

УДК 544.354.081.7:004.021

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.7.2021.244593>Семененко С.І.<sup>1</sup>, Семененко А.І.<sup>1</sup>, Редькін Р.Г.<sup>2</sup>, Семененко І.Ф.<sup>1</sup><sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна<sup>2</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

## Оцінка молекулярної мішені адемолу методом хемоінформатики

**Резюме. Актуальність.** Глутаматна ексайтотоксичність та внутрішньочерепна гіпертензія являють собою потенційні мішені щодо можливих розробок патогенетичної терапії уражень мозку, зокрема тих, що асоційовані з високими значеннями внутрішньочерепного тиску. **Мета.** Методами хемоінформатики обґрунтувати внутрішньочерепне застосування адемолу, виявити здатність адемолу блокувати  $\beta$ -адренорецептори, а також за критеріями лікоподібності та біодоступності оцінити можливість його проходження через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). **Матеріали та методи.** Всі обчислення молекулярних дескрипторів були зроблені за допомогою програмного комплексу SIB Swiss Institute of Bioinformatics, розрахункової платформи та Molinspiration Cheminformatics v2016.09, доступних on-line. **Результати.** Молекулярна маса адемолу не перевищує 500, середній показник ліпофільності розрахований за допомогою програмного комплексу [5], знаходиться для наведених сполук у прийнятному діапазоні. Для адемолу величина LogP дорівнює 2,736, що вище, ніж у ремантадину (2,456), однак нижче, ніж у пропранололу (2,967). Визначено загальну площу полярних поверхонь молекул (TPSA), що розраховується на основі методики, опублікованої Ertl et al. [6] у вигляді внесків суми площин атомів O та N та інших, у складі функціональних груп полярних фрагментів. Для предикації проникнення адемолу через ГЕБ використали розраховані in silico дескриптори — усереднену ліпофільність, що виявилася близькою до описаного раніше коефіцієнту ліпофільності у суміші октанолу та фосфатного буфера [9], та TPSA. Кореляція афінитету (LogK<sub>i</sub>, nM) з полярністю для відомих  $\beta$ -адреноблокаторів та адемолу описується як параболічна поліноміальна функція другого порядку. **Висновки.** Побудовано модель кореляції афінитету від ліпофільності для ряду  $\beta$ -адреноблокаторів та передбачено афінність адемолу, що наближається до високоафінних неселективних  $\beta$ -адреноблокаторів.

**Ключові слова:** адемола; хемоінформатика; внутрішньочерепний тиск; черепно-мозкова травма; гематоенцефалічний бар'єр

### Вступ

В умовах черепно-мозкової травми (ЧМТ) через об'єм крові, що потрапила у субарахноїдальний простір, та зменшення сталого об'єму черепної коробки внаслідок зміщення кісткових уламків або наявності гематом зростають абсолютні значення внутрішньочерепного тиску (ВЧТ). При цьому порушується аксональний транспорт внаслідок зовнішнього механічного тиску на кору мозку, з поступовим її здавленням. Усе це призводить до надмірної активації NMDA-рецепторів та запуску глутамат-кальцієвого патобіохімічного каскаду — основних механізмів

апоптотичної та некробіотичної смерті нейронів. Як наслідок, формується деструктивно-дегенеративне вогнище, що спричиняє розвиток патологічно зміненого неврологічного статусу хворих. Отже, глутаматна ексайтотоксичність та внутрішньочерепна гіпертензія являють собою потенційні мішені щодо можливих розробок патогенетичної терапії уражень мозку, зокрема тих, що асоційовані з високими значеннями ВЧТ. Бажаним фармакологічним ефектом для препарату подібної спрямованості дії є його спроможність знижувати підвищений внутрішньочерепний тиск.

