

## IN SILICO SCREENING RESEARCH OF POTENTIAL COMPOUNDS FROM *ELSHOLTZIA PENDULIFLORA* W. W. SMITH WITH TNF- $\alpha$ INHIBITORY ACTIVITY

Cao Hong Le<sup>1\*</sup>, Truong Thi Thuy Nhung<sup>2</sup>, Bui Thi Thuc<sup>3</sup>, Dang Mai Linh<sup>4</sup>, Ngu Thi Tra Giang<sup>5</sup>

<sup>1</sup>TNU - University of Agriculture and Forestry, <sup>2</sup>Phenikaa University, <sup>3</sup>Institute of Natural Products Chemistry – Vietnam Academy of Science and Technology, <sup>4</sup>Hanoi National University of Education, <sup>5</sup>Vinh University

| ARTICLE INFO                                                                              | ABSTRACT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Received:</b> 23/11/2023<br><b>Revised:</b> 29/01/2024<br><b>Published:</b> 30/01/2024 | <p>In current study, we elucidate <i>in silico</i> screening evaluation of phytochemicals derived from <i>Elsholtzia penduliflora</i> targeting tumor necrosis factor-alpha (TNF-<math>\alpha</math>) using molecular docking simulations. The molecular structures were prepared to examine the binding models of <i>Elsholtzia penduliflora</i> compounds with the crystal structure of TNF-<math>\alpha</math> (PDB ID: 2AZ5) employing AutoDock Vina program. Subsequently, the study focused on the amino acid interactions and their impact on the inhibitory potential of the identified compounds. The binding results revealed that penduloside G (–9.264 kcal/mol) exhibited the best binding efficiency to TNF-<math>\alpha</math> compared to the standard drug SPD-304 (–8.7 kcal/mol). The compounds exhibiting strong affinities demonstrate enhanced the interactions with crucial amino acids, thereby implying the potential to inhibit or impede the signaling pathway associated with tumour necrosis factor-alpha (TNF-<math>\alpha</math>) in treating intermediary inflammatory conditions. The binding potential of compounds targeting TNF-<math>\alpha</math> has shown promising results. However, the most promising compounds from <i>Elsholtzia penduliflora</i> necessitate <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> biological experiments for confirming the theoretically obtained results.</p> |
| <b>KEYWORDS</b>                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Elsholtzia penduliflora</i>                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Molecular docking                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| TNF- $\alpha$                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| AutoDock Vina program                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Biological experiments                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

## NGHIÊN CỨU SÀNG LỌC *IN SILICO* CÁC HỢP CHẤT TIỀM NĂNG TỪ CÂY CHÙA DÙ (*ELSHOLTZIA PENDULIFLORA* W. W. SMITH) CÓ KHẢ NĂNG ỨC CHẾ TNF- $\alpha$

Cao Hồng Lê<sup>1\*</sup>, Trương Thị Thùy Nhung<sup>2</sup>, Bùi Thị Thực<sup>3</sup>, Đặng Mai Linh<sup>4</sup>, Ngũ Thị Trà Giang<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Nông Lâm – ĐH Thái Nguyên, <sup>2</sup>Trường Đại học Phenikaa, <sup>3</sup>Viện Hóa học các Hợp chất thiên nhiên – Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, <sup>4</sup>Trường Đại học Sư phạm Hà Nội, <sup>5</sup>Đại học Vinh

| THÔNG TIN BÀI BÁO                                                                                      | TÓM TẮT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ngày nhận bài:</b> 23/11/2023<br><b>Ngày hoàn thiện:</b> 29/01/2024<br><b>Ngày đăng:</b> 30/01/2024 | <p>Nghiên cứu này mô tả đánh giá sàng lọc <i>in silico</i> về các hợp chất thực vật của cây Chùa dù nhằm mục tiêu vào yếu tố hoại tử khối u <math>\alpha</math> (TNF-<math>\alpha</math>) bằng phương pháp mô phỏng gắn kết phân tử (molecular docking). Cấu trúc phân tử đã được thực hiện để xem xét mô hình gắn kết của các hợp chất thực vật cây Chùa dù cùng với cấu trúc tinh thể của TNF-<math>\alpha</math> (PDB ID: 2AZ5) bằng cách sử dụng chương trình AutoDock Vina, tiếp theo là nghiên cứu về các axit amin tương tác và tác động của chúng đối với khả năng ức chế của các hợp chất tiềm năng. Kết quả gắn kết cho thấy rằng penduloside G (– 9,264 kcal/mol) có hiệu quả gắn kết tốt nhất đối với TNF-<math>\alpha</math> so với chất chuẩn SPD-304 (– 8,7 kcal/mol). Các hợp chất có ái lực mạnh chứng tỏ có sự tương tác tốt hơn với các axit amin quan trọng, dẫn đến khả năng ức chế hoặc chặn đứng của con đường tín hiệu liên quan đến TNF-<math>\alpha</math> trong điều trị các bệnh trung gian về viêm. Khả năng gắn kết của các hợp chất thực vật nhắm vào đích TNF-<math>\alpha</math> đã cho thấy kết quả đầy hứa hẹn. Tuy nhiên, các hợp chất tiềm năng nhất có nguồn gốc từ cây Chùa dù (<i>Elsholtzia penduliflora</i>) cần được thực hiện các thử nghiệm sinh học <i>in vitro</i> và <i>in vivo</i> để xác nhận kết quả lý thuyết thu được.</p> |
| <b>TỪ KHÓA</b>                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Chùa dù                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Mô phỏng gắn kết phân tử                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| TNF- $\alpha$                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Chương trình AutoDock Vina                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Thử nghiệm <i>in silico</i>                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.9276>

