



Đánh giá tác dụng điều trị ung thư gan của các hợp chất trong cây xạ đen *Celastrus hindsii* Benth. bằng phương pháp docking phân tử

EVALUATING THE ANTICANCER EFFECTS OF COMPOUNDS FROM *Celastrus hindsii* Benth. ON LIVER CANCER USING MOLECULAR DOCKING METHOD

Bùi Thanh Tùng¹, Nguyễn Thị Phương¹, Mai Thị Quỳnh Anh¹, Bùi Thị Hào²

¹Trường Đại học Y Dược - Đại học Quốc gia Hà Nội

²Học Viện Y- Dược học cổ truyền Việt Nam

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng ức chế protein đa kháng thuốc ở người 1 (hMRP1) của 41 hợp chất trong cây Xạ đen.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Tiến hành thực hiện sàng lọc docking phân tử bằng phần mềm Autodock vina. Sử dụng quy tắc Lipinski 5 để đánh giá đặc tính giống thuốc của các hợp chất. Thông số dược động học-độc tính của các hợp chất giống thuốc được đánh giá qua công cụ pkCSM.

Kết quả: Kết quả cho thấy hai hợp chất Triptobenzene A và (-)-Epiatzelechin tác dụng ức chế hMRP1 có năng lượng liên kết thấp đáng kể ($\Delta G = -6.6$ kcal/mol và -6.5 kcal/mol). Phân tích Lipinski cho thấy cả hai hợp chất có đặc tính giống thuốc. Kết quả dự đoán thông số dược động học-độc tính cũng cho thấy hai hợp chất này có khả năng hấp thu ở ruột rất tốt và không có độc tính.

Kết luận: Vì vậy hai hợp chất Triptobenzene A và (-)-Epiatzelechin có tiềm năng trở thành thuốc điều trị ung thư gan trong tương lai.

Từ khóa: Ung thư gan, Xạ đen, Docking phân tử, Lipinski, ADMET.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the inhibitory effects on human multidrug resistance protein 1 (hMRP1) of 41 compounds isolated from Black Plum through previously published studies.

Subjects and methods: Molecular docking screening were conducted using Autodock Vina software. The Lipinski's rule of five was employed to assess drug-likeness properties of compounds with lower docking scores than the reference compound. Pharmacokinetic-toxicity parameters of drug-like compounds were evaluated using pkCSM tool.

Results: Results indicated two compounds, Triptobenzene A and (-)-Epiatzelechin, with significantly low binding energies ($\Delta G = -6.6$ kcal/mol and -6.5 kcal/mol) after screening. Lipinski analysis revealed drug-like properties for both compounds. Predicted pharmacokinetic-toxicity parameters also suggested excellent gut absorption and non-toxicity for these compounds. Biological activity estimation indicated moderate to good activity for both compounds.

Conclusions: Therefore, these two compounds Triptobenzene A and (-)-Epiatzelechin have the potential to become future therapeutics for liver cancer.

Keywords: Liver cancer, *Celastrus hindsii* Benth., Molecular docking, Lipinski, ADMET.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là loại tổn thương ác tính phổ biến nhất tại gan, chiếm tỷ lệ cao trong sáu loại ung thư thường gặp nhất trên thế giới và là một trong ba loại ung thư phổ biến nhất tại Việt Nam. Theo thống kê, UTBMTBG là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong liên quan đến ung thư tại Việt Nam, đặt ra một thách thức lớn cho y tế cộng đồng [1]. Trong điều trị, Sorafenib, một thuốc nhắm trúng đích được FDA chấp thuận từ năm 2007, đã trở thành liệu pháp phổ biến cho bệnh nhân ung

thư biểu mô tế bào gan. Tuy nhiên, hiệu quả điều trị của Sorafenib cũng như các hóa chất trị liệu khác thường bị hạn chế bởi sự phát triển của hiện tượng đa kháng thuốc (Multidrug Resistance - MDR), một trong những thách thức lớn nhất trong hóa trị liệu ung thư.

Cơ chế chính gây ra tình trạng đa kháng thuốc có liên quan mật thiết đến sự biểu hiện quá mức của các protein vận chuyển xuyên màng thuộc họ ATP-binding cassette (ABC) [2]. Trong số này, protein đa kháng thuốc ở người 1 (human Multidrug Resistance Protein 1 - hMRP1) là một

Tác giả liên hệ: Bùi Thanh Tùng
Số điện thoại: 0904429676
Email: tungbt.ump@vnu.edu.vn

Ngày nhận bài: 20/08/2024
Ngày chấp nhận đăng: 20/01/2025
Mã DOI: <https://doi.org/10.60117/vjmap.v59i01.357>



protein đáng chú ý, hMRP1 sử dụng năng lượng từ quá trình thủy phân ATP để chủ động bơm một loạt các loại thuốc chống ung thư ra khỏi tế bào, làm giảm nồng độ thuốc nội bào và dẫn đến mất tác dụng điều trị. Sự biểu hiện quá mức của hMRP1 đã được ghi nhận trong nhiều dòng tế bào ung thư gan, góp phần vào sự kháng lại các phác đồ hóa trị. Do đó, việc tìm kiếm và phát triển các chất ức chế hMRP1 đã trở thành một chiến lược quan trọng và đầy hứa hẹn nhằm mục tiêu hóa giải tình trạng kháng thuốc và tăng cường hiệu quả của các liệu pháp điều trị ung thư gan [3]. Để phục vụ cho mục tiêu sàng lọc chất ức chế hMRP1 bằng phương pháp *in silico*, việc lựa chọn cấu trúc tinh thể protein phù hợp là vô cùng quan trọng. Trong nghiên cứu này, cấu trúc của miền liên kết nucleotide 1 (NBD1) của hMRP1 với mã PDB là 2CBZ đã được lựa chọn từ Ngân hàng Dữ liệu Protein (RCSB PDB). Lựa chọn này dựa trên cơ sở cấu trúc 2CBZ thể hiện trạng thái miền NBD1 liên kết với ATP, đây chính là trạng thái hoạt động mà các chất ức chế cần phải cạnh tranh hoặc ngăn chặn để vô hiệu hóa chức năng bơm thuốc của hMRP1. Cấu trúc này cung cấp một mô hình chính xác của vị trí liên kết ATP, là mục tiêu của quá trình docking phân tử. Ngược lại, các cấu trúc khác như 4C3Z thể hiện trạng thái liên kết với cả cơ chất và ATP, có thể gây nhiễu trong việc đánh giá khả năng ức chế chuyên biệt tại vị trí ATP.

