

МОДЕЛЮВАННЯ 3D ФАРМАКОФОРІВ У МОЛЕКУЛАХ ПОХІДНИХ 5,7-ДИМЕТИЛ-6-ФЕНІЛАЗО-3Н-ТІАЗОЛО[4,5-*b*]ПІРИДИН-2-ОНУ

О.В.Кленіна, Т.І.Чабан, В.В.Огурцов, І.Г.Чабан, І.Я.Голос

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69. E-mail: olena_klenina@yahoo.com

Ключові слова: тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-они; фармакофори; віртуальний скринінг; докінг; докінгові «відбитки пальців»

Проведені докінгові дослідження з метою встановлення можливості інгібування похідними 5,7-диметил-6-фенілазо-3Н-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону активності ферментів, задіяних у різних стадіях циклооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти: двох ізоформ циклооксигенази (COX-1 і COX-2) та мікросомної простанландин Е синтази-1 (mPGES-1). Було проведено моделювання 3D фармакофорів у молекулах досліджуваних сполук із використанням методології «відбитків пальців» взаємодій між рецептором та лігандом (Protein-Ligand Interaction Fingerprints – PLIF). Встановлені типи і локалізація взаємодій у комплексах синтезованих сполук із зазначеними рецепторами дозволили побудувати три- та двоцентрові 3D моделі фармакофорів у молекулах цих речовин, які поєднують стеричні та електронні властивості їх структур, необхідні для забезпечення оптимального зв'язування з біологічними мішенями. Аналіз одержаних фармакофорних моделей вказує на функціональність конденсованого біциклічного тіазолопіридинового скафолда, яка забезпечується стеричним розміщенням атомів хоча б одного з цих гетероциклів у відповідних фармакофорних центрах. Конденсовану тіазолопіридинову гетероциклічну систему можна розглядати як перспективний скафолд для створення комбінаторних бібліотек потенційних біологічно активних речовин, що підтверджується результатами проведених процедур віртуального скринінгу та моделювання фармакофорних центрів у молекулах похідних тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону.

3D PHARMACOPHORE MODELING IN THE MOLECULES OF 5,7-DIMETHYL-6-PHENYLAZO-3H-THIAZOLO[4,5-*b*]PYRIDINE-2-ONE DERIVATIVES

O.V.Klenina, T.I.Chaban, V.V.Ogurtsov, I.G.Chaban, I.Ya.Golos

Key words: thiazolo[4,5-*b*]pyridines; pharmacophores; virtual screening; docking; protein-ligand interaction fingerprints
Flexible molecular docking studies for 5,7-dimethyl-6-phenylazo-3H-thiazolo[4,5-*b*]pyridin-2-ones have been performed with the purpose to reveal their potency as enzymes involved in the arachidonic acid (AA) cascade inhibitors: both cyclooxygenase isoforms (COX-1 and COX-2), and microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1). The protein-ligand interaction fingerprint (PLIF) tool implemented in MOE software has been used for summarizing the interactions between ligands and the abovementioned enzymes. Receptor interaction fingerprints have been generated from the docked poses of the virtual screening hits with COX-1,2 and mPGES-1 active sites coordinates. 3D pharmacophore models containing two and three points queries as the combination of their structures steric and electronic parameters have been generated and it provides the affinity and inhibitory activity of the novel compounds towards multiply receptors. The analysis of the pharmacophore models obtained indicates the functionality of fused bicyclic thiazolopyridine scaffold which provides the steric placement of at least one of these heterocycles atoms in the respective pharmacophore centres. The fused thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-one system may be considered as a promising scaffold for creating diverse combinatorial libraries of potential biologically active substances. The final conclusion has been confirmed by the results of the virtual screening procedures and pharmacophore centres modeling in molecules of novel thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-one.

МОДЕЛИРОВАНИЕ 3D ФАРМАКОФОРОВ В МОЛЕКУЛАХ ПРОИЗВОДНЫХ 5,7-ДИМЕТИЛ-6-ФЕНИЛАЗО-3Н-ТІАЗОЛО[4,5-*b*]ПІРИДИН-2-ОНА

Е.В.Кленіна, Т.И.Чабан, В.В.Огурцов, И.Г.Чабан, И.Я.Голос

Ключевые слова: тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-оны; фармакофори; виртуальный скрининг; докинг; докинговые «отпечатки пальцев»

Проведены докинговые исследования, целью которых было установить возможность ингибирования производными 5,7-диметил-6-фенілазо-3Н-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-она активності ферментов, которые являются катализаторами разных стадий циклооксигеназного пути метаболизма арахидонової кислоти: обеих изоформ циклооксигеназы (COX-1, COX-2) и микросомной простанландин Е синтазы-1 (mPGES-1). Осуществлено моделирование 3D фармакофоров в молекулах исследуемых соединений с использованием методологии «отпечатков пальцев» взаимодействия между рецептором и лигандом (Protein-Ligand Interaction Fingerprints – PLIF). Выявленные типы и локализация взаимодействий в комплексах синтезованных соединений с указанными рецепторами позволили построить трех- и двухцентровые 3D модели фармакофоров в молекулах этих веществ, которые объединяют стерические и электронные свойства их структур, необходимые для реализации оптимального связывания с биологическими мишенями. Анализ полученных фармакофорных моделей указывает на функциональность конденсированного бициклического скафолда, которая обеспечивается стерическим расположением атомов по меньшей мере одного из указанных гетероциклов в соответствующих фармакофорных центрах. Конденсированную тиазолпиридиновую гетероциклическую систему можно рассматривать как перспективный скафолд для создания комбинаторных библиотек потенциально биологически активных веществ, подтверждением чему являются результаты проведенных процедур виртуального скрининга и моделирования фармакофорных центров в молекулах производных тиазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону.

Сучасні методи комп'ютерного молекулярного моделювання є невід'ємною частиною фундаментальних досліджень, спрямованих на вивчення молекулярних механізмів функціонування біологічних наносистем, прикладним аспектом яких є використання встановлених закономірностей у раціональному дизайні нових лікарських засобів. Основними напрямками *in silico* досліджень, які на теперішній час широко використовуються у драг-дизайні, є оптимізація структури «сполуки-лідера», віртуальний скринінг, який дозволяє визначити афінитет сполук до певної біологічної мішені та здійснити відбір сполук, для яких спостерігатиметься певний вид біологічної активності, моделювання зв'язування ліганд-мішень, при якому враховується специфічність взаємодії низькомолекулярної хімічної сполуки із відповідною мішенню [1, 2].

