



Drug-Drug Interaction between the Infection Diseases Treatment Drugs Ketoconazole and Bruceine B

Yan LIU & Bin GUAN *

The 3rd Xiangya Hospital of Central South University,
Changsha, 410013, Hunan, China

SUMMARY. More and more reports have showed the important role of inflammation in the pathogenesis of infectious disease, and the compounds with anti-inflammation activity are being developed as the infectious disease treatment drug. Bruceine B is a promissory anti-infectious disease drug due to its anti-inflammation activity. The present study aims to predict the drug-drug interaction between bruceine B and ketoconazole which has also been applied in the anti-infectious disease therapy. The first step of this study is to select the protein structure of CYP3A4. In the database, several crystal structures can be found, such as the crystal structure of CYP3A4 in complex with ketoconazole (code: 2V0M), the crystal structure of CYP3A4 in complex with erythromycin (2J0D), and the crystal structure of CYP3A4 in complex with ritonavir (3NXU). In the present study, to study the drug-drug interaction, the protein structure with the code 2V0M was select, and the ligand ketoconazole was extracted from the activity cavity. Bruceine B can well dock into the activity center through the strong hydrogen bond interaction with Ser119 in the protein structure. The distance between metabolic site and the catalytic center was calculated to be 3.65 Å. When co-docking ketoconazole and bruceine B into the activity cavity, the distance between ketoconazole and the catalytic center is closer than the distance between bruceine B and the catalytic center of CYP3A4. In conclusion, CYP3A4-mediated drug-drug interaction between ketoconazole and bruceine B was predicted, indicating that more caution should be paid on the clinical co-administration of bruceine B and ketoconazole.

RESUMEN. Cada vez son más los informes que han demostrado el importante papel de la inflamación en la patogénesis de las enfermedades infecciosas, por lo que los compuestos con actividad anti-inflamatoria se están desarrollando como fármacos de tratamiento de estas enfermedades. La bruceína B es un fármaco anti-enfermedad infecciosa promisorio debido a su actividad anti-inflamatoria. El presente estudio tiene como objetivo predecir la interacción fármaco-fármaco entre bruceína B y ketoconazol, que también se ha aplicado en la terapia de enfermedades infecciosas. El primer paso de este estudio es seleccionar la estructura de la proteína de CYP3A4. En la base de datos, varias estructuras cristalinas se pueden encontrar, tales como la estructura cristalina de CYP3A4 en el complejo con ketoconazol (código: 2V0M), la estructura cristalina de CYP3A4 en el complejo con eritromicina (2J0D) y la estructura cristalina de CYP3A4 en el complejo con ritonavir (3NXU). En el presente estudio de la interacción fármaco-fármaco, se seleccionó la estructura de la proteína con el código 2V0M y el ligando ketoconazol fue extraído de la cavidad activa. La bruceína B también puede atracar en el centro activo a través de la interacción fuerte enlace de hidrógeno con Ser119 en la estructura de la proteína. La distancia entre el sitio metabólico y el centro catalítico se calculó que era 3,65 Å. Cuando ketoconazol y bruceína B se co-acoplan en la cavidad activa, la distancia entre el ketoconazol y el centro catalítico está más cerca que la distancia entre bruceína B y el centro catalítico de CYP3A4. En conclusión, se predijo la interacción fármaco-fármaco CYP3A4 mediada entre el ketoconazol y bruceína B, lo que indica que debe tenerse más precaución en la co-administración clínica de bruceína B y ketoconazol.

KEY WORDS: bruceine B, infectious disease, ketoconazole, molecular docking.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: guanbinxiangya@126.com