



In silico дослідження нових похідних бис-3R,4R'-5-(((1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Є. О. Карпун^{*1,A-E}, Ю. В. Карпенко^{2,A,B,C}, В. В. Парченко^{1,A,C,E,F}, О. І. Панасенко^{1,A,F}

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²Запорізький національний 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

Поєднання двох циклів 1,2,4-тріазолу з утворенням нових гібридів – бис-1,2,4-тріазолів із різними функціональними замісниками і фармакофорами – можуть становити перспективний клас біологічно активних сполук. Лужні фосфатази належать до широкого сімейства ферментів ектонуклеотидаз, які відповідають за каталітичне дефосфорилювання нуклеозидних фосфатів і впливають на метаболізм організму.

Мета роботи – провести віртуальний скринінг і молекулярний докінг вихідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів, перспективних як об'єкти досліджень біологічних властивостей щодо інгібіторів лужної фосфатази.

Матеріали та методи. Синтез сполук здійснили за загальновідомою методикою. Віртуальний скринінг сполук виконали за допомогою комп'ютерної програми PASS. Молекулярний докінг провели за допомогою програми Autodock 4.2.6. Скринінг здійснили на кристаллографічній структурі ферменту «EC 3.1.3.1 Alkaline phosphatase» (1SHN).

Результати. Аналіз результатів комп'ютерного прогнозу демонструє перспективність пошуку інгібіторів лужної фосфатази, гістидинкінази, нуклеотидного й фосфатазного обміну, діуретичної та антинеопластичної активності у ряді цих сполук. Сполуки мають досить великий спектр біологічної активності, а найбільш спрямована з них – інгібітор лужної фосфатази та протипухлинна дія. Молекулярний докінг показав високу афінність обраних сполук до ферменту «EC 3.1.3.1 Alkaline phosphatase» з відповідними значеннями -7,08 ккал/моль і -7,88 ккал/моль. Виявили, що атоми Карбону замісника в 4 положенні 1,2,4-тріазольного ядра беруть участь у взаємодії за допомогою водневого зв'язку з молекулами води та амінокислотним залишком THR B:435. Атом Карбону був донором електронів для водневого зв'язку щодо -Alkyl до THR B:435 (2,11 Å). Отже, перспективною є структурна модифікація цього ядра за 4 положенням та атому Сульфуру.

Висновки. Дані комп'ютерного прогнозу свідчать про перспективність пошуку серед наведених двох напрямків біорегуляторів, які можуть бути потенційними інгібіторами лужної фосфатази та антинеопластичними агентами. Молекулярний докінг показав високу афінність обраних сполук до ферменту «EC 3.1.3.1 Alkaline phosphatase», що забезпечена водневими зв'язками з молекулами води та амінокислотним залишком треоніну, великою кількістю гідрофобних зв'язків, негативно або позитивно заряджених частинок, полярних зв'язків.

In silico исследование новых производных бис-3R,4R'-5-(((1H-1,2,4-триазол-5-ил)тио)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тионов

Е. О. Карпун, Ю. В. Карпенко, В. В. Парченко, О. И. Панасенко

Сочетание двух циклов 1,2,4-триазола с образованием новых гибридов – бис-1,2,4-триазолов с различными функциональными заместителями и фармакофорами – могут представлять перспективный класс биологически активных соединений. Щелочные фосфатазы принадлежат к широкому семейству ферментов эктонуклеотидаз, которые отвечают за каталитическое дефосфорилирование нуклеозидных фосфатов и влияют на метаболизм организма.

Цель работы – провести виртуальный скрининг и молекулярный докинг исходных 4-алкил-5-(((3-(пиридин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)тио)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиолов, перспективных в качестве объектов исследований биологических свойств ингибиторов щелочной фосфатазы.

Материалы и методы. Синтез соединений осуществлен по общеизвестной методике. Виртуальный скрининг соединений проведен с помощью компьютерной программы PASS. Молекулярный докинг проводили с помощью программы Autodock 4.2.6. Скрининг проведен на кристаллографической структуре фермента «EC 3.1.3.1 Alkaline phosphatase» (1SHN).

