

## Drug-Drug Interaction Related with the Anesthetic Effect of Propofol

Jue MA<sup>1,2</sup> & Miaoning GU<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Anesthesiology, Southern Medical University,  
Guangzhou, 510515, Guangdong Province, China

<sup>2</sup> Department of Anesthesiology, Guangdong General Hospital,  
Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou, 510080, China

**SUMMARY.** Propofol is an ultra-short-acting intravenous anesthetic drug with rapid therapeutic role, and the co-exposure of other xenobiotics might affect the glucuronidation metabolism of propofol catalyzed by UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A9. This study aims to evaluate the inhibition of three representative polychlorinated biphenyls (PCBs) compounds (6-OH-PCB2, 4-OH-PCB1, and 4-OH-PCB2) on the activity of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A9. The combination of *in vitro* incubation and *in silico* docking methods was employed to investigate the inhibition of PCBs compounds on the activity of UGT1A9. 6-OH-PCB2, 4-OH-PCB1, and 4-OH-PCB2 showed significant inhibition towards the activity of UGT1A9, with the activity of UGT1A9 decreased by 99.4, 97.4, and 97.5% for 6-OH-PCB2, 4-OH-PCB1, and 4-OH-PCB2, respectively. *In silico* docking study showed that representative PCB compound 4-OH-PCB1 can be well docked into the activity cavity of UGT1A9. The formation of one hydrogen bond contributed to this strong interaction between 4-OH-PCB1 and the activity cavity of UGT1A9, and the amino acid involved in the formation of this hydrogen bond was Tyr-312. In conclusion, PCBs-propofol interaction was demonstrated in this study.

**RESUMEN.** El propofol es un fármaco anestésico intravenoso de acción ultracorta con un rápido rol terapéutico y la coexposición de otros xenobióticos podría afectar el metabolismo de la glucuronidación del propofol catalizado por UDP-glucuronosiltransferasa (UGT)1A9. Este estudio tiene como objetivo evaluar la inhibición de tres compuestos representativos de bifenilos policlorados (PCB): 6-OH-PCB2, 4-OH-PCB1 y 4-OH-PCB2) en la actividad de UDP-glucuronosiltransferasa (UGT)1A9. La combinación de incubación *in vitro* y métodos de acoplamiento *in silico* se empleó para investigar la inhibición de los compuestos de PCB sobre la actividad de UGT1A9. 6-OH-PCB2, 4-OH-PCB1 y 4-OH-PCB2 mostraron inhibición significativa hacia la actividad de UGT1A9, con la actividad de UGT1A9 disminuida en 99.4, 97.4 y 97.5% para 6-OH-PCB2, 4-OH-PCB1 y 4-OH-PCB2, respectivamente. El estudio de acoplamiento *in silico* mostró que el compuesto de PCB representativo 4-OH-PCB1 puede acoplarse bien en la cavidad activada de UGT1A9. La formación de un enlace de hidrógeno contribuyó a esta fuerte interacción entre 4-OH-PCB1 y la cavidad activa de UGT1A9 y el aminoácido implicado en la formación de este enlace de hidrógeno fue Tyr-312. En conclusión, la interacción PCBs-propofol se demostró en este estudio.

**KEY WORDS:** drug-drug interaction, glucuronidation, propofol, polychlorinated biphenyls (PCBs), UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A9.

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