



UDK: 615.322:54.05:061:004.94

Sherxon SHUKUROV,

O'zMU tayanch doktoranti

E-mail: sherlenovo3@gmail.com

ORCID: 0009-0008-1369-8870

Iroda GANIYEVA,

O'zMU tayanch doktoranti

E-mail: www.irodaganieva.123.a@gmail.com

Dilshod MANSUROV,

O'zMU tayanch doktoranti

Abdulxamid TO'RABOEV,

Toshkent Farmatsevtika instituti Ilmiy innovatsion ishlanmalarni tijoratlashtirish bo'limi boshlig'i

Ilyos HUDOYNAZAROV,

O'zMU dotsenti, PhD

Nodirali NORMAXAMATOV,

Toshkent Farmatsevtika instituti Ilmiy ishlar va innovatsiyalar bo'yicha prorektori

O'zR FA Bioorganik kimyo instituti yetakchi ilmiy xodimi, k.f.d S.Xayitmetova taqrizi asosida

ARTEMISIA ANNUA L. O'SIMLIGIDAGI BA'ZI TERPENOIDLARNING KOMPYUTER DASTURLARI YORDAMIDA BIOLOGIK FAOLLIKLARINI O'RGANISH

Annotatsiya

Ushbu qo'l yozmada alfa-pinen, kamfora va evkaliptol moddalarini mikroorganizmlarning maqsadli oqsillari bilan bog'lanish qobiliyatini molekulyar docking usuli orqali o'rganildi. Tadqiqot natijalari ushbu tabiiy birikmalarning potensial antimikrob xossalarga ega ekanligini ko'rsatdi. Alfa-pinen, kamfora va evkaliptollar kabi terpenoidlarni ajratib olish va izolyatsiya qilish, shuningdek, molekulyar biriktirish texnikasidan foydalangan holda ularning biologik faolligini baholash haqida so'z yuritiladi. Olingan bog'lanish energiyalari va ligand-oqsil komplekslarining barqarorligi ularning biologik faolligini tasdiqlaydi. Molekulyar docking - bu kichik molekula (ligand) oqsil yoki nuklein kislota (retseptor) bilan qanday o'zaro ta'sir qilishini bashorat qilish uchun ishlatiladigan hisoblash usuli hisoblanadi.

Kalit so'zlar: Artemisia annua, efir moylari, terpenoid, biologik faollik, kontsentratsiya, alfa-pinen, kamfora, evkaliptol, 8RSS, AutoDock, oqsil.

ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ ТЕРПЕНОИДОВ РАСТЕНИЯ ARTEMISIA ANNUA L. С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЬЮТЕРНЫХ ПРОГРАММ

Аннотация

В данной рукописи исследована способность альфа-пинена, камфоры и эвкалиптола связываться с целевыми белками микроорганизмов с использованием метода молекулярного докинга. Результаты исследования показали, что эти природные соединения обладают потенциальными антимикробными свойствами. Рассматриваются процессы выделения и изоляции терпенов, таких как альфа-пинен, камфора и эвкалиптол, а также оценка их биологической активности с применением технологии молекулярного докинга. Полученные значения энергии связывания и стабильность комплексов лиганд-белок подтверждают их биологическую активность. Молекулярный докинг представляет собой вычислительный метод, используемый для прогнозирования взаимодействия малой молекулы (лиганда) с белком или нуклеиновой кислотой (рецептором).

Ключевые слова: Artemisia annua, эфирные масла, терпеноид, биологическая активность, концентрация, альфа-пинен, камфора, эвкалиптол, 8RSS, AutoDock, белок.

"STUDY OF THE BIOLOGICAL ACTIVITIES OF SOME TERPENOIDS FROM ARTEMISIA ANNUA L. USING COMPUTER-AIDED ANALYSIS"

Annotation

This manuscript investigates the ability of alpha-pinene, camphor, and eucalyptol to bind with the target proteins of microorganisms using the molecular docking method. The results of the study demonstrated that these natural compounds possess potential antimicrobial properties. The processes of extraction and isolation of terpenoids such as alpha-pinene, camphor, and eucalyptol, as well as the assessment of their biological activity using molecular docking techniques, are discussed. The obtained binding energies and the stability of the ligand-protein complexes confirm their biological activity. Molecular docking is a computational method used to predict how a small molecule (ligand) interacts with a protein or nucleic acid (receptor).

