

Sàng lọc dự đoán hoạt chất tiềm năng ức chế protein Mortalin từ các hợp chất khung xanthone định hướng điều trị ung thư

Bùi Nguyễn Thành Long^{1,2}, Trần Văn Quang³, Phạm Thị Hồng Minh¹, Hoàng Thị Bích¹, Phạm Minh Quân^{1,2}, Lê Thị Thùy Hương^{1,2,*}

¹Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, Hà Nội, Việt Nam

²Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, Hà Nội, Việt Nam

³Học viện Quân y, Bộ Quốc Phòng, Hà Nội, Việt Nam

*thuyhuong0102sp2@gmail.com

Tóm tắt

Nghiên cứu nhằm sàng lọc các hợp chất khung xanthone có khả năng ức chế protein mortalin – một protein có vai trò quan trọng trong sự tăng sinh không kiểm soát của tế bào ung thư. Cơ sở dữ liệu gồm 3 000 hợp chất có nguồn gốc khung xanthone được được sàng lọc ảo thông qua kỹ thuật mô phỏng lắp ghép phân tử với đích sinh học mục tiêu. Kết quả, bốn hợp chất tiềm năng với ký hiệu **488, 481, 1226, 1866** thể hiện ái lực liên kết cao với mortalin, trong đó, hợp chất **1226** đáp ứng bộ quy tắc Lipinski và có tương tác phân tử tốt với protein mục tiêu. Các số liệu thu được cho thấy các hợp chất này có thể đóng vai trò là hoạt chất tiềm năng phù hợp cho những bước nghiên cứu thực nghiệm tiếp theo để phát triển thành thuốc đường uống trong điều trị bệnh.

Nhận 17/11/2025
Được duyệt 20/12/2025
Công bố 30/12/2025

Từ khóa
mortalin, p53, *in silico*,
docking phân tử, xanthone,
hoạt chất thiên nhiên, ung thư

© 2025 Journal of Science and Technology - NTTU

1. Đặt vấn đề

Hiện nay, ung thư là một trong những vấn đề được quan tâm toàn cầu và là gánh nặng trong lĩnh vực sức khỏe con người. Theo báo cáo năm 2020 của cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế (IARC), hàng năm có khoảng 19,3 triệu người được chẩn đoán mắc mới và 10 triệu ca tử vong bởi các loại ung thư khác nhau trên toàn thế giới [1]. Dự kiến đến năm 2040, số trường hợp được chẩn đoán ung thư sẽ lên đến 28,4 triệu người và số người tử vong ước tính là 16,3 triệu người (tăng 40 % so với năm 2020) [2]. Mortalin là một protein chaperone quan trọng thuộc họ Hsp70. Protein này có chức năng thiết yếu trong việc duy trì tính ổn định của protein, vận chuyển protein và hỗ trợ sự tăng sinh của tế bào. Mortalin được phân bố chủ yếu trong ty thể, tham gia vào quá trình vận chuyển protein tiền chất và duy trì chức năng ty thể. Tuy nhiên, ở các tế bào ung thư, mortalin thường có sự biểu hiện quá mức và được tìm thấy với nồng độ cao trong tế bào chất, điều này được chứng minh là có liên quan trực tiếp đến sự phát triển và tính kháng thuốc của khối u ác tính. Một trong những vai trò quan trọng nhất của mortalin trong sự phát triển của bệnh ung thư là khả năng bất hoạt protein p53 [3]. Mortalin liên kết và giữ p53 trong tế bào chất, ngăn cản protein này di chuyển vào nhân để kích hoạt quá trình apoptosis. Do đó, ức chế hoạt tính của mortalin đã trở

thành một đích sinh học phân tử tiềm năng cho việc thiết kế và phát triển các hoạt chất điều trị ung thư thế hệ mới nhằm phục hồi chức năng p53 và gây ra quá trình apoptosis ở tế bào ung thư [4].

