

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВОЗМОЖНЫХ МИШЕНЕЙ И ВИДОВ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ТАУРИНА *IN SILICO*

А.В. Бузлама, О.Л. Свиридова, А.С. Бурцева, Е.Л. Карпова

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Поступила в редакцию: 07.09.2022 г.

Аннотация. Анализ взаимосвязи структура/активность с помощью технологий *in silico* чрезвычайно востребован в фармации. В настоящей оригинальной работе объектом для исследования *in silico* являлась молекула таурина – серосодержащей аминокислоты, которая является условно незаменимой для человека. Цель работы: прогноз видов фармакологической активности молекулы таурина и определение возможных мишеней для взаимодействия с помощью открытых цифровых баз данных *in silico*. При проведении исследования использованы открытые цифровые базы данных: SEA – база для определения лигандных взаимодействий между предметом исследования и перечнем лигандов базы данных, ChEMBL – работает на моделях QSAR, позволяет провести количественный прогноз взаимосвязи структура/активность, admetSAR – основан на различных вычислительных моделях и большой базе экспериментальных данных для различных веществ, анализирует фармакокинетические и фармакодинамические параметры.

С помощью 3-х открытых баз данных, основанных на разных методах определения активности (SEA, ChEMBL и admetSAR) *in silico* проведен анализ информации о возможных мишенях для взаимодействия и видах фармакологической активности молекулы таурина, что позволит выявить новые направления в изучении его механизмов действия и, возможно, определить дальнейшие перспективы для расширения перечня показаний к применению данного лекарственного вещества к клинической практике.

В результате проведенного исследования систематизирована информация о мишенях для взаимодействия с молекулой таурина. Установлено, что основными мишенями для молекулы таурина являются: ферменты – 10 наименований, рецепторы – 7 наименований, транспортеры, ионные каналы – 5 наименований. Наибольшее число мишеней (9 мишеней) локализованы в центральной и вегетативной нервной системе (ЦНС, ВНС). По результатам анализа баз данных следует в частности предположить возможность использования таурина в качестве нейропротекторного средства, что может быть востребовано например при лечении болезней Альцгеймера и Паркинсона, открывая перспективы для дальнейших исследований.

Ключевые слова: таурин, *in silico*, структура/активность, фармакологические эффекты

Дизайн новых молекул лекарственных веществ и анализ взаимосвязи структура/активность с помощью технологий *in silico* чрезвычайно востребован в фармации. В последние десятилетия быстро развиваются различные методы и технологии в данной сфере, в том числе актуально использование таких подходов как комбинаторная химия, метод лигандных взаимодействий, подход, основанный на структуре мишени и др.

В качестве объекта для анализа *in silico* структура-активность интересна, например, такая молекула как таурин – серосодержащая аминокислота,

которая является условно незаменимой для человека. Таурин поступает в организм с продуктами питания, однако в небольших количествах может синтезироваться в организме из других аминокислот [1]. Известно, что на данный момент таурин в форме глазных капель применяется в офтальмологической практике, в особенности при лечении катаракты. Пероральные лекарственные формы таурина широко применяются в комплексной фармакотерапии сахарного диабета и сердечной недостаточности. По данным отдельных доклинических и клинических исследований перспективно так же применение таурина в комплексной терапии артериальной гипертензии, атероскле-

© Бузлама А.В., Свиридова О.Л., Бурцева А.С., Карпова Е.Л., 2023

роза, нарушений ритма и проводимости сердца, сахарного диабета [2–4], сердечной недостаточности [5–7], а также в офтальмологии в лечении катаракты, миопии и др. поражений глаз [8–9].

По литературным данным таурин обладает широким перечнем эффектов: антиаритмический, кардиопротекторный, антиатеросклеротический, кардиотонический, гипотензивный, противовоспалительный, нейропротекторный, антидепрессантный, антиоксидантный, мембраностабилизирующий, антигипоксический, гепатопротекторный, диуретический, нефропротекторный, гипогликемический, антидиабетический, офтальмопротекторный, радиопротекторный, противовоспалительный, что свидетельствует о перспективности расширения сфер его применения. Актуален анализ информации о возможных мишенях для проявления фармакологической активности молекулы таурина с помощью различных открытых цифровых баз данных *in silico*, что позволит определить перспективы дальнейших исследований для расширения перечня показаний к применению в клинической практике.

