

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

ВИРТУАЛЬНЫЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ НОВЫХ БИОИЗОСТЕРОВ МЕЛАТОНИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЛАУКОМЫ

Бабков Д.А.¹,
Таран А.С.^{1,2},
Шевченко А.А.²,
Науменко Л.В.¹,
Жуковская О.Н.³,
Ефремов А.М.⁴,
Безсонова Е.Н.⁴,
Лозинская Н.А.⁴,
Спасов А.А.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1, Россия)

² ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр» (400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1, Россия)

³ Научно-исследовательский институт физической и органической химии, ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет» (344090, г. Ростов-на-Дону, просп. Стачки, 194/2, Россия)

⁴ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (119991, г. Москва, Ленинские горы, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Бабков Денис Александрович,
e-mail: dababkov@volgmed.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Мелатонин является эндогенным регулятором внутриглазного давления (ВГД), но эффективность его применения в качестве лекарственного средства при глаукоме ограничена.

Цель исследования. Разработка и валидация метода виртуального скрининга для выявления биоизостерических аналогов мелатонина, перспективных для изучения в качестве средств, снижающих внутриглазное давление.

Результаты. Была создана база данных, содержащая информацию о структуре и экспериментальном средстве 48 отдельных эталонных соединений. Оценка риска мутагенной, канцерогенной, раздражающей и репродуктивной токсичности была выполнена в DataWarrior на основе подструктурного анализа и идентификации фрагментов, которые являются маркерами соответствующей токсичности. Был проведен виртуальный скрининг 2457 структур и 25 соединений из числа отобранных были экспериментально изучены на предмет их влияния на ВГД у интактных крыс. Было обнаружено, что 10 из 25 приоритизированных соединений способны значительно снижать ВГД; соединение RU-398 снижало уровень ВГД на 40 %, K-165 – на 40,9 %, а RU-615 снижало глаукому на 33,3 %.

Заключение. Результативность виртуального скрининга после экспериментальной валидации составила 40 %. Выявленные активные соединения являются перспективными для дальнейшего изучения и разработки в качестве средств для лечения глаукомы.

Ключевые слова: изостер, мелатонин, глаукома, внутриглазное давление, виртуальный скрининг

Для цитирования: Бабков Д.А., Таран А.С., Шевченко А.А., Науменко Л.В., Жуковская О.Н., Ефремов А.М., Безсонова Е.Н., Лозинская Н.А., Спасов А.А. Виртуальный и экспериментальный скрининг новых биоизостеров мелатонина для лечения глаукомы. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(1):116-128. doi: 10.29413/ABS.2024-9.1.12

Статья поступила: 12.05.2023

Статья принята: 15.01.2024

Статья опубликована: 26.03.2024

VIRTUAL AND EXPERIMENTAL SCREENING OF NEW MELATONIN BIOISOSTERES FOR THE TREATMENT OF GLAUCOMA

Babkov D.A.¹,
Taran A.S.^{1,2},
Shevchenko A.A.²,
Naumenko L.V.¹,
Zhukovskaya O.N.³,
Efremov A.M.⁴,
Bezsonova E.N.⁴,
Lozinskaya N.A.⁴,
Spasov A.A.^{1,2}

¹ Volgograd State Medical University
(Pavshikh Bortsov square 1,
Volgograd 400131, Russian Federation)

² Volgograd Medical Scientific
Center (Pavshikh Bortsov square 1,
Volgograd 400131, Russian Federation)

³ Research Scientific Institute
of Physical and Organic Chemistry,
Southern Federal University
(Stachki Ave. 194/2, Rostov-on-Don 344090,
Russian Federation)

⁴ Lomonosov Moscow State University
(Leninskie Gory 1, Moscow 119991,
Russian Federation)

Corresponding author:

Denis A. Babkov,

e-mail: dababkov@volgmed.ru

ABSTRACT

Background. Melatonin is an endogenous regulator of intraocular pressure (IOP), but its effectiveness as a drug for glaucoma treatment is limited.

The aim of the study. To develop and to validate a virtual screening method to identify bioisosteric analogs of melatonin that are promising for study as agents that reduce intraocular pressure.

Results. A database containing structural and experimental affinity information for 48 individual reference compounds was created. Risk assessments for mutagenic, carcinogenic, irritant and reproductive toxicity were performed in DataWarrior based on substructural analysis and identification of fragments that are markers of relevant toxicity. A virtual screening of 2457 structures was carried out and 25 compounds from the selected ones were experimentally studied for their effect on intraocular pressure (IOP) in intact rats. 10 of the 25 prioritized compounds were found to significantly reduce IOP; compound RU-398 reduced IOP by 40 %, K-165 – by 40.9 %, and RU-615 reduced glaucoma by 33.3 %.

Conclusion. The effectiveness of virtual screening after experimental validation was 40 %. The identified active compounds are promising for further study and development as the agents for the treatment of glaucoma.

Key words: isostere, melatonin, glaucoma, intraocular pressure, virtual screening

For citation: Babkov D.A., Taran A.S., Shevchenko A.A., Naumenko L.V., Zhukovskaya O.N., Efremov A.M., Bezsonova E.N., Lozinskaya N.A., Spasov A.A. Virtual and experimental screening of new melatonin bioisosteres for the treatment of glaucoma. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(1): 116–128. doi: 10.29413/ABS.2024-9.1.12

Received: 12.05.2023

Accepted: 15.01.2024

Published: 26.03.2024

ВВЕДЕНИЕ

Глаукома – это мультифакториальная хроническая прогрессирующая оптическая нейропатия, характеризующаяся повреждением зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки, что может привести к необратимой потере периферического или центрального зрения [1]. В настоящее время глаукома является собирательным термином для группы нейродегенеративных процессов, поражающих весь зрительный путь, характеризующихся прогрессирующим, необратимым разрушением и гибелью ганглиозных клеток сетчатки [2].

