

IN SILICO ASSESSMENT OF SOME BIOACTIVE MARINE XANTHONE DERIVATIVES AS POTENT INHIBITORS OF PI3K γ BY MOLECULAR DOCKING APPROACH

Cao Hong Lê^{1*}, Nguyen Ngoc Thuy², Truong Thi Thuy Nhung³, Bui Thi Thuc⁴, Mac Thi Nguyen⁵,
 Nguyen Trung Duc⁶, Dau Dinh Khai⁶, Dinh Thi Thuy Linh⁶, Nguyen Lan Huong⁶

¹Thai Nguyen University of Agriculture and Forestry, ²Ho Chi Minh City University of Industry and Trade

³Phenikaa University, ⁴Institute of Natural Products Chemistry- Vietnam Academy of Science and Technology

⁵Sao Do University, ⁶Hanoi National University of Education

ARTICLE INFO		ABSTRACT
Received:	05/02/2024	Protein PI3K γ is a well-defined kinase target for cancer treatment that is important in regulating cell signaling, metabolism, growth, and cell proliferation. Our research aims to assess the anti-proliferation activity and mechanisms, the dual PI3K/mTOR binding affinity, and the mechanism of action of a series of bioactive xanthone derivatives from the marine. The performance of the AutoDock Vina software for predicting ligand-receptor binding affinities and poses of the compounds under study was first verified by available experimental data. Based on the validated AutoDock Vina parameters, a database of 169 marine xanthenes were screened against the protein PI3K γ . Natural compounds with lower docking scores ($\Delta G = -9,12$ kcal/mol) than the positive control were subjected to MD simulation to evaluate structural changes compliant with the protein PI3K γ . Structure and energy analyses showed that Austocystin L is highly stable within the active sites of the protein PI3K γ . Austocystin L and Neocitreamicins I were suggested as agents against the protein PI3K γ and to direct further biochemical experiments based on <i>in silico</i> calculations.
Revised:	29/02/2024	
Published:	29/02/2024	
KEYWORDS		
Protein PI3K γ		
Marine xanthenes		
AutoDock Vina parameters		
Austocystin L		
Neocitreamicins I		

ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH IN SILICO CỦA MỘT SỐ CÁC HỢP CHẤT XANTHONE TỪ SINH VẬT BIỂN NHƯ CÁC CHẤT ỨC CHẾ PI3K γ BẰNG PHƯƠNG PHÁP GẮN KẾT PHÂN TỬ

Cao Hồng Lê^{1*}, Nguyễn Ngọc Thụy², Trương Thị Thùy Nhung³, Bùi Thị Thục⁴, Mạc Thị Nguyên⁵,
 Nguyễn Trung Đức⁶, Đậu Đình Khải⁶, Đinh Thị Thùy Linh⁶, Nguyễn Lan Hương⁶

¹Trường Đại học Nông Lâm – ĐH Thái Nguyên, ²Trường Đại học Công thương Thành phố Hồ Chí Minh

³Trường Đại học Phenikaa, ⁴Viện Hóa học các Hợp chất thiên nhiên – Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

⁵Trường Đại học Sao Đỏ, ⁶Trường Đại học Sư phạm Hà Nội

THÔNG TIN BÀI BÁO		TÓM TẮT
Ngày nhận bài:	05/02/2024	Protein PI3K γ là một đích kinase được xác định rõ trong điều trị ung thư, đóng vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh tín hiệu tế bào, chuyển hóa, sự phát triển và sự sinh sản của tế bào. Nghiên cứu của chúng tôi nhằm đánh giá khả năng ức chế với PI3K γ , và cách thức tác động của một loạt các dẫn xuất xanthone có hoạt tính sinh học từ nguồn sinh vật biển. Hiệu quả của phần mềm AutoDock Vina để dự đoán ái lực liên kết giữa phối tử và thụ thể cũng như vị trí của các hợp chất nghiên cứu đã được xác minh trước đó thông qua dữ liệu thực nghiệm có sẵn. Dựa trên các tham số AutoDock Vina đã được xác minh, một cơ sở dữ liệu gồm 169 xanthone từ sinh vật biển đã được sàng lọc đối với protein PI3K γ . Các hợp chất tự nhiên có ái lực liên kết thấp hơn ($\Delta G = -9,12$ kcal/mol) so với chất đối chứng dương đã được phân tích để đánh giá sự tương tác giữa các hợp chất nghiên cứu với protein PI3K γ . Phân tích cấu trúc và năng lượng cho thấy rằng Austocystin L rất ổn định trong các vị trí hoạt động của protein PI3K γ . Austocystin L và Neocitreamicins I được đề xuất làm tác nhân chống lại protein PI3K γ và để định hướng thêm cho các thực nghiệm sinh hóa dựa trên tính toán <i>in silico</i> .
Ngày hoàn thiện:	29/02/2024	
Ngày đăng:	29/02/2024	
TỪ KHÓA		
Protein PI3K γ		
Xanthone từ sinh vật biển		
Tham số AutoDock Vina		
Austocystin L		
Neocitreamicins I		

