



Original Article

Screening Bioactive Compounds from Vietnamese Medicinal Plants as Inhibitors of CCR5 and CXCR4 Co-receptors to Prevent and Treat HIV-1 Infection by Molecular Docking Methods

Nguyen Thi Van Anh, Pham The Hai*

*University of Science and Technology of Hanoi, Vietnam Academy of Science and Technology,
18 Hoang Quoc Viet, Cau Giay, Hanoi, Vietnam*

Received 16 March 2024

Revised 13 May 2024; Accepted 24 June 2024

Abstract: Investigation of CCR5 and CXCR4 inhibitors, the two HIV-1 co-receptors, has the potential to search for new anti-HIV-1 agents. In the present study, a virtual screening for multi-targeted CCR5 and CXCR4 inhibitors from Vietnamese natural products has been carried out using molecular docking simulations. The X-ray crystal structures of CCR5 (4mbs) and CXCR4 (3odu) have been retrieved from the Protein Data Bank as target models. A consensus docking protocol was developed using ICM and Autodock Vina packages. More than 1300 natural compounds were screened and their binding affinity was compared to that of maraviroc and ITD, two well-known inhibitors of viral CCR5 and CXCR4 targets. The results showed that 27 out of 1376 compounds were able to target viral CCR5 and CXCR4 receptors simultaneously. Among them, *l*-hydroxysyringaresinol from *Pseuderanthemum carruthersii* and ombousid from *Gynostemma pentaphyllum* showed the best bioactivity profiles. Physicochemical calculations also demonstrated their suitability to be further investigated as novel anti-HIV-1 agents.

Keywords: CCR5, CXCR4, Natural Compounds, Docking, HIV, anti-virus.

* Corresponding author.

E-mail address: hpham.phd@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4589>

Sàng lọc docking tìm kiếm hợp chất có nguồn gốc dược liệu Việt Nam có tác dụng ức chế đồng thụ thể CCR5 và CXCR4 định hướng phòng và điều trị nhiễm HIV-1

Nguyễn Thị Vân Anh, Phạm Thế Hải*

¹Trường Đại học Khoa học và Công nghệ Hà Nội, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, 18 Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 16 tháng 3 năm 2024

Chỉnh sửa ngày 13 tháng 5 năm 2024; Chấp nhận đăng ngày 24 tháng 6 năm 2024

Tóm tắt: Ức chế đồng thời hai thụ thể CCR5- và CXCR4 là một hướng đi mới trong phát triển liệu pháp phòng và điều trị HIV-1. Nghiên cứu này nhằm mục đích sàng lọc ảo các hoạt chất có nguồn gốc từ dược liệu Việt Nam có tác dụng ức chế đồng thời CCR5 và CXCR4 bằng mô hình docking phân tử. Cấu trúc tinh thể tia X của hệ CCR5 (4mbs) và CXCR4 (3odu) được lấy từ ngân hàng dữ liệu protein. Mô phỏng docking được tiến hành bằng cách sử dụng đồng thời 2 phần mềm Autodock vina và ICM. Hơn 1300 hợp chất tự nhiên đã được sàng lọc và ái lực liên kết của chúng được so sánh với ái lực liên kết của Maraviroc và ITD. Kết quả cho thấy có 27 hợp chất tiềm năng ức chế đồng thời hai thụ thể CCR5 và CXCR4 của vi rút. Trong số đó, hai hoạt chất 1-hydroxysyringaresinol từ *Pseuderanthemum carruthersii* và ombousid từ *Gynostemma pentaphyllum* cho thấy hoạt tính sinh học tốt nhất và có đặc điểm hóa lý phù hợp để nghiên cứu sâu hơn. Đây là hai hợp chất tiềm năng để nghiên cứu và phát triển thuốc phòng và điều trị HIV-1.

Từ khóa: CCR5, CXCR4, Natural Compounds, Docking, HIV, anti-virus.

1. Mở đầu

HIV là các retrovirus có bộ máy di truyền thuộc họ Retroviridae với hai type chính là HIV type 1 (HIV-1) và HIV type 2 (HIV-2), trong đó HIV-1 gây ra 98% sự lan truyền ở người [1]. Hiện nay, mặc dù nhiều thuốc kháng retrovirus đã ra đời, HIV/AIDS vẫn là một đại dịch nguy hiểm đối với tính mạng, sức khỏe con người và tương lai nòi giống của các quốc gia, các dân tộc trên toàn cầu. Nghiên cứu tìm kiếm liệu pháp phòng và điều trị HIV thực sự hiệu quả vẫn là một bài toán bỏ ngõ, đòi hỏi nhiều hơn các hướng đi mới, đột phá.

