

Ginkgolide B (GB) Affects the Metabolic Elimination of Drugs Used to Treat Pancreatitis

Feng CHEN¹, Yu ZHAO¹, Wei LI¹ & Wei XIONG^{2*}

¹ Department of Emergency, Sichuan Provincial People's Hospital,
Chengdu, 610072, Sichuan, China

² Department of Hepatobiliary Surgery, Sichuan Provincial People's Hospital,
Chengdu, 610072, Sichuan, China

SUMMARY. Pancreatitis is a disease caused by inflammation of the pancreas, and can be categorized into acute pancreatitis and chronic pancreatitis. Many clinical drugs have been used to treat pancreatitis, and some herbal ingredients are being developed to treat these diseases. Ginkgolide B (GB) is an important constituent extracted from *Ginkgo biloba* leaves, and has been reported to exert a therapeutic effect towards pancreatitis. This study aims to evaluate the inhibitory effect on the activity of cytochrome P450 (CYP) 2B6 which is an important phase I DME catalyzing the metabolism of many clinical drugs. *In silico* docking method was used to evaluate the inhibition of GB on the activity of CYP2B6. The results showed that GB can be well docked into the activity cavity of CYP2B6, and the binding free energy was calculated to be -7.71 kcal/mol. The amino acid residues in the binding sites of CYP2B6 contained Arg-98, Val-113, Ile-114, Trp-121, Arg-125, Ala-298, Thr-302, Leu-363, Val-367, Arg-434, Ile-435, Cys-436, Leu-437, and Gly-438. Among these amino acid residues, four amino acid residues were involved in the formation of hydrogen bonds, including Arg-98, Arg-125, Arg-434, and Leu-437. Hydrophobic interaction was formed between GB and amino acid residues Val-113, Ile-114, Trp-121, Ala-298, Thr-302, Leu-363, Val-367, and Ile-435. Taken together, this study showed the significant inhibition of GB on the activity of CYP2B6, indicating potential drug-drug interaction (DDI) between GB and clinical drugs mainly undergoing CYP2B6-catalyzed metabolism during the clinical treatment of pancreatitis.

RESUMEN. La pancreatitis es una enfermedad causada por la inflamación del páncreas y puede clasificarse en pancreatitis aguda y pancreatitis crónica. Se han utilizado muchos medicamentos clínicos para tratar la pancreatitis y se están desarrollando algunos ingredientes herbales para tratar estas enfermedades. El ginkgolido B (GB) es un componente importante extraído de hojas de *Ginkgo biloba*, y se ha informado que ejerce un efecto terapéutico hacia la pancreatitis. Este estudio tiene como objetivo evaluar el efecto inhibitorio sobre la actividad del citocromo P450 (CYP) 2B6, que es un importante DME de fase I que cataliza el metabolismo de muchos fármacos clínicos. El método de acoplamiento *in silico* se utilizó para evaluar la inhibición de GB en la actividad de CYP2B6. Los resultados mostraron que GB puede acoplarse bien en la cavidad de actividad de CYP2B6, y la energía libre de unión se calculó en -7,71 kcal/mol. Los residuos de aminoácidos en los sitios de unión de CYP2B6 contenían Arg-98, Val-113, Ile-114, Trp-121, Arg-125, Ala-298, Thr-302, Leu-363, Val-367, Arg-434, Ile-435, Cys-436, Leu-437 y Gly-438. Entre estos residuos de aminoácidos, cuatro estaban implicados en la formación de enlaces de hidrógeno, incluidos Arg-98, Arg-125, Arg-434 y Leu-437. La interacción hidrofóbica se formó entre GB y los residuos de aminoácidos Val-113, Ile-114, Trp-121, Ala-298, Thr-302, Leu-363, Val-367 e Ile-435. Tomados en conjunto, este estudio demostró la inhibición significativa de GB en la actividad de CYP2B6, lo que indica una posible interacción fármaco-fármaco (DDI) entre GB y fármacos que experimentan principalmente un metabolismo catalizado por CYP2B6 durante el tratamiento clínico de la pancreatitis.

KEY WORDS: cytochrome P450 (CYP)2B6, drug-metabolizing enzymes (DMEs), enzyme inhibition, *in silico* docking, ginkgolide B (GB), pancreatitis.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: ximi8550676@163.com