Результаты. Анализ результатов компьютерного прогноза демонстрирует перспективность поиска ингибиторов щелочной фосфатазы, гистидинкиназы, нуклеотидного и фосфатазного обмена, диуретической и антинеопластической активности в ряду данных соединений. Соединения имеют достаточно большой спектр биологической активности, а наиболее направлена из них – ингибитор щелочной фосфатазы и противоопухолевое действие. Молекулярный докинг показал высокую аффинность избранных

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/184186>

УДК: 547.792'286.2.057:004.94:544.16-047.58
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184186

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 270–275

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

*E-mail: ekarpun@yahoo.com

Надійшла до редакції: 18.07.2019 // Після доопрацювання: 30.07.2019 // Прийнято до друку: 12.08.2019

соединений к ферменту «EC 3.1.3.1 Alkaline phosphatase» с соответствующими значениями -7,08 ккал/моль и -7,88 ккал/моль. Установлено, что атомы углерода заместителя в 4 положении 1,2,4-триазольных ядер участвуют во взаимодействии с помощью водородной связи с молекулами воды и с аминокислотным остатком THR B: 435. Атом углерода выступал донором электронов для водородной связи в отношении -Alky к THR B: 435 (2,11 Å). Исходя из сказанного, перспективна структурная модификация данного ядра по 4 положению и атому Сульфура.

Выводы. Данные компьютерного прогноза свидетельствуют о перспективности поиска среди приведенных двух направлений биорегуляторов, которые могут быть потенциальными ингибиторами щелочной фосфатазы и антинеопластическими агентами. Молекулярный докинг показал высокую аффинность избранных соединений к ферменту «EC 3.1.3.1 Alkaline phosphatase», которая обеспечена водородными связями с молекулами воды и аминокислотным остатком треонина, большим количеством гидрофобных связей, отрицательно или положительно заряженных частиц, полярных связей.

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

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 270–275

In silico study of new bis-3R, 4R'-5-(((1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thione derivatives

Ye. O. Karpun, Yu. V. Karpenko, V. V. Parchenko, O. I. Panasenko

A combination of two rings of 1,2,4-triazole with the formation of new hybrids, bis-1,2,4-triazoles, with various functional groups and pharmacophores may comprise a promising class of the biologically active compounds. Alkaline phosphatases belong to a broad family of enzymes, ectonucleotidases, which are responsible for the dephosphorylation of nucleoside phosphates and have an impact on the metabolic processes in the organism.

The purpose of this work was to conduct virtual screening and molecular docking of the initial 4-alkyl-5-(((3-(pyridine-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols, which are promising bioactive compounds capable of inhibiting alkaline phosphatase.

Materials and methods. All compounds were synthesized by the general method. Virtual screening was held using PASS software. Molecular docking research was done using Autodock 4.2.6 software. The screening was held on the crystallographic structure of the “EC 3.1.3.1 Alkaline phosphatase” (1SHN) enzyme.

Results. The analysis of the computer-based prognosis demonstrated that the research of the inhibition of alkaline phosphatase, histininkinase, nucleotide and phosphatase metabolism, diuretic and antineoplastic properties among these compounds is relevant. The compounds exhibit a wide array of biological activities, among which the inhibition of alkaline phosphatase and antitumor activity are the most immediate. Molecular docking was showed that the compounds had a high affinity to the “EC 3.1.3.1 Alkaline phosphatase” (1SHN) enzyme, specifically -7.08 kcal/mol and -7.88 kcal/mol, respectively. It was established that Carbon atoms at the 4-position of 1,2,4-triazole reacted with water molecules (using hydrogen bond) and the amino acid residue of the THR B:435. The Carbon was acted as an electron donor in the hydrogen bond with the relation of -Alky to THR B:435 (2.11 Å). According to this research, this structural modification of 1,2,4-triazole is promising.

Conclusions. The data of computer prognosis show promise the search of bioregulators among the studied compounds on two promising directions: alkaline phosphatase inhibition and antineoplastic activity. Molecular docking was showed the high affinity of the selected compounds to the “EC 3.1.3.1 Alkaline phosphatase” (1SHN) enzyme, which may be present due to water molecules (using hydrogen bond) and the amino acid residue of the threonine, high number of hydrophobic bonds, negatively and positively charged particles, and polar bonds.

