

**NGHIÊN CỨU KHẢ NĂNG BẢO VỆ THỤ THỂ CHỦ ACE2
VÀ ỨC CHẾ SPIKE PROTEIN 6VSB CỦA SARS-CoV-2
TỪ MỘT SỐ DẪN XUẤT PHENYLPROPENE
BẰNG PHƯƠNG PHÁP MÔ PHÒNG LẮP GHÉP PHÂN TỬ**

**Bùi Quang Thành¹, Nguyễn Vĩnh Phú², Nguyễn Hoài Bảo¹, Phan Tứ Quý³,
Trần Thị Ái Mỹ¹, Nguyễn Thị Thanh Hải¹, Nguyễn Thị Ái Nhung^{1,*}**

¹Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học, Đại học Huế

²Khoa Khoa học cơ bản, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

³Khoa Khoa học tự nhiên, Trường Đại học Tây Nguyên

*Email: ntanhung@hueuni.edu.vn

Ngày nhận bài: 5/3/2021; ngày hoàn thành phản biện: 15/3/2020; ngày duyệt đăng: 15/4/2021

TÓM TẮT

Các dẫn xuất phenylpropene gồm chavicol acetate (**A1**), eugenol (**A2**), *trans*-isoeugenol (**A3**) và eugenol acetate (**A4**) được nghiên cứu bằng mô phỏng lắp ghép phân tử với việc ức chế thụ thể ACE2 và protein gai sừng (spike protein) (6VSB) của SARS-CoV-2. Kết quả mô phỏng chỉ ra rằng protein ACE2 được ức chế bảo vệ khả năng ức chế theo thứ tự **A1** > **A3** > **A4** > **A2**. So sánh với khả năng ức chế protein 6SVB nhận thấy thứ tự về khả năng ức chế thay đổi theo dãy **A1** > **A4** > **A3** > **A2**. Giá trị độ lệch bình phương trung bình gốc (RMSD) trong các phức hợp nghiên cứu < 2 Å khẳng định tiềm năng ức chế. Khả năng ức chế được giải thích dựa vào sự khớp hình học giữa các thành phần tham gia. Các dẫn xuất của phenylpropene được đề xuất là các hợp chất tự nhiên tiềm năng trong việc hỗ trợ quá trình tìm kiếm các dược chất trong nghiên cứu ức chế SARS-CoV-2.

Từ khóa: Mô phỏng lắp ghép phân tử, thụ thể chủ ACE2, spike glycoprotein (6VSB), phenylpropenes.

1. MỞ ĐẦU

Hợp chất thiên nhiên luôn là nguồn dược chất quan trọng trong quá trình tìm kiếm thuốc mới điều trị bệnh nói chung và thuốc kháng virus gây viêm đường hô hấp cấp nói riêng. Hiện nay, nhiều hướng nghiên cứu tiếp cận với kho tàng các hợp chất phân lập từ cây cỏ để tìm ra các hợp chất có hoạt tính ứng dụng trong lĩnh vực dược phẩm với hai hướng nghiên cứu được thực hiện phổ biến là: (1) thực hiện sàng lọc ảo

các hợp chất thiên nhiên đã xác định để tìm ra các chất có khả năng ức chế các protein xuất hiện trong các quá trình gây bệnh; (2) khai thác các thông tin từ các nguồn y học cổ truyền và tìm ra các cây thuốc tiềm năng, từ đó tìm kiếm và sàng lọc các hợp chất có khả năng ứng dụng trong chữa bệnh.

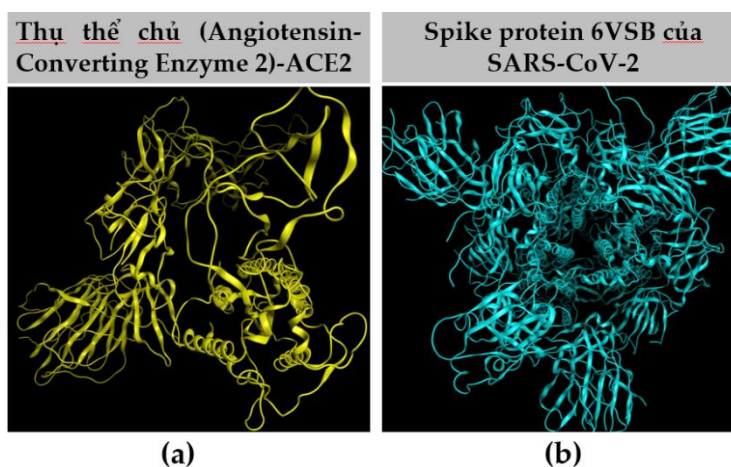
Phenylpropene và các dẫn xuất là nhóm các hợp chất chứa vòng benzen và nhóm propenyl đã và đang nhận được sự quan tâm của các nhà khoa học [1]. Đây là nhóm hợp chất đóng vai trò là thành phần chính tạo nên hương thơm của các loại gia vị và thảo mộc phổ biến như đinh hương (*Syzygium aromaticum*), húng quế (*Foeniculum vulgare*), húng quế ngọt (*Ocimum basilicum*), thì là (*Foeniculum vulgare*) [2, 3]. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng các hợp chất phenylpropen có nhiều hoạt tính sinh học như kháng khuẩn, kháng nấm [4], kháng oxy hóa [5], kháng viêm [6] và ức chế virus [7]. Ví dụ như trong thành phần tinh dầu cây húng quế ngọt (*O. basilicum*) có thành phần chính là các hợp chất của phenylpropene như eugenol, chavicol và các dẫn xuất của chúng (chiếm 70-90%) và có các nghiên cứu chỉ ra rằng các hợp chất này có nhiều hoạt tính sinh học như kháng nấm, kháng khuẩn, kháng viêm [8, 9]. Mặt khác, các hợp chất chavicol acetate, eugenol, *trans*-isoeugenol và eugenol acetate hiện nay đã và đang được ứng dụng trong việc bảo quản thực phẩm, tạo mùi hương [8, 10]. Do đó, đây là một trong những nguồn dược liệu tiềm năng trong việc nghiên cứu và phát triển nguồn dược liệu để tiến tới ứng dụng vào lĩnh vực chăm sóc sức khỏe con người.

