VNU Journal of Science: Medical and Pharmaceutical Sciences

Journal homepage: https://js.vnu.edu.vn/MPS

Original Article

Potential Pregnane X Receptor-Related Safety Liability of the Taccalonolide Scaffold: A ProTox, Molecular Docking, and Molecular Dynamics Study

Hoang Nam Nhat[1], Mai Phuong Thanh[1], Phan Hong Minh[1], Tran Ngoc Anh[1], Tran Nhu Quynh[1], Do Anh Tu[3], Nguyen Thi Kim Chi[1], Hoang Anh Tuan[2,*]

[1]*VNU University of Medicine and Pharmacy, 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam*

[2]*Trung Vuong University, Tam Duong, Phu Tho, Vietnam*

[3]*Dai Nam University, 1 Xom Street, Phu Luong, Hanoi, Vietnam*

Received 27th March 2026
Revised 12th May 2026; Accepted 2nd November 2026

Abstract: Pregnane X receptor (PXR) is a xenobiotic-sensing nuclear receptor whose inappropriate modulation may contribute to safety liabilities. In this study, 20 taccalonolides were screened in silico to identify compounds with potential PXR-related safety relevance and stable binding propensity toward the PXR ligand-binding domain (PXR-LBD). ProTox provided an initial signal supporting a structure-based evaluation. Docking into PXR-LBD (PDB: 1M13) prioritized Taccalonolide A (**1**) (-10.90 kcal/mol), Taccalonolide B (**2**) (-11.11 kcal/mol), and Taccalonolide AG (**3**) (-10.99 kcal/mol) for 30-ns molecular dynamics simulations. All three complexes remained stable. Taccalonolide B (2) showed the most stable ligand pose, whereas Taccalonolide A (**1**) maintained the highest hydrogen-bond persistence. In contrast, Taccalonolide AG (**3**) displayed minimal hydrogen bonding toward the end of the simulation. Analysis of COM(LIG)-COM(POCKET) distance indicated that Taccalonolide B (**2**) and Taccalonolide AG (**3**) stabilized farther from the pocket center, suggesting occupancy of an edge or sub-pocket region within the binding site. Overall, the combined docking and molecular dynamics results support stable PXR binding for Taccalonolide A (**1**) and Taccalonolide B (**2**) through distinct interaction patterns and support further experimental validation to clarify their potential PXR-related safety liability.

Keywords: PXR; taccalonolides; docking; molecular dynamics; safety liability.

* Corresponding author.
E-mail address: anhtuank20@gmail.com

https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4946

Nguy cơ an toàn tiềm tàng liên quan đến thụ thể Pregnane X của bộ khung taccalonolide: nghiên cứu bằng ProTox, docking phân tử và mô phỏng động lực học phân tử

Hoàng Nam Nhật[1], Mai Phương Thanh[1], Phan Hồng Minh[1], Trần Ngọc Ánh[1], Trần Như Quỳnh[1], Đỗ Anh Tú[3], Nguyễn Thị Kim Chi[1], Hoàng Anh Tuấn[2,*]

[1]*Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nôi, Việt Nam*

[2]*Trường Đại học Trưng Vương, Tam Dương, Phú Thọ, Việt Nam*

[3]*Trường Đại học Đại Nam, 1 phố Xốm, Phú Lương, Hà Nội, Việt Nam*

Nhận ngày 27 tháng 3 năm 2026
Chỉnh sửa ngày 12 tháng 5 năm 2026; Chấp nhận đăng ngày 02 tháng 11 năm 2026

