



Comparison of the Inhibition Capability of Rhynchophylline and Isorhynchophylline towards UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A6

Jifeng YE¹, Zhenying ZHAO², Dan LOU¹, Qishu HOU¹ & Hui ZHANG^{1*}

¹ Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital & Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou, China

² Department of Pharmacy, Tianjin Union Medicine Centre, Tianjin, China

SUMMARY. Rhynchophylline and isorhynchophylline are two compounds isolated from *Uncaria rhynchophylla*, and have been reported to exert various biochemical and pharmacological activities. The present study aims to determine the influence of these two compounds towards important phase II drug-metabolizing enzyme (DME) UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A6. 100 μM of rhynchophylline and isorhynchophylline showed significant inhibition towards the activity of UGT1A6 ($p < 0.001$). Compared with rhynchophylline, isorhynchophylline exerted stronger inhibition towards UGT1A6. Interesting results were found when determining the influence of multiple concentration of rhynchophylline and isorhynchophylline towards UGT1A6. Under 20 μM of rhynchophylline or isorhynchophylline, the activity of UGT1A6 was activated. Rhynchophylline or isorhynchophylline inhibited the activity of UGT1A6 in a concentration-dependent behavior when the concentration was above 20 μM . Furthermore, the inhibition kinetic determination was carried out through Lineweaver-Burk plots. The intersection point for all the lines in the Lineweaver-Burk plot was located in the vertical axis, indicating the competitive inhibition of rhynchophylline towards UGT1A6. For the inhibition of isorhynchophylline towards UGT1A6, the intersection point for all the lines in the Lineweaver-Burk plot was located in the horizontal axis, indicating the noncompetitive inhibition of isorhynchophylline towards UGT1A6. Through the nonlinear fitting and linear fitting for rhynchophylline and isorhynchophylline respectively, the inhibition kinetic parameters (Ki) were calculated to be 60.3 μM for rhynchophylline and 21.8 μM for isorhynchophylline. In conclusion, the inhibition of rhynchophylline and isorhynchophylline towards UGT1A6 was investigated in the present study. Different inhibition type was observed for the inhibition of rhynchophylline and isorhynchophylline towards UGT1A6, and stronger inhibition of isorhynchophylline than rhynchophylline was also detected.

RESUMEN. Rincofilina e isorrincofilina son dos compuestos aislados de *Uncaria rhynchophylla* y se ha informado que ejercen diversas actividades bioquímicas y farmacológicas. El presente estudio tiene como objetivo determinar la influencia de estos dos compuestos hacia la importante fase II de la enzima que metaboliza drogas (DME) UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 1A6; 100 μM de rincofilina e isorrincofilina mostraron una inhibición significativa hacia la actividad de UGT1A6 ($p < 0,001$). En comparación con rincofilina, isorrincofilina ejerce una inhibición más fuerte hacia la UGT1A6. Se encontraron resultados interesantes cuando se determinó la influencia de la concentración de rincofilina e isorrincofilina sobre UGT1A6. Bajo 20 μM de rincofilina o isorrincofilina, se estimuló la actividad de UGT1A6. Rincofilina o isorrincofilina inhibieron la actividad de UGT1A6 con un comportamiento dependiente de la concentración cuando la concentración estaba por encima de 20 μM . Por otra parte, la determinación cinética de inhibición se llevó a cabo a través de gráficos de Lineweaver-Burk. El punto de intersección de todas las líneas de la trama de Lineweaver-Burk se encuentra en el eje vertical, indicando la inhibición competitiva de rincofilina hacia UGT1A6. Para la inhibición de isorrincofilina hacia UGT1A6, el punto de intersección para todas las líneas en el gráfico de Lineweaver-Burk se encuentra en el eje horizontal, lo que indica la inhibición no competitiva de isorrincofilina hacia UGT1A6. A través de la conexión de ajuste lineal y no lineal para rincofilina e isorrincofilina, respectivamente, se calcularon los parámetros cinéticos de inhibición (Ki), que son 60,3 μM para rincofilina y 21.8 μM para isorrincofilina. En conclusión, la inhibición de la rincofilina e isorrincofilina sobre UGT1A6 fue investigada en el presente estudio, observando diferentes tipos de inhibición para la inhibición de rincofilina e isorrincofilina hacia UGT1A6 y también se detectó que la inhibición de isorrincofilina es más fuerte que la de rincofilina.

KEY WORDS: adverse effect, herbs, isorhynchophylline, rhynchophylline, UGT1A6.

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