Keywords: Artemisia annua, essential oils, terpenoid, biological activity, concentration, alpha-pinene, camphor, eucalyptol, 8RSS, AutoDock, protein.

Kirish. Bugungi kunda zamonaviy tibbiyotda tabiiy birikmalar asosida yangi turdagi mikroblarga qarshi vositalar yaratish dolzarb muammolaridan biri hisoblanadi. Jumladan, efir moylarining tarkibini asosini tashkil qiluvchi biologik faol moddalar

terpenoidlar, (alfa-pinen, kamfora va evkaliptol) o'zining keng spektrli biologik faolligi bilan ajralib turadi. Ularning turli xildagi patogen mikroorganizmlarga ta'sir mexanizmini yanada chuqurroq o'rganish yangi avlod dorilarini ishlab chiqishda muhim rol o'ynaydi.

Hozirda bu kabi fiziologik jihatdan faol moddalarni biologik faolligini tuzilishga bog'liqligini bir nechta kompyuter dasturlari yordamida tahlil qilinadi. Jumladan, Molekulyar docking usuli kimyo va biologiya fanlari kesishmasida joylashgan kompyuter tahlil usullaridan biri bo'lib, u ligand va maqsadli oqsil o'rtasidagi bog'lanishni modellash tirishga imkon beradi.

Adabiyotlar sharhi. Ma'lumki, *Artemisia annua* tarkibida uchraydigan biologik faol moddalarning konsentratsiyalari turli hududlar va iqlim sharoitlariga bevosita bog'liq bo'ladi [1].

Keltirilgan manbaalarda Ruminiyada o'suvchi *Artemisia annua* yer ustki qismlari gidrodistillash usuli bilan olingan efir moylari GC/MS tahlili qilinganda, umumiy efir moyi tarkibining 94,64% ni aniqlash imkonini berdi. Tahlil natijalariga ko'ra asosiy biologik faol moddalar, kamfora (17,74%), alfa-pinen (9,66%), germakren-D (7,55%), 1,8-sineol (7,24%), trans-b-karyofilin (7,02%) va artemisia keton (6,26%) ekanligi ma'lum bo'ldi. Shu bilan birgalikda ushbu efir moyi tarkibidagi terpenoidlarni mikroblarga qarshi faolligi o'rganilgan. Tajribalarda minimal inhibitiv konsentratsiya (MIC), minimal bakteritsid konsentratsiyasi (MBC), minimal fungitsid konsentratsiyalaridan foydalanildi (MFC). Olingan natijalarga ko'ra klinik shtammlar *A. annua* moyiga sezgir ekanligi aniqlangan. MIC 0,51 dan 16,33 mg/ml gacha olingan. Olib borilgan tadqiqotlarda efir moyi, mikroblarga qarshi yuqori faollikni namoyon etgan. *A. annua* efir moyi tarkibidagi terpenoidlar gramm-musbat va gramm-manfiy bakteriya shtammlarida, shuningdek xamirturush shtammlarida selektiv faollikka ega ekanligi aniqlangan [2].

Shu bilan birgalikda Serbiyada o'suvchi *A. annua* herba o'simligining tarkibi o'rganilganda asosiy biologik jihatdan faol birikmalar, artemisia keton (35,7%), alfa-pinen (16,5%) va 1,8-sineol (5,5%) lardan tashkil topgani aniqlangan. *A. annua* herba tarkibidagi efir moyi nefroprotektiv, mikroblarga qarshi va antioksidant xususiyatlarni namoyon qilishi aniqlangan [3].

