

Документи на доц. д-р Николай Цветков Цветков за участие в конкурс за академична длъжност „професор“ в професионално направление 4.2 „Химически науки“, научна специалност „Биоорганична химия, химия на природните и биологично активни вещества“ за нуждите на секция „Молекулен дизайн и биохимична фармакология“, ИМБ-БАН (ДВ, изв. бр. 114/24.12.2025 г.)

8. РЕЗЮМЕТА НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ, С КОИТО КАНДИДАТЪТ УЧАСТВА В КОНКУРСА

ЗАБЕЛЕЖКА: Копия на публикациите в специализирани научни издания (Показатели В4 и Г7 от Таблица 2 на Приложение 1 на Правилника за прилагане на ЗРАСРБ) са представени на хартиен формат в ПАПКА 2 – Копия на научните публикации на кандидата)

Резюмета на научните публикации

на

доц. д-р Николай Цветков Цветков

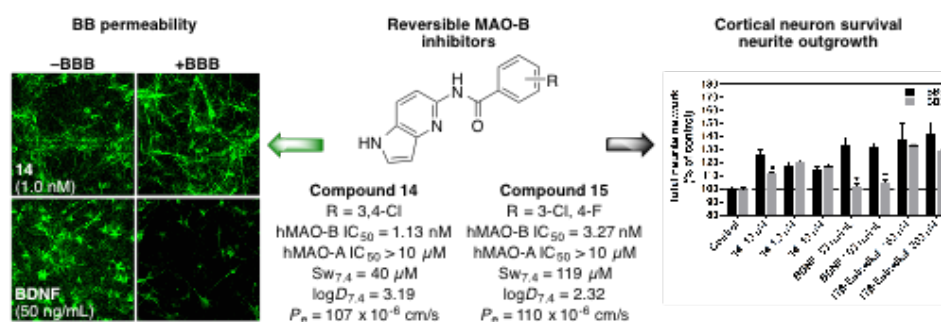
за участие в конкурс за академичната длъжност „професор“ по професионално направление 4.2 „Химически науки“, научна специалност „Биоорганична химия, химия на природните и биологично активни вещества“, обявен в Държавен вестник изв. бр. 114/24.12.2025 год. от Институт по молекулярна биология „Акад. Румен Цанев“, БАН

Резюмета на научни публикации, приравнени на хабилитационен труд

1	31	Nikolay T. Tzvetkov , H.-G. Stammler, Silvia Hristova, Atanas G. Atanasov, Liudmil Antonov. (Pyrrolo-pyridin-5-yl)benzamides: BBB permeable monoamine oxidase B inhibitors with neuroprotective effect on cortical neurons. <i>European Journal of Medicinal Chemistry</i> , 2019 ,162, 793–809, ISSN:0223-5234, DOI:10.1016/j.ejmech.2018.11.009	Q1
---	----	---	----

Abstract: An extensive study was performed to develop a series of (pyrrolo-pyridin-5-yl)benzamides as reversible MAO-B inhibitors. Compounds **14** (NTZ-2020, $hMAO-B$ $IC_{50} = 1.11$ nM, $K_i = 0.56$ nM, >9000-fold selective versus MAO-A) and **15** (NTZ-2027, $hMAO-B$ $IC_{50} = 3.27$ nM, $K_i = 1.45$ nM, SI > 3058) are identified as the most promising BBB permeable derivatives within the series of (1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-5-yl)benzamides, combining both high potency and selectivity with optimal physicochemical and drug-like properties required for CNS active drugs. Extended photophysical analysis, including single X-ray analysis, quantum-chemical calculations and spectroscopic experiments provided insights into their tautomerism and structural behavioural, which relates to their biologically active form. The reversible MAO-B inhibitor **14** (NTZ-2020) exhibits a neuroprotective effect on cortical neuron survival and induces neurite network outgrowth. These effects are associated with a good BBB penetration of **14** that was confirmed in a triple cell neurovascular unit (NVU) model.

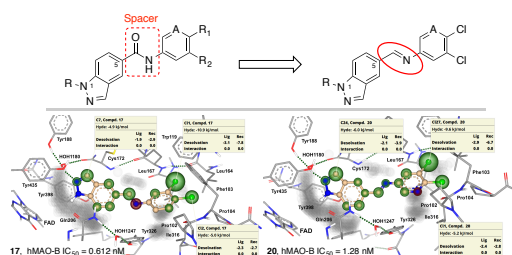
Резюме: Проведе се обширно проучване за разработката на серия от (пироло-пиридин-5-ил)бензамиди като обратими инхибитори на MAO-B. Съединения **14** (NTZ-2020, $hMAO-B$ $IC_{50} = 1.11$ nM, $K_i = 0.56$ nM, >9000-кратна селективност спрямо MAO-A) и **15** (NTZ-2027, $hMAO-B$ $IC_{50} = 3.27$ nM, $K_i = 1.45$ nM, SI > 3058) са идентифицирани като най-обещаващите производни в серията от (1H-пироло[3,2-b]пиридин-5-ил)бензамиди, способни да преминават кръвно-мозъчната бариера (BBB) вещества, съчетаващи висока ефикасност и селективност с оптимални физикохимични и лекарствени свойства, необходими за лекарства, действащи върху ЦНС. Разширените фотофизични изследвания, включващи кристалографски анализ, квантово-химични изчисления и спектроскопични експерименти, доказаха тяхната тавтомерия и структурно поведение, свързани с биологично активната им форма. Обратимият MAO-B инхибитор **14** (NTZ-2020) проявява невропротективен ефект върху преживяемостта на кортиковите неврони и индуцира растежа на невронната мрежа. Тези ефекти са свързани с добрия пермеабилитет на съединение **14** през BBB, което беше потвърдено в модел на тройна клетъчна невровакуларна единица (NVU).



2	32	Nikolay T. Tzvetkov , Hans-Georg Stammer, Maya G. Georgieva, Daniela Russo, Immacolata Faraone, Aneliya A. Balacheva, Silvia Hristova, Atanas G. Atanasov, Luigi Milella, Liudmil Antonov, Marcus Gastreich. Carboxamides vs. methanimines: Crystal structures, binding interactions, photophysical studies, and biological evaluation of (indazole-5-yl)methanimines as monoamine oxidase B and acetylcholinesterase inhibitors. <i>European Journal of Medicinal Chemistry</i> , 2019 , 179, 404–422, ISSN:0223-5234, DOI:10.1016/j.ejmech.2019.06.041	Q1
---	----	--	----

Abstract: A comprehensive study was performed for the first time to compare two structurally related substance classes, namely indazole-5-carboxamides (**11–16**) and (indazole-5-yl)methanimines (**17–22**). Both chemical entities are potent, selective and reversible MAO-B inhibitors and, therefore, may serve as promising lead structures for the development of drug candidates against Parkinson’s disease (PD) and other neurological disorders. Compounds **15** ($K_i = 170 \text{ pM}$, $SI = 25907$) and **17** ($K_i = 270 \text{ pM}$, $SI = 16340$) were the most potent and selective MAO-B inhibitors in both series. To investigate the multi-target inhibitory activity, all compounds were further screened for their potency against human AChE and BuChE enzymes. Compound **15** was found to be the most potent and selective AChE inhibitor in all series ($hAChE \text{ IC}_{50} = 78.3 \pm 1.7 \text{ }\mu\text{M}$). Moreover, compounds **11** and **17** showed no risk of drug-induced hepatotoxicity and a wider safety window, as determined in preliminary cytotoxicity screening. Molecular modeling studies into the human MAO-B enzyme-binding site supported by a HYDE analysis suggested that the imine linker similarly contributes to the total binding energy in methanimines **17–22** as the amide spacer in their carboxamide analogs **11–16**. Amplified photophysical evaluation of compounds **17** and **20**, including single X-ray analysis, photochemical experiments, and quantum-chemical calculations, provided insights into their more favourable isomeric forms and structural features, which contribute to their biologically active form and promising drug-like properties.

Резюме: За първи път беше проведено обширно проучване за сравнение на две структурно свързани класа вещества, а именно индазол-5-карбоксамиди (**11–16**) и (индазол-5-ил)метанимини (**17–22**). И двете групи химически съединения са високо ефективни, селективни и обратими инхибитори на MAO-B и следователно могат да служат като обещаващи водещи структури за разработването на лекарствени кандидати срещу болестта на Паркинсон (БП) и други неврологични разстройства. Съединения **15** ($K_i = 170 \text{ pM}$, $SI = 25907$) и **17** ($K_i = 270 \text{ pM}$, $SI = 16340$) бяха идентифицирани като най-ефективните и селективни инхибитори на MAO-B и в двете серии. За да се проучи многоцелевата инхибиторна активност, всички съединения бяха подложени на допълнителен скрининг за тяхната ефективност срещу човешките ензими AChE и BuChE. Съединение **15** се оказа най-ефективния и селективен AChE инхибитор във всички серии ($hAChE \text{ IC}_{50} = 78.3 \pm 1.7 \text{ }\mu\text{M}$). Освен това, съединения **11** и **17** не показаха риск от лекарствено-индуцирана хепатотоксичност и по-широк диапазон на безопасност, както бе определено в предварителния скрининг за цитотоксичност. Изследвания с помощта на молекулярното моделиране на мястото на свързване на човешкия ензим MAO-B, подкрепени от HYDE анализ, показаха, че иминовият линкер допринася по подобен начин за общата енергия на свързване в метанимините **17–22**, както и амидният спейсер в техните карбоксамидни аналози **11–16**. Фотофизичната оценка на съединения **17** и **20**, включваща кристалографски анализ, фотохимични експерименти и квантово-химични изчисления, даде информация за по-благоприятните им изомерни форми и структурни характеристики, допринасящи за тяхната биологично активна форма и многообещаващи лекарствено подобни свойства.



