



UO'K 543.5:547.539

ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЦИТРАЛЯ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДОВ ВИРТУАЛЬНОГО СКРИНИНГА**SITRALNING BIOLOGIK FAOLIGINI VIRTUAL SKRINING USULLARI YORDAMIDA O'RGANISH****INVESTIGATION OF CITRAL'S BIOLOGICAL ACTIVITY VIA VIRTUAL SCREENING METHODS****Mansurov Dilshod Azizbek o'g'li¹** 

O'zbekiston Milliy universiteti, tayanch doktorant

Xaitbayev Alisher Xamidovich²²O'zbekiston Milliy universiteti, k.f.d., professor**Xayitboev Xamid Xamidovich³**³O.S.Sodiqov nomidagi Bioorganik kimyo instituti, dotsent**Omonov Dostonxon G'ayratullo o'g'li⁴** ⁴O'zbekiston Milliy universiteti, stajyor-tadqiqotchi**Turg'unboyev Shavkatjon Shuhratjon o'g'li⁵** ⁵Farg'ona davlat universiteti, k.f.b.f.d., (PhD)**Annotatsiya**

Ushbu maqolada virtual skrining usullaridan foydalangan holda efir moylari tarkibida uchraydigan terepenoidlar sinfiga mansub bo'lgan sitralning biologik faolligini o'rganish natijalari yoritilgan. Tadqiqot sitralning potensial biologik ta'sirini bashorat qilish uchun hisoblash usullarini qo'llaydi, bunda virtual skrining usullari yordamida dorivor moddalarni topish uchun iqtisodiy va vaqtni tejovchi strategiya sifatida foydalaniladi. Fermentlar yoki retseptorlar kabi sitral va maqsadli biomolekulalar o'rtasidagi o'zaro ta'sirlarni tahlil qilish orqali ushbu tadqiqot sitralning farmakologik xususiyatlariga asoslangan molekulyar mexanizmlarni ochishga qaratilgan. Olingan natijalar sitralning terapevtik potensialini yaxshiroq tushunishga yordam beradi va turli kasalliklar va sharoitlarga qaratilgan kelajakdagi doridarmonlarni ishlab chiqish uchun qimmatli tadqiqot ma'lumotlarini beradi.

Аннотация

Данная статья исследует биологическую активность цитраля, естественного соединения, содержащегося в эфирных маслах, с использованием методов виртуального скрининга. В работе применяются вычислительные методы для прогнозирования потенциальных биологических эффектов цитраля, используя виртуальный скрининг как экономичную и временно-эффективную стратегию для поиска лекарств. Анализируя взаимодействия между цитралом и целевыми биомолекулами, такими как ферменты или рецепторы, данное исследование направлено на раскрытие молекулярных механизмов, лежащих в основе фармакологических свойств цитраля. Полученные результаты способствуют более глубокому пониманию терапевтического потенциала цитраля и предоставляют ценные исследовательские данные для будущих усилий в разработке лекарств, направленных на борьбу с различными заболеваниями и состояниями.

Abstract

This article analyzes bioactivity of citral, the compound which is present in essential oils, and utilizes of virtual screening techniques. In the study, to compute biological effects of citral, the utilized virtual screening that acts as relatively inexpensive and time saving approaches for drug discovery. Through the investigation of the interaction of citral with target biomolecules, such as the enzymes or receptors, this research tends to establish the molecular phenomena responsible for the pharmacological properties of citral. The results of this work help to develop a more precise knowledge of the anti-drug properties of citral and offer important information about drug development that will enable more effective treatments of various diseases and conditions.

Kalit so'zlar: SwissADME, PASS Online, Molekulyar doking, BOILED-Egg, sitral, virtual skrining.

Ключевые слова: SwissADME, PASS Online, Молекулярный докинг, BOILED-Egg, цитраль, виртуальный скрининг.

Key words: SwissADME, PASS Online, Molecular docking, BOILED-Egg, citral, virtual screening.