Eron Islom Respublikasida o'suvchi *A. annua* o'simligining urug'idan olingan efir moyi tarkibi tahlil qilinganda, quyidagi bakteriyalarga qarshi faolligi yuqori ekanligi aniqlangan. Jumladan, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus subtilis* ATCC 9372 va ayniqsa *Enterococcus faecalis* ATCC 15753 va *Escherichia coli* ATCC 9763. Shu bilan birgalikda, *A. annua* tarkibidagi uchuvchi birikmalari deyarli zaharlilik xususiyatga ega emasligi aniqlangan. [4]

Adabiyotlarda keltirilgan ma'lumotlarga ko'ra, *A. annua* o'simligi tarkibidagi efir moyida 57 turdagi biologik faol moddalarni bo'lishi aniqlangan, bu umumiy yog' tarkibining 94,64% ni tashkil qiladi. Efir moyi tarkibida terpenoidlardan kamfora (bisiklik monoterpen keton, tarkibi 17,74%), a-pinen (bisiklik monoterpen uglevodorod, 9,66%), germakren D (monotsiklik seskviterpen uglevodorod, 7,55%), 1,8-sineol (bisiklik monoterpen efir 7,24%), trans-b-kariofillen (bisiklik seskviterpen uglevodorod, 7,02%) va artemisia keton (atsiklik monoterpen keton, 6,26%), kamfen (4,31%), bisiklik monoterpen uglevodorod va g-guryunen (4,27%), bisiklik seskviterpen uglevodorodi mavjud. Shu bilan birgalikda *A. annua* efir moyi tarkibida murakkab tuzilishli birikmalar ham mavjud bo'lib ularning miqdorlari quyidagicha, monoterpenli uglevodorodlar (17,06%), seskviterpen uglevodorodlari (27,23%), monoterpen spirtlari (6,58%), seskviterpen spirtlari (5,83%), monoterpen va seskviterpen karbonil birikmalaridan (%27) tashkil topgan [5].

A. annua o'simligi tarkibidagi artemisinin kashf etilganidan beri turli tadqiqotchilar, jumladan xitoylik olimlar, uning tuzilishi, fizik-kimyoviy xossalari o'rganish maqsadida ilmiy izlanishlar olib borishgan. *A. annua* o'simligining deyarli barcha a'zolari jumladan barglari, poyalari, gullari, ildizlari va urug'lari ushbu tadqiqotlar obyekti sifatida tanlab olingan. Artemisia annua (gullashdan oldin) barglarida efir moyi miqdori 16 % gacha yetishi aniqlangan. Tadqiqotlarda Molekulyar distillash usulidan foydalanilgan [6].

Tadqiqot metodologiyasi. Tadqiqotlarda uchta tabiiy birikma - alfa-pinen, kamfora va evkaliptol - ligand sifatida tanlab olindi. Ushbu moddalarning 3D strukturalari PubChem ma'lumotlar bazasidan .sdf formatida yuklab olinib, Open Babel dasturi yordamida .pdb formati va so'ngra .pdbqt formatiga o'tkazildi. Molekulalar energiyasi minimallashtirilib, dockingga tayyorlandi.

Oqsil sifatida 8RSS (PDB ID: 8RSS) tanlandi – bu dengiz aktinobakteriyalariga mansub membrana oqsili bo'lib, rhodopsin sinfiga kiradi. Uning kristall strukturalari Protein Data Bank (<https://doi.org/10.2210/pdb8RSS/pdb>) saytida mavjud.[7] Oqsil strukturasidagi suv molekullari va boshqa kichik ligandlar olib tashlanib, faqat faol markaz yaqinidagi aminokislotalar saqlab qolindi. Oqsilga qutbli vodorod atomlari qo'shilib, Gasteiger zaryadlari tayyorlandi. Natijada oqsil .pdbqt formatida saqlab olindi.

Molekulyar docking hisoblari **AutoDock Vina** dasturida amalga oshirildi. Har bir ligand uchun 8RSS oqsiliga bog'lanish energiyasi (binding affinity, kkal/mol) hisoblab chiqildi. Docking natijalari **PyMOL** va **Discovery Studio Visualizer** dasturlari yordamida vizual analiz qilindi.

Natijalar tahlili. Tadqiqotlarda alfa-pinen, kamfora va evkaliptollarning mikroorganizmlarni ma'lum nishon oqsillari bilan o'zaro ta'sirini kompyuter dasturlari yordamida tahlil qilindi.

