

Drug-Metabolizing Enzymes-Mediated Drug-Drug Interaction for Anti-Breast Cancer Drugs Arctigenin and its Glucuronide

Guang-Jun ZHOU*, Yun-Hui CAI & Chang-Chun LI

Yancheng City No.1 People's Hospital,
Yancheng, 224005, Suzhou, China

SUMMARY. Arctigenin is a drug candidate for treatment of breast cancer, and the *in vivo* elimination pathway is UDP-glucuronosyltransferase (UGT)-catalyzed glucuronidation metabolism. The present study aims to determine drug-drug interaction (DDI) for arctigenin through investigating the inhibition of arctigenin on the activity of cytochrome P450 (CYP) 2B6. *In silico* docking method was employed. Homology modeling method was used to establish the three-dimensional structure of CYP2B6, and a CYP2B6 genetic variant (PDB ID: 3ibd) was used. The MODELLER program was used to model the structure of CYP2B6. Autodock version 4.2 program was used to dock arctigenin and its glucuronide on the activity cavity of CYP2B6. The residues within 4Å distance with arctigenin in the binding pocket consisted of non-polar residues Ile101, Val104, Phe206, Ile209, Phe297, Ala298, Leu363, Val477, Ile480, charged polar residues Glu301, Lys479, non-charged polar residues Thr302, Thr305, Gly478. The active site in the binding pocket contains non-polar residues Ile114, Phe206, Phe297, Ala298, Leu362, Leu363, Val367, Val477, Ile480, charged polar residues Glu301, Glu473, Lys479, non-charged polar residues Tyr203, Ser207, Ser210, Thr302, Thr305, Gly478. The hydrogen bond was generated between arctigenin and CYP2B6 in the binding pocket, and oxygen atom of residue Lys479 formed hydrogen bond to arctigenin. The amino acids residues forming hydrogen bonds with arctigenin's glucuronide contained the OG atom of Ser207, N atom of Lys479, OG1 atom of Thr305, and ND atom of HEM. In conclusion, CYP2B6-mediated drug-drug interaction related with arctigenin was indicated through the *in silico* docking of arctigenin towards CYP2B6. Additionally, glucuronidation metabolism did not affect the drug-drug interaction.

RESUMEN. La arctigenina es candidato a ser un medicamento atractivo para el tratamiento del cáncer de mama, y la vía de eliminación metabólica *in vivo* es la glucuronidación catalizada por UDP-glucuronosyltransferasa (UGT). El presente estudio tiene como objetivo determinar la interacción fármaco-fármaco (DDI) para arctigenina a través de la investigación de la inhibición de la arctigenina sobre la actividad del citocromo P450 (CYP) 2B6. Se empleó el método de acoplamiento *in silico*. El modelado de homología se usó para establecer la estructura tridimensional de CYP2B6, utilizando una variante genética de CYP2B6 (PDB ID: 3ibd). El programa Modeller fue utilizado para modelar la estructura de CYP2B6. Se usó el programa Autodock versión 4.2 para anclar arctigenina y su glucurónido en el sitio activo de CYP2B6. Los residuos dentro de 4 Å de distancia con arctigenina en el sitio de unión consistían en los residuos no polares Ile101, Val104, Phe206, Ile209, Phe297, Ala298, Leu363, Val477 e Ile480, los residuos cargados polares Glu301 y Lys479 y los residuos no cargados polares Thr302, Thr305 y Gly478. El sitio activo en el sitio de unión contiene los residuos no polares Ile114, Phe206, Phe297, Ala298, Leu362, Leu363, Val367, Val477 e Ile480, los residuos polares cargados Glu301, Glu473 y Lys479 y los residuos no cargados polares Tyr203, Ser207, Ser210, Thr302, Thr305 y Gly478. El enlace de hidrógeno se genera entre arctigenina y CYP2B6 en el sitio de unión, y el átomo de oxígeno del residuo Lys479 forma el enlace de hidrógeno con arctigenina. Los residuos de aminoácidos que forman enlaces de hidrógeno con el glucurónido de arctigenina contenían el átomo OG de Ser207, el átomo de N de Lys479, el átomo OG1 de Thr305 y el átomo de ND HEM. En conclusión, la interacción fármaco-fármaco mediada por CYP2B6 relacionados con arctigenina se produce a través del acoplamiento *in silico* de arctigenina hacia CYP2B6. Además, el metabolismo de la glucuronidación no afectó la interacción fármaco-fármaco.

KEY WORDS: arctigenin, cytochrome P450 (CYP) 2B6, drug-drug interaction, glucuronidation.

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