



In silico дослідження потенційних інгібіторів пептиддеформілази бактеріального походження серед 4-((фуран-2-ілметил)аміно)-3,5-диметил-1-(2-арил-2-оксоетил)-1,2,4-тріазолій бромідів

T. С. Британова 

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

Гетероциклічні сполуки відіграють ключову роль у розробленні нових біологічно активних речовин, серед яких значний інтерес становлять похідні 1,2,4-тріазолу. Поєднання цього гетероциклу з іншими фармакофорними фрагментами гетероциклічної природи у межах однієї молекули визначають як перспективний підхід до розроблення потенційних лікарських агентів.

Мета роботи – оцінювання потенційної антимікробної активності 4-((фуран-2-ілметил)аміно)-3,5-диметил-1-(2-арил-2-оксоетил)-1,2,4-тріазолій бромідів шляхом молекулярного докінгу до пептидної деформілази (PDF) *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus* (PDF).

Матеріали і методи. Тривимірні структури лігандів змодельовано за допомогою програмного забезпечення ChemSketch, а кристалічні структури ферменту PDF одержано з бази Protein Data Bank: для *Escherichia coli* використано ізоформу EcPDF (PDB ID: 1BSK), а для *Staphylococcus aureus* – ізоформу SaPDF (PDB ID: 1LQW). Докінг здійснено за допомогою AutoDock Vina; аналіз типів між-молекулярних взаємодій виконано у Discovery Studio Visualizer. Показник ефективності зв'язування – мінімальне значення енергії комплексоутворення (E_{\min}), що відображає стабільність комплексу «ліганд – фермент».

Результати. Встановлено, що нітрозаміщені сполуки характеризуються найвищою спорідненістю до активного центру обох ферментів. Зокрема, для орто-нітропохідної значення E_{\min} становило -7,5 ккал/моль у комплексі з *E. coli* PDF та -7,9 ккал/моль – з *S. aureus* PDF, що перевищує ефективність стандартного інгібітора актиноніну ($E_{\min} = -6,7$ ккал/моль). Гідроксизаміщені похідні мали помірну активність, а введення до арильного фрагмента метоксизамісника знижувало спорідненість лігандів до ферменту.

Висновки. Визначено залежність «структура – активність», за якою антимікробна активність сполук зростає в ряду замісників арильного фрагмента, а саме $-\text{OCH}_3 < -\text{OH} < -\text{NO}_2$. Найбільш перспективною виявилася орто-нітрозаміщена сполука, що показала здатність утворювати численні водневі, π -катіонні та гідрофобні контакти з амінокислотними залишками каталітичного центру PDF. Результати дослідження можуть бути використані для подальшого дизайну й оптимізації нових інгібіторів пептиддеформілази бактеріального походження.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, пептиддеформілаза, in silico, докінг, актинонін, антимікробна активність.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 1(50). С. 36-42

In silico study of potential bacterial peptide deformylase inhibitors among 4-((furan-2-ylmethyl)amino)-3,5-dimethyl-1-(2-aryl-2-oxoethyl)-1,2,4-triazolium bromides

T. S. Brytanova

Heterocyclic compounds play a key role in the development of new biologically active substances, among which 1,2,4-triazole derivatives attract particular attention. The combination of this heterocyclic core with other heterocyclic pharmacophoric fragments within a single molecule is considered a promising strategy for the design of potential drug candidates.

The aim of this study was to evaluate the potential antimicrobial activity of 4-((furan-2-ylmethyl)amino)-3,5-dimethyl-1-(2-aryl-2-oxoethyl)-1,2,4-triazolium bromides using molecular docking to the peptide deformylase (PDF) of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*.

Materials and methods. The three-dimensional structures of the ligands were modeled using ChemSketch software, while the crystallographic structures of the peptide deformylase (PDF) enzyme were obtained from the Protein Data Bank: the *Escherichia coli* isoform (EcPDF, PDB ID: 1BSK) and the *Staphylococcus aureus* isoform (SaPDF, PDB ID: 1LQW) were used. Molecular docking was performed using AutoDock Vina, and the types of intermolecular interactions were analyzed with Discovery Studio Visualizer. The minimum binding energy (E_{\min}), reflecting the stability of the “ligand – enzyme” complex, was used as an indicator of binding efficiency.

Results. Nitro-substituted compounds exhibited the highest affinity towards the active sites of both enzymes. In particular, the ortho-nitro derivative showed E_{\min} values of -7.5 kcal/mol for the *E. coli* PDF complex and -7.9 kcal/mol for the *S. aureus* PDF complex, surpassing the

ARTICLE INFO

UDC 547.792'722'323:615.31:615.281];004.94
DOI: [10.14739/2409-2932.2026.1.342356](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2026.1.342356)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(1):36-42

Keywords: 1,2,4-triazole, peptide deformylase, in silico, docking, actinonin, antimicrobial activity.