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanij»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Семененко Святослав Ігорович, к.м.н., доцент кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна; e-mail: [semenenkos1@rambler.ru](mailto:semenenkos1@rambler.ru); контактний тел.: +380677471748

For correspondence: S.I. Semenenko, PhD, Associate Professor at the Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov st., 56, Vinnytsia, 21018, Ukraine; e-mail: [semenenkos1@rambler.ru](mailto:semenenkos1@rambler.ru); contact phone: +380677471748

Нині серед прямих блокаторів NMDA-рецепторів відомі препарати, для яких експериментально доведена наявність нейропротекторної активності в умовах пошкодження мозку на тлі підвищеного ВЧТ. Йдеться перш за все про похідні адамантану: мемантин, амантадину гідрохлорид або сульфат. З метою оптимізації фармакотерапії синдрому ВЧТ нашу увагу привернуло одне з похідних адамантану — 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлорид, під умовною назвою адемола, якому притаманні нейропротекторний ефект та спроможність знижувати ВЧТ [1].

Головну робочу гіпотезу правдоподібно сформулювати так, що завдяки структурній спорідненості до молекул  $\beta$ -блокаторів, зокрема наявності пропанамінового фармакофору, адемола здатен одночасно з його модулюючим впливом на NMDA-рецептори проявляти властивості неселективного блокатора  $\beta$ -адренорецепторів та може знижувати підвищений ВЧТ.

**Мета роботи.** Методами хемоінформатики обґрунтувати внутрішньовенне застосування адемола, виявити здатність адемола блокувати  $\beta$ -адренорецептори, а також за критеріями лікоподібності та біодоступності оцінити можливість його проходження через гемато-енцефалічний бар'єр (ГЕБ) порівняно з еталонними  $\beta$ -адреноблокаторами (структурними аналогами за пропанаміновим фармакофором).

## Матеріали та методи

Алгоритм дослідження складався з обрахунку та аналізу молекулярних дескрипторів молекули адемола та референтних структур методами хемоінформатики.

### Методи хемоінформатики

Всі обчислення молекулярних дескрипторів були зроблені за допомогою програмного комплексу SIB Swiss Institute of Bioinformatics ([www.sib.swiss](http://www.sib.swiss)), розрахункової платформи (Vital-IT, [www.vital-it.ch](http://www.vital-it.ch)) та Molinspiration Cheminformatics v2016.09, 2016 (Університет Братислави, Словаччина), доступних on-line [Calculation of Molecular Properties and Bioactivity Score/Molinspiration Cheminformatics, 2012: <http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>]. Як референтні структури для розрахунків було обрано кардіонеселективні  $\beta$ -адреноблокатори — тимолол, пропранолол та високоліпофільний  $\beta_3$ -адреноблокатор SR 59230A, який здатен блокувати гіпертермію, викликану NMDA у щурів [2]. Обрані для аналізу на першому етапі розрахункові параметри молекул або дескриптори — показник ліпофільності (LogP), площа полярних поверхонь молекул (TPSA), молекулярний об'єм, молекулярна маса — належать до класичних в галузі кількісного зв'язку «структура — властивості» аналізу та входять до набору так званих найважливіших дескрипторів, визначених з 500 методом аналізу головних компонент (в англійській літературі позначається як Principal Component Analysis, PCA) [3]. Вони прямо пов'язані з такими

важливими властивостями молекули, як розмір, ліпофільність, конформаційна рухливість, здатність до утворення водневих зв'язків [4].

## Результати та обговорення

На першому етапі роботи для оцінки лікоподібності адемола (1) до відомих  $\beta$ -блокаторів — тимололу (2), пропранололу (3) та селективного  $\beta_3$ -адреноблокатора SR 59230A (4) було використано комплекс розрахункових підходів хемоінформатики *in silico*, зокрема Molinspiration software, SIB Swiss Institute of Bioinformatics. До речі, молекулярна маса адемола не перевищує 500, середній показник ліпофільності розрахований за допомогою програмного комплексу [5], знаходиться для наведених сполук у прийнятному діапазоні (табл. 1). Значення ліпофільності розраховується шляхом виявлення значення LogP. Логарифм P — коефіцієнт розподілу незаряджених форм субстрату і є шукана величина, стандартно позначається як logP. Для адемола його величина дорівнює 2,736, що вище, ніж у ремантадину (2,456), однак нижче, ніж у пропранололу (2,967) (табл. 1).