Trong y học cổ truyền, cây Xạ đen (*Celastrus hindsii* Benth.) từ lâu đã được biết đến như một dược liệu có tác dụng hỗ trợ điều trị ung thư. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng Xạ đen và các loài khác trong họ Celastraceae chứa nhiều hợp chất có hoạt tính sinh học quý như alkaloid, terpenoid, và flavonoid, thể hiện tác dụng chống ung thư. Mặc dù vậy, các nghiên cứu hiện đại nhằm làm sáng tỏ cơ chế và xác định các hoạt chất cụ thể có tiềm năng trong điều trị ung thư từ cây Xạ đen vẫn còn rất hạn chế. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu sàng lọc các hợp chất từ cây Xạ đen để đánh giá khả năng ức chế protein hMRP1 thông qua phương pháp docking phân tử, từ đó tìm kiếm các hợp chất tiềm năng có thể phát triển thành thuốc hỗ trợ điều trị ung thư gan, đặc biệt trong việc khắc phục tình trạng đa kháng thuốc.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Cấu trúc protein: Cấu trúc 3D của hMRP1 (PDB: 2CBZ) được tải về từ ngân hàng dữ liệu protein RCSB (<https://www.rcsb.org>). Trước khi tiến hành docking, protein phải được loại bỏ các phân tử nước và đồng tinh thể bằng phần mềm Discovery Studio Visualizer 4.0. Các phân tử hydrogen được thêm vào bằng phần mềm Autodock Vina trước khi tải lên vùng hoạt động của protein sử dụng phần mềm MGL Autodock tools 1.5.7.

Cấu trúc phối tử: Các hợp chất có trong cây Xạ đen được thu thập từ các bài báo đã được công bố về thành phần hóa học [4]. Sau đó, cấu trúc của 41 hợp chất cùng với chứng dương Verapamil được tải về từ cơ sở dữ liệu

PubChem ở định dạng sdf sau đó chuyển thành định dạng pdb bằng phần mềm UCSF Chimera 1.17.3. Tiếp theo, các phối tử được tối ưu hóa bằng phần mềm Avogadro 1.1.0 sử dụng phương pháp Gradient liên hợp rồi chuyển thành định dạng pdbqt bằng phần mềm AutodockTools 1.5.7.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 1/2023 đến tháng 6/2023 tại Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc Gia Hà Nội.

Phương pháp nghiên cứu

Docking phân tử:

Thực hiện docking phân tử: Các phối tử được dock vào trung tâm hoạt động của protein bằng phần mềm Autodock vina. Sử dụng phần mềm Discovery Studio Visualizer 4.0 giúp quan sát các liên kết giữa protein và các phối tử.

Đánh giá kết quả docking: Để đánh giá kết quả quá trình docking, chúng tôi tiến hành docking lại phối tử đồng tinh vào vị trí hoạt động của mục tiêu. Quá trình được thực hiện thành công nếu giá trị độ lệch bình phương trung bình gốc (RMSD) nhỏ hơn hoặc bằng 1,5 Å.

Đánh giá quy tắc Lipinski 5:

Quy tắc 5 tiêu chí của Lipinski được sử dụng để đánh giá đặc tính giống thuốc của hợp chất [5] thông qua công cụ [6].

Dự đoán các thông số dược động học:

Kết quả dự đoán các thông số về dược động học bao gồm hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ và độc tính (ADMET) của hợp chất được đánh giá qua công cụ pkCSM [7].

Đạo đức trong nghiên cứu

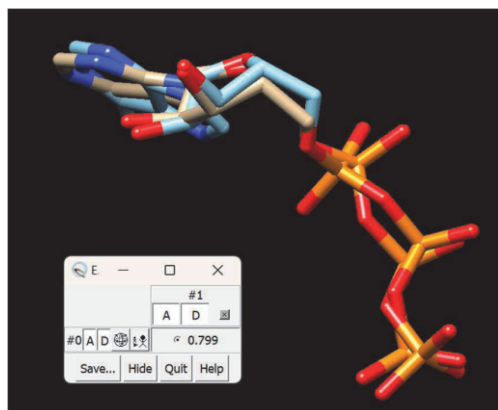
Các hình ảnh, số liệu trong nghiên cứu trung thực và khách quan, do nhóm tác giả trực tiếp thực hiện. Các hoạt động của nghiên cứu tuân thủ theo quy định đạo đức nghiên cứu hiện hành.