3	34	Andy Wai Kan Yeung, Maya G. Georgieva, Atanas G. Atanasov, Nikolay T. Tzvetkov . Monoamine oxidases (MAOs) as privileged molecular targets in neuroscience: Research literature analysis. <i>Frontiers in Molecular Neuroscience</i> , 2019 , 12, Article 143, 1–12, ISSN:1662-5099, DOI:10.3389/fnmol.2019.00143	Q1
---	----	---	----

Abstract: Monoamine oxidases (MAOs) were discovered nearly a century ago. This article aims to analyze the research literature landscape associated with MAOs as privileged class of neuronal enzymes (neuroenzymes) with key functions in the processes of neurodegeneration, serving as important biological targets in neuroscience. With the accumulating publications on this topic, we aimed to evaluate the publication and citation performance of the contributors, reveal the popular research themes, and identify its historical roots. The electronic database of Web of Science (WoS) Core Collection was searched to identify publications related to MAOs, which were analyzed according to their publication year, authorship, institutions, countries/regions, journal title, WoS category, total citation count, and publication type. VOSviewer was utilized to visualize the citation patterns of the words appearing in the titles and abstracts, and author keywords. CReXplorer was utilized to identify seminal references cited by the MAO publications. Through decades of research, the literature has accumulated many publications investigating the therapeutic effects of MAO inhibitors (MAOIs) on various neurological conditions, such as Alzheimer’s disease, Parkinson’s disease, and depression. We envision that MAO literature will continue to grow steadily, with more new therapeutic candidates being tested for better management of neurological conditions, in particular, with the development of multi-target acting drugs against neurodegenerative diseases.

Резюме: Моноаминоксидазите (MAO) са открити преди почти век. Настоящата статия има за цел да анализира научната литература, свързана с MAO като привилегирована класа невронни ензими (невроензими) с ключови функции в процесите на невродегенерация, които служат като важни биологични мишени в невронауките. С натрупването на публикации по тази тема, ние се стремим да проведем оценка на публикациите и цитиранията на авторите, да разкрием популярните теми за изследване и да идентифицираме историческите им корени. Електронната база данни на Web of Science (WoS) Core Collection беше използвана, за да се идентифицират публикации, свързани с MAO, които бяха анализирани според годината на публикуване, авторство, институции, страни/региони, заглавие на списанието, категория WoS, общ брой цитирания и тип публикация. Софтуерът VOSviewer беше използван за визуализиране на моделите на цитиране на думите, появяващи се в заглавията и резюметата, както и ключовите думи на авторите. За идентифициране на основни препратки, цитирани в публикациите на MAO беше използван софтуерният пакет CReXplorer. В резултат на десетилетия на изследвания, в литературата са натрупани редица публикации, проучващи терапевтичните ефекти на MAO инхибиторите (MAOI) върху различни неврологични състояния, като например болестта на Алцхаймер, болестта на Паркинсон и депресията. Според проведеното изследване се предвижда, че публикациите за MAO ще продължи стабилно да нараства, като все повече нови терапевтични кандидати ще бъдат тествани за по-добра терапия на неврологичните заболявания, по-специално посредством разработването на лекарства с многоцелево действие срещу невродегенеративни заболявания.

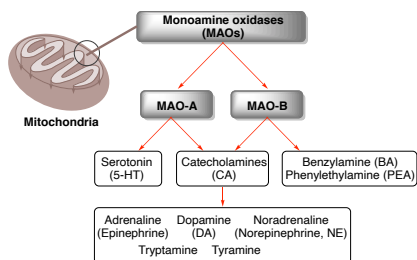


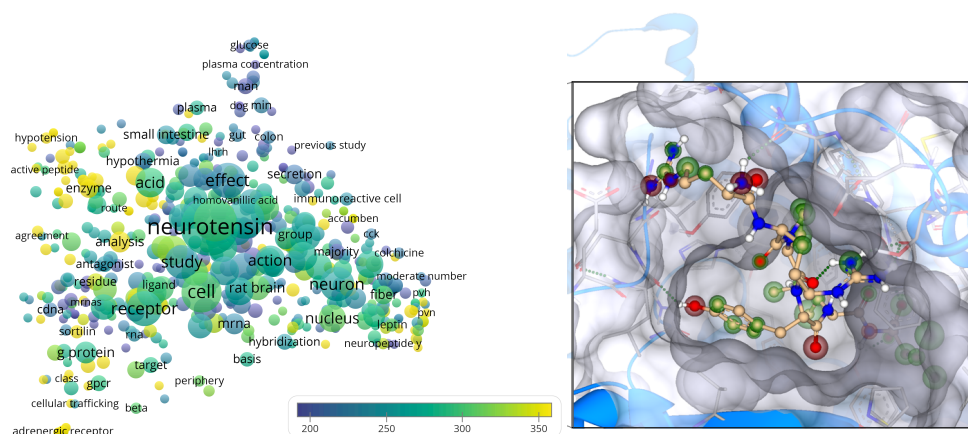
Fig. 1. Localization of MAOs on the mitochondrial outer membrane and their specificities towards neurotransmitters.

Фиг. 1. Локализация на MAO на външната мембрана на митохондриите и тяхната специфичност спрямо невротрансмитери.

4	50	Andy Wai Kan Yeung, Maya G. Georgieva, Kiril Kirilov, Aneliya A. Balacheva, Martina I. Peeva, Olaf K. Horbanczuk, Jarosław O. Horbanczuk, Massimo Lucarini, Alessandra Durazzo, Antonello Santini, Eliana B. Souto, Tamara I. Pajpanova, Luigi Milella, Atanas G. Atanasov, Nikolay T. Tzvetkov . Neurotensins and their therapeutic potential: Research field study. <i>Future Medicinal Chemistry</i> , 2020 , 12, 19, 1779–1803, ISSN:1756-8919, DOI:doi: 10.4155/fmc-2020-0124	Q2
---	----	--	----

Abstract: The natural tridecapeptide neurotensin has been emerged as a promising therapeutic scaffold for the treatment of neurological diseases and cancer. In this work we aimed to identify the top 100 most cited original research papers as well as recent key studies related to neurotensins. The Web of Science Core Collection database was searched and the retrieved research articles were analyzed by using the VOSviewer software. The most cited original articles were published between 1973 and 2013. The top-cited article was by Carraway and Leeman reporting the discovery of neurotensin in 1973. The highly cited terms were associated with hypotension and angiotensin-converting-enzyme. The conducted analysis reveals the therapeutic potentials of neurotensin, and further impactful research towards its clinical development is warranted. In the present work we aimed to identify and analyze the top 100 most-cited original research papers, as well as the recent trends in the field of neurotensins (NTs) by considering those scientific studies, published in the period of time between 1973 and 2020. In this context, we examined the scientific literature published since 1973 in order to identify impactful themes, pharmacological trends, and major contributors in regard to institutions, countries/regions, and journals.

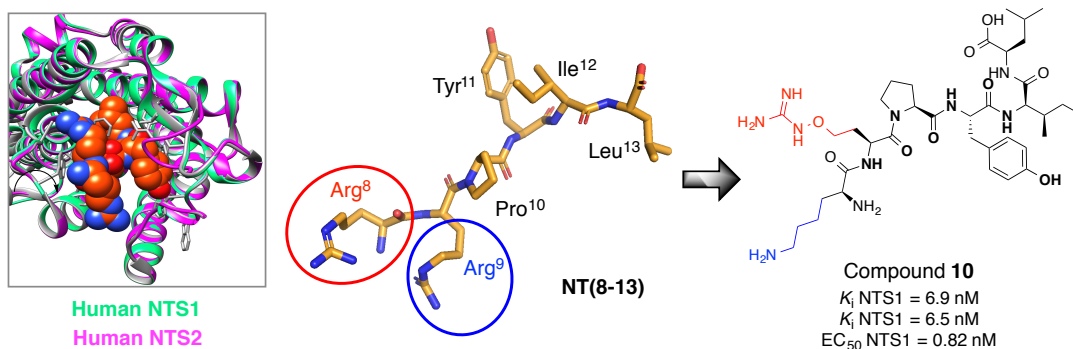
Резюме: Природният тридекапептид невротензин се очертава като обещаваща терапевтична основа за лечението на неврологични заболявания и рак. В настоящия труд ние се постарахме да идентифицираме 100-те най-цитирани оригинални научни статии, както и последните ключови проучвания, свързани с невротензините. Беше направено търсене в базата данни Web of Science Core Collection, а намерените научни статии бяха анализирани с помощта на софтуера VOSviewer. Най-цитираните оригинални статии са публикувани между 1973 и 2013 г. Най-цитираната статия е на Carraway и Leeman, в която се съобщава за откриването на невротензина през 1973 г. Най-цитираните термини са свързани с хипотония и ангиотензин-конвертиращ ензим. Проведеният анализ разкрива терапевтичния потенциал на невротензина и гарантира по-нататъшни значими изследвания за неговото клинично развитие. В настоящата работа идентифицирахме и анализирахме 100-те най-цитирани оригинални научни статии, както и най-новите тенденции в областта на невротензините (NT), като вземем предвид научните изследвания, публикувани в периода между 1973 и 2020 г. В този контекст ние проучихме научната литература, публикувана от 1973 г. насам, с цел да идентифицираме значими теми, фармакологични тенденции и основни изследователски групи по отношение на институции, страни/региони и списания.



5	72	Toni Kühn, Maya G. Georgieva, Harald Hübner, Maria Lazarova, Matthias Vogel, Bodo Haas, Martina I. Peeva, Aneliya A. Balacheva, Ivan P. Bogdanov, Luigi Milella, Maria Ponticelli, Tsvetomir Garev, Immacolata Faraone, Roumyana Detcheva, Borislav Minchev, Polina Petkova-Kirova, Lyubka Tancheva, Reni Kalfin, Atanas G. Atanasov, Liudmil Antonov, Tamara I. Pajpanova, Kiril Kirilov, Marcus Gastreich, Peter Gmeiner, Diana Imhof, Nikolay T. Tzvetkov . Neurotensin(8–13) analogs as dual NTS1 and NTS2 receptor ligands with enhanced effects on a mouse model of Parkinson’s disease. <i>European Journal of Medicinal Chemistry</i> , 2023 , 254, 115386, ISSN:0223-5234 DOI:10.1016/j.ejmech.2023.115386	Q1
---	----	---	----

Abstract: The modulatory interactions between neurotensin (NT) and the dopaminergic neurotransmitter system in the brain suggest that NT may be associated with the progression of Parkinson’s disease (PD). NT exerts its neurophysiological effects by interactions with the human NT receptors type 1 (hNTS1) and 2 (hNTS2). Therefore, both receptor subtypes are promising targets for the development of novel NT-based analogs for the treatment of PD. In this study, we used a virtually guided molecular modeling approach to predict the activity of NT(8-13) analogs by investigating the docking models of ligands designed for binding to the human NTS1 and NTS2 receptors. The importance of the residues at positions 8 and/or 9 for hNTS1 and hNTS2 receptor binding affinity was experimentally confirmed by radioligand binding assays. Further *in vitro* ADME profiling and *in vivo* studies revealed that, compared to the parent peptide NT(8-13), compound **10** exhibited improved stability and BBB permeability combined with a significant enhancement of the motor function and memory in a mouse model of PD. The herein reported NTS1/NTS2 dual-specific NT(8-13) analogs represent an attractive tool for the development of therapeutic strategies against PD and potentially other CNS disorders.