Một trong các hướng nghiên cứu mới được quan tâm nhiều hiện nay là phát triển các thuốc kháng HIV có thể tác động đồng thời lên nhiều mục tiêu phân tử, qua đó giúp nâng cao hiệu quả điều trị và giảm kháng thuốc [2]. Đối với vi rút HIV-1, để có thể xâm nhập tế bào chủ, kháng nguyên gp120 của virus HIV phải gắn với thụ thể CD4 và một trong hai đồng thụ thể CCR5 hoặc CXCR4 [1]. Bất hoạt CCR5 có thể làm giảm độ nhạy đối với nhiễm HIV. Khác với CCR5, CXCR4 lại có vai trò nhất định đối với các quá trình sinh lý của cơ thể, bao gồm sự phát triển của tủy xương và các hạch bạch huyết. Tuy nhiên, nghiên cứu trên chuột bị “knock-out” bất hoạt CXCR4 trong các tế bào tiền thân của tế bào

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: hpham.phd@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4589>

T cho thấy cơ thể có khả năng kháng lại được sự nhiễm HIV [3]. Do đó ức chế đồng thời CCR5 và CXCR4 có thể được xem là một hướng đi đầy tiềm năng trong phát triển liệu pháp phòng và điều trị HIV hiệu quả.

Nguồn thực vật phong phú và cây thuốc Việt Nam được xác định có chứa các hoạt chất có tác dụng sinh học đáng chú ý. Từ năm 2016, nhóm nghiên cứu của TS. Lê Thị Thu Hương thuộc Khoa Y Dược (nay là Trường Đại học Y Dược), Đại học Quốc gia Hà Nội đã tiến hành tập hợp một thư viện các hợp chất thiên nhiên có nguồn gốc dược liệu Việt Nam, ký hiệu là VNPD [4]. Nhóm nghiên cứu đã rà soát 418 bài báo công bố trong khoảng thời gian 1992-2016 và thu thập được 1602 hợp chất được xác định từ 311 loài thực vật và nấm sinh trưởng trên lãnh thổ Việt Nam. Mỗi hợp chất được đặc trưng bởi các trường thông tin: tên thông thường, tên IUPAC, công thức hóa học, định dạng biểu diễn dòng (SMILES, InChi, InChiKey), phân nhóm cấu trúc, nguồn gốc dược liệu, các thông số hóa lý tương ứng với Quy tắc 5 của Lipinski và các tài liệu tham khảo gốc. Đó cũng là nguồn nguyên liệu quý giá để sàng lọc và xác định các hoạt chất ức chế CCR5 và CXCR4. Tuy nhiên, để nghiên cứu được số lượng lớn hợp chất như vậy, nghiên cứu thực nghiệm sẽ rất tốn kém về thời gian và công sức.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi áp dụng phương pháp sàng lọc docking phân tử tìm kiếm hợp chất có nguồn gốc dược liệu Việt Nam có tác dụng ức chế đồng thời CCR5 và CXCR4. Phương pháp này không đòi hỏi hóa chất hay điều kiện thực nghiệm mà chỉ dựa trên đặc điểm cấu trúc protein CCR5 và CXCR4 để tìm ra các hợp chất tương tác mạnh với hai đích này. Các hợp chất tốt nhất sau đó sẽ được nghiên cứu đặc điểm giống thuốc thông qua phân tích thông số hóa lý tính toán từ cấu trúc phân tử.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu.

Cơ sở dữ liệu (CSDL) dùng để sàng lọc gồm 1602 hợp chất thiên nhiên thuộc thư viện VNPD.

Tuy nhiên, chỉ 1376 hợp chất có cấu trúc dạng phân tử nhỏ và có thể dùng được trong nghiên cứu docking. Danh sách SMILES của các chất trong CSDL ban đầu được chuyển sang dạng tệp SDF sử dụng chương trình Openbabel.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Chuẩn bị cấu tử: cấu trúc không gian 3 chiều các hợp chất được tạo, gắn trường lực phân tử Merck (MMFF94x) và tối thiểu hóa năng lượng sử dụng chương trình MOE 2009.10.

Chuẩn bị protein: cấu trúc tinh thể tia X của hệ CCR5 (mã pdb: 4MBS) [2] và hệ CXCR4 (mã pdb: 3ODU) [5] được tải về từ ngân hàng dữ liệu protein, loại nước và tách cấu tử gốc. Các cấu trúc này được phân tích về chất lượng độ phân giải, trình tự axit amin (aa) và đặc điểm trung tâm hoạt động của chúng.