Key words: triazoles, synthesis, molecular docking simulations, virtual screening.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (3), 270–275

Науковий вектор досліджень фармацевтичної галузі доводить, що пошук нових ліків серед синтетичних сполук є одним із найперспективніших напрямів. Тому головним завданням є вдале обрання об'єкта досліджень. Вітчизняні науковці приділяють багато уваги гетероциклічній системі 1,2,4-тріазолу [1,2]. Це зумовлено такими факторами: низька токсичність, різноманітна біологічна активність, а також висока реакційна здатність 1,2,4-тріазолу [3,4]. Ключовим етапом у створенні оригінальних та ефективних ліків є виявлення нових молекул у ряді похідних 1,2,4-тріазолу, що дають змогу створити сприятливі умови на шляху пошуку нових ліків з унікальними властивостями. Тому, на нашу думку, цікавим є поєднання двох циклів 1,2,4-тріазолу. Біс-1,2,4-тріазоли в поєднанні з різними функціональними замісниками та фармакофорами можуть становити перспективний клас біологічно активних сполук.

Лужні фосфатази (AP; EC 3.1.3.1) широко представлені у природі та знаходяться в багатьох організмах – від бактерій до людини [5]. Лужні фосфатази належать до широкого сімейства ферментів ектонуклеотидаз, які відповідають за каталітичне дефосфорилування нуклеозидних фосфатів [6]. Однак лужні фосфатази є розсіяними ферментами та здатні гідролізувати різноманітні фосфомоноєфіри разом з іншими фосфатвмісними сполуками, як-от неорганічний пірофосфат (PPi) та поліфосфати, фосфат глюкози та фосфатидати [7]. Також відомо, що лужні фосфатази каталізують певні реакції трансфосфорилування та виявляють оптимальну дію при лужному рН. Аденозин монофосфат (АМФ) є важливим субстратом лужної фосфатази, його дефосфорилування призводить до вивільнення аденозину, важливої сигнальної молекули, що також бере участь у пуринергічній сигналізації клітин.

У ссавців лужні фосфатази представлені як ферменти, що полегшують абсорбцію поживних речовин через мембрану клітин, каталізуючи їхнє дефосфорилування, та служать джерелом неорганічного фосфату. Лужні фосфатази наявні в усіх тканинах і відіграють ключову роль у підтримці гомеостазу організму [8]. Підвищений або знижений рівень ферменту викликає різні патологічні стани. Наприклад, стан, коли рівень кишкової лужної фосфатази (IAP) недостатній для детоксикації всієї кількості коменсальних бактерій, визначили як причину запальних захворювань кишечника [9].

Підвищений рівень може призвести до низки проблем: ожиріння, яке спричинене непропорційними внутрішньоклітинними жировими складками; порушення мінералізації, що зумовлюють ушкодження опорно-рухового апарату; порушення обміну речовин, що пошкоджують нирки та печінку. У цьому сенсі потужні інгібітори ізоферментів лужної фосфатази можуть слугувати корисними терапевтичними засобами під час лікування артеріальної кальцифікації, остеоартриту, рахіту, холециститу, ниркової остеодистрофії, інфаркту міокарда тощо [10].

Мета роботи

Провести віртуальний скринінг і молекулярний докінг вихідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів, перспективних як об'єкти досліджень біологічних властивостей щодо інгібіторів лужної фосфатази.

Матеріали і методи дослідження

Предметом дослідження стали вихідні сполуки: 4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіол (1), 4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіол (2). Синтез сполук 1 і 2 здійснили за загальновідомою методикою, що описана в роботах [11,12]. Ці похідні синтезовані за відомою схемою, надалі використовували для комп'ютерного прогнозування.

Віртуальний скринінг сполук виконали за допомогою комп'ютерної програми PASS (Prediction Activity Spectra for Substances). Комп'ютерна система PASS прогнозує за структурною формулою хімічної речовини понад 1200 видів біологічної активності [13]. Робота системи PASS заснована на аналізі залежностей «структура – активність» для речовин із навчальної вибірки, що містить понад 90 000 різноманітних біологічно активних речовин (субстанції відомих лікарських препаратів і фармакологічно активні сполуки). Результати прогнозу система наводить як список назв імовірних видів активності з розрахунковими оцінками ймовірностей наявності (P_a) та відсутності кожної активності (P_i), що мають значення від 0 до 1. Оскільки ці ймовірності розраховуються незалежно в підвибірках активних і неактивних сполук, їхня сума не дорівнює одиниці. P_a та P_i інтерпретують як оцінки ступеня належності речовини до класів ак-

тивних і неактивних сполук відповідно. Чим більше для конкретної активності величина P_a і чим менша величина P_i , тим більший шанс виявити цю активність в експерименті.