Резюме: Модулиращите взаимодействия между невротензин (NT) и допаминергичната невротрансмитерна система в мозъка предполагат, че NT може да бъде свързан с прогресирането на болестта на Паркинсон (PD). NT проявява своите неврофизиологични ефекти чрез взаимодействия с човешките NT рецептори от тип 1 (hNTS1) и 2 (hNTS2). Следователно и двата подтипа рецептори са обещаващи цели за разработването на нови аналози на NT за лечение на PD. В това проучване използвахме виртуално насочен подход за молекулно моделиране, за да предвидим активността на аналозите на NT(8-13), като изследвахме моделите на докинг на лиганди, предназначени за свързване с човешките рецептори NTS1 и NTS2. Значението на остатъците в позиции 8 и/или 9 за афинитета на свързване на рецепторите hNTS1 и hNTS2 беше експериментално потвърдено чрез тестове за свързване на радиолиганди. Допълнителни *in vitro* ADME профилиране и *in vivo* проучвания разкриха, че в сравнение с родителския пептид NT(8-13), съединение **10** проявява подобрена стабилност и пропускливост на кръвно-мозъчната бариера, комбинирани със значително подобрение на моторната функция и паметта в миши модел на PD. Докладваните тук NTS1/NTS2 двойно-специфични NT(8-13) аналози представляват атрактивно средство за разработване на терапевтични стратегии срещу PDi потенциално други нарушения на ЦНС.



Резюмета на научни публикации по група показатели „Г“, показател „7“

1	26	Dongdong Wang, Pavel Uhrin, Andrei Mocan, Birgit Waltenberger, Johannes M. Breuss, Devesh Tewari, Judit Mihaly-Bison, Łukasz Huminiecki, Rafał R. Starzyński, Nikolay T. Tzvetkov , Jarosław Horbańczuk, Atanas G. Atanasov. Vascular smooth muscle cell proliferation as a therapeutic target. Part 1: molecular targets and pathways. <i>Biotechnology Advances</i> , 2018 , 36, 6, 1586–1607, DOI:https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.04.006	Q1
---	----	---	----

Abstract: Cardiovascular diseases are a major cause of human death worldwide. Excessive proliferation of vascular smooth muscle cells contributes to the etiology of such diseases, including atherosclerosis, restenosis, and pulmonary hypertension. The control of vascular cell proliferation is complex and encompasses interactions of many regulatory molecules and signaling pathways. Herein, we recapitulated the importance of signaling cascades relevant for the regulation of vascular cell proliferation. Detailed understanding of the process underlying this process is essential for the identification of new lead compounds (e.g., natural products) for vascular therapies.

Резюме: Сърдечно-съдовите заболявания са основна причина за смъртността при хората в световен мащаб. Прекомерното разпространение на гладкомускулни клетки в съдовете допринася за етиологията на такива заболявания, включително атеросклероза, рестеноза и пулмонална хипертония. Контролът на разпространението на съдовите клетки е сложен и обхваща взаимодействия между много регулаторни молекули и сигнални пътища. В настоящето изследване ние обобщихме значението на сигналните каскади, които са от значение за регулирането на разпространението на съдовите клетки. Подробното разбиране на механизма, който стои в основата на този процес, е от съществено значение за идентифицирането на нови водещи съединения (например, природни продукти) за съдови терапии.

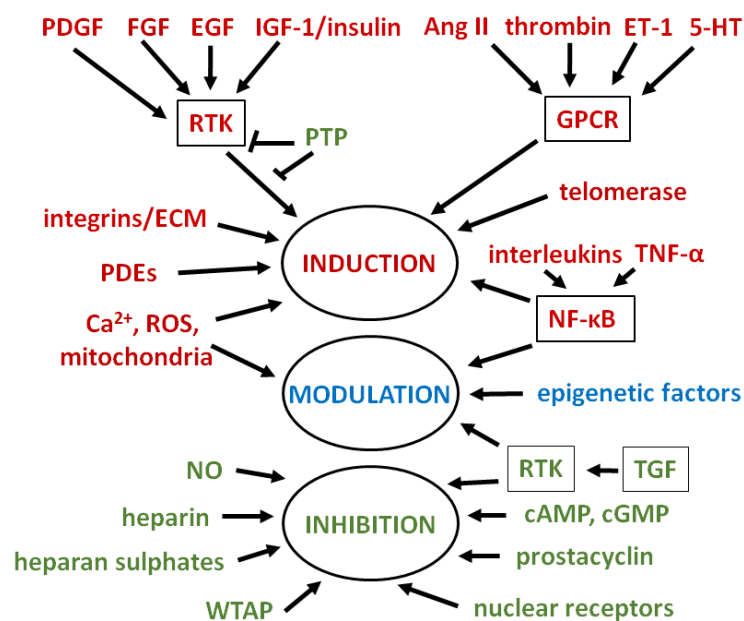


Fig. 1. Molecules and signaling pathways affecting VSMC proliferation.

Фиг. 1. Молекули и сигнални пътища, влияещи върху пролиферацията на VSMC.

2	27	Pavel Uhrin, Dongdong Wang, Andrei Mocan, Birgit Waltenberger, Johannes M. Breuss, Devesh Tewari, Judit Mihaly-Bison, Łukasz Huminiecki, Rafał R. Starzyński, Nikolay T. Tzvetkov , Jarosław Horbańczuk, Atanas G. Atanasov. Vascular smooth muscle cell proliferation as a therapeutic target. Part 2: Natural products inhibiting proliferation. <i>Biotechnology Advances</i> , 2018 , 36, 6, 1608–1621, DOI: https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.04.002	Q1
---	----	--	----

Abstract: Many natural products have been so far tested regarding their potency to inhibit vascular smooth muscle cell proliferation, a process involved in atherosclerosis, pulmonary hypertension and restenosis. Compounds studied *in vitro* and *in vivo* as VSMC proliferation inhibitors include, for example, acetylbritannilactone, carvedol, 3,3'-diindolylmethane, hyperoside, indirubin-3'-monoxime, and malabaricone C, among others. Moreover, both taxol and rapamycin, the most prominent compounds applied in drug-eluting stents to counteract restenosis, are natural products. Numerous studies show that natural products have proven their potential to yield effective inhibitors of vascular smooth muscle cell proliferation and ongoing research effort might result in the discovery of further clinically relevant compounds.

Резюме: Досега са тествани много природни продукти за тяхната способност да инхибират пролиферацията на гладкомускулните клетки на съдовете, процес, свързан с атеросклероза, пулмонална хипертония и рестеноза. Съединенията, изследвани *in vitro* и *in vivo* като инхибитори на пролиферацията на VSMC, включват например ацетилбританилактон, карвакол, 3,3'-дииндолилметан, хиперозид, индирубин-3'-моноксим и малабарикон С, между други. Освен това, както таксолът, така и рапамицинът, най-известните съединения, прилагани в стентове с лекарствено покритие за противодействие на рестенозата, са натурални продукти. Многобройни проучвания показват, че естествените продукти са доказали потенциала си да дават ефективни инхибитори на пролиферацията на гладкомускулните клетки на съдовете и продължаващите изследователски усилия могат да доведат до откриването на други клинично значими съединения.

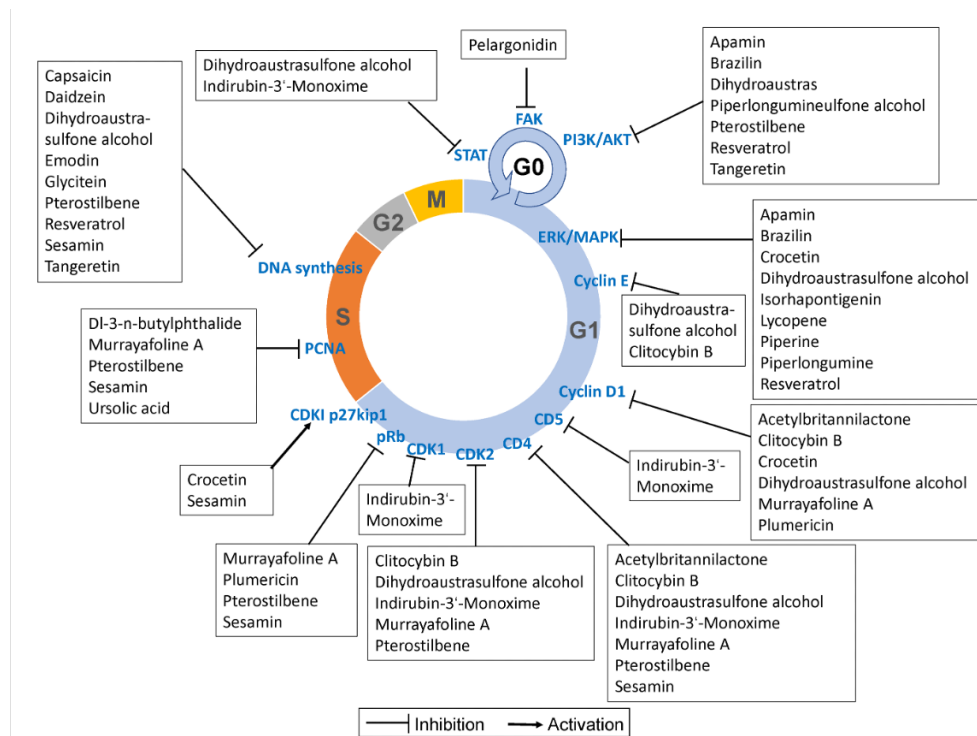


Fig. 1. Natural products in study as VSMC proliferation inhibitors.

Фиг. 1. Природни продукти, изследвани като инхибитори на пролиферацията на VSMC.