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.9680>

* Corresponding author. Email: caohongle1998@gmail.com

1. Giới thiệu

Ung thư là một nhóm bệnh do sự phát triển không kiểm soát và xâm lấn của các tế bào phân chia bất thường trong cơ thể, có thể ảnh hưởng đến nhiều bộ phận khác nhau. Nguyên nhân và phương pháp điều trị tùy thuộc vào loại bệnh ung thư cụ thể. Hiện nay để điều trị cho các bệnh nhân mắc ung thư, các phương pháp phổ biến thường được áp dụng bao gồm phẫu thuật, xạ trị, hóa trị, liệu pháp nội tiết tố, liệu pháp nhắm đích và liệu pháp miễn dịch [1], [2]. Các công trình nghiên cứu hiện nay liên tục phát triển nhằm cung cấp các phương pháp chẩn đoán và điều trị ung thư mang lại hiệu quả tốt hơn cho những người có nguy cơ mắc hoặc sống chung với bệnh [3], [4].

Ung thư cũng là một căn bệnh gây tử vong hàng đầu trên thế giới, báo động đối với sức khỏe cộng đồng khi tỷ lệ mắc và số ca tử vong do ung thư đang gia tăng [5]. Trong nhiều liệu pháp điều trị ung thư, phương pháp nhắm đích ức chế protein kinase đang được nổi lên như một liệu pháp hiệu quả, do ngăn chặn sự phát triển của tế bào ung thư bằng cách can thiệp vào các phân tử đích (gen, protein chuyên biệt,...) cần thiết cho quá trình hình thành và phát triển của khối u [6], [7]. Con đường truyền tín hiệu tế bào phosphoinositide 3 kinase (PI3K) đóng vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh sự phát triển, biệt hóa và sống sót của tế bào. Nó cũng liên quan đến nhiều loại ung thư và các bệnh khác. Các chất ức chế con đường này đang được nghiên cứu như là phương pháp điều trị tiềm năng cho một số loại ung thư [8].

Protein PI3K γ (Phosphoinositide 3-kinase gamma) là một đích sinh học tiềm năng đóng vai trò quan trọng trong điều trị ung thư tham gia vào các quá trình cơ bản của tế bào [9]. PI3K γ liên quan đến con đường tín hiệu PI3K/AKT/mTOR, đóng vai trò quyết định trong việc thúc đẩy sự sống sót, phát triển và di chuyển của tế bào ung thư [10]. Nó còn có khả năng can thiệp vào cơ chế kiểm soát sự sản sinh của tế bào, đưa đến tình trạng tăng trưởng không kiểm soát và phát triển của ung thư. Sự tương tác với các yếu tố môi trường và khả năng chống lại quá trình tự giết tế bào (apoptosis) là những khía cạnh khác của vai trò của PI3K γ trong môi trường ung thư. Điều này làm cho PI3K γ trở thành một đích sinh học tiềm năng trong phát triển các phương pháp điều trị ung thư [11]. Các nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng hiện nay đang được tiến hành để đánh giá hiệu quả và an toàn của việc ức chế hoạt động của PI3K γ , nhằm kiểm soát và điều trị ung thư. Việc hiểu rõ hơn về cơ chế hoạt động của PI3K γ có thể mở ra những cơ hội mới trong phát triển các phương pháp chống ung thư đặc hiệu và hiệu quả [12]. Do đó, việc nhắm mục tiêu vào PI3K γ có thể là một chiến lược tiềm năng trong phát triển các loại thuốc điều trị ung thư.

Xanthone có hoạt tính sinh học từ sinh vật biển là các hợp chất tự nhiên được tìm thấy trong nhiều loại san hô, bọt biển và các sinh vật biển khác. Chúng có đặc tính chống oxy hóa, chống viêm, kháng khuẩn, chống ký sinh trùng, kháng vi-rút, kháng nấm, chống ung thư mạnh và có thể được sử dụng để giúp bảo vệ chống viêm, stress oxy hóa và tổn thương tế bào [13]. Ngoài ra, chúng có thể mang lại những lợi ích bổ sung cho sức khỏe của não, sức khỏe của tim và sức khỏe của da [14]. Việc làm sáng tỏ đích sinh học chính xác của các hợp chất xanthone sẽ tạo cơ hội tốt hơn cho các hợp chất này được phát triển thành thuốc chống ung thư mạnh. Đồng thời, việc biến tính các dẫn xuất xanthone tự nhiên nhằm vào các đích cụ thể có khả năng phổ rộng sinh học của các hợp chất xanthone. Điều này có thể đạt được bằng cách thiết kế các chất tương tự xanthone mới, với sự trợ giúp từ các kỹ thuật y học hiện đại, bao gồm cả mô hình phân tử [15] - [18].