Received: 28.10.2025 // Revised: 28.11.2025 // Accepted: 25.12.2025

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

activity of the standard inhibitor actinonin ($E_{\min} = -6.7$ kcal/mol). Hydroxy-substituted derivatives demonstrated moderate activity, whereas the introduction of a methoxy group into the aryl fragment decreased the affinity of the ligands toward the enzyme.

Conclusions. A clear structure – activity relationship (SAR) was established, indicating that antimicrobial activity increases in the order of aryl substituents: $-\text{OCH}_3 < -\text{OH} < -\text{NO}_2$. The *ortho*-nitro derivative proved to be the most promising, forming multiple hydrogen bonds, π -cation and hydrophobic interactions with amino acid residues in the catalytic site of PDF. The obtained results can be used for the further design and optimization of novel peptide deformylase inhibitors of bacterial origin.

Keywords: 1,2,4-triazole, peptide deformylase, *in silico*, docking, actinonin, antimicrobial activity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(1):36-42

Пептидеформілаза (peptide deformylase, PDF) – метало-залежний фермент, що каталізує зняття формільної групи з початкового *N*-формільметіоніну в новосинтезованих білках бактерій. Цей фермент життєво необхідний для процесу трансляції в прокаріотичних клітинах і не міститься у клітинах людини, що робить його перспективною мішенню для розроблення нових антибактеріальних агентів.

Один із відомих інгібіторів пептидеформілази – актинонін, але через його низьку стабільність і токсичність пошук нових ефективних і безпечних інгібіторів залишається актуальним завданням сучасної медичної хімії.

Гетероциклічні сполуки, зокрема похідні 1,2,4-тріазолу, посідають важливе місце серед біологічно активних молекул завдяки їхнім вираженим антимікробним, протизапальним і протипухлинним властивостям [1,2]. Їхня універсальність зумовлена здатністю 1,2,4-тріазольного ядра до участі в різноманітних типах міжмолекулярних взаємодій, що підтверджено дослідженнями синтезу та біологічних властивостей значного спектра похідних цієї гетероциклічної системи [3,4]. Введення у структуру 1,2,4-тріазольного ядра додаткових фармакофорних фрагментів, як-от індолу, фурану чи ароматичних замісників, може суттєво впливати на характер міжмолекулярних взаємодій із біомішенями, підвищуючи спорідненість і вибірковість дії [5,6]. Такі структурні модифікації часто сприяють підвищенню антимікробної, протипухлинної або антивірусної активності, що підтверджено за результатами досліджень різних гібридних похідних 1,2,4-тріазолу [7,8,9].

Під час розробки та дослідження властивостей нових 1,2,4-тріазоловмісних молекул активно використовують і експериментальні, й теоретичні підходи, особливу цінність серед них мають комп'ютерні методи моделювання [10,11]. Застосування *in silico* методів, зокрема молекулярного докінгу, дає змогу оцінити потенційну біологічну активність нових сполук ще до синтезу, виявити ключові типи взаємодій у комплексах «ліганд – мішень» і встановити залежності «структура – активність» [12,13]. У комплексі такі підходи дають змогу істотно скоротити часові та матеріальні витрати під час первинного скринінгу потенційних джерел біологічно активних субстанцій, сприяючи швидшому переходу найперспективніших кандидатів до експериментальних етапів досліджень [14,15].

Мета роботи

Оцінювання потенційної антимікробної активності 4-((фуран-2-ілметил)аміно)-3,5-диметил-1-(2-арил-2-

оксоетил)-1,2,4-тріазолій бромідів шляхом молекулярного докінгу до пептидної деформілази *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus*.