Coronavirus là một nhóm các virus thuộc họ Coronavirinae và thường gây ra một số bệnh cúm ở người như hội chứng hô hấp cấp tính nặng (SARS) năm 2003, hội chứng hô hấp Trung Đông (MERS) năm 2012 và gần đây nhất là hội chứng hô hấp cấp tính nặng 2 (SARS-CoV-2) năm 2019 [11]. Trong hai năm trở lại đây, đại dịch SARS-CoV-2 đã gây ra hàng triệu ca tử vong trên toàn thế giới [12, 13] và gây ra những hậu quả suy thoái kinh tế toàn cầu lớn nhất trong lịch sử, với một phần ba dân số thế giới vào thời điểm đó bị phong tỏa. Vì vậy nhu cầu tìm ra các hợp chất mới có khả năng ngăn ngừa coronavirus nhận được nhiều sự quan tâm của các nhà khoa học trong và ngoài nước bởi bên cạnh thuốc đặc trị hay vaccine ngừa SARS-CoV-2 thì việc phòng bệnh và tìm kiếm dược chất trong điều chế thuốc mới vẫn là chủ đề thời sự.

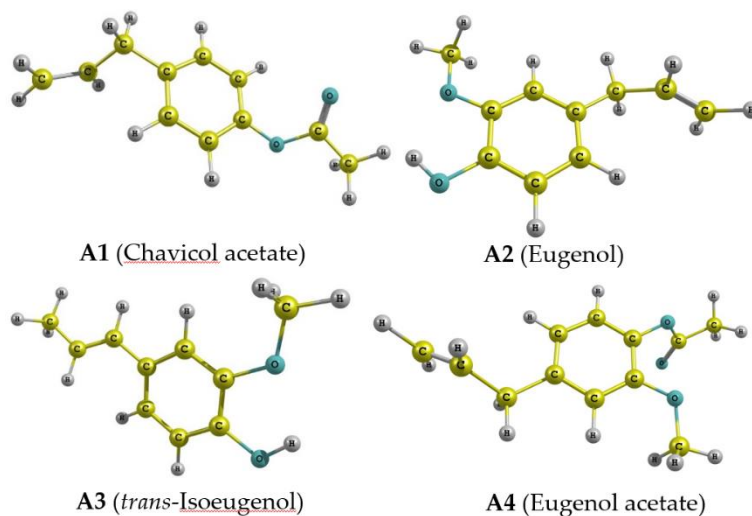
Sự lây nhiễm virus SARS-CoV-2 dựa trên sự tương tác giữa virus và vật chủ dựa trên sự tương tác giữa các protein. Protein thứ nhất là thụ thể ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) có trong cơ thể người và là một glycoprotein màng và thụ thể này được tìm thấy nhiều ở các mô ngoài như phổi, mạch máu, cơ tim, ống tiêu hóa [14]. Thụ thể ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) là điểm bám giúp cho quá trình xâm nhập và gây bệnh của virus SARS-CoV-2 vào tế bào người [15]. Do đó, nếu protein ACE2 bị ức chế tạm thời thì các tế bào sẽ được bảo vệ tạm thời khỏi sự lây nhiễm của SARS-CoV-2. Cơ sở dữ liệu cấu trúc của ACE2 (DOI: 10.2210/pdbACE2/pdb) có thể được lấy từ nguồn UniProtKB (hình 1a) [16]. Ngoài ra, SARS-CoV-2 sử dụng spike glycoprotein 6SVB có vai trò trong việc gắn kết giữa virus với các tế bào của vật chủ

[17–19]. Vì vậy nếu spike glycoprotein 6SVB bị ức chế thì sẽ ngăn cản được quá trình xâm nhập của virus SARS-CoV-2 vào các tế bào. Kết quả là giảm thiểu được quá trình lây lan virus đến hệ thống miễn dịch của con người và có thời gian để tạo ra đủ lượng kháng thể chống lại virus. Cơ sở dữ liệu cấu trúc của 6VSB (DOI: 10.2210/pdb6VSB/pdb) của SARS-CoV-2 (hình 1b) tham khảo từ ngân hàng dữ liệu protein (Protein Data Bank) [20].

Dựa vào những phân tích ở trên, trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng phương pháp lắp ghép phân tử (docking) để dự đoán năng lượng lắp ghép và sự tương tác giữa các hợp chất nghiên cứu chavicol acetate (**A1**), eugenol (**A2**), *trans*-isoeugenol (**A3**) và eugenol acetate (**A4**) (Hình 2) với hai protein gồm thụ thể ACE2 trong cơ thể người và spike glycoprotein của virus SARS-CoV-2 thông qua phần mềm MOE 2015.10. Các vị trí tiếp cận của các dẫn xuất phenylpropene với hai protein ACE2 và 6VSB được khảo sát và sàng lọc từ đó tìm ra được vị trí thuận lợi nhất cho quá trình ức chế. Từ đó tiến hành mô phỏng và đánh giá các quá trình ức chế thông qua các giá trị năng lượng docking (DS) và độ lệch bình phương trung bình gốc (RMSD) cũng như các tương tác khác như liên kết hydro, liên kết cation- π , π - π và tương tác ion, liên kết và tương tác van der Waals giữa các dẫn xuất phenylpropens với hai loại protein ACE2 và 6VSB.



Hình 1. (a) Thụ thể chủ Angiotensin-converting enzyme 2 (UniProtKB-Q9BYF1), (b) SARS-CoV-2 spike glycoprotein 6VSB (DOI: 10.2210/pdb6VSB/pdb).



Hình 2. Cấu trúc của các dẫn xuất phenylpropenes nghiên cứu: A1, A2, A3, A4.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Sử dụng phương pháp lắp ghép phân tử (docking) để dự đoán năng lượng lắp ghép và tương tác giữa hợp chất (ligand) với enzyme/protein của virus, vi khuẩn từ đó đề nghị cơ chế ức chế virus, vi khuẩn của nghiên cứu. Các bước tiến hành mô hình hóa lắp ghép phân tử gồm 5 bước thông qua phần mềm MOE 2015.10 [21–24]:

Bước 1. Lựa chọn và chuẩn bị cấu trúc mục tiêu tác động

- Lựa chọn protein.