Tóm tắt: Pregnane X receptor (PXR) là một thụ thể nhân cảm nhận xenobiotic, và sự điều biến không phù hợp của thụ thể này có thể liên quan đến nguy cơ an toàn của thuốc. Trong nghiên cứu này, 20 taccalonolide được sàng lọc in silico nhằm xác định các hợp chất có khả năng liên quan đến PXR và có xu hướng gắn bền với miền gắn ligand của thụ thể (PXR-LBD). ProTox được sử dụng như một tín hiệu ban đầu để định hướng đánh giá cấu trúc. Kết quả docking trên PXR-LBD (PDB: 1M13) ưu tiên Taccalonolide A (**1**) (-10,90 kcal/mol), Taccalonolide B (**2**) (-11,11 kcal/mol) và Taccalonolide AG (**3**) (-10,99 kcal/mol) cho mô phỏng động lực học phân tử trong 30 ns. Cả ba phức hợp đều duy trì ổn định trong mô phỏng. Taccalonolide B (**2**) cho thấy tư thế gắn ổn định nhất, trong khi Taccalonolide A (**1**) duy trì mạng liên kết hydro bền hơn. Ngược lại, Taccalonolide AG (**3**) gần như không duy trì liên kết hydro ở giai đoạn cuối mô phỏng. Phân tích khoảng cách COM(LIG)-COM(POCKET) cho thấy Taccalonolide B (**2**) và Taccalonolide AG (**3**) có xu hướng ổn định ở vị trí xa hốc gắn hơn, gợi ý khả năng chiếm vùng rìa hoặc hốc phụ trong cùng vị trí gắn. Nhìn chung, kết quả docking kết hợp với mô phỏng động lực học phân tử cho thấy Taccalonolide A (**1**) và Taccalonolide B (**2**) có khả năng gắn kết ổn định với PXR theo các kiểu tương tác khác nhau, qua đó cần được kiểm chứng thêm bằng thực nghiệm để làm rõ nguy cơ an toàn tiềm tàng liên quan đến PXR.

Từ khóa: PXR; taccalonolide; docking; mô phỏng động lực học phân tử; an toàn thuốc.

1. Mở đầu

Taccalonolides là các steroid pentacyclic oxy hóa mạnh, phân lập từ một số loài thuộc chi Tacca, và hiện được xem là một nhóm chất tự nhiên có giá trị dược lý quan trọng nhờ hoạt tính ổn định vi ống và tiềm năng chống ung thư [1, 2]. Tuy nhiên, cũng như nhiều khung hóa học có hoạt tính sinh học mạnh khác, bộ khung taccalonolide cần được đánh giá sớm cả về hoạt tính trên đích sinh học chính và các nguy cơ an toàn tiềm tàng trước khi được ưu tiên phát triển sâu hơn.

Pregnane X receptor (PXR) là thụ thể nhân cảm biến xenobiotic, đóng vai trò trung tâm trong điều hòa biểu hiện các enzyme và transporter chuyển hóa thuốc, đặc biệt trục CYP3A [3, 4]. Vì vậy, các hợp chất có khả năng điều biến PXR có thể làm tăng nguy cơ bất lợi an

* Tác giả liên hệ.
Địa chỉ email: anhtuank20@gmail.com

https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4946

toàn, điển hình là tương tác thuốc do cảm ứng enzyme chuyển hóa và thay đổi dược động học của thuốc dùng kèm.

Trong sàng lọc an toàn sớm, các công cụ dự đoán độc tính in silico có thể cung cấp tín hiệu về các đích độc tính tiềm năng. Trên cơ sở gợi ý từ ProTox rằng bộ khung taccalonolide có thể liên quan đến PXR, nghiên cứu này tiến hành đánh giá cấu trúc theo hướng tính hợp lý của tương tác ligand–receptor bằng docking và mô phỏng động lực học phân tử (MD) [5-7].

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Protein đích: PXR-LBD người, PDB ID: 1M13.
- Ligand: Cấu trúc 2D và 3D của 20 taccalonolide gồm A, AA, AB, AC, AD, AE, AF, AG, AI, AT, AU, AV, AW, AX, AY, B, E, H2, N và Z được xây dựng bằng Winmostar [9] và kiểm tra, trực quan hóa bằng PyMOL [8].
- Thời gian – địa điểm: nghiên cứu in silico thực hiện trong giai đoạn 2025–2026.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Sàng lọc tín hiệu độc tính bằng ProTox

ProTox được sử dụng để sàng lọc ban đầu và cung cấp tín hiệu định hướng lựa chọn PXR như một đích liên quan độc tính tiềm năng của khung taccalonolide. Kết quả ProTox được dùng làm cơ sở lựa chọn mục tiêu cấu trúc cho các bước docking và MD [5].

2.2.2. Docking

Docking được thực hiện bằng AutoDock Vina trên PXR-LBD (PDB: 1M13) [4, 6]. Hốc gắn ligand được xác định theo vị trí ligand đồng kết tinh (hyperforin). Các taccalonolide được xếp hạng theo affinity dự đoán (kcal/mol); ba hợp chất có điểm cao nhất được chọn cho mô phỏng MD.

