

Prostaglandin E1 Disturbs the Metabolic Elimination of acute Leukemia (AL) Treatment Drugs

Xue-Bin SHAN, Yu SHAO, Mo ZHOU & Nai-Tong SUN*

Department of Hematology, Yancheng Third People's Hospital, Yancheng, Jiangsu, China

SUMMARY. Prostaglandin E1 (PGE1), also known as alprostadil, is a naturally occurring prostaglandin clinically utilized as a drug. This study aims to evaluate the inhibition of PGE1 on the activity of one of the most phase II drug-metabolizing enzymes (DMEs) UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 which catalyzes the glucuronidation metabolism of acute leukemia (AL) treatment drug irinotecan. *In silico* docking method was used to perform the docking of PGE1 into the activity cavity of UGT1A1. PGE1 can be well docked into the activity cavity of UGT1A1, and the detailed information of amino acids residues for this activity cavity were given as followed: Gly-12, Ser-13, His-14, Arg-83, Lys-90, His-148, Ala-149, Leu-150, Met-285, Gln-332, His-347, Ala-348, Gly-349, Ser-350, His-351, Gly-352, Phe-369, Asp-371, Gln-372, and Asn-375. Both hydrogen bonds and hydrophobic interactions contributed to the strong binding between PGE1 and activity cavity of UGT1A1. The formation of hydrogen bonds between PGE1 and amino acids residues Arg-83, Lys-90, His-347, Ser-350, Gln-372, and Asn-375 in the activity cavity of UGT1A1 was given. PGE1 formed hydrophobic interactions with amino acids residues Gly12, His14, Arg83, Lys90, Leu150, Met285, Gln332, His347, Ala348, Gly349, Ser350, His351, Gly352, Asp371, and Asn375 in the activity cavity of UGT1A1. In conclusion, this study demonstrated the inhibition of PGE1 on the activity of UGT1A1 for the first time.

RESUMEN. La prostaglandina E1 (PGE1), también conocida como alprostadil, es una prostaglandina de origen natural utilizada clínicamente como fármaco. El objetivo de este estudio es evaluar la inhibición de PGE1 en la actividad de una de las enzimas metabolizadoras de fármacos (DME) UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1, que cataliza el metabolismo de la glucuronidación del medicamento irinotecan para el tratamiento de la leucemia aguda (AL). El método de acoplamiento *in silico* se utilizó para realizar el acoplamiento de PGE1 en la cavidad de actividad de UGT1A1. PGE1 puede anclarse bien en la cavidad de actividad de UGT1A1, y la información detallada de los residuos de aminoácidos para esta cavidad de actividad se da como sigue: Gly-12, Ser-13, His-14, Arg-83, Lys-90, His-148, Ala-149, Leu-150, Met-285, Gln-332, His-347, Ala-348, Gly-349, Ser-350, His-351, Gly-352, Phe-369, Asp-371, Gln-372 y Asn-375. Tanto los enlaces de hidrógeno como las interacciones hidrofóbicas contribuyeron a la fuerte unión entre PGE1 y la cavidad de actividad de UGT1A1. Se proporcionó la formación de enlaces de hidrógeno entre PGE1 y los residuos de aminoácidos Arg-83, Lys-90, His-347, Ser-350, Gln-372 y Asn-375 en la cavidad de actividad de UGT1A1. PGE1 formó interacciones hidrofóbicas con los residuos de aminoácidos Gly12, His14, Arg83, Lys90, Leu150, Met285, Gln332, His347, Ala348, Gly349, Ser350, His351, Gly352, Asp371 y Asn375 en la cavidad activa de UGT1A1. En conclusión, este estudio demostró por primera vez la inhibición de PGE1 en la actividad de UGT1A1.

KEY WORDS: drug-metabolizing enzymes (DMEs), prostaglandin E1 (PGE1), UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1.

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