirilgan. L1 ligandi benzol halqasi 4M0E oqsili faol markaziga kirishdagi perifer anion qism TRP286 va TYR341 aminokislota qoldiqlari bilan  $\pi$ - $\pi$  ta'sirlashish orqali bog'lanishi aniqlandi. Shuningdek, VAL294 va TYR337 aminokislota qoldiqlari bilan  $\pi$ -alkil ta'sirlashishi kuzatildi (3-rasm). L1 ligandining oqsilga bog'lanish energiyasi -7.7 kkal/mol (1-jadval).



3-Rasm. L1 ligandining 4M0E oqsili faol markazida joylashishi (chapda) va uning aminokislota qoldiqlari bilan ta'sirlashishi (o'ngda)

1-Jadval. L1-L38 ligandlarining AXE (4M0E) oqsiliga bog'lanish energiyalari (BE, kkal/mol)

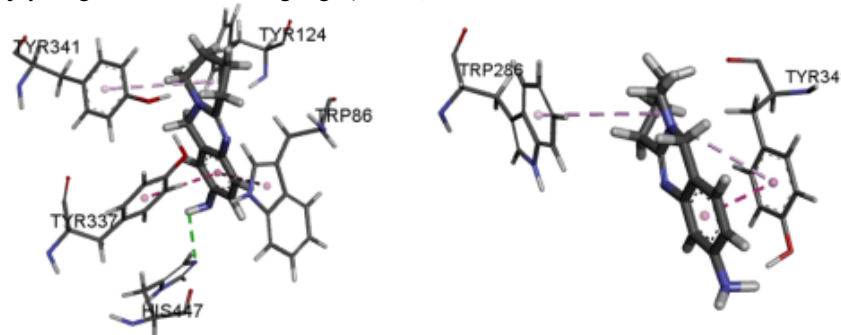
Ligand	BE	Ligand	BE	Ligand	BE
L1	-7.7	L14	-8.0	L27	-7.9
L2	-7.7	L15	-8.6	L28	-7.9
L3	-7.8	L16	-9.0	L29	-7.8
L4	-8.0	L17	-8.6	L30	-8.2
L5	-8.7	L18	-7.5	L31	-8.3
L6	-8.6	L19	-7.5	L32	-8.4
L7	-7.8	L20	-8.0	L33	-8.3
L8	-7.8	L21	-8.0	L34	-8.4
L9	-8.0	L22	-10.3	L35	-8.3
L10	-7.6	L23	-9.9	L36	-8.5
L11	-7.6	L24	-6.8	L37	-8.5
L12	-7.8	L25	-6.9	L38	-8.2
L13	-7.6	L26	-8.0		

L1-L38 ligandlarining oqsilga bog'lanish energiyasi -6.8 – -8.0 kkal/mol oralig'ida bo'lib (1-jadval), ularning oqsil faol markazida TRP86, TYR337 va TYR341 aminokislota qoldiqlari bilan  $\pi$ - $\pi$  ta'sirlashishi aniqlandi.

L5 va L6 ligandlarining AXE faol markazidagi anion va periferik anion qismlaridagi aminokislota qoldiqlari bilan ta'sirlashishlari sababli ularning oqsil bilan ta'sirlashishi (-8.7 va -8.6 kkal/mol) L1 molekulasiga (-7.7 kkal/mol) nisbatan kuchliroq ekanligi aniqlandi.

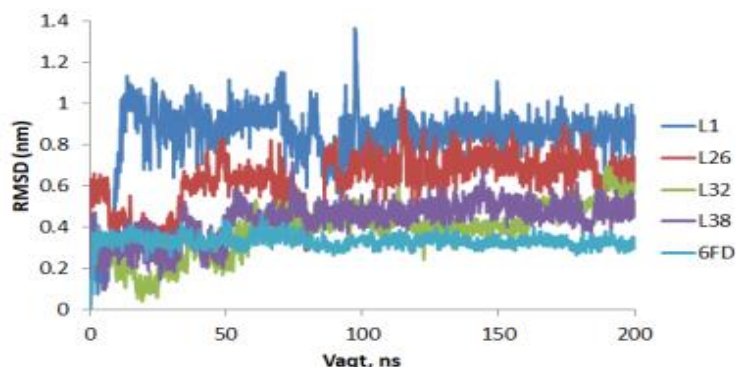
C6 atomida  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  va  $\text{CH}_3\text{CONH}^-$  o'rinbosarlarni tutgan L15 va L16 ligandlarining oqsilga boglanish energiyalari L1 ga nisbatan sezilarli darajada yuqori bo'lishi topildi (1-jadval). L15 ligand karbonil guruhi O atomi orqali ARG296 aminokislota qoldig'i bilan vodorod bog'lanish hosil qilgan va TYR124 bilan  $\pi$ - $\pi$  ta'sirlashishni yuzaga keltirgan. L16 ligandda PHE295 bilan vodorod bo'ri va TYR124 bilan esa  $\pi$ - $\pi$  ta'sirlashish yuzaga kelgan.