3	48	Lyubka P. Tancheva, Maria I. Lazarova, Albena V. Alexandrova, Stela T. Dragomanova, Ferdinando Nicoletti, Elina R. Tzvetanova, Yordan K. Hodzhev, Reni E. Kalvin, Simona A. Miteva, Emanuela Mazzon, Nikolay T. Tzvetkov , Atanas G. Atanasov. Neuroprotective mechanisms of three natural antioxidants on a rat model of Parkinson's disease: A comparative study. <i>Antioxidants</i> , 2020 , 9, 49, 1–23, DOI:10.3390/antiox9010049	Q1
---	----	---	----

Abstract: We compared the neuroprotective action of three natural bio-antioxidants (AOs): ellagic acid (EA), α -lipoic acid (LA), and myrtenal (Myrt) in an experimental model of Parkinson's disease (PD) that was induced in male Wistar rats through an intrastriatal injection of 6-hydroxydopamine (6-OHDA). The animals were divided into five groups: the sham-operated (SO) control group; striatal 6-OHDA-lesioned control group; and three groups of 6-OHDA-lesioned rats pre-treated for five days with EA, LA, and Myrt (50 mg/kg; intraperitoneally, i.p.), respectively. On the 2nd and the 3th week post lesion, the animals were subjected to several behavioral tests: apomorphine-induced rotation; rotarod; and the passive avoidance test. Biochemical evaluation included assessment of main oxidative stress parameters as well as dopamine (DA) levels in brain homogenates. The results showed that all three test compounds improved learning and memory performance as well as neuromuscular coordination. Biochemical assays showed that all three compounds substantially decreased lipid peroxidation (LPO) levels, and restored catalase (CAT) activity and DA levels that were impaired by the challenge with 6-OHDA. Based on these results, we can conclude that the studied AOs demonstrate properties that are consistent with significant antiparkinsonian effects. The most powerful neuroprotective effect was observed with Myrt, and this work represents the first demonstration of its anti-Parkinsonian impact.

Резюме: В настоящето изследване проведохме сравнение между невропротективното действие на три естествени биоантиоксиданта (АО): елагова киселина (EA), α -липоева киселина (LA) и миртенал (Myrt) в експериментален модел на болестта на Паркинсон (PD), предизвикана при мъжки плъхове Wistar чрез интрастриатална инжекция на 6-хидроксидопамин (6-OHDA). Животните бяха разделени на пет групи: контролна група с фиктивна операция (SO); контролна група със стриатална 6-OHDA лезия; и три групи плъхове с 6-OHDA лезия, предварително лекувани в продължение на пет дни съответно с EA, LA и Myrt (50 mg/kg; интраперитонеално, i.p.). На 2-рата и 3-тата седмица след увреждането животните бяха подложени на няколко поведенчески теста: ротация, предизвикана от апоморфин; ротарод; и тест за пасивно избягване. Биохимичната оценка включваше оценка на основните параметри на оксидативния стрес, както и нивата на допамин (DA) в мозъчните хомогенати. Резултатите показаха, че и трите тествани съединения подобряват способността за учене и паметта, както и невромускулната координация. Биохимичните анализи показаха, че и трите съединения значително намаляват нивата на липидна пероксидация (LPO) и възстановяват каталазната (CAT) активност и нивата на DA, които са били нарушени от въздействието на 6-OHDA. Въз основа на тези резултати можем да заключим, че изследваните АО проявяват свойства, които са в съответствие със значителни антипаркинсонови ефекти. Най-мощен невропротективен ефект беше наблюдаван при Myrt, и тази работа представлява първото доказателство за неговото антипаркинсоново въздействие.

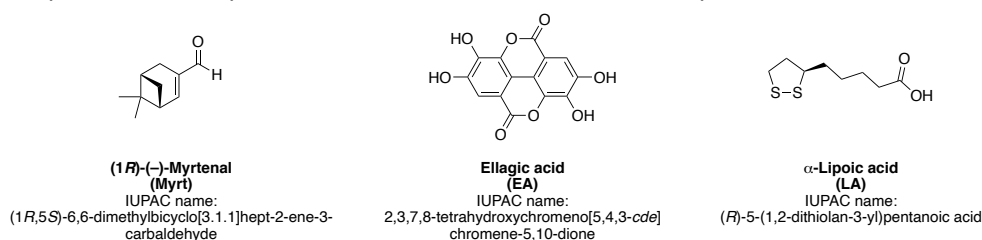


Fig. 1. Chemical structures and IUPAC names of myrtenal (Myrt), ellagic acid (EA), and α -lipoic acid (LA).

Фиг. 1. Химически структури и IUPAC наименования на миртенал (Myrt), елагова киселина (EA), α -липоева киселина (LA).

4	49	Silviya Abarova, Lyubka Tancheva, Rumen Nikolov, Julia Serkedjieva, Elitsa Pavlova, Alessia Bramanti, Ferdinando Nicoletti, Nikolay T. Tzvetkov . Preventive effect of a polyphenol-rich extract from <i>Geranium sanguineum</i> L. on hepatic drug metabolism in influenza infected mice. <i>Scientia Pharmaceutica</i> , 2020 , 88, 45, 1–17, DOI:10.3390/scipharm88040045	Q2
---	----	--	----

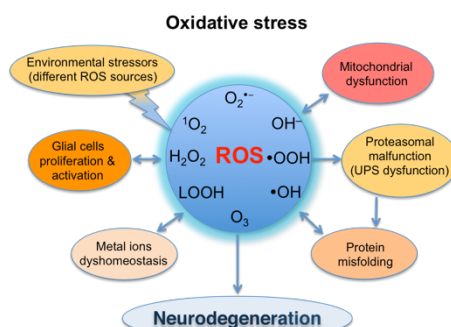
Abstract: The decreased hepatic drug metabolism (predominately 1st phase) is one of the essential reasons for numerous side effects and for increased drug toxicity during influenza virus infection (IVI). The present study aims to investigate some mechanisms of the preventive effect of standardized polyphenol complex from the medicinal plant *Geranium sanguineum* L. (PPhC) (10 mg/kg nasally). A verified experimental model of IVI A/Aichi/2/68 (H3N2) (4.5 lg LD₅₀) in male ICR mice was used. Changes in hepatic monoxygenase activities, as well as NADPH-cytochrome C reductase activity and cytochrome P450 content, were studied on days 2, 6, 9, 21 of the infection together with thiobarbituric acid reactive substances in liver supernatant. Our data clearly demonstrates that IVI affects all components of the electronic chain of cytochrome P-450. N-demethylases and hydroxylases as well as the activity of cytochrome C reductase and cytochrome P-450 content were decreased in the course of the virus infection. This implies that free radicals play an important role not only in the pathogenesis of IVI, but also in the modulation of the hepatic monoxygenase activity. This is also consistent with established PPhC-preventive effect against increased TBARS-levels. PPhC restored even over the control levels most of the monoxygenase activities that were inhibited in IVI animals probably via multiple mechanisms that may entail antioxidant activity, selective antiviral and protein-binding effects. In contrast to infected animals, in healthy mice PPhC showed moderate reversible inhibitory effect on hepatic monoxygenase activities.

Резюме: Намаленият метаболизъм на лекарствата в черния дроб (предимно първа фаза) е една от основните причини за многобройните странични ефекти и повишената токсичност на лекарствата по време на инфекция с грипен вирус (IVI). Настоящото проучване има за цел да изследва някои механизми на превантивния ефект на стандартизирания полифенолен комплекс от лечебното растение *Geranium sanguineum* L. (PPhC) (10 mg/kg назално). Използван е проверен експериментален модел на IVI A/Aichi/2/68 (H3N2) (4,5 lg LD₅₀) при мъжки ICR мишки. Промените в активността на чернодробните монооксигенази, както и активността на NADPH-цитохром С редуктазата и съдържанието на цитохром P450, бяха изследвани на 2, 6, 9 и 21 ден от инфекцията, заедно с тиобарбитуровата киселина, реагираща с веществата в чернодробния супернатант. Нашите данни ясно показват, че IVI засяга всички компоненти на електронната верига на цитохром P-450. N-деметиلاзите и хидроксилазите, както и активността на цитохром С редуктазата и съдържанието на цитохром P-450 са намалели в хода на вирусната инфекция. Това означава, че свободните радикали играят важна роля не само в патогенезата на IVI, но и в модулацията на активността на чернодробната монооксигеназа. Това също е в съответствие с установения превантивен ефект на PPhC срещу повишените нива на TBARS. PPhC възстанови дори над контролните нива по-голямата част от монооксигеназните активности, които бяха инхибирани при IVI животни, вероятно чрез множество механизми, които могат да включват антиоксидантна активност, селективни антивирусни и протеин-свързващи ефекти. За разлика от заразените животни, при здрави мишки PPhC показва умерено обратимо инхибиторно действие върху чернодробните монооксигеназни активности.

5	51	Andy Wai Kan Yeung, Nikolay T. Tzvetkov , Maya G. Georgieva, liyan V. Ognyanov, Karolina Kordos, Artur Józwił, Toni Kühł, George Perry, Maria Cristina Petralia, Emanuela Mazzon, Atanas G. Atanasov. Reactive oxygen species and their impact in neurodegenerative diseases: Literature landscape analysis. <i>Antioxidants & Redox Signaling</i> , 2021, 34, 5, 402–420, DOI:10.1089/ars.2019.7952	Q1
---	----	---	----

Abstract: The excessive production of reactive oxygen species (ROS) has been linked to neurodegenerative diseases (NDs), and therefore, many scientific works were published on the impact of ROS on the development of prevalent NDs, such as Alzheimer’s (AD) and Parkinson’s disease (PD). Since quantitative and qualitative bibliometric analyses on this research area has not been done yet, the aim of the current work is to explore the scientific literature implying ROS in NDs and to identify the major contributors, mainstream research themes, and topics on the rise. Overall, 22,885 publications were identified and analysed within the Web of Science (WoS) Core Collection electronic database (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA). Most of the manuscripts were published in the 21st century. The publications were mainly related to the WoS categories Neurosciences and Biochemistry molecular biology. AD, PD, and amyotrophic lateral sclerosis (ALS) were much more investigated than multiple sclerosis (MS) and Huntington’s disease (HD). Vitamin E and curcumin were frequently mentioned as potential antioxidant therapeutics, but their efficacy in treating NDs requires more clinical studies, since the existing evidences were mainly from *in vitro* experiments and *in vivo* animal studies. Mitochondrial dysfunction, autophagy, and nuclear factor erythroid 2-related factor 2 were among the author keywords with rising prevalence. Further research in these directions should advance our understanding of the mechanism and treatment of NDs.

