

## Inhibition of Serotonin Metabolic Enzyme UDP-Glucuronosyltransferases (UGT) 1A6 by Ochratoxins

Yang YUAN<sup>1</sup>, Peng DU<sup>1</sup> & Shumei YANG<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurosurgery, The Second Affiliated Hospital  
of Xinjiang Medical University, Urumqi, 830028, China

<sup>2</sup> The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University,  
Department of Pharmaceutical Preparation  
Urumqi, 830011, China

**SUMMARY.** The exposure of human to ochratoxins is unavoidable, and toxicity of ochratoxins remains to severely threaten the health of human. The present study aims to investigate the influence of ochratoxins on the activity of important phase II drug-metabolizing enzymes (DMEs) UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A6. The results showed that ochratoxin A and B exerted no influence on the activity of UGT1A6. However, ochratoxin C showed strong inhibition on the activity of UGT1A6. *In silico* docking study showed that higher binding free energy of ochratoxin C on the activity cavity of UGT1A6 mainly contributed to the stronger inhibition of ochratoxin C than ochratoxin A and B towards the activity of UGT1A6. Inhibition kinetic determination showed the noncompetitive inhibition of ochratoxin C on UGT1A6. The inhibition kinetic parameter (K<sub>i</sub>) was calculated to be 2.5 μM for the inhibition of ochratoxin C on UGT1A6. All these data will be beneficial for understanding the toxicity mechanism of ochratoxins.

**RESUMEN.** La exposición de los seres humanos a las ocratoxinas es inevitable y la toxicidad de las ocratoxinas sigue siendo una grave amenaza para la salud. El presente estudio tiene como objetivo investigar la influencia de ocratoxinas en la actividad de las enzimas que metabolizan la importante fase II de drogas (DME) UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A6. Los resultados mostraron que la ocratoxina A y B no ejercen influencia alguna sobre la actividad de UGT1A6. Sin embargo, la ocratoxina C mostró una fuerte inhibición de la actividad de UGT1A6. Un estudio de acoplamiento *in silico* mostró que el aumento de la energía libre de unión de la ocratoxina C en la cavidad de la actividad de UGT1A6 contribuyó principalmente a la inhibición más fuerte de la ocratoxina C que la ocratoxina A y B hacia la actividad de UGT1A6. La cinética de determinación de la inhibición mostró la inhibición no competitiva de la ocratoxina C en UGT1A6. El parámetro cinético de inhibición (K<sub>i</sub>) se calculó que era 2,5 μM para la inhibición de la ocratoxina C en UGT1A6. Todos estos datos serán beneficiosos para la comprensión del mecanismo de toxicidad de las ocratoxinas.

**KEY WORDS:** enzyme inhibition, ochratoxins, serotonin, toxicity, UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A6.

\* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* lalaxixi789@163.com