Одним из перспективных классов для поиска антиглаукомных препаратов являются аналоги мелатонина. Мелатонин является гормоном, ответственным за регуляцию циркадных и сезонных ритмов. Эта молекула была впервые обнаружена и описана в шишковидной железе, но в настоящее время известно, что она синтезируется во многих тканях организма, включая глаз и глазные структуры, в частности в сетчатке, радужной оболочке, цилиарном теле, хрусталике и слёзной железе, где она регулирует важные процессы. Его действие на внутриглазное давление (ВГД) опосредуется через MT_1 , MT_2 и предполагаемый рецептор мелатонина MT_3 , расположенный в цилиарном теле, что приводит к уменьшению оттока хлоридов из непигментированных эпителиальных клеток за счёт увеличения циклического аденозинмонофосфата. Снижение этого от-

тока вызывает уменьшение выработки водянистой влаги и, наконец, снижение ВГД [3].

Поиск новых аналогов мелатонина, отличающихся большей метаболической стабильностью и длительностью действия, является активным направлением исследований. Описаны соединения разнообразной структуры, обладающие аффинностью к рецепторам мелатонина [4].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработка и валидация метода виртуального скрининга для выявления биоизостерических аналогов мелатонина, перспективных для изучения в качестве средств, снижающих внутриглазное давление.

МЕТОДЫ

Соблюдение этических стандартов

Экспериментальную работу проводили в соответствии с требованиями ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009, ГОСТ Р ИСО 5725-2002 и правилами лабораторной практики при проведении доклинических исследований в Российской Федерации в соответствии с ГОСТ Р 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 199н от 1.04.2016 «Об утверждении правил

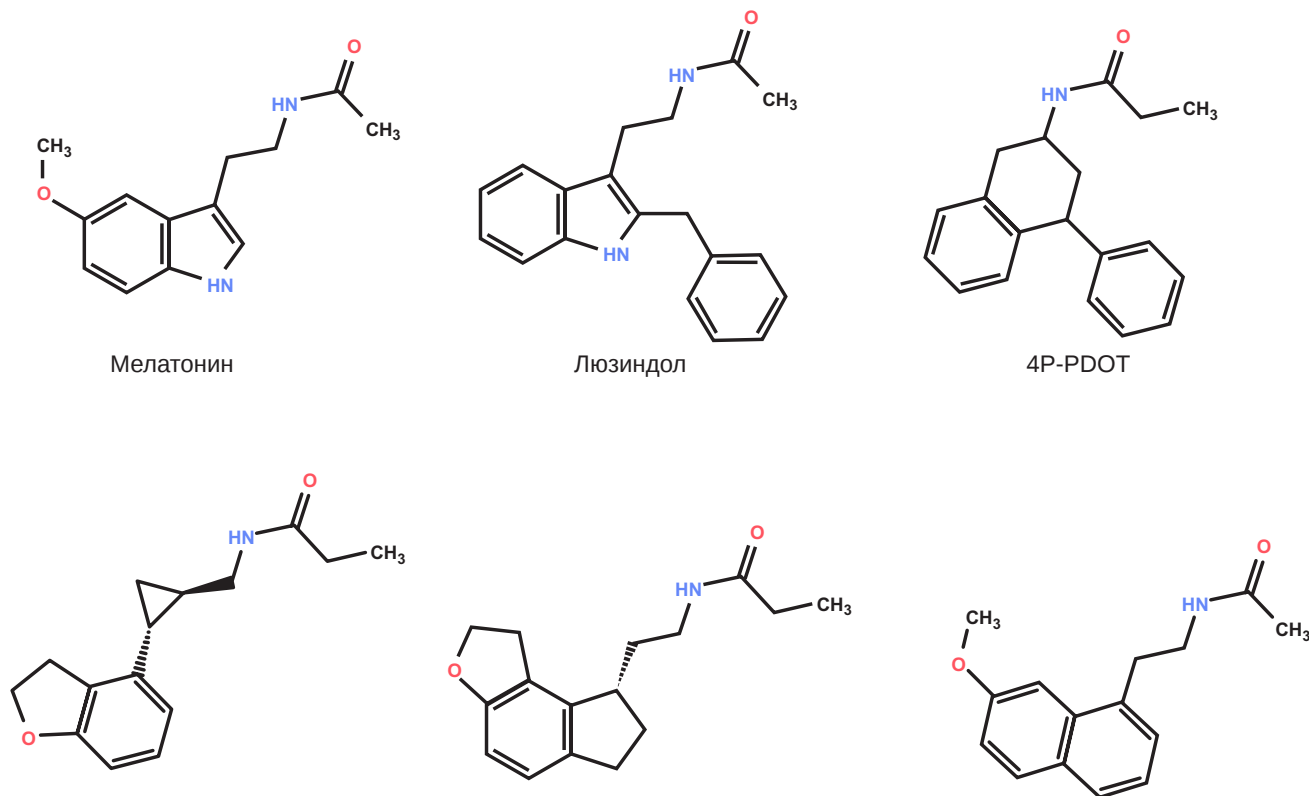


РИС. 1.
Мелатонин и некоторые его биоизостеры

FIG. 1.
Melatonin and some of its bioisosteres

надлежащей лабораторной практики», с соблюдением директивы 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях.

Подготовка данных

При подготовке базы данных по структуре доступных для исследования соединений выполнены удаление дубликатов, солевых остатков и стандартизация структур. Создана база данных, содержащая 2457 исследуемых соединений.

Эталонные структуры

В качестве источника валидированных лигандов, обладающих аффинностью к мелатониновым рецепторам 1-го и 2-го типа человека (MT₁ и MT₂), были использованы сведения из фармакологической базы IUPHAR [5].

Расчёт молекулярных свойств

Для каждого соединения выполнен расчёт характеристик, относящихся к лекарственному подобию, включая молекулярный вес M , показатель липофильности $cLogP$, количество доноров и акцепторов водородных связей N_{donors} и $N_{acceptors}$, количество атомов галогенов $N_{halogens}$, количество тяжёлых атомов N_{heavy} , площадь полярной поверхности PSA (polar surface area). Все описанные расчёты выполнены с помощью программы OSIRIS DartaWarrior (Idorsia Inc., Швейцария) [6].

Оценка подструктурных маркеров специфической токсичности

Оценка риска проявления мутагенных, канцерогенных, раздражающих свойств и репродуктивной токсичности выполнена в DataWarrior на основе подструктурного анализа и выявления фрагментов, известных как маркеры соответствующих видов токсичности.

