

IN SILICO ДОСЛІДЖЕННЯ МОЖЛИВИХ ШЛЯХІВ МЕТАБОЛІЗМУ АТРИСТАМІНУ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ

Вступ. Об'єктом представлено дослідження є атристамін (2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-он), який вивчають як перспективний антидепресант із церебропротекторними, ноотропними, анальгетичними, антигіпоксичними та актопротекторними властивостями. Обов'язковою умовою подальшого впровадження його як кандидата в ліки є дослідження фармакокінетичних характеристик молекули. Це неможливо здійснити без цілісного розуміння процесів біотрансформації, яким піддається досліджувана сполука в організмі людини.

Мета дослідження – провести *in silico* дослідження можливих шляхів метаболізму перспективного антидепресанта атристаміну за допомогою онлайн-ресурсів, що перебувають у вільному доступі.

Методи дослідження. З метою *in silico* дослідження можливих напрямків біотрансформації атристаміну в організмі людини використовували он-лайн такі веб-сервіси: "Xenosite P450 Metabolism 1.0"; "Xenosite UGT 2.0"; "Way2Drug SOMP" та "Way2Drug RA". З огляду на те, що структурною особливістю хінолін-4(1Н)-онів є можливість існування прототропної таутомерії в гетероциклі, обчислення проводили для обох теоретично можливих таутомерних форм молекули атристаміну – 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону та 4-гідрокси-2-метил-3-(феніламінометил)-хіноліну.

Результати й обговорення. Наявність вторинної аміногрупи в молекулі 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону і 4-гідроксигрупи в молекулі іншого таутомера (4-гідрокси-2-метил-3-(феніламінометил)-хіноліну) зумовлює високу ймовірність глюкуронування з утворенням, відповідно, N- та O-глюкуронідів. Для 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону як більш стійкої форми показано, що основними шляхами метаболізму можуть бути ароматичне гідроксилування, аліфатичне гідроксилування, окиснювальне дезамінування, N-гідроксилування та епоксидування. Найбільшої уваги заслуговує напрямок аліфатичного гідроксилування, оскільки, на відміну від усіх інших шляхів, у результаті цього прогнозується утворення генерації метаболітів з новими фармакологічними властивостями (похідні кінуренової кислоти).

Висновок. Результати *in silico* дослідження можливих шляхів метаболізму атристаміну в організмі людини свідчать на користь того факту, що досліджувана сполука з високою ймовірністю інтенсивно метаболізується з участю ензимних систем цитохрому P450, що обов'язково необхідно врахувати в подальшому при плануванні експериментів *in vivo*.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: атристамін; 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-он; метаболізм; *in silico* дослідження; Xenosite; Way2Drug.

ВСТУП. Біотрансформація являє собою біохімічну модифікацію ксенобіотиків живими організмами з участю специфічних ензимних систем. У разі застосування зазначеного терміна до активних фармацевтичних інгредієнтів частіше використовують поняття "метаболізм лікарського засобу" [1]. Під час метаболічних перетворень біологічно активних молекул в організмі людини можуть виникати метаболіти з фізико-хімічними та фармакологічними властивостями, які суттєво відрізняються від таких у "материнських" сполук, що має важливе значення як з огляду на ефективність, так і в аспекті безпечності лікарських засобів [2].

© І. М. Подольський, С. Ю. Штриголь, 2019.

Для зменшення ризику відкриття сполук-кандидатів у ліки на стадії клінічних випробувань внаслідок метаболічних характеристик молекул необхідні ефективні й надійні методи вивчення метаболізму молекули біологічно активної сполуки *in silico*, *in vitro* та *in vivo*. Експериментальні дослідження можливих шляхів біотрансформації нових молекул *in vitro* та *in vivo* завжди є нетривіальними і ресурсозатратними завданнями. Саме тому застосування комп'ютерного прогнозування можливих шляхів метаболізму потенційного кандидата в ліки на початкових етапах є цілком виправданим та ефективним підходом, який дозволяє ідентифікувати сайти метаболізму (site of metabolism, SOM),

прогнозувати структури метаболітів, що утворюються, оцінювати інтенсивність метаболізму і специфічність субстратів до ензимів цитохрому P450 [3].

Традиційно реакції метаболізму лікарських засобів поділяють на реакції I фази (окиснення, гідроліз, відновлення), яку ще називають функціоналізацією, та реакції II фази (кон'югація) [4]. Під час I фази цитохроми P450 (CYP) активують молекулу ксенобіотика шляхом введення до структури реакційноздатної та полярної групи. Сульфотрансферази, N-ацетилтрансферази та УДФ-глюкуронілтрансферази (UGT) є основними ензимами II фази, залученими до кон'югації активованого метаболіту шляхом збільшення молекулярної маси і зменшення його реакційної здатності [5]. З огляду на те, що цитохроми P450 залучені до I фази метаболізму більш як 90 % лікарських засобів, представлених на ринку, саме різні ізоформи ензимів цієї родини застосовують як моделі у величезній кількості розрахункових підходів до прогнозування SOM [6].

На сьогодні розроблено достатню кількість програмних продуктів, що використовують підходи, зосереджені на прогнозуванні, або метаболічних реакцій, або сайтів метаболізму. Серед них Xenosite [7, 8] і Way2Drug: SOM [9] прогнозують SOM для CYP та UGT. Програмний продукт Way2Drug: RA [1] пропонує альтернативний підхід до прогнозування можливих шляхів біотрансформації – визначення атомів, що реагують (reacting atoms, RA), тобто розрахунок вірогідності перебігу реакції з участю відповідних ензимів для кожного окремого атома в молекулі. Застосування комбінованого підходу до прогнозування, тобто експертного аналізу даних, одержаних за допомогою декількох ресурсів з різними алгоритмами розрахунків, дозволяє значно підвищити точність результатів.

