



# Молекулярний докінг і біодоступність S-алкіл похідних 5-(3-флуорофеніл)-, 5-(5-бромофуран-2-іл)- та 5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4-метил-4H-1,2,4-тріазолів *in silico* методами

Є. О. Карпун<sup>ID</sup>\*<sup>A,B,E</sup>, Ю. В. Карпенко<sup>A,C,D,E,F</sup>, М. В. Парченко<sup>A,B</sup>, О. А. Бігдан<sup>A,B</sup>

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ядро 1,2,4-тріазолу – стійке до метаболізму та важливий фармакофор, може підвищувати розчинність і поліпшувати фармакокінетичний і фармакодинамічний профіль лікарських препаратів. Вітчизняні науковці приділяють багато уваги гетероциклічній системі 1,2,4-тріазолу. Двокомпонентна система, що включає «EC 2.7.13.3 Histidine kinase» та білок регулятора змінної реакції, може мати вирішальне значення для вірулентності деяких грибових штамів, які часто є причиною виникнення кандидозу в людей з ослабленим імунітетом. Оскільки людині бракує цієї двокомпонентної системи, це може бути хорошою мішенню для протимікробних препаратів під час лікування кандидозу.

**Мета роботи** – здійснити молекулярний докінг та оцінити біодоступність S-алкіл похідних 5-(3-флуорофеніл)-, 5-(5-бромофуран-2-іл)- та 5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4-метил-4H-1,2,4-тріазолів *in silico* методами, що перспективні як об'єкти досліджень біологічних властивостей щодо інгібіторів «EC 2.7.13.3 Histidine kinase».

**Матеріали та методи.** Синтез сполук здійснили за загальновідомою методикою. Віртуальний скринінг сполук виконали за допомогою комп'ютерної програми PASS. Молекулярний докінг здійснили за допомогою програми Autodock 4.2.6. Скринінг – на кристалографічній структурі ферменту «EC 2.7.13.3 Histidine kinase» (1A0B).

**Результати.** Аналіз результатів комп'ютерного прогнозу показує перспективність пошуку інгібіторів гістидин кінази, цитидиндез-амінази, STAT фактора транскрипції, лужної фосфатази, CYP2C9, інсуліну, ноотропної дії та діуретичної, антитуберкульозної активності у ряду цих сполук. Молекулярний докінг показав високу афінність обраних сполук до ферменту «EC 2.7.13.3 Histidine kinase» з відповідними значеннями. Взаємодія ліганду з активним центром ферменту доволі складна та забезпечена в основному Ван-дер-Ваальсовими і π-зв'язками з молекулами води та амінокислотними залишками ферменту. Важливим для зв'язку з ферментом є наявність атома Сульфуру в молекулах сполук, які досліджували. Отже, перспективною є структурна модифікація цього ядра за положенням атома Сульфуру.

**Висновки.** Дані комп'ютерного прогнозу свідчать про перспективність пошуку серед наведених двох напрямів біорегуляторів, які можуть бути потенційними інгібіторами гістидин кінази та діуретичними агентами. Молекулярний докінг показав високу афінність обраних сполук до ферменту «EC 2.7.13.3 Histidine kinase», що забезпечена Ван-дер-Ваальсовими і π-зв'язками з молекулами води та амінокислотними залишками ферменту.

## Molecular docking and bioavailability of S-alkyl derivatives 5-(3-fluorophenyl)-, 5-(5-bromofuran-2-yl)- and -(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazole *in silico* methods

Ye. O. Karpun, Yu. V. Karpenko, M. V. Parchenko, O. A. Bihdan

The 1,2,4-triazole nucleus is resistant to metabolism and is an important pharmacophore; it can increase solubility and improve the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of drugs. Domestic scientists pay much attention to the heterocyclic 1,2,4-triazole system. A two-component system comprising "EC 2.7.13.3 Histidine kinase" and a variable response protein may be crucial for the virulence of some fungal strains, which are often the cause of candidiasis in immunocompromised individuals. Because of the fact, that humans lack this two-component system, it may be a good target for antimicrobials to treat candidiasis.

**The purpose of the study** was to carry out a molecular docking and evaluate the bioavailability of S-alkyl derivatives of 5-(3-fluorophenyl)-, 5-(5-bromofuran-2-yl)- and 5-(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazole nucleus *in silico* by methods promising as objects of biological properties for inhibitors "EC 2.7.13.3 Histidine kinase".

### ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/198122>

УДК 615.31.015:547.792'211.024-122]:004.94  
DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1.198122

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 38–45

**Ключові слова:** 1,2,4-тріазол, молекулярний докінг, віртуальний скринінг, біодоступність.

\*E-mail: ekarpun@yahoo.com

Надійшла до редакції: 25.11.2019 // Після доопрацювання: 29.11.2019 // Прийнято до друку: 04.12.2019

**Materials and methods.** The synthesis of compounds is carried out according to the well-known method. A virtual screening of compounds was performed using a computer software program PASS. Molecular docking was performed using Autodock 4.2.6. The screening was performed on the crystallographic structure of the enzyme "EC 2.7.13.3 Histidine kinase" (1A0B).

**Results.** Analysis of the results of a computer prediction demonstrates the prospect of finding inhibitors of histidine kinase, cytidine deaminase, STAT transcription factor, alkaline phosphatase, CYP2C9, insulin, nootropic and diuretic action, antituberculous activity in a number of these compounds. Molecular docking has shown a high affinity of the selected compounds to the enzyme "EC 2.7.13.3 Histidine kinase" with the corresponding values. The interaction of the ligand with the active center of the enzyme is quite complex and is mainly provided by van der Waals and  $\pi$ -bonds with water molecules and amino acid residues of the enzyme. An important point for binding to the enzyme is the presence of Sulfur atoms in the molecules of the test compounds. Based on the above, it is the promising structural modification of the nucleus by the position of the Sulfur atom.

