

FLAVONOID INHIBITORS OF XANTHINE OXIDASE IN THE TREATMENT OF GOUT: AN OVERVIEW

Nguyen Thi Thu Trang, Huynh Thi Anh Thu, Tran Thi Thuy Nga, Tran Huu Dat,
Dinh Thi Thanh Binh, Dang Thi My Hue, Nguyen Duy Luu, Tran Que Huong*

Danang University of Medical Technology and Pharmacy - 99 Hung Vuong, Hai Chau Dist, Danang City, Vietnam

Received: 29/10/2024

Revised: 14/11/2024; Accepted: 26/11/2024

ABSTRACT

Flavonoids are naturally occurring phenolic compounds, which are active ingredients that are abundantly supplemented from the diet. Flavonoids have attracted special attention from researchers due to their safety, efficacy, and low side effects in inhibiting xanthine oxidase (XO) in the treatment of Gout. Many flavonoids show the ability to inhibit XO similar to allopurinol. In this review, studies on inhibition of XO activity and Gout treatment of flavonoids are analyzed and evaluated from the aspects of chemical structure relationship and biological effects. The results indicated that hydrophobic interactions were important in binding flavonoids to XO. The ability to inhibit XO increases when the hydrophobic interaction affinity increases in flavone and flavanol groups. In particular, the planar with C2=C3 double bonds on the ring C and benzopyran ring of flavonoids are beneficial for competitive binding to the substrate of XO and inhibition of XO. Furthermore, the article also provides new perspectives on the limitations of current research aimed at promoting the development and in-depth application of flavonoids.

Keywords: Acid uric, flavonoid, xanthin oxidase.

*Corresponding author

Email: tqhuong@dhktyduocdn.edu.vn **Phone:** (+84) 935789166 **Https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD12.1841**

TỔNG QUAN VỀ CƠ CHẾ ỨC CHẾ XANTHIN OXIDASE CỦA CÁC DẪN CHẤT FLAVONOID TRONG ĐIỀU TRỊ GOUT

Nguyễn Thị Thu Trang, Huỳnh Thị Anh Thư, Trần Thị Thúy Nga, Trần Hữu Đạt, Đinh Thị Thanh Bình, Đặng Thị Mỹ Huệ, Nguyễn Duy Lưu, Trần Quế Hương*

Trường Đại học Kỹ thuật Y - Dược Đà Nẵng - 99 Hùng Vương, Q. Hải Châu, Tp. Đà Nẵng, Việt Nam

Ngày nhận bài: 29/10/2024

Chỉnh sửa ngày: 14/11/2024; Ngày duyệt đăng: 26/11/2024

TÓM TẮT

Flavonoid là các hợp chất phenolic tự nhiên, là thành phần hoạt chất được bổ sung dồi dào từ chế độ ăn uống. Flavonoid đã thu hút được sự quan tâm đặc biệt của các nhà nghiên cứu do tính an toàn, hiệu quả, ít tác dụng phụ trong ức chế hoạt động xanthin oxidase (XO) trong điều trị Gout. Nhiều flavonoid cho thấy khả năng ức chế XO tương tự allopurinol. Trong nội dung bài tổng quan này, các nghiên cứu về ức chế hoạt động XO và điều trị Gout của flavonoid được phân tích và đánh giá từ các khía cạnh của mối quan hệ cấu trúc hóa học và tác dụng sinh học. Kết quả chỉ ra rằng tương tác kỵ nước rất quan trọng trong việc liên kết flavonoid với XO. Khả năng ức chế XO tăng khi ái lực tương tác kỵ nước tăng lên trong nhóm flavon và flavanol. Cấu trúc phẳng với liên kết đôi C2=C3 trên vòng C và vòng benzopyran của flavonoid được chứng minh có lợi cho cạnh tranh liên kết với cơ chất của XO và ức chế XO. Ngoài ra, bài viết cũng cung cấp những góc nhìn mới về những hạn chế của nghiên cứu hiện nay nhằm mục đích thúc đẩy sự phát triển và ứng dụng chuyên sâu của flavonoid.

Từ khóa: Acid uric, flavonoid, xanthin oxidase, acid uric.