Цель работы: прогноз видов фармакологической активности молекулы таурина и определение возможных мишеней взаимодействия с помощью открытых цифровых баз данных *in silico*.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

При проведении исследования использованы 3 открытых цифровых базы данных:

1. SEA – база для определения лигандных взаимодействий между предметом исследования и перечнем лигандов базы данных, URL: <https://sea.bkslab.org> [10].
2. ChEMBL – работает на моделях QSAR, позволяет провести количественный прогноз взаимосвязи структура/активность, URL: <https://www.ebi.ac.uk/chembl> [11].
3. ADMETSAR – основан на различных вычислительных моделях и большой базе экспериментальных данных для 96 000 веществ [12–13], анализирует как фармакокинетические, так и фармакодинамические параметры, URL: <http://lmmd.ecust.edu.cn/admetSar2>.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Систематизированы данные об основных потенциальных мишенях таурина, определенных согласно перечисленным базам данных, результаты представлены в таблице (Табл. 1). Установлено,

что основными мишенями для молекулы таурина являются:

1. ферменты (10 наименований): карбоангидраза II, XIII, XV, легумаин, протоонкоген тирозин-протеинкиназа ROS, кинуренин-3-монооксигеназа, бутирилхолинэстераза, α -кетоглутарат-зависимая тауриндиоксигеназа, холоилглицингидролаза, глутамиламинопептидаза, гамма-бутиробетаиндиоксигеназа, кроме того важно учесть, что таурин является ингибитором субстрата CYP450 (2C9, 2D6, 3A4, 1A2) (2C9, 2D6, 2C19, 2A4);
2. рецепторы (7 наименований): нейрональный рецептор ацетилхолина $\alpha 4 / \beta 4$, рецептор серотонина 3 / 3a (5-HT₃ / 3a), простаноидный рецептор EP₄, мускариновый рецептор ацетилхолина M₁, субъединица рецептора глицина α -1, α -2, α -3, ионотропный глутаматный рецептор, NMDA 2B, рецептор ГАМК (A, B);
3. ионные каналы и транспортеры (5 наименований): транспортер глицина 1, α -субъединица белка натриевого канала типа III, ингибитор Р-гликопротеина I, II, почечный переносчик органических катионов, ионный канал hERG (предиктор I, предиктор II), локализованные во всех системах органов.

Следует подчеркнуть, что большинство из указанных мишеней для взаимодействия с таурином локализованы в ЦНС – 9 мишеней, см. таблицу (Табл. 2), а также в почках (4 мишени), печени (3 мишени), ЖКТ (3 мишени), сердечно-сосудистой (2 мишени) и эндокринной системе (2 мишени). Анализируя перечень перечисленных мишеней можно сделать предположения о механизмах реализации уже известных фармакологических эффектов таурина, а так же выявить новые направления его возможного и не изученного фармакологического действия.

Однако, для большинства мишеней неизвестна направленность действия (агонизм/антагонизм, ингибирование/стимулирование), что усложняет задачу прогнозирования *in silico*. Вероятной причиной недостаточно точного прогноза активности при помощи баз данных *in silico* является то, что таурин относится к так называемым «малым молекулам», тогда как базы данных открытого доступа и программы для прогноза фармакологической активности рассчитаны на молекулы с длиной цепи от 3 углеродов. Оперировав полученными данными мож-