Конденсовані гетероциклічні системи та їх похідні є перспективними «структурними блоками» в комбінаторному синтезі нових біологічно активних речовин. Зокрема, тіазоло[4,5-*b*]піридини як біоізостери пурину є важливим типом гетероциклічних систем, інтенсивне дослідження яких зумовлене як широким діапазоном їх біологічної активності [3-12], так і синтетичними можливостями для функціоналізації похідних за різними положеннями базового циклу.

Об'єктами досліджень у даній роботі було 36 похідних 5,7-диметил-6-фенілазо-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридину [3, 7, 13], модифікованих за третім положенням тіазолідинового циклу (рис. 1).

Згідно з результатами фармакологічного скринінгу антиексудативної активності синтезованих речовин [14] для значної частини сполук зазначений ефект є еквівалентним ефекту еталонних лікарських засобів – вольтарену, бутадіону та ібупрофену. Зокрема було встановлено, що показник пригнічення запальної реакції сполуками **4-7**, **21**, **25**, **26**, **32-34** коливається в межах 40-50%. Протизапальна активність ряду синтезованих сполук є нижчою порівняно з еталонними препаратами з показниками пригнічення запальної реакції в межах 12-39%. Проте антиексудативна активність низки речовин (сполуки **1-3**, **29**, **35-37**) перевищує 50% (рис. 2).

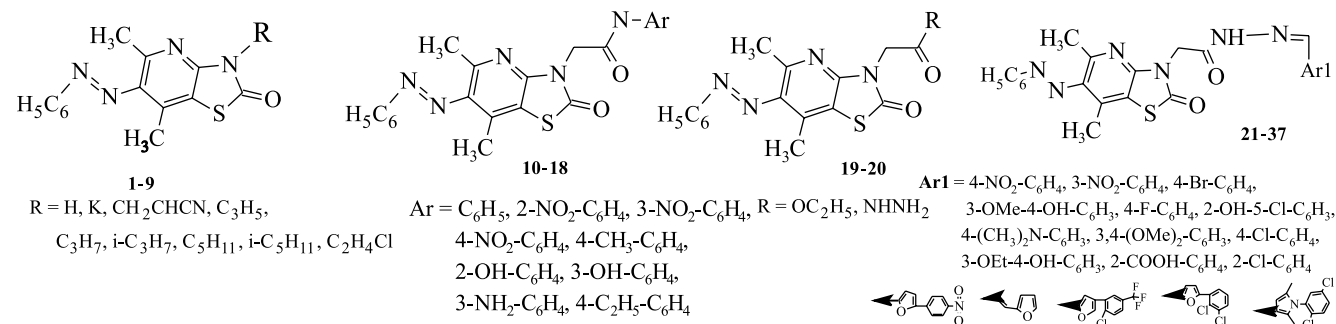


Рис. 1. Структури похідних тіазоло[4,5-*b*]піридину.

Метою даної роботи було дослідження механізмів дії синтезованих речовин на клітинному та субклітинному рівнях із використанням методів віртуального скринінгу з подальшим виявленням фармакофорних центрів у їх молекулах та побудова 3D моделей фармакофорів, що забезпечують зв'язування лігандів із біологічними мішенями.

1. Докінгові дослідження

Встановлення можливості пригнічення синтезу простагландинів похідними 5,7-диметил-6-фенілазо-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону шляхом інгібування ними активності ферментів, задіяних у різних стадіях циклооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти: COX-1, COX-2 і mPGES-1 [15-20] було здійснено з використанням програмного пакету Molecular Operating Environment (MOE) [21]. Для докінгових досліджень були використані кристалографічні структурні моделі з високою роздільною здатністю з Protein Data Bank: COX-1 у комплексі з α -метил-4-дифенілацетатною кислотою (pdb code 1Q4G) [22], COX-2, співкристалізованої з напроксеном (pdb code 3NT1) [23] та mPGES-1 у комплексі з глутатионом (pdb code 4AL0) [24].

Перед початком проведення процедури докінгу для 36 синтезованих сполук було створено базу конформерів за допомогою систематичного конформаційного пошуку, який дозволяє встановлювати координати атомів практично в усіх локальних мінімумах на поверхні потенціальної енергії молекул. Застосування процедури систематичного конформаційного пошуку також є виправдане з огляду на те, що базова гетероциклічна система синтезованих сполук є жорсткою, а кількість дигідральні кути, величини яких можуть змінюватися, залежить виключно від природи заміників в 3-му положенні тіазолопіридинового ядра. Мінімізація енергії всіх отриманих конформерів здійснювалась з використанням силового поля MMFF94x і зупинялася при досягненні коренем середньоквадратичного градієнта (RMS gradient) значення, меншого від 0,01 при встановленій кількості проведених ітерацій не більше 200. Конформери, значення енергії яких перевищувало міні-