Интегральный показатель лекарственной пригодности DrugScore

DrugScore является интегральным показателем, включающим подструктурное лекарственное подобие, липофильность, растворимость, молекулярный вес и риск проявления специфической токсичности (канцерогенности, мутагенности, местнораздражающего действия и репродуктивной токсичности). Расчёт произведён согласно [6].

Расчёт проницаемости роговицы для соединений

Расчёт показателя проницаемости роговицы глаза для соединений *LogPapp* выполнен в соответствии с двумя ранее опубликованными QSAR-моделями [7, 8] по уравнениям:

$$\text{LogPapp}_1 = -4,002 - 0,169 \times (N_{acceptors} + N_{donors}) + 0,265 \times \text{LogP};$$

$$\text{LogPapp}_2 = 4,6823 - 0,767 \times (\text{Log(PSA)}) - 0,1346 \times N_{donors} + 3,0024 \times \frac{N_{halogens}}{N_{heavy}};$$

$$\text{LogPapp} = (\text{LogPapp}_1 + \text{LogPapp}_2)/2.$$

Расчёт молекулярного подобия

В качестве описания молекул при расчёте молекулярного подобия использовался 3D-фармакофорный дескриптор DataWarrior *Flexophore*. Вычисление дескриптора *Flexophore* начинается с создания репрезентативного набора до 250 конформеров с использованием алгоритма, основанного на самоорганизации, для построения небольших жёстких фрагментов молекулы, которые затем соединяются с учётом вероятных торсионных углов. Затем обнаруживаются и классифицируются атомы молекулы, которые потенциально могут каким-либо образом взаимодействовать с атомами белка. Для описания атомов как точки взаимодействия используется расширенное типирование атомов MM2. Количественной метрикой сходства между исследуемыми соединениями и соединениями-эталоном служил коэффициент Танимото. Для каждого соединения учитывался максимальный выявленный коэффициент молекулярного сходства по фармакофорному дескриптору *Max(Flexophore)*.

Расчёт общего показателя перспективности

Интегральная оценка перспективности соединения F рассчитывалась исходя из показателя *DrugScore*, расчётной проницаемости роговицы *LogPapp* и максимального фармакофорного сходства к эталонам *Max(Flexophore)*, конвертированных в диапазоне от 0 до 1 с точкой перегиба сигмовидной кривой при заданном граничном значении параметра и наклоне кривой и весе параметра в соответствии с таблицей и формулой (см. табл. 2):

$$p = 1/[1 + e^{(a \times p + b)}].$$

Измерение внутриглазного давления

Изучение влияния на внутриглазное давление проводили на беспородных интактных крысах обоих полов массой 220–400 г, в возрасте 2 месяца (питомник «Рапполово», Ленинградская область). Все животные были разделены на опытные группы и группы препаратов сравнения по 6 животных в каждой. В 9:00 утра у животных всех групп измеряли исходное ВГД в обоих глазах. Для определения ВГД использовали ветеринарный тонометр ICARE TonoVet (Финляндия) для ранней диагностики глаукомы в ветеринарии [9, 10]. После измерения животным опытных групп проводили инстилляцию 0,4%-х водных растворов изучаемых соединений в объёме 50 мкл в правый глаз (тестовый). Животным групп препарата сравнения в тестовый глаз инстиллировали мелатонин (Sigma, США; фармацевтический стандарт). Левый глаз (контрольный, коллатеральный) служил для определения возможного резорбтивного эффекта. Последующие измерения ВГД в тестовом и коллатеральном глазах проводили через 60, 120, 180 мин.

Анализ данных

Хемоинформатические расчёты выполнены в программе DataWarrior (Idorsia Inc., Швейцария). Обработка расчётных данных выполнена в RStudio 2022.07.1.

Статистическую обработку экспериментальных данных производили с помощью программного обеспечения MS Office (Microsoft Corp., США) и Prism 7.0 (GraphPad Software, США) с помощью *t*-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Соединения-эталонные

В результате поиска и обработки информации фармакологической базы IUPHAR [5] создана база данных, содержащая информацию о структуре и экспериментальной аффинности 48 индивидуальных эталонных соединений-изостеров мелатонина. Данные структуры были подвергнуты фармакоформному анализу и использовались как эталоны при оценке исследуемых молекул, как это описано ниже.

Алгоритм поиска

Общая схема оценки перспективности соединений изображена на рисунке 2. Всего анализируемая база данных содержала 2457 индивидуальных соединений (рис. 3). Расчётные величины физико-химических характеристик использовались для оценки лекарственного подобия и биодоступности при местном применении в виде глазных капель (рис. 4, 5). Подструктурный анализ использовался для выявления маркеров специфической токсичности (табл. 1). Соединения ранжировались по вероятности наличия мутагенных, канцерогенных, местно-раздражающих свойств и репродуктивной токсичности

на три уровня: нет риска, низкий риск и высокий риск, – что учитывалось при расчёте интегрального показателя лекарственной перспективности *DrugScore* наряду с характеристиками лекарственного подобия.

Молекулярные фармакоформные дескрипторы служили описаниями молекул при оценке сходства с эталонными агонистами мелатониновых рецепторов, учитывались максимальные значения (рис. 3, 5). Были отсеяны соединения, которые, согласно хотя бы одному дескриптору, обладали сходством с референсными антагонистами или обратными агонистами MT₁ и MT₂ рецепторов (рис. 6).

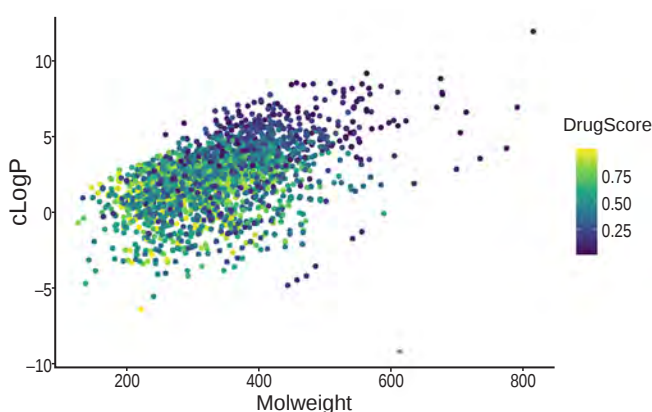


РИС. 3.