Sự đa dạng như vậy đã thúc đẩy việc tìm kiếm các hợp chất xanthone có hoạt tính sinh học mới có thể sử dụng trong các ứng dụng y học. Công trình hiện tại tiến hành các nghiên cứu docking phân tử của các xanthone có hoạt tính từ sinh vật biển và phân tích các tác động của chúng để xác định các ứng viên ức chế liên kết PI3K γ tiềm năng.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Chuẩn bị thư viện các hợp chất xanthone có nguồn gốc từ sinh vật biển

Nghiên cứu này sử dụng một tập dữ liệu gồm 169 hợp chất xanthone được phân lập từ sinh vật biển để nghiên cứu khả năng ức chế của chúng đối với protein PI3K γ thông qua mô phỏng

gắn kết phân tử (molecular docking) [15]. Cấu trúc hóa học của các hợp chất được tối ưu về hình học và năng lượng đã được xác định bằng phần mềm Marvin Sketch với trường lực MMFF94s [19]. Sử dụng tệp `prepare_ligand4.py` trong bộ công cụ phần mềm MGLTools-1.5.6 (<http://mgltools.scripps.edu/>) để thêm hydrogen bị thiếu, các điện tích Gasteiger được tính toán, và lưu tất cả các tệp định dạng thành tệp *.pdbqt.

2.2. Chuẩn bị thụ thể

Cấu trúc tinh thể của PI3K γ (PDB ID: 4FA6) đã được thu thập từ RCSB Protein Data Bank với độ phân giải là 2,70 Å [20]. Trước khi tiến hành nghiên cứu mô phỏng gắn kết, các phân tử không cần thiết trong mô hình protein bao gồm ion hòa tan, phân tử nước và chất đồng kết tinh đã được loại bỏ bằng phần mềm Discovery Studio Visualizer 2021. Sau đó, tất cả hydrogen còn thiếu và điện tích Kollman đã được thêm vào cấu trúc protein và lưu vào tệp có định dạng *.pdbqt bằng phần mềm MGLTools v1.5.6.

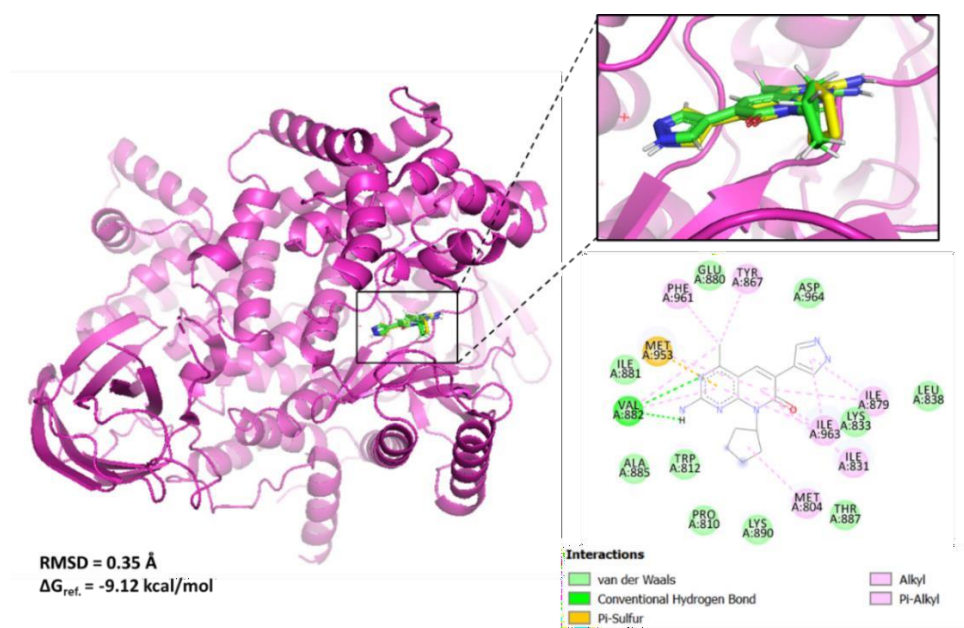
2.3. Mô phỏng gắn kết phân tử (Molecular docking)