Таблица 1

Перечень потенциальных мишеней таурина

Мишень	Функции	Локализация
Ферменты – 10 наименований		
Карбоангидраза II, XIII, XV [10,11]	Буфер pH ткани за счет катализа быстрого взаимного превращения диоксида углерода (CO ₂) и бикарбоната (HCO ₃ ⁻) [14]	Эритроциты, почки, остеоциты, глаз, желудочно-кишечный тракт, легкие
Легумаин [11]	Протеаза, обладающая строгой специфичностью к гидролизу аспарагинильных связей. В физиологических условиях экспрессируется в почечных канальцах и способствует реабсорбции [14].	Почки
Протоонкоген тирозин-протеинкиназа ROS [11]	Протоонкоген, экспрессирующийся в опухолевых клетках, принадлежит к подсемейству тирозинкиназных генов рецепторов инсулина [20]. Данный рецептор перспективен как мишень для лечения рака [21].	Эндокринная система
Кинуренин-3-монооксигеназа [11]	Оксиредуктаза, участвует в метаболизме триптофана через катаболический путь кинуренина. Может являться мишенью для лечения ряда нейродегенеративных и/или нейровоспалительных заболеваний, в т.ч. болезней Хантингтона, Альцгеймера и Паркинсона [22].	ЦНС
Бутирилхолинэстераза [11]	Неспецифичная холинэстераза, катализирует гидролиз сложных эфиров холина. Ингибирование данного фермента может иметь терапевтическое значение при болезни Альцгеймера [22]. Фермент может применяться как профилактическое средство против фосфорорганических агентов [23].	ВНС, ЦНС, печень
Ингибитор субстрата CYP450 (2C9, 2D6, 3A4, 1A2, 2C19, 2A4) [12]	Являются важнейшими ферментами биотрансформации и метаболизируют до 90% всех ЛС [27]	Печень
α-кетоглутарат-зависимая тауриндиоксигеназа [12]	Фермент, участвующий в метаболизме таурина и гипотаурина [30]	Печень
Холоилглицингидролаза [12]	Фермент, катализирует гидролиз боковой цепи аминокислоты конъюгированных желчных кислот, следовательно, участвует в их биосинтезе [31].	ЖКТ
Глутамиламинопептидаза [10]	Цинк-зависимая мембраносвязанная аминопептидаза, катализирует отщепление глутаматических и аспаргатовых аминокислотных остатков от N-конца полипептидов. Фермент расщепляет ангиотензин II до ангиотензина III, регулируя артериальное давление [35].	Почки
Гамма-бутиробетаиндиоксигеназа [10]	Катализирует образование L-карнитина из гамма-бутиробетана, биосинтез L-карнитина [14].	Почки и печень
Рецепторы – 7 наименований		
Нейрональный рецептор ацетилхолина α4 / β4 [11]	Связывается с ацетилхолином и за счет изменения конформации открывает ионопроводящий канал в плазматической мембране [14]. Мишень для разработки селективных аналогов никотина в качестве потенциальных лекарственных препаратов [15].	ЦНС
Рецептор серотонина 3 / 3a (5-HT ₃ / 3a) [11]	Рецептор селективного ионного канала. Обеспечивает деполяризацию и возбуждение нейронов в ЦНС и периферической нервной системе. Вызывает возбуждение рвотного центра, тревожность, судороги, ноцицепцию [14]	ЦНС и ВНС
Простаноидный рецептор EP4 [11]	Один из четырех подтипов рецепторов простагландина E2. За счет широкого спектра сигнальных путей реализует противовоспалительные, антитромботические и вазопротекторные эффекты [18]. Передача сигналов может быть связана с канцерогенезом, гипертрофией сердца, вазодилатацией, желудочно-кишечным гомеостазом, функцией почек и женской репродуктивной функцией [19]	Сердечно-сосудистая система, ЖКТ, почки
Мускариновый рецептор ацетилхолина M1 [11]	Опосредует различные клеточные реакции, включая ингибирование аденилатциклазы, расщепление фосфоинозитидов и модуляцию калиевых каналов посредством действия G-белков [14]. Играет важную роль в процессах обучения и памяти, перспективен для улучшения когнитивных функций при болезни Альцгеймера [24]	ЦНС, ВНС, экзокринные железы
Субъединица рецептора глицина α-1, α-2, α-3 [12]	Рецептор глицина, встроенный в мембрану нервных клеток [14]. Играет важную роль в снижении возбудимости нейронов [34].	ЦНС

Таблица 1 (Продолжение)

