

NGHIÊN CỨU KHẢ NĂNG ỨNG CHẾ VI KHUẨN *HELICOBACTER PYLORI* CỦA MỘT SỐ HỢP CHẤT THIÊN NHIÊN BẰNG PHƯƠNG PHÁP MÔ PHÒNG DOCKING PHÂN TỬ

Hồ Thị Xuân Phi¹, Nguyễn Vĩnh Phú², Bùi Quang Thành¹,
Phan Tứ Quý³, 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: 19/12/2022; ngày hoàn thành phản biện: 23/12/2022; ngày duyệt đăng: 12/4/2023

TÓM TẮT

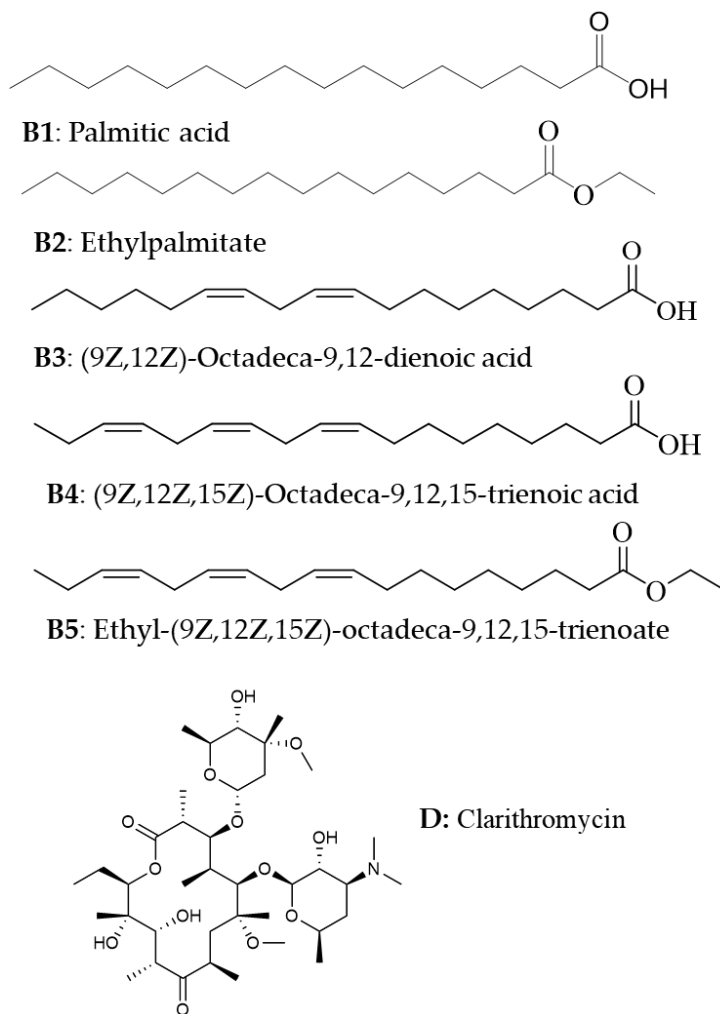
Một số hợp chất Palmitic acid (B1), Ethylpalmitate (B2), (9Z,12Z)-Octadeca-9,12-dienoic acid (B3), (9Z,12Z,15Z)-Octadeca-9,12,15-trienoic acid (B4) và Ethyl-(9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trienoate (B5) được chọn nghiên cứu khả năng ức chế vi khuẩn *Helicobacter pylori* bằng phương pháp mô phỏng docking phân tử. Khả năng tương thích sinh học được khẳng định thông qua các thông số hóa lý thu được từ tính toán QSARIS và phân tích dựa vào 5 quy tắc của Lipinski. Kết quả mô phỏng docking phân tử chỉ ra protein 1E9Z của vi khuẩn *Helicobacter pylori* bị ức chế bởi các hợp chất B1-B5 theo thứ tự B4 > B3 > B5 > B1 > B2. Các hợp chất này đều phù hợp với 5 quy tắc của Lipinski nên có khả năng tương thích với các môi trường sinh lý trong việc ứng dụng điều chế dược phẩm. Về mặt lý thuyết, tất cả các hợp chất đều có tiềm năng trong việc ức chế vi khuẩn *Helicobacter pylori* và được khuyến khích thêm các nghiên cứu thực nghiệm liên quan.