- Xác định vị trí gắn kết thông qua vùng tác động của protein, được xác định dựa trên vị trí ligand (bán kính 4,5 Å) và sự hiện diện các amino acid quan trọng của protein. Các phân tử nước được loại bỏ và cấu dạng các amino acid được kiểm tra trước khi tái lập vùng tác động của protein.

Bước 2. Chuẩn bị cấu trúc phân tử hợp chất (ligand)

- Xây dựng cấu trúc 2D (cấu trúc phẳng) của các phân tử hợp chất được vẽ chuyển đổi tự động sang cấu trúc hóa học 3D (cấu trúc không gian ba chiều) bằng phần mềm ChemBioOffice 2018.

- Tối ưu hóa năng lượng cấu trúc phân tử 3D của hợp chất nghiên cứu bằng phần mềm SYBYL-X 1.1 để thiết lập lại cấu dạng của chất nghiên cứu, sử dụng phương pháp Conj Grad (gradient liên hợp), lựa chọn điểm dừng là thay đổi năng lượng nhỏ hơn 0,001 kcal.mol⁻¹, diện tích từng phần Gasteiger – Huckel, số bước lặp lại tối đa 10.000 bước. Tính động lực học phân tử với nguyên tắc gia nhiệt mô phỏng (Simulated Annealing) trong phần mềm Sybyl-X 1.1 để thu được cấu dạng có năng lượng toàn phần thấp nhất. Cấu trúc phân tử được gia nhiệt ở nhiệt độ cao (700 K) trong một thời

gian nhất định (1000 pico giây) để phân tử tái sắp xếp lại trạng thái hiện tại của nó, sau đó được làm lạnh đến 200 K trong một khoảng thời gian khác (1000 pico giây) về trạng thái ổn định để đưa ra cấu dạng cuối cùng. Chương trình tự động lặp lại 5 lần để tìm ra nhiều cấu dạng khác nhau cần thiết, sau đó tối ưu hóa năng lượng lại để xác định năng lượng không gian (steric) nhằm đưa ra các cấu dạng bền hơn cấu dạng ban đầu với sự khác biệt về năng lượng.

Bước 3. Mô hình tái lắp ghép phân tử (Re-docking)

Lắp ghép lại cấu trúc ligand đồng kết tinh trong protein, nhằm mục đích đánh giá tính phù hợp của các thông số lắp ghép. Quá trình này được tiến hành với 3 cấu dạng ligand như sau:

(1)- Tách ligand từ phức chất hợp đồng kết tinh trong protein.

(2)- Tách ligand từ phức hợp đồng kết tinh.

(3)- Chuẩn bị phân tử ligand hoàn toàn mới với cấu trúc bền, năng lượng tối ưu và động lực học phân tử.

Đánh giá thông số RMSD (Root-mean-square deviation), cho biết mức độ sai lệch của các cấu dạng ligand sau lắp ghép so với cấu dạng có sẵn trong cấu trúc tinh thể, và so sánh các tương tác ligand có trong cấu trúc tinh thể và tương tác tạo ra sau khi lắp ghép. Kết quả mô phỏng lắp ghép thực sự đáng tin cậy khi giá trị RMSD < 2,0 Å và các tương tác giữa các ligand với protein ban đầu khác nhau không đáng kể.

Bước 4. Lắp ghép phân tử vào mục tiêu tác động

- Lắp ghép phân tử nghiên cứu trong cơ sở dữ liệu đã chuẩn bị. Tiến hành quy trình lắp ghép bằng phần mềm MOE 2015.10 với các tùy chọn như sau: phương pháp đặt các mảnh ligand vào túi gắn kết là phép thiết lập phù hợp với cấu trúc 3D; số kết quả tối đa cho mỗi bước lặp là 1000, số kết quả tối đa cho mỗi sự phân mảnh ligand là 200; giữ lại một số cấu dạng tốt nhất của mỗi phân tử hợp chất trong phức hợp (ligand-protein) gắn kết để tiếp tục phân tích tương tác. Cấu dạng tốt với điểm số lắp ghép thấp nhất (Score – kcal.mol⁻¹), điểm số này là tổng năng lượng tiêu thụ cho sự hình thành các tương tác gắn kết giữa phân tử nghiên cứu với mục tiêu tác động (protein).

Bước 5. Phân tích kết quả lắp ghép phân tử vào mục tiêu tác động

- Đánh giá khả năng ức chế protein của hợp chất nghiên cứu thông qua việc đánh giá điểm số lắp ghép và tương tác ligand-protein gồm:

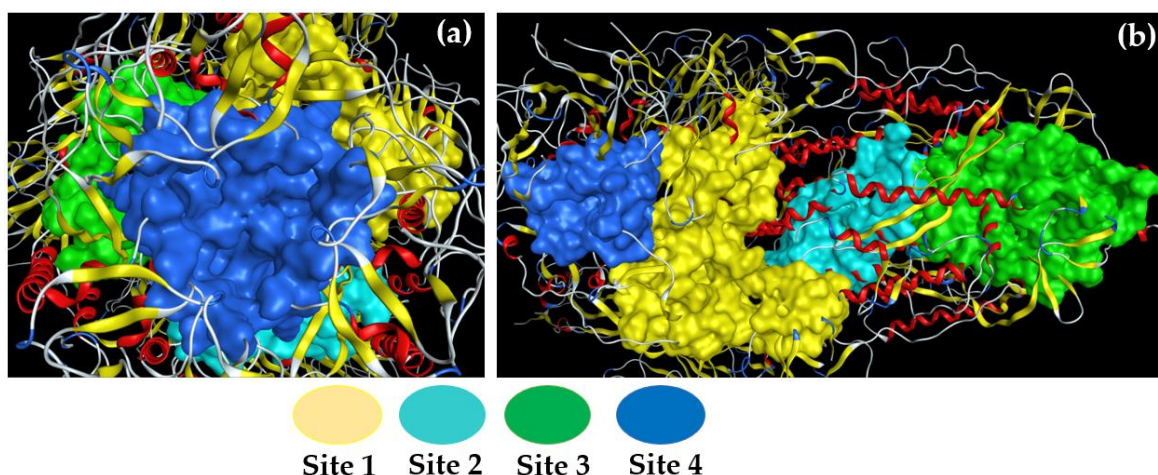
+ Năng lượng lắp ghép phân tử DS (kcal.mol⁻¹), tham số độ lệch bình phương trung bình gốc (RMSD).

