



## Docking Study of Cardiovascular Diseases Treatment Drugs Salvianolic Acid A and C into the Activity Cavity of Intestinal UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A8

Ling-Min ZHU<sup>1,#</sup>, Peng LIN<sup>2,#</sup>, Tao DAI<sup>1</sup>, Chuan-Huan ZHANG<sup>1</sup> & Rui-Ping MA<sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup> Department of cardiology, Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Qingdao University, NO.20, Yuhuangding Road (East), Yantai, Shandong Province, China

<sup>2</sup> Department of Intensive Care Unit, Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Qingdao University, NO.20, Yuhuangding Road (East), Yantai, Shandong Province, China

<sup>3</sup> Department of liver disease, Qianfoshan Hospital, No.16766, Jingshi Road, Jinan, Shandong Province, China

**SUMMARY.** Cardiovascular diseases remains to threaten the health of humans, and Danshen is a traditional Chinese herbal medicine widely used to treat cardiovascular diseases. Clinical herb-drug interaction during the therapy of cardiovascular diseases was evaluated in the present study. Two major ingredients salvianolic acid A and C from Danshen were docked into the activity cavity of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A8 which has been accepted to be an important UGT isoform, trying to indicate UGT1A8 inhibition-based herb-drug interaction. Homology modeling method was used to construct the crystal structure of UGT1A8, and Autodock Version 4.2 was used to dock the salvianolic acid A/C into the activity cavity of UGT1A8. The active pocket binding with salvianolic acid A/C consisted of the following amino acids residues: Gly35, Ser36, His37, Phe39, Leu83, Phe93, Asp95, Trp98, Leu105, Phe106, Ser107, Leu108, Phe109, Ser111, Ser112, Asp115, Phe116, Arg170, Ser303, Ser306, Met307, Arg333, Gln354, Phe366, His369, Ala370, Gly371, Ser372, His373, Gly374, Phe391, Asp393, and Gln394. The hydrogen bonds were formed between salvianolic acid A/C and some amino acids residues located in the activity cavity of UGT1A8. Salvianolic acid A formed five hydrogen bonds with four amino acids residues in the binding pocket of UGT1A8, including N atom of Ser36, NH1 atom of Arg170, OD1 and OD2 atoms of Asp393, and ND1 atom of His373. Salvianolic acid C formed seven hydrogen bonds to five residues, including OD1 atom of Asp95, OG atom of Ser112, OG atom of Ser306, NH1 atom of Arg333, and OE1 atom of Gln354. Besides the hydrogen bonds, Salvianolic acid A and C also formed hydrophobic interactions with the activity cavity of UGT1A8. Salvianolic acid A formed hydrophobic contacts with non-charged polar residues Ser36, Ser112, Ser306, Gly371, charged residues His37, His369, His373, Asp393, and non-polar residues Trp98, Leu105, Phe109, Phe116, Met307, Phe391. Salvianolic acid C formed hydrophobic contacts to non-charged polar residues Ser112, Gly115, Ser306, Gln354, Gly371, charged residues His369, His373, non-polar residues Phe39, Leu83, Trp98, Leu105, Phe116, Met307, Phe391. In conclusion, the present study demonstrated the inhibition of salvianolic acid A/C on the activity of UGT1A8 using *in silico* docking method.

**RESUMEN.** Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo una amenaza para la salud de los seres humanos y Dan Shen es una hierba medicinal china tradicional utilizada para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En el presente estudio fue evaluada la interacción de hierbas con fármacos clínicos durante la terapia de enfermedades cardiovasculares. Dos ingredientes principales de Dan Shen, los ácidos salvianólicos A y C fueron anclados en la cavidad activa de la UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A8, una importante isoforma de UGT, tratando de establecer la interacción de hierbas con fármacos basada en la inhibición de UGT1A8. Se utilizó el método de modelado por homología para construir la estructura cristalina de UGT1A8 y se empleó AutoDock Version 4.2 para acoplar al ácido salvianólico A/C en la cavidad activa de UGT1A8. El sitio activo para la unión con ácido salvianólico A/C consta de los siguientes restos de aminoácidos: Gly35, Ser36, His37, Phe39, Leu83, Phe93, Asp95, Trp98, Leu105, Phe106, Ser107, Leu108, Phe109, Ser111, Ser112, Asp115, Phe116, Arg170, Ser303, Ser306, Met307, Arg333, Gln354, Phe366, His369, Ala370, Gly371, Ser372, His373, Gly374, Phe391, Asp393 y Gln394. Los enlaces de hidrógeno se formaron entre el ácido salvianólico A/C y los restos de algunos aminoácidos localizados en el sitio activo de la UGT1A8. El ácido salvianólico A formó cinco enlaces de hidrógeno con cuatro residuos de aminoácidos en el sitio de unión de UGT1A8, incluyendo el átomo de N de Ser36, el átomo NH1 de Arg170, los átomos OD1 y OD2 de Asp393 y el átomo ND1 de His373. El ácido salvianólico C formó siete puentes de hidrógeno con cinco residuos, incluyendo el átomo OD1 de Asp95, el átomo OG de Ser112, el átomo OG de Ser306, el átomo NH1 de Arg333 y el átomo SO1 de Gln354. Además de los enlaces de hidrógeno, los ácidos salvianólicos A y C también forman interacciones hidrofóbicas con el sitio activo de UGT1A8. El ácido salvianólico A formó enlaces hidrofóbicos con residuos polares no cargados de Ser36, Ser112, Ser306 y Gly371, con los residuos cargados de His37, His369, His373 y Asp393 y con los residuos no polares de Trp98, Leu105, Phe109, Phe116, Met307 y Phe391. El ácido salvianólico C formó enlaces hidrofóbicos con los residuos polares no cargados de Ser112, Gly115, Ser306, Gln354 y Gly371, con los residuos cargados de His369 y His373 y con los residuos no polares de Phe39, Leu83, Trp98, Leu105, Phe116, Met307 y Phe391. En conclusión, usando el método de acoplamiento *in silico* el presente estudio demostró la inhibición de ácido salvianólico A/C sobre la actividad de UGT1A8.

**KEY WORDS:** cardiovascular diseases, danshen, salvianolic acid A/C, *in silico*.

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

# These two authors equally contributed to this work.