Крім того, за допомогою тих самих продуктів визначено TPSA (загальну площу полярних поверхонь молекул), яка розраховується на основі методики, опублікованої Ertl et al. [6], у вигляді внесків суми площин атомів O та N та ін., у складі функціональних груп полярних фрагментів. Відомо, що TPSA є дуже ефективним дескриптором, який дозволяє передбачити абсорбцію лікарського засобу, біодоступність і проникність крізь ГЕБ [7]. Загалом такий підхід дає змогу рутинним шляхом оцінити лікоподібність (drug likeness) нових структур, порівнюючи нові з уже відомими молекулами. Так, на рис. 1 подані пелюсткові діаграми адемола та препаратів порівняння за розрахованими нами *in silico* молекулярними дескрипторами ліпофільності (LIPO), розміру молекули (SIZE), полярності (POLAR), розчинності (INSOLU), коефіцієнту ненасиченості молекул (INSATU), гнучкості (FLEX) тощо. Таким чином, отримані дані *in silico* демонструють високу схожість адемола та препаратів порівняння, що відповідає 100 та 90 % абсорбції, отриманим для пропранололу та тимололу відповідно в експериментах *in vivo* (табл. 2).

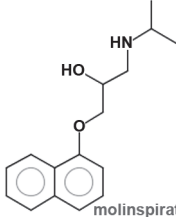
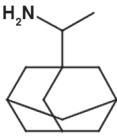
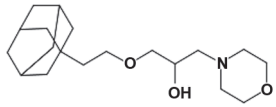
Узагальнені властивості адемола та референтних молекул наведено у табл. 1 та 2.

Для предикації проникнення адемола через ГЕБ ми використали розраховані нами *in silico* дескриптори — усереднену ліпофільність (Consensus Log P<sub>o/w</sub>), яка виявилася близькою до описаного раніше коефіцієнту ліпофільності в суміші октанолу та фосфатного буфера [9], та загальну площу полярних поверхонь молекул TPSA.

Після чого було побудовано діаграму кореляції дескрипторів ліпофільності та полярності адемола (рис. 2) і референтних досліджуваних молекул за методом Brain Or IntestinaL EstimateD permeation method (BOILED-Egg) [10].

Кореляція афінитету (LogK<sub>i</sub>, nM) з полярністю для відомих  $\beta$ -адреноблокаторів та адемола описується як параболічна поліноміальна функція другого порядку,

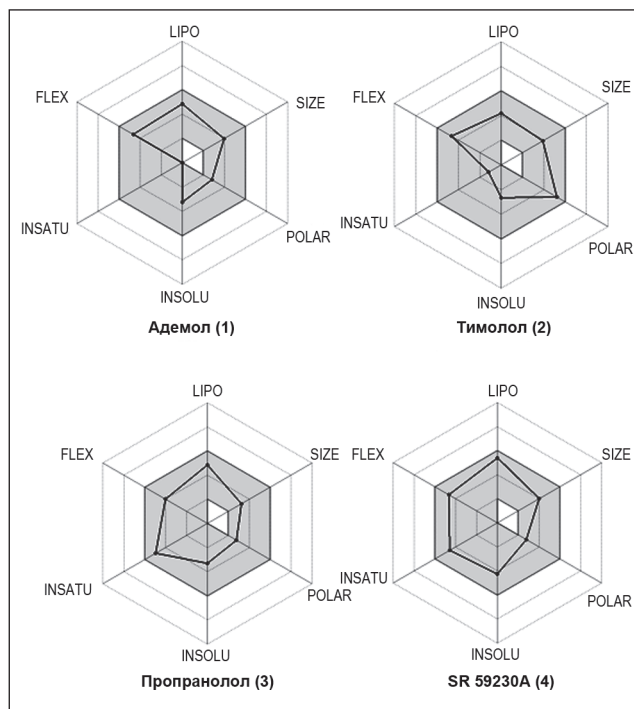
Таблиця 1. Розрахунок показників ліпофільності за допомогою розрахункової платформи Molinspiration property engine з використанням комплексу розрахункових підходів хемоінформатики in silico

