



Warfarin-Gomisin J Interaction Prediction Using Molecular Docking

Hui ZHOU¹ #, Qing XU² #, Zhuang-Mei WANG³ # & Wen-Wei ZOU⁴ *

¹ Department of Nephrology, Huai'an First People's Hospital,
Nanjing Medical University, Huai'an, Jiangsu 223300, P.R. China

² Department of Pneumology, The People's Hospital of Yang Zhong City,
Yang'zhong, Jiangsu 212200, P.R. China

³ Department of Gastroenterology, The First People's Hospital of Xuzhou,
Xu'zhou, Jiangsu 223300, P.R. China

⁴ Department of Neurology, Huai'an Second People's Hospital, Huai'an, Jiangsu 223002, P.R. China

SUMMARY. Cytochrome P450 (CYP) isoforms metabolism plays a key role in the elimination of many clinical drugs, and CYPs-inhibition based drug-drug interaction remains to be the key limiting factor for the R&D of new chemical entities as drugs or the clinical application of clinical drugs. The present study aims to evaluate the drug-drug interaction between warfarin and gomisin J which is a promising drug for anti-ovarian cancer utilization. The crystal structure of CYP2C9 (protein code: 1OG2) was downloaded from protein database (<http://www.rcsb.org/pdb>). For this crystal structure, warfarin was bound with the active site as a good substrate. The missing residues in the protein chain were added through the processing of this protein. Advanced Chemistry Development (ACD) software was employed to draw the molecular structure of gomisin J. Gomisin J has close distance with the activity site, and the interaction between compound and active site was mainly the hydrogen interaction, and the interaction amino acids located in the CYP2C9 were Gly98 and Phe100. The co-docking process of both warfarin and gomisin J into the active site of CYP2C9 was carried out, and gomisin J showed closer distance towards active center than warfarin, indicating that gomisin J might inhibit CYP2C9-catalyzed metabolism of many clinical drugs.

RESUMEN. El metabolismo de las isoformas del citocromo P450 (CYP) juegan un papel clave en la eliminación de muchos fármacos clínicos y la interacción fármaco-fármaco basada en la inhibición de CYPs sigue siendo el factor limitante clave para la I+D de nuevas drogas o la aplicación clínica de fármacos. El presente estudio tiene como objetivo evaluar la interacción fármaco-fármaco entre warfarina y gomisina J, que es un fármaco prometedora para su utilización contra el cáncer de ovario. La estructura cristalina de CYP2C9 (código proteína: 1OG2) ha sido descargada de la base de datos de proteínas (<http://www.rcsb.org/pdb>). Con esta estructura cristalina la warfarina fue anclada al sitio activo como un buen sustrato. Los residuos que faltan en la cadena se han añadido a través del procesamiento de esta proteína. El software Advanced Chemistry Development (ACD) fue empleado para dibujar la estructura molecular de gomisina J. Gomisina J guarda una estrecha distancia con el sitio activo y la interacción entre compuesto y sitio activo era principalmente debida a unines hidrógeno, en tanto que los aminoácidos que interactúan en el CYP2C9 eran Gly98 y Phe100. Se llevó a cabo el proceso de co-anclaje de warfarina y gomisina J en el sitio activo de CYP2C9, donde gomisina J se ubicó a una menor distancia del centro activo que warfarina, lo que indica que gomisina J podría inhibir el metabolismo catalizado por CYP2C9 de muchos fármacos.

KEY WORDS: cytochrome P450 2C9, gomisin J, warfarin.

These authors equally contributed to this work.

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* zouwenwei12345@163.com