\* Corresponding author. Email: caohongle1998@gmail.com

## 1. Giới thiệu

Yếu tố hoại tử khối u alpha TNF- $\alpha$  (Tumor necrosis factor alpha) là một cytokine tham gia vào một số cơ chế điều hòa của tế bào, có tác dụng đa hướng trên nhiều tế bào khác nhau, chẳng hạn như kích thích viêm, gây độc tế bào và bám dính tế bào [1]. Về mặt cấu trúc, TNF- $\alpha$  là một protein homotrimer bao gồm 157 axit amin, chủ yếu được tạo ra bởi các đại thực bào được kích hoạt, tế bào lympho T và tế bào tiêu diệt tự nhiên (Natural killer cells) [2]. TNF- $\alpha$  khi sản sinh quá mức sẽ đóng vai trò then chốt trong sinh bệnh học của một số bệnh viêm tự miễn, chẳng hạn như viêm khớp dạng thấp (RA, rheumatoid arthritis), viêm loét đại tràng (UC, ulcerative colitis), bệnh Crohn (CD, Crohn's disease), viêm khớp vẩy nến (PsA, psoriatic arthritis), viêm cột sống dính khớp (AS, ankylosing spondylitis) [3]. Chất ức chế yếu tố hoại tử khối u  $\alpha$  (TNF- $\alpha$  inhibitors) là các kháng thể đơn dòng mAbs (monoclonal antibodies) liên kết với TNF- $\alpha$  để vô hiệu hóa tác dụng gây viêm [4]. Chất ức chế TNF- $\alpha$  có các đặc điểm là tạo ra kháng thể chống lại chính chúng (kháng thể kháng thuốc, ADA- antidrug antibodies), tạo ra phản ứng miễn dịch hoặc còn gọi là tính sinh miễn dịch. Sự hiểu biết về cơ chế truyền tín hiệu TNF- $\alpha$  đã được mở rộng và áp dụng để điều trị các bệnh miễn dịch, dẫn đến sự phát triển của các phương pháp điều trị hiệu quả, bao gồm cả thuốc ức chế TNF- $\alpha$  [5].

Chùa dù (*Elsholtzia penduliflora*) là dược liệu chi *Elsholtzia*, thuộc họ Labiatae. Tại Việt Nam, loài này mọc hoang dại từ những vùng núi cao lạnh như Mường Khương, Bắc Hà, Sapa (Lào Cai), Sin Hồ (Lai Châu), Huổi Dạng, Mường Lộng (Kỳ Sơn, Nghệ An). Trong dân gian, Chùa dù được dùng làm thuốc chữa cảm cúm, sốt, ho sốt, dưới dạng thuốc sắc hay thuốc hãm, cho người và cho ngựa. Thành phần chủ yếu có trong tinh dầu của loài này là xineola chiếm 75-80% (bằng sắc ký khí) hoặc 56-60% (bằng resorxin). Trên thế giới, chi *Elsholtzia* được quan tâm nghiên cứu về chiết xuất và các hợp chất tinh khiết có hoạt tính như: chống viêm, kháng khuẩn, chống oxy hóa,... [6]. Hiện chưa có nghiên cứu nào về loài Chùa dù tại Việt Nam có hoạt tính chống viêm và kháng TNF- $\alpha$ .

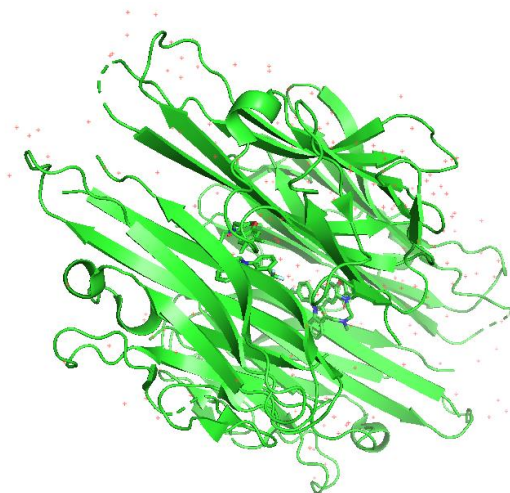
Mô phỏng gắn kết phân tử (molecular docking) là phương pháp được áp dụng rộng rãi để xác định phối tử và cấu trúc liên kết của enzyme. Thông qua lập trình máy tính, phương pháp này giúp kiểm tra sự tương tác giữa các phân tử. Từ đó đưa ra dự đoán giữa liên kết và ái lực của chúng ở cấp độ phân tử hoặc nguyên tử. Thêm vào đó, gắn kết phân tử có thể cung cấp đánh giá về tiềm năng dược lý của một chất [7], [8]. So với các phương pháp thử nghiệm truyền thống, đây được xem là phương pháp vượt trội do tiết kiệm lượng lớn chi phí, thời gian và công sức.