+ Phân tích tương tác giữa phân tử hợp chất với mục tiêu tác động và biểu diễn tương tác trên mặt phẳng 2D, 3D thông qua các liên kết hydrogen, tương tác

π - π , tương tác ion, tương tác cation- π . Các tương tác bề mặt van der Waals được phát hiện bởi sự tiếp xúc các bề mặt thân trước, kỵ nước giữa phân tử hợp chất và điểm gắn kết (các amino acid của protein).

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Cấu trúc bậc hai của hai protein mục tiêu (ACE2 và 6VSB) với các vị trí tiếp cận (hốc) của chúng bởi các hợp chất **A1**, **A2**, **A3**, **A4** được trình bày ở Hình 3 và chỉ ra rằng có 4 vị trí tiếp cận tương ứng với các màu sắc khác nhau: vị trí 1 (màu vàng), vị trí 2 (màu xanh lục lam), vị trí 3 (màu xanh lá cây) và vị trí 4 (màu xanh da trời). Ngoài ra, khả năng ức chế của các hợp chất **A1**, **A2**, **A3**, **A4** với các vị trí tiếp cận của hai protein mục tiêu được đánh giá thông qua năng lượng docking DS (kcal.mol^{-1}) và số tương tác (ligand-protein). Kết quả sàng lọc về khả năng ức chế của các hợp chất này tại các vị trí tiếp cận khác nhau được trình bày trong Bảng 1 và các dẫn xuất của phenylpropene sẽ ức chế tốt hai protein tại các vị trí mà tại đó có năng lượng docking thấp với số lượng tương tác lớn. Trong trường hợp ức chế bảo vệ protein ACE2, vị trí số 1 là vị trí thuận lợi nhất cho việc gắn các hợp chất **A1**, **A2**, **A3**, **A4** vào protein với năng lượng docking từ -10,5 đến -11,9 kcal.mol^{-1} và số lượng tương tác giữa các chất nghiên cứu và protein lớn nhất trong 4 vị trí tiếp cận. Đối với spike protein 6VSB, Chavicol acetate (**A1**) và Eugenol acetate (**A4**) khi tiến hành tiếp cận tại vị trí 3 nhận được năng lượng docking thấp nhất với -11,2 kcal.mol^{-1} và -10,9 kcal.mol^{-1} số tương tác với protein 6VSB lớn nhất (3 tương tác). Trong khi, vị trí 2 thuận lợi cho việc hợp chất Eugenol (**A2**) ức chế protein 6VSB ($E_{DS} = -10,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$, $N=2$) và *trans*-isoeugenol (**A3**) ức chế protein 6VSB thích hợp nhất tại vị trí số 4 với năng lượng docking là -10,6 kcal.mol^{-1} bằng 2 tương tác. Từ đó sẽ sàng lọc và xác định được vị trí tiếp cận tiềm năng cho việc ức chế protein ACE2 và 6VSB bằng các dẫn xuất của phenylpropene (**A1**, **A2**, **A3**, **A4**).



Hình 3. Cấu trúc của hai protein (a) ACE2 và (b) 6VSB với các vị trí tiếp cận (hốc) của chúng bởi các dẫn xuất của phenylpropene được khảo sát: vị trí 1 (màu vàng), vị trí 2 (màu xanh lục lam), vị trí 3 (màu xanh lá cây) và vị trí 4 (màu xanh da trời).

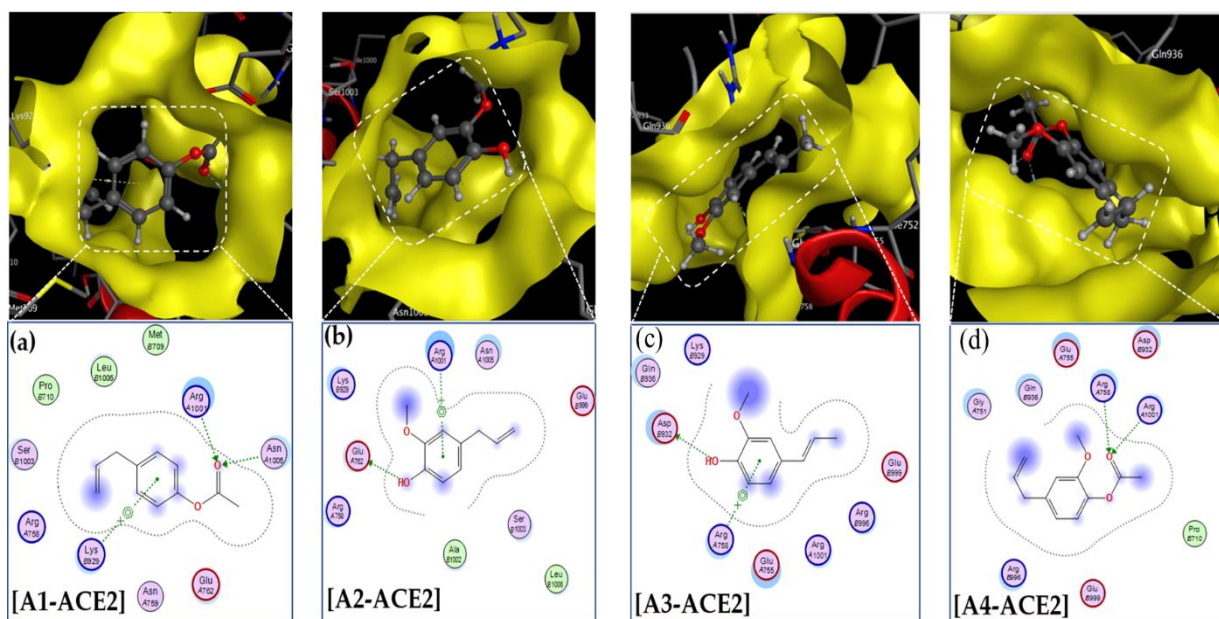
Bảng 1. Sàng lọc kết quả về khả năng ức chế của các dẫn xuất phenylpropene đối với các vị trí tiềm năng trên protein ACE2 và 6VSB.

