



## Inhibition of Eye Diseases Treatment Drug Rhynchophylline towards Drug-Metabolizing Enzymes (Dmes)

Wei-Ru GUO, Xiao-Wei ZHENG, Yan ZHANG & Ping-Shan CHEN \*

The First Affiliated Hospital of Medical College of Shantou University,  
Shantou, Guangdong, 515041, China

**SUMMARY.** Rhynchophylline is the representative alkaloid component isolated from gouteng (the stem and hook of *Uncaria rhynchophylla*), has been reported to exert multiple biochemical and pharmacological activities, and now being developed as the drug to treat eye diseases. However, the safety problem of rhynchophylline remains unclear. The recent study aims to determine the inhibition of rhynchophylline towards UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) isoforms, trying to indicate the potential adverse effect of rhynchophylline. Recombinant UGTs-catalyzed glucuronidation of 4-methylumbelliferone (4-MU) was used as the probe reactions. The results showed the significant inhibition of rhynchophylline towards the activity of UGT2B7, with negligible influence towards other tested UGT isoforms. The competitive inhibition of rhynchophylline towards UGT2B7 was demonstrated, and inhibition kinetic parameter (Ki) was calculated to be 29.8 uM. When using human liver microsomes (HLMs)-catalyzed zidovudine glucuronidation as the probe reaction, the same inhibition type and similar inhibition kinetic parameter (Ki) were obtained. Furthermore, bioinformatics-guided *in silico* docking was used to explain the contribution of hydrophobic interaction and hydrogen bonds towards the inhibition mechanism of rhynchophylline towards UGT2B7. In conclusion, the inhibition of rhynchophylline towards UGT2B7 was demonstrated in the recent study, guiding the research and development of rhynchophylline to treat eye diseases.

**RESUMEN.** La rincofilina es un alcaloide aislado del Gouteng (ramas secas de *Uncaria rhynchophylla*) del que se han informado múltiples actividades bioquímicas y farmacológicas, que ahora está siendo desarrollado como fármaco para el tratamiento de enfermedades de los ojos. Sin embargo, el problema de seguridad de rincofilina sigue siendo poco clara. El presente estudio tiene como objetivo determinar la inhibición de rincofilina hacia isoformas de UDP-glucuronosiltransferasas (UGT), tratando de indicar los posibles efectos adversos de rincofilina. La glucuronidación catalizada por UGTs recombinante de 4-metilumbeliferona (4-MU) se utilizó como reacciones de prueba. Los resultados mostraron la inhibición significativa de la rincofilina sobre la actividad de UGT2B7, con insignificante influencia hacia otras isoformas de UGT probadas. Se demostró la inhibición competitiva de rincofilina sobre UGT2B7 y el parámetro cinético de inhibición (Ki) se calculó en 29,8 uM. Cuando se utilizan microsomas hepáticos humanos (HLM) para la glucuronidación catalizada de zidovudina como reacción de prueba, se obtuvo el mismo tipo de inhibición y similares parámetros en la cinética de inhibición (Ki). Además, el anclaje *in silico* bioinformáticamente guiado se utilizó para explicar la contribución de la interacción hidrofóbica y de las uniones de hidrógeno sobre el mecanismo de inhibición de rincofilina sobre UGT2B7. En conclusión, la inhibición de la rincofilina sobre UGT2B7 se demostró en el reciente estudio, guiando la investigación y desarrollo de rincofilina para tratar enfermedades de los ojos.

**KEY WORDS:** drug-drug interaction, molecular docking, rhynchophylline, UDP-glucuronosyltransferases (UGTs).

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