KẾT QUẢ

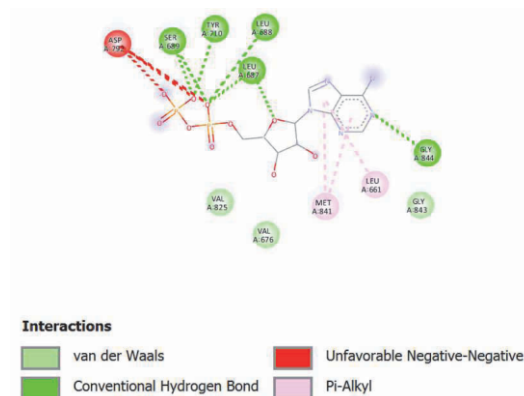
Kết quả docking

Nghiên cứu này nhằm vào cơ chế đa kháng thuốc (MDR), một trong những rào cản lớn nhất làm giảm hiệu quả hóa trị liệu ung thư gan. Protein đa kháng thuốc ở người 1 (hMRP1) là một protein vận chuyển thuộc họ ABC, có khả năng bơm các thuốc điều trị ra khỏi tế bào ung thư, làm mất tác dụng của thuốc. Do đó, việc ức chế hMRP1 được xem là một chiến lược tiềm năng để đảo ngược tình trạng kháng thuốc, tăng độ nhạy của tế bào ung thư với hóa trị liệu. Vì lý do này, hMRP1 đã được chọn làm đích phân tử cho nghiên cứu sàng lọc *in silico*.

Trước khi sàng lọc các hợp chất, phối tử đồng kết tinh ATP cần được re-dock lại vào vị trí hoạt động của mục tiêu để xác định RMSD từ đó đánh giá tính phù hợp của các thông số docking. Đánh giá sự tương đồng về cấu dạng, sự chồng khít về cấu trúc của phối tử đồng kết tinh thể ATP trước và sau khi docking với RMSD là $0,799 \text{ \AA} < 1,5 \text{ \AA}$ chứng tỏ kết quả docking phân tử vào mục tiêu là đáng tin cậy.



Hình 1. Kết quả re-dock phối tử đồng kết tinh với protein 2CBZ



Hình 2. Các tương tác với các acid amin quan trọng

Sau đó, tiến hành docking 41 hợp chất của Xạ đen và chúng dương verapamil vào vị trí hoạt động của protein 2CBZ tại tọa độ là $x = -17,43; y = 47,21; z = 0,6$ [8]; kích thước hộp tìm kiếm là $60 \times 60 \times 60$ Å. So sánh năng lượng liên kết của hợp chất với chúng dương verapamil, thu được 25 hợp chất có điểm docking thấp hơn chúng dương.

Để đánh giá hiệu quả ức chế, Verapamil được chọn làm chất đối chứng dương. Mặc dù được biết đến chủ yếu

là một thuốc chẹn kênh calci[9], Verapamil đã được chứng minh có khả năng ức chế các protein vận chuyển gây kháng thuốc thuộc họ ABC như P-glycoprotein (PGP)[10]. Nó đã được sử dụng như một chất điều biến hiện tượng kháng đa thuốc trong các thử nghiệm lâm sàng về ung thư[11],[12]. Do đó, Verapamil là một chất đối chứng phù hợp để so sánh và đánh giá khả năng ức chế hMRP1 của các hợp chất từ cây Xạ đen.

Bảng 1. 25 hợp chất có năng lượng liên kết tốt nhất với hMRP1

STT	Tên	ΔG (kcal/mol)	STT	Tên	ΔG (kcal/mol)
1	Maytenfolone-A	-9,0	14	Combretastatin D-2	-7,2
2	Wilforlide B	-8,8	15	Isocorniculatolide A	-7,2
3	(3 β)-D:C-friedours-7-en-3-ol	-8,7	16	Triptinine B	-7,1
4	Friedelinol	-8,3	17	Lithospermic acid	-7,0
5	Orthosphenic acid	-8,2	18	Rosmarinic acid	-6,9
6	Rutin	-8,2	19	Fucosterol	-6,8
7	Celastrol	-7,8	20	Kaempferol 3-rutinoside	-6,8
8	α -Amyrin	-7,8	21	Hinokione	-6,7
9	Wilforol A	-7,7	22	Triptonoterpene	-6,7
10	Erythrodiol	-7,6	23	Triptobenzene A	-6,6
11	Celahypodiol	-7,5	24	Celahin C	-6,5
12	Lupenone	-7,4	25	(-)-Epiatzelechin	-6,5
13	Pristimerin	-7,3	+	Verapamil	-6,2

Kết quả quy tắc Lipinski 5

Các hợp chất có năng lượng liên kết tốt tiếp tục được sàng lọc dựa trên quy tắc 5 tiêu chí của Lipinski để đánh giá các đặc tính dược lý và khả năng trở thành thuốc dùng đường uống. Một hợp chất được xem là có "đặc tính giống thuốc" (drug-likeness) nếu không vi phạm quá một trong

các tiêu chí sau:

- Khối lượng phân tử (MW) ≤ 500 Dalton.
- Số nhóm cho liên kết hydro (H-bond donors) ≤ 5 .
- Số nhóm nhận liên kết hydro (H-bond acceptors) ≤ 10 .
- Hệ số phân bố octanol/nước (LogP) ≤ 5 .

Bảng 2. Kết quả các thông số quy tắc 5 tiêu chí của Lipinski của 22 hợp chất thỏa mãn

STT	Tên hợp chất	MW	HBA	HBD	LogP	Tính giống thuốc
1	Maytenfolone-A	470,694	4	1	5,9448	Có
2	Wilforlide B	452,679	3	0	6,8925	Có
3	(3β)-D:C-friedours-7-en-3-ol	426,729	1	1	8,1689	Có
4	Friedelinol	428,745	1	1	8,2488	Có
5	Orthosphenic acid	488,709	4	3	5,6223	Có
6	Rutin	610,521	16	10	-1,6871	Không
7	Celastrol	450,619	3	2	6,6977	Có
8	α-Amyrin	426,729	1	1	8,0248	Có
9	Wilforol A	466,618	4	3	6,2841	Có
10	Erythrodiol	442,728	2	2	7,1413	Có
11	Celahypodiol	272,344	3	2	3,6883	Có
12	Lupenone	424,713	1	0	8,233	Có
13	Pristimerin	464,646	4	1	6,7861	Có
14	Combretastatin D-2	296,322	4	1	3,6871	Có
15	Isocorniculatolide A	298,338	4	1	3,6065	Có
16	Triptinine B	314,425	2	2	4,5306	Có
17	Lithospermic acid	538,461	10	7	2,7688	Không
18	Rosmarinic acid	360,318	7	5	1,7613	Có
19	Fucosterol	412,702	1	1	7,9449	Có
20	Kaempferol 3-rutinoside	594,522	15	9	-1,3927	Không
21	Hinokione	300,442	2	1	4,7248	Có
22	Triptonoterpene	300,442	2	1	4,7248	Có
23	Triptobenzene A	316,441	3	2	3,6972	Có
24	Celahin C	532,586	10	1	2,5931	Có
25	(-)-Epiatzelechin	274,272	5	4	1,8405	Có