Từ khóa: Mô phỏng docking phân tử, protein 1E9Z, *Helicobacter pylori* (*H.pylori*).

1. MỞ ĐẦU

Những hợp chất có cấu trúc mạch hydrocarbon dài và có chứa các nhóm chức carboxyl (-COOH) và carbonyl (-C=O), hydroxyl (-OH) có xu hướng tương tác tốt với các amino acid của các protein [1]. Ngoài ra, mạch hydrocarbon dài cũng giúp cho phân tử dễ dàng di chuyển linh hoạt đến các “hốc” của protein để tương tác với protein và dễ để tối ưu hóa cấu trúc hình học [2]. Mặt khác, một số nghiên cứu chỉ ra rằng các acid béo và ester của acid béo như: Palmitic acid, Ethylpalmitate, (9Z,12Z)-

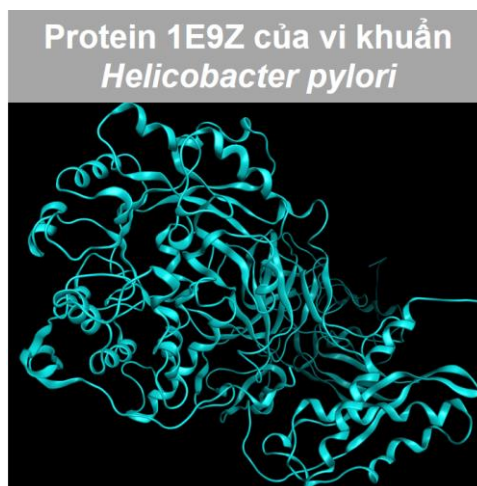
Octadeca-9,12-dienoic acid, (9Z,12Z,15Z)-Octadeca-9,12,15-trienoic acid và Ethyl-(9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trienoate có khả năng kháng khuẩn [3–5]. Trên cơ sở đó, nhóm chúng tôi đã chọn ra 5 chất gồm: Palmitic acid (B1), Ethylpalmitate (B2), (9Z,12Z)-Octadeca-9,12-dienoic acid (B3), (9Z,12Z,15Z)-Octadeca-9,12,15-trienoic acid (B4) và Ethyl-(9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trienoate (B5) (Hình 1) để nghiên cứu mô phỏng docking phân tử, xét tính chất dược lý về khả năng ức chế protein 1E9Z của vi khuẩn *Helicobacter pylori*.



Hình 1. Cấu trúc của các hợp chất B1-B5 và thuốc Clarithromycin (D).

Viêm loét dạ dày (VLDD) là một bệnh mãn tính phổ biến trong cộng đồng. VLDD là kết quả của quá trình viêm gây ra do sự mất cân bằng của yếu tố bảo vệ tế bào và yếu tố độc tế bào ở dạ dày, dẫn đến viêm hay loét dạ dày tá tràng. VLDD ở trẻ em chủ yếu là mạn tính, mà nguyên nhân chủ yếu do nhiễm *Helicobacter pylori* [1]. Bệnh có tính chất chu kỳ, hay tái phát và dễ gây biến chứng nguy hiểm như chảy máu, thủng ổ loét, ung thư dạ dày, ... Bệnh gặp ở mọi lứa tuổi, tiến triển kéo dài, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống và công việc, làm giảm sút sức lao động của toàn xã hội [6].

Theo thống kê năm 2016, tỷ lệ mắc bệnh viêm loét dạ dày tá tràng khoảng 10 –15 % dân số thế giới [7]. Tỷ lệ mắc hàng năm dao động từ 0,10 % đến 0,19 % [8]. Hiện nay, thuốc kháng sinh Clarithromycin (Hình 2) được sử dụng để điều trị bệnh VLDD bằng cách tiêu diệt vi khuẩn *Helicobacter pylori*. Clarithromycin có thể uống dưới dạng viên (rắn) hoặc dạng dung dịch (lỏng) [9].



Hình 2. Cấu trúc của protein 1E9Z có trong vi khuẩn *H.pylori* (PDB-1E9Z; DOI: 10.2210/pdb1E9Z/pdb).