Mô phỏng docking: để giảm thiểu tỷ lệ dương giả, chúng tôi tiến hành docking sử dụng đồng thời 2 quy trình của Autodock vina 1.1.2 và ICM Pro 3.8-6. Theo đó các hợp chất được dự đoán dương tính bằng cả 2 phần mềm sẽ được xác định là có hoạt tính. Quy trình dock gồm 2 bước: (1) dock lại 2 cấu tử gốc Maraviroc (vào CCR5) và ITD (vào CXCR4), bước tiếp theo (2) là dock 1376 hợp chất của cơ sở dữ liệu. Kết quả được đánh giá theo 2 chỉ tiêu: sai số toàn phương trung bình (rmsd) và tương tác với đích phân tử. Năng lượng liên kết (dG, kCal/mol) tính bởi hàm ái lực tích hợp trên phần mềm Autodock vina. Theo đó, dG cho Maraviroc và ITD được xem là ngưỡng phân biệt hợp chất có và không có hoạt tính.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Phân tích protein CCR5 và CXCR4

Cấu trúc protein CCR5 (PDB ID : 4MBS) do nhóm nghiên cứu của Tan và cộng sự công bố có độ dài 414 aa, với độ phân giải trung bình (2,7 Å) [3]. Cấu trúc CXCR4 (PDB ID: 3ODU) do Wu và cộng sự công bố có độ dài 502 aa, có độ phân giải 2,5 Å [5]. Các protein này được tổ hợp và biểu hiện trên tế bào loài sâu khoang

Spodoptera frugiperda (Sf9). Tinh thể CCR5 có gắn với thuốc kháng HIV hiện dùng là Maraviroc còn CXCR4 gắn với ITD [2], [5]. Trong nghiên cứu này, Maraviroc và ITD là 2 chất đối chứng dương của quá trình sàng lọc tìm kiếm các chất ức chế đồng thời 2 protein CCR5 và CXCR4.

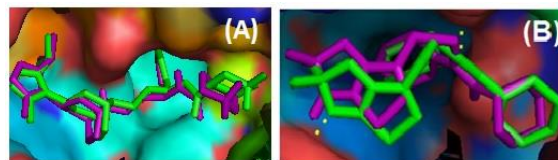
Trung tâm hoạt động CCR5 bao gồm túi enzym với 3 aa: Tyr37, Glu283 và Tyr 251. Khả năng tạo liên kết hydro với ít nhất 2 trong 3 aa này được xem là yếu tố quan trọng quyết định hoạt tính ức chế CCR5. Ngoài tương tác van der Waals với Trp86, Trp248 cũng sẽ giúp ổn định liên kết giữa cấu tử với đích [2].

Trung tâm hoạt động của CXCR4 gồm túi liên kết và các aa: Asp97, Glu288, Asp262, Asp287 và Asp171. Cấu tử tạo liên kết hydro với Glu288 và Asp97 được xem là có khả năng ức chế CXCR4.

3.2. Dock lại Maraviroc và ITD

Dock lại Maraviroc và ITD vào CCR5 và CXCR4 tương ứng có vai trò quan trọng trong chứng minh độ chính xác của phương pháp mô phỏng docking phân tử. Kết quả cho thấy cấu dạng của cơ chất sau khi dock lại bằng cả hai phần mềm vào trung tâm hoạt động của 2 đích có độ trùng khớp cao với cơ chất đồng tinh thể. Giá trị rmsd cho Maraviroc là 0,863Å và của ITD là 1,109Å. Ngoài ra, đối với Maraviroc, các tương tác hydro với Tyr37, Glu283 và Tyr251 của CCR5 được bảo toàn. Tương tự, ITD sau khi dock lại cũng tạo liên kết hydro bền vững với Glu288 và Asp97. Năng lượng tương tác (dG) của Maraviroc là -11,2 và của ITD là -7,8

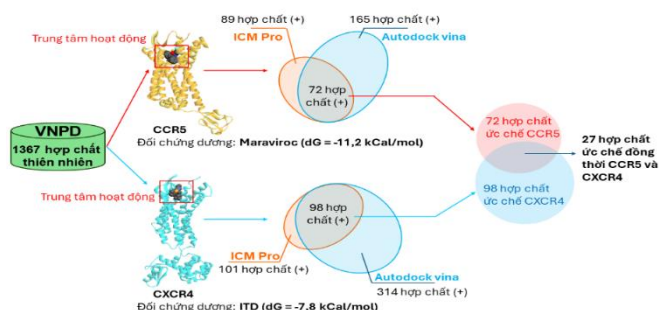
kCal/mol. Kết quả trên giúp khẳng định độ chính xác của quy trình docking phân tử dùng trong nghiên cứu này. Với độ chính xác tốt, quy trình docking trên được áp dụng cho bước tiếp theo của nghiên cứu.