Библиотека анализируемых соединений

FIG. 3.

Library of studied compounds

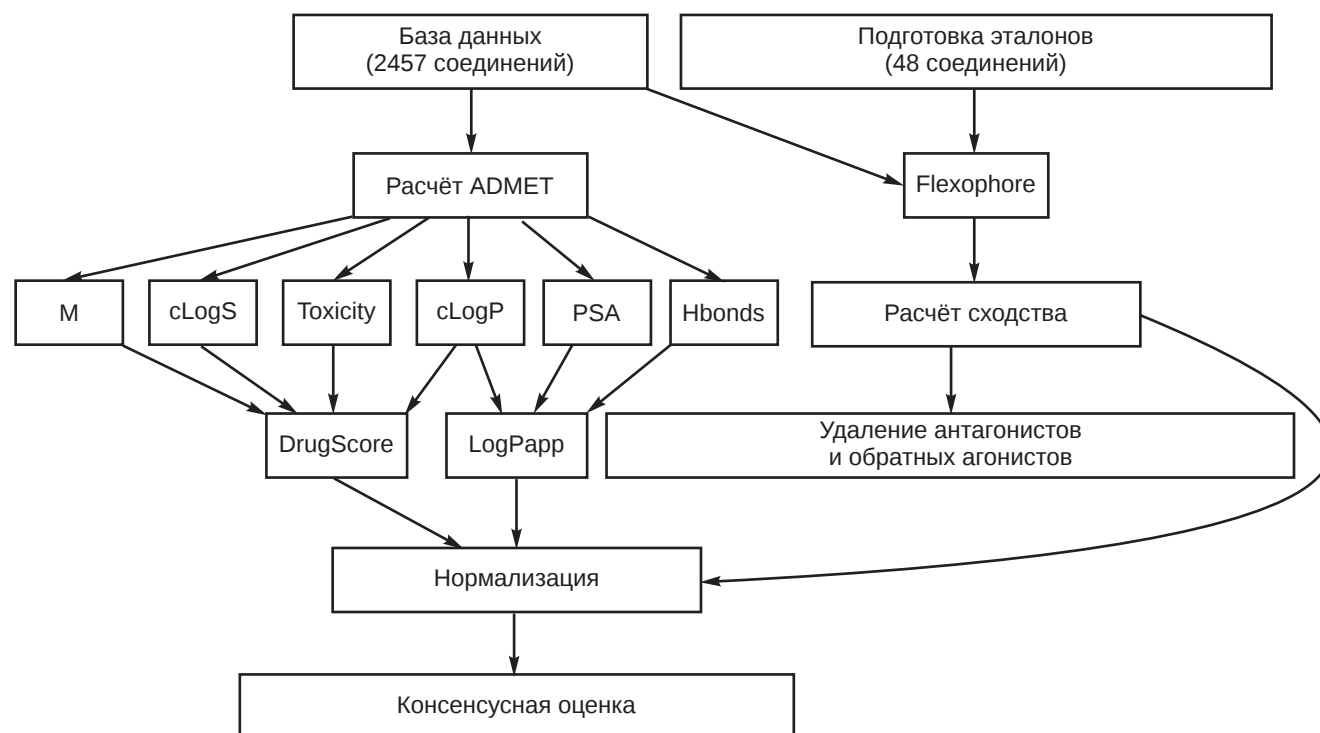


РИС. 2.

Алгоритм оценки соединений

FIG. 2.

Algorithm for compound assessment

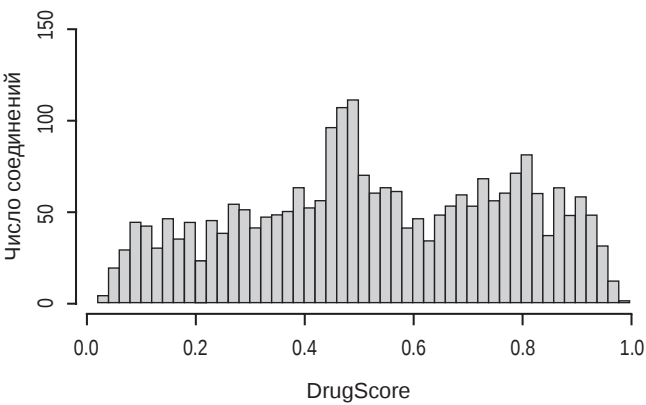


РИС. 4.
Распределение соединений по лекарственному подобию
FIG. 4.
Distribution of compounds by drug likeness

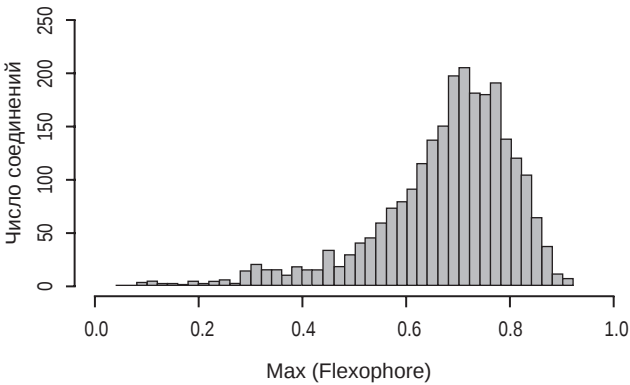


РИС. 6.
Распределение соединений по фармакофорной схожести к эталонам
FIG. 6.
Distribution of compounds by pharmacophore similarity to the reference compounds

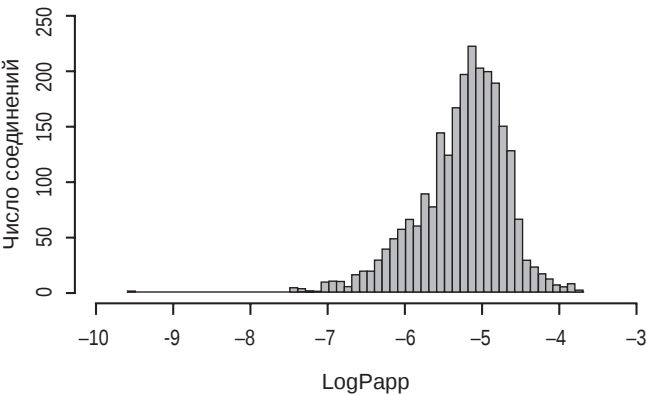


РИС. 5.
Распределение соединений по расчётной проницаемости роговицы
FIG. 5.
Distribution of compounds according to the calculated permeability of the cornea