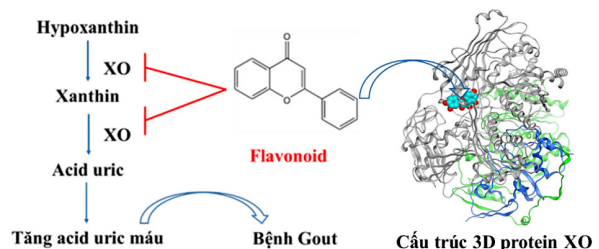
1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tỷ lệ mắc bệnh Gout toàn cầu đã tăng 63,44% trong 2 thập kỷ qua, với tỷ lệ mắc ở nam cao hơn nữ ở mức 3:1. Đáng lưu ý, tình trạng ngày càng trẻ hóa với độ tuổi mắc trung bình giảm xuống 25-35 tuổi. Các mô hình dự đoán đến năm 2030 cho thấy tỷ lệ mắc bệnh Gout sẽ tiếp tục tăng dần đều theo từng năm trên toàn cầu [1]. Bệnh Gout đang trở thành một vấn đề sức khỏe đáng lo ngại, đòi hỏi các biện pháp phòng ngừa và thay đổi lối sống phù hợp để kiểm soát bệnh tốt hơn. Đồng thời, hướng nghiên cứu thuốc ức chế mục tiêu phân tử enzym xanthin oxidase, ức chế tăng acid uric trong điều trị Gout là cấp thiết.

Bệnh Gout là tình trạng tăng acid uric máu, do acid uric tăng cao hơn mức bình thường dẫn đến sự hình thành các tinh thể urat trong khớp và mô dưới da, có liên quan đến sự phát triển các cơn đau của bệnh viêm khớp do Gout. Sự hình thành acid uric xảy ra từ quá trình sinh tổng hợp cuối cùng trong con đường dị hóa purin, chịu trách nhiệm xúc tác quá trình oxy hóa hypoxanthin thành xanthin và xanthin thành acid uric. Việc sản xuất quá mức hoặc bài tiết acid uric kém là nguyên nhân chính gây ra bệnh Gout. Sự gia tăng căng thẳng oxy hóa đã được báo cáo ở bệnh nhân Gout. Xanthin oxidase là tác nhân sinh học quan trọng hình thành nên các gốc tự

do, góp phần gây tổn thương oxy hóa cho các mô liên quan đến nhiều bệnh lý bao gồm viêm, xơ vữa động mạch, ung thư, lão hóa và bệnh Gout [2].

Trong những năm gần đây, các thuốc điều trị Gout có nguồn gốc tự nhiên đang ngày càng được quan tâm nghiên cứu. Flavonoid là hợp chất tự nhiên được chiết xuất từ thực vật được chứng minh có khả năng ức chế hoạt động của XO, làm giảm nồng độ acid uric và hoạt động như một chất chống oxy hóa (Hình 1). Trong bài tổng quan này, cấu trúc tương tác giữa các flavonoid và XO dựa trên mô hình phân tử được đánh giá nhằm đưa ra những góc nhìn mới cho ứng dụng điều trị Gout của flavonoid.



Hình 1. Flavonoid ức chế xanthin oxidase (XO)

*Tác giả liên hệ

2. FLAVONOID ỨC CHẾ XO THEO CƠ CHẾ PHÂN TỬ

Flavonoid là chất chuyển hóa thứ cấp được tìm thấy rộng rãi trong tự nhiên, cấu trúc bao gồm hai vòng benzen được liên kết với nhau bằng chuỗi ba carbon (C6-C3-C6). Tiềm năng ức chế XO của flavonoid có liên quan trực tiếp đến các đặc tính cấu trúc. Flavonoid tương tác với XO thông qua liên kết hydro và tương tác kỵ nước [3].

Có thể thấy rằng, các liên kết hydro và lực tương tác kỵ nước dễ dàng được hình thành giữa flavonoid và XO. Điều này có thể là do hầu hết các flavonoid chứa nhiều nhóm hydroxyl và có thể dễ dàng kết hợp với gốc acid amin phân cực của XO thông qua liên kết hydro. Đồng thời, vùng hoạt động của XO cũng chứa nhiều acid amin kỵ nước nên dễ dàng hình thành tương tác kỵ nước với hệ thống vòng thơm của flavonoid. Về cơ chế ức chế, hầu hết các flavon và flavanol đều có khả năng ức chế cạnh tranh, có thể do có C2=C3 trong vòng C bởi những flavonoid không có C2=C3 trong vòng C thường là chất ức chế XO hỗn hợp. Vì vậy, việc duy trì cấu trúc phẳng và C2=C3 đóng vai trò quan trọng trong cơ chế ức chế của flavonoid [3].