Hình 1. Kết quả dock lại Maraviroc (A) và ITD (B). Màu xanh là cấu tử gốc, màu tím là cấu tử dock lại.

3.3. Sàng lọc hợp chất thiên nhiên ức chế đồng thời CCR5 và CXCR4

Kết quả sàng lọc được biểu diễn trong Hình 2. Từ 1367 hợp chất sau khi sàng lọc bằng Autodock vina tìm thấy 165 hợp chất có khả năng ức chế CCR5 theo cơ chế mô tả ở trên với năng lượng tương tác $dG < -11,2$ kCal/mol (Maraviroc). Song song, quy trình docking sử dụng ICM xác định được 89 hợp chất ức chế CCR5. Tổng hợp kết quả docking có dự đoán giống nhau thu được 72 chất ức chế CCR5. Tương tự với đích CXCR4, quy trình sàng lọc bằng Autodock vina cho 314 hợp chất dương tính ($dG < -7,8$ kCal/mol), còn với ICM cho 107 hợp chất dương tính. Tổng hợp kết quả này xác định được 98 hợp chất ức chế CXCR4. Sau khi so sánh kết quả docking phân tử trên 2 đích, thu được 27 hợp chất có dự đoán giống nhau. Đây được xem là các chất tiềm năng ức chế đồng thời CCR5 và CXCR4.

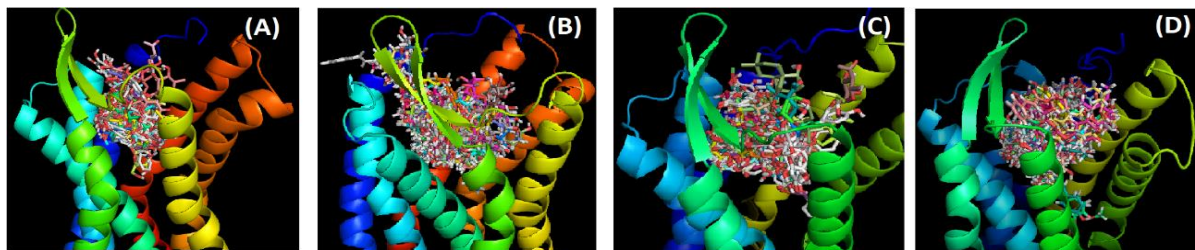


Hình 2. Kết quả sàng lọc ảo hợp chất thiên nhiên ức chế CCR5 và CXCR4 sử dụng 2 phần mềm Autodock vina và ICM. Dấu (+) thể hiện ái lực với đích cao hơn chứng dương ($dG < dG$ chứng dương).