Об'єктом цього дослідження є атристамін (2-метил-3-(феніламінометил)-1H-хінолін-4-он), який вивчають як перспективний антидепресант [10, 11] із церебропротекторними [12], ноотропними [13], аналгетичними [14], антигіпоксичними [15] та актопротекторними [11] властивостями. Обов'язковою умовою подальшого впровадження його як кандидата в ліки є дослідження фармакокінетичних характеристик молекули. Це

неможливо здійснити без цілісного розуміння процесів біотрансформації, яким піддається досліджувана сполука в організмі людини.

Мета дослідження – провести *in silico* дослідження можливих шляхів метаболізму перспективного антидепресанта атристаміну за допомогою онлайн-ресурсів, що перебувають у вільному доступі.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. З огляду на те, що структурною особливістю хінолін-4(1H)-онів є можливість існування прототропної таутомерії в гетероциклі, обчислення проводили для обох теоретично можливих таутомерних форм молекули атристаміну – 2-метил-3-(феніламінометил)-1H-хінолін-4-ону та 4-гідрокси-2-метил-3-(феніламінометил)-хіноліну (рис. 1). 4-Гідрокси/оксо-таутомерію в ряду похідних 3-заміщених 2-метилхінолін-4(1H)-онів раніше було досліджено за допомогою ЯМР ¹³C спектроскопії і квантово-хімічними методами в різних наближеннях для ізольованих молекул і розчинів з використанням емпіричної корекції ефектів розчинників [16]. Незважаючи на той факт, що результати цих досліджень свідчать на користь більшої стабільності 4-оксо-форми, не можна виключати можливість утворення 4-гідрокситаутомера в біологічних рідинах організму людини.

З метою *in silico* дослідження можливих напрямків біотрансформації атристаміну в організмі людини використовували он-лайн такі веб-сервіси:

1. "Xenosite P450 Metabolism 1.0" [7] – прогнозує SOM у молекулі для CYP ізоформ 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, розраховує коефіцієнт імовірності, що варіює між 0 та 1 (чим він більший, тим вища ймовірність виступати сайтом метаболізму). Режим доступу: <https://swami.wustl.edu/xenosite/jobs>.

2. "Xenosite UGT 2.0" [8] – прогнозує SOM у молекулі для UGT, застосовують для ідентифікації SOM шляхом асоціації з коефіцієнтами ймовірності (варіює між 0 та 1). Режим доступу: <https://swami.wustl.edu/xenosite/jobs>.

3. "Way2Drug SOM" [9] – прогнозує SOM у молекулі для CYP ізоформ 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 та UGT, розраховує коефіцієнт імовірності (від 0 до 1), який визначає здатність окремого

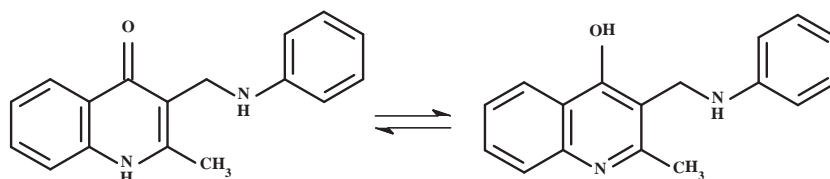


Рис. 1. Таутомерні форми молекули атристаміну.

атома виступати SOM для конкретного ензиму. Режим доступу: <http://www.way2drug.com/SOMP>.

4. "Way2Drug RA" [1] – дозволяє ідентифікувати в досліджуваній молекулі RA для більшості класів реакцій біотрансформації, що каталізуються п'ятьма основними ізоформами цитохрому P450 людини (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 і CYP3A4) та всіма ізоформами родини УДФ-глюкуронілтрансфераз. Основним показником, який розраховує програмний продукт для кожного класу реакцій, є DeltaP, що дорівнює різниці між Pa (вірогідність, з якою зазначений атом бере участь у реакції) та Pi (вірогідність, з якою зазначений атом не бере участі в реакції). Режим доступу: <http://www.way2drug.com/RA>.

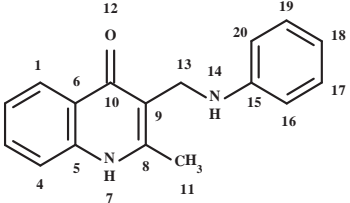
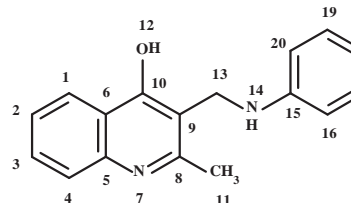
РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати *in silico* дослідження можливих шляхів метаболізму атристаміну в організмі людини свідчать на користь того факту, що досліджувана сполука з високою ймовірністю інтенсивно метаболізується з участю ензимних систем цитохрому P450, що обов'язково необхідно врахувати в подальшому при плануванні експериментів *in vivo*.

Як видно з таблиці 1, для молекули 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону най-

більш імовірними шляхами функціоналізації молекули є ароматичне гідроксилування з участю атомів ароматичної частини гетероциклу і фенільного замісника амінометильного фрагмента молекули, аліфатичне гідроксилування метильної групи в положенні 2 (нумерація за системою ІЮПАК), N-гідроксилування Нітрогену аміногрупи, епоксидування подвійного зв'язку 2-3 гетероциклу та N-деалкілування амінометильного фрагмента, що в даному випадку можна розглядати як окиснювальне дезамінування з утворенням відповідної карбонільної сполуки.

