

MIKROORGANIZMLARDAN YANGI DORI VOSITALARI ISHLAB CHIQISH

Karimov Sardor Siroj o'g'li

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti Termiz filiali talabasi

Axmadova Ruxshona Rustamovna

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti Termiz filiali talabasi

Safarov Sherzod

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti Termiz filiali o'qituvchisi

Annotatsiya: Ushbu maqola mikroorganizmlardan yangi dori vositalarini ishlab chiqishning nazariy va amaliy jihatlarini — tarixiy ildizlardan tortib zamonaviy genomining, metagenomik, konsultivatsion texnologiya va sun'iy intellekt yordamida amalga oshirilayotgan dori-kashfiyot strategiyalarigacha — birlashtirib tahlil qiladi. Maqolada mikroorganizmlarning tabiiy mahsulotlari (secondary metabolites) biologik faollik va farmatsevtik potentsial nuqtai nazardan baholanadi, ixtirochi va sanoat laboratoriyalarida foydalanilayotgan genom-maynig va metabolomika yondashuvlari muhokama qilinadi, shuningdek, kritik muammolar — qiyin yetishtiriladigan bakteriyalar, rezistentlik, toksiklik va kimyoviy optimizatsiya — hamda ularni yengish strategiyalari yoritiladi. Amaliy misollar va so'nggi tadqiqotlardan olingan natijalar, jumladan iChip metodi orqali teixobactin kashfiyoti, genom-maynig orqali yashirin biosintetik gen klasterlarini aniqlash hamda metagenomika va AI yordamida yangi bioaktiv molekulalarni aniqlash imkoniyatlari muhokama qilinadi.

Kalit so'zlar: mikroorganizmlar; tabiiy mahsulotlar; genom-maynig; metagenomika; iChip; yangi antibiotiklar; sintetik biologiya; yuqori o'lchovli skrining; dori kashfiyoti; rezistentlik

KIRISH — MIKROORGANIZMLARNING DORI-KASHFIYOTIDAGI O'RNI

Mikroorganizmlar — bakteri, asosiy xamirturush va qolip (fungi) turlari — insoniyatning farmakopeya tarixida markaziy o'rin tutadi. Penitsillin singari kashfiyotlardan boshlab, antibiotiklar, immunosupressantlar va saratonga qarshi ba'zi vositalar mikroorganizmlar metabolitlaridan kelib chiqqan. Bu tabiiy mahsulotlar evolyutsion jihatdan yuqori maqsadli biologik funksiyalarni bajaradi: raqobat, aloqa va qutqarish mexanizmlari orqali boshqa organizmlarga ta'sir etadi va natijada inson

terapevtikasiga mos keladigan kimyoviy skeletlarni beradi. Shu bilan birga, 21-asr usullarining rivojlanishi — genomika, metabolomika va hisoblash yondashuvlari — mikrobiologiya va farmatsevtika industriyasiga yangi yorug‘lik olib kirdi: “yashirin” biosintetik gen-klasterlarini aniqlash, yetishtirib bo‘lmaydigan mikroblarni metagenomik yo‘l bilan o‘rganish va AI yordamida bioaktiv molekulalarni prioritzatsiya qilish imkoniyati paydo bo‘ldi. Bu sohada muvaffaqiyat va barqarorlik uchun birinchi qadam — organizmlar biologiyasini texnik jihatdan to‘g‘ri tushunish va natijaviy skrining-texnologiyalarni integratsiyalashdir.

Mikroorganizmlarning tabiiy mahsulotlari: kimyo va biologiya

Mikroorganizmlarning secondary metabolitlari kimyoviy jihatdan juda xilma-xildir: poliketidlar, nonribosomal peptidlar, izoprenoidlar, alkaloidlar va boshqa murakkab skeletlar. Bu birikmalar ko‘pincha yuqori selektivlik va kuchli biologik faollikka ega — xoloski ular hammaning ko‘z o‘ngida paydo bo‘lmaydi: ko‘p biosintetik yo‘llar “turg‘un” yoki shart-sharoitga bog‘liq holda faollashadi. Shu sababdan mikroorganizmlardan dori olishda nafaqat kimyoviy izolyatsiya, balki genetik va epigenetik induksiya, ko-kultivatsiya, signal modifikatsiyasi va fermentatsiya sharoitlarini optimallashtirish muhim. Yaqingi tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, genomik ma’lumot asosida biosintetik gen-klasterlarini aniqlash orqali an’anaviy skriningdan ancha samarali yangi kimyoviy strukturalar topish mumkin — bu “genom-maynig” paradigmasi dori kashfiyotida inqilobiy ahamiyatga ega.