Trong nghiên cứu này, các hợp chất B1-B5 được lựa chọn nghiên cứu và thuốc Clarithromycin (D) làm chất đối chứng để khảo sát khả năng ức chế protein 1E9Z có trong vi khuẩn *H. pylori*. Hình 2 là mô hình cấu trúc của protein 1E9Z (PDB-1E9Z; DOI: 10.2210/pdb1E9Z/pdb) sử dụng cho nghiên cứu mô phỏng trong nghiên cứu này. Tiến hành mô phỏng docking phân tử và đánh giá khả năng ức chế thông qua các giá trị năng lượng docking (DS); độ lệch bình phương trung bình gốc (RMSD) và các tương tác khác nhau như liên kết hydro, liên kết cation- π , π - π và tương tác ion, liên kết và tương tác van der Waals giữa các hợp chất với protein 1E9Z.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Mô phỏng docking phân tử

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 [10–13]:

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.

- Chọn lọc các amino acid quan trọng của protein và môi trường tương tác với giá trị pH (6,5 - 7,5)

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, điện 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 lắp 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).

2.2. Đánh giá quy tắc 5 tiêu chí của Lipinski

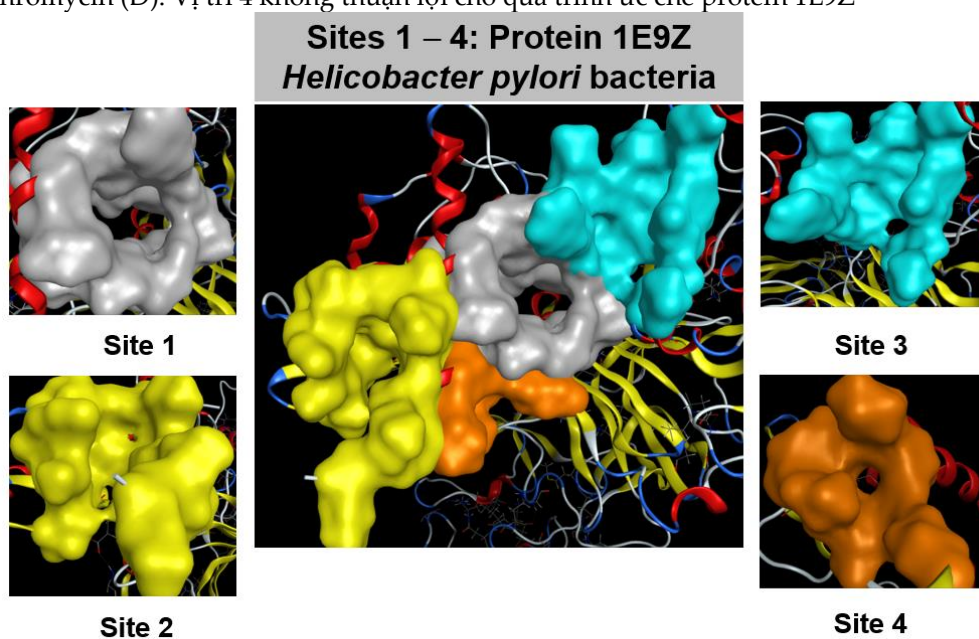
Các hợp chất thiên nhiên được sàng lọc để thu được các hợp chất “giống thuốc” bằng quy tắc Lipinski 5. Cấu trúc hóa học và các thông số hóa lý được tổng hợp từ hệ thống QSARIS thông qua phương pháp Gasteiger–Marsili [14]. Các thông số gồm: Khối lượng phân tử (Da), độ phân cực (Å³), thể tích (Å³), hệ số phân tán (logP và logS) được dùng để đánh giá khả năng tương tích dược lý thông qua đường uống dựa vào quy tắc 5 Lipinski [15]. Để sàng lọc các hợp chất “giống thuốc” có khả năng thẩm qua màng tốt và tương tác tốt với các amino acid phải có LogP < 5, khối lượng phân tử ≤ 500 amu với số lượng chất nhận liên kết hydro ≤ 10, số lượng chất cho liên kết hydro ≤ 5 [16, 17].

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN**3.1. Khảo sát khả năng ức chế protein 1E9Z của vi khuẩn *Helicobacter pylori*.**

Chúng tôi tiến hành khảo sát vị trí tiềm năng để các hợp chất B1-B5 và thuốc Clarithromycin (D) ức chế hiệu quả protein 1E9Z của vi khuẩn *H.pylori* với bốn vị trí tiếp cận khác nhau và được trình bày trong Hình 3 và Bảng 1. Các vị trí tiếp cận tương ứng với các màu sắc khác nhau: vị trí 1 (màu xám), vị trí 2 (màu vàng), vị trí 3 (màu xanh lục lam) và vị trí 4 (màu cam) được sử dụng để đánh giá khả năng ức chế của các

hợp chất B1-B5 và thuốc Clarithromycin (D) với protein 1E9Z.