Tuy nhiên, do tính đa dạng của flavonoid nên không thể đưa ra kết luận chắc chắn về mối quan hệ cấu trúc-hoạt tính áp dụng cho tất cả các flavonoid về khả năng ức chế hoạt động XO của chúng. Tuy nhiên, có thể thấy rằng: (1) sự có mặt của nhóm hydroxyl (-OH) ở vị trí C7 và carbonyl (-CO-) ở vị trí C4 đóng vai trò quan trọng cho sự tương tác giữa flavonoid với XO thông qua liên kết hydro, góp phần quan trọng trong việc cải thiện hoạt tính ức chế XO của flavonoid; (2) cấu trúc phẳng với hệ thống vòng benzopyran và liên kết đôi tại C2=C3 trên vòng C của flavonoid cũng có ảnh hưởng rất lớn trong tương tác với khoang hoạt tính của XO, liên kết đôi này mất đi sẽ làm giảm hoặc thậm chí mất hoàn toàn khả năng ức chế XO của flavonoid; (3) hoạt động của flavonoid còn phụ thuộc chủ yếu vào ảnh hưởng của hiệu ứng không gian, vị trí liên kết và lực liên kết tạo ra khi tương tác với XO [4].

3. HOẠT TÍNH ỨC CHẾ XO CỦA MỘT SỐ FLAVONOID

Trong số các dẫn xuất flavonoid, flavon và flavanol là những flavonoid được nghiên cứu chuyên sâu và phong phú nhất. Hoạt tính ức chế XO của một số flavon và flavanol trong các nghiên cứu được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Hoạt tính ức chế XO của một số flavon và flavanol [5]

Flavonoid	Tên hoạt chất	Hoạt tính ức chế XO (IC ₅₀)
Flavanol	Quercetin	2,74 μM
	Kaempferol	2,18 μM
Flavon	Luteolin	4,79 μM
	Apigenin	3,57 μM
	Chrysin	1,26 μM

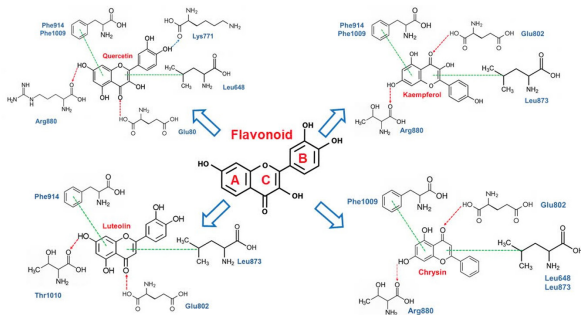
Flavanol là hợp chất phong phú nhất, chiếm hơn một phần ba tổng số flavonoid. Quercetin là một trong những flavanol được nghiên cứu rộng rãi nhất. Quercetin tương tác với XO thông qua liên kết hydro và tương tác kỵ nước. Phân tích cấu trúc tinh thể tia X của phức hợp quercetin-XO được thực hiện bởi Cao và cộng sự (2014) đã chỉ ra rằng vòng benzopyran của quercetin hình thành tương tác kỵ nước với Phe914, Phe1009 và Leu648 của XO nằm trong vùng hoạt động trung tâm liên kết của XO, còn vị trí hoạt động liên quan đến xúc tác của XO (Arg880, Glu802 và Lys771) tương tác với quercetin thông qua liên kết hydro. Ngoài ra, Zhang và cộng sự (2018) đã báo cáo rằng quercetin thể hiện sự ức chế XO với IC₅₀ là 2,74 μM và có thể tự động chèn vào vùng hoạt động của XO thông qua tương tác van der Waals và liên kết hydro để tạo thành phức hợp XO-quercetin, từ đó làm thay đổi cấu trúc của XO và ức chế hoạt tính [6].