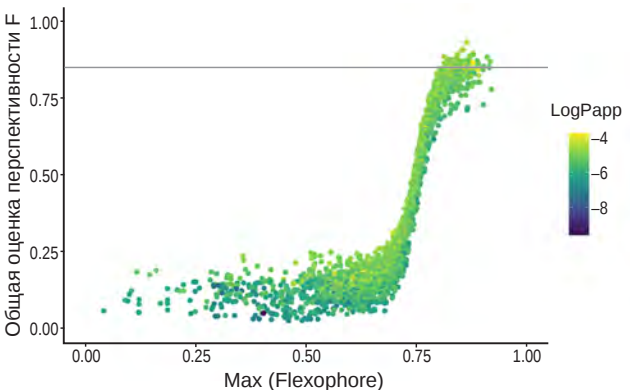


РИС. 7.
Вклад фармакофорного сходства к эталонам Max(Flexophore) и расчётной проницаемости роговицы LogPapp в общую оценку перспективности F
FIG. 7.
Contribution of pharmacophore similarity to the reference compounds Max(Flexophore) and calculated corneal permeability LogPapp to the overall score F

ТАБЛИЦА 1
РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ВИДОВ
ТОКСИЧНОСТИ ИССЛЕДУЕМЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Вид токсичности	Количество соединений (n)		
	высокий риск	низкий риск	риск отсутствует
Мутагенность	204	60	2193
Канцерогенность	249	84	2124
Репродуктивная	135	131	2191
Местнораздражающее действие	333	63	2061

ТАБЛИЦА 2
ВЫБОР ПАРАМЕТРОВ РЕШАЮЩЕГО ПРАВИЛА

Показатель, <i>p</i>	Условие, <i>a</i>	Наклон кривой, <i>b</i>	Вес, <i>k</i>
DrugScore	> 0,5	0,1	0,25
LogPapp	≥ 5	0,35	0,25
Max(Flexophore)	> 0,75	1,0	1,0

TABLE 1
PREDICTED RISKS OF SPECIFIC TYPES OF TOXICITY
FOR THE STUDIED COMPOUNDS

Type of toxicity	Number of compounds (n)		
	high risk	low risk	risk is absent
Mutagenicity	204	60	2193
Carcinogenicity	249	84	2124
Reproductive	135	131	2191
Local irritant effect	333	63	2061

TABLE 2
VALUES OF PARAMETERS USED FOR SCORING

Indicator, <i>p</i>	Condition, <i>a</i>	Slope of curve, <i>b</i>	Weight, <i>k</i>
DrugScore	> 0,5	0,1	0,25
LogPapp	≥ 5	0,35	0,25
Max(Flexophore)	> 0,75	1,0	1,0

Общая оценка перспективности *F* складывалась из оценки максимального фармакофорного сходства к эталону (вес фактора 1,0) с учётом показателя лекарственной пригодности *DrugScore* (вес фактора 0,25) и расчётной проницаемости роговицы *LogPapp* (вес фактора 0,25) для учёта местного применения в виде глазных капель (табл. 2). Показатель *F* может принимать значения от 0 (минимальная перспективность) до 1 (максимальная перспективность).

Визуализация вклада фармакофорного сходства к аналогам мелатонина и расчётной проницаемости роговицы *LogPapp* в общую оценку перспективности *F* изображена на рисунке 7. Ранжированные, согласно комплексной оценке перспективности, соединения с *F* > 0,85 приведены в таблице 3. Их отличает комплекс благоприятных прогнозных характеристик: не ожидается проявления специфических видов токсичности (мутагенных, канцерогенных, местнораздражающих свойств и репродуктивной токсичности); расчётная проницаемость роговицы *LogPapp* превышает –5,43; фармакофорная схожесть к соединениям-эталонам составляет от 0,81 до 0,91, согласно коэффициенту Танимото.

ТАБЛИЦА 3
СОЕДИНЕНИЯ С МАКСИМАЛЬНОЙ ОЦЕНКОЙ ПЕРСПЕКТИВНОСТИ И ИХ ВГД-СНИЖАЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ

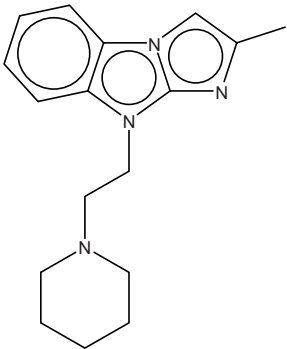
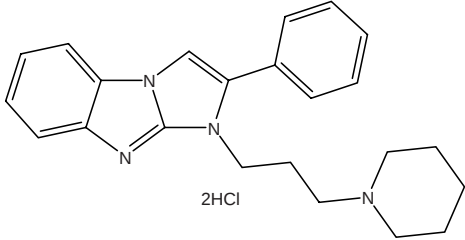
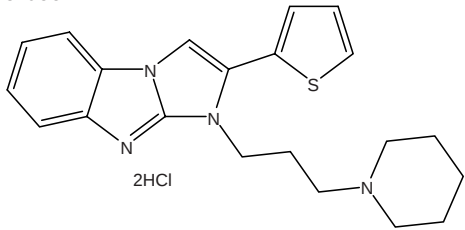
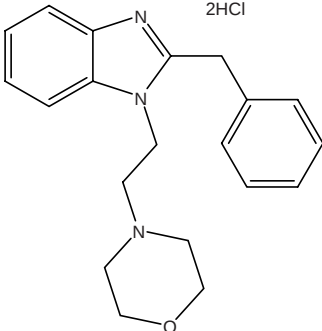
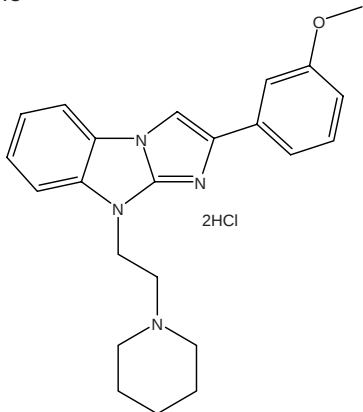
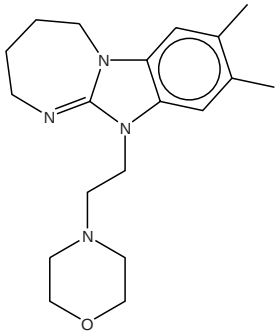
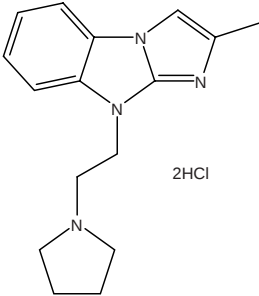
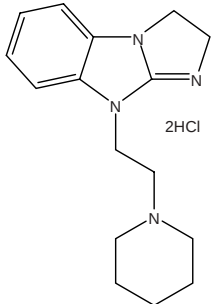
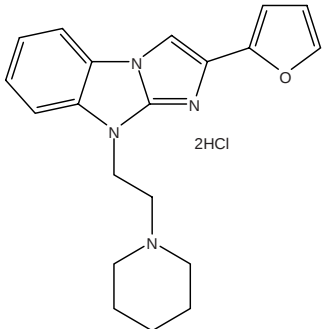
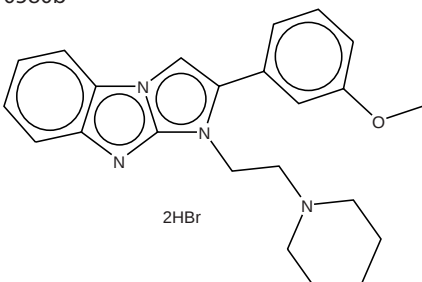
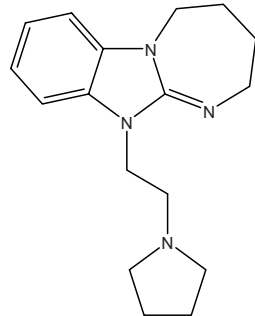
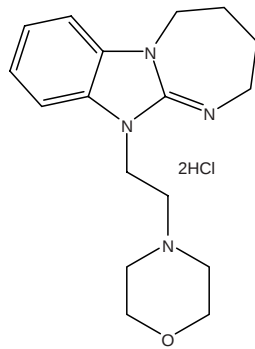
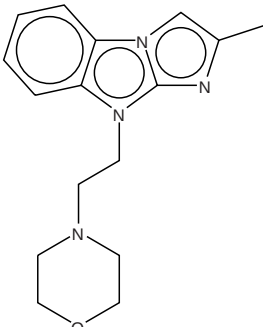
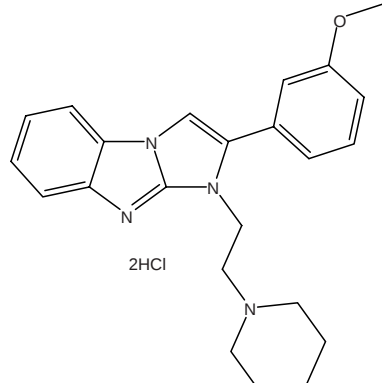
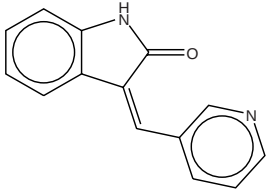
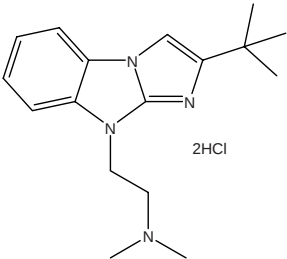
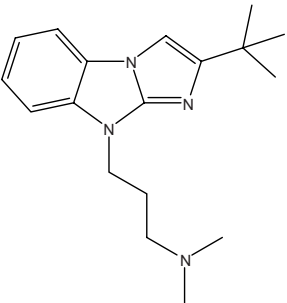
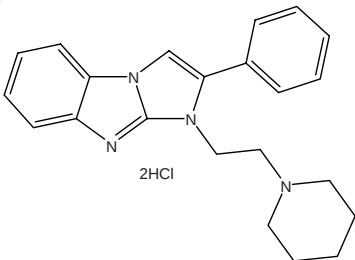
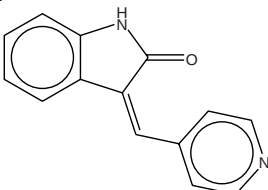
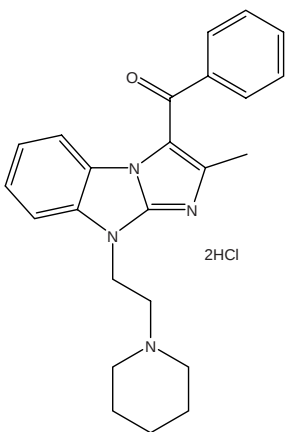
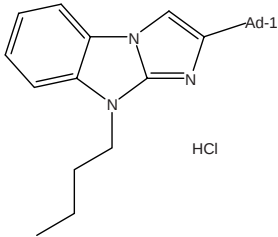
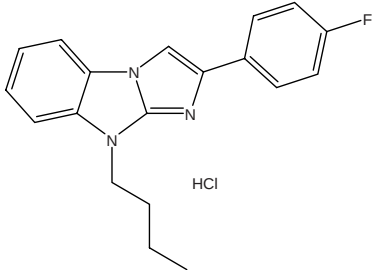
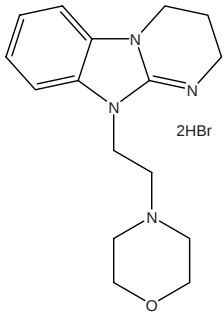
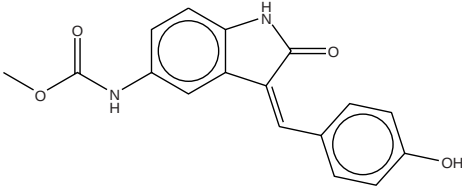
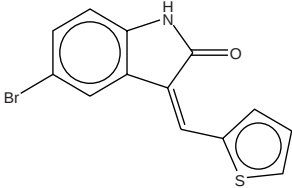
№	Шифр и структура	<i>DrugScore</i> ¹	Консенсусная оценка <i>F</i>	Изменение ВГД, % от исходного
1	RU-1331 	0,889	0,895	–20,3 ± 3,54*
2	RU-0721  2HCl	0,724	0,890	–8,9 ± 9,62
3	RU-0882  2HCl	0,732	0,877	–17,2 ± 14,29
4	RU-0536  2HCl	0,860	0,874	–8,3 ± 7,54