Показник	 Пропранолол	 Ремантадин	 R-морфолін (в адемолу)
MiLogP	2,967	2,456	2,736
TPSA	41,489	26,023	41,934
GPCR ligand	0,12	0,44	0,15
Ion channel modulator	0,06	-0,24	-0,02
Kinase inhibitor	-0,17	-0,97	-0,13
Nuclear receptor ligand	-0,19	-0,79	-0,10
Protease inhibitor	-0,04	-0,31	0,16
Enzyme inhibitor	0,04	-0,24	0,08
CYP Inhibitory Promiscuity			Low CYP Inhibitory Promiscuity 0,9001 <sup>1-3</sup>
Biodegradation			Not ready biodegradable 0,9931 <sup>1-3</sup>

Таблиця 2. Порівняльна характеристика дескрипторів і деяких властивостей молекули адемолу та β-адреноблокаторів із феноксипропаноламіною будовою

Молекула Молекулярний дескриптор або константа	Адемол (1)	Тимолол (2)	Пропранолол (3)	SR 59230A (4)
LogK <sub>i</sub> (nM) відносно β-адренергічних рецепторів ока, <i>in vivo</i> [8]	НД*	1,2	1,4	НД
Log P <sub>o/w</sub> (iLOGP)	1,73	2,77	3,25	3,85
Log P <sub>o/w</sub> (XLOGP3)	2,94	1,83	2,98	3,92
Log P <sub>o/w</sub> (WLOGP)	1,92	0,12	2,58	3,33
Log P <sub>o/w</sub> (MLOGP)	2,12	-0,36	2,35	3,08
Log P <sub>o/w</sub> (SILICOS-IT)	3,11	1,77	3,04	4,44
Consensus Log P <sub>o/w</sub> * <i>in silico</i>	2,36	1,23	2,84	3,72
Log PC n-octanol/pH 7,4 буфер, <i>in vitro</i>	НД	1,91	3,21	НД
TPSA, Å <sup>2</sup>	41,93	107,98	41,49	41,49
Проникність крізь ГЕБ (метод BOILED-Egg)**	+++	Hi	+++	+++
Біодоступність, <i>in silico</i>	+++	++	++++	+++
Біодоступність (%), <i>in vivo</i>	НД	60–90	≈100	НД
P-глікопротеїн субстрат, <i>in silico</i>	Hi	Так	Hi	Hi
Розчинність основи у водних розчинах Log S (SILICOS-IT), <i>in silico</i>	-2,94 Розчинна	-2,38 Розчинна	-3,51 Помірно розчинна	-6,64 Погано розчинна
Молярна маса, г/моль	323,47	316,42	259,34	325,44

Примітки: \* — НД — немає даних; \*\* — розраховано in silico на платформі SIB Swiss Institute of Bioinformatics (www.sib.swiss); \*\*\* — розраховано in silico за методом BOILED-Egg.



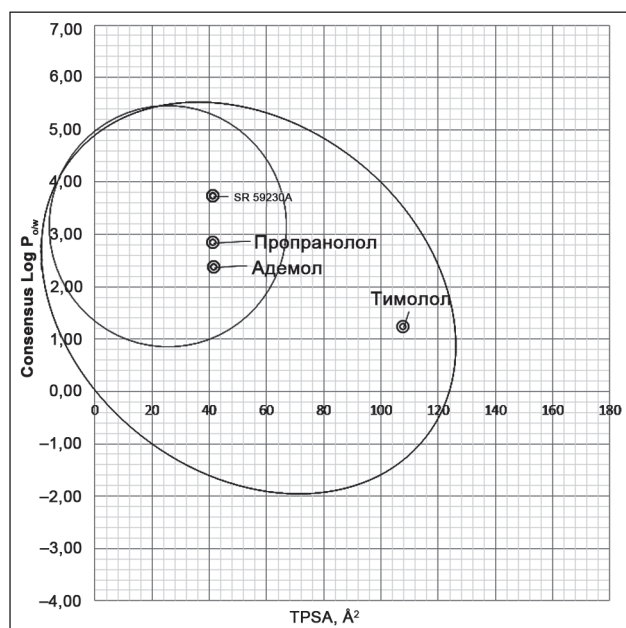
**Рисунок 1.** Пелюсткові діаграми кореляції фізико-хімічних властивостей із біодоступністю сполук (гранична ділянка біодоступності позначена чорною лінією, тобто для препарату, який має високу біодоступність, крива не повинна виходити поза межі позначеного шестикутника)

однак вона виявилася менш вірогідною для предикації, тому що коефіцієнт апроксимації становить лише  $R^2 = 0,7803$  (рис. 3).

