



The Exposure of Polychlorinated Biphenyl (PCB) Influence the Metabolic Elimination of Liver Cancer Treatment Drug Irinotecan

Hai-Jiang HUANG & Chao HE*

Department of Hepatobiliary Surgery, Zhuji People's Hospital,
Zhuji, Zhejiang, 311800, China

SUMMARY. Irinotecan is a clinical drug employed to treat various types of cancers, including liver cancer. UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1-catalyzed metabolic elimination of irinotecan has been demonstrated to be a key metabolic step. *In silico* docking method was utilized to investigate the inhibition of a typical polychlorinated biphenyl (PCB) compound 4'-OH-PCB9 towards the activity of UGT1A1. The crystal structure of UGT1A1 was constructed using homology modeling method. For the binding between 4'-OH-PCB9 and UGT1A1, the amino acids residues in the binding cavity contained Phe-80, Leu-81, Gln-82, Val-286, Ser-287, Glu-288, Pro-290, Tyr-312, Thr-313, Gly-314, and Thr-315. Hydrogen bond and hydrophobic interactions contributed to the strong binding between 4'-OH-PCB9 and UGT1A1. 4'-OH-PCB9 formed one hydrogen bond with amino acid residue TYR-312. Hydrophobic interactions were formed between 4'-OH-PCB9 and the activity cavity of UGT1A1, and the amino acids residues contained Phe80, Leu-81, Ser-287, Pro290, Gly314, and Thr315. The binding free energy was calculated to be -6.52 kcal/mol. In conclusion, this study demonstrated that the exposure of polychlorinated biphenyl (PCB) might influence the metabolic elimination of liver cancer treatment drug irinotecan through affecting the catalytic activity of UGT1A1.

RESUMEN. El irinotecán es un fármaco clínico empleado para tratar diversos tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de hígado. Se ha demostrado que la eliminación metabólica de irinotecán catalizada por UDP-glucuronosil-transferasa (UGT) 1A1 es un paso metabólico clave. Se utilizó el método de acoplamiento *in silico* para investigar la inhibición de un compuesto 4'-OH-PCB9 de bifenilo policlorinado (PCB) típico (PCB) hacia la actividad de UGT1A1. La estructura cristalina de UGT1A1 se construyó usando un método de homología. Para la unión entre 4'-OH-PCB9 y UGT1A1, los residuos de aminoácidos en la cavidad de unión contenían Phe-80, Leu-81, Gln-82, Val-286, Ser-287, Glu-288, Pro-290, Tyr-312, Thr-313, Gly-314 y Thr-315. El enlace de hidrógeno y las interacciones hidrofóbicas contribuyeron a la unión fuerte entre 4'-OH-PCB9 y UGT1A1. 4'-OH-PCB9 formó un enlace de hidrógeno con el residuo de aminoácido TYR-312. Las interacciones hidrofóbicas se formaron entre 4'-OH-PCB9 y la cavidad de actividad de UGT1A1, y los residuos de aminoácidos contenían Phe80, Leu-81, Ser-287, Pro290, Gly314 y Thr315. Se calculó que la energía libre de unión era de -6,52 kcal/mol. En conclusión, este estudio demostró que la exposición del bifenilo policlorado (PCB) podría influir en la eliminación metabólica del tratamiento del cáncer de hígado irinotecan drogas a través de afectar a la actividad catalítica de UGT1A1.

KEY WORDS: drug-drug interaction, irinotecan, polychlorinated biphenyl (PCB), UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1.

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