Phương pháp sàng lọc gắn kết phân tử cung cấp thông tin về sự tương tác và ái lực liên kết của các hợp chất với các protein thụ thể hoặc enzyme. Kết quả thu được của các hợp chất nghiên cứu được so sánh với các chất ức chế đã biết. Trong nghiên cứu này, 169 hợp chất xanthone từ sinh vật biển đã được đưa vào vị trí hoạt động của protein PI3K γ (PDB ID: 4FA6) bằng chương trình Autodock Vina v1.2.3 [21]. Các tệp đầu vào (*.pdbqt) chứa thông tin về tọa độ, điện tích riêng phần, và loại nguyên tử đã được chuẩn bị bằng phần mềm MGL-Tools 1.5.6. Một hộp lưới có kích thước 24x24x24 Å, và tọa độ trung tâm $x = 44,5$, $y = 15,1$, và $z = 31,3$ Å đã được tạo ra cho mô phỏng này. Giá trị “exhaustiveness” được thiết lập là 400 để tăng độ chính xác của liên kết phân tử. Kết quả phân tích tương tác protein-ligand sử dụng phần mềm Discovery Studio Visualizer cho thấy rằng mỗi hệ protein-ligand thể hiện các tương tác hydrophobic và liên kết hydro trong cấu trúc khác nhau. Hình ảnh tương tác 2D và 3D được hiển thị và phân tích bằng phần mềm này.

3. Kết quả và bàn luận

Trước khi tiến hành thực hiện sàng lọc *in silico* các hợp chất xanthone phân lập từ sinh vật biển, phương pháp “re-docking” được thực hiện nhằm xác nhận độ tin cậy của tiến trình mô phỏng gắn kết phân tử [22], [23]. Trong phương pháp này, phối tử đồng kết tinh được tải từ dữ liệu PubChem, sau đó được gắn kết vào vùng hoạt động của protein PI3K γ (PDB ID: 4FA6) và cấu dạng phân tử thu được được so sánh về mặt vị trí tọa độ với chất đồng kết tinh ban đầu thể hiện trong hình 1.

Kết quả minh họa từ hình 1 cho thấy sự xếp chồng của hai phân tử trước và sau khi gắn kết lại (re-dock) thu được giá trị RMSD (Root-mean-square deviation-Độ lệch bình phương trung bình góc) tính toán là $0,35 < 2$ Å, đây là ngưỡng giá trị cung cấp dự đoán cấu dạng chính xác và giá trị này cũng tương đồng với nghiên cứu trước đây [23]. Do đó, việc xác nhận gắn kết phân tử đã đạt được hiệu quả tốt. Chất ức chế kép PI3K/mTOR (PI3K/mTOR dual inhibitor) 2-amino-8-cyclopentyl-4-methyl-6-(1H-pyrazol-4-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one được gắn kết và protein thu được năng lượng liên kết $-9,12$ kcal/mol. Chất đồng kết tinh này đã chứng minh các tương tác quan trọng với các gốc amino axit tại vị trí hoạt động của PI3K γ (Hình 1). Sau khi được gắn lại vào vị trí liên kết, phối tử đồng kết tinh (2-amino-8-cyclopentyl-4-methyl-6-(1H-pyrazol-4-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one) tạo liên kết hydrogen với amino axit Val882 và xuất hiện tương tác Pi-Sulfur với Gln215, Alkyl và Pi-alkyl với các amino axit như Phe961, Tyr867, Ile879, Ile963, Ile831, và Met804, đây là những axit amin quan trọng đối với protein PI3K γ . Trong nghiên cứu gắn kết phân tử hiện tại, phối tử đồng kết tinh (2-amino-8-cyclopentyl-4-methyl-6-(1H-pyrazol-4-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one) đã được chứng minh có khả năng ức chế mạnh với protein PI3K γ được chọn làm chất đối chứng dương.



Hình 1. Kết quả re-docking của phối tử đồng kết tinh trong mô hình protein PI3K γ (PDB ID: 4FA6)

Gắn kết phân tử (molecular docking) là một phương pháp tiếp cận có sự hỗ trợ của máy tính được sử dụng để dự đoán ái lực liên kết của các phân tử thuốc với protein mục tiêu của chúng. Mục đích chính của gắn kết phân tử là xác định cách hai phân tử tương tác với nhau và cách chúng kết hợp với nhau để tạo thành các phức hợp mạnh và ổn định. Phương pháp này sử dụng các thuật toán để mô phỏng quá trình tương tác giữa hợp chất và đích thụ thể, phân tích cấu trúc của phân tử và tính toán năng lượng liên kết tiềm năng. Điều này có thể được sử dụng để xác định các chất ức chế tiềm năng để thử nghiệm thêm, cũng như mô tả các tương tác phân tử [25], [26].