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире с учетом роста заболеваемости и развития резистентности к лекарственным препаратам существует постоянная потребность в поиске новых препаратов и лекарственных средств. В этом направлении как ключевой компонент эфирных масел особенное место занимает молекула цитраля, который привлекает внимание исследователей благодаря своим потенциальным фармакологическим свойствам, таким как противовоспалительное, противомикробное и антиоксидантное действие [1]. Однако, несмотря на многочисленные исследования, на данный момент имеется недостаточно информации о фармакокинетических и фармакодинамических характеристиках цитраля. Поэтому актуальность данного исследования заключается в том, чтобы заполнить этот пробел в наших знаниях и предоставить более полное представление о потенциальных терапевтических возможностях этого вещества [2]. Полученные результаты могут быть полезны для дальнейшего развития разработки новых лекарственных препаратов на основе цитраля, а также для улучшения понимания механизмов его действия в организме [3].

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР И МЕТОДОЛОГИЯ

Целью данного исследования является оценка фармакологического потенциала молекулы цитраля с использованием различных компьютерных инструментальных подходов, включая PASS Online, Swiss ADME и BOILED-EGG. Обобщение и сравнение результатов этих методов позволит получить более полное представление о возможных фармакокинетических и фармакодинамических характеристиках цитраля, что впоследствии может способствовать его дальнейшему изучению и потенциальному медицинскому применению.

PASS Online. Была использована онлайн-платформа PASS в качестве свободно доступного веб-ресурса. Этот ресурс разработан для предсказания спектров биологической активности органических соединений на основе их структурных формул для более чем 4000 типов биологической активности с средней точностью более 95% (<http://www.way2drug.com/passonline>). Это предсказание основано на анализе взаимосвязей структуры и активности в обучающем наборе с информацией о структурах и биологической активности более 300 000 органических соединений. Рассматриваются потенциалы и ограничения этого подхода.

ADME. Отобранные соединения, а именно цитраль и его производные, были подвергнуты анализу с использованием онлайн-инструмента, предоставленного Швейцарским институтом биоинформатики, известного как "SwissADME", который может использоваться для прогнозирования различных фармакокинетических свойств (абсорбции, распределения, метаболизма) лекарств [4]. Ниже приведены этапы процедур, проведенных с использованием SwissADME:

- ввод и подготовка соединений (цитраль и его производные были введены в интерфейс SwissADME);
- проведение необходимых корректировок или оптимизацию химических структур молекулы;
- добавление атомов водорода, исправление связей и т. д.

Молекулярный докинг. Для изучения биологической активности цитраля был проведен анализ молекулярного докинга с использованием программы AutoDockTools. Для этого сначала подготовлена молекула-лиганд (цитраль) и молекулы-рецепторы (*Bacillus subtilis* и *Rhizopus arrhizus*), добавив атомы водорода и присвоив соответствующие заряды. Сетки созданы вокруг активных участков рецепторных белков с помощью AutoGrid. Затем проведено моделирование молекулярной стыковки с помощью AutoDock, что позволило лиганду исследовать карманы связывания рецепторов. Для выборки конформаций лигандов использовался генетический алгоритм Ламарка, а для оценки силы взаимодействий лиганд-рецептор рассчитаны энергии связи. Для обеспечения воспроизводимости результатов,

KIMYO

стыковка молекул был проведен несколько раз. Наконец, были проанализированы возможности стыковки и взаимодействия, чтобы выяснить потенциальные механизмы действия цитраля с *Bacillus subtilis* и *Rhizopus arrhizus*.

