

Inhibition Activity and Mechanism Studies of Sulfonate Derivatives of Chrysin on Xanthine Oxidase

Xeuqin WANG, Zhenzhen CUI, Yele ZHANG & Xinbin YANG *

Rongchang Campus, Southwest University,
Chongqing 402460, P. R. China

SUMMARY. The water soluble chrysin-8-sulfonate acid sodium (Chas-8), chrysin-6-sulfonate acid sodium (Chas-6), chrysin-4'-sulfonate acid sodium (Chas-4') were investigated as potent xanthine oxidase (XO) inhibitors *in vitro*, and compared to that of patent chrysin. Among them, Chas-4' exhibited the most potential inhibition activity with IC_{50} values of $0.758 \pm 0.14 \mu\text{M}$. However, Chas-8 and Chas-6 on XO inhibition activities were very weak due to the IC_{50} values exceeding to $50 \mu\text{M}$. The Chas-4' could reversibly inhibit XO in a mixed-type competitive kinetics manner, and could quench the intrinsic fluorescence of XO by a static process with the quenching constant of $3.64 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1}$ at 298 K. Synchronous fluorescence revealed that Chas-4' could bind to the active center of XO, and induce the conformation change of XO. Molecular docking also confirmed that Chas-4' interacted with several amino acid residues of XO. Moreover, the π - π stacking, hydrogen bond and hydrophobic interactions might play key roles in the formation of stable complex. The present studies on differences in inhibition activities of chrysin, Chas-8, Chas-6, and Chas-4' will enhance the understanding of structure-activity relationships, and also demonstrate that Chas-4' is a new lead drug for prevention and treatment gout.

RESUMEN. La crisina-8-sulfonato de sodio soluble en agua (Chas-8), la crisina-6-sulfonato de sodio ácido (Chas-6) y la crisina-4'-sulfonato de sodio ácido (Chas-4') se investigaron como potentes inhibidores de la xantina oxidasa (XO) *in vitro*, y en comparación con el de la crisina patente. Entre ellos, Chas-4' exhibió la actividad de inhibición más potencial con valores IC_{50} de $0.758 \pm 0.14 \mu\text{M}$. Sin embargo, Chas-8 y Chas-6 en las actividades de inhibición de XO fueron muy débiles debido a que los valores de IC_{50} superaron los $50 \mu\text{M}$. El Chas-4' podría inhibir reversiblemente a XO en una forma de cinética competitiva de tipo mixto y podría extinguir la fluorescencia intrínseca de XO mediante un proceso estático con una constante de extinción de $3,64 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1}$ a 298 K. La fluorescencia sincrónica reveló que Chas-4' podría unirse al centro activo de XO e inducir el cambio de conformación de XO. El acoplamiento molecular también confirmó que Chas-4' interactuaba con varios residuos de aminoácidos de XO. Además, el apilamiento π - π , el enlace de hidrógeno y las interacciones hidrofóbicas podrían desempeñar un papel clave en la formación de complejos estables. Los estudios actuales sobre las diferencias en las actividades de inhibición de la crisina, Chas-8, Chas-6 y Chas-4' mejorarán la comprensión de las relaciones estructura-actividad y también demostrarán que Chas-4' es un nuevo fármaco líder para la prevención y tratamiento de la gota.

KEY WORDS: fluorescence quenching, inhibition activity, molecular docking, sulfonate derivatives of chrysin, xanthine oxidase.

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