Резюме: Свърхпродукцията на реактивни кислородни видове (ROS) е свързано с невродегенеративни заболявания (NDs) и затова са публикувани много научни трудове за въздействието на ROS върху развитието на разпространени NDs, като болестта на Алцхаймер (AD) и болестта на Паркинсон (PD). Тъй като все още не са проведени количествени и качествени библиометрични анализи в тази област на научните изследвания, целта на настоящата работа е да проучи научната литература, свързана с ROS при NDs, и да идентифицира основните фактори, основните теми на научните изследвания и темите, които набират популярност. Общо 22,885 публикации бяха идентифицирани и анализирани в електронната база данни Web of Science (WoS) Core Collection (Clarivate Analytics, Филадельфия, Пенсилвания, САЩ). Повечето от ръкописите са публикувани през 21-ви век. Публикациите са свързани главно с категориите на WoS „Невронауки“ и „Биохимия и молекулярна биология“. AD, PD и амиотрофична латерална склероза (ALS) са изследвани много по-обстойно от множествена склероза (MS) и болестта на Хънтингтон (HD). Витамин Е и куркумин често се споменават като потенциални антиоксидантни терапевтични средства, но тяхната ефикасност при лечението на NDs изисква повече клинични проучвания, тъй като съществуващите доказателства са главно от *in vitro* експерименти и *in vivo* проучвания върху животни. Митохондриалната дисфункция, автофагията и ядреният фактор еритроиден 2-свързан фактор 2 са сред ключовите думи на авторите с нарастваща честота. По-нататъшни проучвания в тези направления би трябвало да задълбочат разбирането ни за механизма и лечението на NDs.



7	61	Dongdong Wang, Jiansheng Huang, Ting Gui, Yaxin Yang, Tingting Feng, Nikolay T. Tzvetkov , Tao Xu, Zhibo Gai, Ying Zhou, Jingjie Zhang, Atanas G. Atanasov. SR-BI as a target of natural products and its significance in cancer. <i>Seminars in Cancer Biology</i> , 2022 , 80, 2022, 18–38, DOI:10.1016/j.semcancer.2019.12.025	Q1
---	----	---	----

Abstract: Scavenger receptor class B type I (SR-BI) protein is an integral membrane glycoprotein. SR-BI is emerging as a multifunctional protein, which regulates autophagy, efferocytosis, cell survival and inflammation. It is well known that SR-BI plays a critical role in lipoprotein metabolism by mediating cholesteryl esters selective uptake and the bi-directional flux of free cholesterol. Recently, SR-BI has also been identified as a potential marker for cancer diagnosis, prognosis, or even a treatment target. Natural products are a promising source for the discovery of new drug leads. Multiple natural products were identified to regulate SR-BI protein expression. There are still a number of challenges in modulating SR-BI expression in cancer and in using natural products for modulation of such protein expression. In this review, our purpose is to discuss the relationship between SR-BI protein and cancer, and the molecular mechanisms regulating SR-BI expression, as well as to provide an overview of natural products that regulate SR-BI expression.

Резюме: Протеинът скавенджър рецептор клас В тип I (SR-BI) е интегрален мембранен гликопротеин. SR-BI се очертава като мултифункционален протеин, който регулира автофагията, ефероцитозата, оцеляването на клетките и възпалението. Известно е, че SR-BI играе критична роля в метаболизма на липопротеините, като медира селективното усвояване на холестеролови естери и двупосочния поток на свободен холестерол. Наскоро SR-BI беше идентифициран и като потенциален маркер за диагностика, прогноза или дори цел за лечение на рак. Натуралните продукти са обещаващ източник за откриването на нови лекарствени средства. Бяха идентифицирани множество природни продукти, които регулират експресията на протеина SR-BI. Все още съществуват редица предизвикателства при модулирането на експресията на SR-BI при рак и при използването на природни продукти за модулиране на експресията на този протеин. В този преглед нашата цел е да обсъдим връзката между протеина SR-BI и рака, молекулярните механизми, регулиращи експресията на SR-BI, както и да предоставим обзор на природните продукти, които регулират експресията на SR-BI.

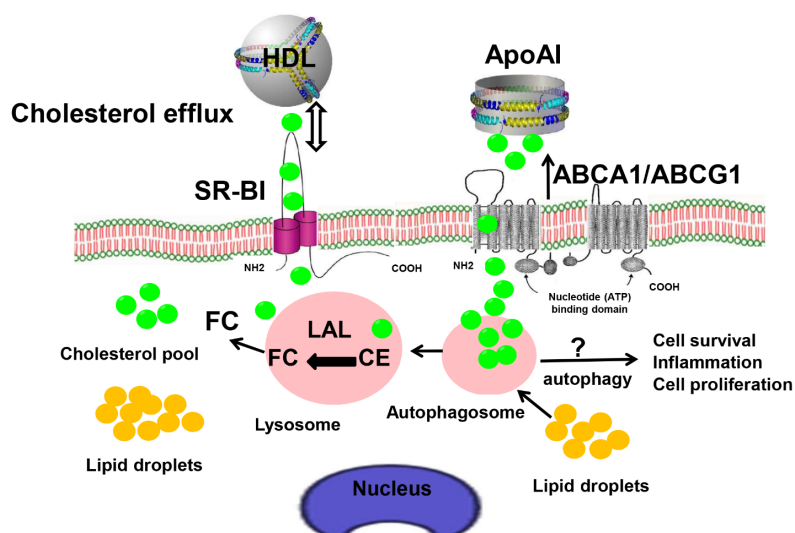


Fig. 1. Role of scavenger receptor class B type I (SR-BI) in preventing macrophage foam cell formation by promoting cholesterol metabolism.

Фиг. 1. Ролята на скавенджър рецептора клас В тип I (SR-BI) в предотвратяването на образуването на пенисти клетки в макрофагите чрез стимулиране на метаболизма на холестерола.

8	64	Petko Alov, Hristo Stoimenov, Iglia Lessigiarska, Tania Pencheva, Nikolay T. Tzvetkov , Ilza Pajeva, Ivanka Tsakovska. <i>In Silico</i> Identification of Multi-Target Ligands as Promising Hit Compounds for Neurodegenerative Diseases Drug Development. <i>International Journal of Molecular Science</i> , 2022 , 23, 13650, 1–26, DOI: https://doi.org/10.3390/ijms232113650	Q1
---	----	---	----

Abstract: The conventional treatment of neurodegenerative diseases (NDDs) is based on the “one molecule–one target” paradigm. To combat the multifactorial nature of NDDs, the focus is now shifted toward the development of small-molecule-based compounds that can modulate more than one protein target, known as “multi-target-directed ligands” (MTDLs), while having low affinity for proteins that are irrelevant for the therapy. The *in silico* approaches have demonstrated a potential to be a suitable tool for the identification of MTDLs as promising drug candidates with reduction in cost and time for research and development. In this study more than 650,000 compounds were screened by a series of *in silico* approaches to identify drug-like compounds with predicted activity simultaneously towards three important proteins in the NDDs symptomatic treatment: acetylcholinesterase (AChE), histone deacetylase 2 (HDAC2), and monoamine oxidase B (MAO-B). The compounds with affinities below 5.0 μM for all studied targets were additionally filtered to remove known non-specifically binding or unstable compounds. The selected four hits underwent subsequent refinement through *in silico* blood-brain barrier penetration estimation, safety evaluation, and molecular dynamics simulations resulting in two hit compounds that constitute a rational basis for further development of multi-target active compounds against NDDs.

Резюме: Конвенционалното лечение на невродегенеративни заболявания (NDDs) се основава на парадигмата „една молекула – една цел“. За да се бори с мултифакторния характер на NDD, фокусът сега се измества към разработването на съединения на базата на малки молекули, които могат да модулират повече от една протеинова цел, известни като „мултицелеви лиганди“ (MTDL), като същевременно имат ниска афинитет към протеини, които са без значение за терапията. Подходите *in silico* са показали потенциал да бъдат подходящо средство за идентифициране на MTDL като обещаващи кандидати за лекарства, като намаляват разходите и времето за научноизследователска и развойна дейност. В това проучване повече от 650 000 съединения бяха подложени на скрининг чрез серия от *in silico* подходи, за да се идентифицират лекарствени съединения с прогнозирана едновременна активност към три важни протеина в симптоматичното лечение на НРЗ: ацетилхолинестераза (AChE), хистон деацетилаза 2 (HDAC2) и моноаминоксидаза Б (MAO-B). Съединенията с афинитет под 5.0 μM за всички изследвани цели бяха допълнително филтрирани, за да се премахнат известните неспецифично свързващи се или нестабилни съединения. Избраните четири хита бяха подложени на последващо усъвършенстване чрез *in silico* оценка на проникването през кръвно-мозъчната бариера, оценка на безопасността и симулации на молекулярната динамика, в резултат на което бяха получени две хитови съединения, които представляват рационална основа за по-нататъшно разработване на мултицелеви активни съединения срещу NDDs.

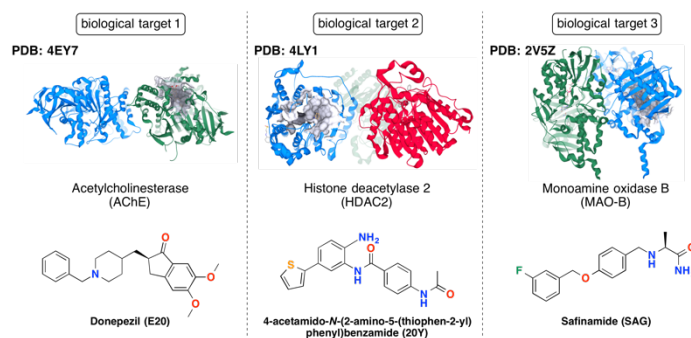


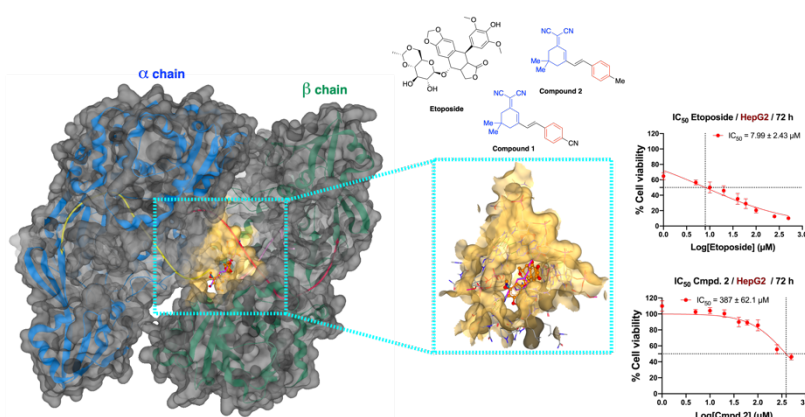
Fig. 1. PDB crystallographic structures and reference ligands of the selected target protein complexes.