Показано, що молекула 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону може вступати в реакцію кон'югації з глюкуроною кислотою з участю атома Нітрогену амінометильного фрагмента (N-глюкуронування). Для іншого таутомера (4-гідрокси-2-метил-3-(феніламінометил)-хіноліну), поряд із цим, існує можливість кон'югації з глюкуроною кислотою з участю 4-гідроксигрупи (O-глюкуронування). Можливість перебігу кон'югації з утворенням відповідних глюкуронідів також підтверджується результатами прогнозування з використанням он-лайн сервісу "Xenosite UGT 2.0" (рис. 2).

Таблиця 1 – Результати прогнозування реакцій метаболізму таутомерних форм молекули атристаміну з використанням веб-сервісу "Way2Drug RA"

Клас реакцій				
	Номер атома	DeltaP	Номер атома	DeltaP
Реакції I фази метаболізму (функціоналізація)				
Ароматичне гідроксилування	2	0,944	2	0,940
	3	0,699	3	0,630
	4	0,575	18	0,533
	18	0,519	–	–
Аліфатичне гідроксилування	11	0,873	11	0,703
N-деалкілування	14	0,843	не прогнозується	
	13	0,812		
N-окиснення	7	0,529	7	0,382
N-гідроксилування	14	0,614	14	0,651
Епоксидування	9	0,741	не прогнозується	
	8	0,671		
C-окиснення	11	0,230	11	0,297
Реакції II фази метаболізму (кон'югація)				
N-глюкуронування	14	0,713	14	0,756
O-глюкуронування	не прогнозується		12	0,687
Кон'югація з глутатіоном	3	0,393	3	0,294
N-ацетилювання	14	0,296	14	0,309

Примітка. Наведено результати для всіх атомів з DeltaP>0,5 або найвищий показник, атоми в молекулах пронумеровано відповідно до обчислень веб-сервісу.

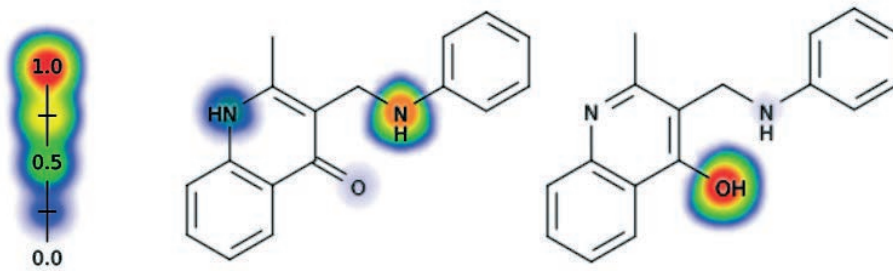


Рис. 2. Результати прогнозування за допомогою програми "Xenosite UGT 2.0".

Аналіз результатів прогнозування з використанням веб-сервісу "Way2Drug RA" дозволив припустити хімічні структури метаболітів та побудувати схему можливих шляхів метаболізму атристаміну (рис. 3). Додатково було спрогнозовано подальші напрямки біотрансформації найбільш імовірних метаболітів. На рисунку

наведено основні реакції метаболізму для 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону як більш стабільної таутомерної форми, значення ΔDeltaP та хімічні структури відповідних метаболітів; наведено тільки ті процеси, для яких $\Delta\text{DeltaP} > 0,7$; атоми в гетероциклі пронумеровано згідно з номенклатурою ІЮПАК.

