



## *In Vitro-In Silico* Elucidation of the Inhibition of Cytochrome P450 (CYP) 3A4 by Anti-Glioma Drug Bruceantinol

Jin-kui WANG, Yong-Shun ZHAO, Si-Wei LIU, Bin DONG, Yi-Qun YAO & Ying-Hui XU\*

Department of Neurosurgery, 1st Affiliated Hospital of Dalian Medical University,  
222 Zhong Shan Road, Dalian 116011, China

**SUMMARY.** Glioma is one of the most severe brain tumors, and severely threatens the health of human. Bruceantinol, isolated from *Brucea antidysenterica*, has the potential to become a drug candidate to treat glioma. In the present study, the combination of *in vitro* and *in silico* methods was used to determine the inhibition of cytochrome P450 (CYP) 3A4 by anti-glioma drug bruceantinol. *In silico* molecular modeling was firstly to demonstrate the strong interaction between bruceantinol and the activity center of CYP3A4. The distance between bruceantinol and the activity center was 2.11 Å and the hydrogen bond was formed between drug molecule and Glu374. Co-docking with bruceantinol and ketoconazole showed the similar binding capability between bruceantinol and ketoconazole, indicating that bruceantinol was a strong inhibitor of CYP3A4. Furthermore, *in vitro* metabolic enzyme activity determination experiment showed that bruceantinol inhibited CYP3A4-catalyzed midazolam metabolism. In conclusion, *in silico-in vitro* method was employed in the present study to demonstrate the inhibitor role of bruceantinol for CYP3A4, and highly potential drug-drug interaction might existed between anti-glioma drug bruceantinol and the drugs mainly undergoing CYP3A4-catalyzed metabolism.

**RESUMEN.** El glioma es uno de los tumores cerebrales más graves, y amenaza severamente la salud de los seres humanos. El bruceantinol, aislado de *Brucea antidysenterica*, tiene el potencial para convertirse en un candidato a fármaco para tratar el glioma. En el presente estudio se utilizó la combinación de métodos *in vitro* e *in silico* para determinar la inhibición del citocromo P450 (CYP) 3A4 por bruceantinol. El modelado molecular *in silico* se realizó en primer lugar para demostrar la fuerte interacción entre bruceantinol y el centro de la actividad de CYP3A4. La distancia entre bruceantinol y el centro de actividad fue 2,11 Å, que había formado un enlace de hidrógeno entre la molécula de fármaco y Glu374. El co-acoplamiento con bruceantinol y ketoconazol mostró la capacidad de unión similar entre bruceantinol y ketoconazol, lo que indica que bruceantinol es un fuerte inhibidor de CYP3A4. Además, la determinación *in vitro* de la actividad de la enzima metabólica mostró que bruceantinol inhibió el metabolismo del midazolam catalizada por CYP3A4. El método *in silico-in vitro* fue empleado en el presente estudio para demostrar el papel inhibidor de bruceantinol por CYP3A4, y el alto potencial de interacción farmacológica entre bruceantinol y los medicamentos sometidos principalmente aal metabolismo catalizado por CYP3A4.

**KEY WORDS:** bruceantinol, cytochrome P450 (CYP) 3A4, drug-drug interaction, glioma.

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