



Bisphenol, a Diglycidylether (BADGE), Altered the Activity of Drug-Metabolizing Enzymes (DMEs) Involved in the Metabolism of Anti-Colon Cancer Drugs

Shu-Guang LIU¹ #, Yan ZHOU² # & Yang LIU¹ *

¹ Department of General Surgery, Lanshan Branch, Yantai Yuhuangding Hospital,
Yantai, Shandong, 264003, China

² Department of General Surgery, Yantaishan Hospital, Yantai, 264001, Shandong, China

SUMMARY. Colon cancer remains to be one of the top reasons to result in the death of patients. Many efficient chemotherapeutic drugs have been employed to treat colon cancer, and phase II drug-metabolizing enzymes (DMEs) UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) catalyze the metabolic elimination of many clinical anti-colon tumor drugs. The present study aims to investigate the influence of exposure of bisphenol derivative bisphenol A diglycidylether (BADGE) on the activity of UGT isoforms. *In vitro* incubation system was used to determine the inhibition potential, inhibition kinetic type and parameters (K_i). *In silico* docking method was employed to explain the interaction between BADGE and UGT1A3 or UGT2B7. Homology-modeled structures of UGT1A3 and UGT2B7 were used. The results showed that BADGE competitively inhibited UGT1A3 and UGT2B7 with the inhibition kinetic parameter (K_i) to be 3.3 and 39.8 μ M, respectively. In the active pocket of UGT1A3, amino acids residues Asn73 and Glu102 formed hydrogen bonds with BADGE. Three amino acids residues (Ala31, Tyr33, and Trp36) formed hydrogen bonds with BADGE in the binding pocket of UGT2B7. Residues Asp37, Gly38, Asn66, Met67, Ile69, Phe74, Phe101, Glu102, Phe111, Met116, Asn119, Val123, Met311, and Val312 formed hydrophobic interactions with ligand BADGE for UGT1A3. For UGT2B7, residues Ala30, Ala31, Glu32, Tyr33, Trp36, Gln93, Arg96, Leu100, Ser311, and Met312 made hydrophobic interaction with BADGE. In conclusion, strong inhibition of BADGE towards UGT1A3 and UGT2B7 was determined in the present study, indicating the possible disruption of metabolic system, which might contribute to altered metabolism of many anti-tumor drugs.

RESUMEN. El cáncer de colon sigue siendo una de las principales razones de la muerte de los pacientes; muchos quimioterapéuticos eficientes se han empleado para tratar el cáncer de colon y las enzimas metabolizadoras de fármacos (EMD) de fase II UDP-glucuronosyltransferases (UGT) catalizan la eliminación metabólica de muchos fármacos anti-tumorales de colon. El presente estudio tiene como objetivo investigar la influencia de la exposición de bisfenol A diglicidiléter (BADGE), un derivado de bisfenol, sobre la actividad de las isoformas de UGT. El sistema de incubación *in vitro* se utilizó para determinar el potencial de inhibición, el tipo de inhibición y parámetros cinéticos (K_i). El método de acoplamiento *in silico* se empleó para explicar la interacción entre BADGE y UGT1A3 o UGT2B7. Se utilizaron homologías de las estructuras modeladas de UGT1A3 y UGT2B7. Los resultados mostraron que BADGE inhibió competitivamente UGT1A3 y UGT2B7 con parámetros cinéticos de inhibición (K_i) de 3.3 y 39,8 μ M, respectivamente. En el sitio activo de UGT1A3 los residuos de aminoácidos Asn73 y Glu102 forman enlaces de hidrógeno con BADGE. Tres residuos de aminoácidos (Ala31, Tyr33 y Trp36) forman enlaces de hidrógeno con BADGE en el sitio de unión de UGT2B7. Los residuos Asp37, Gly38, Asn66, Met67, Ile69, Phe74, Phe101, Glu102, Phe111, Met116, Asn119, Val123, Met311 y Val312 forman interacciones hidrofóbicas con el ligando BADGE para UGT1A3. Para UGT2B7, los residuos Ala30, Ala31, Glu32, Tyr33, Trp36, Gln93, Arg96, Leu100, Ser311, y Met312 exhiben interacción hidrofóbica con BADGE. En conclusión, se determinó una fuerte inhibición de BADGE hacia UGT1A3 y UGT2B7, lo que indica la posible interrupción del sistema metabólico que podría contribuir a la alteración del metabolismo de muchos fármacos anti-tumorales.

KEY WORDS: anti-colon tumor drugs, bisphenol a derivatives, *in vitro-in vivo* extrapolation (IVIVE), UDP-glucuronosyltransferases (UGTs).

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

These two authors equally contributed to this work.