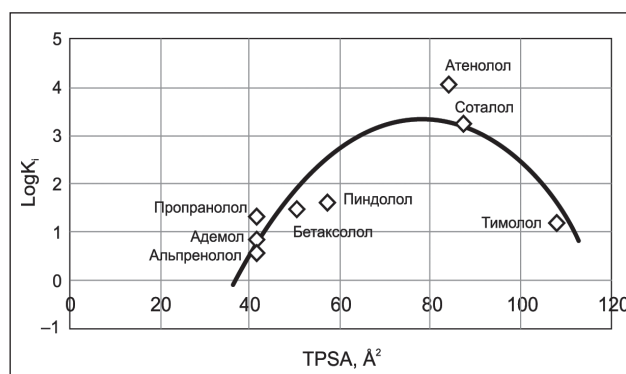
Можливе високе зв'язування адемолу з альбумінами плазми, що забезпечує альтернативний шлях метаболізму, який відбувається повільно в печінці внаслідок наявності інертного адамантанового радикалу. Адемо́л є високоліпофільним препаратом і подібним за будовою бічного ланцюга до  $\beta$ -блокаторів, зокрема некардіоселективного  $\beta$ -блокатора анаприліну. Для таких речовин характерна висока ліпофільність, що підтверджується розрахованими показниками ліпофільності за допомогою розрахункової платформи. Аналізуючи наведені факти, а також зважаючи на отримані результати кореляції дескрипторів ліпофільності та полярності адемолу і референтних досліджуваних молекул методами хемоінформатики (табл. 1, 2, рис. 1–3) та можливість його проникнення через гематоенцефалічний бар'єр, ми припустили, що цей препарат є перспективним для вивчення його захисної дії на мозок при його ураженні, асоційованому з підвищеним внутрішньочерепним тиском.

## Висновки

1. Використовуючи комплекс методів хемоінформатики, зокрема метод BOILED-Egg, встановлено, що адемо́л — препарат із високою біодоступністю, що допускає можливість внутрішньовенного введення. Адемо́л добре проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, що пов'язано із задовільною лікоподібністю. Проникність адемолу через ГЕБ є запорукою його ней-



**Рисунок 2.** Діаграма розрахованої *in silico* кореляції дескрипторів ліпофільності та полярності адемо́лу і референтних досліджуваних молекул за методом BOILED-Egg: точки сполук, які потрапили у внутрішнє коло, мають достатню проникність крізь ГЕБ, а сполуки поза ним не проходять крізь ГЕБ



**Рисунок 3.** Кореляція афінитету ( $\text{Log } K_i$ , nM) з полярністю молекул ( $\text{TPSA}$ ,  $\text{\AA}^2$ ) для відомих  $\beta$ -адреноблокаторів та адемо́лу (коефіцієнт апроксимації  $R^2 = 0,7803$ )

ропротекторної активності, а структурна подібність до  $\beta$ -адреноблокаторів та його афінність обумовлюють лікворогіпотензивну дію похідного адамантану, що спричиняє зниження підвищеного внутрішньочерепного тиску.

2. Побудовано модель кореляції афінитету від ліпофільності для низки  $\beta$ -адреноблокаторів та передбачено афінність адемо́лу, що наближається до високоафінних неселективних  $\beta$ -адреноблокаторів. Згідно з цими даними, за збільшенням афінності до  $\beta$ -адренорецепторів адемо́л можна розташувати так: тимоло́л < адемо́л < левобуноло́л < альпреноло́л.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.



