



Molecular Docking to Understand the Interaction between Anti-Tumor Drug Candidate Gomisin J and Cytochrome P450 3A4

Aisikeer TULAHONG*

Tumor Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University,
830000, Xinjiang, China

SUMMARY. *Schisandra chinensis* (wuweizi in Chinese) is an important herbal source for the drugs used to treat cancers, and Gomisin J is an important anti-cancer drug isolated from *S. chinensis*. Molecular docking was performed to understand the interaction between anti-tumor drug candidate Gomisin J and Cytochrome P450 3A4. The crystal structure of CYP3A4 was obtained from protein data bank (<http://www.rcsb.org/pdb>), and the code is 2V0M. Protein preparation wizard in the Schrödinger suite of programs was employed to process the structure, and the missing residues and hydrogen atoms were added and assigned. Chemdraw software was employed to draw the two-dimensional structure of Gomisin J, and standard bond lengths and angles were given. The ligand of CYP3A4 ketoconazole was firstly extracted, and then the structure of Gomisin J was tried to dock into the active cavity of CYP3A4. The strong hydrogen bonds formed between this compound and the amino acids Ile301 and Ala305 located in the active cavity. To predict the interaction between Gomisin J and the strongest inhibitor of CYP3A4, both Gomisin J and ketoconazole were docked into the activity cavity, and ketoconazole exhibited closer distance with the active site than Gomisin J, indicating ketoconazole can inhibit the metabolism of Gomisin J. In conclusion, the molecular docking indicated that Gomisin J was a good substrate of CYP3A4, and drug-drug interaction between Gomisin J and the inhibitors of CYP3A4 should be given much attention.

RESUMEN. *Schisandra chinensis* (Wuweizi en chino) es una fuente de hierbas de los fármacos utilizados para tratar el cáncer y Gomisin J es un importante medicamento contra el cáncer aislado de *S. chinensis*. El anclaje molecular se realizó para comprender la interacción entre el fármaco candidato antitumoral Gomisin J y el citocromo P450 3A4. La estructura cristalina de CYP3A4 se obtuvo del banco de datos de proteínas (<http://www.rcsb.org/pdb>), cuyo código es 2V0M. Se empleó el asistente de preparación de proteínas en la suite Schrödinger de programas para procesar la estructura, y se añadieron los residuos y átomos de hidrógeno desaparecidos. El software ChemDraw fue empleado para dibujar la estructura bidimensional de Gomisin J, y se les dio longitudes de enlace y ángulos estándar. El ligando de ketoconazol CYP3A4 se extrajo en primer lugar y luego se trató de atracar la estructura de Gomisin J en la cavidad activa de CYP3A4. Los enlaces de hidrógeno fuertes se formaron entre este compuesto y los aminoácidos Ile301 y Ala305 situado en la cavidad activa. Para predecir la interacción entre Gomisin J y el inhibidor más fuerte de CYP3A4, tanto Gomisin J como ketoconazol se acoplaron en la cavidad activa, y ketoconazol exhibió distancia más cercana con el sitio activo de Gomisin J, lo que indica ketoconazol puede inhibir el metabolismo de Gomisin J. Para concluir, el acoplamiento molecular indicó que Gomisin J era un buen sustrato de CYP3A4, y que se debe prestar mucha atención a la interacción fármaco-fármaco entre Gomisin J y los inhibidores de CYP3A4.

KEY WORDS: CYP3A4, Drug-drug interaction, Gomisin J, Molecular docking.

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