Hợp chất	Protein ACE2								Protein 6VSB							
	Vị trí 1		Vị trí 2		Vị trí 3		Vị trí 4		Vị trí 1		Vị trí 2		Vị trí 3		Vị trí 4	
	E	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E	N
A1	-11.9	4	-10.6	3	-9.6	2	-8.8	2	-10.1	2	-10.3	2	-11.2	3	-9.3	2
A2	-10.5	2	-9.5	1	-8.5	1	-7.9	1	-9.2	2	-10.1	2	-8.6	1	-8.1	1
A3	-10.9	2	-9.7	2	-9.1	1	-8.3	1	-8.8	2	-9.4	1	-9.1	1	-10.6	2
A4	-10.6	2	-9.6	1	-8.6	1	-8.1	2	-9.2	1	-9.8	2	-10.9	3	-8.9	1

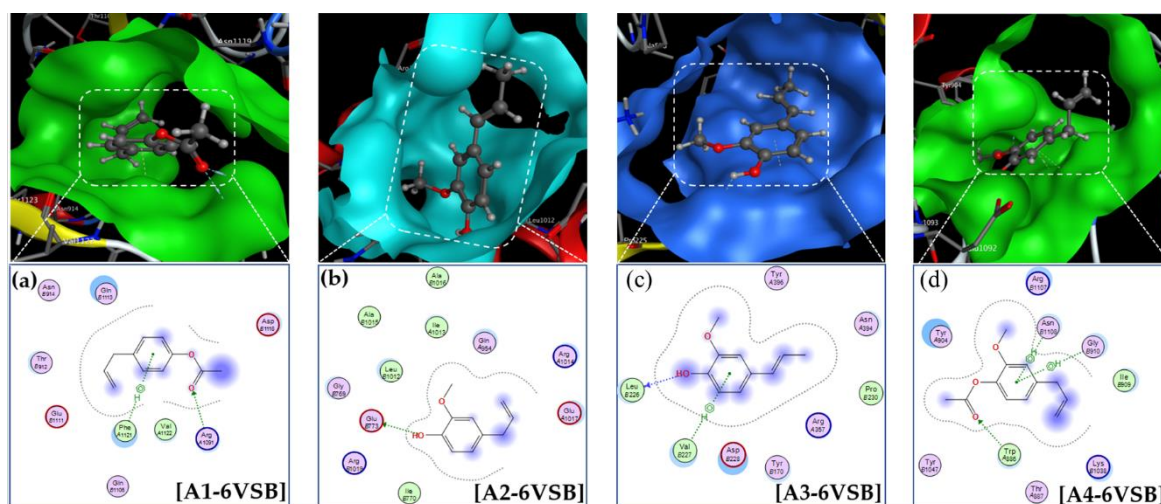
E: năng lượng docking DS (kcal·mol⁻¹)

N: số tương tác

Khả năng ức chế hai protein ACE2 và 6VSB của các hợp chất (**A1**, **A2**, **A3**, **A4**) đã được nghiên cứu bằng phương pháp mô phỏng lắp ghép phân tử và hình ảnh mô phỏng 2D-3D quá trình ức chế đối với hai protein được trình bày lần lượt trong Hình 4 và Hình 5. Ngoài ra các kết quả về thông số quá trình docking như năng lượng docking (DS), chỉ số RMSD, tương tác van der Waals, liên kết hidro được trình bày trong Bảng 2 và Bảng 3 có thể kết luận được hiệu quả ức chế của các hợp chất **A1**, **A2**, **A3**, **A4** lên hai protein ACE2 và 6VSB. Kết quả nghiên cứu mô phỏng docking của các dẫn xuất phenylpropene với hai protein ACE2 và 6VSB chỉ ra rằng tất cả các giá trị độ lệch bình phương trung bình gốc (RMSD) đều nhỏ hơn 2Å trong tất cả các chất nên kết quả docking đáng tin cậy [25].



Hình 4. Mô phỏng trực quan 2D-3D ức chế bảo vệ thụ thể chủ ACE2 thông qua tương tác giữa dẫn xuất của phenylpropene và amino acid của protein: (a) [A1-ACE2], (b) [A2-ACE2], (c) [A3-ACE2], (d) [A4-ACE2].



Hình 5. Mô phỏng trực quan 2D-3D ức chế spike protein 6VSB của SARS-CoV-2 thông qua tương tác giữa dẫn xuất của phenylpropene và amino acid của protein: (a) [A1-6VSB], (b) [A2-6VSB], (c) [A3-6VSB], (d) [A4-6VSB].

Bảng 2. Kết quả mô phỏng lắp ghép phân tử với năng lượng DS, chỉ số RMSD, và tương tác van der Waals (VDW) giữa các dẫn xuất của với các amino acids của protein ACE2 của thụ thể chủ và protein 6VSB của SARS-CoV-2.

Hợp chất	Ký hiệu (Hợp chất-protein)	DS (kcal·mol ⁻¹)	RMSD (Å)	Tương tác VDW với các amino acid của protein
Hợp chất-ACE2				
A1	[A1-ACE2]	-11.9	0.81	GluA762, AsnA759, ArgA758, SerB1003, ProB710, LeuB1006, MetB709
A2	[A2-ACE2]	-10.5	1.31	AsnA1005, GluB999, SerB1003, LeuB1006, AlaB1002, ArgA758, LysB929
A3	[A3-ACE2]	-10.9	0.26	GluB999, ArgB996, ArgA1001, GluA755, GlnB936, LysB929
A4	[A4-ACE2]	-10.6	0.77	ProB710, GluB999, ArgB996, GlyA715, GlnB936, GluA755, AspB932
Hợp chất-6VSB				
A1	[A1-6SVB]	-11.2	1.10	AspB1118, AsnB914, ThrB912, GluB1111, GlnB1113, GlnB1106
A2	[A2-6VSB]	-10.1	1.25	ArgA1014, GluA1017, IleB770, ArgB1019, GlyB769, AlaB1015, AlaB1016, IleA1012, GlnA954, LeuB1012
A3	[A3-6VSB]	-10.6	1.64	TyrA396, AsnA394, ProB230, ArgA357, TyrB170, AspB228
A4	[A4-6VSB]	-10.9	0.85	IleB909, LysB1038, ThrA887, TyrB1047, TyrA904, ArgB1107

Bảng 3. Các thông số trong tương tác thông qua mô phỏng lắp ghép phân tử giữa các dẫn xuất của phenylpropene **A1, A2, A3, A4** với ACE2 và 6SVB.