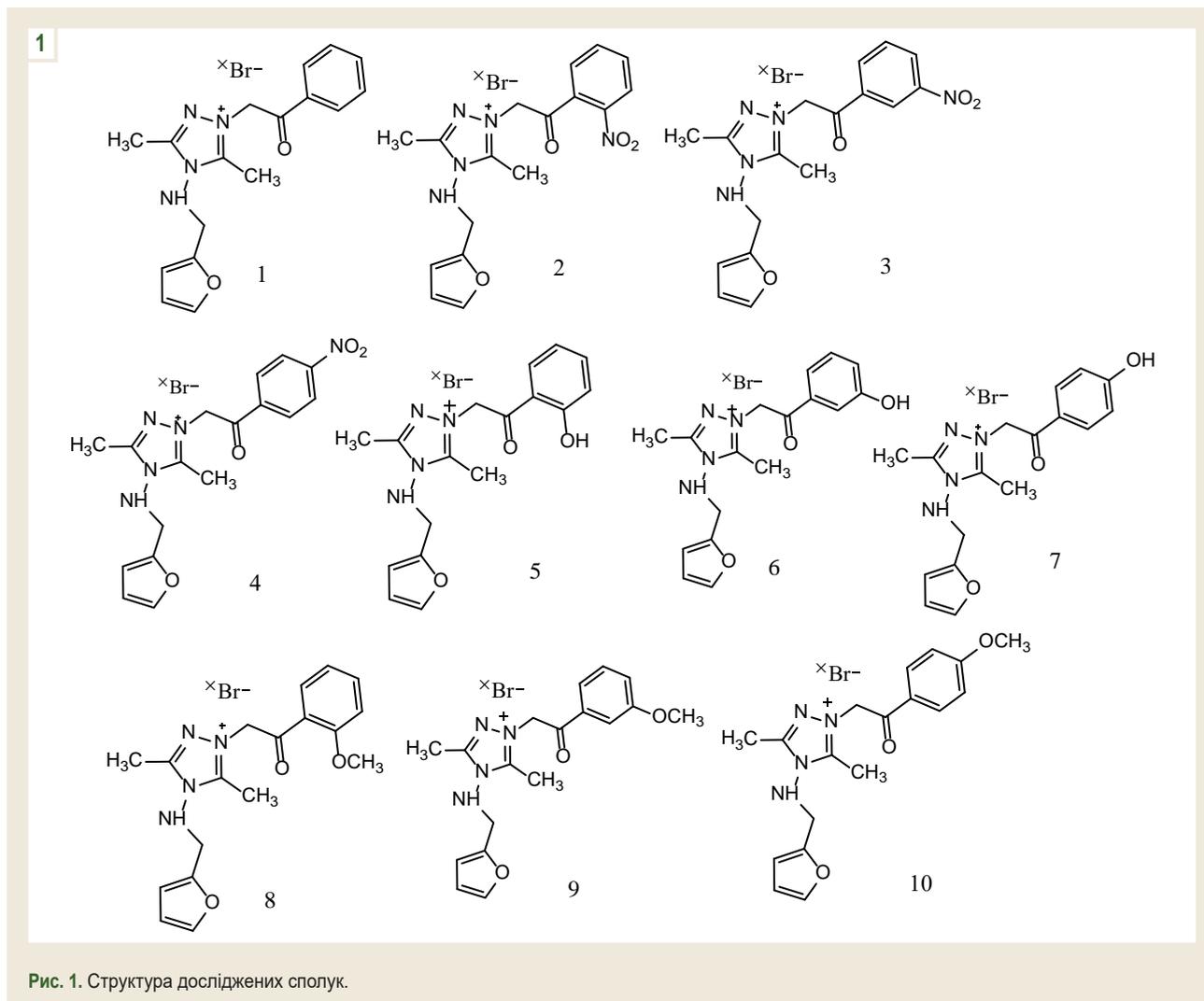
Матеріали і методи дослідження

Об'єкт *in silico* аналізу – серія 4-((фуран-2-ілметил)аміно)-3,5-диметил-1-(2-арил-2-оксоетил)-1,2,4-тріазолій бромідів, що відрізнялися за характером і положенням замісників у фенільному фрагменті ($-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$ в *ortho*-, *meta*- та *para*-положеннях). Для порівняння ефективності зв'язування як референтну сполуку використано відомий природний інгібітор PDF – актинонін (рис. 1) [16].

Тривимірні структури досліджуваних сполук побудовано за допомогою програм ChemSketch із подальшою енергетичною мінімізацією методами молекулярної механіки (MMFF94). Одержані моделі збережено у форматі PDB, що забезпечує їхнє подальше використання під час докінгу [17,18,19].

Кристалічні структури ферменту PDF одержано з бази Protein Data Bank: для *Escherichia coli* використано ізоформу EcPDF (PDB ID: 1BSK), а для *Staphylococcus aureus* – ізоформу SaPDF (PDB ID: 1LQW). Попередня обробка білків передбачала видалення ко-кристалізованих лігандів, молекул води, іонів, не пов'язаних із каталітичним центром, та додавання атомів Гідрогену. Центр сітки (grid box) визначали за координатами активного сайту ферменту, зокрема за положенням іона цинку (Zn^{2+}), що є ключовим для каталітичної активності PDF. Під час молекулярного докінгу застосовано такі параметри сітки: розмір – $35 \times 35 \times 35$ Å по осях *x*, *y* та *z* відповідно, що забезпечувало охоплення всієї каталітичної ділянки та прилеглих амінокислотних залишків, потенційно важливих для зв'язування лігандів. Координати центру grid box, а саме $x = 2,3169$, $y = 24,6437$ та $z = 36,5681$, встановлено відповідно до просторового розташування іона Zn^{2+} у структурі PDF.

Докінг здійснено з використанням програмного комплексу AutoDock Vina 1.2.3, що ґрунтується на алгоритмах пошуку цільових конформацій та оцінює енергію зв'язування за допомогою функції скорингу. Для кожного ліганду проводили серію незалежних докінг-спроб (по 10 повторів), щоб забезпечити відтворюваність результатів. Кращі позиційні орієнтації визначали мінімальним значенням енергії комплексоутворення (E_{\min} , ккал/моль), що характеризує стабільність комплексу «ліганд – фермент».



