



Altered Metabolic Behavior of Schisanhenol in Patients with Ischemic Stroke

Cun-Yong HAN^{1 #,*}, Yu-Heng CAO^{3 #}, Jin-Feng YU¹, Fei LIU¹, Yan-Ming ZHANG¹,
Xiao-Li MOU¹, Lian-Mei SHAN¹, Juan ZHAO¹, Xin-Mei YANG¹ & Xiao-Yan TIAN²

¹ Yantaishan Hospital, Yantai, 264001, Shandong, China

² The Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University Medical College, Yantai, China

³ Yantai Municipal Official Hospital, Yantai, China

SUMMARY. Ischemic stroke severely threatens the health of human, and schisanhenol is a drug candidate isolated from herb to treat ischemic stroke. The present study aims to determine the effect of ischemic stroke towards the metabolism of schisanhenol. Liver microsomes were prepared through differential ultracentrifugation method from the control mice and mice with ischemic stroke. Phase I metabolism reaction incubation was used to determine the metabolism of schisanhenol, and the results showed the formation of a metabolite with the introduction of oxygen into the parent compound. CYP3A4 showed high catalytic activity towards the metabolism of schisanhenol, but other CYP isoforms showed no activity. The nonspecific inhibitors of CYPs ABT inhibited almost 90% activity of schisanhenol metabolism, indicating the major involvement of CYP isoforms in the metabolism of schisanhenol. The specific inhibitor of CYP3A4 ketoconazole completely prevented the formation of schisanhenol's metabolite. Molecular docking showed that the major amino acids showing interaction with schisanhenol are Thr309 and Ser119. Two possible attacking sites were found. One is the hydrogen located in the phenyl ring (4.73 Å), and the other is the hydrogen located in the methoxy group (2.97 Å). In conclusion, in the patients with ischemia stroke, the activity of CYP3A4 decreased, which affected the metabolism of schisanhenol, guiding the development of schisanhenol as the drug to treat ischemia stroke.

RESUMEN. El ataque isquémico amenaza gravemente la salud de los humanos y schisanhenol es un candidato a fármaco para tratar el accidente cerebrovascular isquémico. El presente estudio tiene como objetivo determinar el efecto de un accidente cerebrovascular isquémico en el metabolismo de schisanhenol. Se prepararon microsomas de hígado de ratones control y ratones con accidente cerebrovascular isquémico a través del método de ultracentrifugación diferencial. La reacción fase I de incubación del metabolismo se utilizó para determinar el metabolismo de schisanhenol y los resultados mostraron la formación de un metabolito con la introducción de oxígeno en el compuesto original. CYP3A4 mostró una alta actividad catalítica hacia el metabolismo de schisanhenol, pero otras isoformas de CYP no mostraron actividad. Los inhibidores no específicos de CYPs ABT inhibieron casi el 90% de la actividad del metabolismo del schisanhenol, lo que indica la importante implicancia de las isoformas de CYP en el metabolismo de schisanhenol. El inhibidor específico de CYP3A4 ketoconazol impidió completamente la formación de metabolito de schisanhenol. El anclaje molecular mostró que los principales aminoácidos responsables de la interacción con schisanhenol son Thr309 y Ser119. Se encontraron dos sitios posibles atacantes. Uno es el hidrógeno que se encuentra en el anillo de fenilo (4,73 Å) y el otro es el hidrógeno que se encuentra en el grupo metoxi (2,97 Å). En conclusión, en los pacientes con ataque isquémico la actividad de CYP3A4 disminuyó, lo que afectó el metabolismo de schisanhenol, guiando el desarrollo de schisanhenol como medicamento para tratar el accidente cerebrovascular isquémico.

KEY WORDS: cytochrome P450 3A4, ischemia stroke, molecular docking, schisanhenol.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: caoyuhengyantai@163.com

These two authors equally contributed to this work.