Фиг. 1. PDB кристалографски структури и референтни лиганди на избраните целеви протеинови комплекси.

9	73	Martina I. Peeva, Maya G. Georgieva, Aneliya A. Balacheva, Maria Ponticelli, Ivan P. Bogdanov, Tsonko Kolev, Luigi Milella, Hans-Georg Stammer, Nikolay T. Tzvetkov . Crystal structures, molecular docking and <i>in vitro</i> investigations of two 4-Substituted 2-(5,5-dimethyl-3-styrylcyclohex-2-enylidene)malononitrile derivatives as potential topoisomerase II inhibitors. <i>Crystals</i> , 2024 , 14, 496, DOI: https://doi.org/10.3390/cryst14060496	Q2
---	----	---	----

Abstract: Type II topoisomerases (TOP2s) play a key role in altering the DNA topology by transiently cleaving both strands of a DNA duplex. Therefore, increased TOP2 activity is associated with many cancers. Herein, we present the synthesis, structural characterization, virtual screening, and structural exploration, as well as evaluation of the antiproliferative effects of two new 4-substituted 2-(5,5-dimethyl-3-styrylcyclohex-2-enylidene)malononitrile derivatives with potential application in the drug design of isoform-specific TOP2 inhibitors. Both compounds **1** and **2** were verified by ESI-TOF-MS, NMR, and single-crystal X-ray diffraction (SCXRD) analysis. Furthermore, we applied our recently proposed SCXRD/Hydrogen DEsolvation (HYDE) technology platform in order to perform molecular modeling, virtual screening, and structural exploration with **1** and **2**. For this purpose, we used the crystal structure of human TOP2 β complexed to DNA and the anticancer drug etoposide. Moreover, we further evaluated the antiproliferative activity of **1** and **2** on human hepatocarcinoma HepG2 cells and compared the observed effects with those of the reference hTOP2 β inhibitor etoposide. Based on the obtained results, compounds **1** and **2** showed a virtually higher binding affinity (K_i HYDE values) over etoposide towards hTOP2 β but lower antiproliferative activity compared to those of etoposide.

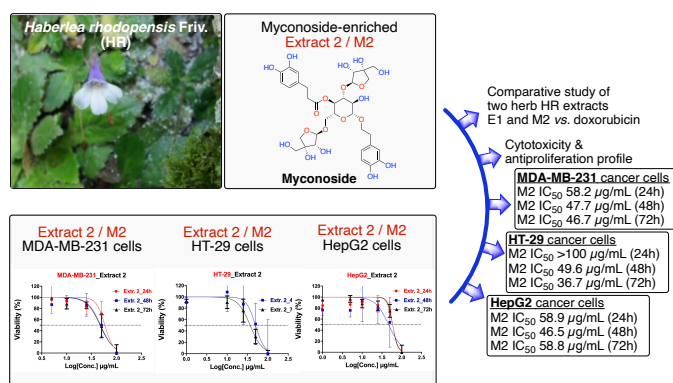
Резюме: Топоизомеразите от тип II (TOP2) играят ключова роля в промяната на топологията на ДНК чрез преходно разцепване на двете вериги на ДНК дуплекс. Следователно, повишената активност на TOP2 се свързва с много видове рак. Тук представяме синтеза, структурната характеристика, виртуалния скрининг и структурното изследване, както и оценката на антипролиферативните ефекти на два нови 4-заместени 2-(5,5-диметил-3-стирилциклохекс-2-енилиден)малононитрилни производни с потенциално приложение в проектирането на лекарства за изоформно-специфични TOP2 инхибитори. Химическата структура на двете съединения **1** и **2** беше доказана чрез ESI-TOF-MS, NMR и монокристална рентгенова дифракция (SCXRD). Освен това, ние приложихме нашата наскоро предложена технологична платформа SCXRD/Hydrogen DEsolvation (HYDE), за да проведем молекулно моделиране, виртуален скрининг и структурно надграждане с **1** и **2**. За тази цел използвахме кристалната структура на човешкия TOP2 β , комплексиран с ДНК и противораковия лекарствен продукт етопозид. Освен това, ние допълнително оценихме антипролиферативната активност на **1** и **2** върху човешки хепатокарциномни HepG2 клетки и сравнихме наблюдаваните ефекти с тези на референтния hTOP2 β инхибитор етопозид. Въз основа на получените резултати, съединения **1** и **2** показаха практически по-висока афинитет на свързване (K_i HYDE стойности) спрямо етопозид към hTOP2 β , но по-ниска антипролиферативна активност в сравнение с тези на етопозид.



10	79	Martina I. Peeva, Maya G. Georgieva, Aneliya A. Balacheva, Atanas Pavlov, Nikolay T. Tzvetkov . <i>In Vitro</i> Investigation of the cytotoxic and antiproliferative effects of <i>Haberlea rhodopensis</i> total extract: A comparative study. <i>Cosmetics</i> , 2024 , 11, 2, 1–13, DOI:10.3390/cosmetics11020046	Q1
----	----	--	----

Abstract: *Haberlea rhodopensis* Friv., known also as Rhodope silivryak and the Orpheus flower, is a Balkan endemic “resurrecting” plant belonging to the *Gesneriaceae* family. In folk medicine, the leaves of *Haberlea rhodopensis* Friv. were widely used to treat wounds and some infectious diseases of stock such as foot-and-mouth disease and hoof rot, while the herb of *Haberlea rhodopensis* Friv. is still used to cleanse the stomach, liver, kidneys, and blood vessels. Because of the content of myconoside, during the last decade, *Haberlea rhodopensis* Friv. extracts have been recognized as valuable cosmetic ingredients. In the present study, we aim to (i) evaluate the cytotoxic and antiproliferative activity of two herb extracts of *Haberlea rhodopensis* Friv. that are commercially used for the preparation of cosmetic ingredients on different cancer cells, with one normal cell line used as a reference, and (ii) compare the investigated effects with those observed for the reference anticancer, non-selective compound doxorubicin. Herein, we observed a decrease in the inhibitory activity of both extracts compared to those of doxorubicin against all tested cell lines. However, the myconoside-enriched *Haberlea rhodopensis* Friv. plant Extract 2 (designated also as M2) showed increased inhibitory activity (cytotoxicity and antiproliferative effects) compared to the *Haberlea rhodopensis* Friv. plant Extract 1 (designated also as E1). Moreover, the *Haberlea rhodopensis* Friv. plant Extract 2 showed a significant increase in cytotoxicity (at 24 h) and antiproliferative activity (at 48 and 72 h post-treatment) at its highest-tested concentration of 100 µg/mL compared to *Haberlea rhodopensis* Friv. plant Extract 1.

Резюме: *Haberlea rhodopensis* Friv., известна също като Родопски силивряк и цветето на Орфей, е балканско ендемично „възкръсващо“ растение, принадлежащо към семейство Gesneriaceae. В народната медицина листата на *Haberlea rhodopensis* Friv. са били широко използвани за лечение на рани и някои инфекциозни заболявания на добитъка, като шап и гниене на копитата, докато билката *Haberlea rhodopensis* Friv. все още се използва за прочистване на стомаха, черния дроб, бъбреците и кръвоносните съдове. Поради съдържанието на миконозид, през последното десетилетие екстрактите от *Haberlea rhodopensis* Friv. са признати за ценни козметични съставки. Целта на настоящото проучване е (i) да се оцени цитотоксичната и антипролиферативната активност на два билкови екстракта от *Haberlea rhodopensis* Friv., които се използват за приготвяне на козметични съставки, върху различни ракови клетки, като за референция използваме една нормална клетъчна линия, и (ii) да се сравнят изследваните ефекти с тези, наблюдавани при референтния неселективен противораков препарат доксорубицин. В настоящото проучване наблюдавахме намаляване на инхибиторната активност на двата екстракта в сравнение с тази на доксорубицин върху всички тествани клетъчни линии. Въпреки това, обогатеният с миконозид растителен екстракт 2 от *Haberlea rhodopensis* Friv. (обозначен също като M2) показва повишена инхибиторна активност (цитотоксичност и антипролиферативни ефекти) в сравнение с растителния екстракт 1 от *Haberlea rhodopensis* Friv. (обозначен също като E1). Освен това, растителният екстракт 2 от *Haberlea rhodopensis* Friv. показва значително увеличение на цитотоксичността (след 24 часа) и антипролиферативната активност (след 48 и 72 часа след третирането) при най-високата тествана концентрация от 100 µg/mL в сравнение с растителния екстракт 1 от *Haberlea rhodopensis* Friv.

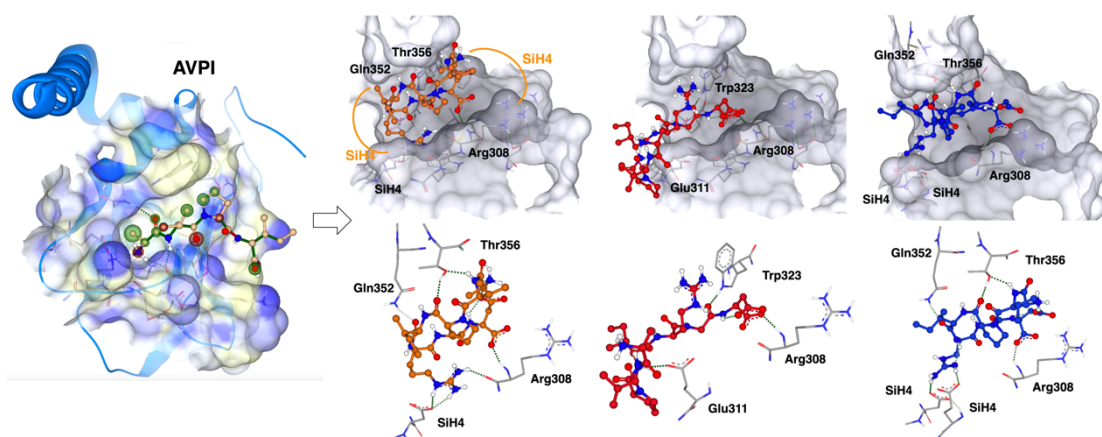


11	80	Maya G. Georgieva, Silvia G. Mihaylova, Aneliya A. Balacheva, Antoaneta Z. Tsvetkova, Tamara I. Pajpanova, Nikolay T. Tsvetkov . AVPI analogs and conjugates: Molecular docking studies and <i>in vitro</i> biological evaluation. <i>Current Research in Biotechnology</i> , 2024, 8, 100246, DOI:https://doi.org/10.1016/j.crbiot.2024.100246	Q2
----	----	--	----

