



## Investigation of the Inhibition of UDP-Glucuronosyltransferases (UGTs) by Retinoic Acid and Retinaldehyde

Xiao-Yu SUN<sup>1</sup>, Yun-Feng CAO<sup>2</sup>, Zhi-Wei FU<sup>2</sup>, & Qing LI<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University,  
103 Wenhua Road, Shenyang 110016, P.R. China

<sup>2</sup> Key Laboratory of Liaoning Tumor Clinical Metabolomics (KLLTCM), Jinzhou, Liaoning, China

**SUMMARY.** Retinoic acid and retinaldehyde are important metabolites of vitamin A, and have been reported to show important function in controlling biological processes. This study aims to determine the inhibition of retinoic acid and retinaldehyde on the activities of important drug-metabolizing enzymes (DMEs) UDP-glucuronosyltransferases (UGTs). *In vitro* incubation system for the glucuronidation of 4-methylumbelliferone (4-MU) glucuronidation was used. For majority of UGT isoforms, retinaldehyde showed stronger inhibition than retinoic acid towards majority of UGT isoforms. Selecting UGT1A6 and UGT2B7 as the representative UGT1A isoform and UGT2B isoform, we furtherly determined the inhibition kinetics of retinaldehyde on UGT1A6 and UGT2B7. Concentration-dependent inhibition of retinaldehyde on the activity of UGT1A6 and UGT2B7 was demonstrated. Lineweaver-Burk plot showed that the intersection was located in the vertical axis and horizontal axis for UGT1A6 and UGT2B7, indicating the noncompetitive inhibition and competitive inhibition of retinaldehyde on UGT1A6 and UGT2B7. Furthermore, the second plot was drawn using the slopes of lines in the Lineweaver-Burk plot *versus* the concentration of retinaldehyde, and the linear fitting equation was  $y = 0.3x + 2.67$  and  $y = 12.5x + 58.4$ . Based on these two equations, the inhibition kinetic parameters were  $8.9 \mu\text{M}$  and  $4.7 \mu\text{M}$  for UGT1A6 and UGT2B7, respectively. Taken together, we can suggest that the plasma concentration of endogenous substances or drugs undergoing UGT1A6- and UGT2B7-catalyzed glucuronidation might increase if the plasma concentration exceed the threshold value of retinaldehyde.

**RESUMEN.** El ácido retinoico y el retinaldehído son metabolitos importantes de la vitamina A y se ha informado que muestran una función importante en el control de procesos biológicos. Este estudio tiene como objetivo determinar la inhibición del ácido retinoico y retinaldehído en las actividades de UDP-glucuronosiltransferasas (UGT), importantes enzimas metabolizadoras de fármacos (DME). Se utilizó un sistema de incubación *in vitro* para la glucuronidación de de 4-metilumbeliferona (4-MU). Para la mayoría de las isoformas de UGT, el retinaldehído mostró una inhibición más fuerte que el ácido retinoico hacia la mayoría de las isoformas de UGT. Al seleccionar UGT1A6 y UGT2B7 como las isoformas UGT1A y UGT2B representativas, se determinó adicionalmente la cinética de inhibición del retinaldehído en UGT1A6 y UGT2B7. Se demostró la inhibición dependiente de la concentración de retinaldehído sobre la actividad de UGT1A6 y UGT2B7. El gráfico de Lineweaver-Burk muestra que la intersección se encuentra en el eje vertical y en el eje horizontal para UGT1A6 y UGT2B7, lo que indica la inhibición no competitiva y la inhibición competitiva del retinaldehído en UGT1A6 y UGT2B7, respectivamente. Además, se dibujó la segunda gráfica utilizando las pendientes de las líneas en el gráfico de Lineweaver-Burk *versus* la concentración de retinaldehído, y la ecuación de ajuste lineal fue  $y = 0,3x + 2,67$  e  $y = 12,5x + 58,4$ . Basándose en estas dos ecuaciones, los parámetros cinéticos de inhibición fueron  $8,9 \mu\text{M}$  y  $4,7 \mu\text{M}$  para UGT1A6 y UGT2B7, respectivamente. En conjunto, podemos sugerir que la concentración plasmática de sustancias endógenas o fármacos sometidos a glucuronidación catalizada por UGT1A6 y UGT2B7 podría aumentar si la concentración plasmática excede el valor umbral del retinaldehído.

**KEY WORDS:** enzyme inhibition, retinaldehyde, retinoic acid, UDP-glucuronosyltransferases (UGTs), vitamin A.

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