2.2.3. Mô phỏng động lực học phân tử (MD) và phân tích

Ba phức hợp **PXR–1, PXR–2 và PXR–3** được mô phỏng động lực học phân tử (MD) trong 30 ns bằng GROMACS [7]. Thời lượng này được lựa chọn nhằm tối ưu hóa chi phí tính toán cho mục tiêu sàng lọc và đánh giá độ ổn định ban đầu của các phức hợp. Các chỉ số phân tích gồm: RMSD_protein (backbone), Rg_protein, RMSD_lig (fit theo protein), liên kết hydro protein–ligand (hbnum và HB≥1 occupancy), khoảng cách tối thiểu protein–ligand (mindist_PL) và khoảng cách giữa tâm khối của ligand với tâm khối của hốc gắn tham chiếu (COM(LIG)–COM(POCKET), dist_pocket). Các thống kê ở 5 ns cuối được sử dụng để phản ánh giai đoạn ổn định cuối mô phỏng. Trong phân tích dist_pocket, hốc gắn tham chiếu được xác định từ các residue protein nằm trong bán kính 0,5 nm quanh **1** ở cấu hình ban đầu và được sử dụng thống nhất để so sánh vị trí tương đối của ba ligand trong quá trình mô phỏng.

2.2.4. Phân tích tư thế docking và đối chiếu hốc gắn chuẩn của 1M13

Các tư thế gắn docking của ba hợp chất ưu tiên (**1**, **2** và **3**) được kiểm tra trực tiếp ở mức cấu trúc nhằm xác định ligand có chiếm hốc gắn ligand kinh điển của 1M13 hay không. Các amino acid tiếp xúc lõi được đối chiếu định tính với vùng gắn hyperforin đã công bố, tập trung vào các vị trí Leu209, Met243, Leu240, Ser247, Gln285, Phe288, Trp299, His407, Ile414 và Phe420 [4]. Phân tích này được sử dụng để đánh giá mức độ phù hợp hình học của tư thế docking và kiểu phân bố tiếp xúc trong hốc gắn, không nhằm suy diễn chức năng agonist hay antagonist của PXR.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu in silico, không liên quan đối tượng người/động vật.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Kết quả docking 20 taccalonolide lên PXR (PDB: 1M13)

Sàng lọc cho thấy đa số taccalonolide (Hình 1) có ái lực dự đoán mạnh (≤ -10 kcal/mol). Ba

hợp chất có ái lực dự đoán cao nhất là **2** (-11,11 kcal/mol), **3** (-10,99 kcal/mol) và **1** (-10,90 kcal/mol), và được lựa chọn cho mô phỏng MD 30 ns.

Bảng 1. Kết quả docking (xếp theo ái lực, mạnh → yếu)

Xếp hạng	Hợp chất	Affinity (kcal/mol)
1	B	-11,11
2	AG	-10,99
3	A	-10,90
4	AX	-10,81
5	AT	-10,79
6	AW	-10,74
7	AC	-10,66
8	AV	-10,64
9	Z	-10,53
10	E	-10,50
11	AU	-10,46
12	AE	-10,43
13	N	-10,39
14	AI	-10,21
15	AB	-10,09
16	AY	-10,07
17	AA	-9,95
18	AF	-9,75
19	AD	-9,58
20	H2	-9,28

