

The Elevated Concentration of Cortisol in Patients with Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) Affects the Activity of Drug-Metabolizing Enzymes (DMEs)

Jun-Li ZHU*

Outpatient Department, The Third Affiliated Hospital of Southern Medical University,
Guangzhou City, Guangdong Province, China

SUMMARY. Drug-metabolizing enzymes (DMEs) plays a key role in the metabolism of various clinical drugs and endogenous substances, and the inhibition of DMEs might result in the metabolism disruption of these clinical drugs and endogenous substances. This study aims to investigate the inhibition of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 by cortisol which is significantly elevated in the patients with post-traumatic stress disorder (PTSD). *In silico* docking method was employed using the following steps: 1) Drawing the chemical structure of cortisol; 2) Homology modeling of the crystal structure of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1; 3) Docking of cortisol into the activity cavity of UGT1A1. The results showed that cortisol can be well docked into the activity cavity of UGT1A1, and the amino acids residues in the activity cavity contain Ser-13, Leu-16, Asn-246, Leu-256, Gly-283, Ser-284, Arg-311, Trp-329, Leu-330, Pro-331, Gln-332, Asn-333, His-351, and Glu-355. Both hydrogen bonds and hydrophobic interactions contributed to the strong binding between cortisol and the activity cavity of UGT1A1. Seven hydrogen bonds were formed between cortisol and the activity cavity of UGT1A1, and the involved amino acids residues were consisted of Ser-13, Ser-284, Arg-311, Leu-330, Gln-332, Asn-333, and Glu-355. Hydrophobic interaction was generated between cortisol and amino acids residues Ser-13, Leu-16, Asn-246, Gly-283, Arg-311, Trp-329, Pro-331, and His-351. Binding free energy calculation showed that the binding free energy between cortisol and UGT1A1 was calculated to be -9.39 kcal/mol. In conclusion, in this study, the inhibition capability of cortisol towards the activity of UGT1A1 (one of the most important DMEs) was demonstrated in this study, indicating the potential drug-drug interaction between cortisol and drugs undergoing UGT1A1-catalyzed glucuronidation metabolism.

RESUMEN. Las enzimas metabolizadoras de medicamentos (DME) desempeñan un papel clave en el metabolismo de diversos fármacos clínicos y sustancias endógenas, y la inhibición de las DMEs puede dar como resultado la alteración del metabolismo de estos fármacos clínicos y sustancias endógenas. Este estudio tiene como objetivo investigar la inhibición de la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 por el cortisol, que es significativamente elevada en los pacientes con trastorno de estrés postraumático (TEPT). El método de acoplamiento *in silico* se empleó mediante los siguientes pasos: 1) Dibujo de la estructura química del cortisol; 2) Modelo de homología de la estructura cristalina de UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1; 3) Acoplamiento de cortisol en la cavidad activa de UGT1A1. Los resultados mostraron que el cortisol puede estar bien acoplado en la cavidad activa de UGT1A1 y que los residuos de aminoácidos en la cavidad activa contienen Ser-13, Leu-16, Asn-246, Leu-256, Gly-283, Ser-284, Arg-311, Trp-329, Leu-330, Pro-331, Gln-332, Asn-333, His-351 y Glu-355. Tanto los enlaces de hidrógeno como las interacciones hidrofóbicas contribuyeron a la fuerte unión entre el cortisol y la cavidad activa de UGT1A1. Se formaron siete enlaces de hidrógeno entre el cortisol y la cavidad activa de UGT1A1, y los residuos de aminoácidos implicados consistieron en Ser-13, Ser-284, Arg-311, Leu-330, Gln-332, Asn-333 y Glu-355. Se generó interacción hidrofóbica entre el cortisol y los residuos de aminoácidos Ser-13, Leu-16, Asn-246, Leu-256, Gly-283, Arg-311, Trp-329, Pro-331 e His-351. El cálculo de la energía libre de unión mostró que la energía libre de unión entre cortisol y UGT1A1 se calculó en -9,39 kcal/mol. En conclusión, en este estudio se demostró la capacidad de inhibición del cortisol frente a la actividad de UGT1A1 (uno de los DME más importantes), indicando la posible interacción fármaco-fármaco entre el cortisol y los fármacos sometidos al metabolismo de la glucuronidación catalizada por UGT1A1.

KEY WORDS: cortisol, drug-metabolizing enzymes (DMEs), post-traumatic stress disorder (PTSD), UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1

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