

IN SILICO ИССЛЕДОВАНИЯ 4-(5-(((5-(АЛКИЛТИО)-4-ФЕНИЛ-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ)МЕТИЛ)ТИО)-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ)ПИРИДИНОВ

Карпун Е.А.

Запорожский государственный медицинский университет, кафедра естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, г. Запорожье

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

Резюме: отечественные ученые уделяют много внимания к гетероциклической системе 1,2,4-триазола. Ядро 1,2,4-триазола входит в состав многих биологически активных соединений, проявляющих разные свойства. Поэтому для первичного изучения свойств синтезированных молекул, следует провести молекулярный докинг этих производных.

Resume: many scientists pay much attention to the heterocyclic system of 1,2,4-triazole. The core of 1,2,4, -triazole is part of the structure of many biologically active compounds and exhibits an impressive number of bioactive actions. Therefore, for the initial study of the properties of synthesized molecules, molecular docking of these 1,2,4-triazole derivatives should be carried out.

Актуальность. Ядро 1,2,4-триазола устойчивое к метаболизму и выступает важным фармакофором, может повышать растворимость и улучшать фармакокинетический и фармакодинамический профиль лекарственных препаратов. Отечественные ученые уделяют большое внимание гетероциклической системе 1,2,4-триазола. Двухкомпонентная система, включающая «ЕС 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.

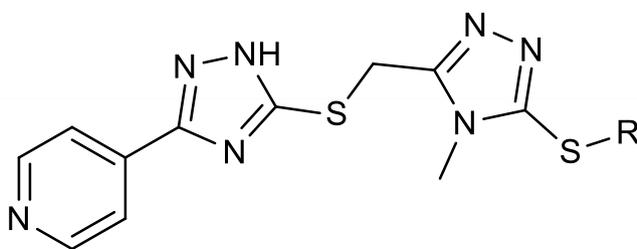
Цель: оценить биодоступность S-алкилпроизводных 5-(((3-(пиридин-4-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)тио)метил)-4-метил-4Н-1,2,4-триазолов in silico методами, перспективными в качестве объектов исследований биологических свойств по отношению к ингибитору «ЕС 2.7.13.3 Histidine kinase».

Задачи:

1. Провести компьютерный прогноз ряда 4-(5-(((5-(алкилтио)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)тио)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридинов для выявления потенциального биоактивного соединения.

2. Исследовать аффинность полученных молекул (4-(5-(((5-(алкилтио)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)тио)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридинов) используя молекулярный докинг.

Материалы и методы. Предметом исследования стали S-алкилпроизводные 5-(((3-(пиридин-4-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)тио)метил)-4-метил-4Н-1,2,4-триазолы. Синтез соединений был произведен по известной методике, которая описана в работах [1, 2]. Структура синтезированных соединений изображена на рисунке 1. (рисунок 1)



1.1-1.10

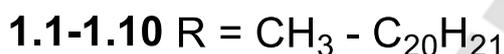


Рис.1 – 4-(5-(((5-(алкилтио)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)тио)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридины

Виртуальный скрининг соединений был проведён с помощью компьютерной программы PASS (Prediction Activity Spectra for Substances). Компьютерная система PASS прогнозирует по структурной формуле химического вещества более 1200 видов биологической активности [3]. Работа системы PASS основана на анализе зависимостей «структура-активность» для веществ из обучающей выборки, содержащей более чем 90000 различных биологически активных веществ (субстанции известных лекарственных препаратов и фармакологически активные соединения). Результаты прогноза выдаются в виде списка названий вероятных видов активности с расчетными оценками вероятностей наличия (Pa) и отсутствия каждой активности (Pi), имеющие значение от 0 до 1.

Молекулярный докинг проводился с помощью программы Autodock 4.2.6 [4]. Скрининг был проведен на кристаллографической структуре фермента «EC 2.7.13.3 Histidine kinase», который был взят из банка данных RCSB The Protein Data Bank, код кристалла 1A0B [5]. Визуализировали с помощью программы Discovery Studio Visualizer. Сетка поля для связывания была следующая - 126 Å × 126 Å × 126 Å, чтобы охватить всю область фермента. Все используемые нами программы были в общем доступе.