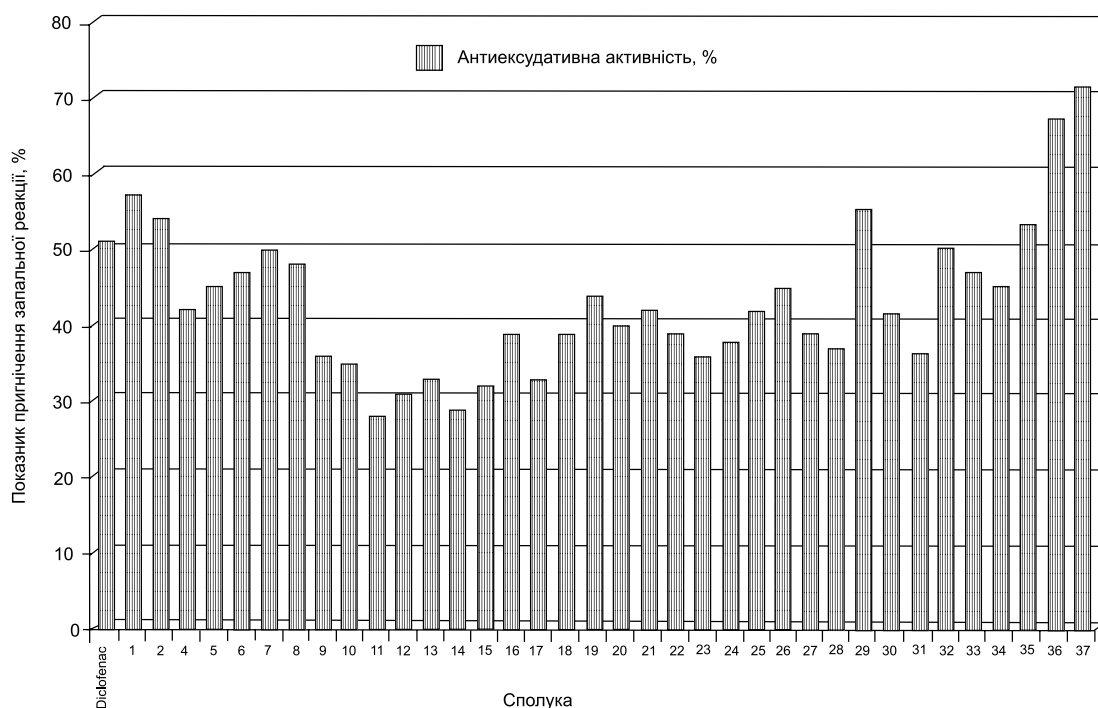


Рис. 2. Результати вивчення антиексудативної активності синтезованих сполук.

мальне знайдене значення енергії для даної сполуки більше, ніж на 7 ккал/моль, виключалися з бази як енергетично не вигідні. Таким чином було сформовано базу з 2545 конформерів для 36 досліджуваних сполук.

Попередня оптимізація структури рецепторів включала обчислення часткових зарядів на атомах та процедуру 3D протонування при $\text{pH}=7,4$, метою якої є встановлення та виправлення стану іонізації кислотних і основних функціональних груп у складі залишків певних амінокислот, а також положення атомів Гідрогену у структурі макромолекули пептиду. Після цього було проведено остаточну градієнтну мінімізацію енергії із накладанням силового поля AMBER99 до досягнення RMS градієнтом значення 0,01.

Було проведено процедуру гнучкого молекулярного докінгу одержаної бази конформерів лігандів до зазначених рецепторів, яка передбачає можливість конфірмаційних змін у структурах амінокислотних залишків в активних центрах рецепторів. За результатами проведеного молекулярного докінгу були обчислені величини чотирьох

скорингових функцій (Affinity dG, Alpha HB, London dG GBVI/WSA dG), величини яких дозволяють оцінювати стійкість комплексів, утворених між лігандами та відповідними рецепторами, і прогнозувати здатність синтезованих речовин інгібувати каталітичну активність ферментів.

Значення розрахованих скорингових функцій для комплексів, утворених молекулами синтезованих речовин та рецепторами COX-1 і COX-2, свідчать про можливість прояву синтезованими речовинами інгібіторної активності відносно обох ізоформ циклооксигенази, яка проявляється не-селективно. Слід зазначити, що величини скорингової функції London dG (рис. 3), що визначають вільну енергію зв'язування, мають загалом вищі абсолютні значення у випадку комплексів досліджуваних речовин з COX-2, що свідчить про вищу термодинамічну ймовірність прояву інгібіторної активності досліджуваних речовин по відношенню саме до цієї ізоформи COX.

Співставлення величин скорингової функції London dG та антиексудативної активності синтезованих сполук дозволило встановити, що для

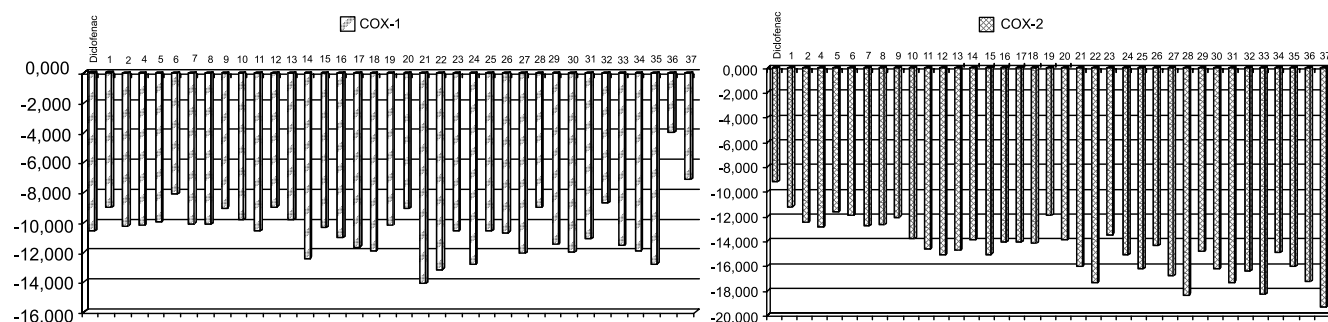


Рис. 3. Величини скорингової функції London dG для комплексів, утворених молекулами синтезованих речовин з COX-1 і COX-2.

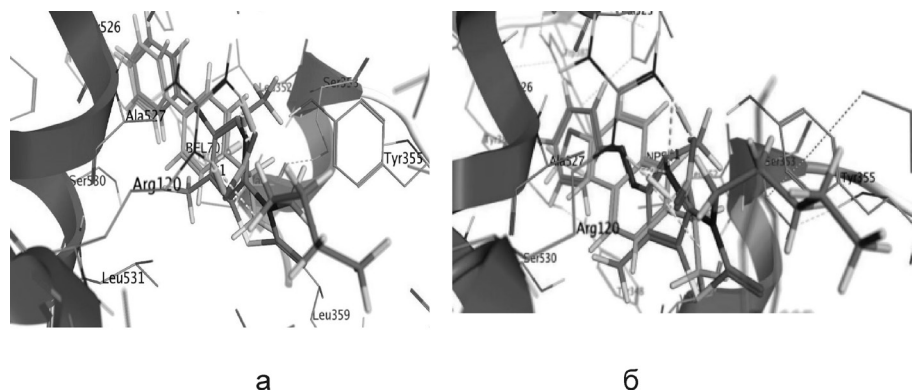


Рис. 4. Суперпозиція 2-(1,1'-дифеніл-4-іл)пропіонової кислоти (зелена) та сполуки 7 (бузкова) в активному центрі COX-1 (а); суперпозиція напроксену (зелений) та сполуки 7 (бузкова) в активному центрі COX-2 (б).