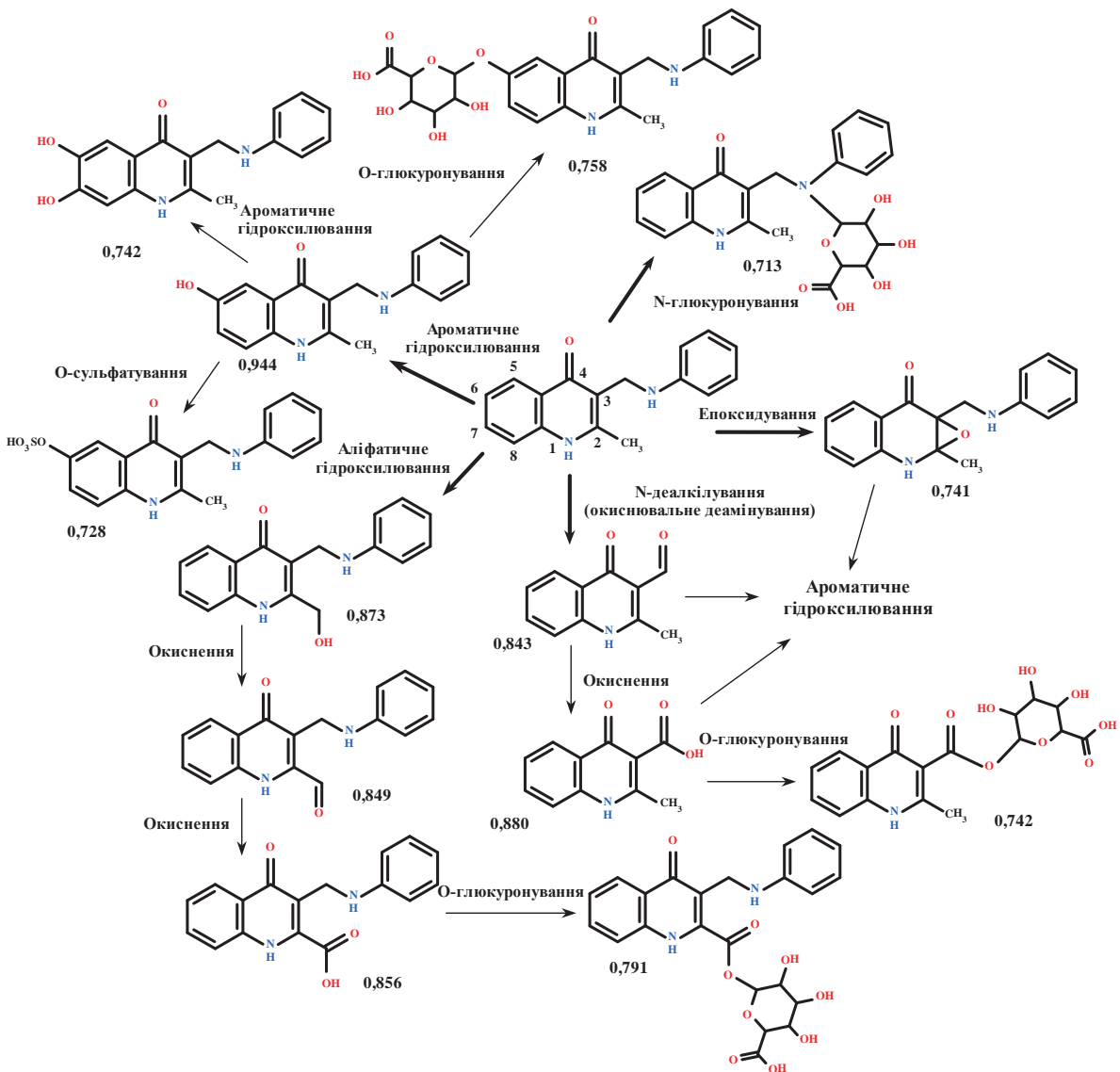


Рис. 3. Імовірні шляхи метаболізму атристаміну в організмі людини за результатами веб-сервісу "Way2Drug RA".

Відомо, що в результаті метаболізму вихідна сполука може втрачати свої фармакологічні властивості або модифікуватись з утворенням генерації метаболітів з іншими біологічними і токсикологічними характеристиками. У нашому випадку можна припустити, що послідовне ароматичне гідроксилування навряд чи значною мірою впливає на фармакологічні властивості молекули аж до кон'югації з відповідними кислотами, у вигляді яких дані метаболіти елімінують з організму людини. Це пов'язано з тим, що в результаті таких перетворень не зачіпається фармакофорний фрагмент молекули. Окиснювальне дезамінування, навпаки, повинно значною мірою впливати на виявлення психо- та нейротропних властивостей молекули, оскільки призводить до втрати критичного для прояву зазначеного спектра фармакологічної активності структурного фрагмента молекули.

Найбільший інтерес викликає біотрансформація молекули з участю метильної групи в положенні 2. Аліфатичне гідроксилування цього фрагмента з подальшим окисненням може генерувати метаболіти, структурно подібні до кінуренової кислоти – ендогенної речовини з нейротропними властивостями [17]. Таким чином, можна припустити, що деякі віддалені ефекти, які спостерігають при застосуванні атристаміну, можуть бути наслідком фармакологічної дії його метаболітів.

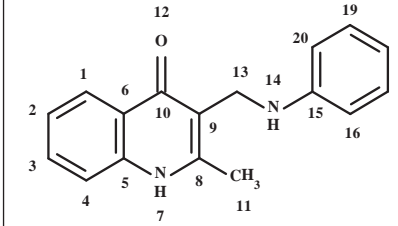
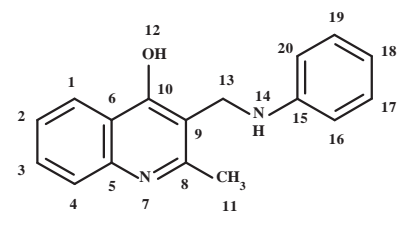
Результати прогнозування SOM із використанням веб-сервісу "Way2Drug SOMP" свідчать на користь високої реакційної здатності метильної групи амінометильного фрагмента 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону в реакціях гідроксилування з участю більшості ізоформ цитохрому P450 (табл. 2).

Цей факт при зіставленні з результатами, наведеними в таблиці 1, додатково свідчить на користь високої ймовірності окиснювального дезамінування, оскільки гідроксилування Карбону в α -положенні до аміногрупи в класичних уявленнях медичної хімії розглядають як першу стадію N-деалкілування (дезамінування) з подальшим утворенням первинного аміну та відповідної карбонільної сполуки.

Аналіз результатів, одержаних для молекули 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону з використанням веб-сервісу "Xenosite P450 Metabolism 1.0" (рис. 4), виявив додатково високу ймовірність участі атома Карбону в пара-положенні фенільного замісника в амінометильному фрагменті в реакціях гідроксилування із залученням CYP 1A2, 2C9, 2D6, 2E1 та 3A4, а також мікросом печінки людини (HLM).