Do đó, nghiên cứu của chúng tôi tập trung vào việc nghiên cứu thiết kế thuốc có sự hỗ trợ của máy tính để dự đoán và xác định khả năng ức chế TNF- $\alpha$  ở cây Chùa dù. Điều này rất cần thiết trong việc khám phá thêm các loại dược liệu và phương pháp điều trị các bệnh viêm nhiễm.

## 2. Phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Chuẩn bị protein

Cấu trúc tinh thể 3D của protein TNF- $\alpha$  với chất ức chế SPD-304 được tải về từ ngân hàng cơ sở dữ liệu protein RCSB PDB (<https://www.rcsb.org/structure/2az5>) có PDB ID: 2AZ5, độ phân giải 2.1 Å. Mô hình protein này là một phức hợp dimer của chuỗi tiểu đơn vị TNF- $\alpha$ . Chuỗi A và B trong cấu trúc protein được giữ lại để chuẩn bị cho mô phỏng, tất cả các phân tử đồng kết tinh như phân tử nước, phối tử và ion không cần thiết cho nghiên cứu đều được loại bỏ. Phần mềm AutoDockTools v1.5.6 được sử dụng để bổ sung nguyên tử hydro bị thiếu và tính toán điện tích riêng phần Kollman. Cấu trúc sau khi chuẩn bị được lưu dưới dạng tệp PDBQT (tệp đầu vào cho mô phỏng gắn kết phân tử).



**Hình 1.** Cấu trúc tinh thể 3D của protein TNF- $\alpha$  với chất ức chế SPD-304

## 2.2. Chuẩn bị phối tử

Các hợp chất có nguồn gốc từ cây Chùa dù được thu thập từ các tài liệu công bố trước đây [9], [11]. Sau đó, các cấu trúc hóa học của các hợp chất này được xây dựng bằng phần mềm BIOVIA Discovery Draw (<https://www.3ds.com/products-services/biovia/products/scientific-informatics/biovia-draw/>). Cấu trúc này sau đó được chuyển đổi thành cấu trúc ba chiều sử dụng chương trình BIOVIA Discovery Studio Visualizer [12] và lưu dưới định dạng tệp MOL. Năng lượng hình học của tất cả các phân tử được tối ưu hóa sử dụng phần mềm ORCA v4.2.0 sử dụng bộ hàm tương tự như nghiên cứu trước đây [13], [14].

## 2.3. Mô phỏng gắn kết phân tử (Molecular docking)

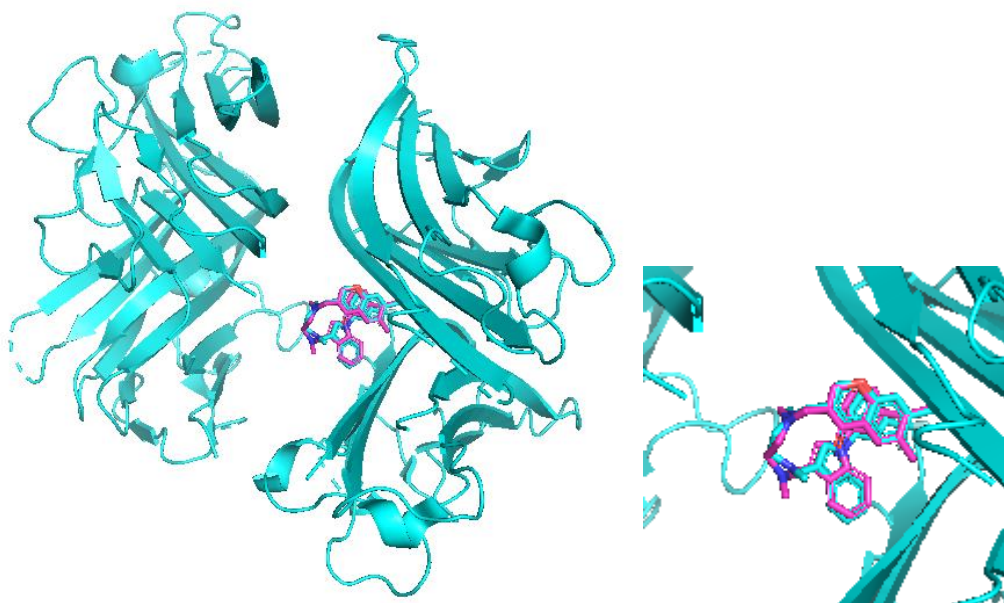
Phương pháp gắn kết phân tử được lựa chọn để đánh giá các tương tác protein – phối tử và ước tính điểm gắn kết dựa trên hình học để dự đoán ái lực liên kết các phân tử được gắn vào protein [15]. Trong nghiên cứu này, mô phỏng gắn kết phân tử được áp dụng để hiểu hơn cách thức liên kết của các hợp chất tự nhiên (Hình 1) cùng với cấu trúc protein TNF- $\alpha$  (PDB ID: 2AZ5) [16]. Chương trình AutoDock Vina v1.2.3 được lựa chọn để thực hiện các mô phỏng này [17]. Các thông số thiết lập cho chương trình bao gồm kích thước hộp là 24 Å x 24 Å x 24 Å, tọa độ tâm hộp được đặt là  $x = -19,2$  Å,  $y = 74,5$  Å,  $z = 33,8$  Å. Ngoài ra, các thông số khác được cài đặt tương tự như các nghiên cứu trước đây [14]. Các kết quả thu được từ mô phỏng gắn kết phân tử được phân tích và biểu diễn sử dụng phần mềm BIOVIA Discovery Studio Visualizer [12].