3.2. So sánh MD 30 ns (PXR–Taccalonolides A/AG/B)

Trong 30 ns mô phỏng, cả ba hệ đều duy trì độ ổn định cấu trúc protein, không ghi nhận biến động lớn theo thời gian. Giá trị RMSD_protein trung bình toàn quãng mô phỏng lần lượt là 0,241 ± 0,018 nm đối với **2**, 0,295 ± 0,032 nm đối với **1** và 0,308 ± 0,029 nm đối với **3**. Giá trị Rg_protein tương ứng là 1,938 ± 0,007 nm, 2,057 ± 0,019 nm và 1,988 ± 0,010 nm. Phân tích RMSD_lig (fit theo protein) cho thấy **2** có giá trị thấp nhất, với RMSD_lig toàn quãng là 0,158 ± 0,046 nm (p95 = 0,251), tiếp theo là **3** với 0,306 ± 0,031 nm (p95 = 0,357) và **1** với 0,338 ± 0,030 nm (p95 = 0,376). Ở 5 ns cuối, RMSD_lig tiếp tục ghi nhận giá trị lần lượt là 0,173 ± 0,020 nm (p95 = 0,205) đối với **2**, 0,331 ± 0,021 nm (p95 = 0,361) đối với **3** và 0,348 ± 0,014 nm (p95 = 0,373) đối với **1**. Về liên kết hydro protein–ligand, occupancy HB>=1 đạt 59,75% ở **1**, 42,09% ở **2** và 5,40% ở **3**; giá trị hbnum_PL trung bình toàn quãng lần lượt là 0,711, 0,535 và 0,056. Ở 5 ns cuối, hbnum_PL_mean của **3** xấp xỉ 0. Khoảng cách tương đối so với hốc gắn chuẩn hóa theo **1** (dist_pocket) ghi nhận giá trị trung bình toàn quãng là 0,322 ± 0,110 nm đối với **1**, 1,141 ± 0,356 nm đối với **2** và 1,244 ± 0,383 nm đối với **3**; ở 5 ns cuối, các giá trị tương ứng là 0,380 ± 0,023 nm, 1,179 ± 0,354 nm và 1,164 ± 0,339 nm.

Bảng 2. Tóm tắt các chỉ số MD 30 ns

Chỉ số		**1**	**2**	**3**
RMSD_protein (nm)	Mean	0,295	0,241	0,308
	SD	0,032	0,018	0,029
Rg_protein (nm)	Mean	2,057	1,938	1,988
	SD	0,019	0,007	0,010
RMSD lig whole (nm)	Mean	0,338	0,158	0,306
	SD	0,030	0,046	0,031
RMSD lig last 5 ns (nm)	Mean	0,348	0,173	0,331
	SD	0,014	0,020	0,021
HB>=1 occupancy (%)		59,75	42,09	5,40
hbnum_mean (whole)		0,711	0,535	0,056
mindist_PL (nm)		~0,095	~0,193	~0,200
dist_pocket whole (nm)	Mean	0,322	1,141	1,244
	SD	0,110	0,356	0,383
dist_pocket last 5 ns (nm)	Mean	0,380	1,179	1,164
	SD	0,023	0,354	0,339

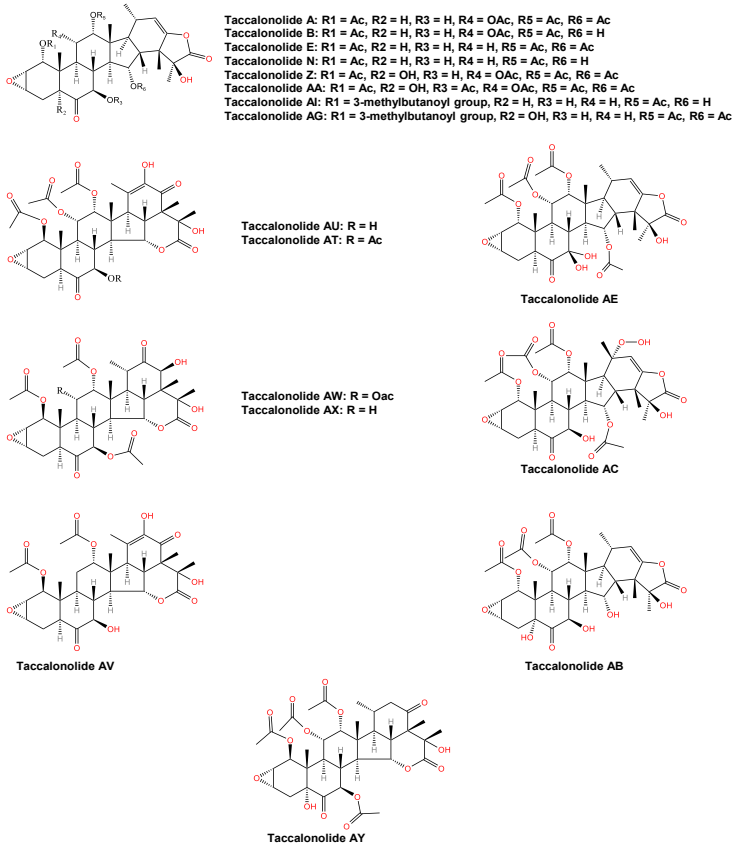
3.3. Đối chiếu tư thế docking của ba hợp chất với hốc gắn chuẩn của 1M13