високоактивних речовин, показники пригнічення запальної реакції для яких перевищують 50%, спостерігається кореляція між експериментальною та розрахованою активністю із значеннями коефіцієнтів парної кореляції 0,70 і 0,59 для COX-1 і COX-2, відповідно.

Аналіз геометричного розташування молекул синтезованих речовин в активних центрах COX-1 і COX-2, типів зв'язування та залишків амінокислот бічних ланцюгів макромолекул пептидів, які утворюють зв'язки з лігандами, дозволяє встановити, що молекули всіх досліджуваних речовин утворюють комплекси з обома ізоформами COX за рахунок одного або декількох водневих зв'язків між Arg120 і Tyr355 та атомами молекул лігандів, що є Н-акцепторами (донорами електронної пари), причому у переважній більшості випадків одним із таких атомів є атом Нітрогену піридинового гетероциклу, хоча для декількох сполук утворення такого зв'язку відбувається за рахунок атомів Нітрогену фенілазогрупи або атомів Оксигену тіазолідинового гетероциклу і ацетамідного фрагмента (рис. 4). У комплексах, утворених молекулами синтезованих речовин з COX-2, спостерігається збільшення кількості взаємодій

різних типів, зокрема утворення π -катионної взаємодії Arg120 з тіазолідиновим гетероциклом.

Таким чином, результати проведеного гнучкого молекулярного докінгу похідних тіазолопіридину до COX-1 і COX-2 свідчать про можливість утворення між ними стійких комплексів, у яких розміщення лігандів в активному центрі рецептора та залишки амінокислот бічних ланцюгів, що беруть участь в утворенні нековалентних зв'язків, є аналогічними по геометрії та типах зв'язування класичних нестероїдних протизапальних засобів.

Величини скорингових функцій, обчислені в результаті проведення молекулярного докінгу похідних тіазолопіридину до mPGES-1 (рис. 5а), також свідчать про термодинамічну ймовірність та енергетичну сприятливість утворення комплексів між молекулами досліджуваних речовин та зазначеним рецептором.

При аналізі типів зв'язування та залишків амінокислот активного центру mPGES-1, які утворюють зв'язки з лігандами, особливу увагу було приділено Arg126 і Ser127, які, ймовірно, беруть участь у механізмі каталітичної ізомеризації PGH2 до PGE2. Переважна більшість синтезованих спо-

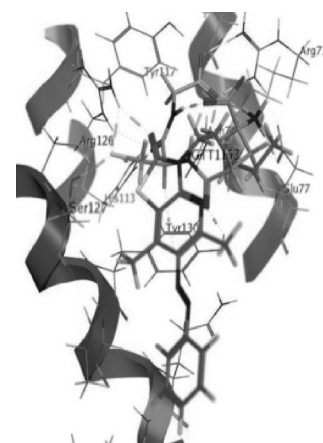
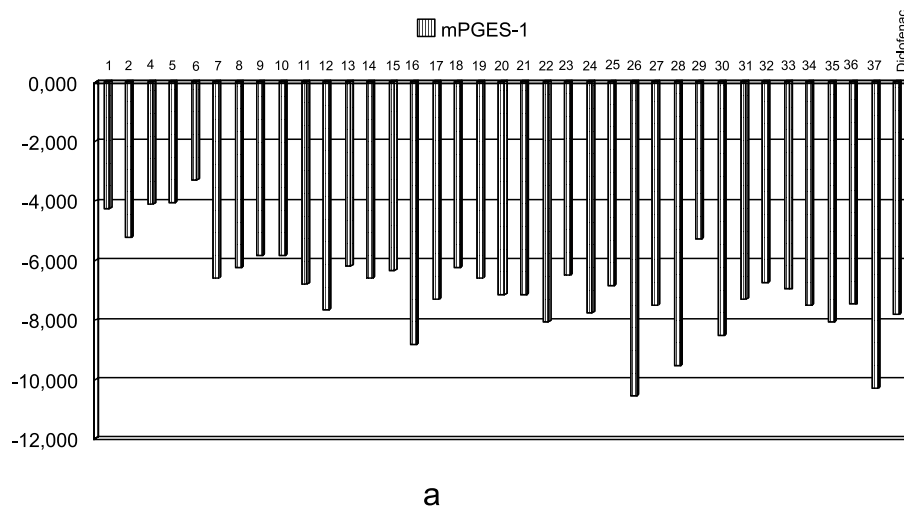


Рис. 5. Величини скорингової функції London dG для комплексів, утворених молекулами синтезованих речовин з mPGES-1 (а); суперпозиція глутатіону (зелений) та сполуки 7 (бузкова) в активному центрі mPGES-1 (б).

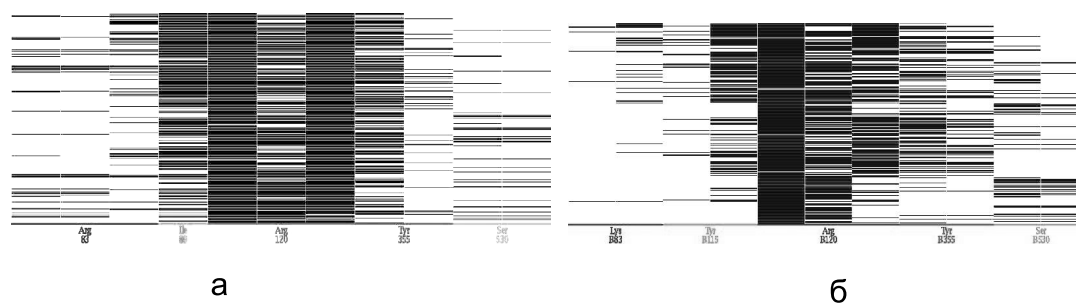


Рис. 6. «Штрих-коди» відбитків пальців, побудовані для комплексів енергетично сприятливих конформаційних положень досліджуваних речовин з рецепторами COX-1 (а) і COX-2 (б).

