



Podophyllotoxin-Ketoconazole Interaction Prediction by Molecular Docking Method

Wen-Min HU & Wei-Jun ZHOU*

*College of resources and environment, Hunan Agricultural University
No. 1 Nongda Road, Furong District, Changsha, 410128, Hunan, China*

SUMMARY. Molecular docking method has been widely employed to predict the interaction between small chemical molecules and protein macromolecules, which can be well applied to predict the metabolic behavior of environmental compounds, such as drugs, herbal components, and food ingredients. The present study aims to predict the metabolic behavior of podophyllotoxin which is a natural lignan isolated from *Podophyllum hexandrum*, and has been reported exhibit various pharmacological activities. Podophyllotoxin can be well docked into the activity cavity of CYP3A4 in which the binding ligand ketoconazole has been firstly removed. Strong hydrogen interaction occurred between podophyllotoxin and Ser119 in the protein sequence of CYP3A4. The distance between podophyllotoxin and activity cavity was calculated to be 1.9 Å, indicating that podophyllotoxin was a good substrate of CYP3A4. Ketoconazole has the similar distance with the activity center (1.9 Å), indicating that the inhibitor of CYP3A4 can show strong inhibition towards the metabolism of podophyllotoxin. Taken together, the present study indicated the good substrate of podophyllotoxin for CYP3A4, and the potential drug-drug interaction between podophyllotoxin and ketoconazole and other strong inhibitors of CYP3A4.

RESUMEN. El método de acoplamiento molecular se ha empleado ampliamente para predecir la interacción entre moléculas químicas pequeñas y macromoléculas de proteínas, que puede ser aplicada para predecir el comportamiento metabólico de compuestos ambientales, tales como fármacos, componentes a base de hierbas y de sus ingredientes. El presente estudio tiene como objetivo predecir el comportamiento metabólico de la podofilotoxina, un lignano natural aislado de *Podophyllum hexandrum*, del cual se han informado diversas actividades farmacológicas. La podofilotoxina puede acoplarse bien en la cavidad activa de CYP3A4 en el que previamente se ha eliminado el ligando de unión ketoconazol. Una fuerte interacción de hidrógeno se produjo entre podofilotoxina y Ser119 en la secuencia de la proteína de CYP3A4. La distancia entre la podofilotoxina y la cavidad activa se calculó en 1,9 Å, lo que indica que la podofilotoxina era un buen sustrato de CYP3A4. El ketoconazol tiene una distancia similar con el centro activo (1,9 Å), lo que indica que el inhibidor de CYP3A4 puede mostrar una fuerte inhibición hacia el metabolismo de la podofilotoxina. En conjunto, el presente estudio indica que podofilotoxina es un buen sustrato para CYP3A4, y muestra el potencial de interacción farmacológica entre podofilotoxina y ketoconazol y otros inhibidores potentes de CYP3A4.

KEY WORDS: CYP3A4, Ketoconazole, Podophyllotoxin.

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* hytr6987@126.com