Молекулярний докінг здійснили за допомогою програми Autodock 4.2.6 [14]. Скринінг виконали на кристалографічній структурі ферменту «EC 3.1.3.1 Alkaline phosphatase», який взятий із банку даних RCSB The Protein Data Bank, код кристалу – 1SHN [15]. Візуалізували за допомогою програми Discovery Studio Visualizer. Сітка поля для зв'язування: 124 Å × 126 Å × 126 Å, що було досить просторим, аби охопити всю область ферменту. Усі використані програми є в загальному доступі.

Результати та їх обговорення

Передбачення вірогідності прояву речовиною конкретних видів біологічної активності дають змогу визначити, які тести найбільш адекватні для вивчення біологічної активності конкретної хімічної речовини, і які речовини з тих, що є в розпорядженні дослідника, найімовірніше матимуть необхідні ефекти. З теоретично можливих будуть відібрані найбільш вірогідні базові структури нових сполук із необхідною біологічною дією, що найбільше відповідає завданням дослідження. Базуючись на даних комп'ютерного прогнозу, дослідник може виявити нові ефекти, механізми дій для раніше вивчених речовин. Результати попереднього оцінювання загального біологічного потенціалу сполук наведені в *таблиці 1*.

Аналіз результатів комп'ютерного прогнозу показав перспективність пошуку інгібіторів лужної фосфатази, гістидин кінази, нуклеотидного й фосфатазного обміну, діуретичної та антинеопластичної активності у ряді цих сполук. Важливим моментом прогнозування досліджуваних речовин є відсутність у них високої токсичності, терато-, канцеро-, мутагенності та ембріотоксичності.

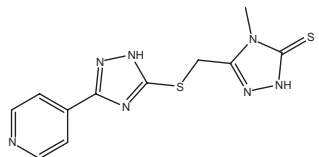
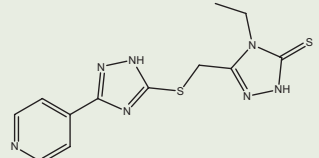
Сполуки мають доволі великий спектр біологічної активності, більш спрямовану – інгібітор лужної фосфатази та протипухлинну дію. Шляхом зміни замісника в 4 положенні 1,2,4-тріазольного ядра прогнозується збільшення активності інгібування лужної фосфатази та поява індивідуальних видів біологічної активності, 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 лужної фосфатази й антинеопластичними агентами.

У поєднанні з віртуальним скринінгом треба здійснювати 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 3.1.3.1 Alkaline phosphatase» наведені в *таблиці 2*.

Молекулярний докінг показав високу аффіність обраних сполук до ферменту «EC 3.1.3.1 Alkaline phosphatase», а саме сполуки **1** (-7,08 ккал/моль), а також **2** (-7,88 ккал/моль).

Таблиця 1. Результати прогнозу біологічної активності деяких похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів

№	Хімічна структура	Прогноз біологічної активності			
		Механізм дії	Pa*	Pi*	Вид біологічної активності
1		Cytidine deaminase inhibitor	0,625	0,002	Інгібітор цитидиндезамінази (EC 3.1.3.1)
		Alkaline phosphatase inhibitor	0,582	0,003	Інгібітор лужної фосфатази (EC 3.1.3.1)
		Histidine kinase inhibitor	0,590	0,017	Інгібітор гістидин кінрази (EC 2.7.13.3)
		Antineoplastic (brain cancer)	0,400	0,009	Протиракова (рак головного мозку)
		Nucleotide metabolism regulator	0,432	0,051	Регулятор нуклеотидного обміну
		Kidney function stimulant	0,449	0,033	Стимуляція функції нирок
		Diabetic neuropathy treatment	0,304	0,206	Лікування діабетичної нейропатії
2		Alkaline phosphatase inhibitor	0,808	0,002	Інгібітор лужної фосфатази (EC 3.1.3.1)
		Cytidine deaminase inhibitor	0,694	0,002	Інгібітор цитидиндезамінази (EC 3.1.3.1)
		Proteasome ATPase inhibitor	0,655	0,022	Інгібітор Протеасомної АТФази (EC 3.6.4.8)
		Histidine kinase inhibitor	0,564	0,019	Інгібітор гістидин кінрази (EC 2.7.13.3)
		Antineoplastic (brain cancer)	0,352	0,014	Протиракова (рак головного мозку)
		Insulysin inhibitor	0,395	0,090	Інгібітор інсуліну
		Kidney function stimulant	0,337	0,218	Стимуляція функції нирок

