

In Silico Application in the Prediction of Herb-Drug Interaction for Cerebrovascular Diseases Herbs

Guo-Jun HE*, Shi-Fu SUN, Qi-Long ZUO, Xiao-Qian GONG,
Yang GAO, Xiao-Peng HUANG & Ya-Jun JI

Department of Neurology, No. 1 Hospital of Yancheng,
Yancheng, Jiangsu 224001, China

SUMMARY. Herb-drug interaction remains to be a key factor limiting the clinical application of drugs and herbs. In the present study, *in silico* method was used to predict herb-drug interaction for cerebrovascular diseases herbal ingredient picroside-III. The crystal structure of cytochrome P450 (CYP) 3A4 was determined with ketoconazole, available in the protein data bank with the entry code 2V0M. The structures of picroside-III was drawn using ChemDraw Ultra 8.0 and the minimization of energy was performed with Chem3D Ultra 8.0. All the docking process was performed using autodock software. Before docking of Gomisins G into the active cavity of CYP3A4, the ligand ketoconazole was firstly extracted from the binding site, and then picroside-III was docked into the binding cavity of CYP3A4. Picroside-III exerted strong interaction with amino acids residues Phe213 and Glu374. Relatively far distance exists between picroside-III and iron in the catalytic center of CYP3A4. When picroside-III was co-administered with the inhibitor ligand ketoconazole into the activity cavity of CYP3A4, we found no significant overlapping area for the binding of picroside-III and ketoconazole towards the activity center of CYP3A4. All the results indicated the little possibility for the drug-drug interaction between picroside-III and substrates and inhibitors of CYP3A4.

RESUMEN. La interacción de las hierbas medicinales con las drogas sigue siendo un factor clave que limita la aplicación clínica de ambos. En el presente estudio, el método *in silico* se utilizó para predecir la interacción hierba-fármaco para enfermedades cerebrovasculares con hierbas que poseen como ingrediente picróside-III. La estructura cristalina del citocromo P450 (CYP) 3A4 se determinó con ketoconazol, disponible en el banco de datos de proteínas con el código de entrada 2V0M. Las estructura de picróside-III fue dibujado usando ChemDraw Ultra 8.0 y la minimización de la energía se realizó con Chem3D Ultra 8.0. Todo el proceso de acoplamiento se realizó usando el software AutoDock. Antes del acoplamiento de gomisins G en la cavidad activa de CYP3A4, se extrajo en primer lugar el ligando ketoconazol del sitio de unión y luego picróside -III fue anclado en la cavidad de unión del CYP3A4. Picróside -III ejerció una fuerte interacción con los residuos aminoacídicos Phe213 y Glu374. Existe una distancia relativamente considerable entre picróside-III y el hierro en el centro catalítico de la enzima CYP3A4. Cuando se co-administra picróside -III con el inhibidor de ligando ketoconazol en la cavidad actividad de CYP3A4, no se encontraron zona de solapamiento significativo para la unión de picróside -III y ketoconazol en el centro de la actividad del CYP3A4. Todos los resultados indicaron una pequeña posibilidad de interacción fármaco-fármaco entre picróside -III y sustratos e inhibidores de CYP3A4.

KEY WORDS: cytochrome P450 (CYP) 3A4, drug-drug interaction, picroside-III.

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