Những vị trí thuận lợi cho quá trình ức chế protein 1E9Z sẽ có năng lượng docking thấp và số lượng tương tác lớn. Ngoài ra, số lượng dư lượng các amino acid của protein 1E9Z tại các vị trí tiếp cận (Bảng 2) cũng đóng một vai trò lớn trong việc lựa chọn các vị trí tiếp cận tối ưu protein 1E9Z. Dựa vào nguyên tắc trên có thể kết luận rằng: Vị trí 1 (màu xám) sẽ thuận lợi cho hợp chất B2, B5; vị trí 2 (màu vàng) sẽ thuận lợi cho hợp chất B1, B3, B4; vị trí 3 (màu xanh lục lam) thuận lợi cho hợp thuốc Clarithromycin (D). Vị trí 4 không thuận lợi cho quá trình ức chế protein 1E9Z



Hình 3. Cấu trúc của protein 1E9Z với các vị trí tiếp cận (hốc) của chúng bởi một số hợp chất tiềm năng được khảo sát B1-B5: vị trí 1 (màu xám), vị trí 2 (màu vàng), vị trí 3 (màu xanh lục lam) và vị trí 4 (màu cam).

Bảng 1. Sàng lọc kết quả về khả năng ức chế lên các vị trí tiềm năng trên protein 1E9Z của các hợp chất B1-B5 và thuốc Clarithromycin (D).

Protein	Hợp chất	Vị trí 1		Vị trí 2		Vị trí 3		Vị trí 4	
		E	N	E	N	E	N	E	N
1E9Z	B1	-8,0	1	-10,7	2	-7,4	1	-6,0	0
	B2	-9,8	1	-6,8	0	-6,2	0	-7,9	1
	B3	-7,0	1	-11,0	2	-6,1	0	-6,3	0
	B4	-10,2	2	-12,1	4	-10,9	2	-8,8	1
	B5	-10,8	2	-7,2	1	-6,0	0	-6,3	1
	D	-9,6	2	-9,3	2	-12,2	5	-10,4	3

E: năng lượng docking DS (kcal·mol⁻¹)
N: số tương tác

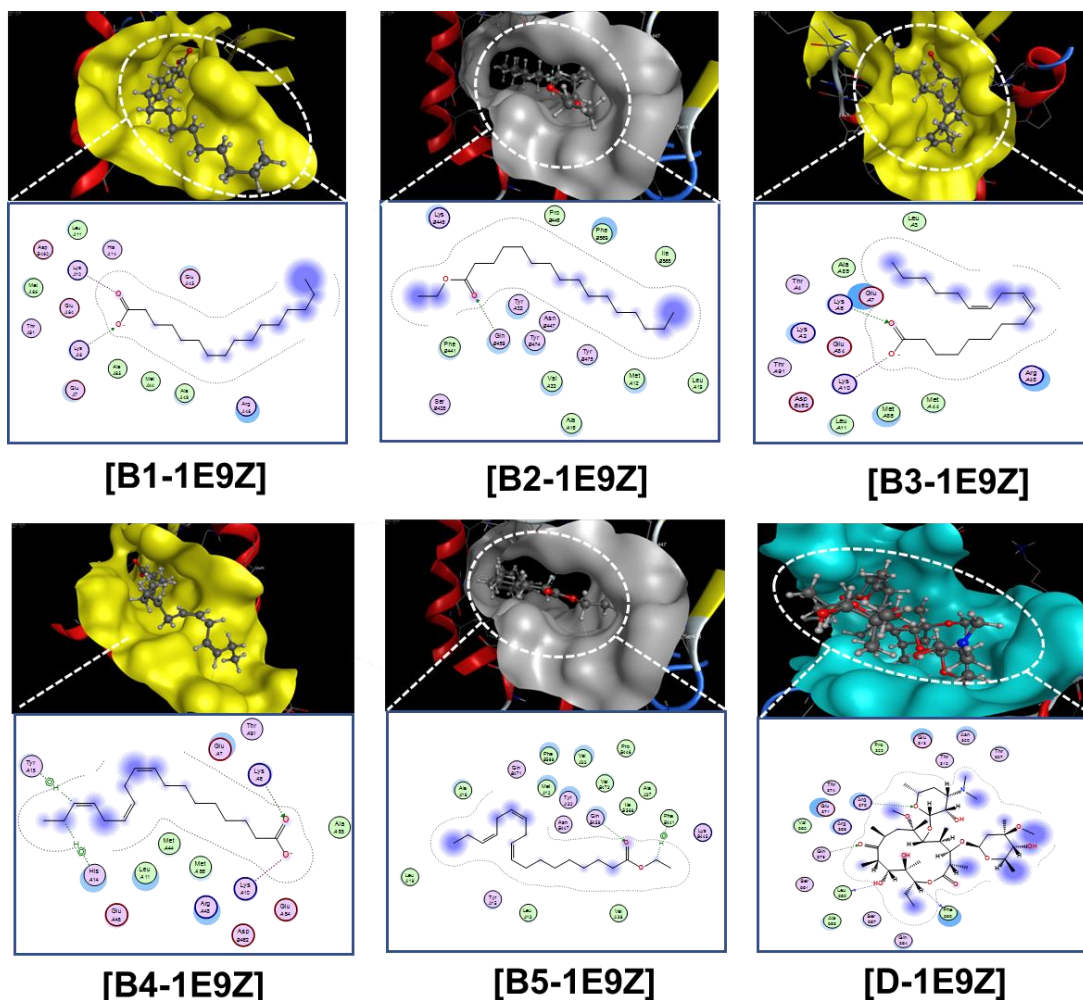
Bảng 2. Dư lượng các amino acid của protein 1E9Z tại các vị trí khảo sát.