Для аналізу типів і геометрії міжмолекулярних контактів використано програми Discovery Studio Visualizer 2021 та PyMOL 2.5. Ідентифікацію водневих, π -катионних, π -алкільних, гідрофобних та ван-дер-Ваальсових взаємодій здійснено в межах каталітичної ділянки ферменту. Значення E_{\min} порівняли з показниками актиноніну для оцінювання відносної спорідненості досліджених сполук.

Результати

Аналіз результатів докінгу серії 4-((фуран-2-ілметил)аміно)-3,5-диметил-1-(2-арил-2-оксоетил)-1,2,4-тріазолій бромідів (**1–10**) із PDF *E. coli* дав змогу встановити певні закономірності між будовою молекул і їхньою потенційною антимікробною активністю.

Згідно з одержаними результатами, найнижче значення енергії зв'язування (E_{\min}) визначено для 4-((фуран-2-ілметил)аміно)-3,5-диметил-1-(2-(2-нітрофеніл)-2-оксоетил)-1,2,4-тріазолій броміду ($-7,5$ ккал/моль), що перевищує за силою взаємодії навіть референтний інгібітор актинонін (*табл. 1*). 4-((Фуран-2-ілметил)аміно)-3,5-диметил-1-(2-(3-нітрофеніл)-2-оксоетил)-1,2,4-тріазолій

бромід), для якого $E_{\min} = -6,3$ ккал/моль), та 4-((фуран-2-ілметил)аміно)-3,5-диметил-1-(2-(3-нітрофеніл)-2-оксоетил)-1,2,4-тріазолій бромід, для якого $E_{\min} = -6,4$ ккал/моль, показали дещо слабшу спорідненість. Це свідчить про суттєву роль положення нітрогрупи у формуванні просторово сприятливої конфігурації для зв'язування з мішенню (*табл. 1*).

Серед гідроксизаміщених сполук найефективнішим виявився 4-((фуран-2-ілметил)аміно)-3,5-диметил-1-(2-(2-гідроксифеніл)-2-оксоетил)-1,2,4-тріазолій бромід, енергія взаємодії якого була близькою до актиноніну (*табл. 1*). 4-((Фуран-2-ілметил)аміно)-3,5-диметил-1-(2-(3-гідроксифеніл)-2-оксоетил)-1,2,4-тріазолій бромід та 4-((фуран-2-ілметил)аміно)-3,5-диметил-1-(2-(4-гідроксифеніл)-2-оксоетил)-1,2,4-тріазолій бромід мали дещо вищі значення енергії, що свідчить про зменшення потенційної біологічної активності.

Метоксизаміщення у фенільному кільці зумовлює помітне зниження спорідненості до ферменту. Для сполуки **8** значення E_{\min} становило $-5,9$ ккал/моль, для сполуки **9** – $-6,0$ ккал/моль, а для сполуки **10** – $-6,2$ ккал/моль (*табл. 1*). Це свідчить про поступове зниження стабільності

Таблиця 1. Значення E_{\min} з активним сайтом PDF *E. coli*

| Сполука | E_{\min} , ккал/моль | Сполука | E_{\min} , ккал/моль | Сполука | E_{\min} , ккал/моль | Сполука | E_{\min} , ккал/моль | Сполука | E_{\min} , ккал/моль |
|-----------|------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|
| 1 | -6,5 | 3 | -6,3 | 5 | -6,8 | 7 | -6,4 | 9 | -6,0 |
| 2 | -7,5 | 4 | -6,4 | 6 | -6,2 | 8 | -5,9 | 10 | -6,2 |
| Актинонін | -6,7 | | | | | | | | |

Таблиця 2. Природа і типи взаємодій досліджених сполук з активним сайтом PDF *E. coli*

| Сполука | Типи взаємодій і природа амінокислотних залишків |
|---------|---|
| 1 | π -алкіл: VAL B:138; π -катион: ARG B:14, LYS B:140 |
| 2 | π -катион: ARG B:14, LYS B:140 |
| 3 | Сили ван дер Ваальса: LEU B:125, ILE B:86; π -алкіл: ILE B:44, LEU B:91; π -катион: ARG B:97, GLU B:41; міжмолекулярний Н-зв'язок: GLU B:42, GLY B:43, GLY B:89, GLU B:88 |
| 4 | π -алкіл: ARG B:97, ILE B:44, LEU B:91; міжмолекулярний Н-зв'язок: GLY B:89; С-Н зв'язок: GLU B:42 |
| 5 | π -алкіл: ILE B:44, LEU B:91, LEU B:125, GLU B:95, ILE B:86; π -катион: ARG B:97; міжмолекулярний Н-зв'язок: CYS B:90, ARG B:97, GLY B:89 |
| 6 | π -алкіл: ARG B:14; π -катион: LYS B:140 |
| 7 | π -алкіл: ARG B:97, LEU B:91; міжмолекулярний Н-зв'язок: GLN B:96, GLU B:95, CYS B:90; С-Н зв'язок: GLU B:41 |
| 8 | π -алкіл: LEU B:91, GLU B:95; π -катион: ARG B:97 |
| 9 | алкіл: ILE B:86, ILE B:44, LEU B:91 і GLY B:89; π -алкіл: ILE B:86, ILE B:44, LEU B:91 і GLY B:89; міжмолекулярний Н-зв'язок: ARG B:66 |
| 10 | π -катион: ARG B:97; міжмолекулярний Н-зв'язок: GLY B:89, ARG B:97; ARG B:97 С-Н зв'язок: LEU B:91 |

комплексу «ліганд – фермент» при переході від нітро- до метоксизаміщених похідних.

