



## *In Silico* Prediction of Retinoic Acid's Binding with Drug-Metabolizing Enzymes Involved in the Metabolism of Ear or Nose or Throat Diseases Treatment Drugs

Chi WANG<sup>1</sup>, & Cheng-Yu WANG<sup>2</sup> \*

<sup>1</sup> Department of ENT, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China

<sup>2</sup> Department of ENT, Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University,  
Huai'an, Jiangsu 223300, China

**SUMMARY.** Ear or nose or throat (ENT) diseases severely threaten the health of humans, and many drugs have been clinically used to treat ENT diseases, including irinotecan. This study aims to investigate the inhibition of retinoic acid towards the activity of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1, trying to indicate the potential drug-drug interaction between retinoic acid and ENT diseases treatment drugs mainly undergoing UGT1A1-catalyzed metabolism. The chemical structure of retinoic acid was prepared using Chemdraw software. Homology modeling method was firstly employed to construct the crystal structure of UGT1A1 using MODELLER9v14 program. Autodock software was used to dock retinoic acid into the activity cavity of UGT1A1. Retinoic acid can be well docked into the activity cavity of UGT1A1. The amino acids residues contain Gly12, Ser13, His14, Leu16, His148, Leu150, Leu282, Gly283, Ser284, Met285, His347, Ala348, Gly349, His351, Gly352, Asp371, and Gln372. Furthermore, we did not find any hydrogen bond interaction between retinoic acid and the activity cavity of UGT1A1. However, the hydrophobic interaction contributed to the interaction between retinoic acid and UGT1A1, and the amino acids residues forming with retinoic acid contain Gly12, Ser13, Arg83, Ser284, and Met285. In conclusion, drug-drug interaction existed between retinoic acid and ENT diseases treatment drugs mainly undergoing UGT1A1-catalyzed metabolism.

**RESUMEN.** Las enfermedades de oídos, nariz o garganta (ENT) amenazan gravemente la salud de los seres humanos, y muchos medicamentos se han utilizado clínicamente para tratar enfermedades de ENT, incluyendo irinotecan. Este estudio pretende investigar la inhibición del ácido retinoico hacia la actividad de la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1, tratando de indicar la posible interacción fármaco-fármaco entre el ácido retinoico y los fármacos de tratamiento de las enfermedades otorrinolaringológicas que experimentan principalmente el metabolismo catalizado por UGT1A1. La estructura química del ácido retinoico se preparó usando el software Chemdraw. El método de modelación de homología se empleó en primer lugar para construir la estructura cristalina de UGT1A1 utilizando el programa MODELLER9v14. El software de Autodock se usó para atracar ácido retinoico en la cavidad de actividad de UGT1A1. El ácido retinoico puede estar bien acoplado a la cavidad de actividad de UGT1A1. Los residuos de aminoácidos contienen Gly12, Ser13, His14, Leu16, His148, Leu150, Leu282, Gly283, Ser284, Met285, His347, Ala348, Gly349, His351, Gly352, Asp371 y Gln372. Además, no encontramos ninguna interacción de enlaces de hidrógeno entre el ácido retinoico y la cavidad de actividad de UGT1A1. Sin embargo, la interacción hidrofóbica contribuyó a la interacción entre el ácido retinoico y UGT1A1 y los residuos de aminoácidos que forman con el ácido retinoico contienen Gly12, Ser13, Arg83, Ser284 y Met285. En conclusión, la interacción fármaco-fármaco existió entre el ácido retinoico y fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades ENT que sufren principalmente el metabolismo catalizado por UGT1A1.

**KEY WORDS:** drug-drug interaction, ear or nose or throat (ENT) diseases, *in silico*, irinotecan.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: Chenyuwanghandsome@yeah.net