

Screening of Drug Inhibitors Towards the Hydrolysis Metabolism of Cerebrovascular Treatment Drug Clopidogrel

Fang-fang CHEN & Xia HU *

Department of neurology, Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University,
Urumqi, Xinjiang, China

SUMMARY. Inhibition of human carboxylesterase 1 (CES1)-catalyzed hydrolysis metabolism of clopidogrel can increase the plasma concentration of clopidogrel and its active metabolite which can furtherly elevate the therapeutic function of clopidogrel. Herbal ingredients are potential drug inhibitors sources for the inhibition of clopidogrel hydrolysis. *In silico* screening results showed that the key amino acids residues for binding with atractylenolide I in the binding cavity are consisted of Ser202, Glu319, and His431. Furthermore, the *in vitro* screening determination was carried out to demonstrate the *in silico* finding. The significant inhibition of atractylenolide I towards the hydrolysis of clopidogrel was observed. In conclusion, the inhibition of atractylenolide I towards the hydrolysis of clopidogrel was demonstrated in this study, indicating the potential utilization of atractylenolide I in elevation of the therapeutic function of clopidogrel towards cerebrovascular diseases. Given that the disruption role of CES1 inhibition towards metabolism of endogenous substance, the potential adverse effect of atractylenolide I during the clinical application should be given much attention.

RESUMEN. La inhibición de la hidrólisis de clopidogrel catalizada por la carboxilesterasa humana 1 (CES1) puede aumentar la concentración plasmática de clopidogrel y su metabolito activo, lo que puede elevar la acción terapéutica de clopidogrel. Los ingredientes de hierbas son fuentes potenciales de inhibidores de medicamentos para la inhibición de la hidrólisis de clopidogrel. Los resultados *in silico* de la evaluación demostraron que los residuos de aminoácidos clave para la unión con atractylenolido I en la cavidad de unión son Ser202, Glu319e His 431. Por otra parte, se llevó a cabo la determinación *in vitro* para demostrar el hallazgo *in silico*. Se observó la inhibición significativa por parte del atractylenolido I sobre la hidrólisis de clopidogrel. En conclusión, en este estudio se demostró la inhibición de atractylenolido I sobre la hidrólisis de clopidogrel, lo que indica la utilización potencial de atractylenolido I para aumentar la función terapéutica de clopidogrel en las enfermedades cerebrovasculares. Teniendo en cuenta la interrupción del rol inhibitor de CES1 en el metabolismo de la sustancia endógena, se debe prestar mucha atención al potencial efecto adverso de atractylenolido I durante la aplicación clínica.

KEY WORDS: atractylenolide I, cerebrovascular diseases, clopidogrel, human carboxylesterase 1 (CES1).

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