**Conclusions.** Data from a computer prediction indicate the prospect of searching among the two areas of bioregulators that could be potential histidine kinase inhibitors and diuretic agents. Molecular docking has shown a high affinity of the selected compounds for the "EC 2.7.13.3 Histidine kinase" enzyme, which is provided with van der Waals and  $\pi$ bonds with water molecules and amino acid residues of the enzyme.

**Key words:** 1,2,4-triazole, molecular docking simulation, virtual screening, bioavailability.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (1), 38–45**

### Молекулярний докінг і біодоступність S-алкіл производних 5-(3-флуорофеніл)-, 5(5-бромофуран-2-іл)- і 5-((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тио)метил)-4-метил-4H-1,2,4-триазолов *in silico* методами

Е. А. Карпун, Ю. В. Карпенко, М. В. Парченко, А. А. Бигдан

Ядро 1,2,4-триазола устойчиво к метаболизму и важный фармакофор, может повышать растворимость и улучшать фармакокинетический и фармакодинамический профиль лекарственных препаратов. Отечественные ученые уделяют много внимания гетероциклической системе 1,2,4-триазола. Двухкомпонентная система, включающая «EC 2.7.13.3 Histidine kinase» и белок регулятора переменной реакции, может иметь решающее значение для вирулентности некоторых грибковых штаммов, которые часто являются причиной возникновения кандидоза у людей с ослабленным иммунитетом. Поскольку человеку не хватает этой двухкомпонентной системы, это может быть хорошей мишенью для противомикробных препаратов при лечении кандидоза.

**Цель работы** – провести молекулярный докиннг и оценить биодоступность S-алкіл производных 5-(3-флуорофеніл)-, 5-(5-бромофуран-2-іл)- і 5-((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тио)метил)-4-метил-4H-1,2,4-триазольних ядер *in silico* методами, перспективних в качестве объектов исследований биологических свойств по отношению к ингибитору «EC 2.7.13.3 Histidine kinase».

**Материалы и методы.** Синтез соединений осуществлен по общеизвестной методике. Виртуальный скрининг соединений проведен с помощью компьютерной программы PASS. Молекулярный докиннг выполнили с помощью программы Autodock 4.2.6. Скрининг проведен на кристаллографической структуре фермента «EC 2.7.13.3 Histidine kinase» (1A0B).

**Результаты.** Анализ результатов компьютерного прогноза демонстрирует перспективность поиска ингибиторов гистидин киназы, цитидин дезаминазы, STAT фактора транскрипции, щелочной фосфатазы, CYP2C9, инсулина, ноотропного действия и диуретического, антитуберкулезной активности в ряду данных соединений. Молекулярный докиннг показал высокую аффинность избранных соединений к ферменту «EC 2.7.13.3 Histidine kinase» с соответствующими значениями. Взаимодействие лиганда с активным центром фермента достаточно сложное и обеспечено Ван-дер-Ваальсовыми и  $\pi$ -связями с молекулами воды и аминокислотными остатками фермента. Важным моментом для связи с ферментом является наличие атома серы в молекулах исследуемых соединений. Исходя из этого, перспективна структурная модификация данного ядра по положению атома серы.

**Выводы.** Данные компьютерного прогноза свидетельствуют о перспективности поиска среди приведенных двух направлений биорегуляторов, которые могут быть потенциальными ингибиторами гистидин киназы и диуретическими агентами. Молекулярный докиннг показал высокую аффинность избранных соединений к ферменту «EC 2.7.13.3 Histidine kinase», обеспеченную Ван-дер-Ваальсовыми и  $\pi$ -связями с молекулами воды и аминокислотными остатками фермента.

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазол, молекулярный докиннг, виртуальный скрининг, биодоступность.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 38–45**

1,2,4-триазол – важливє ядро [1], що є у великій кількості сполук, міститься у різноманітних біоактивних речовинах [2], включаючи ті, які мають антибактеріальну, протизапальну, антидіабетичну, антипсихотичну та протиракову дії. Це ядро також входить до складу багатьох гербіцидів, фунгіцидів і регуляторів росту рослин [3]. Ядро 1,2,4-триазолу стійке до метаболізму та важливий фармакофор, який взаємодіє в активному місці рецептора як акцептор водневого зв'язку і як донор. Завдяки полярній природі ядро триазолу може підвищувати розчинність лігандів і покращувати фармакокінетичний, фармакодинамічний

профіль лікарських препаратів [4]. Вітчизняні науковці приділяють багато уваги гетероциклічній системі 1,2,4-триазолу [1,2]. Це зумовлено такими факторами: низька токсичність, різноманітна біологічна активність, а також висока реакційна здатність 1,2,4-триазолу [3,4].

Фосфорилування білка та гістидину добре відоме у прокаріотів, особливо в бактерій через велике сімейство сигнальних систем, що називаються двокомпонентними регуляторними системами (TCS). Вони складаються з сенсорного білка (рецептор) і білка регулятора відповіді (ефектор). Активація домену «EC 2.7.13.3 Histidine

kinase» в сенсорі відбувається, як правило, у відповідь на зв'язування ліганду з рецепторним доменом, а НК-домен потім каталізує перенесення фосфату з АТФ в активний сайт гістидину (His). Потім цей фосфат переноситься з рецептора на аспарагін (Asp) в ефektorному білку для активації регулятора реакції, фосфат також може бути перенесений із рAsp на His у вторинний регулятор у релейній системі His-Asp-His (рис. 1) [5].

Поширення археальної та бактеріальної систем TCS – причина того, що його фосфорилування вважали «примітивною» схемою сигналізації, але ця система не обмежується прокаріотами, і гомологічні системи можуть бути також знайдені у простих еукаріотів, як-от гриби, і в рослині, де їх зазвичай використовують для передачі та реагування на стресові подразники з довкілля [6].