## 3. Kết quả và thảo luận

### 3.1. Kết quả gắn kết phân tử

Trong nghiên cứu hiện tại nhằm khám phá khả năng ức chế của các hợp chất thực vật có trong cây Chùa dù đối với protein TNF- $\alpha$ . Chúng tôi đã thực hiện nghiên cứu docking phân tử của tất cả các hợp chất thực vật được tìm thấy trong cây Chùa dù bằng cách sử dụng chương trình AutoDock Vina v1.2.3, sau đó tiến hành nghiên cứu các tương tác giữa các axit amin và tác động của chúng lên khả năng ức chế của các vị trí hoạt động.

Trước khi tiến hành mô phỏng, phối tử ban đầu từ phức hợp với TNF- $\alpha$  (PDB ID: 2AZ5) xác định cấu trúc bằng phương pháp thực nghiệm nhiễu xạ tia X được thực hiện mô phỏng gắn kết phân tử lại vào vùng hoạt động của protein để đánh giá cách tiến trình mô phỏng có độ tin cậy cao không. Kết quả thể hiện trong hình 2 cho thấy sự trùng lặp tốt giữa phối tử được gắn kết và phối tử ban đầu với giá trị RMSD thu được là  $1,02 \text{ Å} < 2 \text{ Å}$  được tính bằng chương trình DockRMSD [18].



**Hình 2.** Kết quả mô phỏng gắn kết hợp chất đồng kết tinh SPD-304 (màu xanh lơ) và hợp chất sau khi gắn kết (màu hồng cánh sen) trong vùng hoạt động của protein TNF- $\alpha$  (PDB ID: 2AZ5)

**Bảng 1.** Các tương tác liên kết và năng lượng liên kết của các phối tử từ cây Chùa dù nhắm đích TNF- $\alpha$

| STT | Hợp chất                                                                                                | Năng lượng liên kết (kcal/mol) |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 1   | elsholtzioxin                                                                                           | -7,476                         |
| 2   | apigenin                                                                                                | -7,601                         |
| 3   | <i>p</i> -hydroxyphenyl acetic acid methyl ester                                                        | -5,195                         |
| 4   | methyl ( <i>R</i> )-3- hydroxy-5-phenyl pentanoate                                                      | -5,893                         |
| 5   | methyl 2-O-feruloyl-3-(3',4'-dihydroxy- phenyl) lactate                                                 | -7,098                         |
| 6   | methyl isoferuloyl-7-(3,4- dihydroxyphenyl) lactate                                                     | -6,891                         |
| 7   | methyl caffeate                                                                                         | -5,727                         |
| 8   | trans- <i>p</i> -coumaric acid                                                                          | -5,577                         |
| 9   | protocatechuic aldehyde                                                                                 | -5,062                         |
| 10  | 4-hydroxybenzoic acid                                                                                   | -5,104                         |
| 11  | 2,6-dihydroxy-2,4-dimethyl-3(2H)-benzofuranone                                                          | -6,247                         |
| 12  | 2-(3',4'-dihydroxyphenyl)-1,3-benzodioxole-5-aldehyde                                                   | -6,788                         |
| 13  | 4-acetonyl-3,5-dimerhoxy- <i>p</i> -quinol                                                              | -5,25                          |
| 14  | ( <i>E</i> )-2-(4-hydroxy-3-methyl-2-butenyl)-hydroquinone                                              | -5,623                         |
| 15  | (1' <i>R</i> )-1'- (4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)propan-1'-ol 4- <i>O</i> - $\beta$ -D-glucopyranoside | -6,24                          |
| 16  | <i>p</i> -ethylphenyl-1- <i>O</i> - $\beta$ -D-glucopyranoside                                          | -6,565                         |
| 17  | Penduloside A                                                                                           | -9,19                          |
| 18  | Penduloside B                                                                                           | -8,821                         |
| 19  | Penduloside C                                                                                           | -8,66                          |
| 20  | Penduloside D                                                                                           | -8,195                         |
| 21  | Penduloside E                                                                                           | -8,385                         |
| 22  | Penduloside F                                                                                           | -8,564                         |
| 23  | Penduloside G                                                                                           | -9,264                         |
| 24  | officinoterpenoside B                                                                                   | -9,014                         |

Hợp chất đồng kết tinh trong phức hợp với TNF- $\alpha$  (PDB ID: 2AZ5) là SPD304 được chọn làm chất chuẩn cho nghiên cứu này vì cơ chế ức chế đã được chứng minh rõ ràng [16]. Hợp chất