лук утворює водневі зв'язки з рецептором за рахунок Н-акцепторних властивостей атомів Оксигену тіазолідинового гетероциклу, ацетамідного фрагменту або атомів Оксигену нітрогрупи із залишками Arg126 і Ser127 або інших амінокислот активного центру рецептора (Tyr130, Arg73, Tyr117) (рис. 5б). Водневі зв'язки з відповідними амінокислотними залишками молекул лігандів можуть утворюватись також за участі атомів Нітрогену ацетамідного фрагмента або гідразидної групи. При цьому навіть якщо атоми базового скафолда не беруть участі в утворенні водневих зв'язків, комплекси стабілізуються за рахунок π -H взаємодії між тіазолідиновим або піридиновим циклами і Ser127 або Tyr130.

Таким чином, результати проведеного гнучкого молекулярного докінгу похідних тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону до mPGES-1 вказують на можливість утворення між ними стійких комплексів, у яких для переважної більшості синтезованих сполук зв'язування між лігандом і рецептором відбувається за участі атомів базового гетероциклу.

2. Моделювання 3D фармакофорів у молекулах похідних тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону

Термін «фармакофор» було вперше застосовано П.Ерліхом у 1909 р. [25]. Більш точне визначення цього терміну згідно з формулюванням IUPAC характеризує фармакофор як поєднання стеричних та електронних властивостей, необхідних для забезпечення оптимальної міжмолекулярної нековалентної взаємодії сполуки із специфічною біологічною мішенню, яка призводить до інгібування або блокування її біологічних функцій [26].

У даній роботі ми провели моделювання 3D фармакофорів у молекулах 36 синтезованих сполук із використанням методології «відбитків пальців» взаємодій між рецептором та лігандом (Protein-Ligand Interaction Fingerprints – PLIF) [27] за допомогою програмного пакету MOE. Ця методологія є інструментом для узагальнення інформації про типи взаємодій між лігандом і протеїном. У програмному пакеті MOE враховуються 6 типів таких взаємодій: водневі зв'язки між амінокислотним залишком бічного ланцюга та акцептором або

донором протону ліганду; водневі зв'язки, утворені атомами основного ланцюга пептиду та акцептором або донором протону ліганду; іонні взаємодії; контактні (поверхневі) взаємодії. Ці типи взаємодій групуються залежно від типу амінокислотного залишку, що їх утворює («відбитка пальця»). Таким чином, схема «відбитків пальців» є формою 1D представлення 3D структур комплексів між лігандом і рецептором, встановлених в результаті проведеної процедури віртуального скринінгу та виявлення афінитету досліджуваних сполук до відповідного ферменту.

Встановлення амінокислотних залишків бічних ланцюгів протеїнів, з якими найбільша кількість енергетично сприятливих конформаційних положень молекул досліджуваних речовин утворюють взаємодії різних типів, було здійснено шляхом побудови «штрих-кодів» («Barcodes») відбитків пальців для комплексів досліджуваних речовин з відповідним рецептором. Критерієм енергетично сприятливого розташування певної конформації ліганда в активному центрі фермента було вибрано величину скорингової функції Affinity dG < - 4. «Штрих-код» є матричним зображенням відбитків пальців, у якому кожен стовпчик відповідає утвореній взаємодії певного типу (bit) із відповідним залишком амінокислоти, коди амінокислотних залишків позначені на осі x. Кожен рядок у «штрих-коді» позначає активне конформаційне положення ліганда, що утворює взаємодію з відповідним амінокислотним залишком.

Найбільша кількість комплексів між молекулами досліджуваних речовин та двома ізоформами COX утворена за участі залишків амінокислот Arg83, Ile89, Arg120, Tyr355 і Ser530 бічних ланцюгів COX-1 (рис. 6а) та Lys83, Tyr115, Arg120, Tyr355 і Ser530 бічних ланцюгів COX-2 (рис. 6б). Всі амінокислотні залишки можуть брати участь в утворенні декількох типів взаємодій (утворення водневого зв'язку з Н-акцептором, контактна взаємодія, найчастіше гідрофобна), за винятком Ile89.

Встановлені на основі «штрих-кодів» відбитків пальців типу і локалізації взаємодій у комплексах синтезованих сполук з двома ізоформами COX дозволили побудувати 3D моделі фармакофорів у молекулах досліджуваних речовин. Побу-

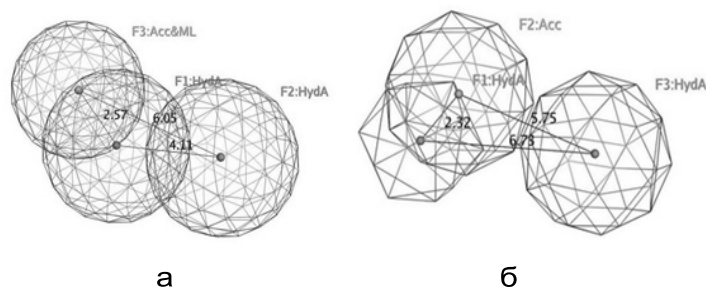


Рис. 7. Трицентрові 3D фармакофорні моделі для молекул похідних тiazоло[4,5-*b*]-піридин-2-ону у комплексах з COX-1 (а) і COX-2 (б).

довані фармакофорні 3D моделі (рис. 7) складаються з 3-х фармакофорних центрів: двох областей, у яких розташовуються гідрофобні атоми лігандів (HydA) з радіусами 2,922 Å і 2,952 Å (для COX-1) та 2,480 Å і 2,953 Å (для COX-2), а також області розташування Н-акцептора (донора електронної пари) при утворенні водневих зв'язків (Acc) з радіусом 2,579 Å (COX-1) або 2,860 Å (COX-2). Відстані між гідрофобними фармакофорними центрами становлять 4,11 Å і 6,73 Å, а відстані між Н-акцепторним і двома гідрофобними центрами становлять 2,57 Å і 6,05 Å та 2,32 Å і 5,75 Å для COX-1 і COX-2, відповідно.

Для більшості досліджуваних сполук Н-акцепторний центр фармакофора накладається на атоми Нітрогену піридинового гетероциклу або гідразидної групи або атом Оксигену ацетамідного фрагмента (рис. 8). Гідрофобними центрами у молекулах синтезованих речовин можуть виступати атоми Карбону метильних груп у 5-му або 7-му положеннях піридинового гетероциклу, атоми Карбону або Сульфуру у складі конденсованого гетероциклического скафолда та атом Карбону, з'єднаний з Нітрогеном у 3-му положенні тiazолідинового циклу.