Двокомпонентна система, що включає «EC 2.7.13.3 Histidine kinase» і білок регулятора змінної реакції, може мати вирішальне значення для вірулентності деяких грибкових штамів, як-от *Candida albicans*, що часто є причиною виникнення кандидозу в людей з ослабленим імунітетом. *C. albicans* із делецією СНК1, двокомпонентного гена гістидин кінрази, показує дефекти морфогенезу та різке зниження здатності клітини протистояти елімінації нейтрофілами людини. Оскільки людині бракує цієї двокомпонентної системи, це може бути хорошою мішенню для протимікробних препаратів під час лікування кандидозу [5].

## Мета роботи

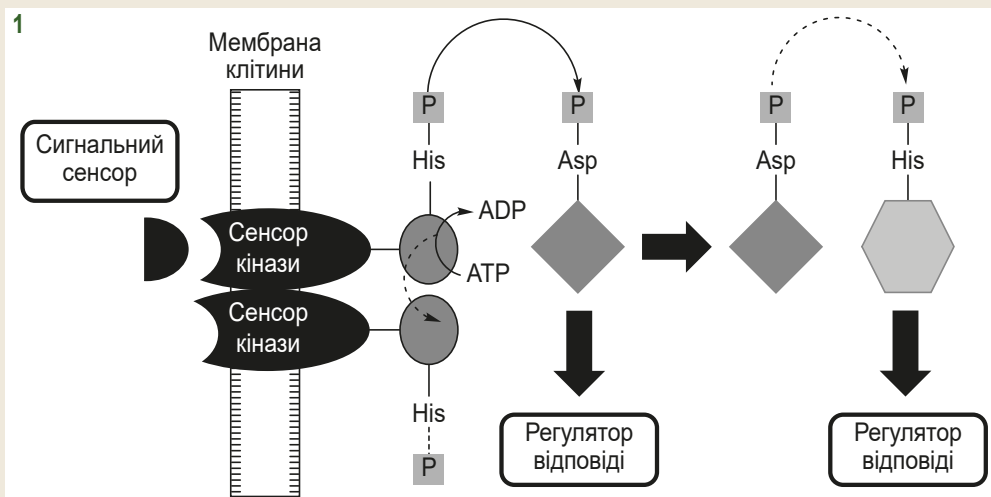
Здійснити молекулярний докінг та оцінити біодоступність S-алкіл похідних 5-(3-флуорофеніл)-, 5-(5-бромофуран-2-іл)- та 5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)- 4-метил-4H-1,2,4-тріазолів *in silico* методами, що перспективні як об'єкти досліджень біологічних властивостей щодо інгібіторів «EC 2.7.13.3 Histidine kinase».

## Матеріали і методи дослідження

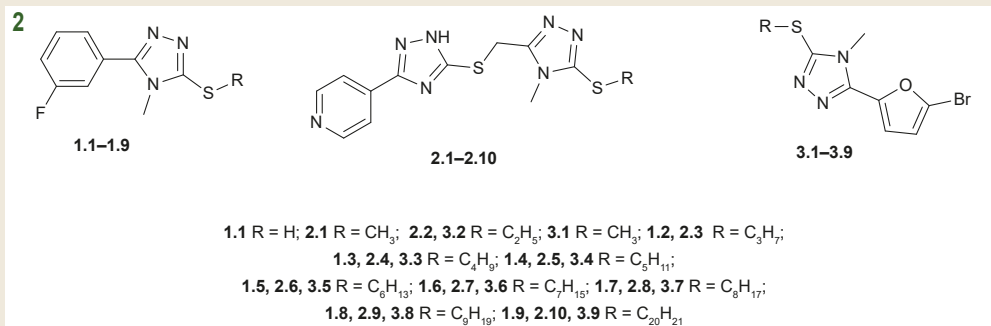
Предмет дослідження – S-алкіл похідні 5-(3-флуорофеніл)-, 5-(5-бромофуран-2-іл)- і 5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4-метил-4H-1,2,4-тріазолів. Синтез сполук здійснили за загальновідомою методикою, що описана в роботах [6,7]. Структура сполук, які синтезували, наведена на рис. 2.

Похідні синтезовані за відомою схемою [7,8], надалі використані для комп'ютерного прогнозування.

**Віртуальний скринінг** сполук здійснили за допомогою комп'ютерної програми PASS (Prediction Activity Spectra for Substances), яка за структурною формулою хімічної речовини прогнозує понад 1200 видів біологічної активності [9]. Робота системи PASS заснована на аналізі залежностей «структура – активність» для речовин з навчальної вибірки, що містить понад 90 000 різноманітних біологічно активних речовин (субстанції відомих



**Рис. 1.** TCS для аутофосфорилування трансмембранної «EC 2.7.13.3 Histidine kinase». Датчик сприймає позаклітинний подразник. Субстратом для кінрази є регулятор реакції, який стає фосфорильованим на конкретному залишку Asp. У бактерій регулятор реакції, як правило, має загальний домен із щонайменше двома залишками Asp та одним Lys.



**Рис. 2.** Хімічна структура сполук, які досліджували.

Таблиця 1. Результати молекулярного докінгу, що отримані в програмі Autodock 4.2.6

№ сполуки	Афінність (ккал/моль)	Кількість водневих зв'язків	Водневі зв'язки	Гідрофобні зв'язки
1.8	-6.89	0	–	VAL A:765; MET A:755; HIS A:761; ARG A:760, 727; LEU A:662, 726, 732, 729
2.3	-7.63	1	HOH A:816	ALAA:721; ASP A:762; MET A:755; ILE A:736; LEU A:732; GLY A:733; LEU A:663, 726, 729, 766
3.4	-6.62	0	–	PHE A:687; GLU A:758; HIS A:761; LEU A:662, 726; ALA A:720

лікарських препаратів і фармакологічно активні сполуки). Результати прогнозу подаються як список назв імовірних видів активності з розрахунковими оцінками ймовірностей наявності (Pa) і відсутності кожної активності (Pi), що мають значення від 0 до 1. Оскільки ці ймовірності розраховуються незалежно за підвибірками активних і

неактивних сполук, їхня сума не дорівнює одиниці. Pa і Pi інтерпретують як оцінки ступеня належності речовини до класів активних і неактивних сполук відповідно. Чим більше для конкретної активності величина Pa і чим менша величина Pi, тим більший шанс виявити цю активність в експерименті.