Màu của vị trí	Vị trí	Dư lượng các amino acid của protein 1E9Z
	1	Met12, Leu13, Ala16, Tyr32, Val33, Val36, Ala37, Phe441, Lys445, Pro446, Asn447, Gln459, Gln471, Pro472, Val473, Tyr474, Tyr475, Phe566, Ile568, Phe569
	2	Lys2, Leu3, Thr4, Lys6, Glu7, Lys10, Leu11, His14, Ile43, Met44, Glu45, Ala47, Arg48, Ala85, Met86, Thr91
	3	Thr147, Ser151, Thr310, Gly370, Glu371, Thr374, Arg375, Gln378, Val444, Lys445, Val560, Leu562, Ala563, Gln564, Phe566, Ser567, Phe569
	4	Pro5, Lys6, Asp9, Gly461, Asp462, Ala463, Asn464, Arg476

Bảng 3. Các thông số trong tương tác thông qua mô phỏng docking phân tử giữa các hợp chất B1-B5, thuốc Clarithromycin (D) với protein 1E9Z.

Ligand-protein			Liên kết hydro						Tương tác van der Waals
Phức	DS	RMSD	L	P		T	D	E	
B1-1E9Z	-10,7	1,85	O	N	LysA6	H-acceptor	3,33	-0,8	LeuA11, HisA14, GluA45, ArgA48, AlaA49, MetA44, AlaA85, GluA7, ThrA91, MetA86, AspB462
			O	N	LysA10	Ionic	3,45	-2,1	
B2-1E9Z	-9,8	0,82	O	N	GlnB459	H-acceptor	3,25	-1,1	LysB445, ProB446, PheB569, IleB568, LeuA19, MetA12, AlaA16, TyrB475, ValA33, TyrB474, AsnB447, TyrA32, PheB441, SerB438
B3-1E9Z	-11,0	1,47	O	C	LysA6	H-acceptor	3,29	-0,8	LeuA3, ArgA48, MetA44, MetA86, LeuA11, AspB462, ThrA91, GluA84, LysA2, ThrA4, AlaA85
			O	N	LysA10	Ionic	3,53	-1,8	
B4-1E9Z	-12,1	2,87	O	C	LysA6	H-acceptor	3,28	-1,0	GluA7, ThrA91, GluA84, AspB462, ArgA48, MetA86, MetA44, LeuA11, GluA45
			O	N	LysA10	Ionic	3,55	-1,7	
			C	6-ring	TyrA15	H-pi	4,37	-0,6	
			C	5-ring	HisA14	H-pi	3,90	-0,6	