После получения прогностических данных с целью оценки согласованности и последующего обобщения результатов были проведены анализы и сравнения результатов. Для статистического анализа данных использовались методы, характерные для анализа прогностических моделей, а также средства визуализации результатов для наглядного представления полученной информации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Цитраль - молекула, обладающая потенциальными противовоспалительными, противовирусными и антиапоптотическими свойствами. Он также может обладать способностью защищать слизистые мембраны и усиливать экспрессию гена TP53, что регулирует клеточную пролиферацию и апоптоз. Возможно, цитраль может взаимодействовать с несколькими цитохромами P450, включая CYP2J и CYP2E1, что указывает на его потенциальное участие в метаболизме. В целом, эти свойства делают цитраль перспективным кандидатом для исследования в качестве потенциального противовоспалительного и противовирусного агента (Рис.1)

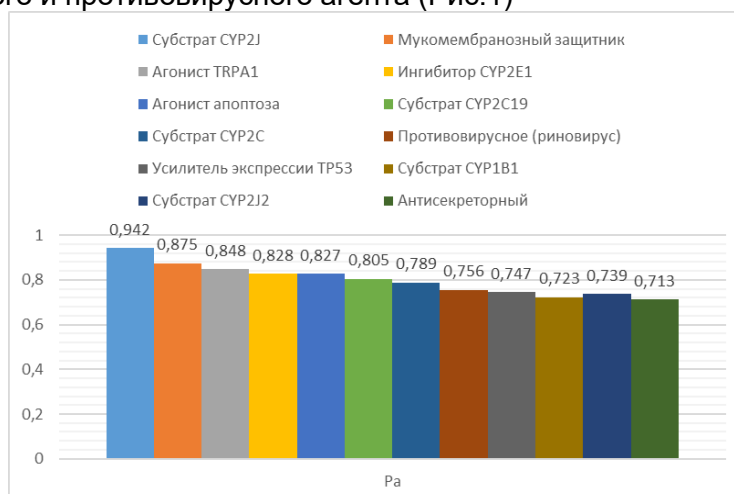


Рис.1. Результаты PASS Online для биологической активности молекулы цитраля

Исследования ADME включали оценку фармакокинетических свойств с использованием инструмента SwissADME от Швейцарского института биоинформатики (Рис.2). Путем ввода аликвот соединений рассчитывались различные параметры, включая правило пяти Липински, молекулярная масса, липофильность и лекарственное сходство. Затем проводились прогнозы свойств по абсорбции, распределению, метаболизму и выведению из организма. Это позволило оценить потенциальное фармакокинетическое действие цитраля и его производных.

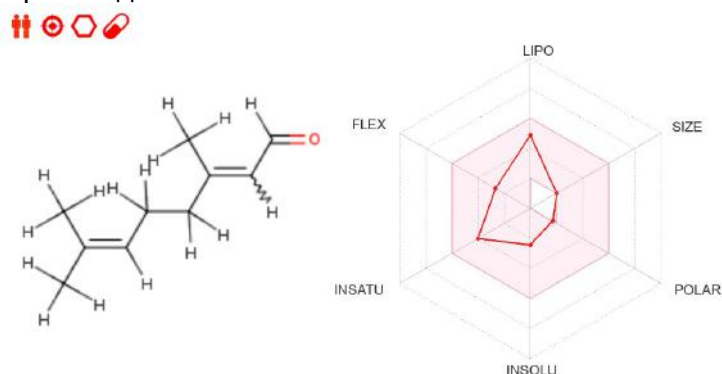


Рис.2. Характеристики молекулы цитраля на радарной диаграмме

Таблица 1.

Прогнозируемые значения липофильности (Log P) для цитраля и его производных

	Log P _{ow} (iLOGP)	Log P _{ow} (XLOGP3)	Log P _{ow} (WLOGP)	Log P _{ow} (MLOGP)	Log P _{ow} (SILICOS-IT)	Consensus Log P _{ow}
Цитраль	2.55	3.40	2.44	2.45	2.06	2.58

Описание результатов представляет собой анализ прогнозных значений коэффициента распределения (Log P) для молекул, включая методы iLOGP, XLOGP3, WLOGP, MLOGP и SILICOS-IT [8].