Abstract: In recent years, small peptide and non-peptide AVPI-/Smac-mimetics have been developed as IAP antagonists and are in clinical trials to overcome resistance to apoptosis in various cancer types. In this study, we present molecular modeling studies and *in vitro* biological evaluation of a set of AVPI-mimetics, including parent AVPI, tetrapeptide AVPI-mimetics and AVPI-conjugates. Combined molecular modeling studies and HYDE analyses provided valuable information regarding the protein-ligand interactions within the binding site of cIAP1-BIR3 and XIAP-BIR3 domain, showing that the binding part of both domains (cIAP1- and XIAP-BIR3) are formed from 22 amino acid residues, and their active part of 11 AAs. Moreover, 5 amino acids are defined common for both targets, namely Lys299, Gly306, Leu307, Trp310, and Trp323. Based on the observed docking models, six amino acid residues for cIAP1-BIR3 and five amino acids for XIAP-BIR3 are recognized actively involved in the formation of H-bonds with the respective ligand. The amino acid sequence 308 (Arg308 in cIAP1-BIR3, Thr308 in XIAP-BIR3), simultaneously forming two H-hydrogen bonds, seems to play a key role in improvement of binding affinity. Apart from docking results the synthesized set of AVPI-mimetics was tested *in vitro* using cell biology (MTT assay) and parallel artificial membrane permeability assay (PAMPA). The results showed that the double modification of AVPI *via* substitution of Pro³ with Hyp³, as well as elongation of AVPI's C-terminus by its conjugation with RGD-analogs, significantly increase the antiproliferative effects of AVPI-conjugates on all tested cancer cell lines (MDA-MB-231, MCF-7, HepG2 and HT-29 cells) compared to the parent AVPI peptide. SARs analysis defined this modification beneficial for the overall biological activity of the AVPI-mimetics and pointed out AVHypI-AgbGD as the most active conjugate with an IC₅₀ of 348 µM for MDA-MB-231, 457 µM for MCF-7, 399 µM for HepG2, and 578 µM for HT-29 cells. Though the calculated IC₅₀ values were still high, we consider AVHypI-AgbGD peptide as a good basis for further modifications. In addition, PAMPA results showed that substitution of Pro with Hyp improved the BBB permeability of AVHypI peptide compared to its parent molecule.

Резюме: През последните години са разработени малки пептидни и непептидни AVPI-/Smac-миметици като IAP антагонисти, които са в клинични изпитвания за преодоляване на резистентността към апоптоза при различни видове рак. В това проучване представяме молекулни моделиращи изследвания и *in vitro* биологична оценка на набор от AVPI-миметици, включително родителски AVPI, тетрапептидни AVPI-миметици и AVPI-конюгати. Комбинираните молекулни моделиращи изследвания и HYDE анализи предоставиха ценна информация относно протеин-лигандните взаимодействия в рамките на свързващото място на cIAP1-BIR3 и XIAP-BIR3 домейна, показвайки, че свързващата част на двата домейна (cIAP1- и XIAP-BIR3) е образувана от 22

аминокиселинни остатъка, а активната им част от 11 аминокиселини. Освен това, 5 аминокиселини са определени като общи за двете мишени, а именно Lys299, Gly306, Leu307, Trp310 и Trp323. Въз основа на наблюдаваните докинг модели, шест аминокиселинни остатъка за cIAP1-BIR3 и пет аминокиселини за XIAP-BIR3 са разпознати като активно участващи в образуването на Н-връзки със съответния лиганд. Аминокиселинната последователност 308 (Arg308 в cIAP1-BIR3, Thr308 в XIAP-BIR3), която едновременно образува две Н-водородни връзки, изглежда играе ключова роля в подобряването на афинитета на свързване. Освен резултатите от докинг, синтезираният набор от AVPI-миметици беше тестван *in vitro*, като се използваха клетки (MTT тест) и паралелен тест за пропускливост на изкуствена мембрана (PAMPA). Резултатите показват, че двойната модификация на AVPI чрез заместване на Pro3 с Нур3, както и удължаването на С-края на AVPI чрез конюгацията му с RGD-аналози, значително повишават антипролиферативните ефекти на AVPI-конюгатите върху всички тествани ракови клетъчни линии (MDA-MB-231, MCF-7, HepG2 и HT-29 клетки) в сравнение с родителя AVPI пептид. Анализът на SAR определя тази модификация като полезна за цялостната биологична активност на AVPI-миметиците и посочва AVНур1-AgbGD като най-активния конюгат с IC₅₀ от 348 μM за MDA-MB-231, 457 μM за MCF-7, 399 μM за HepG2 и 578 μM за HT-29 клетки. Въпреки че изчислените стойности на IC₅₀ бяха все още високи, ние считаме AVНур1-AgbGD пептида за добра основа за по-нататъшни модификации. В допълнение, резултатите от PAMPA показват, че заместването на Pro с Нур подобрява BBB пропускливостта на AVНур1 пептида в сравнение с неговата изходна молекула.



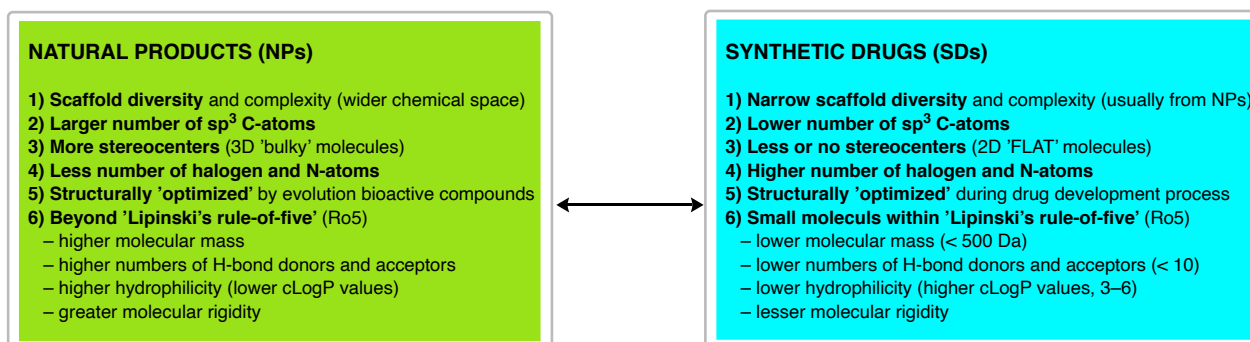
12	81	Nikolay T. Tzvetkov , Martina I. Peeva, Maya G. Georgieva, Vera Deneva, Aneliya A. Balacheva, Ivan P. Bogdanov, Maria Ponticelli, Luigi Milella, Kiril Kirilov, Maima Matin, Hans-Georg Stammer, Atanas G. Atanasov, Liudmil Antonov. Favipiravir vs. Deferiprone: Tautomeric, photophysical, <i>in vitro</i> biological studies, and binding interactions with SARS-Cov-2-MPro/ACE2. <i>Current Research in Biotechnology</i> , 2024 , 7, 100176, 1–18, DOI:10.1016/j.crbiot.2024.100176	Q2
----	----	---	----

Abstract: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) still remains the most disastrous infection continuously affecting millions of people worldwide. Herein, we performed a comparative study between the anti-influenza drug favipiravir (FAV) and the anti-thalassemia drug deferiprone (DFP) in order to examine their potential as basic scaffolds for the generation of most effective and structurally novel antivirals. To conduct the initial molecular modelling and virtual screening steps, our recently proposed single crystal X-ray diffraction (SCXRD)/Hydrogen DEssolvation (HYDE) technology platform has been used. This platform allows molecular design, interactive prioritization and virtual evaluation of newly designed molecules, simultaneously affecting two COVID-related targets, including angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a host-cellular receptor (*host-based approach*) and the main protease (M^{Pro}) enzyme of the spike glycoprotein of SARS-Cov-2 (*virus-based approach*).

13	82	Nikolay T. Tzevtkov, Kiril Kirilov, Maima Matin, Atanas G. Atanasov. Natural product drug discovery and drug design: two approaches shaping new pharmaceutical development. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i>, 2024, 39, 3, 375–378, DOI:10.1093/ndt/gfad208	Q1
----	----	--	-----------

Abstract: From a historical point of view, natural products (NPs) have a crucial role in promoting modern drug discovery, serving as an ‘inexhaustible’ source of new ideas for drug design or for inspiration of the development of a large number of the currently prescribed drugs. Over the last decade, the NP-based drugs have led to a significant improvement in treatment of several human diseases, especially infectious (for example, diverse antibiotics) and cardiovascular diseases (for example, statins), but also cancer (for example, NPs-based antibody-drug conjugates) and multiple sclerosis (for example, fingolimod). While the significance of NPs to drug discovery in general is well-established, the presented examples and metrics concerning the application of NPs in the area of kidney diseases (KDs) indicate that the significance of drugs derived from nature might be even higher in the specific area of KDs therapy. Nevertheless, NPs, together with drug design-derived pharmaceuticals, are anticipated to both continue to play a key role in drug discovery and development in general as well specifically in the therapeutic area of KDs. NPs are having the potential to be an unspent source for unique structural motifs with yet-to-be-discovered bioactivities. The application of modern technologies in drug discovery, including genome miming and engineering, and SDs design approaches like virtual screening of large compound libraries represent a powerful combination and promising tool in future drug development processes.

Резюме: От историческа гледна точка природните продукти (NPs) имат решаваща роля в насърчаването на съвременното откриване на лекарства, служейки като „неизчерпаем“ източник на нови идеи за дизайн на лекарства или за вдъхновение за разработването на голям брой от понастоящем предписаните лекарства. През последното десетилетие лекарствата на базата на NP доведоха до значително подобрение в лечението на няколко човешки заболявания, особено инфекциозни (например различни антибиотици) и сърдечно-съдови заболявания (например статини), но също и рак (например конюгати антитяло-лекарство на базата на NP) и множествена склероза (например финголимоид). Въпреки че значението на NP за откриването на лекарства като цяло е добре установено, представените примери и показатели относно приложението на NP в областта на бъбречните заболявания (KDs) показват, че значението на лекарствата, получени от природата, може да бъде дори по-високо в специфичната област на терапията на KDs. Въпреки това се очаква NP, заедно с фармацевтичните продукти, получени от дизайна на лекарства, да продължат да играят ключова роля в откриването и разработването на лекарства като цяло, както и конкретно в терапевтичната област на KD. NPs имат потенциала да бъдат неизразходван източник за уникални структурни мотиви с биоактивност, която все още не е открита. Прилагането на модерни технологии в откриването на лекарства, включително имитиране на генома и инженерство, и подходи за проектиране на SDs като виртуален скрининг на големи библиотеки от съединения, представляват мощна комбинация и обещаващ инструмент в бъдещите процеси на разработване на лекарства.



