



**HLA-DRB VA HLA-DRA АЛЛЕЛЛАРИНИНГ ДЕКСАМЕТАЗОН ВА
ЦЕФТРИАКСОН БИЛАН МОЛЕКУЛЯР БОҒЛАНИШ ХУСУСИЯТЛАРИ,
ФАРМАКОГЕНЕТИК ТАҲЛИЛ**

Зиядуллаева Г.З.

Шароф Рашидов номидаги Самарқанд давлат университети

HLA II синф генлари, жумладан HLA-DRB1, DRB3, DRB4, DRB5 ва HLA-DRA, инсон иммун тизимининг асосий компонентлари бўлиб, антигенларни CD4⁺ Т-лимфоцитларга тақдим этишда марказий роль ўйнайди. Ушбу генларнинг юқори даражадаги полиморфизми Т-хужайра жавобининг кучи ва йўналишини белгилайди ҳамда турли аутоиммун ва аллергия касалликлар билан боғлиқдир [2, 3].

Сўнгги йилларда HLA аллелларининг дори молекулалари билан тўғридан-тўғри ўзаро таъсири фармакогенетиканинг муҳим йўналишларидан бирига айланди [6, 7]. Айрим ҳолатларда HLA молекулалари дори ёки унинг метаболитлари билан комплекс ҳосил қилиб, Т-хужайра воситасидаги дори-индукцияланган иммун реакцияларни келтириб чиқариши мумкин [5]. Дексаметазон кенг қўлланиладиган глюкокортикоид бўлиб, яллиғланишга қарши ва иммуносупрессив таъсирга эга. Цефтриаксон эса β-лактам гуруҳига мансуб антибиотик бўлиб, инфекция касалликларни даволашда самарали қўлланилади, аммо айрим ҳолларда иммунологик ноўя реакцияларга сабаб бўлиши мумкин [1,4].

Ушбу тадқиқотнинг мақсади HLA-DRB ва HLA-DRA аллелларининг дексаметазон ва цефтриаксон билан молекуляр боғланиш хусусиятларини *in silico* молекуляр докинг орқали баҳолаш ва уларнинг фармакогенетик аҳамиятини таҳлил қилиш.

Тадқиқот объектлари, таҳлилга HLA-DRB генининг 16 та кенг тарқалган аллеллари киритилди, DRB101:01, DRB101:02, DRB103:01, DRB104:01, DRB107:01, DRB108:01, DRB109:01, DRB111:01, DRB114:01, DRB115:01, DRB301:01, DRB301:02, DRB302:02, DRB401:01, DRB401:03, DRB501, DRB5*02. HLA-DRA генининг бир қатор аллеллари ҳам таҳлил қилинди. Дори молекулалари дексаметазон (C₂₂H₂₉FO₅), цефтриаксон (C₁₈H₁₈N₈O₇S₃)

Оқсилларнинг 3D тузилмалари I-TASSER ва SWISS-MODEL платформалари орқали қурилди. Лиганд молекулалари Avogadro дастурида геометрик оптимизация қилинди. Молекуляр докинг AutoDock Vina дастури ёрдамида амалга оширилди. Комплексларнинг барқарорлиги боғланиш энергияси (ΔG, kcal/mol) асосида баҳоланди. Манфий қиймат қанча катта бўлса, комплекс шунча барқарор деб ҳисобланди. Дексаметазоннинг HLA-DRB аллеллари билан ўртача боғланиш энергияси тахминан -5.6 kcal/mol ни ташкил этди. Энг кучли боғланиш DRB111:01 аллелида (-6.138 kcal/mol), энг заиф боғланиш эса DRB301:02 аллелида (-4.743 kcal/mol) қайд этилди. Цефтриаксон учун ўртача боғланиш энергияси -5.1 kcal/mol



TANQIDIY NAZAR, TAHLILIIY TAFAKKUR VA INNOVATSION G'UYALAR



бўлиб, энг кучли ўзаро таъсир DRB114:01 аллелида (-6.114 kcal/mol), энг заиф боғланиш DRB301:02 аллелида (-4.394 kcal/mol) кузатилди.

Олинган маълумотлар HLA-DRB аллеллари ўртасида дори молекулалари билан боғланиш қобилияти сезиларли фарқ қилишини кўрсатди. HLA-DRA аллеллари бўйича боғланиш энергияси нисбатан юқори (камроқ манфий) қийматларда кузатилди. Дексаметазон билан энг барқарор комплекслар DRA02:03:01:01 (-4.887), DRA02:02:01:01 (-4.771) ва DRA*02:05:01:01 (-4.772) аллелларида аниқланди. Цефтриаксон учун энг паст энергия қийматлари DRA01:04:01:01 (-4.660) ва DRA02:05:01:01 (-4.597) аллелларида қайд этилди. Умуман олганда, HLA-DRB аллеллари билан боғланиш энергияси HLA-DRA аллелларига нисбатан пастроқ бўлиб, DRB занжири дори-индукцияланган иммун жавобларда етакчи роль ўйнаши мумкинлигини кўрсатади.