Ký hiệu (Hợp chất- protein)	Phối tử	Protein	Tương tác	Khoảng cách tương tác (Å)	Năng lượng (kcal·mol ⁻¹)	Liên kết hydro
Hợp chất-ACE2						
A1-ACE2	O	N	ArgA1001	H-acceptor	3.00	4
	O	N	ArgB1001	H-acceptor	2.78	
	O	N	AsnA1005	H-acceptor	2.83	
	6-ring	N	LysB929	Π-cation	4.39	
A2-ACE2	O	O	GluA762	H-donor	2.49	2
	6-ring	N	ArgA1001	Π-cation	3.59	
A3-ACE2	O	O	AspB932	H-donor	3.06	2
	6-ring	N	ArgA758	Π-cation	3.79	
A4-ACE2	O	N	ArgA758	H-acceptor	3.05	2
	O	N	ArgA1001	H-acceptor	3.23	
Hợp chất-6VSB						
A1-6VSB	O	N	ArgA1091	H-acceptor	3.04	3

	O	N	ArgB1091	H-acceptor	3.29	-1.2	
	6-ring	C	PheA1121	Π -H	3.69	-0.6	
A2-6VSB	O	O	GluA773	H-donor	3.14	-0.8	2
	O	O	GluB773	H-donor	2.90	-0.8	
A3-6VSB	O	O	LeuB226	H-donor	3.03	-0.8	2
	6-ring	C	ValB227	Π -H	4.00	-0.9	
A4-6VSB	O	N	TrpA886	H-acceptor	2.72	-1.1	3
	6-ring	C	GlyB910	Π -H	4.48	-0.6	
	6-ring	N	AsnB1108	Π -H	3.47	-1.0	

Kết quả mô phỏng quá trình docking các hợp chất **A1**, **A2**, **A3**, **A4** lên protein ACE2 nhận thấy rằng hợp chất **A1** có năng lượng docking thấp nhất -11,9 kcal.mol⁻¹. Ngoài ra, hợp chất **A1** được gắn vào protein ACE2 tốt thông qua việc thể hiện tương tác giữa **A1** với các amino acid của protein bằng 7 liên kết van der Waals và 4 liên kết hidro của H-acceptor và π -cation trong đó -O- và vòng 6 cạnh của hợp chất **A1** sẽ tạo ra tương tác với -N- của các amino acid ArgA1001 (3,00 Å), ArgB1001 (2,78 Å), AsnA1005 (2,83 Å) và LysB929 (4,39 Å). Mặt khác, giá trị DS của hợp chất **A2** khi ức chế protein ACE2 là cao nhất -10,5 kcal.mol⁻¹ và RMSD là 1,31 Å nên có thể dự đoán rằng khả năng ức chế protein của hợp chất **A2** là yếu nhất.

So sánh sự ức chế protein 6VSB với các hợp chất **A1**, **A2**, **A3**, **A4**, kết quả chỉ ra rằng các hợp chất này tương tác với protein 6VSB bằng các phối tử -O- và vòng 6 cạnh với các loại tương tác H-acceptor, π -H, H-donor. Xu hướng về khả năng ức chế protein 6VSB tương tự protein ACE2. Trong đó hợp chất **A1** ức chế mạnh đối với protein 6VSB với giá trị DS là -11.2 kcal.mol⁻¹ thông qua 6 tương tác van der Waals và 3 liên kết hidro gồm các tương tác H-acceptor và π -H và khi tương tác với protein 6VSB thì các phối tử chính vẫn là -O- và vòng 6 cạnh tương tác với -N-, -C- của các amino acid ArgA1091 (3,04 Å), ArgB1091 (3,29 Å) và PheA1121 (3,69 Å). Hợp chất **A2** cũng là chất có khả năng ức chế protein 6VSB thấp nhất với DS là -10,1 kcal.mol⁻¹ với 10 tương tác van der Waals và 6 liên kết hidro. Tuy nhiên trong trường hợp này hợp chất **A4** cũng tương tác mạnh với protein 6VSB mặc dù giá trị DS là -10,1 kcal.mol⁻¹ nhưng số lượng liên kết hidro lại bằng với hợp chất **A1** là 3 liên kết hidro nên cũng được đánh giá là hợp chất tiềm năng trong việc ức chế protein 6VSB.

Khi so sánh về cấu tạo của các hợp chất **A1**, **A2**, **A3**, **A4** nhận thấy có mối liên hệ với khả năng ức chế 2 protein ACE2 và 6VSB. Các hợp chất **A1**, **A2**, **A3**, **A4** đều có điểm chung là các dẫn xuất của phenylpropene và mật độ điện tử sẽ tập trung chủ yếu trong vòng thơm và các nhóm chứa oxi nên trong cả hai trường hợp ức chế thì các phối tử chủ yếu là nhóm -O- và vòng thơm. Ngoài ra, kích thước và hình dạng phân tử của các hợp chất **A1**, **A2**, **A3**, **A4** (Hình 2) cũng ảnh hưởng đến quá trình ức chế 2 protein ACE2 và 6VSB. Trong cả hai trường hợp thì hợp chất **A1** có khả năng ức chế tốt nhất và điều này có thể giải thích do trong hợp chất **A1** có chứa nhóm acetate và hình dạng của

hợp chất **A1** phù hợp với vị trí tiếp cận số 2 (màu vàng) (Hình 3) nên thuận lợi cho việc tương tác với các amino acid nên quá trình ức chế đạt hiệu quả cao. Mặt khác đối với hợp chất **A2** thì mặc dù có cả hai nhóm methoxy và acetate nhưng do kích thước lớn nên việc tiếp cận các hốc của hai protein nói trên trở nên khó khăn. Do đó, trong 4 dẫn xuất của phenylpropene trong nghiên cứu này thì hợp chất **A2** có khả năng ức chế là thấp nhất. Nhận thấy các hợp chất nghiên cứu đều có khả năng ức chế protein thụ thể ACE2 trong cơ thể người và spike protein 6VSB của SARS-CoV-2 và đều được xem là các hợp chất tự nhiên tiềm năng trong ức chế SARS-CoV-2.

4. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này mở ra một tiếp cận mới về các dẫn xuất phenylpropene đóng vai trò là chất ức chế thụ thể ACE2 và spike protein 6VSB của virus SARS-CoV-2. Kết quả mô phỏng với quá trình tiếp cận protein ACE2 thì vị trí 1 là thuận lợi nhất trong khi đối với protein 6VSB thì các vị trí thuận lợi nhất sẽ thay đổi đối với từng hợp chất khác nhau. Giá trị độ lệch bình phương trung bình gốc (RMSD) của phối tử với protein trong các phức hợp nghiên cứu < 2Å cho kết quả docking đáng tin cậy. Kết quả mô phỏng khẳng định khả năng ức chế protein ACE2 của thụ thể và spike protein 6VSB của SARS-CoV-2. Các chất được sắp xếp theo chiều giảm dần khả năng ức chế với năng lượng ức chế và số tương tác với các amino acid của các protein ACE2 và 6VSB lần lượt như sau: (i) **A1** > **A3** > **A4** > **A2** và (ii) **A1** > **A4** > **A3** > **A2**. Kết quả nghiên cứu có ý nghĩa trong việc hỗ trợ sàng lọc các hợp chất thiên nhiên để phát triển thuốc điều trị SARS-CoV-2.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Dewick PM (2002). *Medicinal natural products: a biosynthetic approach* John Wiley & Sons
- [2]. Louie G V, Baiga TJ, Bowman ME, Koeduka T, Taylor JH, et al. (2007). Structure and reaction mechanism of basil eugenol synthase *PLoS One*. Vol. 2(10), pp. e993
- [3]. Koeduka T (2018). Functional evolution of biosynthetic enzymes that produce plant volatiles *Biosci. Biotechnol. Biochem.* Vol. 82(2), pp. 192–99
- [4]. Schmidt E, Jirovetz L, Wlcek K, Buchbauer G, Gochev V, et al. (2007). Antifungal activity of eugenol and various eugenol-containing essential oils against 38 clinical isolates of *Candida albicans* *J. Essent. Oil Bear. Plants*. Vol. 10(5), pp. 421–29
- [5]. Korkina LG (2007). Phenylpropanoids as naturally occurring antioxidants: from plant defense to human health *Cell. Mol. Biol.* Vol. 53(1), pp. 15–25
- [6]. Korkina L, Kostyuk V, De Luca C, Pastore S (2011). Plant phenylpropanoids as emerging anti-inflammatory agents *Mini Rev. Med. Chem.* Vol. 11(10), pp. 823–35

- [7]. Schnitzler P, Astani A, Reichling J (2011). Antiviral effects of plant-derived essential oils and pure oil components *Lipids Essent. Oils*. Vol. 239,
- [8]. Gang DR, Wang J, Dudareva N, Nam KH, Simon JE, et al. (2001). An investigation of the storage and biosynthesis of phenylpropenes in sweet basil *Plant Physiol*. Vol. 125(2), pp. 539–55
- [9]. Joshi RK (2014). Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Ocimum basilicum* L.(sweet basil) from Western Ghats of North West Karnataka, India *Anc. Sci. Life*. Vol. 33(3), pp. 151
- [10]. Atkinson RG (2016). Phenylpropenes: Occurrence, distribution, and biosynthesis in fruit *J. Agric. Food Chem*. Vol. 66(10), pp. 2259–72
- [11]. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ (2000). A human homolog of angiotensin-converting enzyme: cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase *J. Biol. Chem*. Vol. 275(43), pp. 33238–43
- [12]. Chen J (2020). Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV—a quick overview and comparison with other emerging viruses *Microbes Infect*. Vol. 22(2), pp. 69–71
- [13]. Organization WH (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 82
- [14]. Tikellis C, Thomas MC (2012). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease *Int. J. Pept*. Vol. 2012,
- [15]. Zumla A, Chan JFW, Azhar EI, Hui DSC, Yuen K-Y (2016). Coronaviruses—drug discovery and therapeutic options *Nat. Rev. Drug Discov*. Vol. 15(5), pp. 327–47
- [16]. Homo Sapiens (Human) <https://www.uniprot.org/uniprot/Q9BYF1>
- [17]. Li F (2016). Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins *Annu. Rev. Virol*. Vol. 3, pp. 237–61
- [18]. Bosch BJ, Van der Zee R, De Haan CAM, Rottier PJM (2003). The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex *J. Virol*. Vol. 77(16), pp. 8801–11
- [19]. Walls AC, Tortorici MA, Snijder J, Xiong X, Bosch B-J, et al. (2017). Tectonic conformational changes of a coronavirus spike glycoprotein promote membrane fusion *Proc. Natl. Acad. Sci*. Vol. 114(42), pp. 11157–62
- [20]. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, et al. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation *Science (80-.)*. Vol. 367(6483), pp. 1260–63
- [21]. Tarasova O, Poroikov V, Veselovsky A (2018). Molecular docking studies of HIV-1 resistance to reverse transcriptase inhibitors: Mini-review *Molecules*. Vol. 23(5), pp. 1233
- [22]. Thai K-M, Le D-P, Tran T-D, Le M-T (2015). Computational assay of Zanamivir binding affinity with original and mutant influenza neuraminidase 9 using molecular docking *J. Theor. Biol*. Vol. 385, pp. 31–39
- [23]. Ngo T-D, Tran T-D, Le M-T, Thai K-M (2016). Computational predictive models for P-glycoprotein inhibition of in-house chalcone derivatives and drug-bank compounds *Mol. Divers*. Vol. 20(4), pp. 945–61

- [24]. Babu TMC, Rajesh SS, Bhaskar BV, Devi S, Rammohan A, et al. (2017). Molecular docking, molecular dynamics simulation, biological evaluation and 2D QSAR analysis of flavonoids from *Syzygium alternifolium* as potent anti-*Helicobacter pylori* agents *RSC Adv.* Vol. 7(30), pp. 18277–92
- [25]. Ding Y, Fang Y, Moreno J, Ramanujam J, Jarrell M, Brylinski M (2016). Assessing the similarity of ligand binding conformations with the Contact Mode Score *Comput. Biol. Chem.* Vol. 64, pp. 403–13