Bảng 1. Kết quả docking 27 hợp chất vào hệ CCR5 và CXCR4

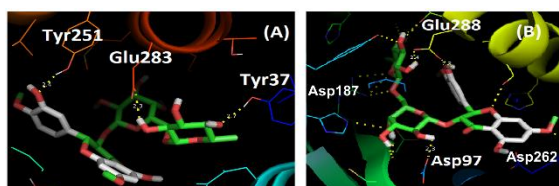
| Mã số trên VNPĐ | Tên hợp chất | Hệ CCR5 | | | | Hệ CXCR4 | | | | |
|-----------------|--|-----------------|---------------------|----------------------|----------------------|-----------------|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| | | dG ^a | Tyr 37 ^b | Glu 283 ^b | Tyr 251 ^b | dG ^a | Glu 288 ^b | Asp 97 ^b | Asp 262 ^b | Asp 187 ^b |
| ID16 | (+)-1-Hydroxysyringaresinol | -16,8 | 2,1 | 1,7 | 1,8 | -11,0 | 2,0 | 2,2 | 2,3 | 1,7 |
| ID26 | (+)-Lyoni-resinol 3 α -O- β -glucopyranoside | -15,8 | 2,6 | 1,9 | 2,0 | -8,1 | 1,9 | | | 2,3 |
| ID74 | (3S,5R,6R,7E,9R)-Megastigman-7-en-3,5,6,9-tetrol-9-O- β -D-apiofuranosyl-(1" \rightarrow 2")-O- β -D-glucopyranoside | -11,7 | 2,5 | 1,8 | | -8,2 | 1,8 | 2,1 | | |
| ID85 | Ufaside | -14,6 | 1,7 | 1,5 | | -8,8 | 2,4 | 2,0 | | |
| ID92 | (L)-Guaiacyl glycerol 2'-O-b-D-glucopyranoside | -11,6 | 2,5 | 1,5 | 2,1 | -7,9 | 2,3 | | | 2,6 |
| ID182 | 2',6'-Diacetyl-3,6-diferuloyl sucrose | -14,8 | 2,4 | 1,8 | 2,6 | -8,5 | 2,1 | 2,5 | | |
| ID415 | 7 β ,17-Dihydroxy-ent-kaur-15-en-19-oic acid 19-O- β -D-glucopyranoside ester | -15,2 | 2,9 | 2,2 | 2,0 | -7,8 | 1,9 | 2,5 | | |
| ID431 | Acancifoli-side | -14,3 | 2,0 | 2,2 | 2,0 | -8,7 | 1,9 | | | 1,9 |
| ID456 | Ampelopsin | -12,2 | 2,4 | 2,0 | 2,2 | -7,4 | 2,7 | 2,1 | | 2,3 |
| ID473 | Ardinsuloside | -14,8 | 2,3 | 2,5 | | -9,4 | 2,0 | 1,7 | 2,1 | |
| ID579 | Cleomeside A | -13,5 | 2,5 | | 2,5 | -8,2 | 2,8 | 2,2 | | |
| ID580 | Cleomeside B | -12,6 | 2,2 | 1,7 | 2,3 | -10,3 | 1,9 | | 2,4 | |
| ID663 | Diglycoside atripliside B | -13,5 | 2,3 | 1,8 | 2,1 | -8,7 | 2,8 | 2,6 | | |
| ID785 | Gleditschiaside C | -11,4 | 2,8 | | 1,7 | -10,2 | 2,5 | 2,7 | | 2,1 |
| ID822 | Hesperidin | -15,6 | 2,3 | 1,9 | | -8,7 | 2,9 | | | 2,2 |
| ID879 | Isoverbascoside | -15,6 | 2,5 | 2,3 | | -10 | 2,7 | | | 2,4 |
| ID947 | Lutein-7-O-glucosid | -14,0 | 2,2 | 1,7 | | -8,7 | 2,7 | 2,5 | | |
| ID949 | Luteolin-7-O-rutinosid | -11,3 | 2,2 | 1,7 | | -9,3 | 1,9 | | 2,8 | |
| ID1054 | Ombousid | -16,2 | 2,2 | 1,7 | 2,2 | -10,9 | 2,3 | 2,3 | 1,9 | 2,2 |
| ID1114 | Piceid | -15,7 | 2,5 | 2,8 | 2,4 | -8,0 | 2,1 | 2,4 | | |
| ID1119 | Picfeltarrenin IB | -15,5 | 2,1 | 2,2 | | -9,9 | 2,2 | 2,8 | 2,1 | |
| ID1157 | Quercetin 3-O-b-glucopyranosyl(1-2)- α -rhamnoside-7-O- α -rhamnoside | -14,7 | | 1,9 | | -10,4 | 2,4 | | 2,7 | 2,4 |
| ID1177 | Rhoifolin | -13,5 | 2,1 | | 2,9 | -9,5 | 2,1 | | | 2,3 |
| ID1193 | Sangganon C | -15,0 | | 1,9 | 2,1 | -9,7 | 2,8 | 2,9 | | 2,6 |
| ID1214 | Scolymosid | -12,0 | 2,0 | 2,9 | 1,9 | -10,0 | 2,3 | 2,1 | | |
| ID1298 | Threo-guaiacylglycerol-8-O- β -D-glucopyranoside | -11,3 | 2,3 | | 2,1 | -7,8 | 2,9 | 2,4 | | 2,0 |
| ID1332 | Verbascosid | -15,7 | 2,6 | 1,7 | 2,7 | -8,4 | 2,2 | | | 2,2 |

^aNăng lượng liên kết tính toán bởi hàm ái lực tích hợp trên Autodock vina; ^bKhoảng cách tương tác (Å).

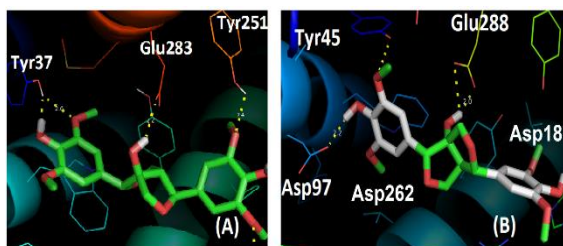


Hình 3. Kết quả docking CCR5 tất cả 27 chất bằng Autodock (A), ICM (B) và kết quả docking CXCR4 bằng Autodock (C) và ICM (D).

Kết quả docking 27 hợp chất sàng lọc được trên các đích CCR5 và CXCR4 được phản ánh qua Bảng 1 và Hình 3. Trên hệ CCR5, các chất này đều tạo ít nhất 2 liên kết hydro với Tyr37, Glu283 và Tyr251 với độ dài liên kết hydro nằm trong khoảng 1,5-3Å, Giá trị dG dao động trong khoảng -11,3 đến -16,8 kcal/mol. Các chất tương tác với cả 3 aa này hoạt tính thường mạnh hơn. So sánh kết quả của 2 quy trình docking, chỉ 13 chất có thỏa mãn điều kiện này.