Таким чином, результати, одержані з використанням різних алгоритмів обчислення, добре узгоджуються між собою та із сучасними уявленнями медичної хімії стосовно метаболізму лікарських засобів. Наведені висновки та положення

Таблиця 2 – Результати прогнозування SOM для таутомерних форм молекули атристаміну з використанням веб-сервісу "Way2Drug SOMP"

Ензимна система				
	Номер атома	DeltaP	Номер атома	DeltaP
CYP 3A4	2	0,446	2	0,514
	13	0,344	11	0,510
	18	0,303	18	0,385
	–	–	13	0,374
	–	–	3	0,315
	–	–	16/20	0,303
CYP 2D6	13	0,292	11	0,420
CYP 2C9	13	0,452	11	0,446
	–	–	13	0,340
CYP 2C19	13	0,514	13	0,451
	–	–	11	0,440
CYP 1A2	13	0,397	11	0,614
	–	–	13	0,384
UGT	14	0,193	12	0,515

Примітка. Наведено результати для всіх атомів з DeltaP>0,3 або найвищий показник, атоми в молекулах пронумеровано відповідно до обчислень веб-сервісу.

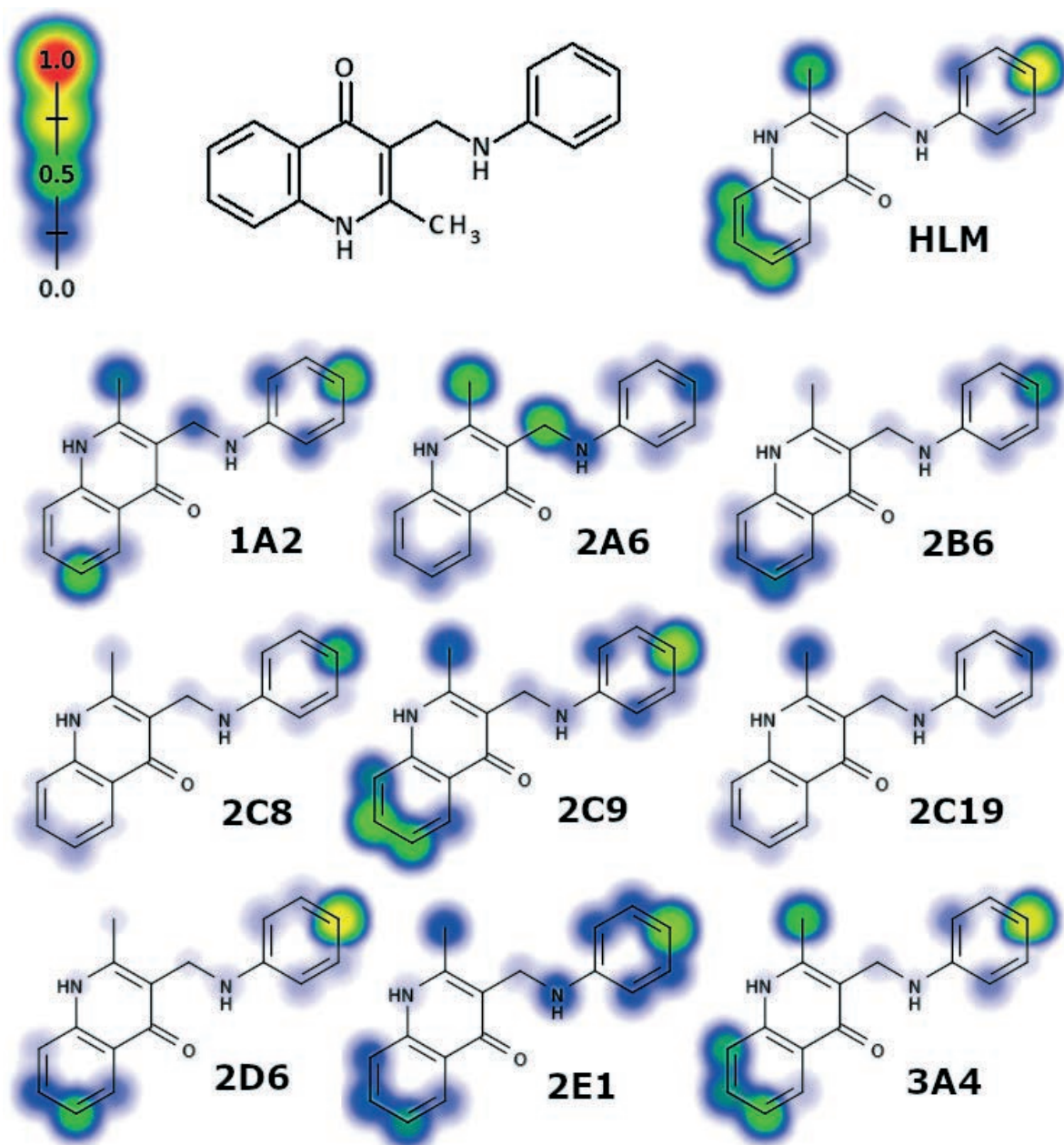


Рис. 4. Результати прогнозування з використанням веб-сервісу "Xenosite P450 Metabolism 1.0".
Графічно зображено ймовірність атомів виступати реакційними центрами перетворень з участю різних ізоформ цитохрому P450 та мікросом печінки людини (HLM).

обов'язково необхідно врахувати при розробці методик дослідження фармакокінетичних властивостей арипістаміну *in vivo*.

