



Lung Cancer Treatment Drug Bruceine B Affects the Pharmacokinetics of Warfarin

Yu XIA ¹ #, Xin ZHAO ² #, Fan YAN ¹, Kegang JIAO ^{*1},
JIAZINA.TUOHAYI ¹, & QIMANGULI.WUSHOUER ¹

¹ Department of Respiratory Medicine,
the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China.

² Pharmacy Department of Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China

SUMMARY. Bruceine B is a potential drug being developed for lung cancer treatment, and high risk of blood clots was accompanied in the cancer patients, and many cancer patients are using warfarin. The present study aims to determine the influence of lung cancer treatment drug bruceine B towards the pharmacokinetics of warfarin. The structure of bruceine B was drawn using Chemdraw software. The crystal structure of CYP2C9 was obtained from RCSB protein data bank. Different crystal structures of CYP2C9 can be found in this PDB, among which, the crystal structure of CYP2C9 bound with warfarin (code: 1OG2) was selected in this study. Based on the orders of scoring values, the most suitable binding conformation was chosen among the top 20 poses. The distance between the metabolic site and catalytic center of CYP2C9 was 3.96 Å, and the interaction amino acids residue was Ile302. When co-docking bruceine B and warfarin into the activity cavity of CYP2C9, bruceine B exerted closer distance than warfarin towards CYP2C9. In conclusion, the effect of lung cancer treatment drug bruceine B towards the pharmacokinetics of warfarin was demonstrated in this work, which will benefit the development of bruceine B as the drug for lung cancer.

RESUMEN. Bruceína B es un fármaco potencial está siendo desarrollado para el tratamiento del cáncer de pulmón; un alto riesgo de coágulos de sangre ha sido acompañado en pacientes con cáncer, y muchos pacientes de cáncer están utilizando warfarina. El presente estudio tiene como objetivo determinar la influencia en el tratamiento de cáncer de pulmón de la bruceína B en la farmacocinética de warfarina. La estructura de bruceína B fue elaborada utilizando el software ChemDraw. La estructura cristalina de CYP2C9 se obtuvo de banco de datos de proteínas RCSB. Diferentes estructuras cristalinas de CYP2C9 se pueden encontrar en este PDB, entre las cuales, la estructura cristalina de CYP2C9 acoplada a warfarina (código: 1OG2) fue seleccionada en este estudio. En base a los valores de puntuación, fue elegida la conformación de unión más adecuada entre las 20 mejores. La distancia entre el sitio metabólica y el centro catalítico de CYP2C9 era 3,96 Å, y el residuo amino ácidos interacción era Ile302. Cuando se co-acoplan bruceína B y warfarina en la cavidad actividad del CYP2C9, bruceína B se ubica a una distancia menor hacia CYP2C9 que warfarina. En conclusión, el efecto en el tratamiento de cáncer de pulmón de bruceína B sobre la farmacocinética de warfarina se demostró en esta obra, que beneficiará el desarrollo de bruceína B como fármaco para el tratamiento de cáncer de pulmón.

KEY WORDS: bruceine B, cytochrome P450 (CYP) 2C9, molecular docking,

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

Yu XIA and Xin ZHAO contributed equally to this work.