1. *iLOGP (метод на основе фрагментов)*: рассчитывается на основе структурных фрагментов молекулы, отражая её гидрофобные или гидрофильные свойства. Более высокие значения указывают на более липофильные соединения, что может повысить их мембранную проницаемость и биодоступность [9].

2. *XLOGP3 (метод на основе атомов)*: вычисляется с использованием атомно-центрированного подхода, учитывающего взаимодействия атомов для определения гидрофобности молекулы. Подобно iLOGP, более высокие значения указывают на более липофильные соединения.

3. *WLOGP (метод Вильдмана-Криппена)*: основан на типе атомов, их вкладе и положении в молекуле. Предоставляет информацию о липофильности в различных частях тела, что может влиять на фармакокинетические свойства соединения [10].

4. *MLOGP (метод молекулярной связи)*: расчет Log P на основе молекулярной связности, что является мерой связи между атомами и их частями. Определяет степень липофильности/гидрофильности соединения, влияющую на его биодоступность и фармакокинетические свойства [11].

5. *SILICOS-IT (метод консенсуса)*: применяет консенсусный подход, объединяя прогнозы нескольких методов Log P. Эти значения помогают определить комплексную липофильность или гидрофильность молекулы и её поведение в биологической системе.

Каждый метод предоставляет ценную информацию о характеристиках молекулы, связанных с её взаимодействием с растворителями и биологическими системами, что важно для понимания её физико-химических и фармакологических свойств (Таб.1).

Таблица 2

Сравнение расчета растворимости в воде с использованием методов ESOL, Ali и SILICOS-IT

	Log S (ESOL)	S / (mg·mL ⁻¹)	Log S (Ali)	S / (mg·mL ⁻¹)	Log S (SILICOS-IT)	S / (mg·mL ⁻¹)
Цитраль	-2.88	2.04·10 ⁻¹	-3.50	4.89·10 ⁻²	-1.48	5.22

ESOL (Estimated Solubility in Water): модель ESOL предсказывает растворимость лекарственных соединений, что является важным показателем фармакокинетики, который отражается на этапах абсорбции, распределения, метаболизма и выведения (ADME) из организма. Плохая или хорошая растворимость в воде обычно связана с улучшением биодоступности.

Ali (Assessable Synthetic Accessibility): суть Ali заключается в том, что он определяет степень доступности соединения для синтеза в лабораторных условиях. Соединения с более высокими показателями Ali легче синтезировать, и они широко используются в разработке лекарств [12].

SILICOS-IT (SILICOS In Silico Modeling): модель SILICOS-IT может применяться для прогнозирования физико-химических свойств, сходства с другими лекарствами и биологической активности соединений. Она основана на алгоритмах и используется для решения различных задач, связанных с разработкой и открытием новых лекарств. Таким образом, ESOL определяет гидрофильный профиль, Ali показывает синтетическую доступность, а SILICOS-IT предлагает прогнозы по физико-химическим свойствам, сходству с лекарствами и биологической активности. Эти прогностические модели помогают

KIMYO

исследователям оценить потенциальное применение соединений в фармацевтической области [9].