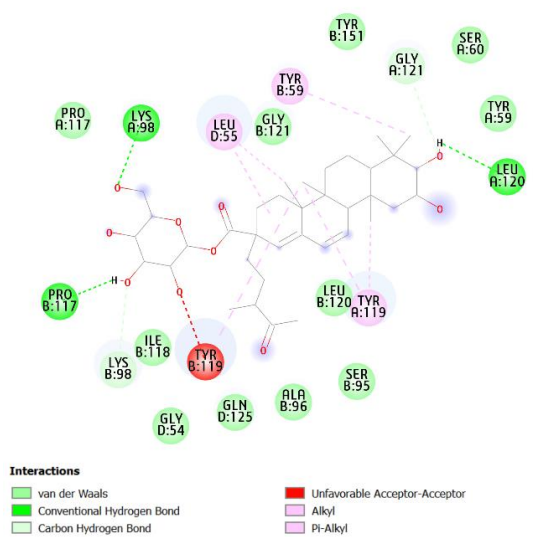
SPD304 có năng lượng liên kết -8,7 kcal/mol, trong đó GLY121 (A), TYR59 (A), TYR59 (B), TYR119 (A), TYR119 (B) và TYR151 (B) đại diện cho các axit amin xúc tác quan trọng.

Các năng lượng liên kết của tất cả các hợp chất hóa học của Chùa dù nhắm đích TNF- $\alpha$  (PDB ID: 2AZ5) và tương tác gắn kết với các axit amin được trình bày trong Bảng 1.

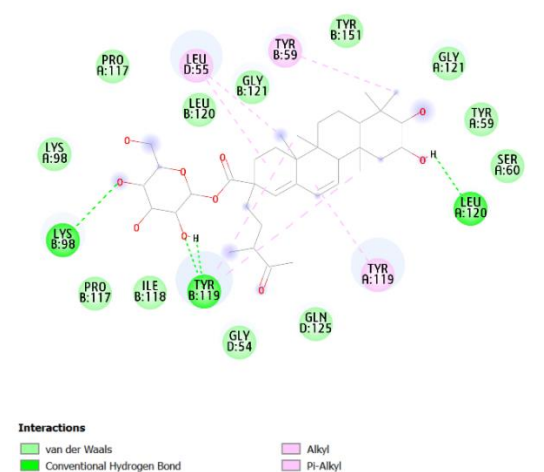
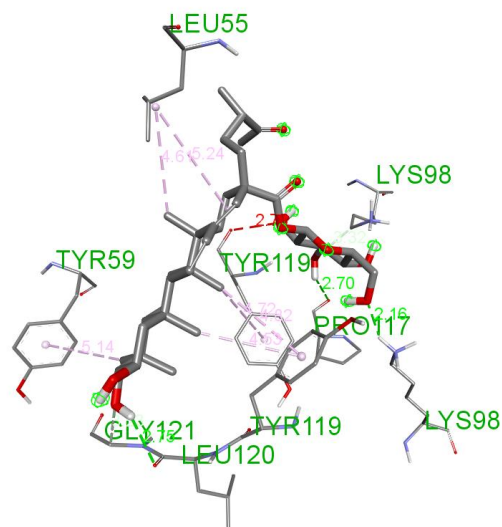
Năng lượng liên kết của các hợp chất thực vật dao động từ -9,264 đến -5,062 kcal/mol. Từ kết quả docking, rõ ràng thấy rằng hợp chất **23** thể hiện năng lượng liên kết mạnh nhất (-9,264 kcal/mol) khi hình thành phức hợp với TNF- $\alpha$ , so với các hợp chất tự nhiên khác như axit betulinic (-9,2 kcal/mol), bauerenol (-9,1 kcal/mol), lewisone (-8,6 kcal/mol),  $\beta$ -sitosterol (-8,5 kcal/mol) và betulin (-8,4 kcal/mol) [19]. Ngoài ra, các hợp chất có trong cây Chùa dù khác có năng lượng liên kết tốt hơn chất đối chứng SPD-304 như **17** (-9,19 kcal/mol), **24** (-9,014 kcal/mol), **18** (-8,821 kcal/mol). Phân tích hình ảnh tương tác protein-ligand của các vị trí gắn kết tối ưu được tính toán của các hợp chất thực vật trên TNF- $\alpha$  đã cho thấy sự tham gia đáng kể của nhiều loại tương tác, chẳng hạn như liên kết hydrogen và tương tác hydrophobic, bao gồm tạo tương tác  $\pi$ -alkyl và alkyl, trong tính ổn định của sự gắn kết của các hợp chất thực vật với TNF- $\alpha$ . Phân tích cũng cho thấy rằng các hợp chất thực vật định hướng theo như SPD-304 trong cùng vùng hoạt động của TNF- $\alpha$ .