B5-1E9Z	-10,8	1,79	O	N	GlnB459	H-acceptor	2,93	-1,1	LeuA19, GlnB471, PheB569, AsnB447, ValB473, ProB446, AlaA37, Lys B445	AlaA16, MetA12, tyrA32, ValA33, IleB568,
			C	6-ring	PheB41	H-pi	3,77	-0,8		
D-1E9Z	-12,2	1,91	O	O	LeuB562	H-donor	2,81	-1,8	Pro302,	Glu313,
			C	O	PheB569	H-donor	3,20	-0,7	Asn309,	Thr310,
			C	O	PheB569	H-donor	3,23	-1,0	Thr307,	Thr374,
			O	N	ArgB375	H-acceptor	3,24	-2,4	Glu371,	Val560,
			O	N	Gln B378	H-acceptor	2,94	-1,0	Arg368,	Ser561,
Ala563, Ser567, Gln564										
DS: năng lượng docking (kcal.mol ⁻¹); RMSD: độ lệch bình phương trung bình gốc (Å)										
L: Ligand; P: Protein; T: loại tương tác; D: khoảng cách tương tác (Å); E: năng lượng (kcal.mol ⁻¹)										



Hình 5. Mô phỏng trực quan 2D-3D ức chế protein 1E9Z thông qua tương tác của các nhóm chức trong các hợp chất B1-B5 và thuốc Clarithromycin (D).

Nghiên cứu mô phỏng quá trình docking các hợp chất B1-B5 và thuốc Clarithromycin (D) lên protein 1E9Z. Kết quả về thông số quá trình docking như năng lượng docking (DS), chỉ số RMSD, các tương tác van der Waals, liên kết hydro được trình bày trong Bảng 3 và hình ảnh mô phỏng 2D-3D quá trình ức chế được chỉ ra trong Hình 4.

Các kết quả đều có giá trị độ lệch bình phương trung bình gốc (RMSD) đều nhỏ hơn 2Å trong tất cả kết quả nên kết quả docking là đáng tin cậy [18]. Kết quả docking cho thấy, trong 5 hợp chất B1-B5 thì hợp chất B4 có năng lượng docking thấp nhất -12,1 kcal/mol với 9 tương tác van der Waals và 4 liên kết hydro gồm H-acceptor, Ionic và H-pi, trong đó các nhóm chức -O- và -C- của hợp chất B4 sẽ tạo liên kết với các amino acid LysA6 (3,28 Å), LysA10 (3,55 Å), TyrA15 (4,7 Å) và HisA14 (3,90 Å) và B4 có khả năng ức chế protein 1E9Z tốt nhất. Mặt khác, giá trị năng lượng docking của hợp chất B2 là cao nhất -9,8 kcal/mol với 1 liên kết hydro và 14 tương tác van der Waals nên có thể dự đoán khả năng ức chế protein 1E9Z của hợp chất B2 là thấp nhất. Do đó, có thể sắp xếp một cách tương đối khả năng ức chế protein 1E9Z của các hợp chất B1-B5 như sau: **B4 > B3 > B5 > B1 > B2**. Ngoài ra, khi tiến hành so sánh khả năng ức chế protein của hợp chất B4 với thuốc đối chứng Clarithromycin (D) thì nhận thấy không có sự sai khác nhau nhiều nên thông qua nghiên cứu mô phỏng có thể bước đầu khẳng định các hợp chất B1-B5 có tiềm năng ứng dụng vào việc ức chế vi khuẩn *H.pylori* và định hướng cho nghiên cứu thực nghiệm.

3.2. Đánh giá quy tắc 5 tiêu chí của Lipinski

Bảng 4. Tổng hợp các tính chất hóa lý của các hợp chất nghiên cứu (**B1-B5**) và thuốc Clarithromycin (D).