Tarixiy nuqtai nazar: antibiotiklardan bugungi innovatsiyalarga

Antibiotiklarning ko‘pchiligi 20-asrning bosh va o‘rta davrlarida mikroorganizmlardan ajratilgan: penitsillin, streptomitsin, tetratsiklin va boshqalar. Ammo sanoat etakchiligi va an’anaviy skrining metodlarining platolarashishi 1980–1990-yillarda yangi kimyoviy scaffoldlarning kamayishiga olib keldi. Natijada, so‘nggi yillarda olimlar yangi yondashuvlarga — ixtirochi usullar (masalan, iChip orqali tuproq mikroflorasini joyida yetishtirish), metagenomik bozorlash va genom-maynig — qayta murojaat qilishdi. iChip texnologiyasi orqali yetishtirilmagan mikroorganizmlardan teixobactin kashf etilishi aniq misol bo‘lib, u qisman rezistentlikni cheklovchi mexanizmga ega ekanligi bilan e’tiborni tortdi. Shu tariqa, tarixiy erta yutuqlar bilan zamonaviy genetik/bioteknik yondashuvlar birlashib, yangi dori kashfiyotining pog‘onalarini qayta tiklamoqda.

Genom-maynig va biosintetik gen-klasterlarini aniqlash

Genom-maynig — mikroorganizmlarning butun genomlaridan yoki gen banklaridan biosintetik gen-klasterlarini (BGCs) avtomatik aniqlash va ularning potentsial mahsulotlarini bashorat qilish yondashuvi. Bugungi bioinformatik vositalar (antiSMASH, PRISM va boshqa algoritmlar) BGC strukturasi va funksiyasiga

asoslanib kimyoviy sintez xaritasini taklif qiladi; bu esa laboratoriyalarda maqsadli rekonstruksiya yoki heterolog ifodalash uchun prioritetlarni belgilaydi. Katta genomik ma'lumotlar to'plami bilan ishlashda muhim masala — “kechiktirilgan” yoki “non-canonical” gen-klasterlarni topish va prioritizatsiya qilish; so'nggi yillar AI va mashina o'rganish modellarini integratsiya qilish orqali bu jarayon sezilarli darajada takomillashtirildi. Genom-maynig yondashuvi an'anaviy kimyoviy skriningni to'ldiradi — u yangi strukturalarni kashf etish imkoniyatlarini kengaytiradi va kimyoviy kashfiyotni maqsadli qiladi.

Metagenomika va “cultivation-independent” strategiyalar

Yer yuzidagi mikroblarning katta qismi laboratoriyada oddiy sharoitlarda yetishtirib bo'lmaydi; metagenomika esa shu “tuproq mikrobioma”dan bevosita DNK oladi va bioaktiv genlar hamda gen-klasterlarni ochib beradi. Metagenomik kutubxonalar, funktsional klonlash va heterolog ifodalash orqali yadroviy biosintetik yo'llar laboratoriyada reproduksiya qilinishi mumkin — bu esa “kultivatsiya talab qilmaydigan” cheksiz kimyo makoniga yo'l ochadi. Yaqindagi ishlarda metagenomik yondashuvlar yordamida antibiotik rezistentligi omillari, yangi enzimlar va potentsial dori molekullari identifikatsiya qilindi. Metagenomikalar tillari va analitik vositalari tez rivojlanmoqda; bu esa an'anaviy ekotizimlardan yangi bioaktiv molekullarni topishda muhim vosita bo'lib xizmat qilmoqda.

Yetishtirish, fermentatsiya va “culturomics” yondashuvlari

Mikroorganizmdan bioaktiv moddani olish uchun birinchi qadam — uni mos sharoitda yetishtirishdir. “Culturomics” — mikroflorani keng spektrda yetishtirish va shart-sharoitlarni sistematik almashtirish orqali ilgari “no-cultivable” sanalgan turlarni laboratoriyada ko'paytirish usuli — so'nggi yillarda muvaffaqiyat qozondi. Bundan tashqari, fermentatsiya sharoitlarini (substrat, pH, oksigen, ko-kultivatsiya va kimyoviy stimulyatorlar) o'zgartirish orqali biosintetik yo'llar faollashadi va yangi metabolitlar ishlab chiqarilishi mumkin. Bu ishlarga ommaviy o'lchovli fermentatsiya tizimlari, real-vaqt metabolit monitoringi va downstream kimyo integratsiyasi yordam beradi. Shu tariqa, yetishtirish va fermentatsiya optimallashtirish ilmiy-g'oyaviy bosqichni sanoat eskalatsiyasiga aylantirishda hal qiluvchi rol o'ynaydi.

Yangi birikmalarni skrining qilish: bioassaylar va yuqori o'lchovli platformalar

Bioaktiv birikmalarni aniqlash uchun an'anaviy disk-diffuziya yoki mikrodilution kabi usullar hamon ishlatiladi, ammo bugungi kunda yuqori o'lchovli (HTS) skrining, fenotipik skrining va orkestratsiyalangan metabolomika integratsiyasi afzalroq. HTS platformalari katta kimyoviy kutubxonalarni va “natural product fractions”ni tezda sinab ko'rishga imkon beradi; fenotipik yondashuv esa murakkab biologik effektlarni (masalan, hujayra migratsiyasi, apoptoz, biofilm inhibitsiyasi) aniqlaydi.