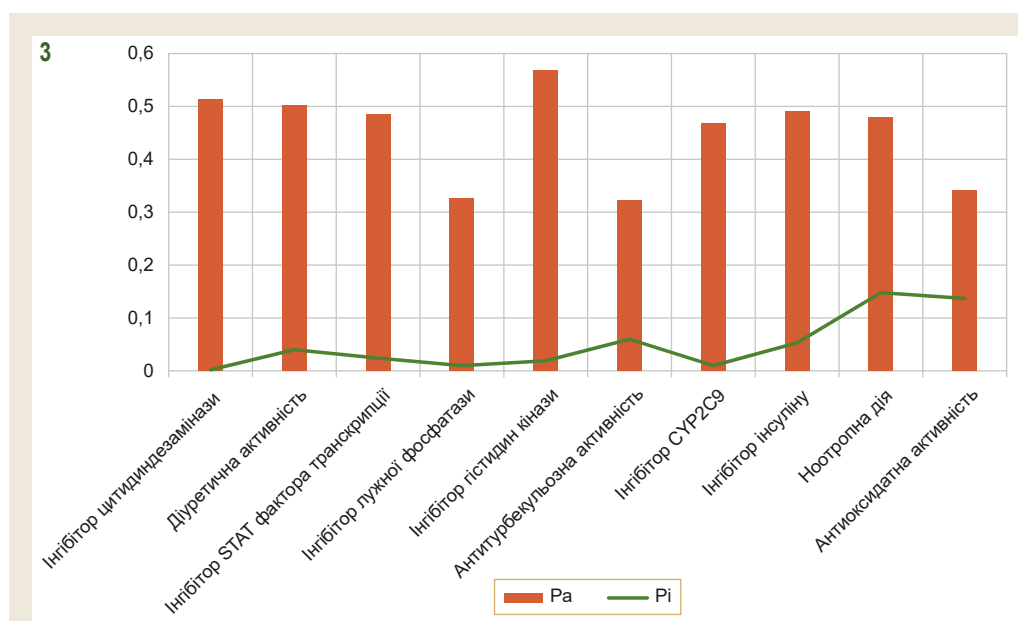


Рис. 3. Результати прогнозу біологічної активності S-алкіл похідних 5(3флуорофеніл)-, 5-(5-бромофуран-2-іл)- та 5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4-метил-4H-1,2,4-тріазолів.

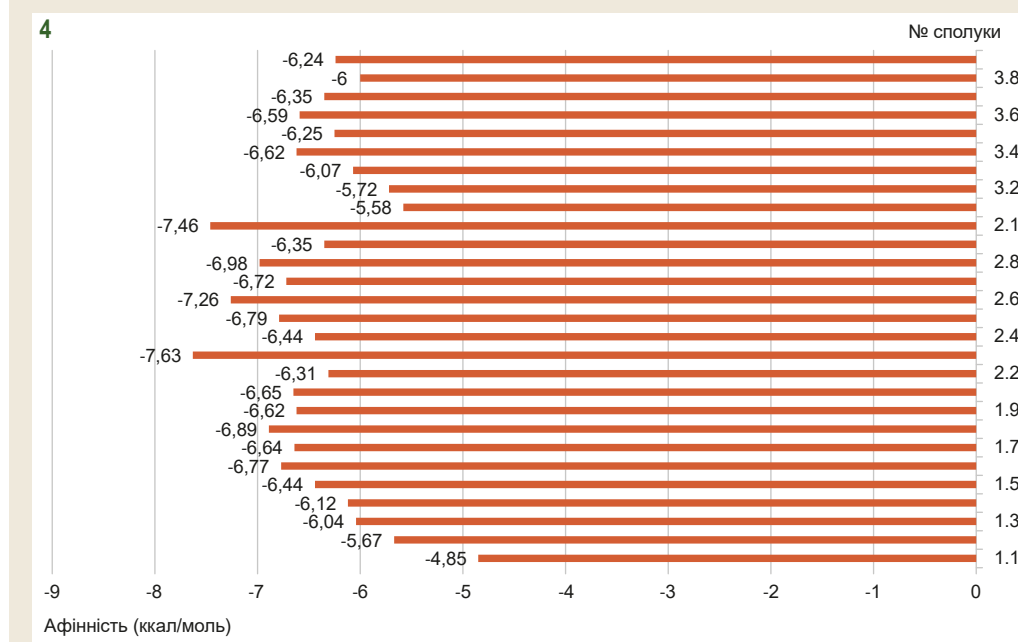


Рис. 4. Спорідненість S-алкіл похідних 5(3флуорофеніл)-, 5-(5-бромофуран-2-іл)- та 5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4-метил-4H-1,2,4-тріазолів до ферменту «EC 2.7.13.3 Histidine kinase».

**Молекулярний докінг** виконали за допомогою програми Autodock 4.2.6 [10]. Скринінг здійснили на кристалографічній структурі ферменту «EC 2.7.13.3 Histidine kinase», який був взятий з банку даних RCSB The Protein Data Bank, код кристалу – 1A0B [11]. Візуалізували за допомогою програми Discovery Studio Visualizer. Сітка поля для зв'язування – 126 Å × 126 Å × 126 Å, що було достатньо просторим, аби охопити всю область ферменту. Усі використані програми наявні у загальному доступі.

**Біодоступність.** Дослідження ADME здійснили за допомогою безкоштовного сервісу SwissADME [12]. Інструмент застосовують для оцінювання фармакокінетики, біодоступності та спорідності малих молекул до ферментів у медичній хімії. Враховують 6 фізико-хімічних властивостей: ліпофільність, розмір, полярність, розчинність, гнучкість і насиченість. Фізико-хімічний діапазон на кожній осі визначений дескрипторами, що адаптовані за характеристиками [13,14], і зображений як рожева зона, в яку радіолокаційна ділянка молекули повинна потрапляти цілком, аби вважатися подібною до лікарських речовин.

