



3,3',5,5'-Tetrabromobisphenol A (TBPA) Affects In Vivo Exposure of Hypnotic Agent Propofol

Jin-Ning ZHAO ^{1 #}, Deng-Ping LI ^{2 #}, Bo ZHANG ³, Wei FAN ⁴,
Qi BAO ¹, Ming-Chuan LI ^{5 *} & Cun-Xian SHI ^{5 *}

¹ Department of Anesthesiology, Sir Run Run Shaw Hospital affiliated to Medical College of Zhejiang University, No. 3 Qing Chun Road, Hangzhou City, Zhejiang Province, China.

² Department of Anaesthesiology of Pkucare Luzhong Hospital, Zibo City, Shandong province, China.

³ School of Medicine of HuZhou Normal College, No. 759, Erhuan East Road, Huzhou City, Zhejiang Province, China.

⁴ The First Affiliated Huai'an Hospital of Nanjing Medical University, No. 6, Beijing West Road, Huai'an City, Jiangsu Province, China.

⁵ Department of Anesthesiology, Yantai Yuhuangding Hospital, No. 20, Yuhuangding east Road, Zhifu district, Yantai City, China.

SUMMARY. Propofol is a clinical drug used for induction of anesthesia, and has narrow therapeutic window. The inhibition of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A9-catalyzed glucuronidation of propofol by co-exposed xenobiotics might result in the elevated plasma concentration of propofol, which might exceed the minimal toxicity concentration (MTC) and induce adverse effects. The present study aims to determine the inhibition potential of 3,3',5,5'-tetrabromobisphenol A (TBPA) on the glucuronidation metabolism of propofol. 100 μ M of TBPA significantly inhibited the glucuronidation metabolism of propofol catalyzed by human liver microsomes (HLMs, $p < 0.001$) and human intestinal microsomes (HIMs, $p < 0.001$). Furthermore, the mechanism was analyzed through determining the inhibition of TBPA on the activity of UGT1A9. 100 μ M of TBPA completely inhibited the activity of UGT1A9 ($p < 0.001$). Furthermore, concentration-dependent inhibition of TBPA on the activity of UGT1A9 was demonstrated. Lineweaver-Burk plot was drawn using $1/v$ versus $1/[4-MU]$ at various concentrations of TBPA, and the intersection point was located in the vertical axis in Lineweaver-Burk plot, indicating the competitive inhibition of TBPA on UGT1A9. The slopes of the lines in the Lineweaver-Burk plot were calculated, which was used to draw versus the concentrations of TBPA. The fitting equation was $y = 0.345x + 1.8612$ ($r^2 = 0.98118$). The inhibition kinetic parameter (Ki) was calculated to be 5.4 μ M. In conclusion, this study demonstrated the inhibitory effect of TBPA on the glucuronidation metabolism of propofol catalyzed by UGT1A9.

RESUMEN. El propofol es un fármaco clínico utilizado para la inducción de la anestesia y tiene una estrecha ventana terapéutica. La inhibición de la glucuronidación de propofol por la UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A9 por co-exposición con xenobióticos puede provocar una concentración plasmática elevada de propofol, que podría ser superior a la concentración de toxicidad mínima (MTC) e inducir efectos adversos. El presente estudio tiene como objetivo determinar el potencial de inhibición de 3,3',5,5'-tetrabromobisfenol A (TBPA) sobre el metabolismo de la glucuronidación de propofol. TBPA 100 μ M inhibió significativamente el metabolismo de la glucuronidación de propofol catalizada por microsomas hepáticos humanos (HLM, $p < 0,001$) y microsomas intestinales humanos (HIM, $p < 0,001$). El mecanismo se analizó además a través de la determinación de la inhibición de la TBPA sobre la actividad de UGT1A9. TBPA 100 μ M inhibió completamente la actividad de UGT1A9 ($p < 0,001$). Además, se demostró la inhibición dependiente de la concentración de TBPA sobre la actividad de UGT1A9. El diagrama de Lineweaver-Burk fue realizado usando $1/v$ en función de $1/[4-MU]$ a diversas concentraciones de TBPA, y el punto de intersección se encuentra en el eje vertical en la representación de Lineweaver-Burk, lo que indica la inhibición competitiva de TBPA sobre UGT1A9. Se calcularon las pendientes de las líneas en la gráfica de Lineweaver-Burk, que fue utilizada para diseñarla en comparación con las concentraciones de TBPA. La ecuación de ajuste fue $y = 0.345x + 1,8612$ ($r^2 = 0,98118$). El parámetro cinético de inhibición (Ki) se calculó que era 5,4 μ M. En conclusión, este estudio demostró el efecto inhibitorio de TBPA sobre el metabolismo de la glucuronidación de propofol catalizado por UGT1A9.

KEY WORDS: drug-drug interaction, propofol, 3,3',5,5'-Tetrabromobisphenol A (TBPA), UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A9.

These two authors equally contributed to this work.

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