Таблиця 2. Результати молекулярного докінгу, що отримані у програмі Autodock 4.2.6

№ сполуки	Афінність (ккал/моль)	Кількість водневих зв'язків	Водневі зв'язки	Гідрофобні зв'язки
1	-7,0800	4	HOH B:553, HOH A:490, HOH A:493, HOH H:504,	THR B:45, THR B:43, SER B:42, MET B:39, GLY B:438, LEU B:73, TRP A:440, THR A:43, THR B:435, LEU A:73, VALA:44, MET A:39, TRP B:65
2	-7,8800	3	HOH A:490, HOH A:507, THR B:435	ALAA:355, LEU A:73

Взаємодія ліганду з активним центром ферменту доволі складна та забезпечена в основному водневими зв'язками з молекулами води та амінокислотним залишком треоніну, високою кількістю гідрофобних зв'язків, негативно або позитивно заряджених частинок, полярних зв'язків.

Сполуки **1** і **2** утворюють водневі зв'язки з молекулою води HOH A:490 в активному місці ферменту з довжиною зв'язку 2,86 Å та 2,99 Å відповідно, з достатньо низькою спорідненістю зв'язування. Отже, їх вважають одними з найкращих конформацій молекулярного докінгу (рис. 1). Сполука **2** також зв'язується водневим зв'язком з амінокислотним залишком треоніну THR B:435 при довжині зв'язку 2,11 Å.

Найперспективнішою сполукою в аспекті молекулярного докінгу виявилась сполука **2** з найбільшою афінністю до ферменту «EC 3.1.3.1 Alkaline phosphatase», що становила -7,88 ккал/моль. Усі доковані молекули мають нульові значення RMSD.

Візуалізація 3D структури комплексу «ліганд – фермент» наведена на рис. 1.

Виявили, що атоми Карбону замісника в 4 положенні 1,2,4-тріазольного ядра беруть участь у взаємодії за допомогою водневого зв'язку з молекулами води та амінокислотним залишком THR B:435. Атом Карбону

виступав донором електронів для водневого зв'язку щодо -Alkyl до THR B:435 (2,11 Å). Структура найактивнішого інгібітора у найбільш вірогідній докованій конформації є комплементарною акцепторної/донорної області водневого зв'язку активного сайту, отже, основним структурним елементом є друге кільце 1,2,4-тріазолу (рис. 2). Виходячи із наведеного, перспективною є структурна модифікація цього ядра за четвертим положенням та атомом Сульфуру.

Висновки

1. Дані комп'ютерного прогнозу свідчать про перспективність пошуку серед наведених двох напрямів біорегуляторів, що можуть бути потенційними інгібіторами лужної фосфатази й антинеопластичними агентами.

2. Молекулярний докінг показав високу афінність обраних сполук до ферменту «EC 3.1.3.1 Alkaline phosphatase», що забезпечена водневими зв'язками з молекулами води та амінокислотним залишком треоніну, високою кількістю гідрофобних зв'язків, негативно або позитивно заряджених частинок, полярних зв'язків.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження доводять перспективність пошуку нових біоактивних сполук у ряді S-заміщених біс-1,2,4-тріазолів.

