



Metabolism-Guided the Research and Development (R&D) of Nuciferine to Treat Glioma

Bo-Ting HUANG, & Su-Lan PENG *

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

SUMMARY. Glioma remains to be a severe disease threatening the health of humans, and new therapeutic drugs were needed. Nuciferine, an important alkaloid component isolated from *Nelumbo nucifera*, is a drug candidate for glioma treatment. The present study aims to determine the inhibition of nuciferine towards important phase II drug-metabolizing enzyme UDP-glucuronosyltransferases (UGTs). *In vitro* recombinant UGTs-catalyzed 4-methylumbelliferone (4-MU) glucuronidation was employed to determine the inhibition potential of nuciferine, and the noncompetitive inhibition of nuciferine towards UGT2B7 was demonstrated. The inhibition kinetic parameter (K_i) was calculated to be 39.0 μM. Through molecular modeling, the amino acids residues constructing the binding cavity for nuciferine consisted of Asp37, His40, Met116, Leu117, Met120, Pro153, Leu173, Asn175, Lys 183, His225, Phe239, Arg258, Ser313, His373, Ala374, and Val379. The amino acids forming hydrogen bonds contained Asp37, Leu117, and Asn175. The amino acids forming hydrophobic interaction contained His40, Met120, Phe239, Ser313, and Ala374. In conclusion, the inhibition of nuciferine towards UGT isoforms was investigated in this study, and the significant inhibition of nuciferine towards UGT2B7 was demonstrated. All these results guided the R&D of nuciferine as the drug for glioma therapy.

RESUMEN. El glioma sigue siendo una enfermedad grave que amenaza la salud de los seres humanos y se necesitaban nuevas drogas. Nuciferina, un alcaloide aislado de *Nelumbo nucifera*, es un candidato a fármaco para el tratamiento del glioma. El presente estudio tiene como objetivo determinar la inhibición de nuciferina de importantes enzimas (UDP-glucuronosiltransferasas, UGT) que metabolizan la droga en fase II. La glucuronidación *in vitro* de UGTs catalizada por 4-metilumbeliferona recombinante (4-MU) se empleó para determinar el potencial de inhibición de nuciferina y se demostró la inhibición no competitiva de nuciferina hacia UGT2B7. El parámetro cinético de inhibición (K_i) se calculó en 39,0 μM. A través del modelado molecular se determinó que los residuos de aminoácidos que participan del sitio de unión para nuciferina resultaron ser Asp37, His40, Met116, Leu117, Met120, Pro153, Leu173, Asn175, Lys 183, His225, Phe239, Arg258, Ser313, His373, Ala374 y Val379. Los aminoácidos que forman enlaces de hidrógeno son Asp37, Leu117 y Asn175. Los aminoácidos involucrados en la interacción hidrofóbica eran His40, Met120, Phe239, Ser313 y Ala374. En conclusión, la inhibición de la nuciferina hacia isoformas de UGT se ha investigado en este estudio y la inhibición significativa de nuciferina hacia UGT2B7 se demostró. Todos estos resultados apoyan la investigación y desarrollo de nuciferina como medicamento para la terapia de glioma.

KEY WORDS: Nuciferine, UGT isoforms, drug research & development, glioma

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