Dựa trên kết quả docking, hợp chất **23** đã được trong vùng vị trí gắn kết của TNF- $\alpha$ . Các tương tác quan sát thấy của hợp chất này với TNF- $\alpha$  được hình thành tương tác alkyl và  $\pi$ -alkyl với các axit amin VAL 123 (B), VAL123 (D), LEU57 (B) và LEU157 (D). Ngoài tương tác hydrophobic, nhóm hydroxyl của hợp chất **23** tạo ra một tương tác liên kết hydrogen với LEU120 (B), với độ dài liên kết 3,00 Å (Hình 3). Các tương tác liên kết của hợp chất **24** (-9,014 kcal/mol) cho thấy cách thức tương tác hydrophobic tương tự giống với hợp chất **23**. Hơn nữa, hợp chất **24** còn tương tác alkyl với axit amin TYR119, bên cạnh đó hợp chất này còn tạo liên kết hydro với TYR151 (A) và GLN61 (A) có khoảng cách liên kết lần lượt là 2,38 Å và 2,37 Å. Hợp chất **17** cho thấy năng lượng gắn kết là -9,19 kcal/mol, cho thấy khả năng ức chế tốt. Cách thức tương tác phân tử chi tiết của hợp chất **17** cho thấy rằng các nhóm hydroxyl tham gia vào việc hình thành liên kết hydrogen với các axit amin LEU120 (A), LYS98 (A) và PRO117 (A) với khoảng cách liên kết lần lượt là 2,75 Å; 2,16 Å và 2,70 Å. Cấu trúc hợp chất **18** tương tự với hợp chất **17** chỉ khác đồng phân ở vị trí C-3 gắn hydroxyl trong phân tử, khi tương tác trong vùng hoạt động của protein TNF- $\alpha$  vẫn duy trì khả năng liên kết hydro với axit amin LEU120 (A) với độ dài liên kết 2,31 Å. Bên cạnh đó, sự tương tác liên kết hydro tại LYS98 (A) trên gốc đường của phân tử này cũng xuất hiện, tuy nhiên sự liên kết tại PRO117 (A) không còn nữa thay vào đó là axit amin Tyr119 (B). Ngoài ra, hợp chất **18** có những phát hiện các tương tác hydrophobic tương tự như của hợp chất **17**.

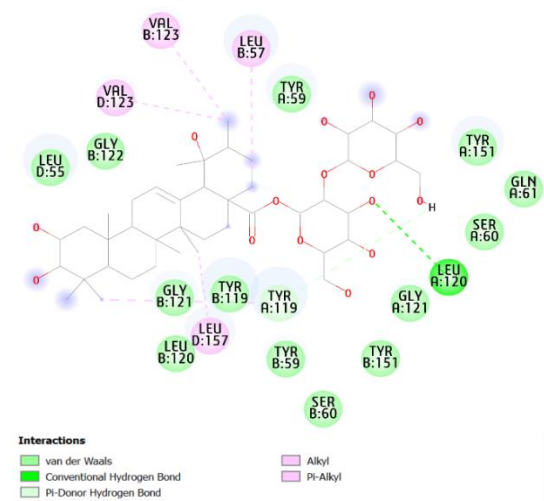
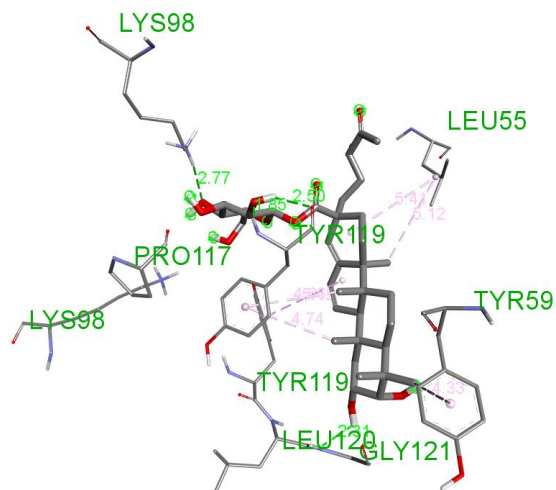
Nhìn chung, cách thức tương tác của các hợp chất thực vật được chọn từ cây Chùa dù cho thấy rằng tương tác hydrophobic và liên kết hydro là các lực gắn kết chính tham gia vào việc có được các vị trí gắn kết thuận lợi và tiềm năng để ức chế TNF- $\alpha$ .