Kaempferol là chất ức chế XO mạnh với IC₅₀ là 2,18 μM, gần bằng allopurinol (1,79 μM). Nhóm hydroxyl ở vị trí C7 trong kaempferol đã được chứng minh đóng vai trò quan trọng trong tác dụng ức chế XO, còn nhóm meta-hydroxyl trên vòng B tạo điều kiện cho sự xen kẽ của flavonoid với XO, tăng cường ức chế XO. Kaempferol là chất ức chế cạnh tranh của XO, hoạt động chủ yếu bằng cách chèn vào vị trí hoạt động của XO thông qua tương tác kỵ nước với Phe914, Phe1009, Leu873 và ức chế tương tác ưa nước giữa cơ chất với Glu802, Arg880 [7].

Bên cạnh flavanol, các loại flavon trong thực phẩm cũng chiếm hơn 1/4 tổng số flavonoid, bao gồm luteolin, apigenin, chrysin và một số dẫn chất khác. Trong đó, luteolin có tác dụng ức chế mạnh XO với IC₅₀ là 4,79 μM. Luteolin làm giảm hoạt động XO bằng cách ức chế cạnh tranh thông qua liên kết với các acid amin quan trọng trong khoang hoạt tính của XO (bao gồm Glu802, Leu873, Phe914, Arg880, Phe1009, Thr1010, Val1011, Leu1014 và Pro1076) bởi liên kết hydro và các tương tác kỵ nước. Apigenin tương tác với khoang hoạt tính XO tương tự luteolin nhưng mạnh hơn với IC₅₀ là 3,57 μM [8].

Chrysin ức chế hoạt động XO, với IC₅₀ là 1,26 μM, thấp hơn allopurinol (1,79 μM), chứng tỏ chrysin là một

flavon có hoạt tính ức chế XO mạnh nhất. Chrysin có ái lực mạnh với vị trí hoạt động của XO và có thể liên kết một cách tự nhiên với các acid amin quan trọng trong vùng hoạt động của XO như Leu648, Glu802, Leu873, Arg880 và Phe1009 thông qua liên kết hydro và tương tác van der Waals. Li và cộng sự (2022) nhận thấy rằng nhóm hydroxyl ở C7 đóng vai trò quan trọng trong cải thiện khả năng ức chế XO của flavon bằng cách gắn vào khoang hoạt động của XO [9]. Hình 2 mô phỏng tương tác giữa các acid amin quan trọng tại khoang hoạt tính của XO với một số flavonoid.



Hình 2. Tương tác giữa flavonoid với khoang hoạt tính XO

Theo quan sát từ Hình 2 có thể thấy rằng, sự ràng buộc chặt chẽ giữa flavonoid và XO là do sự kết hợp giữa tương tác ưa nước và kỵ nước hoạt động trên cấu trúc ba vòng liên hợp của flavonoid. Acid amin quan trọng trên XO chịu trách nhiệm tương tác chính với flavonoid bao gồm Leu648, Leu873, Glu802, Arg880, Phe914, Phe1009 và Thr1010. Đáng lưu ý là cấu trúc phẳng của flavonoid với liên kết đôi C2=C3 trên vòng C và vòng benzopyran đóng vai trò quyết định trong cạnh tranh liên kết với cơ chất purin cần được bảo tồn. Cơ sở dữ liệu từ bài tổng quan này cung cấp cấu trúc chất dẫn đường cho thiết kế thuốc và tối ưu hóa cấu trúc các flavonoid hướng mục tiêu ức chế XO nhằm tăng hiệu quả điều trị tăng acid uric máu và điều trị bệnh Gout.

4. KẾT LUẬN

Flavonoid, là một trong những thành phần có hoạt tính sinh lý chính ở thực vật, đã được nghiên cứu về sự tương tác và cơ chế ức chế đối với XO. Một số nghiên cứu ủng hộ hiệu quả của flavonoid trong việc giảm acid uric ở động vật, điều này cung cấp cơ sở khoa học cho việc nghiên cứu flavonoid như là yếu tố chức năng có tác dụng hạ acid uric và ứng dụng lâm sàng. Bài viết này xem xét cơ chế tác dụng ức chế XO và làm giảm acid uric bằng flavonoid dựa trên khám phá mối quan hệ cấu trúc-hoạt động. Liên kết hydro và tương tác kỵ nước chiếm ưu thế trong tương tác giữa flavonoid và XO. Vị trí và lực liên kết của flavonoid với XO là khác nhau do tính đa dạng về cấu trúc của flavonoid và sự tương tác giữa flavonoid và XO làm thay đổi cấu trúc của XO, cản trở hoạt động xúc tác của nó trong XO bằng cách ngăn chặn sự xâm nhập của cơ chất, từ đó ức chế hoạt