Phân tích trực tiếp các tư thế docking của **1, 2** và **3** cho thấy cả ba ligand đều nằm trong hốc gắn ligand kinh điển của hPXR (1M13). Các tiếp xúc lõi lặp lại tập trung quanh Leu209, Met243, Leu240, Ser247, Gln285, Phe288, Ile414 và Phe420, phù hợp với đặc điểm của PXR là một khoang gắn rộng, giàu tính kỵ nước và có độ linh hoạt cao. Tuy nhiên, các vị trí này không tái tạo hoàn toàn mẫu tiếp xúc của hyperforin. **2** cho thấy hình học cân bằng nhất giữa tương tác kỵ nước và neo phân cực; **1** có vị trí hợp lý nhưng

lệch hơn về phía cụm Ser247/Gln285/Phe288; trong khi **3** có xu hướng dịch nhiều hơn về vùng phân cực và xuất hiện dấu hiệu va chạm cục bộ. Đáng chú ý, dấu hiệu va chạm cục bộ ở **3** cho thấy tư thế gắn ban đầu của hợp chất này có thể chưa tối ưu về mặt hình học với một số residue trong hốc gắn. Trở ngại không gian này có thể làm giảm khả năng thiết lập hoặc duy trì các tương tác phân cực bền vững với các residue quan trọng như Ser247 hoặc Gln285. Nhận định này phù hợp với kết quả MD, trong đó **3** gần như không còn duy trì liên kết hydro ở giai đoạn 5 ns cuối, với hbnum_mean xấp xỉ 0. Do đó, so với **1**, hợp chất có khả năng duy trì liên kết hydro tốt hơn, và **2**, hợp chất có tư thế gắn ổn định hơn, **3** nhiều khả năng ổn định chủ yếu nhờ các tương tác kỵ nước và van der Waals tại vùng rìa hoặc hốc phụ của vị trí gắn. Sự khác biệt về phân bố tiếp xúc giữa **1**, **2** và **3** gợi ý rằng định hướng không gian của các nhóm oxy hóa ngoại vi có thể ảnh hưởng đến kiểu gắn kết của từng ligand trong hốc PXR.