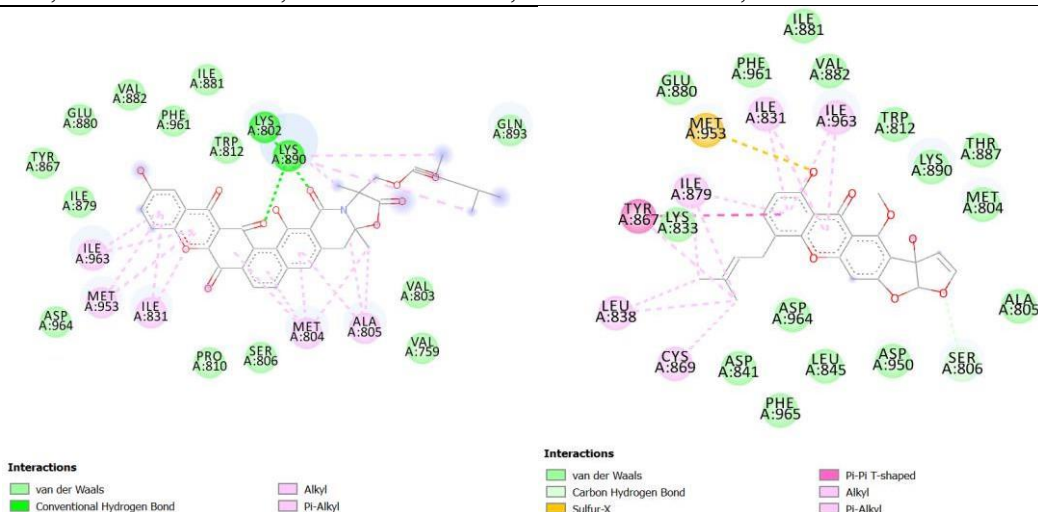
Do đó trong nghiên cứu này, chúng tôi thực hiện sàng lọc các hợp chất xanthone phân lập từ sinh vật biển nhằm đánh giá khả năng ức chế của chúng trên protein đích PI3K γ . Ở bảng 1 thể hiện giá trị ái lực liên kết được xếp hạng của các hợp chất được nghiên cứu.

Kết quả nghiên cứu cho thấy rằng, 169 hợp chất xanthone (đã được công bố trước đây và đánh số thứ tự theo tài liệu [11]) được thực hiện có giá trị ái lực liên kết nằm trong khoảng $-5,117$ đến $-9,59 \text{ kcal/mol}$ (Bảng 1). Theo như so sánh với chất đối chứng dương (2-amino-8-cyclopentyl-4-methyl-6-(1H-pyrazol-4-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one), ái lực liên kết cho các hợp chất **159** và **98** là cao nhất với giá trị tương ứng là $-9,59$ và $-9,248 \text{ kcal/mol}$. Do đó, các hợp chất này được phân tích làm rõ tương tác của chúng trong vùng vị trí hoạt động của protein PI3K γ . Các gốc amino axit tương tác và liên kết trong thụ thể đích PI3K γ được hiển thị trực quan cho hợp chất **159** và **98** trong hình 2. Nhìn chung, các biểu diễn hai chiều thể hiện liên kết hydro và các tương tác π - π T-shaped, Alkyl, Pi-Alkyl, Sulfur-X và vdW cũng được theo dõi giữa hai hợp chất **159** và **98** đã xác định và các amino axit chính trong vùng liên kết protein PI3K γ .

Bảng 1. Ái lực liên kết của các hợp chất nghiên cứu đối với protein PI3K γ (PDB ID: 4FA6)

ID	Ái lực liên kết (kcal/mol)	ID	Ái lực liên kết (kcal/mol)	ID	Ái lực liên kết (kcal/mol)	ID	Ái lực liên kết (kcal/mol)	ID	Ái lực liên kết (kcal/mol)
159	-9,59	80	-8,237	90	-7,79	83	-7,547	48	-7,201
98	-9,248	109	-8,226	123	-7,788	154	-7,545	6	-7,19
104	-9,111	68	-8,204	111	-7,787	164	-7,544	63	-7,189
81	-9,008	70	-8,181	25	-7,776	33	-7,543	135	-7,185
161	-8,972	152	-8,163	124	-7,774	15	-7,519	162	-7,183