Для порівняння, сполука **1** без замісників у фенільному кільці мала проміжне значення енергії ($E_{\min} = -6,5$ ккал/моль), що підтверджує вплив природи й положення замісників на активність досліджених молекул.

Результати молекулярного докінгу досліджених похідних 1,2,4-тріазолу з активним центром PDF *E. coli* свідчать про наявність різнотипних міжмолекулярних взаємодій, що забезпечують стабільність утворених комплексів.

Для сполуки **1** предиктивно виявлено π -катионні взаємодії з ARG B:14 та LYS B:140, а також π -алкільну з VAL B:138. Сполука **2** характеризується аналогічними π -катионними зв'язками з LYS B:140 та ARG B:14. Для сполуки **3** виявлено водневі зв'язки з GLY B:43, GLU B:42, GLY B:89, GLU B:88, π -катионні взаємодії з GLU B:41 і ARG B:97, а також π -алкільні з ILE B:44 та LEU B:91. Додаткові ван-дер-Ваальсові контакти із LEU B:125 та ILE B:86 забезпечують стабільність комплексу. Щодо сполуки **4**, то основними контактами є водневий зв'язок із GLY B:89, π -катионна взаємодія з ARG B:97, π -алкільні з ILE B:44 і LEU B:91 та С-Н зв'язок із GLU B:42. Сполука **5** утворює комплекс, стабілізований численними гідрофобними та водневими взаємодіями: GLU B:95, ARG B:97 і GLY B:89 формують водневі зв'язки, ARG B:97 бере участь у π -катионній взаємодії; додаткові π -алкільні контакти визначено з ILE B:44, LEU B:91, LEU B:125, CYS B:90 та ILE B:86 (табл. 2).

Для сполуки **6** типовою є π -катионна взаємодія з LYS B:140 та π -алкільна з ARG B:14. Сполука **7** формує зви-

чайні та π -донорні водневі зв'язки з GLU B:95, GLN B:96, CYS B:90, ARG B:97 та GLY B:89, а також π -алкільні контакти з LEU B:91, ARG B:97, LEU B:125, ILE B:86 і PRO B:94. Сполука **8** характеризується π -катионною взаємодією з ARG B:97 і π -алкільними з LEU B:91 та GLU B:95. Сполука **9** формує водневий зв'язок із ARG B:66 і π -алкільні взаємодії з ILE B:44, ILE B:86, LEU B:91 і GLY B:89. Сполука **10** утворює водневі зв'язки з GLY B:89 та ARG B:97, π -катионну взаємодію з ARG B:97 і С-Н контакт з LEU B:91 (табл. 2).

Аналіз результатів молекулярного докінгу досліджених сполук (**1–10**) із PDF *Staphylococcus aureus* дав змогу виявити виражену залежність між природою замісників у фенільному фрагменті та спорідненістю лігандів до активного центру ферменту. Згідно з одержаними даними, найнижчі значення енергії взаємодії спостерігали для нітрозаміщених похідних (**2–4**). Так, сполука **3** характеризувалася E_{\min} на рівні $-8,2$ ккал/моль, що значно перевищує за силою взаємодії стандартний інгібітор актинонін (табл. 3). Високі показники спорідненості також зафіксовано для сполуки **2**, що свідчить про сприятливу орієнтацію $-NO_2$ -групи в активному центрі ферменту. Щодо сполуки **4** зауважимо, що взаємодія дещо слабша, і це підтверджує вплив просторового розташування замісника на формування стабільного комплексу (табл. 3).

Серед гідроксизаміщених похідних найвищу спорідненість мала сполука **5** зі значенням E_{\min} , що становило $-7,8$ ккал/моль, навіть перевищивши еталонний актинонін. Пояснюємо це можливістю утворення специфічних

Таблиця 3. Значення E_{\min} з активним сайтом PDF *S. aureus*

| Сполука | E_{\min} , ккал/моль | Сполука | E_{\min} , ккал/моль | Сполука | E_{\min} , ккал/моль | Сполука | E_{\min} , ккал/моль | Сполука | E_{\min} , ккал/моль |
|-----------|------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|
| 1 | -7,3 | 3 | -8,2 | 5 | -7,8 | 7 | -7,1 | 9 | -6,8 |
| 2 | -7,9 | 4 | -7,2 | 6 | -7,5 | 8 | -6,7 | 10 | -7,0 |
| Актинонін | -6,7 | | | | | | | | |