INHIBITABILITY OF PHENYLPROPENE DERIVATIVES TOWARDS HUMAN PROTEIN ACE2 AND SARS-CoV-2 PROTEIN 6VSB BASED ON MOLECULAR DOCKING SIMULATION

Bui Quang Thanh¹, Nguyen Vinh Phu², Nguyen Hoai Bao¹, Phan Tu Quy³, Tran Thi Ai My¹,
Nguyen Thi Thanh Hai¹, Nguyen Thi Ai Nhung^{1,*}

¹Faculty of Chemistry, University of Sciences, Hue University

²Faculty of Basic Sciences, University of Medicine and Pharmacy, Hue University

³Faculty of Natural Science and Technology, Tay Nguyen University

*Email: ntanhung@hueuni.edu.vn

ABSTRACT

Inhibitory capability of phenylpropenes derivatives, including chavicol acetate (**A1**), eugenol (**A2**), *trans*-isoeugenol (**A3**), eugenol acetate (**A4**) with high potentiality for the treatment of SARS-CoV-2 disease, was examined on the host receptor Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in human body and spike glycoprotein (6VSB) using molecular docking simulation. Results indicate that ACE2 protein is strongly inhibited by compounds investigated and the inhibitory effectiveness is in the order **A1** > **A3** > **A4** > **A2** while the overall inhibitability of the potential compounds with 6VSB protein follows the order **A1** > **A4** > **A3** > **A2**. Their biologically rigid conformation is given by the corresponding values of RMSD registering under 2 Å in any systems. The expected inhibition is explainable by topographical complementarity between the inhibitory adducts. The studied compounds are suggested as natural medication-assisted agents for selecting potential pharmaceuticals supporting treatment against infection caused by SARS-CoV-2.

Keywords: Molecular docking simulation, SARS-CoV-2, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), spike glycoprotein (6VSB), phenylpropenes.



Bùi Quang Thành tốt nghiệp cử nhân chuyên ngành Hóa học tại Trường Đại học Sư phạm, Đại học Đà Nẵng; nhận bằng Thạc sĩ chuyên ngành Hóa lý thuyết và hóa lý tại Trường Đại học Khoa học, Đại học Huế. Hiện nay, ông công tác tại Trường Đại học Khoa học, Đại học Huế.

Lĩnh vực nghiên cứu: Hóa học vật liệu và vật liệu nano.



Nguyễn Vĩnh Phú sinh năm 1996. Ông tốt nghiệp cử nhân Hóa học tại trường Đại học Khoa học, Đại học Huế; hiện đang theo học chương trình thạc sĩ chuyên ngành Hóa lý thuyết và Hóa lý tại trường Đại học Khoa học, Đại học Huế. Hiện nay, ông công tác tại trường Đại học Y Dược, Đại học Huế.

Lĩnh vực nghiên cứu: Hóa hữu cơ và Hóa vật liệu.



Nguyễn Hoài Bảo sinh năm 1980. Ông tốt nghiệp cử nhân sư phạm Hóa học tại trường Đại học Quy Nhơn; hiện đang theo học chương trình thạc sĩ chuyên ngành Hóa Vô cơ tại trường Đại học Khoa học, Đại học Huế. Hiện nay, ông công tác tại trường THPT Huỳnh Thúc Kháng, tỉnh Quảng Ngãi.

Lĩnh vực nghiên cứu: Hóa vô cơ.



Phan Tứ Quý sinh năm 1982. Ông tốt nghiệp cử nhân Hóa học tại trường Đại học Sư phạm, Đại học Huế; nhận bằng thạc sĩ chuyên ngành Hóa lý tại trường Đại học Sư phạm, Đại học Huế; nhận bằng tiến sĩ ngành Hóa lý thuyết và Hóa lý tại trường Đại học Khoa học, Đại học Huế. Hiện nay, ông công tác tại trường Đại học Tây Nguyên.

Lĩnh vực nghiên cứu: Hóa lý và hóa lý thuyết.



Trần Thị Ái Mỹ sinh ngày 16/02/1982 tại Thừa Thiên Huế. Năm 2004, bà tốt nghiệp Cử nhân Hóa học tại Trường Đại học Sư phạm, Đại học Huế. Năm 2007, bà tốt nghiệp Thạc sĩ Hóa học tại Trường Đại học Khoa học, Đại học Huế. Năm 2018, bà nhận học vị Tiến sĩ Hoá học tại Trường Đại học Vrije Universiteit Brussel, Bỉ. Hiện nay, bà công tác tại Trường Đại học Khoa học, Đại học Huế.

Lĩnh vực nghiên cứu: Phân tích các chất độc trong môi trường, đánh giá nguy cơ rủi ro đối với hệ sinh thái và con người.



Nguyễn Thị Thanh Hải sinh ngày 17 tháng 04 năm 1982 tại Thừa Thiên Huế. Năm 2005, bà tốt nghiệp kỹ sư chuyên ngành Công nghệ thực phẩm và sinh học tại trường Đại học Bách khoa, Đại học Đà Nẵng. Năm 2011, bà nhận bằng thạc sĩ chuyên ngành Hóa lý thuyết và hóa lý tại trường Đại học Khoa học, Đại học Huế. Hiện bà đang là nghiên cứu sinh tại trường Đại học Khoa học, Đại học Huế. Hiện nay, bà công tác tại trường Đại học Khoa học, Đại học Huế.

Lĩnh vực nghiên cứu: vật liệu nano, hóa dược.



Nguyễn Thị Ái Nhung sinh năm 1980. Bà tốt nghiệp cử nhân Hóa học tại trường Đại học Khoa học, Đại học Huế; nhận bằng thạc sĩ chuyên ngành Hóa lý thuyết và Hóa lý tại trường Đại học Sư phạm, Đại học Huế; nhận bằng tiến sĩ ngành Hóa lý thuyết tại trường Đại học tổng hợp Philipps, Marburg, Cộng Hòa Liên Bang Đức. Bà được phong học hàm phó giáo sư năm 2018. Hiện nay, bà công tác tại trường Đại học Khoa học, Đại học Huế.

Lĩnh vực nghiên cứu: Hóa lượng tử và hóa lý thuyết.