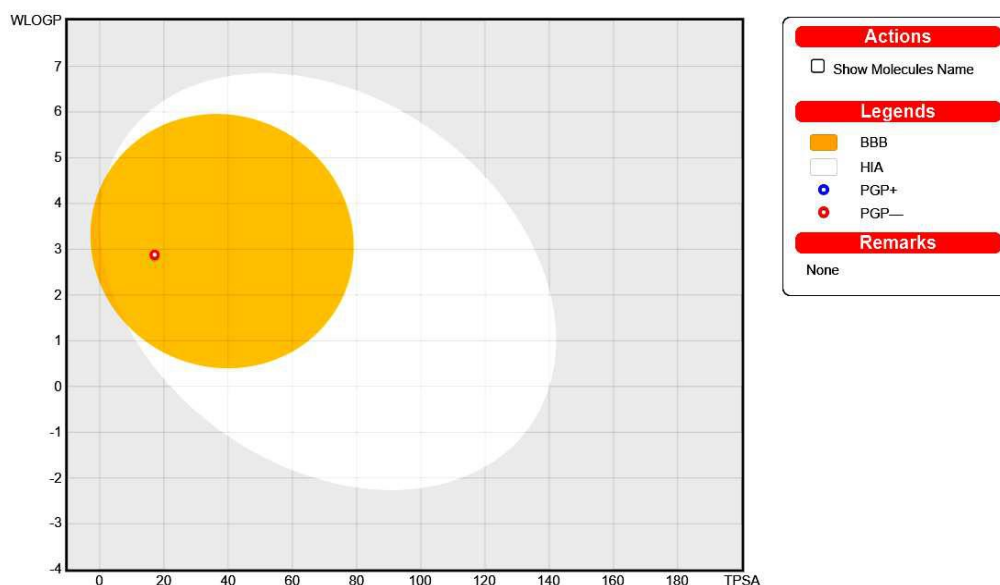


Рис. 3. BOILED-EGG: Прогнозирование желудочно-кишечной абсорбции и проникновения в мозг.

Метод проницаемости Brain Or Intestinal EstimateD (BOILED-Egg) предлагается в качестве точной прогностической модели для оценки желудочно-кишечной абсорбции и проникновения в мозг на различных этапах разработки лекарств. Этот метод основан на расчете липофильности и полярности малых молекул.

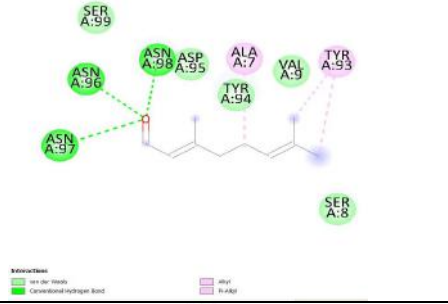
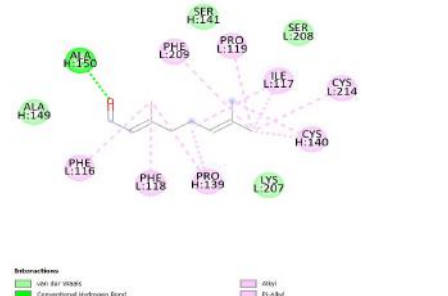
На ранних стадиях открытия лекарств BOILED-Egg используется для фильтрации химических библиотек и оценки кандидатов на разработку лекарств. Физико-химические характеристики молекул представлены на рис. 3, где белая область обозначает молекулы с наибольшей вероятностью желудочно-кишечной абсорбции, а желтая область - молекулы с наибольшей вероятностью проникновения в мозг.

BOILED-Egg играет важную роль в выборе перспективных соединений для дальнейших исследований и разработки лекарств, позволяя исследователям сосредоточиться на соединениях с желаемыми фармакокинетическими характеристиками и потенциально высокой эффективностью.

Таблица 3

Взаимодействия лиганда и энергии связывания

№	Лиганд	Белки	Энергия связи (ΔG)	2D-диаграмма (взаимодействия лигандов)
1	Цитраль	<i>Bacilla subtilis</i>	-5.97	

2		Rhizopus arrhizus	-4.44	
3		Agonist apoptosis	-5.13	

Результаты молекулярного докинга для цитрала, представленные в таблице 3, указывают на величину энергии связи (ΔG) этого соединения с различными белками, такими как *Bacilla subtilis*, *Rhizopus arrhizus* и *Agonist apoptosis*(Рис 4). Отрицательные значения энергии связи указывают на то, что взаимодействие между цитралом и соответствующими белками является энергетически выгодным, что может свидетельствовать о потенциальной активности цитрала в отношении данных белков. Для *Bacilla subtilis* и *Agonist apoptosis*, энергия связи (ΔG) составляет -5.97 и -5.13 соответственно, что указывает на сильное взаимодействие цитрала с этими белками. В то время как для *Rhizopus arrhizus* энергия связи (ΔG) равна -4.44, что также указывает на достаточно сильное взаимодействие.