Hình 5. Tương tác hợp chất 1-hydroxysyringaresinol (ID16) với CCR5 (A) và CXCR4 (B).



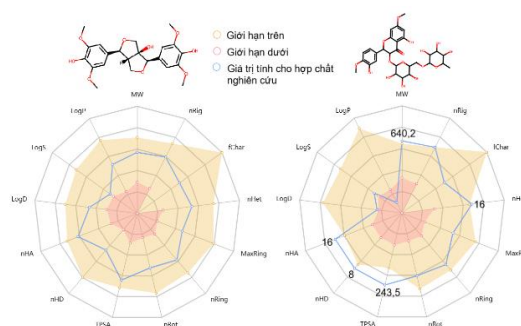
Hình 6. Tương tác hợp chất ombousid (ID1054) với CCR5 (A) và CXCR4 (B).

Trên hệ CXCR4, cả 27 hợp chất đều tương tác hydro với Glu288, và có tương tác với ít nhất 1 trong các aa Asp97, Asp262 và Asp187. Đặc biệt, 8 trong 27 chất tạo được cầu hydro với 2 trong 3 aa này, và chỉ 2 chất tạo liên kết với 4 aa. Độ dài liên kết dao động trong khoảng 1,5-

2,7Å trong khi mức năng lượng liên kết là -7,9 đến -11,0 kcal/mol.

Trong 27 hợp chất sàng lọc được, hợp chất 1-hydroxysyringaresinol (mã ID16) và ombousid (mã ID1054) được dự đoán có khả năng gắn đích mạnh nhất. Cụ thể, 1-hydroxysyringaresinol tạo liên kết hydro với cả 3 aa quan trọng trong CCR5 cũng như 4 aa trong hệ CXCR4. Ngoài ra dG tính được khi gắn đích CCR5 và CXCR4 lần lượt là -16,8 và -11,0 (nhỏ hơn dG của maraviroc và ITD) (Hình 5). Hợp chất ombousid thể hiện hoạt tính do tạo liên kết hydro với cả 3 aa Tyr37, Glu283, Tyr251 ở hệ CCR5, đồng thời, tương tác với cả 4 aa ở hệ CXCR4. Ngoài ra, năng lượng tương tác với hệ CCR5 và CXCR4 lần lượt là dG = -10,2 và -12,1 kcal/mol (nhỏ hơn dG của maraviroc và ITD) (Hình 6).

3.4. Tính toán đặc điểm hóa lý và độc tính của 2 chất 1-hydroxysyringaresinol và ombousid



Hình 7. Đặc điểm hóa lý và so sánh với các quy tắc giống thuốc trên ứng dụng ADMETlab 2.0.

Hai hợp chất tiềm năng nhất được tiếp tục nghiên cứu đặc điểm hóa lý, đặc điểm giống

thuốc và độc tính trên người, sử dụng chương trình ADMELab 2.0. 17 thông số hóa lý liên quan đến đặc điểm giống thuốc quy định trong: quy tắc 5 của Lipinski, đặc điểm giống chất dẫn đường của Veber và các quy tắc khác (<https://admetmesh.scbdd.com/>). Kết quả tính toán được biểu diễn trong Hình 7. Có thể thấy, 1-hydroxysyringaresinol có đặc điểm hóa lý phù hợp hơn so với ombousid khi được phát triển thành thuốc dùng đường uống. Toàn bộ các thông số hóa lý (đường màu xanh) đều nằm giữa vùng màu vàng (giới hạn trên) và vùng màu đỏ (giới hạn dưới) được định nghĩa bởi các quy định giống thuốc hiện nay.

Một đặc điểm khác đáng quan tâm là khả năng tương tác với các protein chuyển hóa bước một tại gan và ruột (CYP, Pg-p). Với các đặc điểm hóa lý tính được, 1-hydroxysyringaresinol được dự đoán là có khả năng hấp thu qua đường tiêu hóa, bị chuyển hóa thấp và không có khả năng đi qua hàng rào máu não. Trong khi đó, ombousid gần như không hấp thu qua đường tiêu hóa, là cơ chất của bơm tống thuốc và ít bị chuyển hóa bởi các enzyme cytochrome P450.

Độc tính của 2 chất này cũng được dự đoán dựa trên các tính toán của ADMETlab 2.0. Cả hai chất này được dự đoán an toàn với cơ thể. Tuy nhiên, chúng vẫn có thể gây kích ứng trên da, gây tổn thương gan. So với ombousid, 1-hydroxysyringaresinol có ít đặc điểm cấu trúc liên quan đến độc tính hơn.