## Результати

Результати попереднього оцінювання загального біологічного потенціалу сполук наведені на *рис. 3*.

У поєднанні з віртуальним скринінгом корисно виконувати дослідження *in silico* для прогнозування орієнтації та спорідненості ліганду до зв'язування в активному центрі ферменту. Результати молекулярного докінгу обраних сполук на кристалографічній структурі ферменту «EC 2.7.13.3 Histidine kinase» наведено на *рис. 4*.

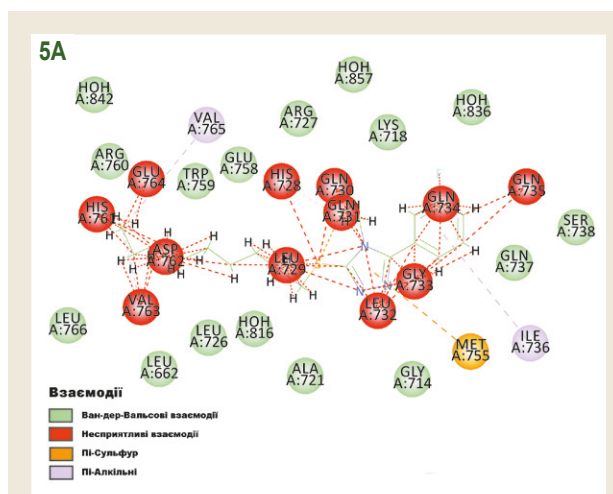
Молекулярний докінг показав високу афінність обраних сполук до ферменту «EC 2.7.13.3 Histidine kinase», а сполуки **1.8** (-6.89 ккал/моль), **2.3** (-7.63 ккал/моль) і **3.4** (6.62 ккал/моль) показали найбільшу спорідненість до цього ферменту. Результати молекулярного докінгу наведені в *таблиці 1*.

Взаємодія ліганду з активним центром ферменту досить складна та забезпечена в основному Ван-дер-Вальсовими і π-зв'язками з молекулами води та амінокислотними залишками ферменту. Важливою для зв'язку з ферментом є наявність атому Сульфуру в молекулах досліджуваних сполук.

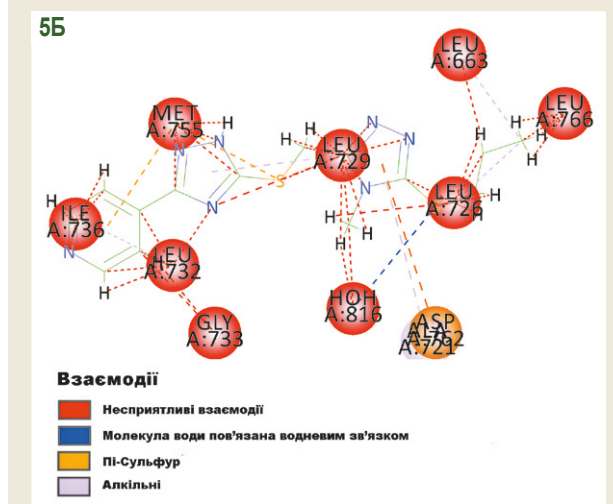
Сполуки класу **2 (2.3)** утворюють водневі зв'язки з молекулою води HOH A:816 в активному місці ферменту з достатньо високою спорідненістю зв'язування. Отже, вони є одними з найкращих конформацій здійсненого молекулярного докінгу (*рис. 5*).

Візуалізація 3D структури комплексу «ліганд – фермент» наведена на *рис. 6*.

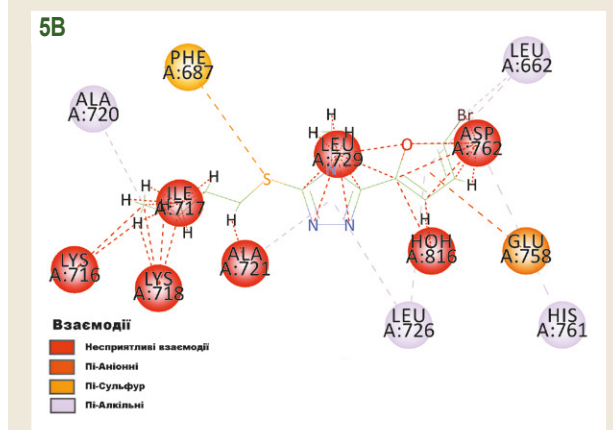
Радіолокатор біодоступності наведено (*рис. 7*) для швидкого оцінювання подібності до лікарського препарату. Сіра зона – оптимальний діапазон для кожної властивості (ліпофільність – між -0,7 та +5,0; молекулярна маса – між 150 г/моль і 500 г/моль; полярність – TPSA між



Сполука **1.8**.  
(3-(3-флуорофеніл)-4-метил-5-(нонілтіо)-4H-1,2,4-тріазол).



Сполука **2.3**.  
(4-(5-(((4-метил-5-(пропілтіо)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)тіо)-1H-1,2,4-тріазол-3-іл)піридин).



Сполука **3.4**.  
(3-(5-бромофуран-2-іл)-5-(бутилтіо)-4-метил-4H-1,2,4-тріазол).