(HBA (Hydrogen Bond Acceptor, Chất nhận liên kết hydro), HBD (Hydrogen Bond Donor Chất cho liên kết hydro))

Trong số 25 hợp chất tiềm năng, có 22 hợp chất thỏa mãn quy tắc Lipinski và được lựa chọn để phân tích sâu hơn ở bước tiếp theo.

Dự đoán ADMET

Để phân tích hiệu quả hóa lý của 22 hợp chất ức chế

protein mục tiêu nêu trên, phương pháp *in silico* ADMET đã được sử dụng. ADMET liên quan đến năm thông số: Hấp thu, phân phối, chuyển hóa, thải trừ và độc tính, tất cả đều đóng vai trò quan trọng để chứng minh khả năng thành công của một loại thuốc.



Bảng 3. Kết quả đặc tính hấp thu, phân bố và thải trừ

STT	Tên hợp chất	Hấp thu		Phân bố			Thải trừ
		Caco2	HIA	CNS	VDss	BBB	Clr.
1	Maytenfolone-A	0,551	97,975	-1,343	-0,43	0,087	-0,048
2	Wilforlide B	0,240	59,319	-3,584	-0,166	-1,232	0,104
3	(3β)-D:C-friedours-7-en-3-ol	1,205	92,271	-2,125	0,479	0,647	0,123
4	Friedelinol	1,220	95,938	-1,674	-0,082	0,7	0,015
5	Orthosphenic acid	0,604	100	-1,278	-1,539	-0,458	-0,085
6	Celastrol	0,464	100	-2,188	-1,329	0,078	-0,094
7	α-Amyrin	1,227	94,062	-1,773	0,266	0,674	0,119
8	Wilforol A	0,876	74,549	-1,364	-1,191	-0,739	-0,317
9	Erythrodiol	1,191	92,491	-2,093	0,072	-0,113	0,043
10	Celahypodiol	1,281	91,685	-1,754	0,53	-0,326	0,658
11	Lupenone	1,448	98,467	-1,568	-0,216	0,751	0,102
12	Pristimerin	0,519	96,821	-1,198	-0,511	-0,371	-0,034
13	Combretastatin D-2	1,309	94,136	-1,833	0,145	-0,273	0,078
14	Isocorniculatolide A	1,280	94,72	-1,784	0,151	0,157	0,115
15	Triptinine B	1,308	97,27	-1,752	-1,012	-0,203	0,769
16	Rosmarinic acid	-0,937	32,516	-3,347	0,393	-1,378	0,25
17	Fucosterol	1,212	94,642	-1,652	0,179	0,764	0,619
18	Hinokione	1,589	92,578	-1,733	0,855	0,028	0,755
19	Triptonoterpene	1,303	92,917	-1,738	0,694	0,039	0,768
20	Triptobenzene A	1,256	93,219	-1,853	0,482	-0,157	0,789
21	Celahin C	1,072	100	-3,026	-0,086	-1,283	0,677
22	(-)-Epiatzelechin	1,077	91,482	-2,473	0,562	-0,818	0,255

(Caco2: Tính thấm qua màng Caco2 (log Papp trong 10 cm/s); VDss: Thể tích phân bố trong cơ thể người (log L/kg); BBB: Thấm qua hàng rào máu não (log BB); CNS: Thấm qua hệ thần kinh trung ương (log PS); Clr.: Thải trừ toàn phần (log mL/phút/kg; HIA (Human Intestinal Absorption, Khả năng hấp thu qua ruột người)).

Bảng 4. Kết quả đặc tính chuyển hóa và độc tính

STT	Tên hợp chất	Chuyển hóa			Độc tính		
		CYP2D6	CYP3A4	AMES	hERG	Gan	Da
1	Maytenfolone-A	Không	Có	Không	Không	Không	Không
2	Wilforlide B	Không	Không	Không	Có	Không	Không
3	(3β)-D:C-friedours-7-en-3-ol	Không	Không	Không	Có	Không	Không
4	Friedelinol	Không	Không	Không	Có	Không	Không
5	Orthosphenic acid	Không	Không	Không	Không	Không	Không
6	Celastrol	Không	Có	Không	Không	Có	Không
7	α-Amyrin	Không	Không	Không	Có	Không	Không
8	Wilforol A	Không	Không	Không	Không	Không	Không
9	Erythrodiol	Không	Không	Không	Có	Không	Không
10	Celahypodiol	Không	Có	Không	Không	Không	Không
11	Lupenone	Không	Không	Không	Có	Không	Không
12	Pristimerin	Không	Không	Không	Không	Không	Không
13	Combretastatin D-2	Không	Không	Có	Không	Không	Không
14	Isocorniculatolide A	Có	Không	Có	Không	Không	Không
15	Triptinine B	Không	Không	Không	Không	Không	Không



16	Rosmarinic acid	Không	Không	Không	Không	Không	Không
17	Fucosterol	Không	Không	Không	Có	Không	Không
18	Hinokione	Không	Không	Không	Có	Không	Không
19	Triptonoterpene	Không	Không	Không	Không	Không	Không
20	Triptobenzene A	Không	Không	Không	Không	Không	Không
21	Celahin C	Không	Không	Không	Không	Không	Không
22	(-)-Epiatzelechin	Không	Không	Không	Không	Không	Không