Hợp chất	Khối lượng (amu)	Độ phân cực (Å ³)	Thể tích	Hệ số phân tán Hệ số hòa tan		Tổng số liên kết hydro 1E9Z		
				LogP	LogS	H-acceptor	H-donor	H-π
B1	256,9	30,2	478,1	4,83	-4,02	1	0	0
B2	284,7	34,8	540,4	5,61	-5,10	1	0	0
B3	280,6	33,4	518,3	5,78	-4,24	1	0	0
B4	278,8	34,0	497,9	5,01	-4,18	1	0	2
B5	306,5	37,4	560,5	6,12	-5,04	1	0	1
D	748,2	53,9	783,4	-7,16	-8,03	2	3	0

Các thông số này được tính toán thông qua hệ thống QSARIS bằng phương pháp Gasteiger-Marsili [14]. Hoạt tính sinh học hoặc dược lý của các hợp chất nghiên cứu được đánh giá dựa trên quy tắc 5 của Lipinski, một chỉ số tính cậy để dự đoán hoạt tính của chất nghiên cứu như thuốc tiềm năng [15]. Quy tắc chỉ ra rằng một phân tử có khả năng ức chế tốt thông qua tương tác với amino acid phải có LogP < 5, khối lượng phân tử ≤ 500 amu với số lượng chất nhận liên kết hydro ≤ 10, số lượng chất cho liên kết hydro ≤ 5 [16, 17]. Từ bảng 4 có thể nhận thấy rằng, các hợp chất **B1-B5** có các

chỉ số của druglikeness (khối lượng, độ phân cực, thể tích, logP, logS, tổng liên kết hydro). Trong đó, **B1-B5** có khối lượng phân tử nhỏ, nằm trong khoảng 256,9 – 306,5 amu tương ứng với thể tích từ 478,1 – 560,5 Å³. Ngoài ra, tất cả các hợp chất nghiên cứu đều có logP < 5 cho hệ số phân tán và hệ số hòa tan nhận giá trị âm. Bên cạnh đó, các hợp chất **B1-B5** đều giá trị phân cực lớn và dẫn đến khả năng liên kết cao với các acid amin thông qua việc thể hiện liên kết mạnh mẽ với các tương tác hydro và tương tác van der Waals. Khi so sánh với thuốc đối chứng Clarithromycin thì nhận thấy không có sự chênh lệch quá nhiều. Có thể kết luận rằng, điều này rất có lợi cho sự ức chế protein. Các hợp chất nghiên cứu có khả năng tương thích với các ứng dụng được phẩm trong môi trường sinh lý trong điều trị bệnh mới.

4. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này đã đánh giá khả năng ức chế protein 1E9Z của các hợp chất Palmitic acid (B1), Ethylpalmitate (B2), (9Z,12Z)-Octadeca-9,12-dienoic acid (B3), (9Z,12Z,15Z)-Octadeca-9,12,15-trienoic acid (B4) và Ethyl-(9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trienoate (B5) bằng phương pháp mô phỏng docking phân tử. Đã tiến hành sàng lọc các vị trí tiếp cận tối ưu của hợp chất B1-B5 với protein 1E9Z và vị trí tối ưu sẽ thay đổi với theo 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 docking phân tử khẳng định các hợp chất B1-B5 có tiềm năng ức chế tốt protein 1E9Z. Các hợp B1-B5 thỏa mãn quy tắc 5 tiêu chí của Lipinski nên tiềm năng trong việc ứng dụng tổng hợp thuốc.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Đề tài Khoa học và Công nghệ cấp Đại học Huế mã số DHH2022-01-198.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. (1997). *Helicobacter pylori*. *Clin. Microbiol. Rev.*, Vol. 10(4), pp. 720–741.
- [2]. Kumar S. (2011). Comparative modeling and molecular docking of orphan human CYP4V2 protein with fatty acid substrates: Insights into substrate specificity. *Bioinformation*, Vol. 7(7), pp. 360–365.
- [3]. Desbois AP, Smith VJ. (2010). Antibacterial free fatty acids: activities, mechanisms of action and biotechnological potential. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, Vol. 85(6), pp. 1629–1642.
- [4]. Huang CB, George B, Ebersole JL. (2010). Antimicrobial activity of n-6, n-7 and n-9 fatty acids and their esters for oral microorganisms. *Arch. Oral Biol.*, Vol. 55(8), pp. 555–560.
- [5]. Karimi E, Jaafar HZE, Ghasemzadeh A, Ebrahimi M. (2015). Fatty acid composition, antioxidant and antibacterial properties of the microwave aqueous extract of three varieties of *Labisia pumila* Benth. *Biol. Res.*, Vol. 48(1), pp. 1–6.
- [6]. Lanas A, Chan FKL. (2017). Peptic ulcer disease. *Lancet*, Vol. 390(10094), pp. 613–24.
- [7]. Valle DL. (2005). Peptic ulcer diseases and related disorders. *Harrison's Princ. Intern. Med.*, Vol. 16, pp. 1746–1762.
- [8]. Sung JJY, Kuipers EJ, El-Serag HB. (2009). Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, Vol. 29(9), pp. 938–946.
- [9]. Langtry HD, Brogden RN. (1997). Clarithromycin. *Drugs*, Vol. 53(6), pp. 973–1004.
- [10]. 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.
- [11]. 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.
- [12]. Ngo T-D Du, Tran T-DD, Le M-TT, Thai K-MM. (2016). Computational predictive models for P-glycoprotein inhibition of in-house chalcone derivatives and drug-bank compounds. *Mol. Divers.*, Vol. 20(4), pp. 945–961.
- [13]. 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. 18277–18292.
- [14]. Gasteiger J, Marsili M. (1980). Iterative partial equalization of orbital electronegativity—a rapid access to atomic charges. *Tetrahedron*, Vol. 36(22), pp. 3219–3228.
- [15]. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, Vol. 23, pp. 3–25.
- [16]. Mazumdera J, Chakraborty R, Sena S, Vadrab S, Dec B, Ravi TK. (2009). Synthesis and