Ushbu oqsil–ligand komplekslarida  $\pi$ - $\pi$  ta'sirlashishning o'ziga xos xususiyatini L29 va L30 ligandlari misolida ko'rish mumkin (4-rasm). L29 va L30 ligandlarining mos ravishda C6 va C7 atomlarida amino guruhi mavjud bo'lib, ularning oqsilga bog'lanish energiyalari -7.8 (L29) va -8.2 kkal/mol (L30) ni tashkil etadi. Fazoviy ta'sirlashishlar tahlil qilinganda L30 ligand va TYR341 aromatik halqalari parallel holatda  $\pi$ - $\pi$  ta'sirlashishi kuzatilgan bo'lsa, L29 ligandda aromatik halqalar bir-biriga nisbatan ma'lum burchaklarda joylashgan  $\pi$ - $\pi$  ta'sirlashishga ega (4-rasm).



4-Rasm. Oqsil faol markazida L29 (chapda) va L30 (o'ngda) ligandlari misolida ikki xil  $\pi$ - $\pi$  ta'sirlashishning yuzaga kelishi

C11 atomida fenil guruhini tutgan L22 va L23 ligandlarining oqsilga bog'lanish energiyalari mos ravishda -10.3 va -9.9 kkal/mol bo'lib (1-jadval, bu holat oqsil faol markazida  $\pi$ - $\pi$  ta'sirlashishning katta ahamiyat kasb etishi bilan izohlanadi. Farmakologik tadqiqotlarda L1 skeleti antixolinesteraza faolligining namoyon bo'lishida muhim o'rin tutishi ko'rsatilgan [5]. Shundan kelib chiqqan holda, L1 ligand skeleti asosida molekulyar doking usulida faol farmakofor guruhlarini izlash jarayonlari L1 molekulasining A (C5, C6, C7, C8), B(C4) va C halqasidagi (C9, C10, C11) uglerod atomlariga turli funksional guruhlar kiritib, 300 dan ortiq gipotetik birikmalar hosil qilindi hamda ularning AXE oqsiliga bog'lanish energiyalari o'rganildi. O'rinbosar sifatida  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CHNHPh}$ ,  $-\text{Ph}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{Me}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{Ph}$ ,  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{COOMe}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCOOMe}$ ,  $-\text{OOCMe}$ ,  $-\text{OOCNHMe}$  va  $-\text{OOCNMe}_2$  guruhlarini olindi. Shuningdek,  $-\text{Hal}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OMe}$  kabi kichik o'rinbosarlar bilan dialmashgan gipotetik birikmalar hosil qilindi. Aromatik o'rinbosar guruhidan tashqari boshqa o'rinbosarlarning qaysi holatga kiritilishidan qat'i nazar, ligandlarning AXE fermentiga bog'lanish energiyasi -8 – -9 kkal/mol oralig'ida saqlanib qolishi kuzatildi. L1 molekulasining A, B yoki C halqalaridagi uglerod atomlaridan biriga aromatik o'rinbosarlarning ( $-\text{CH}_3\text{NH}_4\text{Ph}$ ,  $-\text{Ph}$  va  $-\text{C}(\text{O})\text{Ph}$ ) kiritilishi, asosiy L1 ligandiga nisbatan, gipotetik ligandlarning AXE fermenti bilan o'zaro ta'sirini sezilarli darajada kuchaytirishiga olib kelishi va bu yaxshilanish qulayroq bog'lanish energiyalarida (-10 dan -11 kkal/mol gacha) aks etishi aniqlandi. Masalan, molekulyar doking izlanishlari natijasida 6-fenildezoksipeganin (6FD) birikmasining AXE oqsiliga bog'lanish energiyasi -10.7 kkal/mol bo'lishi aniqlandi. Ushbu gipotetik birikmalarning AXE bilan hosil qilgan 4M0E-6FD kompleksi molekulyar dinamik simulyatsiya (200 ns) qilinib, MMGBSA usulida oqsil–ligand bog'lanish energiyasi aniqlandi (2-jadval). Taqqoslash maqsadida dezoksipeganin alkaloidi (L1) va uning "C" halqasining kengayishi kuzatiladigan L26, L32 va L38 ligandlarning ham AXE bilan hosil qilgan komplekslari MD simulyatsiya qilindi va MMGBSA usulida oqsil–ligand bog'lanish energiyasi aniqlandi (2-jadval). Molekulyar dinamika simulyatsiyalari natijalari tizim barqarorligi va dinamik xususiyatlari o'rtacha kvadratik og'ish (RMSD, nm) parametri orqali baholandi (5-rasm). RMSD ko'rsatkichlari barcha ligandlarning MD simulyatsiya jarayonida oqsil faol markazidan chiqib ketmaganligini ko'rsatdi. MD simulyatsiya trayektoriyasining oxirgi 10 ta kadri asosida oqsil–ligand bog'lanish energiyasi aniqlandi. Unga ko'ra 6FD gipotetik birikmaning bog'lanish o'rtacha energiyasi L1, L26, L32 va L38 ligandlariga nisbatan sezilarli darajada yaxshilangan.