Олинган натижалар айрим HLA-DRB аллелларининг дори-индукцияланган иммун реакцияларда потенциал аҳамиятини кўрсатади. DRB111:01 аллелида дексаметазон билан юқори аффинитет кузатилиши глюкокортикоидларга индивидуал сезувчанлик фарқларини тушунтириши мумкин. DRB115:01 аллелида нисбатан паст боғланиш энергияси глюкокортикоид резистентлиги билан боғлиқ бўлиши эҳтимолдан холи эмас. Цефтриаксоннинг DRB1*14:01 билан кучли боғланиши ушбу аллел эгаларида β-лактам антибиотикларга нисбатан кечиккан типдаги аллергик реакциялар хавфи юқори бўлиши мумкинлигини тахмин қилиш имконини беради. DRB103:01, DRB104:01 ва DRB1*15:01 каби аутоиммун касалликлар билан боғлиқ аллелларда дори молекулалари билан ўзаро таъсир иммунопатоген механизмларни чуқурлаштириши мумкин.

Бироқ, таъкидлаш лозимки, молекуляр докинг натижалари гипотетик характерга эга бўлиб, клиник ва *in vitro* тадқиқотлар билан тасдиқланиши зарур. Дексаметазон HLA-DRB аллеллари билан ўртача кучли боғланиш хусусиятига эга бўлиб, энг юқори аффинитет DRB1*11:01 аллелида кузатилди. Цефтриаксоннинг энг кучли боғланиши DRB1*14:01 аллелида қайд этилди. HLA-DRB аллеллари HLA-DRA аллелларига нисбатан дори молекулалари билан кучлироқ ўзаро таъсирга киришади. HLA полиморфизми дори-индукцияланган иммун жавоблар ва терапевтик самарадорликнинг индивидуал фарқларида муҳим омил бўлиши мумкин. Тадқиқот натижалари шахсийлаштирилган терапия, аутоиммун касалликлар прогнозини баҳолаш ва дори хавфсизлигини ошириш соҳаларида амалий аҳамиятга эга бўлиши мумкин.

Фойдаланилга адабиётлар:

1. Ooi J.D., et al. Dominant protection from HLA-linked autoimmunity by antigen-specific regulatory T cells // Nature. - 2017. - Vol. 545. - P. 243-247. - DOI: 10.1038/nature22329.



TANQIDIY NAZAR, TAHLILIY TAFAKKUR VA INNOVATSION G'OYALAR



2. Nilsson J.B., Kaabinejadian S., Yari H., Kester M.G.D., van Balen P., Hildebrand W.H., Nielsen M. Accurate prediction of HLA class II antigen presentation at all loci using tailored data mining and advanced machine learning // *Science Advances*. - 2023. - Vol. 9, № 47. - Art. eadj6367. - DOI: 10.1126/sciadv.adj6367.
3. Myers M., Mehr R., Raghavan M., Kaufman J., Luzun Y. Editorial: Diversity and polymorphisms of HLA and KIR: new concepts // *Frontiers in Immunology*. - 2021. - Vol. 12. - DOI: 10.3389/fimmu.2021.701398.
4. Moya-Quiles M.R., Muro M. Identification of three new HLA-A intronic variants by next-generation sequencing // *HLA*. - 2024. - Vol. 104, № 4. - e15708. - DOI: 10.1111/tan.15708.
5. Matern B.M., Olieslagers T.I., Voorter C.E.M., Groeneweg M., Tilanus M.G.J. Insights into the polymorphism in HLA-DRA and its evolutionary relationship with HLA haplotypes // *HLA*. - 2020. - Vol. 95, № 2. - P. 117-127. - DOI: 10.1111/tan.13730.
6. Loginova M., Morozova N., Paramonov I. Identification of five novel HLA-DRB1 alleles // *HLA*. - 2025. - Vol. 105, № 5. - e70252. - DOI: 10.1111/tan.70252.
7. Kramer C.S.M., Roelen D.L., Heidt S., Claas F.H.J. Defining the immunogenicity and antigenicity of HLA epitopes // *HLA*. - 2017. - Vol. 90, № 1. - P. 5-16. - DOI: 10.1111/tan.13038.