động của XO. Việc duy trì cấu trúc phẳng với C2=C3 trên vòng C và vòng benzopyran đóng vai trò rất quan trọng trong cơ chế ức chế của flavonoid. Bài viết này gợi ý những hướng thiết kế thuốc mới và tối ưu hóa cấu trúc flavonoid nhằm đẩy nhanh ứng dụng lâm sàng của flavonoid trong tương lai. Với bản chất là một hoạt chất tự nhiên rất an toàn và hiệu quả, có thể giúp ngăn ngừa các biến chứng do Gout, vì vậy hướng nghiên cứu thuốc mới dựa trên cấu trúc flavonoid có thể cung cấp một liệu pháp điều trị Gout mới đầy hứa hẹn trong tương lai.

5. HẠN CHẾ VÀ KIẾN NGHỊ

Bằng chứng thực nghiệm cho thấy flavonoid có thể ức chế hoạt động XO, tuy nhiên vẫn còn nhiều thiếu sót trong nghiên cứu hiện tại. (1) Flavonoid được thử nghiệm thành công trên in silico, in vitro nhưng ít thành công trên in vivo và rất hiếm thử nghiệm lâm sàng được thực hiện. Điều này có thể do ảnh hưởng bởi các yếu tố dược động học. Vì vậy, điều quan trọng là phải tối ưu hóa cấu trúc flavonoid để cải thiện dược động học, từ đó tăng cường các nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng để đẩy nhanh sự phát triển của flavonoid làm thuốc điều trị Gout; (2) Đã có những nghiên cứu về hoạt động chống oxy hóa của flavonoid và ứng dụng điều trị của chúng trong bệnh ung thư [10], nhưng có rất ít nghiên cứu về ứng dụng điều trị Gout do ức chế hoạt động XO, nên cần thiết phải tăng cường nghiên cứu về flavonoid trong lĩnh vực này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Qiyu He, et al. Global, regional, and national prevalence of gout from 1990 to 2019: Age-period-cohort analysis with future burden prediction. *JMIR Public Health Surveill.* 2023, 9: e45943. doi:10.2196/45943
- [2] Alghamdi AA, et al. An overview on the role of xanthine oxidase inhibitors in gout management. *Archive Pharma Practice.* 2021, 12(3), 94-9. doi:10.51847
- [3] Kexin Li, et al. Structure-activity relationships and changes in the inhibition of xanthine oxidase by polyphenols: A Review. *Foods.* 2024, 13(15), 2365. doi:10.3390/foods13152365.
- [4] Jie Zhao, et al. Studies on the structure-activity relationship and interaction mechanism of flavonoids and xanthine oxidase through enzyme kinetics, spectroscopy methods and molecular simulations. *Food Chemistry.* 2022, 323, 126807. doi:10.1016/j.foodchem.2020.126807
- [5] Hui Xue. Mechanism of flavonoids inhibiting xanthine oxidase and alleviating hyperuricemia from structure-activity relationship and animal experiments: A review. *Food Frontiers.* 2023, 4(4), 1643-1665. doi:10.1002/fft2.287
- [6] Zhang, et al. Mechanistic insights into the inhibition of quercetin on xanthine oxidase. In-

- ternational Journal of Biological Macromolecules. 2018, 112, 405-412. doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.01.190
- [7] Wang Yajie, et al. Novel insights into the inhibitory mechanism of kaempferol on xanthine oxidase. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2015, 21;63(2), 526-34. doi:10.1021/jf505584m.
- [8] Lin Suyun, et al. Dietary flavonoids as xanthine oxidase inhibitors: Structure–affinity and structure–activity relationships. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2015, 63 (35), 7784–7794. doi: 10.1021/acs.jafc.5b03386.
- [9] Li Jun, et al. Xanthine oxidase inhibitory activity of quercetin and its derivatives: Interaction mechanism and evaluation methods. *Food Bioscience*. 2024, 59, 103982. doi:10.1016/j.fbio.2024.103982.
- [10] Wu Junhao, et al. Beneficial properties and mechanisms of natural phytochemicals to combat and prevent hyperuricemia and gout. *Trends in Food Science & Technology*. 2023, 138, 355-369. doi:10.1016/j.tifs.2023.06.021