



Potential Drug-Drug Interaction Between Retinoic Acid and Drugs Employed to Treat Children Epilepsy

Ao YANG * # & Hongxia YU #

Department of Paediatrics, Daqing Oilfield General Hospital,
No. 9 Zhongkang Street, Daqing, Heilongjiang Province, 163001, China

SUMMARY. Carbamazepine is the most common drug used to treat children epilepsy. This study aims to determine the influence of retinoic acid towards the metabolic elimination of carbamazepine catalyzed by UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7. Chemdraw software was used to draw the chemical structure of retinoic, and homology modeling was used to construct the crystal structure of UGT2B7. Autodock software was used to dock retinoic acid into the activity cavity of UGT2B7. Firstly, we gave a general description for the binding of retinoic acid with UGT2B7 in which we found that retinoic acid can be well docked into the activity cavity of UGT2B7. Furthermore, the detailed description was given for the amino acids residues in the activity cavity. The amino acids residues contained Pro289, Glu291, Mse292, Ala377, Asp340, Gly341, Leu353, Tyr354, Lys355, Trp356, Asp401, Asn402, and His405. A hydrogen bond formed between retinoic acid with the activity cavity of UGT2B7, and the length of hydrogen bond was 2.2 nm. Retinoic acid formed hydrophobic interaction with six amino acids residues, including Pro289, Glu291, Leu353, Tyr354, Lys355, and Asn402. The free energy for the binding of retinoic acid with UGT2B7 was -6.3 kcal/mol. In conclusion, this study showed the strong inhibition of retinoic acid towards UGT2B7 using *in silico* method, indicating potential retinoic acid-carbamazepine interaction.

RESUMEN. La carbamazepina es el fármaco más comunmente usado para tratar la epilepsia infantil. Este estudio tiene como objetivo determinar la influencia del ácido retinoico sobre la eliminación metabólica de la carbamazepina catalizada por la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 2B7. El software Chemdraw se utilizó para dibujar la estructura química del ácido retinoico, y la homología de modelado se utilizó para construir la estructura cristalina de UGT2B7. Se utilizó el software Autodock para acoplar el ácido retinoico a la cavidad activa de UGT2B7. En primer lugar, se dio una descripción general de la unión del ácido retinoico con UGT2B7 en la que se encontró que el ácido retinoico puede ser bien acoplado en la cavidad de la actividad de UGT2B7. Además, se dio la descripción detallada de los residuos de aminoácidos en la cavidad activa. Los residuos de aminoácidos contenían Pro289, Glu291, Mse292, Ala377, Asp340, Gly341, Leu353, Tyr354, Lys355, Trp356, Asp401, Asn402 e His405. Se detectó un enlace de hidrógeno formado entre el ácido retinoico con la cavidad activa de UGT2B7, y la longitud del mismo fue de 2,2 nm. El ácido retinoico formó una interacción hidrófoba con seis residuos de aminoácidos, incluyendo Pro289, Glu291, Leu353, Tyr354, Lys355 y Asn402. La energía libre para la unión del ácido retinoico con UGT2B7 fue de -6,3 kcal/mol. En conclusión, este estudio mostró la fuerte inhibición del ácido retinoico hacia UGT2B7 utilizando el método *in silico*, lo que indica una posible interacción ácido retinoico-carbamazepina.

KEY WORDS: carbamazepine, children epilepsy, *in silico*, UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7,

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* yangaodaqing@126.com (Ao Yang).

Ao YANG and Hong-Xia YU contributed equally to this work.