4. Bàn luận

Xu hướng nghiên cứu phát triển thuốc từ hợp chất thiên nhiên đang ngày càng được các nhà khoa học quan tâm cả trong nước và trên thế giới. Đặc biệt, ứng dụng phương pháp tính toán trong tìm kiếm hợp chất dẫn đường từ nguồn gốc thiên nhiên rất có ý nghĩa đối với nghiên cứu phát triển thuốc mới [1, 4, 6, 7] vì có thể hỗ trợ rất hiệu quả trong định hướng phân lập, tách chiết cũng như tiết kiệm đáng kể thời gian và tiền bạc. Trong nghiên cứu này, nguồn dữ liệu hóa hợp chất thiên nhiên từ dược liệu Việt Nam được khai thác một cách hệ thống, sử dụng phương pháp docking phân tử kết hợp với toán hóa để tìm kiếm chất ức

chế đồng thời CCR5 và CXCR4 với tiềm năng kháng virus HIV. Lần đầu tiên 1367 hợp chất có nguồn gốc từ dược liệu Việt Nam được tiến hành sàng lọc, sử dụng 2 phần mềm với 2 thuật toán lắp ghép khác nhau (Autodock Vina và ICM). Việc kết hợp các thuật toán docking khác nhau sẽ góp phần hạn chế số lượng dương giả trong quá trình sàng lọc. Quy trình docking đã được kiểm chứng dựa trên việc dock lại các cơ chất đồng tinh thể vào trung tâm hoạt động của 2 protein CCR5 và CXCR4. Kết quả cho độ tương đồng cao giữa cấu dạng của cơ chất dock lại và cơ chất gốc, đồng thời các tương tác quan trọng với đích đều bảo toàn. Điều này phản ánh độ chính xác của phương pháp docking phân tử được phát triển và sử dụng trong nghiên cứu này.

Sử dụng hai cơ chất đồng tinh thể, một là thuốc ức chế chọn lọc trên CCR5 là Maraviroc và hợp chất ức chế mạnh CXCR4 đã công bố là ITD như là chất đối chứng dương, nghiên cứu này đã tìm kiếm được các hợp chất có năng lượng tương tác mạnh hơn so với chứng dương. Qua sàng lọc, 27 hợp chất có tác dụng ức chế 2 đồng thụ thể quan trọng trong quá trình lây nhiễm HIV-1 đã được phát hiện. Phân tích liên quan cấu trúc-tác dụng (SAR) của nhóm các chất này cho thấy đa số có tương tác giống với Maraviroc trên CCR5 và ITD trên CXCR4.

Trong số 27 hợp chất tiềm năng, có 15 hợp chất là phenylpropanoid và 9 hợp chất đã được nghiên cứu và sử dụng điều trị ung thư [8], mối tương quan này có thể mở ra một hướng đi mới trong việc nghiên cứu tìm kiếm thuốc kháng HIV có nguồn gốc từ dược liệu Việt Nam. So sánh năng lượng tương tác, tương quan cấu trúc-tác dụng với 2 đích, nghiên cứu đã chọn ra 2 chất 1-hydroxysyringaresinol (ID16) và ombousid (ID1054) có tương tác mạnh nhất với CCR5 và CXCR4. Qua tính toán các thông số hóa lý, đặc điểm giống thuốc, độc tính, 1-hydroxysyringaresinol được xem là tiềm năng hơn trong con đường phát triển tiếp theo để thành thuốc kháng HIV dùng đường uống. Chưa có nghiên cứu nào về tác dụng kháng HIV của 2 hợp chất này. 1-Hydroxysyringaresinol được xác định trong rễ cây xuân hoa đỏ (*Pseuderanthemum carruthersii*), có khả năng

tan tốt trong nước và có tác dụng chống ung thư [9]. Chất này cũng từng được đánh giá tác dụng trên tim mạch, các rối loạn về tiêu hóa và gan. Ombousid được tìm thấy từ phần trên mặt đất của loài giảo cổ lam *Gynostemma pentaphyllum* và là một flavonoid thân lipid, hấp thu qua da tốt, có sinh khả dụng 55% và không qua được hàng rào máu não. Nghiên cứu trước đây đã chỉ ra một số tác dụng dược lý của ombousid như tác dụng tiêu viêm, giải độc, ngừng ho, long đờm, Ngoài ra, ombousid cũng được báo cáo là có tác dụng hạ cholesterol máu, ức chế khối u [8]. Như vậy, lần đầu tiên, chúng tôi đã cho thấy đây là hai hợp chất có tiềm năng ức chế hai đồng thụ thể CCR5 và CXCR4 của vi rút tốt nhất, với những đặc tính hoá lý phù hợp để có thể nghiên cứu sâu thêm.