Перечень потенциальных мишеней таурина

Мишень	Функции	Локализация
Ферменты – 10 наименований		
Ионотропный глутаматный рецептор, NMDA 2B [12]	Ионные каналы с высокой проницаемостью для кальция и магния. Субъединица 2B участвует в механизмах памяти и хронической боли [32]. Предполагается возможная роль 2B-антагонистов в терапии алкоголизма [33].	ЦНС
Рецептор ГАМК (А, В) [12]	Рецепторы опосредуют большую часть быстрого синаптического торможения в ЦНС. Ключевая мишень для лечения эпилепсии и тревоги [14].	ЦНС
Транспортеры, ионные каналы – 5 наименований		
Транспортер глицина 1 [11]	Осуществляет обратный захват глицина из синаптической щели. Потенциальная мишень для лечения шизофрении и других расстройств ЦНС, ингибитор проявляет антипсихотическое действие при шизофрении. [16]	ЦНС
α -субъединица белка натриевого канала типа III [11]	Представляет собой α -субъединицу трансмембранного гликопротеинового комплекса. В эндокринных клетках поджелудочной железы требуется как для глюкагона, так и для индуцированной глюкозой секреции инсулина [14]. Влияет на области мозга, которые отвечают за речь [17].	Поджелудочная железа, головной мозг
Ингибитор Р-гликопротеина I, II [12]	Мембранный белок, который обеспечивает перенос многих веществ, например, пептидов, билирубина, липидов через мембрану [25].	Эпителиальные клетки, преимущественно ЖКТ
Почечный переносчик органических катионов [12]	В почках человека переносчик опосредует захват веществ из крови на базолатеральной мембране эпителиальных клеток канальцев, следовательно, участвует в элиминации многих лекарственных веществ [26].	Почки
Ионный канал hERG [12]	Ионный канал hERG обеспечивает электрическую активность сердца: опосредует реполяризующий ток потенциала действия, координирующий ритм сердца [28]. Блокада канала hERG приводит к увеличению длительности потенциала действия и интервала QT [29].	Сердечно-сосудистая система

Таблица 2

Основные категории мишеней для действия таурина по системам органов

ЦНС и ВНС	Почки	ЖКТ	Печень	Эндокринная система	ССС
Нейрональный рецептор ацетилхолина; $\alpha 4 / \beta 4$	Карбоангидраза II, XIII, XV	Простаноидный рецептор EP4	α -кетоглутарат-зависимая тауриндиокси-геназа	α -субъединица белка натриевого канала типа III	Ингибирование hERG
Транспортер глицина 1	Легумаин	Ингибитор Р-гликопротеина I, II	Ингибитор субстрата CYP450	Протоонкоген тирозин-протеинкиназа ROS	Глутамил-аминопептидаза
Кинуренин-3-монооксигеназа	Почечный переносчик органических катионов	Холоилглицин-гидролаза	Гамма-бутиробетаиндиокси-геназа		
Рецептор серотонина 3 / 3a (5-HT3 / 3a)	Гамма-бутиробетаиндиокси-геназа				
Бутирилхолинэстераза					
Мускариновый рецептор ацетилхолина M1					
Субъединица рецептора глицина α -1, α -2 α -3					
Ионотропный глутаматный рецептор, NMDA 2B					
Рецептор ГАМК (А, В)					