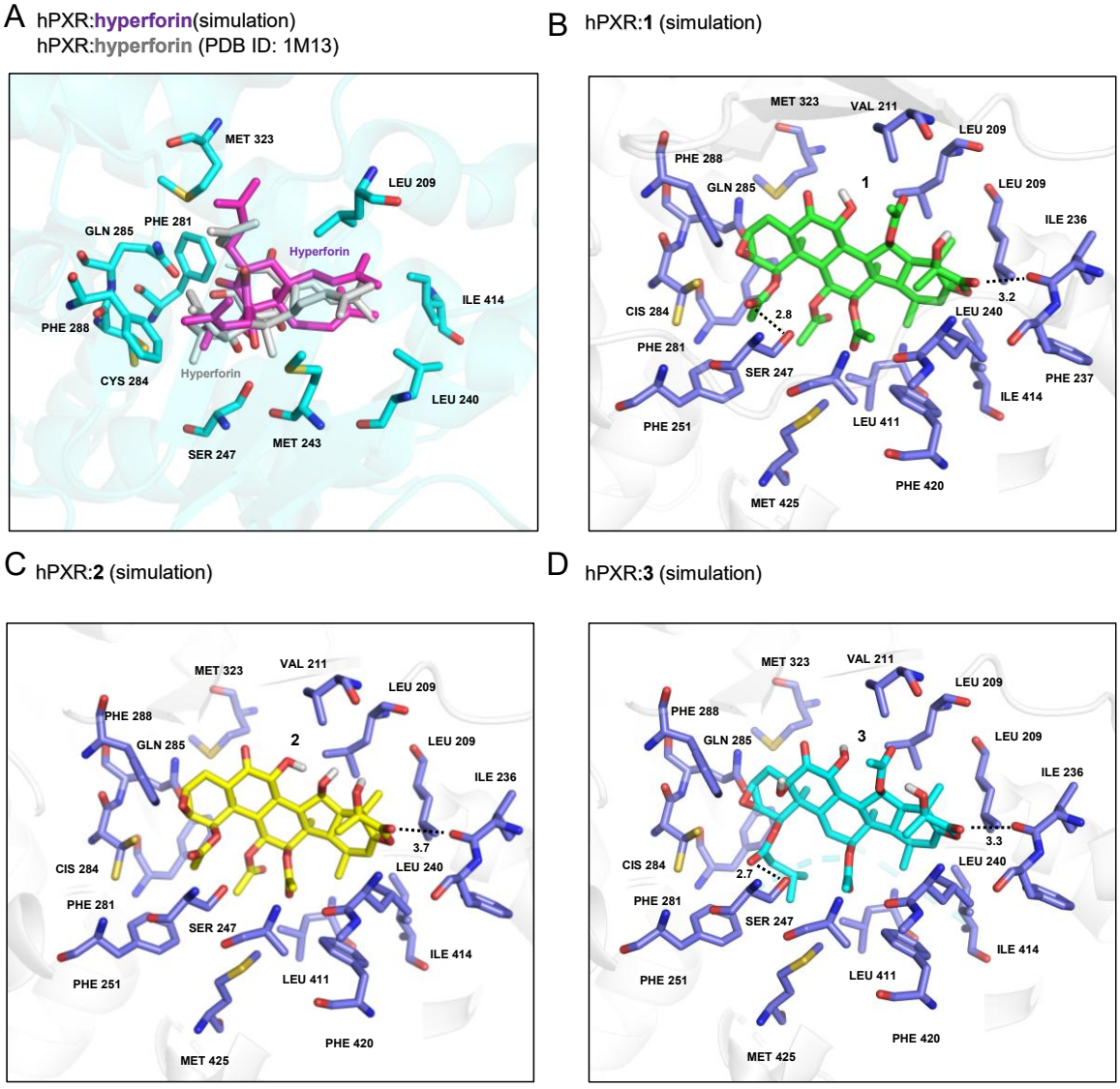
4. Bàn luận

Nghiên cứu này kết hợp tín hiệu định hướng từ ProTox với docking và mô phỏng động lực học phân tử nhằm đánh giá khả năng liên quan PXR ở mức cấu trúc của bộ khung taccalonolide. Với cách tiếp cận này, kết quả hiện tại nên được hiểu là bằng chứng về tính hợp lý của tương tác ligand–receptor trên phương diện cấu trúc, chứ chưa phải bằng chứng chức năng khẳng định taccalonolide hoạt hóa hay ức chế PXR. Do đó, giá trị chính của nghiên cứu nằm ở việc nhận diện sớm một nguy cơ an toàn tiềm tàng liên quan đến PXR cần được làm rõ thêm bằng thử nghiệm sinh học.



Hình 1. Cấu trúc các taccalonolide được đánh giá

Một điểm đáng chú ý là không chỉ ba hợp chất ưu tiên mà phần lớn taccalonolide trong thư viện đều cho ái lực docking mạnh với PXR. Xu hướng này gợi ý tín hiệu liên quan PXR có thể mang tính chất ở mức khung hóa học hơn là hiện tượng riêng lẻ của từng phân tử. Nhận định này phù hợp với đặc điểm cấu trúc của cả receptor và ligand: PXR sở hữu hốc gắn rộng, giàu tính kỵ nước và có độ linh hoạt cao, trong khi taccalonolides là các steroid pentacyclic oxy hóa mạnh với khung cồng kềnh, bề mặt kỵ nước lớn và nhiều tâm nhận liên kết hydro ở ngoại vi.



Hình 2. Mô phỏng docking. A: tư thế gắn của hyperforin chồng lấp hợp lý với ligand đồng kết tinh trong 1M13. B: hPXR với taccalonolide A. C: hPXR với taccalonolide B. D: hPXR với taccalonolide AG.

Kết quả MD 30 ns cho thấy cả ba phức hợp ưu tiên đều ổn định ở mức protein nhưng biểu hiện các kiểu neo giữ khác nhau. **2** có RMSD_lig thấp nhất, gợi ý khả năng tương thích tốt với vùng kỵ nước của hốc gắn và duy trì tư thế bền hơn trong suốt mô phỏng. **1** lại nổi bật về đóng góp liên kết hydro, với occupancy HB>=1 cao nhất và khoảng cách tiếp xúc nhỏ, cho thấy các

nhóm oxy hóa ngoại vi có thể tham gia rõ hơn vào quá trình neo ligand. Trong khi đó, **3** gần như không duy trì liên kết hydro bền ở giai đoạn cuối nhưng vẫn giữ được RMSD_lig tương đối ổn định, phù hợp với cơ chế ổn định chủ yếu nhờ tương tác kỵ nước và van der Waals.