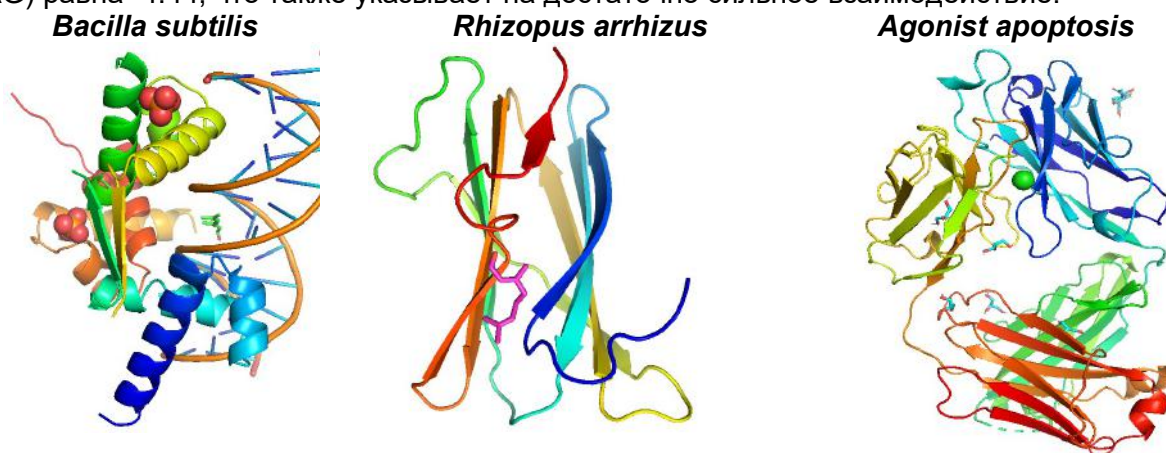


Рис.4. Выбранные белки для молекулярного докинга

Эти результаты могут иметь важное значение при интерпретации активности цитрала в контексте его воздействия на указанные белки. Энергетически выгодные взаимодействия могут предполагать, что цитрал обладает потенциалом для взаимодействия с белками в организме, что может оказывать влияние на их функциональную активность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование фармакологических характеристик молекулы цитрала, проведенное с использованием методов PASS Online, Swiss ADME и BOILED-EGG, позволило получить ценные данные о ее потенциальном медицинском применении. Анализ результатов показал высокую вероятность желудочно-кишечной абсорбции и проникновения в мозг молекулы цитрала, что свидетельствует о ее потенциале как противовоспалительного, противомикробного и антиоксидантного средства. Однако для полного определения терапевтического потенциала цитрала требуются дальнейшие исследования, включая клеточные и клинические испытания, а также более глубокое изучение механизмов ее