Проте отримані трицентрові фармакофорні моделі коректно описують активні положення лише 16 сполук (absolute hits) (44,44%) з 36 досліджуваних без додаткових стеричних модифікацій їх структури або 174 конформації (48,74%) з 357, одержаних за результатами докінгу з COX-1, і 139 конформацій (33,74%) з 412, одержаних за результатами докінгу з COX-2. Узгодження молекул

всіх речовин із фармакофорними моделями можливе лише за умови, що обертання атомів довкола одинарних зв'язків буде дозволено (relative hits).

Більш коректний опис активних положень молекул синтезованих речовин у комплексах з COX-1 і COX-2 можливий із використанням двоцентрових фармакофорних 3D моделей (рис. 9), що складаються з одного фармакофорного центру, який виконує тільки одну функцію у забезпеченні зв'язування між лігандами і протеїном: Н-акцепторний центр з радіусом 1,855 Å для COX-1 і гідрофобний центр з радіусом 2,986 Å для COX-2. Другий фармакофорний центр в одержаних моделях може виконувати подвійну функцію: це ділянка з радіусом 1,968 Å (COX-1) або 2,259 Å (COX-2), що містить Н-акцептор або гідрофобний атом (Acc&HydA). Відстані між фармакофорними центрами становлять 2,81 Å у моделі для COX-1 та 6,28 Å у моделі для COX-2.

Двоцентрові фармакофорні 3D моделі коректно описують активні положення 33 сполук (absolute hits) (91,67%) або 310 конформацій (86,83%) з 357, одержаних за результатами докінгу з COX-1, і 23 сполуки (63,89%) або 219 конформацій (53,16%) з 412, одержаних за результатами докінгу з COX-2 для вибірки з 36 досліджуваних сполук без додаткових стеричних модифікацій їх структури.

Аналогічно трицентровим моделям у двоцентрових 3D фармакофорах Н-акцепторний центр добре узгоджується із стеричним розміщенням атомів Нітрогену піридинового гетероциклу чи гідразидної групи або атомом Оксигену ацетамідного фрагмента (рис. 10). Гідрофобними центра-

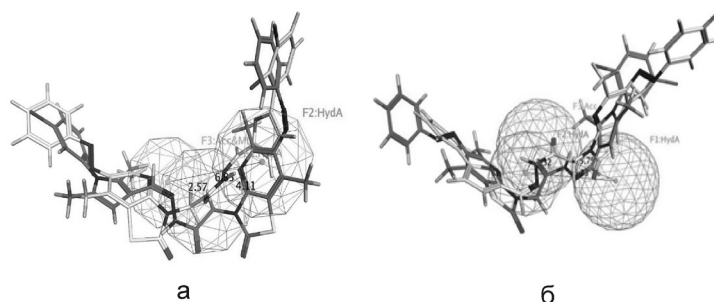


Рис. 8. Суперпозиція трицентрових фармакофорних 3D моделей та найбільш сприятливих конформаційних положень сполук **36** (сіра) і **37** (бузкова) у комплексах з COX-1 (а) і COX-2 (б).

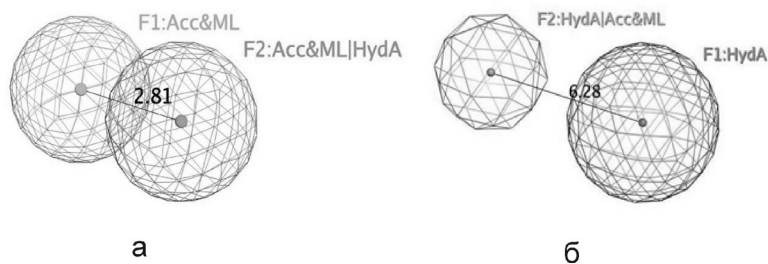


Рис. 9. Двоцентрові 3D фармакофорні моделі для молекул похідних тiazоло[4,5-*b*]-пiридин-2-ону у комплексах з COX-1 (а) і COX-2 (б).

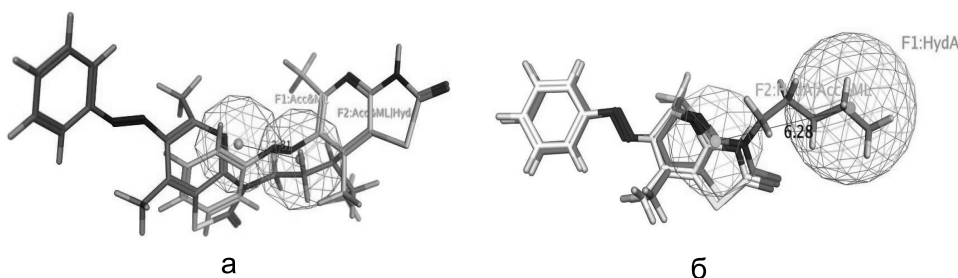


Рис. 10. Суперпозиція двоцентрових фармакофорних 3D моделей та найбільш сприятливих конформаційних положень сполук 7 (бузкова) і 1 (сіра) у комплексах з COX-1 (а) та COX-2 (б).

ми у молекулах синтезованих речовин можуть виступати атом Сульфуру тiazолідинового циклу, атом Карбону, з'єднаний з Нітрогеном у 3-му положенні тiazолідинового циклу, або атоми Карбону алкільного замісника у 3-му положенні тiazолідинового циклу.

Процедуру моделювання 3D фармакофорів для активних конформаційних положень синтезованих сполук в активному центрі mPGES-1 було проведено за аналогічною схемою.

Найбільша кількість комплексів між активними конформаціями молекул досліджуваних речовин та mPGES-1 утворена за участі залишків амінокислот Arg73, His113, Tyr117, Arg126, Ser127, Tyr130 і Thr131 бічних ланцюгів рецептора (рис. 11). Аналіз діаграми заселеностей відбитків пальців свідчить, що практично всі комплекси утворені за рахунок водневого зв'язку між лігандом і Arg126. У значній частині комплексів між лігандом і Arg126 утворюється по два водневі зв'язки та контактна взаємодія. Також слід відзначити, що у значній частині комплексів утворюються водневі зв'яз-

ки за участі Ser127, Tyr130 і Thr131, для двох останніх амінокислотних залишків суттєвою є також контактна взаємодія між ними та більшою частиною активних положень лігандів.