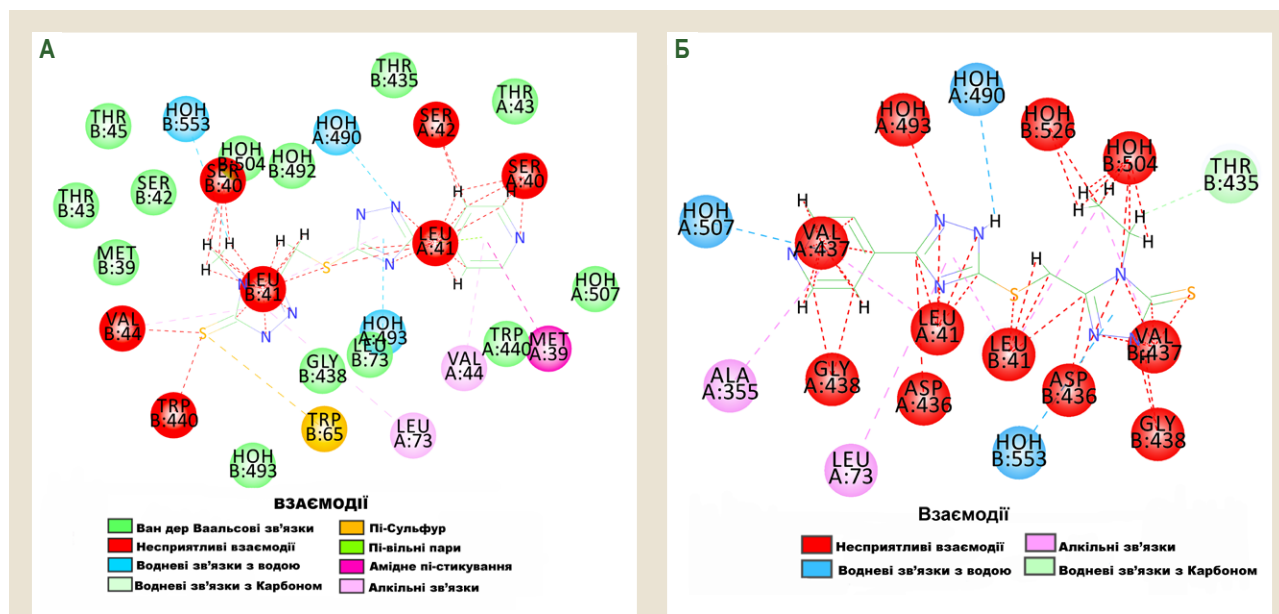


Рис. 1. Мережа взаємодії між ферментом «EC 3.1.3.1 Alkaline phosphatase» та обраними сполуками.

А: сполуки 1; Б: сполуки 2

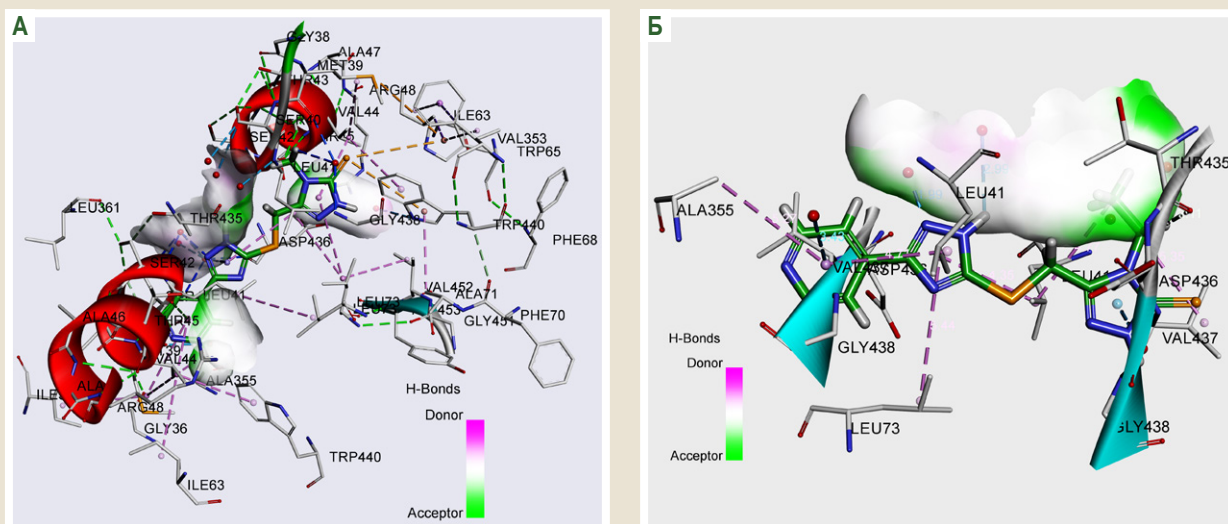


Рис. 2. Візуалізація 3D структури комплексу «ліганд – фермент»; А: сполука 1, Б: сполука 2.