Dokking natijalari alfa-pinen, kamfora va evkaliptol moddalari 8RSS oqsili bilan samarali bog'lanishini ko'rsatdi. Har bir ligand uchun 10 ta konformatsiya (pose) ko'rib chiqildi. Quyidagi o'rtacha bog'lanish energiyalari aniqlandi (1-jadval).

- **Alfa-pinen:** eng past bog'lanish energiyasi – **-6.31 kkal/mol**, o'rtacha – **-6.18 kkal/mol**
- **Kamfora:** eng past bog'lanish energiyasi – **-6.13 kkal/mol**, o'rtacha – **-6.03 kkal/mol**
- **Eukaliptol:** eng past bog'lanish energiyasi – **-6.18 kkal/mol**, o'rtacha – **-5.75 kkal/mol**

Docking natijalariga ko'ra, **alfa-pinen** 8RSS oqsili bilan eng kuchli bog'lanishni ko'rsatdi, bu esa uning potensial biofaolligi yuqoriligi haqida signal beradi. Kamfora va evkaliptol esa nisbatan past, ammo yaqin bog'lanish energiyalari bilan ajralib turdi.

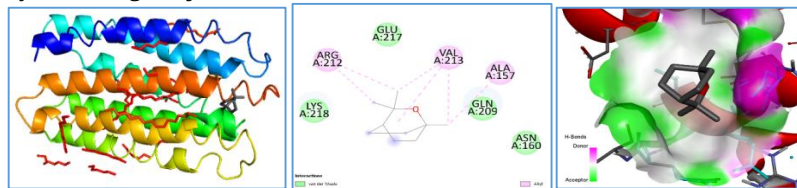
1-jadval

Ligandlar va oqsillar orasidagi bog'lanish energiyasi (ΔG -bo'g'lanish, kkal/mol)

№	Alfa-pinen	Kamfora	Evkaliptol
1	-6.31	-6.13	-6.18
2	-6.31	-6.12	-6.17
3	-6.31	-6.12	-6.17
4	-6.30	-6.12	-6.17
5	-6.29	-6.12	-6.17
6	-6.29	-6.12	-5.94

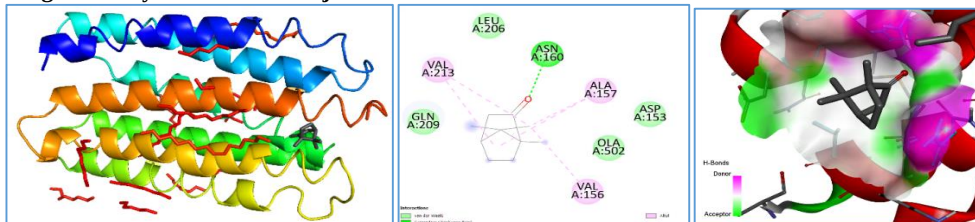
7	-6.27	-6.10	-5.22
8	-6.13	-5.60	-5.21
9	-5.93	-5.59	-5.19
10	-5.54	-5.58	-5.11

1. a-pinenning molekulyar docking natijalari



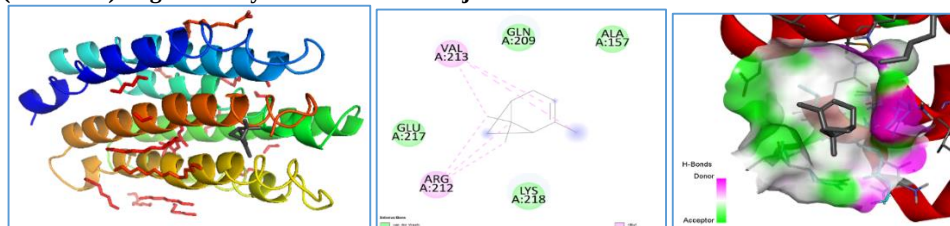
Rasm-1. a-pinen va 8RSS oqsilining bog'lanishi natijasida hosil bo'lgan kompleksdagi a-pinen va oqsilning o'ziga xos aminokislota qoldiqlari o'rtasidagi o'zaro ta'sir.