но предположить, например, что диуретическое действие реализуется за счет влияния на ферменты карбоангидраза II, XIII, XV, легумаин. Развитие нейропротекторного действия возможно за счет влияния на такие мишени, как рецептор серотонина 3 / 3а (5-HT₃ / 3а), субъединицы рецептора глицина α-1, α-2, α-3, транспортер глицина 1, кинуренин-3-монооксигеназа, бутирилхолинэстераза, йонотропный глутаматный рецептор, NMDA 2B. Гепатопротекторное действие может осуществляться за счет влияния на фермент холоилглицингидролаза. Мембраностабилизирующий эффект вероятно реализуется за счет влияния на α-субъединицы белка натриевого канала типа III, субъединицы рецептора глицина α-1, α-2, α-3. Интересно, что некоторые из указанных мишеней уже были определены экспериментально *in vitro* в период 80-х гг. прошлого века. Однако, большая часть работ по изучению таурина приходится на 2000-е гг. Например, определено осморегуляторное влияние таурина в клетках головного мозга за счет активации натриевых каналов [36]. В исследовании *in vitro* на клетках ооцитов *Xenopus* выявлено, что таурин в разных условиях может проявлять себя как частичный или полный агонист субъединиц рецептора глицина [37]. Выявлено ингибирующие действие таурина на некоторые участки рецепторов ГАМК [38]. Так же таурин обозначают как потенциальный нейромодулятор, что вероятно связано с влиянием на йонотропный глутаматный рецептор [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования с помощью 3-х открытых баз данных, основанных на разных методах определения активности (SEA, ChEMBL и admetSAR) *in silico* систематизирована информация об основных мишенях для взаимодействия с молекулой таурина. Установлено, что основными мишенями таурина являются: ферменты – 10 наименований, рецепторы – 7 наименований, транспортеры, ионные каналы – 5 наименований. Наибольшее число мишеней (9 мишеней) локализованы в ЦНС и ВНС. По результатам проведенного анализа следует предположить возможность использования таурина в качестве нейропротекторного средства, что может быть востребовано например при лечении болезней Альцгеймера и Паркинсона, открывая перспективы для дальнейших исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lourenco R., Camili M. // *Nutr. Hosp.* 2002. Vol. 17. № 6, pp. 262-270.
2. Мкртумян А.М., Подачина С.В., Петраченко В.В. // *Эффективная фармакотерапия в эндокринологии.* 2008. Т. 2. С. 34-39.
3. Северина Т.И., Попкова, Е.Н., Трельская, Н.Ю., Емельянов, В. В. // *Фарматека.* 2011. Т. 5. С. 126-129.
4. Демичева Т.П., Смирнова, Е.Н., Зиятдинова, Р.А., Барышникова, М.В. // *Биомедицина.* 2010. № 4. С. 77-78.
5. Стаценко М.Е., Туркина, С.В., Шилина, Н.Н., Винникова, А.А. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016. Т. 15. № 2. С. 38-44.
6. Стаценко М.Е., Винникова, А.А., Ронская, А.М., Шилина, Н.Н. // *Сердечная недостаточность.* 2013. Т. 14. № 6. С. 80.
7. Стаценко М.Е., Шилина Н.Н., Винникова А.А. // *Consilium medicum.* 2014. Т. 16. № 3. С. 6-11
8. Майчук Ю.Ф. // *Катарактальная и рефракционная хирургия.* 2011. Т. 11. № 1. С. 56-61
9. Науменко В.В., Погосян М.А., Сергеев В.П. // *Вестник офтальмологии.* 2014. Т. 130. № 4. С. 97-101.
10. Keiser M.J., Roth, B.L., Armbruster, B.N., Ernsberger, P., Irwin, J.J., Shoichet, B.K. // *Nature biotechnology.* 2007. Vol. 25. № 2, pp. 197-206.
11. Bosc N., Atkinson F., Felix E., Gaulton A., Hersey A., Leach A. R. // *Journal of cheminformatics.* 2019. Vol. 11. № 1, pp. 1-16.
12. Yang H. // *Bioinformatics.* 2019. Vol. 35. № 6, pp. 1067-1069.
13. Feixiong Cheng, Weihua Li, Yadi Zhou, Jie Shen, Zengrui Wu, Guixia Liu, Philip W. Lee, Yun Tang // *Journal of Chemical Information and Modeling.* 2012. Vol. 52. № 11, pp. 3099-3105.
14. UniProt. Открытая база данных последовательностей белков. Режим доступа: <https://www.uniprot.org> (дата обращения: 14.04.2022)
15. Chavez-Noriega L.E., Crona J.H., Washburn M.S., Urrutia A., Elliott K.J., Johnson E.C. // *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics.* 1997. Vol. 280(1), pp. 346–356.
16. Hashimoto K. // *Current pharmaceutical design.* 2011. Vol. 17(2), pp. 112–120.
17. Smith R.S., Kenny C.J., Ganesh V., Jang A., Borges-Monroy R., Partlow J.N.. // *Neuron.* 2018. Vol. 99 (5), pp. 905–913.
18. Konya V., Marsche G., Schuligoi R., Heinemann A. // *Pharmacology & therapeutics.* 2013. Vol. 138(3), pp. 485–502.
19. Yokoyama U. // *Pharmacological reviews.* 2013. Vol. 65. № 3, pp. 1010-1052.
20. NCBI. The National Center for Biotechnology

Information Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> (дата обращения: 4.04.2022)