ID	Ái lực liên kết (kcal/mol)	ID	Ái lực liên kết (kcal/mol)	ID	Ái lực liên kết (kcal/mol)	ID	Ái lực liên kết (kcal/mol)	ID	Ái lực liên kết (kcal/mol)
120	-8,937	155	-8,129	21	-7,751	37	-7,468	49	-7,164
149	-8,866	35	-8,092	42	-7,748	51	-7,467	57	-7,146
129	-8,836	153	-8,084	91	-7,741	54	-7,465	23	-7,139
143	-8,82	97	-8,077	55	-7,733	92	-7,46	60	-7,112
146	-8,8	89	-8,074	107	-7,731	142	-7,451	13	-7,094
128	-8,688	71	-8,05	72	-7,728	134	-7,445	116	-7,088
69	-8,629	114	-8,049	131	-7,724	38	-7,433	66	-7,048
101	-8,614	86	-8,03	93	-7,724	133	-7,421	53	-7,022
160	-8,609	24	-8,015	74	-7,7	22	-7,412	41	-7,02
112	-8,597	148	-8,011	9	-7,697	43	-7,397	3	-7,011
94	-8,596	62	-7,967	76	-7,694	82	-7,392	61	-7,011
110	-8,591	28	-7,961	10	-7,689	14	-7,383	2	-6,993
87	-8,58	163	-7,954	132	-7,686	77	-7,377	59	-6,947
150	-8,528	117	-7,941	75	-7,67	126	-7,368	64	-6,941
119	-8,52	78	-7,941	144	-7,652	4	-7,357	158	-6,935
96	-8,49	168	-7,93	34	-7,635	11	-7,343	157	-6,838
36	-8,475	156	-7,921	39	-7,635	165	-7,324	65	-6,83
127	-8,474	16	-7,908	31	-7,632	26	-7,3	166	-6,804
73	-8,459	52	-7,889	151	-7,631	167	-7,295	50	-6,8
95	-8,441	100	-7,888	103	-7,624	30	-7,293	130	-6,795
113	-8,379	88	-7,872	7	-7,616	8	-7,285	56	-6,643
99	-8,373	5	-7,871	84	-7,616	115	-7,283	136	-6,544
19	-8,365	121	-7,87	147	-7,596	29	-7,28	137	-6,482
79	-8,325	105	-7,869	44	-7,593	40	-7,274	140	-6,192
18	-8,309	118	-7,85	32	-7,592	46	-7,273	139	-6,035
45	-8,293	67	-7,842	20	-7,584	58	-7,238	145	-5,918
17	-8,287	106	-7,803	27	-7,581	12	-7,227	122	-5,887
108	-8,279	125	-7,8	85	-7,568	138	-7,225	141	-5,117
102	-8,253	47	-7,792	1	-7,563	169	-7,201		



159

98

Hình 2. Sơ đồ tương tác 2D của các hợp chất tiềm năng ức chế PI3K γ (PDB ID: 4FA6)

Liên kết hydrogen đóng vai trò quan trọng trong tương tác giữa protein và phối tử, ảnh hưởng rất lớn đến giá trị ái lực liên kết [27]. Trong khi đó, tương tác kỵ nước cũng đóng vai trò quan trọng trong nhiều cơ chế hóa học và sinh học. Xét về tương tác giữa protein và phối tử của nó, tương tác kỵ nước chiếm ưu thế nhất [28]. Mặc dù tương tác kỵ nước không mạnh bằng liên kết hydro nhưng sự tồn tại của chúng trong các vị trí xúc tác có thể chỉ ra rằng phối tử có thể tiến hành hoạt động ức chế. Do đó các tương tác liên kết hydro và tương tác kỵ nước được phân tích chi tiết đối với các hệ protein và hợp chất nghiên cứu.

Neocitreomicin I (**159**) là một dẫn xuất xanthone hữu cơ phân lập từ nước lên men (a fermentation broth) của chủng *Nocardia* [2] được chứng minh ái lực liên kết (binding affinity) chống lại protein PI3K γ với một giá trị $-9,59$ kcal/mol. Nghiên cứu cấu dạng của **159** trong vùng vị trí hoạt động của PI3K γ đã cho thấy rằng hai nhóm ketone C=O ở vị trí C-23 và C-28 tạo 2 liên kết hydrogen với các amino axit Lys 890 và Lys 802 với khoảng cách là 2,05 và 2,55 Å tương ứng (hình 2). Các tương tác quan trọng khác như Pi-Alkyl và Alkyl cũng được thể hiện trong hình 2. Tương tác pi đáng chú ý tương đồng với chất đối chứng dương là với Met804, Ile831, Ile963 và Met953 tạo thành tương tác Pi-alkyl với các vòng thơm của hợp chất.

Tương tác kỵ nước (hydrophobic interaction) được tìm thấy giữa hợp chất **98**, bao gồm π - π T-shaped, π - Alkyl, Alkyl và Sulfur-X. Tương tác đám mây π -electron (liên kết kỵ nước) được tạo ra khi hai phân tử kỵ nước bị hút vào nhau và di chuyển về phía nhau. Những tương tác này có thể đứng đằng sau sự ổn định duy nhất của hợp chất **98** tại vùng liên kết hoạt động. Số lượng tương tác pi chẳng hạn như tương tác π - π T-shaped với Tyr867, tương tác π -alkyl với Ile963, Ile879, Ile831. Ngoài ra, Hợp chất này cũng thể hiện tương tác alkyl với Leu838, Cys869, Ile879 và cuối cùng là tương tác Sulphur-X với Met953 do nguyên tử O trong nhóm OH gắn trên vòng thơm. Ái lực cao của hợp chất **98** cũng liên quan đến sự hiện diện của lực Van der Waal được tạo ra trên khung cấu trúc của các nhóm thế amit với các axit amin. Nhờ vào các tương tác nêu trên mà tạo ra một môi trường gắn kết mạnh mẽ, từ đó ổn định phức hợp hình thành.