KIMYO

воздействия на организм. Цитраль может рассматриваться как потенциальный кандидат для дальнейших исследований в области разработки новых фармацевтических средств или биологически активных соединений, особенно с учетом его способности к взаимодействию с различными белками, как показано в результатах молекулярного докинга.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Saddiq, Amna A., and Suzan A. Khayyat. (2010). Chemical and antimicrobial studies of monoterpene: Citral. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 98.1: 89-93.
2. Leite, Maria Clerya Alvino, et al. (2014). Evaluation of antifungal activity and mechanism of action of citral against *Candida albicans*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.
3. Sharma, Sandeep, et al. (2021). Chemical properties and therapeutic potential of citral, a monoterpene isolated from lemongrass. *Medicinal Chemistry* 17.1:2-12.
4. Lohidakshan, Krishnakumar, et al. (2018) Pass and Swiss ADME collaborated in silico docking approach to the synthesis of certain pyrazoline spacer compounds for dihydrofolate reductase inhibition and antimalarial activity. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 13.1: 23-29.
5. Huang, Ya-Ru, et al. (2022). Research progress of extraction method and biological activity of natural citral. 3217-3228.
6. Onawunmi, Grace O. (1989). Evaluation of the antimicrobial activity of citral. *Letters in applied microbiology*, 9.3:105-108.
7. Thielmann, J., and P. Muranyi. (2019). Review on the chemical composition of *Litsea cubeba* essential oils and the bioactivity of its major constituents citral and limonene. *Journal of essential oil research*, 31.5: 361-378.
8. Daina, Antoine, Olivier Michielin, and Vincent Zoete. (2017). "SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, 7.1: 42717.
9. Mahanthesh, M. T., et al. (2020). "Swiss ADME prediction of phytochemicals present in *Butea monosperma* (Lam.) Taub. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 9.3: 1799-1809.
10. Ranjith, D., and C. Ravikumar. (2019). "Swiss ADME predictions of pharmacokinetics and drug-likeness properties of small molecules present in *Ipomoea mauritiana* Jacq. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 8.5: 2063-2073.
11. Al Azzam, Khaldun M., El-Sayed Negim, and Hassan Y. Aboul-Enein. (2022). "ADME studies of TUG-770 (a GPR-40 inhibitor agonist) for the treatment of type 2 diabetes using SwissADME predictor: In silico study. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 12.4: 159-169.
12. Bakchi, Bulti, et al. (2022). An overview on applications of SwissADME web tool in the design and development of anticancer, antitubercular and antimicrobial agents: A medicinal chemist's perspective. *Journal of Molecular Structure*, 1259: 132712.
13. Ayar, Arif, et al. (2022). Antioxidant, cytotoxic activity and pharmacokinetic studies by Swiss Adme, Molinspiration, Osiris and DFT of PhTAD-substituted dihydropyrrole derivatives. *Current Computer-aided Drug Design*, 18.1: 52-63.
14. Dilshod Mansurov, Alisher Khaitbaev, Khamid Khaitbaev. (2023). Phytoncides: exploring their chemical composition, diverse biological activities and modern scientific applications. *O'zbekiston Milliy universiteti xabarlari*, [3/2/1] ISSN 2181-7324 <http://journals.nuu.uz/>.
15. Рахмонов Б.Д., Мансуров Д.А., Якубов У.М. (2023). Autodock дастури ёрдамида эпилепсия оқили билан хиназолон-4 ҳосилаларининг боғланишини ўрганиш" *Educational Research in Universal Sciences* ISSN: 2181-3515 2 (4), 955-958
16. Mansurov D.A., D.A. Ubaydullayev, T.S. Xoliqov. (2023). Salitsil, antronil kislotasi, anis spiriti va psevdofedrinlarning biologik faolliklarini Pass (online) dasturida o'rganish. *Funksional polimerlarning fundamental va amaliy jihatlari*, 406-408.
17. Mansurov D.A., Shukurullayeva, F.J. Abduxaliqov. (2023). Gossipolning 3-xlorobenzilgidrazidli hosilasining biologik faolligini nazariy o'rganish. *Educational Research in Universal Sciences*, 2 (2), 300-302.
18. Mansurov D.A., Ganiyeva I., Negmatova M., Hudonazarov I.A. (2023). Studying the results of binding of menthol, limonene and geraniols with bacterial protein "2BL8" by AutoDock Tools program. *O'zbekiston milliy universiteti xabarlari*, 3, 423-426.
19. Habib, Shagufta, et al. (2020). In silico, in-vitro and in vivo screening of biological activities of citral. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*.
20. Zhou, Haien, Nengguo Tao, and Lei Jia. (2014). Antifungal activity of citral, octanal and α -terpineol against *Geotrichum citri-aurantii*. *Food Control* 37: 277-283.
21. Pucci, Marzia, et al. (2020). Biological properties of a citral-enriched fraction of *Citrus limon* essential oil. *Foods* 9.9: 1290.