- biological evaluation of some novel quinoxalinyI triazole derivatives. *Der Pharma Chem.*, Vol. 1(2), pp. 188–198.
- [17]. Ahsan MJ, Samy JG, Khalilullah H, Nomani MS, Saraswat P, et al. (2011). Molecular properties prediction and synthesis of novel 1,3,4-oxadiazole analogues as potent antimicrobial and antitubercular agents. *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, Vol. 21(24), pp. 7246–7250.
- [18]. 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(1), pp. 403–413.

INHIBITABILITY OF SOME NATURAL COMPOUNDS TOWARDS THE *HELICOBACTER PYLORI* BASED ON MOLECULAR DOCKING SIMULATION

Ho Thi Xuan Phi¹, Nguyen Vinh Phu², Bui Quang Thanh¹,
Phan Tu Quy³, Nguyen Thi Ai Nhung^{1,*}

¹ Faculty of Chemistry, University of Sciences, Hue University

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

³ Faculty of Natural Science and Technology, Tay Nguyen University

*Email: ntanhung@hueuni.edu.vn

ABSTRACT

Inhibitory capability for *Helicobacter pylori* of some natural compounds, including Palmitic acid (B1), Ethyl palmitate (B2), (9Z,12Z)-Octadeca-9,12-dienoic acid (B3), (9Z,12Z,15Z)-Octadeca-9,12,15-trienoic acid (B4) and Ethyl-(9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trienoate (B5) was evaluated by molecular docking simulation, their bio-compatibility was justified by physicochemical properties obtained from QSARIS-based analysis in reference to Lipinski's rule of five. The results indicated that protein 1E9Z was inhibited by compounds investigated and the inhibitory effectiveness was in the order B4 > B3 > B5 > B1 > B2. These compounds were suitable for Lipinski's rule of five, they were bio-compatible and applied in pharmaceutical preparation. The theoretical investigation suggests all potential compounds promising for treatment of *Helicobacter pylori* infection and encourages in-related clinical trials.

Keywords: Molecular docking, *Helicobacter pylori*, protein 1E9Z.



Hồ Thị Xuân Phi tốt nghiệp Đại học sư phạm chuyên ngành Hóa học tại trường Đại học Qui Nhơn. Năm 2020-2022 theo học chương trình thạc sĩ chuyên ngành Hóa học tại trường Đại học Khoa học, Đại học Huế. Hiện nay, bà làm công tác giảng dạy tại trường Trung học phổ thông Phan Bội Châu, thành phố Pleiku, tỉnh Gia Lai.

Lĩnh vực nghiên cứu: Hóa lý – Hóa lý thuyết.



Nguyễn Vĩnh Phú 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 giảng dạy và nghiên cứu tại trường Đại học Y Dược, Đại học Huế.

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



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 giảng dạy và nghiên cứu tại Bộ môn Hóa lý, Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học, Đại học Huế.

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



Phan Tứ Quý 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 giảng dạy và nghiên cứu tại trường Đại học Tây Nguyên.

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



Nguyễn Thị Ái Nhung 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 giảng dạy và nghiên cứu tại trường Đại học Khoa học, Đại học Huế.

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