Таблиця 4. Природа та типи взаємодій досліджених сполук з активним сайтом PDF *S. aureus*

| Сполука | Типи взаємодій та природа амінокислотних залишків |
|---------|--|
| 1 | Міжмолекулярний Н-зв'язок: GLY A:60, GLU A:155; π -катион: ARG A:56; π -алкіл: VAL A:59, VAL A:151 |
| 2 | Міжмолекулярний Н-зв'язок: GLY A:60, GLU A:155; π -катион: ARG A:56; π -алкіл: TYR A:147, VAL A:59, VAL A:151 |
| 3 | Міжмолекулярний Н-зв'язок: GLU A:155, GLY A:110), С-Н зв'язок: VAL A:59; π -катион: ARG A:124; водневий зв'язок типу π -донор: SER A:57; π - π стекінг: HIS A:154; π -алкіл: VAL A:151, TYR A:147 |
| 4 | Міжмолекулярний Н-зв'язок: GLY A:60, VAL A:59; С-Н зв'язок: SER A:57, GLY A:60; π -алкіл: PRO A:78, TYR A:147 |
| 5 | С-Н зв'язок: LEU A:112, HIS A:154, GLY A:110, LEU A:105; π -катион: VAL A:151; π -аніон: GLU A:109; π - σ : ILE A:150, ARG A:56; π -алкіл: SER A:57 |
| 6 | Міжмолекулярний Н-зв'язок: GLU A:109, VAL A:59; π -катион: ARG A:56, ARG A:124), π - π стекінг: TYR A:147; π -алкіл: VAL A:151, ILE A:150, LEU A:105). |
| 7 | Міжмолекулярний Н-зв'язок: ARG A:56, HIS A:154), π -катион: ARG A:124, HIS A:154), π -алкіл: VAL A:59, LEU A:105, ILE A:150, VAL A:151. |
| 8 | Сили ван дер Ваальса: GLY A:58, SER A:57, TYR A:147, LEU A:105, VAL A:59, GLU A:109, GLU A:185, VAL A:151, ARG A:124, HIS A:154, GLY A:110, ARG A:56, ASN A:117; міжмолекулярний Н-зв'язок: ARG A:56), π -катион: ARG A:124, HIS A:154; π - π Т-подібний зв'язок: TYR A:147, HIS A:154; амід- π стекінг взаємодія: HIS A:154; π -алкіл: TYR A:147. |
| 9 | Міжмолекулярний Н-зв'язок: TYR A:147; π -катион: ARG A:56, ARG A:124; π -аніон: GLU A:109; π -S: CSD A:111; сили ван дер Ваальса: HIS A:154, VAL A:59, GLY A:110, SER A:57, GLN A:65, GLU A:155, GLY A:60, GLY A:58, LEU A:112). |
| 10 | Міжмолекулярний Н-зв'язок: ARG A:56, GLU A:109), π -катион: HIS A:154, ARG A:124), π - π Т-подібна взаємодія (GLY A:110) та π -алкільна взаємодія (ILE A:150, GLU A:185, LEU A:105, VAL A:151, GLY A:58, VAL A:59). |

водневих зв'язків між -ОН-групою та полярними фрагментами ферменту. *Мета*- та *пара*-гідроксипохідні (6, 7) мали дещо вищі значення E_{\min} , однак їхня взаємодія також залишалася значно сильнішою за стандарт (табл. 3).

Метоксизаміщені похідні (8–10) характеризувалися найменшою спорідненістю до ферменту: їхні значення E_{\min} становили від -6,7 ккал/моль до -7,0 ккал/моль, незначно перевищуючи показники актиноніну. Це свідчить про послаблення зв'язування, зумовлене електронодонорною природою -ОСН₃-групи, яка зменшує полярність ароматичного фрагмента й обмежує можливість утворення водневих контактів з амінокислотними залишками білка.

Результати молекулярного докінгу досліджених похідних 1,2,4-тріазолу до активного сайту PDF *S. aureus* показали, що всі сполуки утворюють комплексну систему нековалентних взаємодій з амінокислотними залишками ферменту, серед них ключову роль відіграють ARG A:56, TYR A:147, HIS A:154, GLU A:109, VAL A:59, VAL A:151 та LEU A:105. Основні типи контактів – конвенційні та Карбон-водневі зв'язки, а також π -катионні, π -алкільні, π - π стекінгові та ван-дер-Ваальсові взаємодії, що забезпечують стабільне закріплення лігандів у каталітичній кишені ферменту.

Метокси- та гідроксизаміщені похідні (6, 8–10) показали різноманітніший характер взаємодій, включно з π -аніонними та π -сульфурними координаційними контактами.

На підставі цих даних зробили висновок про їхню потенційно вищу спорідненість до активного центру PDF порівняно з нітрозаміщеними аналогами (табл. 4).