5-Rasm. AXE–ligand komplekslari MD simulyatsiya natijalarining o'rtacha kvadratik og'ish (RMSD) kattaliklari  
2-Jadval. L1, L26, L32, L38 va 6FD ligandlarining 4MOE oqsiliga bog'lanish o'rtacha energiyalari

Ligand	Bog'lanish energiyasi, kkal/mol	
	CB-Dock2	MMGBSA
L1	-7.7	-16.26±3.95
L26	-8.0	-15.91±1.71
L32	-8.4	-15.77±1.79
L38	-8.2	-21.81±3.51
6FD	-10.7	-25.83±1.64

**Xulosa va takliflar.** Tadqiqotlar natijasida molekulyar doking usulida *Peganum harmala* L. o'simligi xinazolin alkaloidlari va ularning sintetik hosilalarining AXE fermenti bilan bog'lanish energiyalari va oqsil faol markazida ligandlarning qaysi aminokislota qoldiqlari bilan ta'sirlashishlari aniqlandi. AXE–ligand komplekslarining mustahkamligida ferment va ligand orasidagi  $\pi$ – $\pi$  ta'sirlashishlar muhim o'rin tutishi hamda ta'sirlashayotgan aromatik halqalarning o'zaro parallel yoki ma'lum burchaklar ostida joylashishi ham muhim ahamiyat kasb etishi aniqlandi. Dezoksipeganin skeleti asosida tuzilgan gipotetik birikmalar orasida aromatik o'rinbosar tutgan ligandlar AXE bilan nisbatan kuchli ta'sirlashishi doking va MMGBSA tahlillari asosida aniqlandi.

Mazkur ish Innovatsion rivojlanish agentligining FL-9524115091 fundamental loyihasi doirasida amalga oshirildi.

#### 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. Sumontri S., Eiamart W., Tadtong S., Samee W. Utilizing ADMET Analysis and Molecular Docking to Elucidate the Neuroprotective Mechanisms of a Cannabis-Containing Herbal Remedy (Suk-Saiyasna) in Inhibiting Acetylcholinesterase//Int. J. Mol. Sci. –2025. –Vol. 26. –P.3189.
3. Дьяконов А.Л., Тележенецкая М.В. Хиназолиновые алкалоиды в природе//Хим. Природ. Соедин.-1997. -№3. –С.297-351.
4. Садритдинов Ф.С., Курмуков А.Г. Фармакология растительных алкалоидов и их применение в медицине. Ташкент: Медицина, 1980. С. 301-305.
5. Туляганов Н. Фармакологические исследования алкалоидов гармалы обыкновенной (*Peganum harmala* L.) хиназолинового и хиназолонового строения и их производных. Автреф. дисс. д-ра мед. наук: 14.00.25-фармакология. –Москва, 1981. –28 с.
6. Шахидояттов Х.М. Хиназолон-4 и их биологическая активность. –Т.: Фан, 1988. -138 с.
7. 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. –Vol. 50(W1). –W159–W164.
8. Abraham M. J., Teemu M., Roland S., Szilárd P., Jeremy C.S., Berk H., Erik L. GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers//SoftwareX. –2015. –Vol.1. –P.19–25.
9. Lindorff-Larsen K., Piana S., Palmo K., Maragakis P., Klepeis J.L., Dror R.O., Shaw D.E. Improved side-chain torsion potentials for the Amber ff99SB protein force field//Proteins. –2010. –Vol. 78(8). –P.1950-1958.
10. Sousa da Silva A.W., Vranken W.F. ACPYPE - AnteChamber PYthon Parser interface//BMC Res Notes. –2012. –Vol.5. – P.367.
11. Valdés-Tresanco M.S., Valdés-Tresanco M.E., Valiente P.A., Moreno E. gmx\_MMPBSA: A new tool to perform end-state free energy calculations with GROMACS//J.Chem.Theory Comput. – 2021. –Vol. 17(10). –P.6281–6291.
12. Macdonald I.R., Martin E., Rosenberry T.L., Darvesh S. Probing the Peripheral Site of Human Butyrylcholinesterase//Biochemistry. –2012. –Vol. 51(36). –P.7046–7053.