Đối chiếu trực tiếp các tư thế gắn docking với hốc gắn hyperforin của 1M13 làm rõ thêm sự khác biệt giữa ba hợp chất. Cả ba đều chiếm hốc gắn của hPXR, cho thấy rằng tín hiệu docking không phải là hiện tượng bám ngoài bề mặt. Tuy nhiên, mẫu tiếp xúc của chúng chỉ trùng một phần với hyperforin; các tiếp xúc sâu quanh Trp299, His407 hoặc Arg410 chưa được tái tạo đầy đủ. Điều này cho thấy taccalonolides có thể được PXR tiếp nhận theo các kiểu gắn kết thay thế. Sự khác biệt về kiểu gắn kết giữa **1, 2 và 3** có thể liên quan đến vị trí và định hướng không gian của các nhóm oxy hóa ngoại vi trên bộ khung taccalonolide. Trong khi khung steroid cồng kềnh tạo thuận lợi cho tương tác kỵ nước và van der Waals với các residue như Leu209, Met243, Leu240, Phe288, Ile414 và Phe420, các nhóm nhận/cho liên kết hydro lại có thể ảnh hưởng đến khả năng tạo neo phân cực với các residue như Ser247 hoặc Gln285. Điều này có thể giải thích vì sao **1** duy trì liên kết hydro tốt hơn, **2** ổn định hơn về tư thế gắn, còn **3** dễ bị ảnh hưởng bởi va chạm cục bộ và gần như mất liên kết hydro ở giai đoạn cuối mô phỏng.

Bên cạnh đó, các dữ liệu này cho thấy trong cùng một khung hóa học, các biến thể cấu trúc có thể khai thác những kiểu bám khác nhau lên PXR: hoặc ưu tiên neo phân cực, hoặc ưu tiên tương tác kỵ nước ở vùng rìa hay hốc phụ trong cùng vị trí gắn. Tuy nhiên, với dữ liệu hiện có, chưa đủ cơ sở để khẳng định một nhóm chức đơn lẻ là yếu tố cấu trúc quyết định hoạt tính liên quan đến PXR. Nói cách khác, chưa nên kết luận rằng sự hiện diện của một nhóm chức nhất định đồng nghĩa với nguy cơ độc tính cao; cách diễn giải phù hợp hơn là xem toàn bộ khung taccalonolide như một nhóm cấu trúc cần được cảnh giác về nguy cơ tương tác với PXR.

Ý nghĩa độc học của phát hiện này cần được diễn giải thận trọng. PXR là thụ thể nhân giữ vai trò điều hòa các gen chuyển hóa và thải trừ xenobiotic; vì vậy, nếu một khung hóa học điều biến mạnh PXR, nguy cơ bất lợi có thể xuất hiện ở dạng cảm ứng enzyme, thay đổi vận chuyển thuốc và tăng tương tác thuốc–thuốc, đặc biệt liên quan đến các trục như CYP3A4, ABCB1/P-gp và UGT1A. Tuy nhiên, chỉ từ docking và MD chưa thể khẳng định chiều tác động này là hoạt hóa hay ức chế, trong khi hệ quả độc học còn phụ thuộc trực tiếp vào bản chất điều biến thụ thể. Vì vậy, kết quả hiện tại phù hợp để xem taccalonolide là một nhóm cấu trúc cần được sàng lọc và giảm thiểu nguy cơ liên quan PXR từ sớm trong quá trình thiết kế và tối ưu hóa cấu trúc.

Nghiên cứu này còn một số hạn chế. Thời lượng MD 30 ns phù hợp cho mục tiêu sàng lọc định hướng, nhưng vẫn còn ngắn để đánh giá đầy đủ độ bền dài hạn của các kiểu gắn kết. Bên cạnh đó, nghiên cứu chưa thực hiện tính toán năng lượng tự do gắn kết hoặc phân rã đóng góp theo từng amino acid. Vì vậy, các nghiên cứu in silico tiếp theo nên cân nhắc bổ sung các phương pháp tính toán năng lượng tự do gắn kết như MM-PBSA hoặc MM-GBSA nhằm đánh giá chính xác hơn đặc tính gắn kết nhiệt động học của các phức hợp này. Quan trọng hơn, hiện chưa có dữ liệu chức năng để phân biệt các hợp chất ưu tiên là agonist, partial agonist hay antagonist của PXR. Các nghiên cứu tiếp theo nên ưu tiên các mô hình liên quan đến PXR người, bao gồm thử nghiệm gen báo cáo, đánh giá cảm ứng CYP3A4/ABCB1/UGT1A hoặc các hệ tế bào gan người, từ đó làm rõ hơn ý nghĩa an toàn của bộ khung taccalonolide.