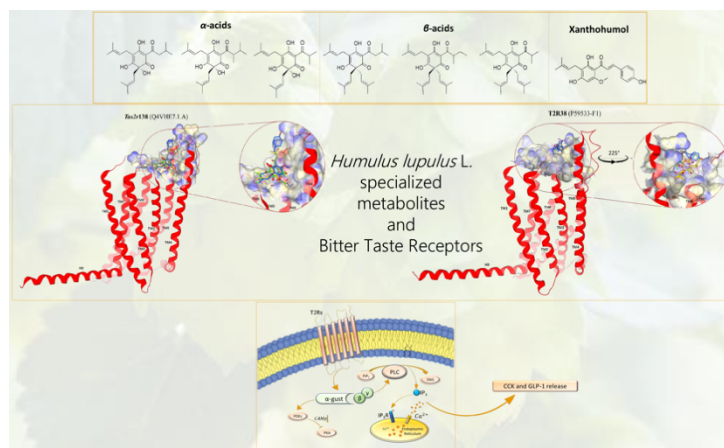
14	85	Ludovica Lela, Maria Ponticelli, Vittorio Carlucci, Jan F. Stevens, Immacolata Faraone, Nikolay T. Tzvetkov , Luigi Milella. Insight into the interaction of <i>Humulus lupulus</i> L. specialized metabolites and gastrointestinal bitter taste receptors: <i>In vitro</i> study in STC-1 cells and molecular docking. <i>Journal of Natural Products</i> , 2024 , 87, 8, 2021–2033, DOI: https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.4c00532	Q1
----	----	--	----

Abstract: Bitter taste receptors, also known as taste 2 receptors (T2R), are expressed throughout the body and are involved in regulating different physiological processes. T2R expression in the intestinal tract regulates orexigenic and anorexigenic peptide secretion, thus becoming potential a potential target for controlling food intake and the prevalence of obesity and overweight. The present study aims to investigate the implication of hop bitter compounds such as α -acids, β -acids, and xanthohumol in the secretion of anorexigenic hormones and T2R expression in intestinal STC-1 cells.

The tested bitter compounds induced the secretion of the anorexigenic hormones glucagon-like peptide 1 and cholecystokinin concurrently with a selective increase of murine *Tas2r* expression. Xanthohumol and α -acids selectively increase *Tas2r138* and *Tas2r130–Tas2r138* expression, respectively, in STC-1 cells, while β -acids increased the expression of all bitter receptors studied, including *Tas2r119*, *Tas2r105*, *Tas2r138*, *Tas2r120*, and *Tas2r130*. Increased intracellular calcium levels confirmed this activity. As all investigated bitter molecules increased *Tas2r138* expression, computational studies were performed on *Tas2r138* and its human orthologue T2R38 for the first time. Molecular docking experiments showed that all molecules might be able to bind both bitter receptors, providing an excellent basis for applying hop bitter molecules as lead compounds to further design gastrointestinal-permeable T2R agonists.

Резюме: Рецепторите за горчив вкус, известни също като рецептори за вкус 2 (T2R), се експресират в цялото тяло и участват в регулирането на различни физиологични процеси. Експресията на T2R в чревния тракт регулира секрецията на орексигенен и анорексигенен пептид, като по този начин се превръща в потенциална цел за контролиране на приема на храна и разпространението на затлъстяването и наднорменото тегло. Настоящото изследване има за цел да изследва значението на горчивите съединения на хмел като α -киселини, β -киселини и ксантохумол в секрецията на анорексигенни хормони и експресията на T2R в чревни STC-1 клетки.

Тестваните горчиви съединения индуцират секрецията на анорексигенните хормони глюкагоноподобен пептид 1 и холецистокинин едновременно със селективно повишаване на експресията на миши *Tas2r*. Ксантохумолът и α -киселините селективно увеличават експресията на *Tas2r138* и *Tas2r130–Tas2r138*, съответно, в STC-1 клетки, докато β -киселините повишават експресията на всички изследвани горчиви рецептори, включително *Tas2r119*, *Tas2r105*, *Tas2r138*, *Tas2r120* и *Tas2r130*. Повишените вътреклетъчни нива на калций потвърждават тази активност. Тъй като всички изследвани горчиви молекули повишават експресията на *Tas2r138*, за първи път бяха извършени изчислителни изследвания върху *Tas2r138* и неговия човешки ортолог T2R38. Експериментите с молекулярно докинг показаха, че всички молекули може да са в състояние да свържат и двата горчиви рецептора, осигурявайки отлична основа за прилагане на горчиви молекули на хмел като водещи съединения за по-нататъшно проектиране на стомашно-чревни пропускливи T2R агонисти.



15	88	<p>Soham Bhattacharya, Adrish Dutta, Pijush Kanti Khanra, Neha Gupta, Ritesh Dutta, Nikolay T. Tzvetkov, Luigi Milella, Maria Ponticelli. In silico exploration of 4-(α-L-rhamnosyloxy)-benzyl isothiocyanate: A promising phytochemical-based drug discovery approach for combating multi-drug resistant <i>Staphylococcus aureus</i>. <i>Computers in Biology and Medicine</i>, 2024, 179, 108907, DOI:https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2024.108907</p>	Q1
----	----	--	----

Abstract: Multidrug-resistant (MDR) *Staphylococcus aureus* infections significantly threaten global health. With rising resistance to current antibiotics and limited solutions, the urgent discovery of new, effective, and affordable antibacterials with low toxicity is imperative to combat diverse MDR *S. aureus* strains. Glucomoringin Isothiocyanate (GMG-ITC) from *Moringa oleifera* Lam. is one of the phytochemical compounds with several biological activities, including antimicrobial, anti-inflammatory, and antioxidant activities, and is also effective against *S. aureus*. This study focuses on screening GMG-ITC as a potential drug candidate to combat MDR *S. aureus* infections through molecular docking and computational approaches. The molecular interaction analysis revealed a strong binding affinity towards pathogenic and other *S. aureus* bacterial-specific proteins by forming hydrophilic and/or hydrophobic interactions. GMG-ITC also showed a strong binding affinity to cyclooxygenase-2 and FAD-dependent NAD(P)H oxidase, suggesting that it is a potential anti-inflammatory and antioxidant candidate that may eliminate inflammation and oxidative stress associated with *S. aureus* infections. Molecular dynamics (MD) simulations validated the stability of the GMG-ITC molecular interactions determined by molecular docking. Pharmacological analysis highlights its potency as a drug candidate, showing strong absorption, distribution, and excretion properties in combination with low toxicity. It acts as an active protease and enzyme inhibitor with moderate activity against GPCR ligands, ion channels, nuclear receptor ligands, and kinases. Enrichment analysis further elucidated its involvement in important biological, molecular, and cellular functions with potential therapeutic applications in diseases like cancer, hepatitis B, and influenza. Results suggest that GMG-ITC is an effective antibacterial agent that could treat MDR *S. aureus*-associated infections.

Резюме: Мултирезистентните (MDR) инфекции със *Staphylococcus aureus* представляват сериозна заплаха за здравето в световен мащаб. С нарастващата резистентност към настоящите антибиотици и ограничените решения, спешното откриване на нови, ефективни и достъпни антибактериални средства с ниска токсичност е наложително за борба с различни щамове MDR *S. aureus*. Глюкоморингин изотиоцианат (GMG-ITC) от *Moringa oleifera* Lam. е едно от фитохимичните съединения с няколко биологични активности, включително антимикробна, противовъзпалителна и антиоксидантна активност, и е ефективен и срещу *S. aureus*. Това проучване се фокусира върху скринирането на GMG-ITC като потенциален кандидат за лекарство за борба с инфекциите с MDR *S. aureus* чрез методите на молекулярния докинг и компютърни подходи. Анализът на молекулярното взаимодействие разкри силна афинитет към патогенни и други бактериални специфични протеини на *S. aureus* чрез образуване на хидрофилни и/или хидрофобни

взаимодействия. GMG-ITC също показва силна афинитет към циклооксигеназа-2 и FAD-зависима NAD(P)H оксидаза, което предполага, че е потенциален противовъзпалителен и антиоксидантен кандидат, който може да елиминира възпалението и оксидативния стрес, свързани с инфекциите с *S. aureus*. Симулациите на молекулярна динамика (MD) потвърдиха стабилността на молекулярните взаимодействия на GMG-ITC, определени чрез молекулно докинг. Фармакологичният анализ подчертава неговата ефикасност като кандидат за лекарство, показвайки силни свойства на абсорбция, разпределение и екскреция в комбинация с ниска токсичност. Той действа като активен протеазен и ензимен инхибитор с умерена активност срещу GPCR лиганди, йонни канали, ядрени рецепторни лиганди и кинази. Анализът на обогатяването допълнително изясни неговото участие в важни биологични, молекулярни и клетъчни функции с потенциални терапевтични приложения при заболявания като рак, хепатит В и грип. Резултатите показват, че GMG-ITC е ефективно антибактериално средство, което може да лекува инфекции, свързани с MDR *S. aureus*.

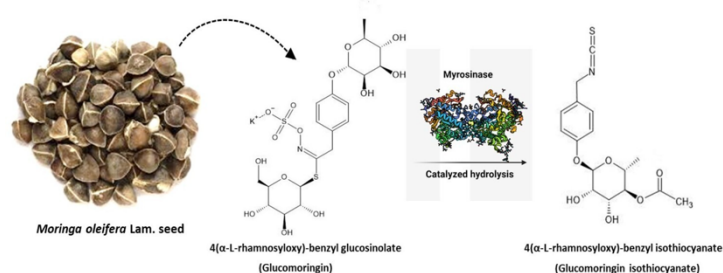


Fig. 1. A schematic diagram showing the purification of GMG-ITC from GMG through catalyzed hydrolysis by myrosinase enzyme.

Фиг. 1. Схематична диаграма, показваща пречистването на GMG-ITC от GMG чрез катализирана хидролиза с ензима мирозиназа.