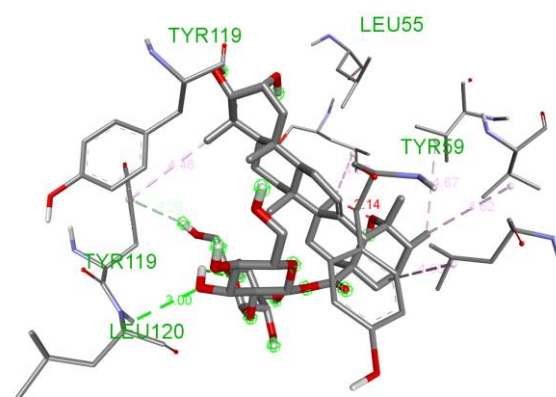
17

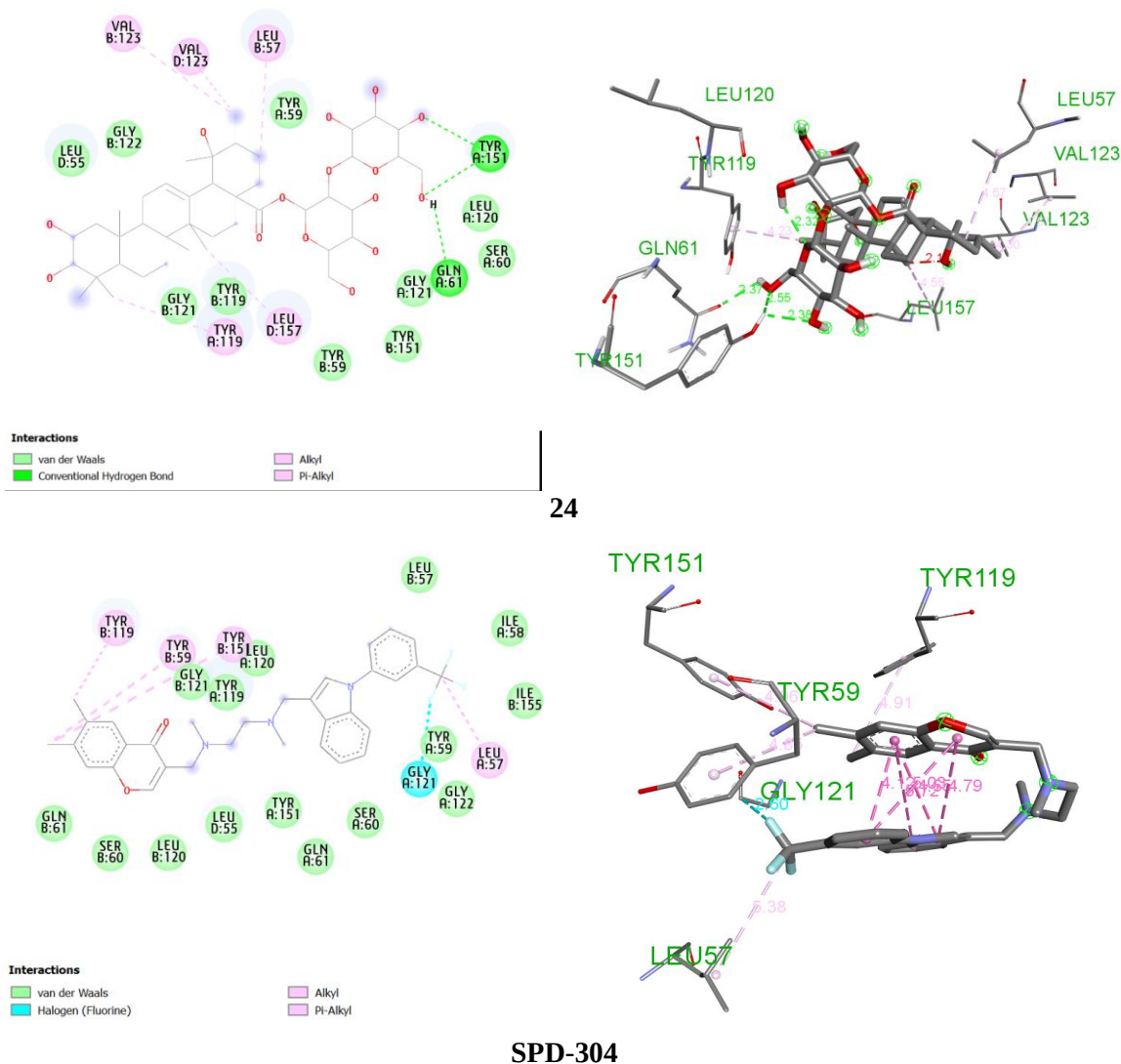


18



23





**Hình 3.** Các tương tác 2D và 3D của các hợp chất tiềm năng nhất với các amino acid trong vùng hoạt động của protein TNF- $\alpha$