Nghiên cứu trước đây đã chỉ ra một số hợp chất xanthone như 1,3,5-trihydroxyxanthone, 1,3,5,8-tetrahydroxyxanthone, 1,5,8-trihydroxy-3-methoxyxanthone, và 1, 7-dihydroxy-3,8-dimethoxyxanthone có ái lực liên kết tốt thông qua mô phỏng gắn kết phân tử và được chứng minh bằng thử nghiệm sinh học có tác dụng ức chế đáng kể con đường truyền tín hiệu PI3K/Akt/mTOR [29]. Điều này cho thấy rằng các hợp chất có ái lực cao và tạo các tương tác thuận lợi với protein PI3K như hai hợp chất nghiên cứu **98** và **159** có thể sẽ trở thành các chất ức chế tiềm năng trong phát triển các thuốc nhắm đích chống ung thư trong tương lai.

4. Kết luận

Protein PI3K γ là một mục tiêu điều trị tiềm năng cho ung thư do khả năng kiểm soát sự phát triển tế bào. Do đó, nghiên cứu này áp dụng phương pháp tiếp cận mô phỏng gắn kết phân tử để xác định chất ức chế PI3K γ từ các nguồn tự nhiên. Một cơ sở dữ liệu gồm 169 hợp chất xanthone có nguồn gốc từ sinh vật biển đã được sàng lọc trong vùng liên kết của PI3K γ bằng chương trình AutoDock Vina. Theo kết quả hiện tại, Austocystin L và Neocitreomicins I đã cho thấy năng lượng liên kết vượt trội với ΔG là $-9,248$ và $-9,59$ kcal/mol, tương ứng, so với các hợp chất tham chiếu ($\Delta G = -9,12$ kcal/mol). Cuối cùng, kết quả hiện tại đã cho thấy rằng Austocystin L và Neocitreomicin I có thể là các loại thuốc ứng viên cho điều trị ung thư và cần thêm các thử nghiệm sinh học để xác nhận.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] J. Zugazagoitia, C. Guedes, S. Ponce, I. Ferrer, S. Molina-Pinelo, and L. Paz-Ares, "Current challenges in cancer treatment," *Clinical therapeutics*, vol. 38, no.7, pp. 1551-1566, 2016.
- [2] T. A. Baudino, "Targeted cancer therapy: the next generation of cancer treatment," *Current drug discovery technologies*, vol. 1, no. 1, pp. 3-20, 2015.
- [3] S. H. Hassanpour and M. Dehghani, "Review of cancer from perspective of molecular," *Journal of*

