

Cerebral Hemorrhage Treatment Drug Edaravone Showed Inhibition Effect Towards Drug-Metabolizing Enzymes (Dmes)

Zheng-Rong LI*

The Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Xingtai, 054000, Hebei, China

SUMMARY. Edaravone is a nootropic and neuroprotective drug clinically used for the purpose of proposing neurological recovery following acute brain ischemia and following cerebral infarction through strongly scavenging the free radicals. This study aims to investigate the inhibition potential of edaravone on the activity of important phase II drug-metabolizing enzyme UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A9. Chemical structure of edaravone was drawn using Chemdraw software, and edaravone was docked into the activity cavity of UGT1A9 which was constructed using homology modeling. Edaravone can be well docked into the activity cavity of UGT1A9 and the following amino acids residues were included: Ser11, Phe14, Thr15, Tyr52, Tyr81, Ile250, Asn251, Cys252, Met282, Gln329, His344, His348, Gly349, Tyr351, and Glu352. In the activity cavity, edaravone formed one hydrogen bond with amino acid, and the distance between edaravone and hydrogen bond interaction site was 2 nm. Besides hydrogen bond, hydrophobic interaction between edaravone and the activity cavity was considered to be another important factor contributing the strong binding of edaravone into the activity cavity of UGT1A9. The amino acids residues forming hydrophobic interaction with edaravone contained Ser11, Phe14, Met282, Arg308, His344, His348, Gly349, and Glu352. In conclusion, this study gives a short communication to report the strong inhibition of edaravone on the activity of UGT1A9 using *in silico* docking method.

RESUMEN. Edaravone es un fármaco nootrópico y neuroprotector clínicamente utilizado con el propósito de proponer una recuperación neurológica después de una isquemia cerebral aguda y tras un infarto cerebral a través de la fuerte eliminación de los radicales libres. Este estudio tiene como objetivo investigar el potencial de inhibición de edaravona en la actividad de la importante enzima metabolizadora de fármacos de fase II UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 1A9. La estructura química de edaravona se extrajo utilizando el software Chemdraw, y se acopló edaravona a la cavidad activa de UGT1A9, que se construyó usando modelado de homología. La edaravona puede acoplarse bien a la cavidad activa de UGT1A9, donde se incluyeron los siguientes residuos de aminoácidos: Ser11, Phe14, Thr15, Tyr52, Tyr81, Ile250, Asn251, Cys252, Met282, Gln329, His344, His348, Gly349, Tyr351 y Glu352. En la cavidad activa, edaravona formó un enlace de hidrógeno con el aminoácido, y la distancia entre el sitio de interacción de edaravona y el enlace de hidrógeno fue de 2 nm. Además del enlace de hidrógeno, se consideró que la interacción hidrofóbica entre edaravona y la cavidad activa era otro factor importante que contribuía a la unión fuerte de edaravona a la cavidad activa de UGT1A9. Los residuos de aminoácidos que forman interacción hidrofóbica con edaravona contenían Ser11, Phe14, Met282, Arg308, His344, His348, Gly349 y Glu352. En conclusión, este estudio da una breve información sobre la fuerte inhibición de edaravona en la actividad de UGT1A9 utilizando un método *in silico* de acoplamiento.

KEY WORDS: cerebral hemorrhage, drug-drug interaction, edaravone, enzyme inhibition, UDP-glucuronosyltransferases (UGTs).

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