ВИСНОВКИ. У роботі наведено результати *in silico* дослідження можливих шляхів метаболізму перспективного антидепресанта арипістаміну з використанням он-лайн сервісів "Way2Drug SOMP", "Way2Drug RA", "Xenosite P450 Metabolism 1.0" та "Xenosite UGT 2.0". Розрахунки проводили з урахуванням можливості існування різних таутомерних форм молекули досліджуваної речовини в біологічних

рідинах організму людини. Показано, що молекула арипістаміну з високою ймовірністю інтенсивно метаболізується з участю ензимних систем цитохрому P450, що обов'язково необхідно врахувати в подальшому при плануванні експериментів *in vivo*. Наявність вторинної аміногрупи в молекулі 2-метил-3-(феніламінометил)-1H-хінолін-4-ону і 4-гідроксигрупи в молекулі іншого таутомера (4-гідрокси-2-метил-3-(феніламінометил)-хіноліну) зумовлює високу ймовірність глюкуронування з утворенням, відповідно, N- та O-глюкуронідів. Для 2-метил-3-(феніламінометил)-1H-хінолін-4-ону як більш

стійкої форми показано, що основними шляхами метаболізму можуть бути ароматичне гідроксилювання, аліфатичне гідроксилювання, окиснювальне дезамінування, N-гідроксилювання та епоксидування. Найбільшої уваги заслуговує

напрямок аліфатичного гідроксилювання, оскільки, на відміну від усіх інших шляхів, у результаті цього прогнозується утворення генерації метаболітів з новими фармакологічними властивостями (похідні кінуренової кислоти).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Prediction of reacting atoms for the major biotransformation reactions of organic xenobiotics / A. V. Rudik, A. V. Dmitriev, A. A. Lagunin [et al.] // *Journal of Cheminformatics*. – 2016. – **8**. – Art. №68. – Access mode : <https://doi.org/10.1186/s13321-016-0183-x>

2. Predicting drug metabolism: experiment and/or computation? / J. Kirchmair, A. H. Göller, D. Lang [et al.] // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2015. – **14**, Issue 6. – P. 387–404. – Access mode : <https://doi.org/10.1038/nrd4581>

3. Adams, S. E. Molecular Similarity and Xenobiotic Metabolism (Doctoral thesis) / S. E. Adams. – University of Cambridge. – 2010. – 251 p. – Access mode : <https://doi.org/10.17863/CAM.16274>

4. Drug Metabolism: Current Concepts / M. R. Caira, C. Ionescu. – eds. – Springer Netherlands: 2005. – 422 p. – Access mode : <https://doi.org/10.1007/1-4020-4142-X>

5. *In silico* prediction of Heterocyclic Aromatic Amines metabolism susceptible to form DNA adducts in humans / V. Delannée, S. Langouët, A. Siegel, N. Théret // *Toxicology Letters*. – 2019. – **300**. – P. 18–30. – Access mode : <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.10.011>

6. Cytochrome P450 site of metabolism prediction from 2D topological fingerprints using GPU accelerated probabilistic classifiers / J. D. Tyzack, H. Y. Mussa, M. J. Williamson [et al.] // *Journal of Cheminformatics*. – 2014. – **6**. – Art. No. 29. – Access mode : <https://doi.org/10.1186/1758-2946-6-29>

7. Zaretski, J. XenoSite: accurately predicting CYP-mediated sites of metabolism with neural networks / J. Zaretski, M. Matlock, S. J. Swamidass // *Journal of Chemical Information and Modeling*. – 2013. – **53**, Issue 12. – P. 3373–3383. – Access mode : <https://doi.org/10.1021/ci400518g>

8. A simple model predicts UGT-mediated metabolism / N. L. Dang, T. B. Hughes, V. Krishnamurthy, S. J. Swamidass // *Bioinformatics*. – 2016. – **32**, Issue 20. – P. 3183–3189. – Access mode : <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btw350>

9. SOMP: web server for *in silico* prediction of sites of metabolism for drug-like compounds / A. Rudik, A. Dmitriev, A. Lagunin [et al.] // *Bioinformatics*. – 2015. – **31**,

Issue 12. – P. 2046–2048. – Access mode : <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv087>

10. 2-Метил-3-фениламинометилхинолин-4-он – потенциальный антидепрессант с ноотропными свойствами / С. Ю. Штрыголь, В. А. Зубков, И. Н. Подольский, И. С. Гриценко // *Эксперим. и клинич. фармакология*. – 2012. – **75**, № 4. – С. 7–9.

11. Podolsky I. M. The psycho- and neurotropic profiling of novel 3-(N-R,R'-aminomethyl)-2-methyl-1H-quinolin-4-ones *in vivo* / I. M. Podolsky, S. Yu. Shtrygol', V. O. Zubkov // *Saudi Pharmaceutical Journal*. – 2018. – **26**, Issue 1. – P. 107–114. – Access mode : <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2017.10.005>

12. Podolsky, I. M. Neuroprotective activity of 2-methyl-3-phenylaminomethylquinolin-4-one in experimental traumatic brain injury in rats / I. M. Podolsky, S. Yu. Shtrygol' // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. – 2015. – **7**, Issue 4. – P. 518–524.

13. Podolsky I. The memory and learning enhancing effects of Atristamine // I. Podolsky, S. Shtrygol' // *Pharmacia*. – 2019. – **66**, Issue 1. – P. 13–18. – Access mode : <https://doi.org/10.3897/pharmacia.66.e35048>

14. Podolsky I. The analgesic properties of a promising antidepressant – 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-quinolin-4-one / I. Podolsky, S. Shtrygol' // *The Pharma Innovation Journal*. – 2017. – **6**, Issue 8 (C). – P. 156–160.

15. Дослідження антигіпоксичної активності 2-метил-3-феніламинометилхінолін-4-ону – перспективного антидепресанта з ноотропними властивостями / І. М. Подольський, С. Ю. Штрыголь, В. Ф. Осташко, Н. В. Бездітко // *Укр. біофармац. журн.* – 2013. – № 2 (25). – С. 46–49.

