

## Bisphenol AF-Propofol Interaction

Qi-Dong ZHAO <sup>1</sup>, Xiu-Xiang SONG <sup>2</sup>, Jia-Fu JI <sup>1</sup>, Xiao-Qian YI <sup>1</sup>, & Fan SU <sup>1</sup> \*

<sup>1</sup> Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, 250011, Shandong, China.

<sup>2</sup> Department of Anesthesiology, The People's Hospital of Jimo City, Jimo, 266200, Shandong, China.

**SUMMARY.** Bisphenol AF (BPAF), an analogue of BPA, has been widely used to manufacture polycarbonate plastics and epoxy resins. Humans are highly exposed to BPAF. The present study aims to investigate the influence of high exposure of BPAF on the metabolism of propofol which is a short-acting, intravenously administered hypnotic agent. *In vitro* screening of the inhibition of BPAF on propofol glucuronidation showed that 100  $\mu\text{M}$  of BPAF can significantly inhibit human liver microsomes (HLMs)- and human intestinal microsomes (HIMs)-catalyzed glucuronidation metabolism of propofol. Due to the major contribution of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A9 in the metabolic elimination of propofol, we further investigated the inhibition of BPAF on the activity of UGT1A9. BPAF showed dose-dependent inhibition on the glucuronidation of 4-methylumbelliferone (4-MU), and the half inhibition concentration ( $\text{IC}_{50}$ ) was calculated to be 4.5  $\mu\text{M}$ . The glucuronidation velocity of UGT1A9-catalyzed glucuronidation of 4-MU was determined at multiple concentrations of 4-MU and BPAF, and Lineweaver-Burk plot was drawn using the  $1/v$  versus  $1/[4\text{-MU}]$ . The intersection point was located in the vertical axis in the Lineweaver-Burk plot, indicating the competitive inhibition of BPAF on the recombinant UGT1A9-catalyzed glucuronidation of 4-MU. The second plot was drawn using the slopes of the lines from Lineweaver-Burk plot versus the concentrations of BPAF, and the fitting equation was  $y = 0.4215x + 0.6196$  ( $R^2 = 0.997$ ). Using this equation, the inhibition kinetic parameter ( $K_i$ ) was calculated to be 1.5  $\mu\text{M}$ . In conclusion, BPAF strongly inhibited the metabolic elimination of propofol, which might be induced through the inhibition of BPAF on the activity of UGT1A9. This inhibition effect will elevate the exposure of propofol in the plasma.

**RESUMEN.** Bisfenol AF (BPAF), un análogo de BPA, ha sido ampliamente utilizado para la fabricación de plásticos de policarbonato y resinas epoxi. Los seres humanos están muy expuestos a BPAF. El presente estudio tiene como objetivo investigar la influencia de la alta exposición de BPAF sobre el metabolismo del propofol, que es un agente hipnótico de acción corta, administrado por vía intravenosa. La detección *in vitro* de la inhibición de la BPAF sobre la glucuronidación de propofol mostró que 100  $\mu\text{M}$  de BPAF puede inhibir significativamente el metabolismo de la glucuronidación de propofol catalizada por microsomas de hígado humano (HLM) y microsomas intestinales de humanos (HIMS). Debido a la importante contribución de la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 1A9 en la eliminación metabólica de propofol, se investigó la inhibición de la BPAF sobre la actividad de UGT1A9. BPAF mostró una inhibición dependiente de la dosis en la glucuronidación de 4-metilumbeliferona (4-MU) y la concentración media de inhibición ( $\text{IC}_{50}$ ) se calculó que era 4,5  $\mu\text{M}$ . Se determinó la velocidad de la glucuronidación de 4-MU catalizada por UGT1A9 en diversas concentraciones de 4-MU y BPAF, y se elaboró la representación de Lineweaver-Burk utilizando  $1/v$  en función de  $1/[4\text{-MU}]$ . El punto de intersección se encuentra en el eje vertical, lo que indica la inhibición competitiva de BPAF en la glucuronidación de 4-MU catalizada por UGT1A9 recombinante. El segundo gráfico fue realizado usando las pendientes de las líneas de representación de Lineweaver-Burk frente a las concentraciones de BPAF, y la ecuación de ajuste fue  $y = 0,6196 0.4215x + (R^2 = 0,997)$ . Usando esta ecuación, el parámetro cinético de inhibición ( $K_i$ ) se calculó que era 1,5  $\mu\text{M}$ . En conclusión, BPAF inhibió fuertemente la eliminación metabólica de propofol, lo que podría ser inducido a través de la inhibición de la BPAF sobre la actividad de UGT1A9. Este efecto de inhibición elevará la exposición de propofol en el plasma.

**KEY WORDS:** bisphenol AF (BPAF), propofol, glucuronidation, inhibition, drug-drug interaction

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