2. Camphoraning molekulyar birikiishi natijalari



Rasm-2. Camphora va oqsilning o'ziga xos aminokislota qoldiqlari o'rtasidagi o'zaro ta'sir, Camphora va oqsilning bog'lanishi natijasida hosil bo'lgan kompleksda.

3. Eucalyptol (1.8-cineol)ning molekulyar biriktirilishi natijalari



Rasm-3. Eucalyptol va oqsilning birikiishi natijasida hosil bo'lgan kompleksdagi oqsilning o'ziga xos aminokislotalar qoldiqlari bilan o'zaro ta'siri.

Natijalar muhokamasi. Olingan docking natijalarga ko'ra, tanlab olingan terpenoidlar 8RSS oqsili bilan barqaror komplekslar hosil qilishi aniqlandi. Ularning bog'lanish energiyalari -5.1 dan -6.3 kkal/mol oralig'ida bo'lib, bu esa ular va oqsil o'rtasida sezilarli darajadagi termodinamik afzallik mavjudligini bildiradi.

Eng yuqori aktivlikka ega bo'lgan **alfa-pinen** molekulasi oqsilning faol markaziga yaxshi joylashgan bo'lib, ehtimoliy vodorod bog'li va gidrofob o'zaro ta'sirlar orqali barqaror bog'lanishni hosil qilgan. Kamfora va evkaliptol molekullari ham o'xshash pozitsiyalarni egallagan, ammo ularning konformatsiyalari ozroq energiya afzalliklariga ega bo'lgan.

Shuningdek, bu moddalarning kichik molekulyar hajmi va uchuvchi tabiati ularni bioaktiv modda sifatida muhim qilish bilan birga, membrana oqsillari bilan bevosita o'zaro ta'sirga kirishish imkonini ham oshiradi.

Ushbu natijalar ushbu birikmalarni **potensial antimikrob** vosita sifatida ilmiy va amaliy jihatdan o'rganishni davom ettirish kerakligini ko'rsatadi.

Xulosa. Tadqiqot natijalariga ko'ra alfa-pinen, kamfora va evkaliptol moddalari 8RSS oqsili bilan molekulyar docking usuli orqali tahlil qilindi. Natijalar shuni ko'rsatdiki, barcha birikmalar oqsil bilan sezilarli darajadagi bog'lanish energiyasini namoyon qildi, ayniqsa alfa-pinen eng yaxshi natijani namoyan qildi. Bu moddalarning va mikroblarga qarshi biologik faolligini yanada chuqurroq tahlil qilish uchun eksperimental va in silico (kompyuterda) tadqiqotlar orqali tasdiqlash tavsiya qilinadi.

ADABIYOTLAR

1. N. S. Radulovic, P. J. Randjelovic, N. M. Stojanovic, P. D. Blagojevic, Z. Z. Stojanovic-Radic, I. R. Ilic, V. B. Djordjevic, Food Chem. Toxicol. 2013, 58, 37.
2. Z. Habibi, S. Ghanian, S. Ghasemi, M. Y. ousefi, Nat. Prod. Res. 2013, 27, 198.
3. Marinas, I. C., Oprea, E., Chifiriuc, M. C., Badea, I. A., Buleandra, M., & Lazar, V. (2015). Chemical composition and antipathogenic activity of *Artemisia annua* essential oil from Romania. *Chemistry & biodiversity*, 12(10), 1554-1564.
4. Kononov, D. A., & Khamilov, A. A. (2016). Biologically active compounds of *Artemisia annua*. essential oil. *Pharmacy & Pharmacology*, 4(4), 4-33.
5. Brown, G. D. (2010). The Biosynthesis of Artemisinin (Qinghaosu) and the Phytochemistry of *Artemisia annua* L. (Qinghao). *Molecules*, 15(11), 7603-7698. <https://doi.org/10.3390/molecules15117603>
6. Anonymous. Kang nue xin yao qin hao su de yan jiu (in Chinese). *Chin. Pharm. Bull.* 1979, 2, 49-53. [Google Scholar]
7. Sergey Bukhdruker et al. Proteorhodopsin insights into the molecular mechanism of vectorial proton transport. *Sci. Adv.* 11, eadu5303 (2025). <https://doi.org/10.1126/sciadv.adu5303>