## Список літератури

1. Семененко С.І., Ходаківський О.А., Семененко О.М., Яковлева О.О., Семененко Н.О. Оцінка нейропротекторних властивостей Адемолу в умовах експериментальної черепно-мозкової травми. Вісник Вінницького національного університету ім. М.І. Пирогова. 2019. № 2. Т. 23. С. 109-212.
2. Mishra N.K., Kumar M., Raghava G.P. Support vector machine based prediction of glutathione S-transferase proteins. *Protein Pept. Lett.* 2007. Vol. 14(6). P. 575-580. Cited 13 times.
3. Nisoli E., Tonello C., Landi M., Carruba M.O. Functional studies of the first selective  $\beta_3$ -adrenergic receptor antagonist SR 59230A in rat brown adipocytes. *Mol. Pharmacol.* 1996. Vol. 49(1). P. 7-14.
4. Zhuravel' I.A., Kovalenko S.N., Ivashchenko A.V., Bala-kin K.V., Chernykh V.P., Skorenko A.V., Ivanenkov Ya.A. Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii. *Journal of organic and pharmaceutical chemistry.* 2005. Vol. 3(1). P. 6-11.
5. Kaiser J.H., Flammer J., Scumfig D., Hendrickson P. Long term follow up of glaucoma patients treated with beta blockers. *Surv. Ophthalmol.* 1994. Vol. 38 (Suppl). S 156-S160.
6. Ertl P., Rohde B., Selzer P. Fast Calculation of Molecular Polar Surface Area as a Sum of Fragment-Based Contributions and Its Application to the Prediction of Drug Transport Properties. *J. Med. Chem.* 2000. Vol. 43(20). P. 3714-3717.
7. Veber D.F., Johnson S.R., Cheng H.-Y., Smith B.R., Ward K.W., Kopple K.D. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J. Med. Chem.* 2002. Vol. 45(12). P. 2615-2623.
8. Wei Wang, Hitoshi Sasaki, Du-Shieng Chien Z. and Vincent H.L. Lee. Lipophilicity influence on conjunctival drug penetration in the pigmented rabbit: a comparison with corneal penetration. *Current Eye Research.* 1991. Vol. 10(6). P. 571-579.
9. A simple, robust, and efficient description of n-octanol/water partition coefficient for drug design using the GB/SA approach. *J. Chem. Inf. Model.* 2014. Vol. 54(12). P. 3284-3301.
10. A BOILED-Egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. *Chem. Med. Chem.* 2016. M11(11). P. 1117-1121.

Отримано/Received 11.06.2021

Рецензовано/Revised 21.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 30.06.2021 ■

S.I. Semenenko<sup>1</sup>, A.I. Semenenko<sup>1</sup>, R.G. Redkin<sup>2</sup>, I.F. Semenenko<sup>1</sup><sup>1</sup>National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine<sup>2</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

## Evaluation of molecular target of ademol by chemoinformatic method

**Abstract. Background.** Glutamate excitotoxicity and intracranial hypertension are potential targets for possible developments of pathogenetic therapy of brain lesions, in particular those associated with high intracranial pressure. The purpose of the work: using chemoinformatic methods to justify the intravenous use of ademol, to detect the ability of ademol to block  $\beta$ -adrenergic receptors, as well as to assess the possibility of its passage through the blood-brain barrier in terms of drug-likeness and bioavailability criteria. **Materials and methods.** All calculations of molecular descriptors were made using the software package SIB Swiss Institute of Bioinformatics, computing platform and Molinspiration Cheminformatics v2016.09, available online. **Results.** The molecular weight of ademol does not exceed 500, the average lipophilicity value calculated using software package is in the acceptable range for the above compounds. For ademol, the value of LogP is 2,736, which is higher than that of rimantadine (2,456), but lower than that of

propranolol (2,967). The total polar surface area is calculated based on the methodology developed by Ertl et al. in the form of contributions of the sum of the planes of O- and N-atoms etc., as a part of the functional groups of polar fragments. To predict ademol penetration through the blood-brain barrier, descriptors calculated in silico were used — average lipophilicity, which appeared to be close to previously described lipophilicity coefficient in a mixture of octanol and phosphate buffer, and the total polar surface area of molecules. Affinity correlation (LogKi, nM) with polarity for known  $\beta$ -blockers and ademol is described as a second-degree parabolic polynomial function. **Conclusions.** A model of affinity correlation with lipophilicity for a number of  $\beta$ -blockers was created and the affinity of ademol is predicted, which is close to that of high-affinity non-selective  $\beta$ -blockers.

**Keywords:** ademol; chemoinformatics; intracranial pressure; traumatic brain injury; blood-brain barrier