TABLE 3
COMPOUNDS WITH MAXIMUM CONSENSUS SCORES AND THEIR IOP-REDUCING ACTIVITY

№	Шифр и структура	DrugScore ¹	Консенсусная оценка F	Изменение ВГД, % от исходного
5	RU-0615 	0,751	0,874	-33,3 ± 4,40*
6	DAB-0034 	0,799	0,873	-24,5 ± 4,44*
7	RU-0026 	0,743	0,872	-11,9 ± 7,83
8	RU-0255 	0,865	0,872	-12,4 ± 8,60
9	RU-0155 	0,823	0,871	-2,5 ± 2,12

№	Шифр и структура	DrugScore ¹	Консенсусная оценка F	Изменение ВГД, % от исходного
10	RU-0580b  <chem>COc1cccc(c1)N2CCN3C2c4ccccc4N3CCN5CCCCC5</chem> 2HBr	0,751	0,871	-10,1 ± 1,70
11	DAB-0021  <chem>C1CN(C1)c2ccccc2N3C=NC4CCCC43CCN5CCCC5</chem>	0,677	0,870	-17,3 ± 2,40*
12	DAB-0023  <chem>C1CN(C1)c2ccccc2N3C=NC4CCCC43CCN5CCOCC5</chem> 2HCl	0,861	0,870	-20,5 ± 1,43*
13	RU-1332  <chem>Cc1nc2c(nc3ccccc3n2n1)CCN4CCOCC4</chem>	0,930	0,870	-24,3 ± 4,60*
14	RU-0580  <chem>COc1ccc(cc1)N2C=NC3C2c4ccccc4N3CCN5CCCCC5</chem> 2HCl	0,751	0,869	-16,7 ± 8,33

№	Шифр и структура	DrugScore ¹	Консенсусная оценка F	Изменение ВГД, % от исходного
15	OIP-H-0003 	0,903	0,866	-5,6
16	RU-0470 	0,804	0,865	-10,26 ± 10,26
17	RU-0398 	0,819	0,864	-40,0 ± 4,15*
18	RU-0354 	0,771	0,863	-27,0 ± 5,18*
19	OIP-H-0004 	0,903	0,862	-26,11 ± 3,15*
20	RU-0514 	0,722	0,862	-2,5 ± 6,75

№	Шифр и структура	DrugScore ¹	Консенсусная оценка F	Изменение ВГД, % от исходного
21	RU-0012 	0,576	0,861	-6,1 ± 3,09
22	RU-1256 	0,541	0,858	-15,71 ± 17,93
23	RU-0837 	0,909	0,856	-5,8 ± 3,02
24	K-00165 	0,298	0,856	-40,9 ± 3,52*
25	OIP-Br-S-1 	0,734	0,851	-13,8 ± 9,09

Примечание. ¹ – интегральный показатель, учитывающий лекарственное подобие, растворимость, риск проявления мутагенных, канцерогенных, раздражающих свойств и репродуктивной токсичности; * – $p < 0,05$ относительно исходного ВГД (t-тест; $n = 6$).

Валидация в эксперименте *in vivo*

После проведения виртуального скрининга 2457 структур 25 отобранных соединений с максимальной оценкой перспективности *F* были экспериментально изучены для определения влияния на внутриглазное давление интактных крыс. Выявлено 10 соединений, статистически значимо снижающих ВГД интактных крыс. При этом выявлено, что новые биоизостеры мелатонина – соединения РУ-398 и К-165 – по своей способности снижать ВГД превосходили сам мелатонин, а соединение РУ-615 не уступало по своей активности мелатонину. Так, вещество РУ-398 снижало уровень ВГД на 40 %,

К-165 – на 40,9 %, а РУ-615 и мелатонин – на 33,3 %. Соединения РУ-398 и РУ-615 также приводили к снижению ВГД в контрольном глазу, что может свидетельствовать о возможном системном действии соединений, чего не выявлено у вещества К-165.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мультипараметрическая оптимизация является одной из центральных и наиболее сложных проблем в разработке новых лекарственных средств. Чтобы иметь шан-

сы дойти до стадии клинических испытаний, молекула должна обладать целым рядом оптимальных характеристик, определяемых её структурой – не только аффинностью к биологической мишени, но и селективностью действия, достаточной растворимостью, способностью проникать через тканевые барьеры, метаболической стабильностью, низкой токсичностью. Предложенный нами подход отличается простотой, доступностью, гибкостью. С использованием методов хемоинформатики приоритизируются соединения с низкой расчётной токсичностью, высоким лекарственным подобием и проникаемостью через роговицу глаза и, в первую очередь, фармакофорно близкие к известным модуляторам, агонистам мелатониновых рецепторов, с последующей валидацией путём экспериментального скрининга.

К ограничениям настоящего исследования следует отнести ограниченность выборки библиотеки исходных структур для исследования. Кроме того, экспериментальная валидация проводилась путём фенотипического скрининга по способности снижать внутриглазное давление. Отсутствие проверки влияния на сами рецепторы мелатонина не исключает возможности иных механизмов действия активных соединений, отличных от механизма действия самого мелатонина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен гибкий вычислительный подход приоритизации соединений, обладающих высоким лекарственным подобием, низкой расчётной токсичностью и схожестью к мишень-ориентированной библиотеке референсных соединений. Эффективность предложенной системы поиска подтверждена выявлением новых химических классов и скаффолдов биоизостеров мелатонина, перспективных для дальнейшего изучения в качестве антиглаукомных средств.