(AMES: Nguy cơ ung thư; hERG: Khả năng ức chế kênh kali ở tim; CYP2D6 (Cytochrome P450 2D6); CYP3A4 (Cytochrome P450 3A4))

Kết quả cho thấy một số ít hợp chất như Isocorniculatolide A (ức chế CYP2D6) và Celastrol (ức chế CYP3A4) cần được lưu ý khi sử dụng kết hợp với các thuốc khác. Triptobenzene A cho thấy khả năng thải trừ hiệu quả nhất khỏi cơ thể. Dự đoán độc tính từ thử nghiệm AMES chỉ ra rằng có Combretastatin D-2 và

Isocorniculatolide A có nguy cơ gây đột biến dẫn đến ung thư. Tám hợp chất Wilforlide B; (3β)-D:C-friedours-7-en-3-ol; Friedelinol; α-Amyrin; Erythrodiol; Lupenone; Fucosterol; Hinokione có thể gây ra độc tính trên tim do được dự đoán là ức chế hERG II. Celastrol có thể có độc tính trên gan.

BÀN LUẬN

Nghiên cứu này được thiết kế theo một quy trình sàng lọc đa tầng, từ việc xác định khả năng liên kết với mục tiêu phân tử đến đánh giá các đặc tính dược học, nhằm tìm ra các hợp chất tiềm năng nhất từ cây Xạ đen để điều trị ung thư gan. Đầu tiên, quá trình docking phân tử nhằm vào protein hMRP1 đã xác định được 25 hợp chất có ái lực liên kết mạnh hơn chất đối chứng Verapamil. Điều này cho thấy các hợp chất từ Xạ đen có tiềm năng ức chế cơ chế kháng thuốc của tế bào ung thư. Nhiều hợp chất trong số này có cấu trúc chứa vòng thơm và các nhóm carbonyl, giúp tạo ra các tương tác bền vững như liên kết π-π và liên kết hydro với các axit amin tại vị trí hoạt động của hMRP1. Tiếp theo, việc áp dụng quy tắc Lipinski đã sàng lọc được 22 hợp chất có "đặc tính giống thuốc", cho thấy chúng có tiềm năng được phát triển thành thuốc dùng đường uống. Bước sàng lọc này rất quan trọng để loại bỏ những hợp chất có đặc tính dược động học kém ngay từ giai đoạn đầu. Cuối cùng, 22 hợp chất này được phân tích sâu hơn về các thông số ADMET (hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ và độc tính) để đánh giá toàn diện hiệu quả và độ an toàn.

Về hấp thu, khả năng hấp thu của một chất được đánh giá dựa vào hai thông số: Tính thấm qua màng Caco2 và khả năng hấp thu ở ruột người (HIA). Thông số tính thấm qua màng Caco2 được sử dụng rộng rãi trong đánh giá tính thấm thấu của dược phẩm. Một chất được cho là có khả năng thấm tốt khi tính thấm qua màng Caco2 có giá trị lớn hơn 0,9 [13]. Một chất được coi là kém hấp thu nếu HIA dưới 30% [13]. Kết quả từ Bảng 3 cho thấy, có 15 hợp chất là có tính thấm Caco2 cao và các hợp chất này cũng đều cho thấy khả năng hấp thu tốt ở ruột tốt với tỷ lệ trên 91%.

Về phân bố: Có 6 hợp chất được dự đoán có khả năng phân bố tốt trong các mô cơ thể (VDss > 0,45), trong đó Hinokione cho thấy giá trị cao nhất. Đáng chú ý, chỉ một số ít hợp chất như Friedelinol và α-amyrin được dự đoán

có khả năng vượt qua hàng rào máu não, giúp hạn chế các tác dụng phụ không mong muốn trên hệ thần kinh trung ương.

Về phân bố, các hợp chất được cho là phân bố tốt nếu VDss > 0,45 và phân bố kém nếu < -0,15, VDss càng cao thì càng nhiều thuốc được phân bố trong mô hơn là huyết tương [13]. Từ kết quả cho thấy, có 6 hợp chất được dự đoán phân bố tốt trong đó Hinokione được dự đoán tốt nhất với VDss có giá trị là 0,855. Ngoài ra, hai thông số tính thấm qua hàng rào máu não (BBB) và hệ thần kinh trung ương (CNS) rất quan trọng khi đánh giá tính an toàn đối với hệ thần kinh của dược chất. Khả năng của một loại thuốc đi qua não là một yếu tố cần xem xét để giúp giảm độc tính, tác dụng phụ hoặc để cải thiện hiệu quả của các loại thuốc có hoạt tính dược lý trong não. Giá trị logBB lớn hơn 0,3 được cho là có khả năng vượt qua hàng rào máu não và giá trị logPS lớn hơn -2 được cho là có khả năng thấm qua hệ thần kinh trung ương. Trong 14 hợp chất có (3β)-D:C-friedours-7-en-3-ol, Friedelinol, α-amyrin và Fucosterol là có khả năng vượt qua hàng rào máu não. Về khả năng thấm qua hệ thần kinh trung ương, trong 14 hợp chất có 8 hợp chất là Friedelinol, α-Amyrin, Celahypodiol, Combretastatin D-2, Isocorniculatolide A, Fucosterol, Hinokione, Triptonoterpene có thể có tác dụng thần kinh tiềm ẩn.

Về chuyển hóa và thải trừ: Hầu hết các hợp chất không ức chế các enzyme chuyển hóa thuốc quan trọng là CYP2D6 và CYP3A4, cho thấy nguy cơ tương tác thuốc thấp [14]. Một số ít hợp chất như Isocorniculatolide A (ức chế CYP2D6) và Celastrol (ức chế CYP3A4) cần được lưu ý khi sử dụng kết hợp với các thuốc khác. Triptobenzene A cho thấy khả năng thải trừ hiệu quả nhất khỏi cơ thể.