**Рис. 5.** Мережа взаємодії між ферментом «EC 2.7.13.3 Histidine kinase» та обраними сполуками.

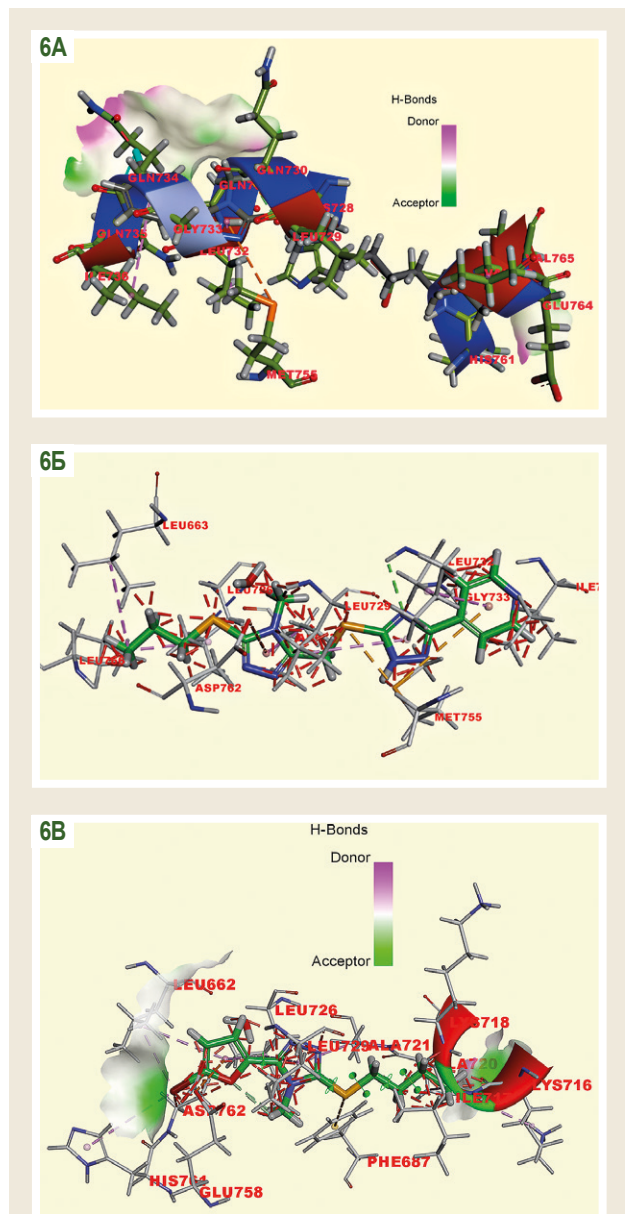
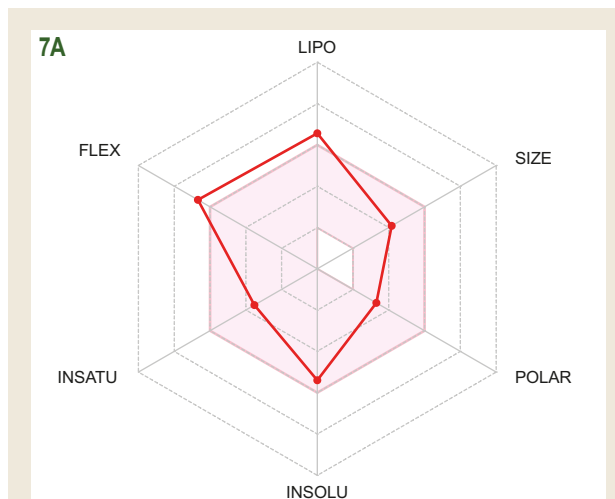


Рис. 6. Візуалізація 3D структури комплексу «ліганд-фермент».

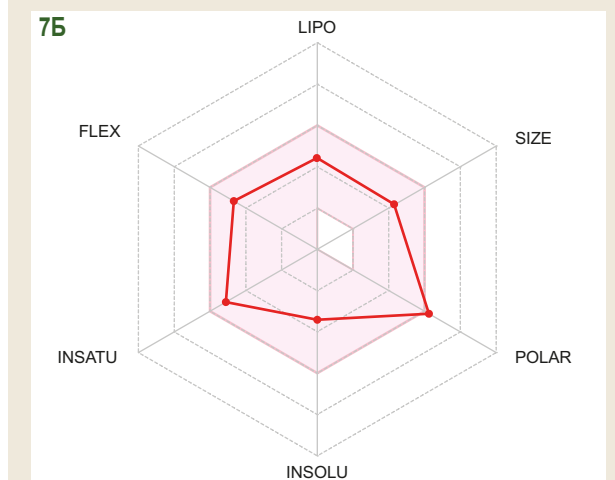
**A:** сполука (3-(3-флуорофеніл)-4-метил-5-(нонілтіо)-4H-1,2,4-тріазол); **Б:** (4-(5-(((4-метил-5-(пропілтіо)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)тіо)-1H-1,2,4-тріазол-3-іл)піридин), **В:** (3-(5-бромофуран-2-іл)-5-(бутилтіо)-4-метил-4H-1,2,4-тріазол).

20 і 130 Å<sup>2</sup>; розчинність – logS не більше ніж 6; насичення – атом Карбону в sp<sup>3</sup>-гібридації не менше ніж 0,25; гнучкість – не більше ніж 9 обертових зв’язків. Фізико-хімічний діапазон на кожній осі визначений дескрипторами і зображений як сіра зона, в яку радіолокаційна ділянка молекули повинна повністю потрапляти, аби вважатися подібною до лікарського препарату.

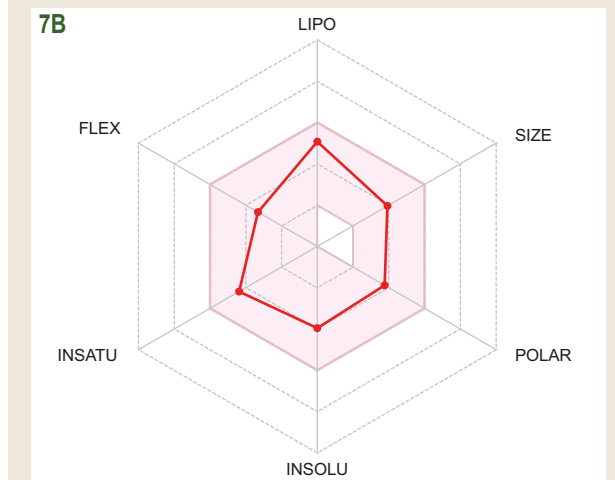
Виходячи з отриманих профілей біодоступності сполук, усі вони відповідають цим критеріям. Оптимальними фізико-хімічними властивостями характеризуються сполуки класу 2 і 3.



