



Cerebral Haemorrhage Treatment Drug Bruceine A is a Strong Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) 3A4

Tao WANG ^{1,2}, Yunlin LIU ², Hongjun LI ², Fangbo NING ², Yingchun LIANG ² & Jianzhong BI ¹ *

¹ *Department of Neurology, Second Hospital of Shandong University,
247#, Beiyuan street, Jinan 250033, P.R. China*

² *Department of Neurology, The Central Hospital of TaiAn,
29#, Longtan Road, Taian 271000, P.R. China*

SUMMARY. Bruceine a is a potential therapeutic drug for cerebral haemorrhage. The present study aims to determine the inhibition potential of bruceine a towards cytochrome P450 (CYP) 3A4 which catalyzed most of clinical drugs. The docking process of bruceine a into the activity cavity of CYP3A4 was performed using Surflex-Dock. Ranked by Chemscoe values, we just selected the most suitable binding conformation among the top five poses. The carbonyl group located in the benzene ring was the metabolic site which has 1.98 Å distance towards the catalytic center of CYP3A4. Strong hydrogen bond was formed between the structure of bruceine a and amino acid Ile301 in the protein sequence of CYP3A4. Co-docking method was used to compare the binding potential between bruceine a and ketoconazole, and the results showed that bruceine a exerted stronger binding potential than ketoconazole towards the activity center. In conclusion, bruceine a was demonstrated to be a strong inhibitor of CYP3A4, indicating the importance to monitor the drug-drug interaction between bruceine a and substrates mainly undergoing CYP3A4-catalyzed metabolism. The present study also demonstrates the power of molecular docking prediction in the metabolic behavior prediction.

RESUMEN. Bruceína a es un potencial fármaco para el tratamiento de la hemorragia cerebral. El presente estudio tiene como objetivo determinar el potencial de inhibición de bruceína a sobre el citocromo P450 (CYP) 3A4, que metaboliza la mayor parte de los fármacos. El proceso de acoplamiento de bruceína a en la cavidad activa de CYP3A4 se realizó utilizando el programa Surflex-Dock. Luego de clasificar por valores Chemscoe, simplemente se seleccionó la conformación de unión más adecuada entre las cinco mejores posibles. El grupo carbonilo que se encuentra en el anillo de benceno era el sitio metabólico, ubicado a una distancia de 1.98 Å del centro catalítico de CYP3A4. Se formó un enlace de hidrógeno fuerte entre la estructura de bruceína a y el aminoácido Ile301 en la secuencia de la proteína de CYP3A4. El método de co-acoplamiento se utilizó para comparar el potencial de unión entre bruceína a y ketoconazol, y los resultados mostraron que bruceína a muestra un potencial de unión más fuerte que el ketoconazol hacia el centro activo. En conclusión, quedó demostrado que bruceína a es un potente inhibidor del CYP3A4, lo que indica la importancia de controlar la interacción fármaco-fármaco entre bruceína a y sustratos sometidos principalmente al metabolismo catalizado por CYP3A4. El presente estudio también demuestra el poder del acoplamiento molecular en la predicción comportamiento metabólico.

KEY WORDS: bruceine a, docking, ketoconazole.

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* bijianzhong12345@163.com