

The Influence of Drug-Metabolizing Enzymes (DMEs) Cytochrome P450 (CYP) 2B6 by Ginkgolide A During the Treatment of Neurology Diseases

Hui-Qin SUN*

Department of Internal Neurology, Huaiyin Hospital of Huai'an City,
Huai'an City, 223300, Jiangsu, China

SUMMARY. *Ginkgo biloba* plays an important role in the treatment of ischemic stroke through improving the insufficient oxygen and nutrients via regulating the expression of heme oxygenase 1 (HO1) and collapsin response mediator protein 2 (CRMP2). Ginkgolide A is a natural compound isolated from *Ginkgo biloba*. This study aims to evaluate the inhibition of Ginkgolide A on the activity of important phase I drug-metabolizing enzymes (DMEs) cytochrome P450 (CYP) 2B6. *In silico* high-through screening method was selected, and autodock software was used to perform the docking of Ginkgolide A into the activity cavity of CYP2B6 (PDB ID: 3IBD). Ginkgolide A can be docked into the activity cavity of CYP2B6, and the amino acids residues binding with Ginkgolide A 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, and Leu-437. The amino acids in the activity cavity forming hydrogen bonds with Ginkgolide A contained Arg-98, Arg-125, Arg-434, and Leu-437. The amino acids residues in the activity cavity generating hydrophobic interaction between Ginkgolide A and the activity cavity of CYP2B6 contained Val-113, Ile-114, Ala-298, Thr-302, Leu-363, Val-367, Ile-435, Cys-436, and Leu-437. The binding free energy was calculated to be -8.25 kcal/mol. All these results indicated the potential drug-drug interaction (DDI) between Ginkgolide A and neurology diseases treatment drugs mainly undergoing CYP2B6-catalyzed metabolism.

RESUMEN. *Ginkgo biloba* juega un papel importante en el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico al mejorar la insuficiencia de oxígeno y nutrientes a través de la regulación de la expresión de la hemo oxigenasa 1 (HO1) y la proteína mediadora de la respuesta de la colapsina 2 (CRMP2). El ginkgólido A es un compuesto natural aislado de *Ginkgo biloba*. El objetivo de este estudio es evaluar la inhibición de ginkgólido A sobre la actividad de la importante enzima metabolizadora de fármacos de fase I (DME) citocromo P450 (CYP) 2B6. Se seleccionó el método de cribado *in silico* de alto rendimiento y se utilizó un software de autodock para realizar el acoplamiento de ginkgólido A a la cavidad activa de CYP2B6 (PDB ID: 3IBD). El ginkgólido A puede acoplarse en la cavidad activa de CYP2B6, y los residuos de aminoácidos que se unen con ginkgólido A 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 y Leu-437. Los aminoácidos en la cavidad activa que forman enlaces de hidrógeno con ginkgólido A contenían Arg-98, Arg-125, Arg-434 y Leu-437. Los residuos de aminoácidos que generan interacción hidrofóbica entre ginkgólido A y la cavidad activa de CYP2B6 contenían Val-113, Ile-114, Ala-298, Thr-302, Leu-363, Val-367, Ile-435, Cys-436, y Leu-437. La energía libre de unión se calculó en -8.25 kcal/mol. Todos estos resultados indicaron la posible interacción fármaco-fármaco (DDI) entre ginkgólido A y los fármacos de tratamiento de enfermedades neurológicas, principalmente en los que su metabolismo es catalizado por CYP2B6.

KEY WORDS: cytochrome P450 (CYP) 2B6, *Ginkgo biloba*, ginkgolide A, ischemic stroke.

* Author to whom correspondence could be addressed. E-mail: jiaoyaya0123@126.com