Побудовані фармакофорні 3D моделі (рис. 12а) складаються з 3-х фармакофорних центрів: ділянки розташування Н-акцептора (донора електронної пари) при утворенні водневих зв'язків (Acc) з радіусом 2,915 Å та двох областей, у яких розташовуються гідрофобні атоми лігандів (HydA) з радіусами 2,768 Å і 2,893 Å. Відстані між Н-акцепторним і двома гідрофобними центрами становлять 6,18 Å і 4,01 Å, а відстань між гідрофобними фармакофорними центрами – 6,79 Å.

Трицентрова 3D модель коректно описує активні положення 21 сполуки, що складає 60,0% досліджуваної вибірки, або 43,29% активних конформаційних положень молекул лігандів у комплексах з рецептором без додаткових стеричних модифікацій їх структури.

Більш коректний опис стеричних та електростатичних властивостей структури синтезованих

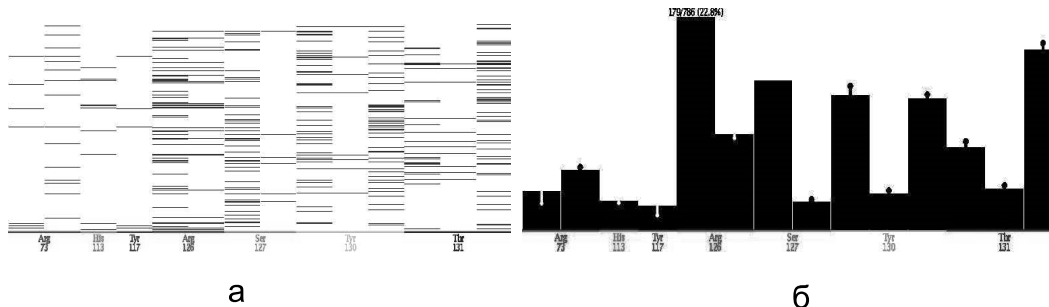


Рис. 11. «Штрих-коди» відбитків пальців (а) та діаграма заселеності (б), побудовані для комплексів досліджуваних речовин з mPGES-1.

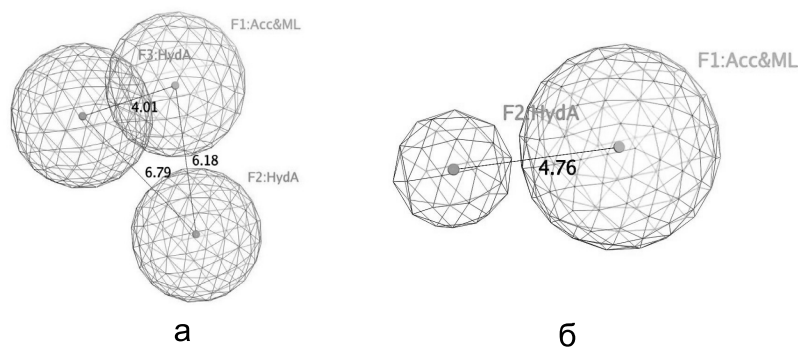


Рис. 12. Трицентрова (а) і двоцентрова (б) 3D фармакофорні моделі для молекул похідних тiazоло[4,5-*b*]пiридин-2-ону, що забезпечують їх здатність утворювати комплекси з рецептором mPGES-1.

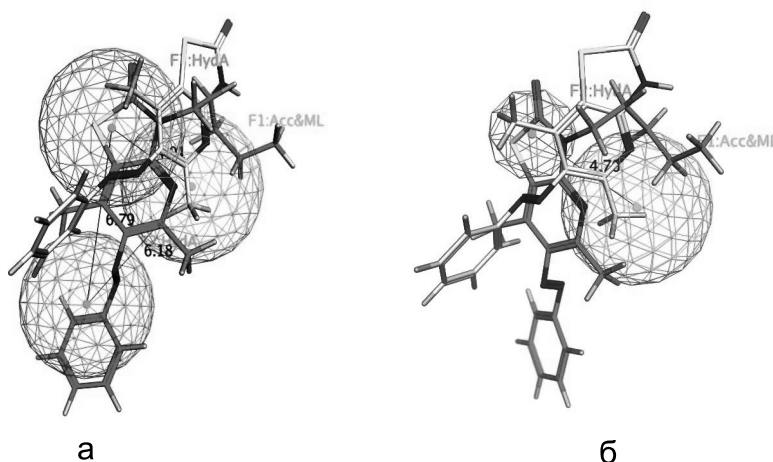


Рис. 13. Суперпозиція трицентрової (а) і двоцентрової (б) фармакофорних 3D моделей та найбільш сприятливих конформаційних положень сполук 7 (бузкова) і 1 (сіра) у комплексах з mPGES-1.

речовин забезпечується двоцентровою фармакофорною моделлю (рис. 12б), яка складається з Н-акцепторного і гідрофобного центрів, радіуси яких становлять 2,880 Å і 2,678 Å, відповідно, розташованими на відстані 4,76 Å. Двоцентрові фармакофорні 3D моделі коректно описують активні положення 20 сполук (57,14%) або 55,49% конформацій активних положень молекул лігандів у комплексах з mPGES-1 без додаткових стеричних модифікацій їх структури.

При співставленні одержаних фармакофорних 3D моделей та активних конформаційних положень досліджуваних сполук (рис. 13) було встановлено, що Н-акцепторний центр добре узгоджується із стеричним розміщенням атома Нітрогену піридинового циклу або атома Оксигену ацетамідного фрагмента. Гідрофобними центрами у молекулах синтезованих речовин можуть виступати атом Сульфуру тiazолідинового циклу, атоми Карбону одного з циклів конденсованої гетероциклічної системи, а також атоми Карбону фенільного кільця, з'єданого з азогрупою або у складі замісника в 3-му положенні базового скафолду (для трицентрової моделі).

Аналіз усіх одержаних фармакофорних моделей вказує на функціональність конденсованого

біциклічного тiazолопіридинового скафолда, яка забезпечується стеричним розміщенням атомів хоча б одного з цих гетероциклів у відповідних фармакофорних центрах.