- cancer research and practice*, vol. 4, no. 4, pp. 127-129, 2017.
- [4] N. E. Lopez, C. Prendergast, and A. M. Lowy, "Borderline resectable pancreatic cancer: definitions and management," *World journal of gastroenterology: WJG*, vol. 20, no. 31, 2014, Art. no. 10740.
- [5] J. M. Shafritz, *International encyclopedia of public policy and administration*. Routledge, New York 2019.
- [6] J. Downward, "Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy," *Nature reviews cancer*, vol. 3, no. 1, pp. 11-22, 2003.
- [7] K. E. O'Reilly, F. Rojo, Q. B. She, D. Solit, G. B. Mills, D. Smith, and N. Rosen, "mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt," *Cancer research*, vol. 66, no. 3, pp. 1500-1508, 2006.
- [8] P. Liu, H. Cheng, T. M. Roberts, and J. J. Zhao, "Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer," *Nature reviews Drug discovery*, vol. 8, no. 8, pp. 627-644, 2009.
- [9] J. A. Brazzatti, M. Klingler-Hoffmann, S. Haylock-Jacobs, Y. Harata-Lee, M. Niu, M. D. Higgins, and S. R. McColl, "Differential roles for the p101 and p84 regulatory subunits of PI3K γ in tumor growth and metastasis," *Oncogene*, vol. 31, no. 18, pp. 2350-2361, 2012.
- [10] P. Liu, H. Cheng, T. M. Roberts, and J. J. Zhao, "Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer," *Nature reviews Drug discovery*, vol. 8, no. 8, pp. 627-644, 2009.
- [11] X. Qiu, Y. Tian, Z. Liang, Y. Sun, Z. Li, and J. Bian, "Recent discovery of phosphoinositide 3-kinase γ inhibitors for the treatment of immune diseases and cancers," *Future medicinal chemistry*, vol. 11, no. 16, pp. 2151-2169, 2019.
- [12] D. Y. Gu, M. M. Zhang, J. Li, Y. B. Zhou, and R. Sheng, "Development of PI3K γ selective inhibitors: the strategies and application," *Acta Pharmacologica Sinica*, vol. 45, pp. 1-10, 2023.
- [13] J. X. Soares, D. R. Loureiro, A. L. Dias, S. Reis, M. M. Pinto, and C. M. Afonso, "Bioactive marine xanthenes: A review," *Marine Drugs*, vol. 20, no. 1, p. 58, 2022.
- [14] D. R. Loureiro, J. X. Soares, J. C. Costa, Á. F. Magalhães, C. M. Azevedo, M. M. Pinto, and C. M. Afonso, "Structures, activities and drug-likeness of anti-infective xanthone derivatives isolated from the marine environment: a review," *Molecules*, vol. 24, no. 2, p. 243, 2019.
- [15] A. C. Veríssimo, D. C. Pinto, and A. M. Silva, "Marine-derived xanthone from 2010 to 2021: Isolation, bioactivities and total synthesis," *Marine Drugs*, vol. 20, no. 6, p. 347, 2022.
- [16] Y. Na, "Recent cancer drug development with xanthone structures," *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 61, no. 6, pp. 707-712, 2009.
- [17] S. T. Grabacki, Y. V. Pathak, and N. H. Joshi, (Eds.), *Marine-Based Bioactive Compounds: Applications in Nutraceuticals*. CRC Press, 2022.
- [18] Y. S. Kurniawan, K. T. A. Priyanga, P. H. D. Jumina, E. N. Sholikhah, A. K. Zulkarnain, H. A. Fatimi, and J. Julianus, "An update on the anticancer activity of xanthone derivatives: A review," *Pharmaceuticals*, vol. 14, no. 11, p. 1144, 2021.
- [19] T. A. Halgren, "MMFF VI. MMFF94s option for energy minimization studies," *Journal of computational chemistry*, vol. 20, no. 7, pp. 720-729, 1999.
- [20] P. T. Le, H. Cheng, S. Ninkovic, M. Plewe, X. Huang, H. Wang, and E. Zhang, "Design and synthesis of a novel pyrrolidinyl pyrido pyrimidinone derivative as a potent inhibitor of PI3K α and mTOR," *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, vol. 22, no. 15, pp. 5098-5103, 2012.
- [21] 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.
- [22] T. H. Tran, T. T. Phan, T. T. Vi, X. H. Nguyen, V. H. Nguyen, N. H. Nguyen, T. H. D. Nguyen, H. T. Nguyen, H. T. Nguyen, V. C. Tran, T. T. H. Nguyen, and D. G. Le, "Chemical composition and antimicrobial activity of essential oil obtained from the rhizomes of *Kaempferia champasakensis*: in vitro and molecular docking studies," *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, vol. 26, no. 4, pp. 958-969, 2023.
- [23] T. T. L. Vu, V. H. Hoang, X. H. Nguyen, H. L. Cao, T. H. M. Pham, and T. L. Do, "Natural Phosphodiesterase-4 Inhibitors with Potential Anti-Inflammatory Activities from *Milletia dielsiana*," *Molecules*, vol. 28, no. 21, p. 7253, 2023.
- [24] T. T. L. Vu, V. H. Dao, M. Q. Bui, T. H. M. Pham, and T. L. Do, "Hepatoprotective Effect of *Milletia dielsiana*: In Vitro and In Silico Study," *Molecules*, vol. 27, no. 24, p. 8978, 2022.

-
- [25] G. M. Morris and M. Lim-Wilby, "Molecular docking," *Molecular modeling of proteins*, Springer, 2008, pp. 365-382.
- [26] S. Agarwal and R. J. J. C. Mehrotra, "An overview of molecular docking," *JSM chem.*, vol. 4, no. 2 pp. 1024-1028, 2016.
- [27] R. Arora and L. Tchertanov, *The HIV-1 integrase: modeling and beyond*, INTECH, 2012.
- [28] A. K. Bronowska, "Thermodynamics of ligand-protein interactions: implications for molecular design," in *Thermodynamics-Interaction Studies-Solids, Liquids and Gases*. IntechOpen, 2011.
- [29] M. Q. Lu, J. Y. Ruan, H. M. Li, D. S. Yang, Y. X. Liu, M. M. Hao, and T. Wang, "Xanthones from *Gentianella acuta* (Michx.) Hulten Ameliorate Colorectal Carcinoma via the PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 24, no. 3, p. 2279, 2023.