Về độc tính, dự đoán độc tính từ thử nghiệm AMES chỉ ra rằng có Combretastatin D-2 và Isocorniculatolide A có nguy cơ gây đột biến dẫn đến ung thư. Tám hợp chất



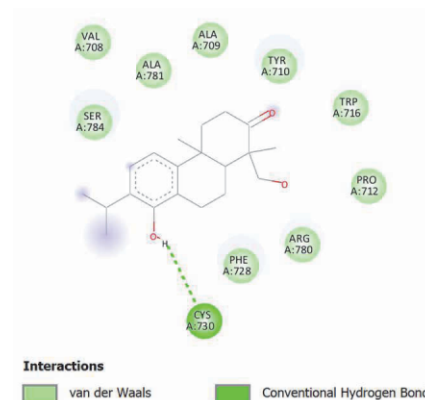
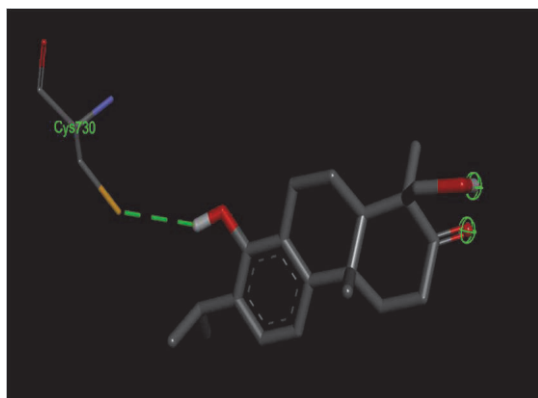
Wilforlide B; (3 β)-D:C-friedours-7-en-3-ol; Friedelinol; α -Amyrin; Erythrodiol; Lupenone; Fucosterol; Hinokione có thể gây ra độc tính trên tim do được dự đoán là ức chế hERGII. Celastrol có thể có độc tính trên gan.

Sau quá trình sàng lọc 3 bước (docking, Lipinski, ADMET), hai hợp chất Triptobenzene A và (-)-Epiatzelechin nổi bật lên như những ứng viên sáng giá nhất. Cả hai đều

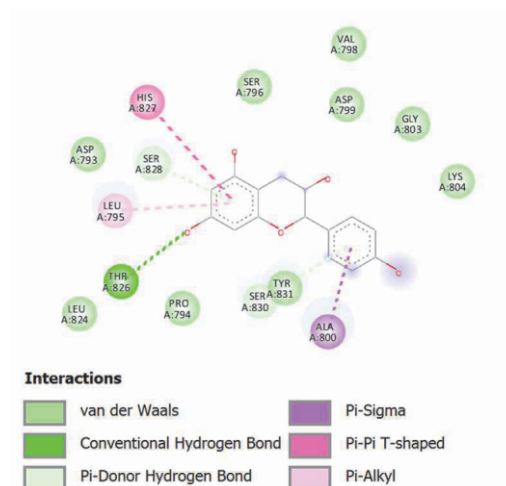
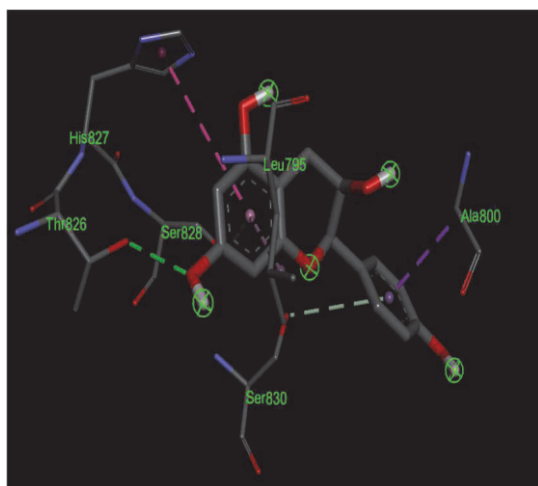
cho thấy năng lượng liên kết tốt với hMRP1 (lần lượt là -6,6 và -6,5 kcal/mol), tuân thủ quy tắc Lipinski, và quan trọng nhất là có hồ sơ ADMET rất tốt: Khả năng hấp thu ở ruột cao, không gây độc tính trên gan, không gây đột biến và không ức chế các enzyme chuyển hóa chính.

Tương tác giữa Triptobenzene A, (-)-Epiatzelechin và Verapamil với hMRP1 được minh họa hai chiều bằng phần mềm Discovery Studio 2024 Client ở Hình 3.

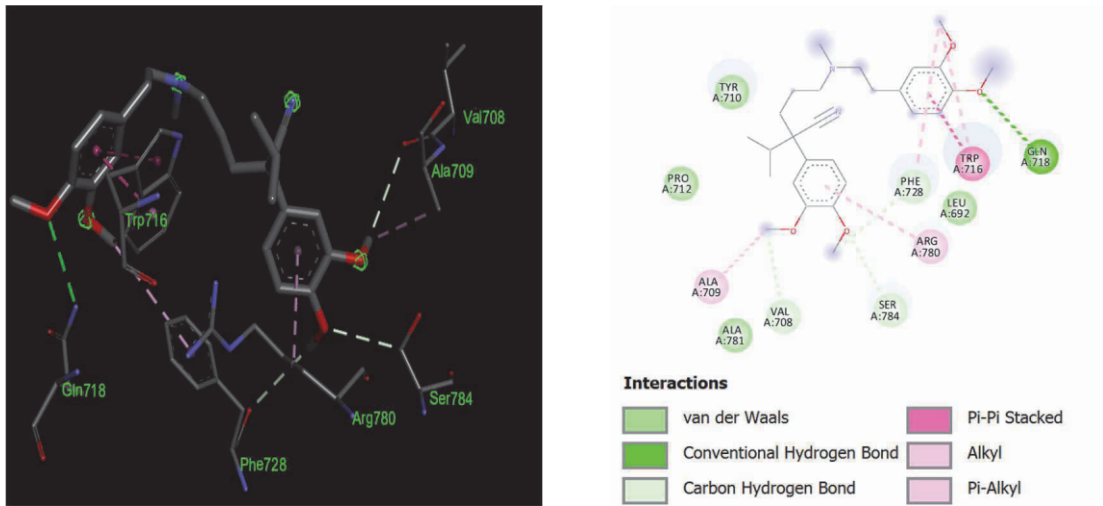
(A)