5. Kết luận

Docking 20 taccalonolide lên PXR (1M13) xác định ba hợp chất ưu tiên gồm **1**, **2** và **3**, trong đó thứ tự ái lực dự đoán cao nhất là **2**, **3** và **1**. Mô phỏng MD 30 ns cho thấy cả ba phức hợp đều duy trì ổn định; **2** có tư thế gắn ổn định nhất, **1** duy trì mạng liên kết hydro bền hơn, còn **3** ổn định chủ yếu nhờ các tương tác kỵ nước và van der Waals. Phân tích tư thế gắn từ docking cho thấy cả ba hợp chất đều chiếm hốc gắn kinh điển của 1M13, nhưng **1** và **2** có hình học tư thế gắn đáng tin cậy hơn, trong khi **3** cần được tối ưu hóa

thêm trước khi diễn giải sâu ở mức tiếp xúc amino acid. Các hợp chất ưu tiên này nên được kiểm chứng bằng các thử nghiệm chức năng PXR trong những nghiên cứu tiếp theo.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu này không nhận tài trợ cụ thể. Các tác giả cam kết không có xung đột lợi ích.

Tài liệu tham khảo

[1] J. Li, A. L. Risinger, S. L. Mooberry, Taccalonolide Microtubule Stabilizers, Bioorganic & Medicinal Chemistry, Vol. 22, No. 18, 2014, pp. 5091-5096, https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.01.012.

[2] Y. Li, Y. F. Du, F. Gao, J. B. Xu, L. L. Zheng, G. Liu, Y. Lei, Taccalonolides: Structure, Semi-synthesis, and Biological Activity, Frontiers in Pharmacology, Vol. 13, 2022, Article 968061, https://doi.org/10.3389/fphar.2022.968061.

[3] S. A. Kliewer, B. Goodwin, T. M. Willson, The Nuclear Pregnane X Receptor: A Key Regulator of Xenobiotic Metabolism, Endocrine Reviews, Vol. 23, No. 5, 2002, pp. 687-702, https://doi.org/10.1210/er.2001-0038.

[4] R. E. Watkins, J. M. Maglich, L. B. Moore, G. B. Wisely, S. M. Noble, P. R. Davis-Searles, M. H. Lambert, S. A. Kliewer, M. R. Redinbo, 2.1 Å Crystal Structure of Human PXR in Complex with the St. John's Wort Compound Hyperforin, Biochemistry, Vol. 42, No. 6, 2003, pp. 1430-1438, https://doi.org/10.1021/bi0268753.

[5] P. Banerjee, E. Kemmler, M. Dunkel, R. Preissner, ProTox 3.0: A Webserver for the Prediction of Toxicity of Chemicals, Nucleic Acids Research, Vol. 52, No. W1, 2024, pp. W513-W520, https://doi.org/10.1093/nar/gkae303.

[6] O. Trott, A. J. Olson, AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading, Journal of Computational Chemistry, Vol. 31, No. 2, 2010, pp. 455-461, https://doi.org/10.1002/jcc.21334.

[7] M. J. Abraham, T. Murtola, R. Schulz, S. Páll, J. C. Smith, B. Hess, E. Lindahl, GROMACS: High Performance Molecular Simulations through Multi-Level Parallelism from Laptops to Supercomputers, SoftwareX, Vols. 1-2, 2015, pp. 19-25, https://doi.org/10.1016/j.softx.2015.06.001.

[8] Schrödinger, LLC, The PyMOL Molecular Graphics System, Version 3.1, PyMOL, https://pymol.org/ (accessed on: March 26th, 2026).

[9] X-Ability Co., Ltd., Winmostar, Version 11.15.2, https://winmostar.com/ (accessed on: March 26th, 2026).