



Baicalein Affects the Therapeutic Windows of Children Disease Treatment Drug Carbamazepine

Fang LIU, Rong JIAO, Ming-Yang YE, Feng WANG, Xiang LI & Juan-Juan TU*

Department of Paediatrics, Xiangyang No. 1 People's Hospital
Hubei University of Medicine, Xiangyang, Hubei, China

SUMMARY. Epilepsy severely threatens the health of children, and carbamazepine is the drug clinically used to treat children epilepsy. This study aims to determine the inhibition of carbamazepine (CBZ) towards the activity of phase II drug-metabolizing enzyme UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7 which has been reported to mainly catalyze the metabolic elimination of CBZ. *In silico* docking of CBZ into the activity cavity of UGT2B7 was carried out. Homology modeling was firstly used to establish the crystal structure of UGT2B7, and CBZ was docked into the activity cavity of UGT2B7 using AutoDock program. The binding cavity in UGT2B7 was consisted of the following amino acids residues: Cys-133, Pro-172, Val-173, Val-174, Met-175, Ser-176, Asp-180, Arg-236, Asn-237, Ser-238, Trp-239, Asn-240, Asp-378, Ala-381, His-382 and Arg-386. Baicalein formed five hydrogen bonds with to O atom of Pro-172, O atom of Val-174, H atom of Asp-180, O atom of Asn-240 and O atom of His-382. Baicalein formed hydrophobic contacts to eleven residues in the activity cavity of UGT2B7, including Cys-133, Val-173, Met-175, Ser-176, Arg-236, Asn-237, Ser-238, Trp-239, Asn-240, Ala-381 and Arg-386. The binding free energy for the binding of baicalein with the activity cavity of UGT2B7 was calculated to be -7.81 kcal/mol. In conclusion, *in silico* docking method was used to demonstrate the strong inhibition of baicalein on the activity of drug-metabolizing enzyme participating in the metabolism of carbamazepine, UGT2B7. Therefore, high attention was needed to pay for the clinical drug-drug interaction between carbamazepine and baicalein.

RESUMEN. La epilepsia amenaza gravemente la salud de los niños, y la carbamazepina es el fármaco utilizado clínicamente para tratar la epilepsia infantil. Este estudio tiene como objetivo determinar la inhibición de la carbamazepina (CBZ) hacia la actividad de la fase II de drogas metabolizadoras de la enzima UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 2B7 que cataliza principalmente la eliminación metabólica de CBZ. Se llevó a cabo el acoplamiento *in silico* de CBZ en la cavidad activa de UGT2B7. Se utilizó en primer lugar homología de modelado para establecer la estructura cristalina de UGT2B7 y CBZ se acopló en la cavidad activa de UGT2B7 utilizando el programa AutoDock. La cavidad de unión en UGT2B7 consistió en los siguientes residuos de aminoácidos: Cys-133, Pro-172, Val-173, Val-174, Met-175, Ser-176, Asp-180, Arg-236, Asn-237, Ser-238, Trp-239, Asn-240, Asp-378, Ala-381, His-382 y Arg-386. Baicalein formó cinco enlaces de hidrógeno con el átomo de O de Pro-172, O átomo de Val-174, H átomo de Asp-180, O átomo de Asn-240 y O átomo de His-382. Baicalein formó contactos hidrófobos con once residuos en la cavidad de actividad de UGT2B7, incluyendo Cys-133, Val-173, Met-175, Ser-176, Arg-236, Asn-237, Ser-238, Trp-239, Asn-240, Ala-381 y Arg-386. La energía libre de unión para la unión de baicaleína con la cavidad de actividad de UGT2B7 se calculó que era de -7,81 kcal/mol. En conclusión, se utilizó el método de acoplamiento *in silico* para demostrar la fuerte inhibición de la baicaleína sobre la actividad de la enzima metabolizadora del fármaco que participa en el metabolismo de la carbamazepina, UGT2B7. Por lo tanto, se necesitaba prestar gran atención a la interacción clínica entre carbamazepina y baicaleína.

KEY WORDS: carbamazepine, children disease, drug-drug interaction, epilepsy, UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7.

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