Сполука 1.8  
(3-(3-флуорофеніл)-4-метил-5-(нонілтіо)-4H-1,2,4-тріазол).



Сполука 2.3  
(4-(5-(((4-метил-5-(пропілтіо)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)тіо)-1H-1,2,4-тріазол-3-іл)піридин).



Сполука 3.4  
(3-(5-бромофуран-2-іл)-5-(бутилтіо)-4-метил-4H-1,2,4-тріазол)

Рис. 7. Профіль біодоступності сполук.

## Обговорення

Спектр біологічної активності (BAS) – властивість сполуки, яка є репрезентативною для різних фармакологічних ефектів, фізіологічних і біохімічних механізмів дії та специфічної токсичності (мутагенність, канцерогенність, тератогенність та ембріотоксичність). Активність залежить від структурної природи сполуки. Прогнозування спектрів активності речовин (PASS) відбувається на основі її структури. Інструменти прогнозування PASS побудовані з використанням 20 000 основних сполук із бази даних MDDR (виробництва Accelrys та Prous Science). База даних містить понад 180 000 біологічно відповідних сполук і постійно оновлюється. Інструмент прогнозування PASS передбачає відношення  $P_a : P_i$  (активне : неактивне). Середня точність прогнозування – майже 95 %.

Аналіз результатів комп'ютерного прогнозу показує перспективність пошуку інгібіторів гістидин кінрази, цитидиндезамінази, STAT фактора транскрипції, лужної фосфатази, CYP2C9, інсуліну, ноотропної дії та діуретичної, антигуберкульозної активності у ряду цих сполук. Важливою під час прогнозування досліджуваних речовин є відсутність у них високої токсичності, терато-, канцеро-, мутагенності та ембріотоксичності.

Сполуки мають достатньо великий спектр біологічної активності, а більш спрямовану – інгібітор гістидин кінрази та діуретичну дію. Унаслідок зміни замісника в S-положенні 1,2,4-тріазольного ядра прогнозується збільшення активності інгібування гістидин кінрази та поява індивідуальних видів біологічної активності, величина вірогідності яких для кожної сполуки також індивідуальна.

Дані комп'ютерного прогнозу свідчать про перспективність пошуку серед наведених двох напрямів біорегуляторів, що можуть бути потенційними інгібіторами гістидин кінрази та діуретичними агентами.

Виявили, що атоми Галогенів у бічних замісниках 1,2,4-тріазольного ядра беруть участь у взаємодії з ферментом. На рис. 5 показана поверхня, намальована навколо активного центру, що вказує область донора Н-зв'язку, та акцепторна область водневого зв'язку. Як видно, структура найбільш активного інгібітору в найбільш вірогідній докованій конформації є комплементарною акцепторної/донорної області водневого зв'язку активного сайту. Отже, основним структурним елементом є кільце 1,2,4-тріазолу та бічний алкільний радикал. Виходячи з цього, перспективною є структурна модифікація цього ядра за положенням атома Сульфору.

## Висновки

1. Дані комп'ютерного прогнозу свідчать про перспективність пошуку серед наведених двох напрямів біорегуляторів, які можуть бути потенційними інгібіторами гістидин кінрази та діуретичними агентами. Дослідження доводять перспективність пошуку нових біоактивних сполук саме в ряді S-заміщених 1,2,4-тріазолів.

2. Молекулярний докінг показав високу афінність обраних сполук до ферменту «EC 2.7.13.3 Histidine kinase», що забезпечена Ван-дер-Ваальсовими і  $\pi$ -зв'язками з молекулами води та амінокислотними залишками ферменту.

## Фінансування

Робота виконана в рамках НДР Запорізького державного медичного університету: «Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 3,4-дизаміщених 3(5)-тіо-1,2,4-тріазолу з антиоксидантною, антигіпоксичною, антимікробною, кардіо- та гепатопротекторною дією» № держреєстрації 0118U007143.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

## Відомості про авторів:

Карпун Є. О., асистент каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1816-812X

Карпенко Ю. В., канд. хім. наук, асистент каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Парченко М. В., старший лаборант каф. управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного права, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Бигдан О. А., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармхімії і технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Information about authors:

Karpun Ye. O., Teaching Assistant of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Karpenko Yu. V., PhD, Teaching Assistant of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Parchenko M. V., Laboratory Assistant of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Bihdan O. A., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Карпун Е. А., ассистент каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Карпенко Ю. В., канд. хим. наук, ассистент каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Парченко М. В., старший лаборант каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического права, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Бигдан А. А., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии, фармхимии и технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Список літератури

- [1] Regioselective alkylation of 1,2,4-triazole using ionic liquids under microwave conditions / R. Kaur, B. Kumar, A. Dwivedi, V. Kumar. *Green Processing and Synthesis*. 2016. Vol. 5, Iss. 3. P. 233-237. <https://doi.org/10.1515/gps-2015-0138>
- [2] Парченко М. В. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості в ряді 5-фурилзаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіонів : дис. ... д-ра фарм. наук : 15.00.02 / Запоріз. держ. мед. ун-т. Запоріжжя, 2014. 361 с.