Обговорення

Результати, що отримали, свідчать про виражений вплив природи та положення замісників у фенільному фрагменті на спорідненість досліджених похідних 1,2,4-тріазолу до PDF *E. coli*. Електронноакцепторні нітрогрупи сприяють підвищенню стабільності комплексів завдяки утворенню додаткових водневих зв'язків і диполь-дипольних взаємодій, а електронодонорні метоксигрупи знижують полярність молекули та ослаблюють зв'язування з ферментом.

Високі значення спорідненості для *орто*-нітропохідних пояснюємо сприятливою просторовою орієнтацією -NO₂-групи в активному центрі, що забезпечує можливість утворення кількох контактів одночасно, а саме водневих, π -катионних і π - π стекінг-взаємодій. Гідроксизаміщені похідні також характеризувалися високою активністю: їхня взаємодія є менш енергетично вигідною через часткове екранування полярних фрагментів.

Нааявність π -катионних і π -алкільних взаємодій із залишками ARG, LYS, ILE та LEU свідчить про комбінований механізм зв'язування, що включає електростатичні, донорно-акцепторні та гідрофобні компоненти.

Результати молекулярного докінгу досліджених похідних 1,2,4-тріазолу з активним центром ферменту PDF *S. aureus* показали формування комплексу специфічних міжмолекулярних взаємодій, що визначають стабільність ліганд-ферментних комплексів і рівень спорідненості сполук до каталітичного сайту. Усі досліджені молекули могли утворювати водневі, π -катіонні, π -алкільні та інші типи зв'язків із ключовими амінокислотними залишками ферменту, зокрема ARG A:56, TYR A:147, VAL A:59, GLY A:60, GLU A:155, HIS A:154, ILE A:150, LEU A:105 та GLU A:109. Сполуки **1** і **2** мають подібний профіль взаємодій, утворюючи водневі зв'язки з GLY A:60 і GLU A:155, π -катіонні з ARG A:56 та π -алкільні з TYR A:147, VAL A:59 і VAL A:151, що забезпечує ефективне закріплення фенільних фрагментів в активному центрі ферменту.

Сполука **3** формує розгалужену мережу водневих, π -катіонних, π - π та π -алкільних контактів, зумовлюючи високу стабільність комплексу, а сполука **4** характеризується помірною спорідненістю через переважання слабких водневих і гідрофобних взаємодій. Гідрокси- та метоксизаміщені похідні (**5–10**) характеризувалися ширшою різноманітністю контактів (π - π стекінг, π -катіонні, π -аніонні та π - σ взаємодії).

Встановлено, що всі сполуки можуть ефективно взаємодіяти з PDF *S. aureus*, і найбільш енергетично вигідні комплекси формують сполуки **3**, **6**, **7** і **9**, які можна визначити як перспективні основи для подальшої оптимізації інгібіторів ферменту.

Висновки

1. За результатами молекулярного докінгу 4-((фуран-2-ілметил)аміно)-3,5-диметил-1-(2-арил-2-оксоетил)-1,2,4-тріазолій бромідів із PFD *E. coli* та PFD *S. aureus* встановлено, що найвищу спорідненість мав 4-((фуран-2-ілметил)аміно)-3,5-диметил-1-(2-(2-нітрофеніл)-2-оксоетил)-1,2,4-тріазолій бромід, що предиктивно виявився ефективнішим за референтний інгібітор актинонін. Це підтверджує перспективність цієї сполуки як потенційного інгібітора PDF обох штамів.

2. Електронноакцепторна $-\text{NO}_2$ -група в структурі досліджених сполук посилює взаємодію з каталітичними залишками, а електроннодонорна $-\text{OCH}_3$ знижує спорідненість через обмеження полярних контактів, що формує тенденцію активності у ряді замісників: $-\text{OCH}_3 < -\text{OH} < -\text{NO}_2$.

3. Нітрозаміщені похідні в ряду досліджених 4-((фуран-2-ілметил)аміно)-3,5-диметил-1-(2-(2-нітрофеніл)-2-оксоетил)-1,2,4-тріазолій бромідів можуть бути перспективними структурними основами для створення нових інгібіторів PDF із потенційною активністю проти грамнегативних і грампозитивних бактерій.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Британова Т. С., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1805-4552

Information about the author:

Brytanova T. S., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Тетяна Британова (Tetiana Brytanova)

goculyats@ukr.net

References

1. Abdelli A, Azzouni S, Plais R, Gaucher A, Efrif ML, Prim D. Recent advances in the chemistry of 1,2,4-triazoles: Synthesis, reactivity and biological activities. *Tetrahedron Lett.* 2021;86:153518. doi: [10.1016/j.tetlet.2021.153518](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2021.153518)
2. Dai J, Tian S, Yang X, Liu Z. Synthesis methods of 1,2,3-/1,2,4-triazoles: A review. *Front Chem.* 2022;10:891484. doi: [10.3389/fchem.2022.891484](https://doi.org/10.3389/fchem.2022.891484)
3. Zarenezhad E, Farjam M, Iraj A. Synthesis and biological activity of pyrimidines-containing hybrids: focusing on pharmacological application. *J Mol Struct.* 2021;1230:129833. doi: [10.1016/j.molstruc.2020.129833](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129833)
4. Malani AH, Makwana AH, Makwana HR. A brief review article: Various synthesis and therapeutic importance of 1,2,4-triazole and its derivatives. *Mor J Chem.* 2017;5(1):41-58.
5. Slivka MV, Korol NI, Fizer MM. Fused bicyclic 1,2,4-triazoles with one extra sulfur atom: Synthesis, properties, and biological activity. *J Heterocyclic Chem.* 2020;1-19. doi: [10.1002/jhet.4044](https://doi.org/10.1002/jhet.4044)
6. Marinescu M. Benzimidazole-Triazole Hybrids as Antimicrobial and Antiviral Agents: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(7):1220. doi: [10.3390/antibiotics12071220](https://doi.org/10.3390/antibiotics12071220)
7. Gotsulya A, Zaika Y, Brytanova T. Synthesis, properties and biological potential some condensed derivatives 1,2,4-triazole. *Ank Univ Eczaci Fak Derg.* 2022;46(2):308-21. doi: [10.33483/jfpau.971602](https://doi.org/10.33483/jfpau.971602)
8. Ogloblina MV, Bushueva IV, Martynshyn VP, Parchenko VV, Soloviov SO, Gladisheva SA. [Development of industrial production technology with determination of the quality of a soft medicine "Vetmikoderm" for veterinary]. *Farmatsevtichnyi Zhurnal.* 2023;(6):83-93. Ukrainian. doi: [10.32352/0367-3057.6.23.06](https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.23.06)
9. Patil S.A., Nesaragi AR., Rodríguez-Berrios RR., Hampton SM., Bugarin A., Patil SA. Coumarin Triazoles as Potential Antimicrobial Agents. *Antibiotics.* 2023;12(1):160. doi: [10.3390/antibiotics12010160](https://doi.org/10.3390/antibiotics12010160)
10. Šermukšnytė A, Kantminienė K, Jonuškienė I, Tumosienė I, Petrikaitė V. The effect of 1,2,4-triazole-3-thiol derivatives bearing hydrazone moiety on cancer cell migration and growth of melanoma, breast, and pancreatic cancer spheroids. *Pharmaceuticals.* 2022;15(8):1026. doi: [10.31390/ph15081026](https://doi.org/10.31390/ph15081026)
11. Grytsai O, Valiashko O, Penco-Campillo M, Dufies M, Hagege A, Demange L, et al. Synthesis and biological evaluation of 3-amino-1,2,4-triazole derivatives as potential anticancer compounds. *Bioorg Chem.* 2020;104:104271. doi: [10.1016/j.bioorg.2020.104271](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104271)
12. Mosleh AA, Dakhel ZA. In silico study, Synthesis, Characterization and Preliminary Evaluation of Antimicrobial activity of new sulfonamide – 1,2,4-triazole derivatives. *Iraqi J Pharm Sci.* 2025;33(4S1):321-35. doi: [10.31351/vol33iss\(4S1\)pp321-335](https://doi.org/10.31351/vol33iss(4S1)pp321-335)
13. Uygun Cebeci Y. Design, synthesis, and biological evaluation of 1,2,4-triazole derivatives as potential antimicrobial agents. *Kocaeli Journal of Science and Engineering.* 2023;6(1):69-77. doi: [10.34088/kojose.1060112](https://doi.org/10.34088/kojose.1060112)
14. Gotsulya A. Synthesis and antiradical activity of alkyl derivatives of 5-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. *Ank Univ Eczaci Fak Derg.* 2020;44(2):211-9. doi: [10.33483/jfpau.616116](https://doi.org/10.33483/jfpau.616116)
15. Fedotov SO, Hotsulia AS. Synthesis and properties of S-derivatives of 4-amino-5-(5-methylpyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2021;14(3):268-74. doi: [10.14739/2409-2932.2021.3.243176](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.3.243176)

16. Chekman IS, Nebesna TY, Symonov PV. In silico: novyi napriam v rozrobtsti farmakolohichnykh ta farmatsevychnykh vlastyvostei likarskykh zasobiv [In silico: a new direction in the development of pharmacological and pharmaceutical properties of medicines]. *Klinichna farmatsiia*. 2012;16(2):4-14. Ukrainian.
17. Biovia. Discovery Studio Visualizer, v 19.1.0.18287 [Software]. 2019. Available from: <http://www.3dsbiovia.com>
18. ChemAxon. MarvinSketch, Version 6.3.0. [Software]. 2015. Available from: <http://www.chemaxon.com>
19. Worldwide Protein Data Bank. (n.d.). Protein Data Bank (PDB) [Database]. Available from: <http://www.pdb.org>