Metabolomika bilan birlashtirilganda, faol fraksiyalarni kimyoviy identifikatsiya qilish va molekula strukturasi aniqlanishi sezilarli tezlashadi. AI va mashina o‘rganish modellari skrining natijalarini prioritizatsiya qilish, false positive’larni kamaytirish va lead-larni optimallashtirishda yordam beradi.

Sintetik biologiya va biosintetik yo‘llarni modifikatsiya qilish

Sintetik biologiya mikroorganizmlarning tabiiy biosintetik imkoniyatlarini kengaytirish va yangi „non-natural“ analoglarni yaratishda muhim vosita bo‘ldi. BGClarni rekombinatsiyalash, genetik modulyatsiya va heterolog ifoda orqali an’anaviy tabiiy mahsulotlarning yangi versiyalarini yaratish mumkin — bu esa faollik va farmakokinetikani optimallashtirishga xizmat qiladi. Bundan tashqari, enzim injeneriyasi va tabiiy modullarni aralashmasi yangi kimyoviy skeletlarni yaratish imkonini beradi. Sintetik biologiya industriya bilan ham yaqin hamkorlikda bo‘lib, laboratoriya natijalarini miqyosga olib chiqish (scale-up) va barqaror ishlab chiqarish jarayonlarini loyihalash uchun zarur.

Dori rivojlantirishdagi asosiy muammolar va yechimlar

Mikroorganizmlardan olingan yangi kimyoviy moddalarning dori sifatida muvaffaqiyati bir necha to‘satdan o‘tadi: toksiklik va farmakokinetika, kimyoviy sintetiklik va miqyoslash, klinik samaradorlik va bakteriyalarning tez moslashuvi. Antibiotiklar uchun maxsus muammo — tez tarqaladigan rezistentlik — bu esa dori kashfiyotini iqtisodiy jihatdan xatarli qiladi. Yechim sifatida kombinatsiyalar (synergetik dorilar), rezistentlikni cheklovchi yangi mexanizmlar va diagnostika-orientatsiyalashgan terapiya taklif qilinadi. Regulyator talablar va farmakovigilans ham muhim: tabiiy mahsulotlar uchun aniq characterization, impurity profiling va barqaror ishlab chiqarish standartlari talab etiladi. Ijtimoiy-iqtisodiy jihatdan esa, ko‘p mamlakatlarda dori kashfiyoti uchun yetarli investitsiya va istiqboliy siyosat zarur.

Case-study va kelajak istiqbollari: teixobactin va undan keyingi yo‘nalishlar

iChip texnologiyasi yordamida tuproq mikrobiotasidan topilgan teixobactin — yangi sinf antibiotiklar misoli — klinik sinovlarga to‘liq yetkazilmagan bo‘lsa-da, u dori kashfiyotida oldingi yondashuvlarning samaradorligini ko‘rsatdi: “no-cultivable” mikroblardan qiymatli modul topish mumkinligi tasdiqlandi. Kelajakda genom-maynig, metagenomika va AI integratsiyasi yangi molekullarni tezroq aniqlashni ta’minlaydi; sintetik biologiya esa ularni optimallashtirish va ishlab chiqarishni soddalashtiradi. Shu bilan birga, global hamkorlik, ochiq ma’lumotlar va barqaror moliyalashtirish mexanizmlari dori kashfiyotini kengaytiradi. Agar ilmiy va siyosiy hamjamiyatlar bu yo‘nalishda tizimli investitsiya qilsa, mikroorganizmlardan kelib chiqadigan yangi dori avlodi real terapiyaga aylanadi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *J Nat Prod.* 2020;83(3):770–803.
2. Harvey AL, Edrada-Ebel R, Quinn RJ. The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. *Nat Rev Drug Discov.* 2020.
3. Chevrette MG, et al. The deep mining era: genomic, metabolomic, and integrative approaches to natural product discovery. *Front Microbiol.* (review 2025).
4. Ling L-L, et al. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature.* 2015;517:455–459 (Teixobactin).
5. van Bergeijk DA, et al. Strategies used for the discovery of new microbial metabolites with therapeutic potential. *Molecules.* 2024.
6. Medema MH, et al. Genome mining for unknown-unknown natural products. *Nat Rev Chem.* 2023.
7. Trindade MA, et al. Metagenomics as a transformative tool for antibiotic discovery and resistance surveillance. *Front Microbiol.* 2024.
8. Muldowney MW, et al. AI-driven strategies in natural product drug discovery. *Rev.* 2024.
9. Beilstein Journal perspective on genome mining tools. *Beilstein J.* 2023.
10. Nature Chemistry / Nature Reviews pieces on sustainable antibiotic discovery and development. 2021–2023.