(B)



(C)



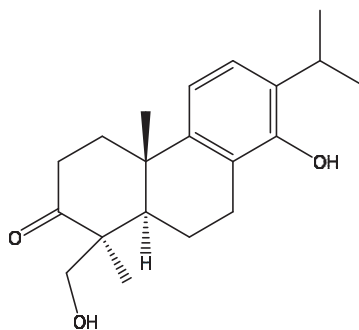
Hình 3. Tương tác giữa Triptobenzene A (A), (-)-Epiatzelechin (B) và Verapamil (C) với hMRP1 biểu diễn 3D (trái) và 2D (phải)

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành sàng lọc ảo 41 hợp chất của Xạ đen được tải về từ thư viện hóa học PubChem.

Nhiều hợp chất cho thấy khả năng gắn kết khá tốt do có các vòng thơm tạo tương tác π - π ổn định và nhiều

nhóm carbonyl tạo liên kết hydro với các acid amin quan trọng tại vị trí hoạt động của hMRP1. Tuy nhiên, sau quá trình sàng lọc chỉ có 2 hợp chất trong số đó cho thấy tính khả quan về mặt dược động học và độc tính là Triptobenzene A và (-)-Epiatzelechin.

Triptobenzene A



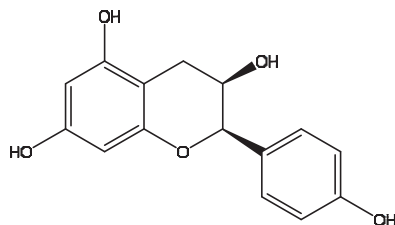
Hình 4. Cấu trúc hóa học của hợp chất Triptobenzene A

Triptobenzene A, một diterpene loại abietane, đã được báo cáo có hoạt tính gây độc tế bào trên dòng tế bào ung thư gan HepG2 [15],[16]. Cho đến nay, một số diterpenes loại abietane đã được báo cáo hiển thị một phổ rộng các hoạt động sinh học đầy hứa hẹn bao gồm chống ung thư [17], gây độc tế bào [18],[19], kháng vi-rút [20],[23], chống viêm [24] và tác dụng chống oxy hóa [23]. Tác dụng gây độc tế bào của Triptobenzene A đã được đánh giá chống lại ba dòng tế bào ung thư A2780, HepG2 và MCF-7 [25]. Kết quả sàng lọc cho thấy hợp chất này cũng ức chế mạnh protein đa kháng thuốc ở người 1 với năng lượng liên kết -6,6 kcal/mol. Tương tác phối tử-acid

amin của Triptobenzene A trong vùng hoạt động của protein cũng tương tự chứng dương Verapamil. Ngoài ra các thông số dự đoán dược động học cũng tương đối tốt: Khả năng hấp thu ở ruột lớn hơn 70%, không gây độc tính gan, AMES và không gây độc tính da. Kết quả mô phỏng động lực phân tử của phức hợp Triptobenzene A - hMRP1 cũng cho thấy sự ổn định trong khoảng thời gian 600ps. Kết quả nghiên cứu này bổ sung thêm một cơ chế tiềm năng là ức chế protein kháng thuốc hMRP1. Các thông số dược động học dự đoán tốt cùng với sự ổn định của phức hợp protein-phối tử trong mô phỏng động lực học phân tử cho thấy đây là một hợp chất rất hứa hẹn.



(-)-Epiafzelechin



Hình 5. Cấu trúc hóa học của hợp chất (-)-Epiafzelechin

(-)-Epiafzelechin, một flavan-3-ol, được biết đến với các hoạt tính chống oxy hóa và chống viêm mạnh. Hoạt động ức chế enzyme COX của nó cũng gợi ý tiềm năng phòng ngừa ung thư [26], [27], [28]. Kết quả sàng lọc cho thấy hợp chất này cũng ức chế mạnh protein đa kháng thuốc ở người 1 với năng lượng liên kết -6,5 kcal/mol. Ngoài ra các thông số dự đoán dược động học cũng tương đối tốt: Khả năng hấp thu ở ruột lớn hơn 70%, không gây độc tính gan, AMES và không gây độc tính da. Mặc dù tương tác của nó với các axit amin tại vị trí hoạt động chưa cho thấy sự tương đồng rõ rệt với chất đối chứng Verapamil, năng lượng liên kết tốt và độc tính thấp cho thấy (-)-Epiafzelechin là một đối tượng cần được nghiên cứu sâu hơn.

