

Comparison of the Inhibition Potential of Arctigenin and its Glucuronide Towards the Cytochrome P450 (CYP) 2C9-Mediated Metabolism of Anaesthetic Drug Propofol

Ming TIAN[#], Qun-Hui HE[#], Li-Ying Zhang, Ke-Zhong LI & Juan DU*

*Department of Anesthesiology, Yantai Yuhuangding Hospital, No.20, Yuhuangding Road,
Zhifu District, Yantai City, Shandong Province, China*

SUMMARY. Propofol has been clinically utilized as anesthetic and sedative drug due to its many advantages, such as rapid onset, short duration of action, and preferable side effects and recovery profiles. Cytochrome P450 (CYP) 2C9-catalyzed metabolism of propofol is the main elimination pathway of propofol. The recent study aims to evaluate the inhibition of CYP2C9 activity of arctigenin and its glucuronide, trying to find the influence of glucuronidation reaction towards the inhibition potential of arctigenin on the activity of CYP2C9. *In silico* docking method was used. The crystal structure of CYP2C9 was firstly downloaded from protein data base with the code to be 1r9o, in which some loop area was missed. Therefore, the missed loop area was added before the docking process, and the complete crystal structure of CYP2C9 was obtained. The binding free energy between arctigenin and its glucuronide was calculated to be -8.90 and -10.37 kcal/mol, respectively, indicating stronger binding of arctigenin's glucuronide with CYP2C9 than arctigenin. In conclusion, the glucuronidation reaction of arctigenin increased the inhibition potential on the activity of CYP2C9, elevating the clinical application risk of arctigenin.

RESUMEN. Propofol ha sido clínicamente utilizado como anestésico y sedante debido a sus muchas ventajas, tales como la rápida liberación, corta duración de acción y aceptables efectos secundarios y perfil de recuperación. El metabolismo de propofol catalizado por el citocromo P450 (CYP) 2C9 es la principal vía de eliminación del fármaco. El objetivo del presente estudio fue evaluar la inhibición de la actividad de CYP2C9 por arctigenina y su glucurónido, tratando de encontrar la influencia de la reacción de la glucuronidación sobre el potencial de inhibición de arctigenina sobre la actividad de CYP2C9. Se utilizó el método de acoplamiento *in silico*. La estructura cristalina de CYP2C9 fue obtenida de bases de datos de proteínas con el código r 1r9o, en la cual se perdió alguna zona de la hélice. Por lo tanto, se añadió el área de hélice perdida antes del proceso de acoplamiento y se obtuvo la estructura cristalina completa de CYP2C9. La energía libre de unión de arctigenina y su glucurónido se calculó en -8,90 y -10,37 kcal mol, respectivamente, lo que indica una unión más fuerte al CYP2C9 del glucurónido de arctigenina que de arctigenina. En conclusión, la reacción de la glucuronidación de arctigenina aumenta el potencial de inhibición de la actividad de CYP2C9, elevando el riesgo de aplicación clínica de la arctigenina.

KEY WORDS: arctigenin, CYP2C9, glucuronide, *in silico* docking.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: asdf135835@sina.com
These two authors equally contributed to this work.