



## The Biotransformation of Mangiferin to Norathyriol Increased the Risk of Testosterone Inhibition

Hao AI<sup>1,2,3</sup>, Haiying ZHANG<sup>4</sup>, Nan LI<sup>3,5</sup>, Yun ZHANG<sup>3,5</sup>,  
Fanglei CAO<sup>3,5</sup>, Yuli ZHANG<sup>6</sup> & Xiaou XUE<sup>6\*</sup>

<sup>1</sup> First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121001, China

<sup>2</sup> Reproductive Hospital Affiliated to Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121001, China

<sup>3</sup> Key laboratory of Follicular Development and Reproductive Health of Liaoning Province, Liaoning Medical University, Jinzhou, Liaoning 121001, China

<sup>4</sup> Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121001, China

<sup>5</sup> Third Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121001, China

<sup>6</sup> Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of China Medicine, Beijing 100029, China

**SUMMARY.** Testosterone, the primary male sex hormone, has been demonstrated to have close relationship with folliculogenesis. UDP-glucuronosyltransferases (UGTs)-catalyzed glucuronidation of testosterone is a major metabolic elimination pathway of testosterone. This study aims to determine the inhibition of two important herbal components, mangiferin and norathyriol, towards the glucuronidation of testosterone. Initial screening of the inhibition potential towards the activity of testosterone glucuronidation was carried out using 100  $\mu\text{M}$  of mangiferin and norathyriol. 100  $\mu\text{M}$  of mangiferin activate 1-fold activity of testosterone glucuronidation, and 100  $\mu\text{M}$  of norathyriol inhibited 50% activity of testosterone glucuronidation. Therefore, the inhibition of norathyriol on the activity of testosterone glucuronidation was determined at multiple concentrations of norathyriol. Norathyriol exerted concentration-dependent inhibition towards the glucuronidation of testosterone.  $\text{IC}_{50}$  fitting showed that the  $\text{IC}_{50}$  value for the inhibition of norathyriol on testosterone glucuronidation was 94.1  $\mu\text{M}$ . In conclusion, mangiferin was metabolized into norathyriol *in vivo* after administration of mangiferin, and this process strongly increased the inhibition towards the glucuronidation of testosterone.

**RESUMEN.** Se ha demostrado que la testosterona, la principal hormona sexual masculina, tiene una estrecha relación con la foliculogénesis. La glucuronidación de la testosterona catalizada por UDP-glucuronosiltransferasas (UGTs) es una vía importante de eliminación metabólica de la testosterona. Este estudio tiene como objetivo determinar la inhibición de dos importantes componentes herbarios, mangiferina y norathyriol en la glucuronidación de la testosterona. El escrutinio inicial del potencial de inhibición hacia la actividad de glucuronidación de testosterona se llevó a cabo usando 100  $\mu\text{M}$  de mangiferina y norathyriol; 100  $\mu\text{M}$  de mangiferina activan 1 vez la actividad de la glucuronidación de testosterona y 100  $\mu\text{M}$  de norathyriol inhiben el 50% de actividad de la glucuronidación de testosterona. Por lo tanto, la inhibición de norathyriol sobre la actividad de la glucuronidación de testosterona se determinó en concentraciones múltiples de norathyriol. Norathyriol ejerció inhibición dependiente de la concentración hacia la glucuronidación de la testosterona.  $\text{IC}_{50}$  mostró que el valor  $\text{IC}_{50}$  para la inhibición de norathyriol sobre la glucuronidación de testosterona fue de 94,1  $\mu\text{M}$ . En conclusión, la mangiferina se metabolizó en norathyriol *in vivo* después de la administración de mangiferina y este proceso aumentó fuertemente la inhibición hacia la glucuronidación de la testosterona.

**KEY WORDS:** folliculogenesis, glucuronidation, mangiferin, metabolism, norathyriol, testosterone.

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