- [3] Фармакобіохімічні характеристики піперидині 2-(5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілітоацетату / В. В. Парченко, Л. І. Пархоменко, В. Й. Іздєпський та ін. *Запорожський медичний журнал*. 2013. № 1. С. 39-41. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2013.1.15453>
- [4] Кныш Е. Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола : дис. ... д-ра фарм. наук. Харьков, 1987. 350 с.
- [5] Signal transduction in histidine kinases: insights from new structures / M. P. Bhate, K. S. Molnar, M. Goulian, W. F. DeGrado. *Structure*. 2015. Vol. 23, Iss. 6. P. 981-994. <https://doi.org/10.1016/j.str.2015.04.002>
- [6] Adam, K., Hunter, T. Histidine kinases and the missing phosphoproteome from prokaryotes to eukaryotes. *Laboratory Investigation*. 2018. Vol. 98, Iss. 2. P. 233-247. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2017.118>
- [7] Синтез, перетворення, фізико-хімічні властивості 4-алкіл-, арил-та 4-амінопохідних 1,2,4-триазол-3-тіолів із залишками фрагментів фурану / В. В. Парченко, В. Є. Єрохін, О. І. Панасенко, Є. Г. Кныш. *Запорожський медичний журнал*. 2010. Т. 12, № 4. С. 83-87.
- [8] Parchenko V. V., Panasenko O. I., Knish E. G. Synthesis, physical and chemical properties of some derivatives 1,2,4-triazolo-(3,4-b)-1,3,4-thiodiazine with residue of fragments of furan. *Intellectual Archive*. 2012. Vol. 1, Iss. 7, P. 63-72.
- [9] Компьютерное прогнозирование спектров биологической активности химических соединений: возможности и ограничения / Д. А. Филимонов, Д. С. Дружилковский, А. А. Лагунин и др. *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. 2018. Vol. 1, Iss. 1. e00004. <https://doi.org/10.18097/bmcrm00004>
- [10] AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated Docking with Selective Receptor Flexibility / G. M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom et al. *Journal of Computational Chemistry*. 2009. Vol. 30, Iss. 16. P. 2785-2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>
- [11] Ligand-binding and metal-exchange crystallographic studies on shrimp alkaline phosphatase / M. M. E. de Backer, S. McSweeney, P. F. Lindley, E. Hough. *Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography*. 2004. Vol. 60. P. 1555-1561. <https://doi.org/10.1107/s0907444904015628>
- [12] Daina A., Michielin O., Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. P. 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- [13] Ritchie T. J., Ertl P., Lewis R. The graphical representation of ADME-related molecule properties for medicinal chemists. *Drug Discovery Today*. 2011. Vol. 16, Iss. 1-2. P. 65-72. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2010.11.002>
- [14] Lovering F., Bikker J., Humblet C. Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2009. Vol. 52, Iss. 21. P. 6752-6756. <https://doi.org/10.1021/jm901241e>
- [3] Фармакобіохімічні характеристики піперидині 2-(5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілітоацетату [Pharmacological and biochemical characteristics of piperidine 2-(5-furan-2-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazol-3-ylthioacetate]. *Zaporozhye medical journal*, (1), 39-41. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2013.1.15453>
- [4] Кныш, Ye. H. (1987). *Синтез, фізико-хімічні властивості N- і S-замещенных 1,2,4-триазола* (Dis... dokt. farm. nauk) [Synthesis, physico-chemical and biological properties of N- and S-substituted 1,2,4-triazole (Doctoral dissertation)]. Khar'kov. [in Russian].
- [5] Bhate, M. P., Molnar, K. S., Goulian, M., & DeGrado, W. F. (2015). Signal Transduction in Histidine Kinases: Insights from New Structures. *Structure*, 23(6), 981-994. <https://doi.org/10.1016/j.str.2015.04.002>
- [6] Adam, K., & Hunter, T. (2018). Histidine kinases and the missing phosphoproteome from prokaryotes to eukaryotes. *Laboratory Investigation*, 98(2), 233-247. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2017.118>
- [7] Parchenko, V. V., Yerokhin, V. Ye., Panasenko, O. I., & Knysh Ye. H. (2010). Syntez, peretvorennia, fizyko-khimichni vlastyvoli 4-alkil-, aryl-ta 4-aminopokhidnykh 1,2,4-tryazol-3-tioliv iz zalyshkamy frahmentiv furanu [Synthesis, transformation, physicochemical properties of 4-alkyl-, aryl- and 4-amino-1,2,4-triazole-3-thiols with residues of furan fragments]. *Zaporozhye medical journal*, 12(4), 83-87. [in Ukrainian].
- [8] Parchenko, V. V., Panasenko, O. I., & Knish, E. G. (2012). Synthesis, physical and chemical properties of some derivatives 1,2,4-triazolo-(3,4-b)-1,3,4-thiodiazine with residue of fragments of furan. *Intellectual Archive*, 1(7), 63-72.
- [9] Filimonov, D. A., Druzhilovskiy, D. S., Lagunin, A. A., Glorizova, T. A., Rudik, A. V., Dmitriev, A. V., ... Poroikov, V. V. (2018). Komp'yuternoe prognozirovanie spektrov biologicheskoi aktivnosti khimicheskikh soedinenii: vozmozhnosti i ogranicheniya [Computer-aided prediction of biological activity spectra for chemical compounds: opportunities and limitations]. *Biomedical Chemistry: Research and Methods*, 1(1), e00004. [in Russian]. <https://doi.org/10.18097/bmcrm00004>
- [10] Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated Docking with Selective Receptor Flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 30(16), 2785-2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>
- [11] de Backer, M. M. E., McSweeney, S., Lindley, P. F., & Hough, E. (2004). Ligand-binding and metal-exchange crystallographic studies on shrimp alkaline phosphatase. *Acta Crystallographica Section D-Structural Biology*, 60, 1555-1561. <https://doi.org/10.1107/s0907444904015628>
- [12] Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- [13] Ritchie, T. J., Ertl, P., & Lewis, R. (2011). The graphical representation of ADME-related molecule properties for medicinal chemists. *Drug Discovery Today*, 16(1-2), 65-72. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2010.11.002>
- [14] Lovering, F., Bikker, J., & Humblet, C. (2009). Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(21), 6752-6756. <https://doi.org/10.1021/jm901241e>

## References

- [1] Kaur, R., Kumar, B., Dwivedi, A. R., & Kumar, V. (2016). Regioselective alkylation of 1,2,4-triazole using ionic liquids under microwave conditions. *Green Processing and Synthesis*, 5(3), 233-237. <https://doi.org/10.1515/gps-2015-0138>
- [2] Parchenko, V. V. (2014). *Syntez, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvoli v riadi 5-furylzamishchenykh 1,2,4-triazol-3-tioniv* (Dis. dokt. farm. nauk). [Synthesis, transformation, physico-chemical and biological properties in the number of 5-furylsubsti-