Биодоступность. Исследование ADME было проведено с помощью бесплатного сервиса SwissADME [6]. Инструмент применяется для оценки фармакокинетики, биодоступности и сродства малых молекул к ферментам в медицинской химии. Учитываются шесть физико-химических свойств: липофильность, размер, полярность, растворимость, гибкость и насыщенность.

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов компьютерного прогноза демонстрирует перспективность поиска ингибиторов гистидин киназы, цитидиндезаминазы, STAT фактора транскрипции, щелочной фосфатазы, CYP2C9, инсулина, ноотропного действия и диуретического, антитуберкулёзной активности в ряду данных соединений. Важным моментом прогнозирования исследуемых веществ является отсутствие у них высокой токсичности, терато-, канцеро-, мутагенности и эмбриотоксичности.

Соединения имеют достаточно большой спектр биологической активности. Имеют более направленное диуретическое действие и могут выступать

ингибиторами гистидинкиназы. За счет изменения заместителя в S-положении 1,2,4-триазольных ядра прогнозируется увеличение активности ингибирования гистидинкиназы и появление индивидуальных видов биологической активности, величина достоверности которых для каждого соединения также индивидуальна.

Данные компьютерного прогноза свидетельствуют о перспективности поиска среди приведенных двух направлений биорегуляторов, которые могут быть потенциальными ингибиторами гистидинкиназы и диуретическими агентами.

Молекулярный докинг показал высокую аффинность соединений к ферменту «ЕС 2.7.13.3 Histidine kinase», а соединение 1.3 (7.63 ккал / моль) проявил наибольшее сродство к данному ферменту.

Соединение (2.3) образует водородные связи с молекулой водой НОН А: 816 в активном месте фермента с достаточно высоким сродством связывания, следовательно, считается одним из лучших конформаций проведенного молекулярного докинга.

Анализ биодоступности показал, что вещество 1.3 попадает в оптимальный диапазон по каждому свойству липофильность: между -0,7 и +5,0; молекулярная масса между 150 и 500 г/моль; полярность: TPSA между 20 и 130 Å²; растворимость: logS не выше 6; насыщения: атом углерода в sp³-гибридизации не менее 0,25; а гибкость: не более 9 вращающихся связей.

Исходя из вышесказанного, соединение 4-(5-(((5-(пропилтио)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)тио)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин имеет оптимальные физико-химические показатели.

Выводы:

1. Данные компьютерного прогноза свидетельствуют о перспективности поиска биорегуляторов именно в ряде 4-(5-(((5-(алкилтио)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)тио)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридинов, которые могут быть потенциальными ингибиторами гистидинкиназы и диуретическими агентами. Исследования доказывают перспективность поиска новых биоактивных соединений в ряде S-замещенных 1,2,4 триазола.

2. Молекулярный докинг показал высокую аффинность 4-(5-(((5-(пропилтио)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)тио)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридина к ферменту «ЕС 2.7.13.3 Histidine kinase», который обеспечен Ван-дер-вальсовыми и π-связями с молекулами воды и аминокислотными остатками фермента.

Литература

1. В. В. Парченко, В. Є. Єрохін, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш. Синтез, перетворення, фізико-хімічні властивості 4-алкіл-, арил-та 4 амінопохідних 1,2,4-тріазол-3-тіолів із залишками фрагментів фурану // Запорозький медичинський журнал. - 2010. - №12. - С. 83-87.

2. 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. - №1. - С. 63-72.

3. D. Filimonov Computer-aided prediction of biological activity spectra for chemical compounds: opportunities and limitation // Biomedical Chemistry: Research And Methods. - 2018. - №1

4. Morris G. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility // Journal Of Computational Chemistry. - 2009. - №30. - С. 2785-2791

5. M. de Backer, S. McSweeney, P. Lindley, E. Hough 11. Ligand-binding and metal-exchange crystallographic studies on shrimp alkaline phosphatase // *Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography*. - 2004. - №60. - С. 1555-1561.

6. A. Daina, O. Michielin, V. Zoete. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules // *Scientific Reports*. - 2017. - №7. - С. 42717.

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