KẾT LUẬN

Từ 41 hợp chất của Xạ đen được tải về từ thư viện hóa học PubChem, có 25 hợp chất có khả năng liên kết tốt tại vị trí hoạt động của thụ thể hMRP1. Trong 25 hợp chất này, có 22 hợp chất cho thấy các đặc tính giống thuốc thỏa mãn quy tắc Lipinski 5. Từ 22 hợp chất trên, sàng lọc được 2 hợp chất có các đặc tính dược động học và độc tính tốt nhất là: Triptobenzene A và (-)-Epiafzelechin. Hai hợp chất này có tiềm năng cho việc phát triển thành thuốc định hướng điều trị bệnh ung thư gan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **BỘ Y TẾ.** Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tế bào gan, 2020.
2. **Johnson, Z.L. and J. Chen.** Structural Basis of Substrate Recognition by the Multidrug Resistance Protein MRP1. *Cell*, 2017, 168(6), pp. 1075-1085.e9.
3. **Ramaen, O., et al.** Structure of the human multidrug resistance protein 1 nucleotide binding domain 1 bound to Mg²⁺/ATP reveals a non-productive catalytic site. *J Mol Biol*, 2006, 359(4), pp.940-949.
4. **Shen, Y., et al.,** Traditional uses, secondary metabolites, and pharmacology of *Celastrus* species—a review. *Journal of ethnopharmacology*, 2019, 241: p. 111934-112009
5. **Ferreira, L.G., et al.** Molecular docking and structure-based drug design strategies. *Molecules*, 2015, 20(7), pp.13384-13421.
6. **Chen, C.-j., et al.** Internal duplication and homology with bacterial transport proteins in the *mdr1* (P-glycoprotein) gene from multidrug-resistant human cells. *Cell*, 1986, 47(3), pp.381-389.
7. **Cole, S.P., et al.** Overexpression of a transporter gene in a multidrug-resistant human lung cancer cell line. *Science*, 1992, 258(5088), pp.1650-1654.
8. **Dhasmana, D., et al.** Targeting Nucleotide Binding Domain of Multidrug Resistance-associated Protein-1 (MRP1) for the Reversal of Multi Drug Resistance in Cancer. *Sci Rep*, 2018, 8(1), pp. 11973.
9. **Tsuruo, T., et al.** Enhancement of vincristine and adriamycin-induced cytotoxicity by verapamil in P388 leukemia and its sublines resistant to vincristine and adriamycin. *Biochem Pharmacol*, 1982, 31(19), pp.3138-3140.
10. **Häußermann, K., et al.** Effects of verapamil enantiomers and major metabolites on the cytotoxicity of vincristine and daunomycin in human lymphoma cell lines. *Eur J Clin Pharmacol*, 1991, 40, pp.53-59.
11. **Eichelbaum, M., et al.** Phase I studie mit R-verapamil zur aufhebung der multidrug-resistenz bei chemotherapie, 1993, pp.51-56.
12. **Schumacher, K., et al.** Reversal of multidrug resistance by R-verapamil. in *Acute Leukemias IV: Prognostic Factors and Treatment Strategies*, 1994, Springer.
13. **Pires, D.E., T.L. Blundell, and D.B. Ascher.** pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures. *J Med Chem*, 2015, 58(9), pp. 4066-4072.
14. **Prakash, C., et al.** Identification of the major human liver cytochrome P450 isoform(s) responsible for the formation of the primary metabolites of ziprasidone and prediction of possible drug interactions. *Br J Clin Pharmacol*, 2000, 49 Suppl 1(Suppl 1), pp.35s-42s.

15. **Takaishi, Y., et al.** Phenolic diterpenes from *Tripterygium wilfordii* var. *regelii*. *Phytochemistry*, 1997, 45(5), pp. 979-984.
16. **Rodríguez, B.J.M.R.i.C.** ¹H and ¹³C NMR spectral assignments of some natural abietane diterpenoids. *Magn Reson Chem*, 2003, 41(9), pp. 741-746.
17. **Yang, X.-W., et al.** Isolation, structure, and bioactivities of abiesadines A–Y, 25 new diterpenes from *Abies georgei* Orr. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(2), pp. 744-754.
18. **Burmistrova, O., et al.** Antiproliferative activity of abietane diterpenoids against human tumor cells. *J Nat Prod*, 2013, 76(8), pp. 1413-1423.
19. **Kafil, V., et al.** Abietane diterpenoid of *Salvia sahendica* Boiss and Buhse potently inhibits MCF-7 breast carcinoma cells by suppression of the PI3K/AKT pathway. *RSC advances*, 2015, 5(23), pp. 18041-18050.
20. **Zhang, G.-J., et al.** Anti-Coxsackie virus B diterpenes from the roots of *Illicium jiadifengpi*. *Tetrahedron*, 2013, 69(3), pp. 1017-1023.
21. **Zhang, G.-J., et al.** Diterpenes and sesquiterpenes with anti-Coxsackie virus B3 activity from the stems of *Illicium jiadifengpi*. *Tetrahedron*, 2014, 70(30), pp. 4494-4499.
22. **González, M.A. and R.J.J.J.o.n.p. Zaragoza.** Semisynthesis of the antiviral abietane diterpenoid jiadifenoic acid C from callitrisic acid (4-epidehydroabietic acid) isolated from sandarac resin. *J Nat Prod*, 2014, 77(9), pp. 2114-2117.
23. **Wang, Y.-D., et al.** Diterpenoids and sesquiterpenoids from the roots of *Illicium majus*. *J Nat Prod*, 2013, 76(10), pp. 1976-1983.
24. **Pferschy-Wenzig, E.M., et al.** In vitro anti-inflammatory activity of larch (*Larix decidua* L.) sawdust. *J Agric Food Chem*, 2008, 56(24), pp. 11688-11693.
25. **Fan, D., et al.** New Abietane and Kaurane Type Diterpenoids from the Stems of *Tripterygium regelii*. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(1), pp. 147.
26. **Aron, P.M. and J.A. Kennedy.** Flavan-3-ols: nature, occurrence and biological activity. *Mol Nutr Food Res*, 2008, 52(1), pp. 79-104.
27. **Hori, K., et al.** Antioxidant phenolic compounds from the rhizomes of *Astilbe rivularis*. *Nat Prod Res*, 2018, 32(4), pp. 453-456.
28. **Min, K.R., et al.** (-)-Epiatzelechin: cyclooxygenase-1 inhibitor and anti-inflammatory agent from aerial parts of *Celastrus orbiculatus*. *Planta Med*, 1999, 65(5), pp. 460-2.