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 (2018–2022).

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.

Карпенко Ю. В., викладач каф. хімії, Запорізький національний університет, Україна.

Парченко В. В., д-р фарм. наук, професор каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Панасенко О. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

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

Карпенко Ю. В., преподаватель каф. химии, Запорожский национальный университет, Украина.

Парченко В. В., д-р фарм. наук, профессор каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Панасенко А. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

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., Lecturer of the Department of Chemistry, Zaporizhzhia National University, Ukraine.
 Parchenko V. V., PhD, DSc, Professor of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Panasenko O. I., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

P. Lindley, E. Hough. *Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography*. 2004. Vol. 60. Issue 9. P. 1555-1561. doi: 10.1107/s0907444904015628

Список літератури

[1] Rao D. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Evaluation of Substituted 1,2,4-Triazole Thiones Containing Pyrazole Moiety. *Journal Of Clinical And Analytical Medicine*. 2015. Vol. 6. Issue 5. doi: 10.4328/jcam.2323

[2] Парченко В. 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 / Запоріж. держ. медичний ун-т. Запоріжжя, 2014. 361 с.

[3] Фармакобіохімічні характеристики піперидині 2-(5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-іліоацетату / Парченко В. В. та ін. *Запоріжський медичний журнал*. 2013. № 1. С. 39-41. doi: <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] Millán J. Alkaline Phosphatases. *Purinergic Signalling*. 2006. Vol. 2. Issue 2. P. 335-341. doi: 10.1007/s11302-005-5435-6

[6] Coleman J. Structure and Mechanism of Alkaline Phosphatase. *Annual Review Of Biophysics And Biomolecular Structure*. 1992. Vol. 21. Issue 1. P. 441-483. doi: 10.1146/annurev.biophys.21.1.441

[7] Pabis A., Kamerlin S. Promiscuity and electrostatic flexibility in the alkaline phosphatase superfamily. *Current Opinion In Structural Biology*. 2016. Vol. 37. P. 14-21. doi: 10.1016/j.sbi.2015.11.008

[8] Structural evidence for a functional role of human tissue nonspecific alkaline phosphatase in bone mineralization / E. Mornet et al. *The Journal of Biological Chemistry*. 2001. Vol. 276. Issue 33. P. 31171-31178. doi: 10.1074/jbc.m102788200

[9] Tissue-nonspecific alkaline phosphatase and plasma cell membrane glycoprotein-1 are central antagonistic regulators of bone mineralization / L. Hessele et al. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*. 2002. Vol. 99. Issue 14. P. 9445-9449. doi: 10.1073/pnas.142063399

[10] Lallès J. Intestinal alkaline phosphatase: multiple biological roles in maintenance of intestinal homeostasis and modulation by diet. *Nutrition Reviews*. 2010. Vol. 68. Issue 6. P. 323-332. doi: 10.1111/j.1753-4887.2010.00292.x

[11] Синтез, перетворення, фізико-хімічні властивості 4-алкіл-, арил- та 4-амінопохідних 1,2,4-тріазол-3-тіолів із залишками фрагментів фурану / В. В. Парченко, В. Є. Єрохін, О. І. Панасенко, Є. Г. Кныш. *Запоріжський медичний журнал*. 2010. Т. 12. № 4. С. 83-87.

[12] 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, Issue 7, P. 63-72.

[13] Computer-aided prediction of biological activity spectra for chemical compounds: opportunities and limitation / D. Filimonov et al. *Biomedical Chemistry: Research And Methods*. 2018. Vol. 1. Issue 1. e00004. doi: 10.18097/bmcrm00004

[14] AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility / Morris G. et al. *Journal Of Computational Chemistry*. 2009. Vol. 30. Issue 16. P. 2785-2791. doi: 10.1002/jcc.21256

[15] Ligand-binding and metal-exchange crystallographic studies on shrimp alkaline phosphatase / M. de Backer, S. McSweeney,

References

[1] Rao, D. (2015). Synthesis, Characterization and Antimicrobial Evaluation of Substituted 1,2,4-Triazole Thiones Containing Pyrazole Moiety. *Journal Of Clinical And Analytical Medicine*, 6(5). doi: 10.4328/jcam.2323

[2] Parchenko, V. V. (2014). *SynteZ, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvoSti v riyadi 5-furylzamishchenykh 1,2,4-triazol-3-tioniv* (Dis. dokt. farm. nauk). [Synthesis, transformation, physico-chemical and biological properties in the number of 5-furylsubstituted 1,2,4-triazole-3-thiones Dr. farm. sci. diss.]. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].