Финансирование

Исследования выполнены в рамках регионально-го проекта Российского научного фонда от 25.03.2022 № 22-15-20025 «Синтез и исследование эффективности биоизостеров мелатонина».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Бабков Денис Александрович – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории метаболитных лекарственных средств Научного центра инновационных лекарственных средств, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: dababkov@volgmed.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9645-3324>

Таран Алёна Сергеевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории токсикологии Научного центра инновационных лекарственных средств, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии, ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр», e-mail: alena-beretta-taran@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8477-254X>

Шевченко Алина Андреевна – аспирант кафедры фармакологии и биоинформатики, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: alina.shew4enko2014@yandex.ru

Науменко Людмила Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии и биоинформатики, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: milanaumenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2119-4233>

Благодарности

Благодарим сотрудников лаборатории органического синтеза Научно-исследовательского института физической и органической химии Кузьменко Т.А. и Диваеву Л.Н. за предоставление соединений серии DAB.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stein JD, Khawaja AP, Weizer JS. Glaucoma in adults – screening, diagnosis, and management: A review. *JAMA*. 2021; 325(2): 164. doi: 10.1001/jama.2020.21899
2. Rieck J. The pathogenesis of glaucoma in the interplay with the immune system. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(3): 2393. doi: 10.1167/iovs.12-9781
3. Martínez-Águila A, Martín-Gil A, Carpena-Torres C, Parralana C, Carracedo G. Influence of circadian rhythm in the eye: Significance of melatonin in glaucoma. *Biomolecules*. 2021; 11(3): 340. doi: 10.3390/biom11030340
4. Boutin JA, Witt-Enderby PA, Sotriffer C, Zlotos DP. Melatonin receptor ligands: A pharmaco-chemical perspective. *J Pineal Res*. 2020; 69(3): e12672. doi: 10.1111/jpi.12672
5. Cardinali DP, Delagrange P, Dubocovich ML, Jockers R, Krause DN, Markus RP, et al. Melatonin receptors (version 2019.3) in the IUPHAR/BPS guide to pharmacology database. *IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology CITE*. 2019; 2019(3). doi: 10.2218/gtopdb/F39/2021.3
6. López-López E, Naveja JJ, Medina-Franco JL. DataWarrior: An evaluation of the open-source drug discovery tool. *Exp Opin Drug Discov*. 2019; 14(4): 335-341. doi: 10.1080/17460441.2019.1581170
7. Ekinci D, Karagoz L, Ekinci D, Senturk M, Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibitors: *In vitro* inhibition of α isoforms (hCA I, hCA II, bCA III, hCA IV) by flavonoids. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2013; 28(2): 283-288. doi: 10.3109/14756366.2011.643303
8. Thombre AG, Himmelstein KJ. Quantitative evaluation of topically applied pilocarpine in the precorneal area. *J Pharmacol Sci*. 1984; 73(2): 219-222. doi: 10.1002/jps.2600730219
9. Spasov A, Ozerov A, Vassiliev P, Kosolapov V, Gurova N, Kucheryavenko A, et al. Synthesis and multifaceted pharmacological activity of novel quinazoline NHE-1 inhibitors. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 24380. doi: 10.1038/s41598-021-03722-w
10. Marcus AJ, Iezhitsa I, Agarwal R, Vassiliev P, Spasov A, Zhukovskaya O, et al. Data on the effects of imidazo[1,2-a]benzimidazole and pyrimido[1,2-a]benzimidazole compounds on intraocular pressure of ocular normotensive rats. *Data Brief*. 2018; 18: 523-554. doi: 10.1016/j.dib.2018.03.01

Жуковская Ольга Николаевна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории органического синтеза, Научно-исследовательский институт физической и органической химии, ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», e-mail: zhukowskaia.ol@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9928-694X>

Ефремов Александр Михайлович – аспирант кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», e-mail: sash-ka.e@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1777-7081>

Безсонова Елена Николаевна – аспирант кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», e-mail: elena.bezsonova@chemistry.msu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9804-5447>

Лозинская Наталья Александровна – кандидат химических наук, доцент кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», e-mail: natalylozinskaya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2518-3694>

Спасов Александр Алексеевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий отделом фармакологии, заведующий лабораторией экспериментальной фармакологии, ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр», e-mail: aspasov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>

Information about the authors

Denis A. Babkov – Cand. Sc. (Chem.), Senior Research Officer at the Laboratory of Metabotropic Agents of the Scientific Centre for Innovative Drugs, Volgograd State Medical University, e-mail: dababkov@volgmed.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9645-3324>

Alena S. Taran – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Toxicology of the Scientific Centre for Innovative Drugs, Volgograd State Medical University; Junior Research Officer at the Laboratory of Experimental Pharmacology, Volgograd Medical Scientific Center, e-mail: alena-beretta-taran@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8477-254X>

Alina A. Shevchenko – Postgraduate at the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, e-mail: alina.shew4enko2014@yandex.ru

Lyudmila V. Naumenko – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, e-mail: milanaumenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2119-4233>

Olga N. Zhukovskaya – Cand. Sc. (Chem.), Senior Research Officer at the Laboratory of Organic Synthesis, Research Scientific Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University, e-mail: zhukowskaia.ol@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9928-694X>

Alexander M. Efremov – Postgraduate at the Department of Medicinal Chemistry and Fine Organic Synthesis, Lomonosov Moscow State University, e-mail: sash-ka.e@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1777-7081>

Elena N. Bezsonova – Postgraduate at the Department of Medicinal Chemistry and Fine Organic Synthesis, Lomonosov Moscow State University, e-mail: elena.bezsonova@chemistry.msu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9804-5447>

Natalia A. Lozinskaya – Cand. Sc. (Chem.), Associate Professor at the Department of Medicinal Chemistry and Fine Organic Synthesis, Lomonosov Moscow State University, e-mail: natalylozinskaya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2518-3694>

Alexander A. Spasov – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University; Head of the Department of Pharmacology, Head of the Laboratory of Experimental Pharmacology, Volgograd Medical Scientific Center, e-mail: aspasov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>