21. Berge E.M., Doebele R.C. // *Seminars in oncology*. 2014. Vol. 41. № 1, pp. 110-125.
22. Smith J.R., Jamie J.F., Guillemin G.J. // *Drug discovery today*. 2016. Vol. 21. № 2, pp. 315-324.
23. Darvesh S., Hopkins D., Geula C. // *Nat Rev Neurosci*. 2003. Vol. 4, pp. 131–138.
24. Scarpa M., Hesse S., Bradley S. J. // *Advances in Pharmacology*. 2020. Vol. 88, pp. 277-310.
25. Amin M.L. // *Drug target insights*. 2013. Vol. 7, pp. 125-129.
26. Motohashi H., Inui K. // *The AAPS journal*. 2013. Vol. 15. № 2, pp. 581-588.
27. Сычѳв Д.А., Отделенов В.А., Денисенко Н.П., Смирнов В.В. // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2016. № 2. С. 4-11.
28. Hedley P.L. // *Human mutation*. 2009. Vol. 30. № 11, pp. 1486-1511.
29. Jing Y., Easter A., Peters D., Kim N., Enyedy I.J. // *Future medicinal chemistry*. 2015. Vol. 7. № 5, pp. 571-586.
30. Elkins J.M., Ryle M.J., Clifton I.J., Dunning Hotopp J.C., Lloyd J.S., Burzlaff N.I. // *Biochemistry*. 2002. Vol. 41. №. 16, pp. 5185-5192.
31. Coleman J.P., Hudson L.L. // *Applied and environmental microbiology*. 1995. Vol. 61. № 7, pp. 2514-2520.
32. Zhuo M. // *Molecular brain*. 2009. T. 2. № 1, pp. 1-11.
33. Nagy J. // *Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders*. 2004. Vol. 3. № 3, pp. 169-179.
34. Miller P.S., Harvey R.J., Smart T.G. // *British journal of pharmacology*. 2004. Vol. 143. № 1, pp. 19-26.
35. Blanco L. // *BMC cancer*. 2014. Vol. 14. № 1, pp. 1-9.
36. Pasantes-Morales H., Schousboe A. // *Amino Acids*. 1997. Vol. 12. № 3, pp. 281-292.
37. De Saint Jan D. // *The Journal of Physiology*. 2001. Vol. 535. № 3, pp. 741.
38. Bureau M.H., Olsen R.W. // *European Journal of Pharmacology: Molecular Pharmacology*. 1991. Vol. 207. № 1, pp. 9-16.
39. Bulley S., Shen W. // *Journal of Biomedical Science*. 2010. Vol. 17. № 1, pp. 1-15.

Воронежский государственный университет
* Бузлама А.В., доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии

E-mail: buzlama@pharm.vsu.ru

Свиридова О.Л., студентка 4 курса фармацевтического факультета

E-mail: Olya.sviridova.1999@mail.ru

Бурцева А.С., кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии

E-mail: burtseva-alex@rambler.ru

Карпова Е.Л., кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии

E-mail: medikacc@mail.ru

Voronezh State University
* Buzlama A.V., MD., DSci., Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology

E-mail: buzlama@pharm.vsu.ru

Sviridova O.L., 4th year student of Pharmaceutical faculty

E-mail: Olya.sviridova.1999@mail.ru

Burceva A.S., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology

E-mail: burtseva-alex@rambler.ru

Karpova E.L., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology

E-mail: medikacc@mail.ru

IN SILICO DETERMINATION OF POSSIBLE TARGETS AND TYPES OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF TAURINE

A.V. Buzlama, O.L. Sviridova, A.S. Burceva, E.L. Karpova

Voronezh State University

Abstract. The analysis of the structure/activity relationship by in silico technologies is extremely in demand in pharmacy. The object of in silico research is a taurine molecule – a sulfur-containing amino

acid that is conditionally essential for humans. The purpose of the work: prediction of the taurine's molecule pharmacological activity types and identification of possible interaction targets using open digital databases in silico. During the study, open digital databases were used: SEA - a base for determining ligand interactions between the subject of study and a list of ligands in the database, ChEMBL - works on QSAR models, allows for a quantitative prediction of the structure/activity relationship, ADMET-SAR - is based on various computational models and a large database of experimental data for various substances, analyzes pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters.

With the help of 3 open databases on different methods of in silico activity determination (SEA, ChEMBL and ADMET-SAR), the analysis of information on possible targets for interaction and types of pharmacological activity of the taurine molecule has been carried out, which reveals new directions in the study of its mechanisms of action and, possibly, determine further prospects for expanding the list of indications to the application of this medicinal substance to clinical practice.