5. Kết luận

Nghiên cứu đã sử dụng phương pháp docking một cách hiệu quả để sàng lọc tìm kiếm các hợp chất có tác dụng ức chế đồng thụ thể CCR5 và CXCR4 hướng phòng, điều trị HIV-1 từ 1367 chất nguồn gốc từ thảo dược Việt Nam. Kết quả cho thấy có 27 hợp chất có liên kết ổn định với CCR5 và CXCR4, trong đó 1-hydroxysyringaresinol và ombousid có hoạt tính sinh học tốt nhất. Nghiên cứu cũng chỉ ra 15 trong số 27 hợp chất tiềm năng là phenylpropanoid. Đặc biệt, 1-hydroxysyringaresinol đã được chứng minh là có tác dụng chống ung thư [9], điều này cho thấy tiềm năng rất lớn của hợp chất này. Các phân tích đánh giá tính chất hóa lý, đặc điểm giống thuốc và độc tính cho thấy 1-hydroxysyringaresinol có rất nhiều tiềm năng để phát triển thành thuốc kháng HIV đường uống. Các nghiên cứu phân tích, đánh giá hoạt tính kháng vi rút trên thực nghiệm cần được tiến hành để khẳng định cho các dự đoán lý thuyết, đồng thời để hiểu sâu hơn cơ chế tiêu diệt virus của các hợp chất sàng lọc được.

Tài liệu tham khảo

- [1] A. S. Planche, M. N. Cordeiro, Multi-Target Drug Discovery in Medicinal Chemistry: Current Status and Future Perspectives, Mini-Review in Medicinal Chemistry, Vol. 15, No. 8, 2015, pp. 606-607, <https://doi.org/10.2174/1389557515666150219121119>.
- [2] Q. Tan, Y. Zhu, J. Li, Z. Chen, G. W. Han et al, Structure of the CCR5 Chemokine Receptor-HIV Entry Inhibitor Maraviroc Complex, Science, Vol. 341, No. 6152, 2013, pp. 1387-1390, <https://doi.org/10.1126/science.1241475>.
- [3] Y. Songlin, Y. Yongchao, X. Hongkui, L. Jiaojiao, L. Quan, Y. Yijun et al., Simultaneous Knockout of CXCR4 and CCR5 Genes in CD4+ T Cells via CRISPR/Cas9 Confers Resistance to Both X4- and R5-Tropic Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection, Human Gene Therapy, Vol. 29, No. 1, 2017, pp. 51-67, <https://doi.org/10.1089/hum.2017.032>.
- [4] N. T. T. Ha, Initial Building a Database of Vietnamese Natural Compounds for Virtual Screening Graduation thesis, VNU University of Medicine and Pharmacy, 2017 (in Vietnamese).
- [5] B. Wu, E. Y. T. Chien, C. D. Mol, G. Fenalti, W. Liu, V. Katritch et al., Structures of the CXCR4 Chemokine GPCR with Small-Molecule and Cyclic Peptide Antagonists, Science, Vol. 330, No. 6007, 2010, pp. 1066-1071, <https://doi.org/10.1126/science.1194396>.
- [6] T. V. A. Nguyen, T. M. H. Nguyen, H. L. Le, D. H. Bui, Potential Antithrombotic Effect of Two New Phenylpropanoid Sucrose Esters and Other Secondary Metabolites of *Canna Indica* L. Rhizome, Natural Product Research, Vol. 38, No. 6, 2023, pp. 897-905, <https://doi.org/10.1080/14786419.2023.2262712>.
- [7] T. V. A. Nguyen, T. M. H. Nguyen, H. L. Le, D. H. Bui, Antithrombotic Activity of the Steroids and Ent-Kaurane Diterpenoids from *Canna Indica* Rhizomes, Revista Brasileira Farmacognosia, Vol. 24, 2024, pp. 206-211, <https://doi.org/10.1007/s43450-023-00472-w>.
- [8] P. T. Ky, T. T. K. My, P. V. Kiem, Isolation and Identification of Structures of Rutin and Ombousid from *Gynostemma pentaphyllum* (Journal of Medicinal Materials, Vol. 3, No. 15, 2010, pp. 168-171 (in Vietnamese)).
- [9] T. N. Vo, P. L. Nguyen, L. T. Tuong, P. N. Vo, K. P. N. Nguyen, N. S. Nguyen, Constituents of the Leaves of *Pseuderanthemum carruthersii* (Seem.) Guill. Var. *Atropurpureum* (Bull.) Fosb, Phytochemistry Letters, Vol. 5, No. 3, 2012, pp. 673-676, <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2012.07.004>.