Таким чином, конденсовану тiazолопіридинову гетероциклічну систему можна розглядати як перспективний скафолд для створення комбінаторних бібліотек потенційних біологічно активних речовин. Таке твердження базується на певних властивостях цієї системи, які притаманні також привілейованим структурам. По-перше, поєднання двох гетероциклів з утворенням біциклічної конденсованої системи, яка є базовою у структурі молекул, забезпечує невелику кількість обертових зв'язків. По-друге, встановлений за результатами молекулярного докінгу афінитет синтезованих сполук до декількох рецепторів забезпечується компліментарністю електростатичної і стеричної поверхонь рецепторів і молекул лігандів у цілому і базового гетероцикла зокрема, що підтверджується здатністю певних його атомів утворювати енергетично сприятливі нековалентні взаємодії з цими рецепторами. І, по-третє, існуючі можливості для функціоналізації тiazолопіридинового ядра, зокрема за 3-м і 6-м положеннями, дозволяють підвищувати селективність та

специфічність зв'язування похідних, а також їх афінітет до відповідного рецептора шляхом введення відповідних замісників у структуру молекули.

Висновки

1. Проведені докінгові дослідження для встановлення афінітету похідних 5,7-диметил-6-фенілазо-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону до ферментів, задіяних у різних стадіях циклооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти: COX-1, COX-2 і mPGES-1. Одержані результати свідчать про можливість утворення стійких комплексів молекул синтезованих речовин з COX-1 і COX-2. Похідні тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону можна також розглядати як потенційні інгібітори mPGES-1.

2. Для переважної більшості досліджуваних сполук зв'язування між лігандом і зазначеними рецепторами відбувається за участі атомів базо-

вого гетероцикла або самих гетероциклів у формі утворення π -катіонної, π -H або π - π взаємодій.

3. Вперше було проведено моделювання 3D фармакофорів у молекулах похідних 5,7-диметил-6-фенілазо-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону із використанням методології «відбитків пальців» взаємодій між рецептором та лігандом. Побудовано три- та двоцентрові 3D моделі фармакофорів.

4. Аналіз одержаних фармакофорних моделей вказує на функціональність конденсованого біциклічного тіазолопіридинового скафолда, яка забезпечується стеричним розміщенням атомів хоча б одного з цих гетероциклів у відповідних фармакофорних центрах.

5. Конденсовану тіазолопіридинову гетероциклічну систему можна розглядати як перспективний скафолд для створення комбінаторних бібліотек потенційних біологічно активних речовин.

Література

1. Chang C., Ekins S., Bahadduri P. et al. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 2006, Vol. 58, pp.1431-1450.
2. Ekins S., Mestres J., Testa D. et al. *Br. J. Pharmacol.*, 2007, Vol. 152, pp.21-37.
3. Чабан Т. І., Озурцов В. В., Чабан І. Г. та ін. *ЖОФХ*, 2012, Т. 10, вун. 2 (38), сс.70-76.
4. Saeyd H. H., Morsy E. M., Kotb E. R. *Sci. Commun.*, 2010, Vol. 40, pp.2712-2722.
5. Lee Y. R., Inhee M.-J., Yoo K. H. *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2008, Vol. 29 (12), pp.2331-2336.
6. Chaban T. I., Panchuk R. R., Klenina O. V. et al. *Biopolym. Cell.*, 2012, Vol. 25 (5), pp.389-396.
7. Chaban T. I., Ogurtsov V. V., Chaban I. G. et al. *Phosphorus Sulfur.*, 2013, Vol. 188 (11), pp.1611-1620.
8. Klenina O., Drapak I., Chaban T. et al. *Ch&ChT*, 2013, Vol. 7 (4), pp.397-404.
9. Rao A. U., Palani A., Chen X. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, Vol. 19 (21), pp.6176-6180.
10. Kulkarni S. S., Newman A. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, Vol. 17, pp.2987-2991.
11. Lin R., Johnson S. G., Connolly P. J. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, Vol. 19, pp.2333-2337.
12. Bebernitz G. R., Beaulieu V., Dale B. A. et al. *J. Med. Chem.*, 2009, Vol. 52 (19), pp.6142-6152.
13. Chaban T. I., Zimenkovskii B. S., Komaritsa I. D. et al. *Rus. J. of Org. Chem.*, 2012, Vol. 48, iss. 2, pp.268-270.
14. Чабан Т. І., Озурцов В. В., Комариця Й. Д. та ін. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*, 2011, №1-2, сс.208-213.
15. Smith W. L., DeWitt D. L., Garavito R. M. *Annu. Rev. Biochem.*, 2000, Vol. 69, pp.145-182.
16. Kurumbail R. G., Kiefer J. R., Marnett L. J. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 2001, Vol. 11(6), pp.752-760.
17. Jegerschold C., Pawelzik S.-C., Purhonen P. et al. *PNAS*, 2008, Vol. 105, No.32, pp.1110-11115.
18. Abdul Hameed M. D. M., Hamza A., Liu J. et al. *J. Chem. Inf. Model.*, 2008, Vol. 48, pp.179-185.
19. Dallaporta M., Pecchi E., Thirion S. et al. *Recent Pat. on Drug Discovery*, 2010, Vol. 5, No.1, pp.70-80.
20. He S., Lai L. *J. Chem. Inf. Model.*, 2011, Vol. 51, pp.3254-3261.
21. *Molecular Operating Environment (MOE)*, 2012.10; Chemical Computing Group Inc., 1010 Sherbooke St. West, Suite #910, Montreal, QC, Canada, H3A 2R7, 2012.
22. Gupta K., Selinsky B. S., Kaub C. J. et al. *J. Mol. Biol.*, 2004, Vol. 335, pp.503-518.
23. Duggan K. C., Walters M. J., Musee J. et al. *The J. of Biol. Chem.*, 2010, Vol. 285 (45), pp.34950-34959.
24. Sjögrena T., Nordb J., Eka M. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2013, Vol. 110 (10), pp.3806-3811.
25. Ehrlich P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1909, Vol. 42, pp.17-47.
26. Wermuth C. G., Ganellin C. R., Lindberg P. et al. *Pure and Applied Chemistry*, 1998, Vol. 70 (5), pp.1129-1143.
27. Marcou G., Rognan D. *J. of Chem. Inform. and Modeling*, 2007, Vol. 47, pp.195-207.

Надійшла до редакції 31.10.2013 р.