As a result of the conducted research, information on the main targets for interaction with the taurine molecule has been systematized. It has been established that the main targets for the taurine molecule are: enzymes – 10 names, receptors – 7 names, transporters, ion channels – 5 names. The largest number of targets (9 targets) are localized in the central and autonomic nervous system (CNS, ANS). According to the results of the database analysis, the possibility of using taurine as a neuroprotective agent should be assumed, which may be in demand, for example, in the treatment of Alzheimer's and Parkinson's diseases.

Keywords: taurine, in silico, structure/activity, pharmacological effects

REFERENCES

1. Lourenco R., Camili M., *Nutr. Hosp.*, 2002, Vol. 17, No. 6, pp. 262-270. Available at: https://www.researchgate.net/profile/Regina-Lourenco-2/publication/10961858_Taurine_A_conditionally_essential_amino_acid_in_humans_An_overview_in_health_and_disease/links/58c0871daca2720944fdabb9/Taurine-A-conditionally-essential-amino-acid-in-humans-An-overview-in-health-and-disease.pdf (accessed 4 April 2022).
2. Mkrtumyan A.M., Podachina S.V., Petrachenko V.V., *Effektivnaya farmakoterapiya v endokrinologii*, 2008, Vol. 2, pp. 34-39.
3. Severina T.I., Popkova E.N., Trel'skaya N.Yu., Emel'yanov V.V., *Farmateka*, 2011, Vol. 5, pp. 126-129.
4. Demicheva T.P., Smirnova E.N., Ziatdinova R.A., Baryshnikova M.V., *Biomeditsina*, 2010, No. 4, pp. 77-78.
5. Statsenko M.E., Turkina S.V., Shilina N.N., Vinnikova A.A., *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2016, Vol. 15, No. 2, pp. 38-44.
6. Statsenko M.E., Vinnikova A.A., Ronskaya A.M., Shilina N.N., *Serdechnaya nedostatochnost'*, 2013, Vol. 14, No. 6, pp. 80.
7. Statsenko M.E., Shilina N.N., Vinnikova A.A., *Consilium medicum*, 2014, Vol. 16, No. 3, pp. 6-11.
8. Maichuk Yu.F., *Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya*, 2011, Vol. 11, No.1, pp. 56-61.
9. Naumenko V.V., Pogosyan M.A., Sergeev V.P., *Vestnik oftal'mologii*, 2014, Vol. 130, No. 4, pp. 97-101.
10. Keiser M.J., Roth B.L., Armbruster B.N., Ernsberger P., Irwin J.J., Shoichet B.K., *Nature biotechnology*, 2007, Vol. 25, No. 2, pp. 197-206. DOI: <https://doi.org/10.1038/nbt1284>.
11. Bosc N., Atkinson F., Felix E., Gaulton A., Hersey A., Leach A.R., *Journal of cheminformatics*, 2019, Vol. 11, No. 1, pp. 1-16. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13321-018-0325-4>.
12. Yang H., *Bioinformatics*. 2019. Vol. 35, No. 6, pp. 1067-1069. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty707>.
13. Feixiong Cheng, Weihua Li, Yadi Zhou, Jie Shen, Zengrui Wu, Guixia Liu, Philip W. Lee, Yun Tang, *Journal of Chemical Information and Modeling*, 2012, Vol. 52, No. 11, pp. 3099-3105. DOI: <https://doi.org/10.1021/ci300367a>.
14. UniProt. Otkrytaya baza dannykh posledovatel'nostei belkov. Available at: <https://www.uniprot.org> (accessed 14 April 2022).
15. Chavez-Noriega L.E., Crona J.H., Washburn M.S., Urrutia A., Elliott K.J., Johnson E.C., *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 1997, Vol. 280(1), pp. 346–356. Available at: <https://jpet.aspetjournals.org/content/280/1/346/tab-article-info> (accessed 14 April 2022).
16. Hashimoto K., *Current pharmaceutical design*, 2011, Vol. 17(2), pp. 112–120. DOI: <https://doi.org/10.2174/138161211795049598>
17. Smith R.S., Kenny C.J., Ganesh V., Jang A., Borges-Monroy R., Partlow J.N., *Neuron*, 2018, Vol. 99 (5), pp. 905–913. DOI: [doi:10.1016/j.neuron.2018.07.052](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.07.052)
18. Konya V., Marsche G., Schuligoi R., Heinemann A., *Pharmacology & therapeutics*, 2013, Vol. 138(3), pp. 485–502. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.03.006>