[3] Parchenko, V. V., Parkhomenko, L. I., Izdepskiy, V. Y., Panasenko, O. I., & Knysh Ye. H. (2013). Farmakobiokhimichni kharakterystyky piperedynii 2-(5-furan-2-il)-4-fenil-1,2,4-triazol-3-ilioatsetatu [Pharmacological and biochemical characteristics of piperidine 2-(5-furan-2-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazol-3-ilioacetate]. *Zaporozhye medical journal*, 1, 39-41. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2013.1.15453> [in Ukrainian].

[4] Knysh Ye. H. (1987). Sintez, fiziko-himicheskie i biologicheskie svoystva N- i S-zameshennykh 1,2,4-triazola (Dis... dokt. farm. nauk) [Synthesis, physico-chemical and biological properties of N- and S-substituted 1, 2, 4-triazole Dr. farm. sci. diss.]. Kharkiv. [in Russian].

[5] Millán, J. (2006). Alkaline Phosphatases. *Purinergic Signalling*, 2(2), 335-341. doi: 10.1007/s11302-005-5435-6

[6] Coleman, J. (1992). Structure and Mechanism of Alkaline Phosphatase. *Annual Review Of Biophysics And Biomolecular Structure*, 21(1), 441-483. doi: 10.1146/annurev.biophys.21.1.441

[7] Pabis, A., & Kamerlin, S. (2016). Promiscuity and electrostatic flexibility in the alkaline phosphatase superfamily. *Current Opinion In Structural Biology*, 37, 14-21. doi: 10.1016/j.sbi.2015.11.008

[8] Mornet, E., Stura, E., Lia-Baldini, A., Stigbrand, T., Ménez, A., & Le Du, M. (2001). Structural evidence for a functional role of human tissue nonspecific alkaline phosphatase in bone mineralization. *Journal Of Biological Chemistry*, 276(33), 31171-31178. doi: 10.1074/jbc.m102788200

[9] Hessele, L., Johnson, K., Anderson, H., Narisawa, S., Sali, A., & Goding, J. et al. (2002). Tissue-nonspecific alkaline phosphatase and plasma cell membrane glycoprotein-1 are central antagonistic regulators of bone mineralization. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 99(14), 9445-9449. doi: 10.1073/pnas.142063399

[10] Lallès, J. (2010). Intestinal alkaline phosphatase: multiple biological roles in maintenance of intestinal homeostasis and modulation by diet. *Nutrition Reviews*, 68(6), 323-332. doi: 10.1111/j.1753-4887.2010.00292.x

[11] Parchenko, V. V., Yerokhin, V. Ye., Panasenko, O. I., & Knysh Ye. H. (2010). SynteZ, peretvorennia, fizyko-khimichni vlastyvoSti 4-alkil-, aryl-ta 4-aminopokhidnykh 1,2,4-triazol-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.

[12] 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.

[13] Filimonov, D., Druzhilovskiy, D., Lagunin, A., Glorizova, T., Rudik, A., & Dmitriev, A. et al. (2018). Computer-aided prediction of biological activity spectra for chemical compounds: opportunities and limitation. *Biomedical Chemistry: Research And Methods*, 1(1), e00004. doi: 10.18097/bmcrm00004

[14] Morris, G., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M., Belew, R., Goodsell, D., & Olson, A. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal Of Computational Chemistry*, 30(16), 2785-2791. doi: 10.1002/jcc.21256

[15] De Backer, M., McSweeney, S., Lindley, P., & Hough, E. (2004). Ligand-binding and metal-exchange crystallographic studies on shrimp alkaline phosphatase. *Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography*, 60(9), 1555-1561. doi: 10.1107/s0907444904015628