

Comprehensive Understanding of the Inhibition Profile of 6-Gingerol Towards Various Isoforms of UDP-Glucuronosyltransferases (UGTs)

Yu-Hao LIU¹, Zhen-Xue TIAN², Jing WANG^{3*}, Yi-Bing SHAO¹,
Xu WANG¹, Wen-Liang XU¹ & Jun LU¹

¹ Department of Cardiology, ² Department of Pharmacy,

³ Department of Respiratory Medicine, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266071, China

SUMMARY. 6-gingerol is one of the most abundant constituents isolated from ginger, and has been reported to exert multiple biochemical and pharmacological activities. The present study aims to determine the inhibition potential of 6-gingerol towards various isoforms of UDP-glucuronosyltransferases (UGTs), trying to indicate the potential drug-drug interaction related with the utilization of 6-gingerol and herbs containing this component. *In vitro* recombinant UGTs-catalyzed glucuronidation of 4-methylumbelliferone (4-MU) was used to evaluate the inhibition potential of 6-gingerol; 100 μ M of 6-gingerol significantly inhibited the activity of UGT1A3, 1A6, 1A9 and 2B7 ($p < 0.001$). However, 100 μ M of 6-gingerol negligibly inhibited the activity of UGT1A1 and UGT1A10. Concentration-dependent inhibition of 6-gingerol towards the activity of UGT2B7 was demonstrated. The intersection point for the Lineweaver-Burk plot was located in the vertical axis, indicating the competitive inhibition of 6-gingerol towards UGT2B7. The second plot was drawn using the slopes from the lines in the Lineweaver-Burk plot versus the concentrations of 6-gingerol, and the fitting equation was $y = 59.1x + 305.4$. Using this equation, the K_i value was calculated to be 5.2 μ M. In conclusion, the significant inhibition of 6-gingerol towards UGT1A3, 1A6, 1A9, and 2B7 was demonstrated in this study, indicating high possibility for the interaction between 6-gingerol and the drugs mainly undergoing UGT1A3, 1A6, 1A9, and 2B7-catalyzed metabolism.

RESUMEN. 6-gingerol es uno de los componentes más abundantes aislados del jengibre, habiéndose informado que ejerce múltiples actividades bioquímicas y farmacológicas. El presente estudio tiene como objetivo determinar el potencial de inhibición de 6-gingerol sobre diversas isoformas de UGT, tratando de indicar el potencial de interacciones medicamentosas relacionadas con la utilización de 6-gingerol y las hierbas que contienen este componente. La glucuronidación *in vitro* de 4-metilumbeliferona (4-MU) recombinante catalizada por UGTs se utilizó para evaluar el potencial de inhibición del 6-gingerol, que en concentración 100 μ M inhibió significativamente la actividad de UGT1A3, 1A6, 1A9 y 2B7 ($p < 0,001$). Sin embargo, 6-gingerol 100 μ M inhibe en forma insignificante la actividad de UGT1A1 y UGT1A10. También se demostró la inhibición dependiente de la concentración de 6-gingerol hacia la actividad de UGT2B7. El punto de intersección del gráfico de Lineweaver-Burk se encuentra en el eje vertical, indicando la inhibición competitiva de 6-gingerol hacia UGT2B7. El segundo gráfico fue elaborado utilizando las pendientes de las líneas en el gráfico de Lineweaver-Burk frente a las concentraciones de 6-gingerol y la ecuación de ajuste fue $y = 59.1x + 305.4$. Usando esta ecuación, el valor de K_i se calculó en 5,2 μ M. En conclusión, en este estudio se demostró la inhibición significativa de 6-gingerol frente a UGT1A3, 1A6, 1A9 y 2B7, lo que indica una alta posibilidad de interacción entre 6-gingerol y el metabolismo de los medicamentos catalizado principalmente por UGT1A3, 1A6, 1A9 y 2B7.

KEY WORDS: drug-drug interaction, 6-gingerol, UDP-glucuronosyltransferases (UGTs).

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: wangjingqingdao12@126.com