19. Yokoyama U., Pharmacological reviews, 2013, Vol. 65, No. 3, pp. 1010-1052. DOI: <https://doi.org/10.1124/pr.112.007195>
20. NCBI. The National Center for Biotechnology Information Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> (accessed 4 April 2022).
21. Berge E M., Doebele R.C., Seminars in oncology, 2014, Vol. 41, No. 1, pp. 110-125. DOI: <https://doi.org/10.1124/pr.112.007195>.
22. Smith J. R., Jamie J. F., Guillemin G. J., Drug discovery today, 2016, Vol. 21, No. 2, pp. 315-324. DOI: [doi:10.1053/j.seminoncol.2013.12.006](https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2013.12.006).
23. Darvesh, S., Hopkins, D., Geula, C., Nat Rev Neurosci., 2003, Vol. 4, pp. 131–138. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn1035>.
24. Scarpa M., Hesse S., Bradley S.J., Advances in Pharmacology, 2020, Vol. 88, pp. 277-310. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2019.12.003>.
25. Amin M.L., Drug target insights, 2013, Vol. 7, pp. 125-129. DOI: <https://doi.org/10.4137/DTI.S12519>.
26. Motohashi H., Inui K., The AAPS journal, 2013, Vol. 15, No. 2, pp. 581-588. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12248-013-9465-7>.
27. Sychev D.A., Otdelenov V.A., Denisenko N.P., Smirnov V.V., Farmakogenetika i farmakogenomika, 2016, No. 2, pp. 4-11.
28. Hedley P.L., Human mutation, 2009, Vol. 30, No. 11, pp. 1486-1511. DOI: [doi:10.1002/humu.21106](https://doi.org/10.1002/humu.21106).
29. Jing Y., Easter A., Peters D., Kim N., Enyedy I.J., Future medicinal chemistry, 2015, Vol. 7, No. 5, pp. 571-586. DOI: <https://doi.org/10.4155/fmc.15.18>.
30. Elkins J.M., Ryle M.J., Clifton I.J., Dunning Hotopp J.C., Lloyd J.S., Burzlaff N.I., Biochemistry, 2002, Vol. 41, No. 16, pp. 5185-5192. DOI: [doi:10.1021/bi016014e](https://doi.org/10.1021/bi016014e).
31. Coleman J. P., Hudson L. L., Applied and environmental microbiology, 1995, Vol. 61, No. 7, pp. 2514-2520. DOI: [doi:10.1128/AEM.61.7.2514-2520.1995](https://doi.org/10.1128/AEM.61.7.2514-2520.1995).
32. Zhuo M., Molecular brain, 2009, Vol. 2, No. 1, pp. 1-11. DOI: [doi:10.1186/1756-6606-2-4](https://doi.org/10.1186/1756-6606-2-4).
33. Nagy J., Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders, 2004, Vol. 3, No. 3, pp. 169-179. DOI: <https://doi.org/10.2174/1568007043337409>.
34. Miller P.S., Harvey R.J., Smart T.G., British journal of pharmacology, 2004, Vol. 143, No. 1, pp. 19-26. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705875>.
35. Blanco L., BMC cancer, 2014., Vol. 14, No 1, pp. 1-9. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-386>.
36. Pasantes-Morales H., Schousboe A., Amino Acids, 1997, Vol. 12, No 3, pp. 281-292. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01373008>
37. De Saint Jan D., The Journal of Physiology, 2001, Vol. 535, No. Pt 3, pp. 741. DOI: [doi: 10.1111/j.1469-7793.2001.t01-1-00741.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.t01-1-00741.x).
38. Bureau M.H., Olsen R.W., European Journal of Pharmacology: Molecular Pharmacology, 1991, Vol. 207, No. 1, pp. 9-16. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0922-4106\(05\)80031-8](https://doi.org/10.1016/S0922-4106(05)80031-8).
39. Bulley S., Shen W., Journal of Biomedical Science, 2010, Vol. 17, No 1, pp. 1-15. DOI: <https://doi.org/10.1186/1423-0127-17-S1-S5>.