#### 4. Kết luận

TNF- $\alpha$ , một loại cytokine, chủ yếu liên quan đến sự suy giảm mô tại các khu vực bị viêm khớp và có thể là một mục tiêu tiềm năng trong việc điều trị bệnh liên quan đến viêm trung gian. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã tiến hành mô phỏng gắn kết phân tử của các hợp chất thực vật có nguồn gốc từ cây Chùa dù. Nghiên cứu này đã chứng minh rằng bốn hợp chất (penduloside A, penduloside B, penduloside G, officinoterpenoside B) từ các hợp chất thực vật đã chọn cho điểm gắn kết dao động từ -9,264 đến -5,062 kcal/mol. Trong số tất cả, penduloside G điểm gắn kết thấp nhất (-9,264 kcal/mol) trong phức hợp với TNF- $\alpha$ , trong khi hợp chất tham chiếu, SPD-304, cho thấy năng lượng gắn kết là -8,7 kcal/mol. Nhìn chung, các hợp chất thực vật có trong cây Chùa dù có tác động ức chế mạnh mẽ đối với TNF- $\alpha$  và có thể được đánh giá thêm về tác động chống viêm của chúng, cũng như việc phát triển các loại thuốc thay thế với ít tác dụng phụ cho việc điều trị viêm.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] V. Pecoraro, E. De Santis, A. Melegari, and T. Trenti, "The impact of immunogenicity of TNF $\alpha$  inhibitors in autoimmune inflammatory disease. A systematic review and meta-analysis," *Autoimmunity reviews*, vol. 16, no. 6, pp. 564-575, 2017.
- [2] L. J. Old, "Tumor necrosis factor," *Scientific American*, vol. 258, no.5, pp. 59-75, 1988.
- [3] R. Gomez-Flores, T. N. Thiruvengadathan, R. Nicol, *et al.*, "Bioethanol and biobutanol production from sugarcorn juice," *Biomass and Bioenergy*, vol. 108, pp. 455-463, 2018.
- [4] S. S. Abd El-Karim, H. S. Mohamed, M. F. Abdelhameed, A. E. G. E. Amr, A. A. Almehizia, and E. S. Nossier, "Design, synthesis and molecular docking of new pyrazole-thiazolidinones as potent anti-inflammatory and analgesic agents with TNF- $\alpha$  inhibitory activity," *Bioorganic Chemistry*, vol. 111, 2021, Art. no. 104827.
- [5] S. Xu, H. Peng, N. Wang, and M. Zhao, "Inhibition of TNF- $\alpha$  and IL-1 by compounds from selected plants for rheumatoid arthritis therapy: In vivo and in silico studies," *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, vol. 17, no. 2, pp. 277-285, 2018.
- [6] L. Zhang, L. Yang, R. T. Li, F. Yu, and J. Zhong, "A new prenylated 3-benzoxepin derivative with anti-influenza a virus activity from *Elsholtzia penduliflora*," *Natural Product Research*, vol. 36, no. 3, pp. 719-725, 2022.
- [7] Z. Guo, Z. Liu, X. Wang, W. Liu, R. Jiang, R. Cheng, and G. She, "Elsholtzia: phytochemistry and biological activities," *Chemistry Central Journal*, vol. 6, no. 1, pp. 1-8, 2012.
- [8] T. T. Bui, N. S. Nguyen, B. K. Nguyen, T. H. K. Do, and H. M. Phan, "In silico screening of alkaloids as potential inhibitors of HER2 protein for breast cancer treatment," *Vietnam Journal of Chemistry*, vol. 61, no. 3, pp. 308-317, 2023.
- [9] G. M. Morris and M. Lim-Wilby, "Molecular modeling of proteins," *Methods Mol. Biol.*, vol.443, pp. 365-382, 2008.
- [10] T. D. H. Hoang, T. K. V. Le, and T. H. Do, "Triterpene glycosides from the aerial parts of *Elsholtzia penduliflora* WW Smith and their cytotoxic activity," *Fitoterapia*, vol. 162, 2022, Art. no. 105264.
- [11] L. Zhang, L. Yang, R. T. Li, F. Yu, and J. Zhong, "A new prenylated 3-benzoxepin derivative with anti-influenza a virus activity from *Elsholtzia penduliflora*," *Natural Product Research*, vol. 36, no. 3, pp. 719-725, 2022.
- [12] D.S. Biovia, *Discovery Studio Visualizer*. San Diego, 2021.
- [13] F. Neese, "Software update: the ORCA program system, version 4.0," *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, vol. 8, no. 1, 2018, Art. no. e1327.
- [14] X. H. Nguyen, T. N. A. Hoang, N. K. Vu, T. H. Vu, V. H. Nguyen, T. H. Tran, and M. C. Nguyen, "In silico and ADMET study of *Morinda longissima* phytochemicals against TNF- $\alpha$  for treatment of inflammation-mediated diseases," *Vietnam Journal of Chemistry*, vol. 61, pp. 57-63, 2023.
- [15] I. Muegge and M. Rarey, "Small molecule docking and scoring," *Reviews in computational chemistry*, vol. 17, pp. 1-60, 2001.
- [16] M. M. He, A. S. Smith, J. D. Oslob, W. M. Flanagan, A. C. Braisted, A. Whitty, and B. C. Cunningham, "Small-molecule inhibition of TNF- $\alpha$ ," *Science*, vol. 310, no. 5750, pp. 1022-1025, 2005.
- [17] J. Eberhardt, D. Santos-Martins, A. F. Tillack, and S. Forli, "AutoDock Vina 1.2. 0: New docking methods expanded force field, and python bindings," *Journal of Chemical Information and Modeling*, vol. 61, no. 8, pp. 3891-3898, 2021.
- [18] E. W. Bell and Y. Zhang, "DockRMSD: an open-source tool for atom mapping and RMSD calculation of symmetric molecules through graph isomorphism," *Journal of Cheminformatics*, vol. 11, no. 1, pp. 1-9, 2019.
- [19] S. R. Yende, S. K. Shah, S. K. Arora, K. S. Moharir, and G. K. Lohiya, "In silico prediction of phytoconstituents from *Ehretia laevis* targeting TNF- $\alpha$  in arthritis," *Digital Chinese Medicine*, vol. 4, no. 3, pp. 180-190, 2021.