16. The experimental and theoretical study of tautomerism of 3-substituted 2-methyl-quinoline-4(1H)-ones / V. O. Zubkov, O. B. Rozhenko, N. I. Ruschak, I. S. Gritsenko // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. – 2016. – **14**, № 2 (54). – С. 53–59.

17. Recent evidence for an expanded role of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in neurological diseases / M. D. Lovelace, B. Varney, G. Sundaram [et al.] // *Neuropharmacology*. – 2017. – **112**, part B. – P. 373–388. – Access mode : <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.03.024>

REFERENCES

1. Rudik, A.V., Dmitriev, A.V., Lagunin, A.A., Filimonov, D.A., & Poroikov, V.V. (2016). Prediction of reacting atoms for the major biotransformation reactions of organic xenobiotics. *J. Cheminformatics*, *8*, Art. No. 68. Retrieved from: <https://doi.org/10.1186/s13321-016-0183-x>

2. Kirchmair, J., Göller, A.H., Lang, D., Kunze, J., Testa, B., Wilson, I.D., ... Schneider, G. (2015). Predicting drug metabolism: experiment and/or computation? *Nat. Rev. Drug Discov.*, *14* (6), 387–404. Retrieved from: <https://doi.org/10.1038/nrd4581>

3. Adams, S.E. (2010). *Molecular similarity and xenobiotic metabolism* (Doctoral thesis). Retrieved from: <https://doi.org/10.17863/CAM.16274>
4. Caira, M.R., & Ionescu, C. (2005). *Drug Metabolism: Current Concepts*. Springer Netherlands. Retrieved from: <https://doi.org/10.1007/1-4020-4142-X>
5. Delannée, V., Langouët, S., Siegel, A., & Thérêt, N. (2019). In silico prediction of Heterocyclic Aromatic Amines metabolism susceptible to form DNA adducts in humans. *Toxicology Letters*, 300, 18-30. Retrieved from: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.10.011>
6. Tyzack, J.D., Mussa, H.Y., Williamson M.J., Kirchmair, J., Glen, R.C. (2014). Cytochrome P450 site of metabolism prediction from 2D topological fingerprints using GPU accelerated probabilistic classifiers. Retrieved from: *J. Cheminformatics*, 6, Art. №29. Retrieved from: <https://doi.org/10.1186/1758-2946-6-29>
7. Zaretski, J., Matlock, M., Swamidass, S.J. (2013). Xenosite: accurately predicting CYP-mediated sites of metabolism with neural networks. *J. Chem. Inf. Model.*, 53(12), 3373-3383. Retrieved from: <https://doi.org/10.1021/ci400518g>
8. Dang, N.L., Hughes, T.B., Krishnamurthy, V., Swamidass, S.J. (2016). A simple model predicts UGT-mediated metabolism. *Bioinformatics*, 32 (20), 3183-3189. Retrieved from: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btw350>
9. Rudik, A., Dmitriev, A., Lagunin, A., Filimonov, D., Poroikov, V. (2015). SOMP: web server for in silico prediction of sites of metabolism for drug-like compounds. *Bioinformatics*, 31 (12), 2046-2048. Retrieved from: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv087>
10. Shtrygol, S.Yu., Zubkov, V.A., Podolskiy, I.N., & Gritsenko, I.S. (2012). 2-Metil-3-fenilaminometilkinolin-4-on – potentsialnyy antidepressant s nootropnymi svoystvami [2-Methyl-3-phenylaminomethylquinolin-4-one as potential antidepressant with nootropic properties]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya – Experimental and Clinical Pharmacology*, 75 (4), 7-9 [in Russian].
11. Podolsky, I.M., Shtrygol', S.Yu., & Zubkov, V.O. (2018). The psycho- and neurotropic profiling of novel 3-(N-R,R'-aminomethyl)-2-methyl-1H-quinolin-4-ones in vivo. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 26 (1), 107-114. Retrieved from: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2017.10.005>
12. Podolsky, I.M., & Shtrygol, S.Yu. (2015). Neuroprotective activity of 2-methyl-3-phenylaminomethyl-quinolin-4-one in experimental traumatic brain injury in rats. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7 (4), 518-524.
13. Podolsky, I., Shtrygol', S. (2019). The memory and learning enhancing effects of Atristamine. *Pharmacia*, 66 (1), 13-18. Retrieved from: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.66.e35048>
14. Podolsky, I., Shtrygol', S. (2017). The analgesic properties of a promising antidepressant – 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-quinolin-4-one. *The Pharma Innovation Journal*, 6 (8C), 156-160.
15. Podolskiy, I.M., Shtryhol, S.Yu., Ostashko, V.F., & Bezditko, N.V. (2013). Doslidzhennia antyhipoksychnoi aktyvnosti 2-metyl-3-fenilaminometylkinolin-4-onu – perspektyvnoho antydepresanta z nootropnyimi vlastyvoistamy [The research of antihypoxic activity of 2-methyl-3-phenylaminomethylquinolin-4-one – perspective antidepressant with nootropic properties]. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal – Ukrainian Biopharmaceutical Journal*, 2 (25), 46-49 [in Ukrainian].
16. Zubkov, V.O., Rozhenko, O.B., Ruschak, N.I., & Gritsenko, I.S. (2016). The experimental and theoretical study of tautomerism of 3-substituted 2-methyl-quinoline-4(1H)-ones. *Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevtichnoi khimii – Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 14 (2), 53-59.
17. Lovelace, M.D., Varney, B., Sundaram, G., Lennon, M.J., Lim, C.K., Jacobs, K., ... Brew, B.J. (2017). Recent evidence for an expanded role of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in neurological diseases. *Neuropharmacology*, 112 (B), 373-388. Retrieved from: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.03.024>

И. Н. Подольский, С. Ю. Штрыголь
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ

IN SILICO ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНЫХ ПУТЕЙ МЕТАБОЛИЗМА АТРИСТАМИНА В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Резюме

Вступление. Объектом представленного исследования является атристамин (2-метил-3-(фениламинотетил)-1H-хинолин-4-он), который изучают как перспективный антидепрессант с церебропротекторными, ноотропными, анальгетическими, антигипоксическими и актопротекторными свойствами. Обязательным условием дальнейшего внедрения его в качестве кандидата в лекарственные препараты является исследование фармакокинетических характеристик молекулы. Это невозможно осуществить без целостного понимания процессов биотрансформации, которым подвергается исследуемое соединение в организме человека.

Цель исследования – провести *in silico* исследование возможных путей метаболизма перспективного антидепрессанта атристамина с помощью онлайн-ресурсов, находящихся в свободном доступе.

Методы исследования. С целью *in silico* исследования возможных направлений биотрансформации атристамина в организме человека использовали он-лайн следующие веб-сервисы: “Xenosite P450 Metabolism 1.0”; “Xenosite UGT 2.0”; “Way2Drug SOMP” и “Way2Drug RA”. Учитывая то, что структурной особен-

ностью хинолин-4(1H)-онов является возможность существования прототропной таутомерии в гетероцикле, вычисления проводили для обеих теоретически возможных таутомерных форм молекулы атристамина – 2-метил-3-(фениламинометил)-1H-хинолин-4-она и 4-гидрокси-2-метил-3-(фениламинометил)-хинолина.

Результаты и обсуждение. Наличие вторичной аминогруппы в молекуле 2-метил-3-(фениламинометил)-1H-хинолин-4-она и 4-гидроксигруппы в молекуле другого таутомера (4-гидрокси-2-метил-3-(фениламинометил)-хинолина) обуславливает высокую вероятность глюкуронирования с образованием, соответственно, N- и O-глюкуронидов. Для 2-метил-3-(фениламинометил)-1H-хинолин-4-она как более устойчивой формы показано, что основными путями метаболизма могут быть ароматическое гидроксילирование, алифатическое гидроксילирование, окислительное дезаминирование, N-гидроксילирование и эпексидирование. Наибольшего внимания заслуживает направление алифатического гидроксילирования, поскольку, в отличие от всех других путей, в результате этого прогнозируется образование генерации метаболитов с новыми фармакологическими свойствами (производные кинуреновой кислоты).

Вывод. Результаты *in silico* исследования возможных путей метаболизма атристамина в организме человека свидетельствуют о том, что исследуемое соединение с высокой вероятностью интенсивно метаболизируется при участии энзимных систем цитохрома P450, что обязательно необходимо учесть в дальнейшем при планировании экспериментов *in vivo*.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: атристамин; 2-метил-3-(фениламинометил)-1H-хинолин-4-он; метаболизм; *in silico* исследование; Xenosite; Way2Drug.

I. M. Podolsky, S. Yu. Shtrygol
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY, KHARKIV

IN SILICO RESEARCH OF THE POSSIBLE PATHWAYS OF ATRISTAMINE METABOLISM IN THE HUMAN BODY

Summary

Introduction. The object of the present study is atristamine (2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-quinolin-4-one), which is being studied as a promising antidepressant with cerebroprotective, nootropic, analgesic, antihypoxic and actoprotective properties. A prerequisite for its further introduction as a candidate for drugs is the study of the pharmacokinetic characteristics of the molecule. This is impossible without a holistic understanding of the biotransformation processes that the molecule undergoes in the human body.

The aim of the study – *in silico* study of the possible metabolic pathways of the promising antidepressant atristamine using freely available online resources.

Research Methods. For the purpose of *in silico* research of possible directions of biotransformation of atristamine in the human body, the following online web services were used: Xenosite P450 Metabolism 1.0; Xenosite UGT 2.0; Way2Drug SOMP and Way2Drug RA. Taking into account that the structural feature of quinolin-4(1H)-ones is the possibility of prototropic tautomerism in the heterocycle, computations were performed for both theoretically possible tautomeric forms of the atristamine molecule – 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-quinolin-4-one and 4-hydroxy-2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-quinoline.

Results and Discussion. Due to the presence of a secondary amino group in the molecule of 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-quinolin-4-one and 4-hydroxy group in the structure of another tautomer (4-hydroxy-2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-quinoline) glucuronidation is highly probable with the formation of N- and O-glucuronides, respectively. For 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-quinolin-4-one as a more stable form, it was shown that aromatic hydroxylation, aliphatic hydroxylation, oxidative deamination, N-hydroxylation and epoxidation can be the main metabolic pathways. The direction of aliphatic hydroxylation deserves the most attention, since, unlike all other pathways, the formation of metabolites with new pharmacological properties (kynurenic acid derivatives) was predicted as a result of this.

Conclusions. The results of *in silico* research of possible pathways of atristamine metabolism in the human body support the fact that this molecule with high probability can be intensively metabolized via cytochrome P450 enzyme systems. This must be taken into account when planning *in vivo* experiments in the future.

KEY WORDS: atristamine; 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-quinolin-4-one; metabolism; *in silico* research; Xenosite; Way2Drug.

Отримано 30.08.19

Адреса для листування: I. M. Подольський, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, Харків, 61002, Україна, e-mail: illya.podolsky@nuph.edu.ua.