Xanthone (9H-xanthene-9-one) cấu thành một nhóm hợp chất dị vòng chứa nguyên tử oxy, được định danh bởi một hệ thống vòng đặc trưng (γ -pyrone) ngưng tụ với hai vòng benzen. Trong tự nhiên, các phân tử này xuất hiện dưới dạng các chất chuyển hóa thứ cấp, được tổng hợp bởi nhiều nguồn sinh vật đa dạng như thực vật, địa y, nấm và các chủng vi khuẩn. Trong những năm gần đây, đã có sự gia tăng đáng kể sự quan tâm của các nhà khoa học đối với các hợp chất khung xanthone dựa trên phổ hoạt tính sinh học đa dạng của chúng. Đã có nhiều nghiên cứu chứng minh hoạt tính chống ung thư mạnh của các hợp chất xanthone thông qua các con đường sinh học phân tử khác nhau. Tuy nhiên, cho đến nay chưa có công bố nào tìm hiểu về khả năng ức chế chọn lọc protein mortalin của các hợp chất khung xanthone, do đó đây là một chủ đề cần được nghiên cứu làm sáng tỏ.

Gần đây, thiết kế thuốc hỗ trợ bằng máy tính (CADD – Computer aided drug design) đã được sử dụng rộng rãi để giảm cả chi phí và thời gian phát triển một liệu pháp mới [5]. Trong CADD, chỉ số nhiệt động lực học ΔG (tương ứng với năng lượng tự do liên kết giữa protein và phối tử)

có thể được tính toán thông qua các mô phỏng nguyên tử. Chỉ số này được liên kết với dữ liệu thực nghiệm thông qua công thức $\Delta G_{\text{bind}} = RT \ln(K_i)$, trong đó R là hằng số khí lý tưởng, T là nhiệt độ tuyệt đối, và K_i là hằng số ức chế. Thông thường, giá trị thực nghiệm IC_{50} được giả định là tương đương với K_i để đặc trưng cho năng lượng tự do liên kết thực nghiệm ΔG_{exp} [6]. Do chỉ số này tiết lộ hiệu quả của chất ức chế, việc xác định giá trị ΔG một cách chính xác và nhanh chóng là rất quan trọng trong việc sàng lọc dự đoán các chất ức chế tiềm năng cho một mục tiêu protein cụ thể.

Nghiên cứu này áp dụng phương pháp sàng lọc ảo để xác định các chất ức chế protein mortalin tiềm năng từ cơ sở dữ liệu các hợp chất khung xanthone, dự đoán các tính chất giống thuốc, hấp thụ, phân phối, chuyển hóa bài tiết và độc tính (ADMET – Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity) để sàng lọc ra các chất ức chế mới có thể được sử dụng như các hoạt chất tiềm năng để phát triển thuốc điều trị liên quan đến bệnh ung thư. Các kết quả thu được sẽ đóng góp dữ liệu khoa học quan trọng nhằm định hướng cho các nghiên cứu tính toán và thực nghiệm tiếp theo để phát triển liệu pháp điều trị ung thư mới.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Chuẩn bị cấu trúc protein

Cấu trúc tinh thể không gian ba chiều của protein mortalin (PDB ID: 3N8E) được thu thập từ ngân hàng cơ sở dữ liệu Protein (PDB). Phần mềm AutoDock Tools (MGLTools) được sử dụng để chuẩn bị cấu trúc protein cho mô phỏng [7]. Các phân tử nước được loại bỏ để protein trở thành đích tác dụng tự do. Protein sau đó được bổ sung các nguyên tử hydro phân cực, tham số solvat hóa và tính lại năng lượng Kollman [8]. Thông tin tọa độ của các nguyên tử trong protein được trích xuất dưới định dạng PDBQT và được dùng để chạy AutoGrid và AutoDock.

2.3. Xây dựng cấu trúc phối tử

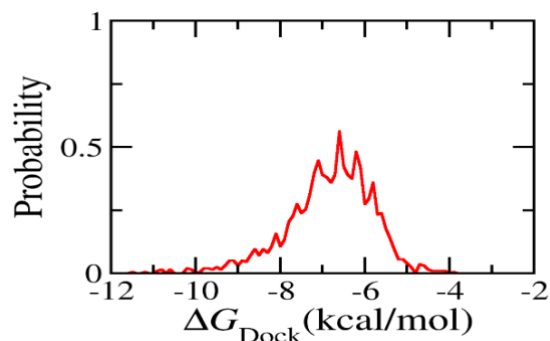
Cấu trúc của cơ sở dữ liệu gồm 3 000 hợp chất khung xanthone được thu thập từ các công bố đã có. Cấu trúc hai chiều và ba chiều của các hợp chất được xây dựng bằng phần mềm Marvin và Pymol 2.2.2 [9]. Các hợp chất được cực tiểu hóa năng lượng bằng phần mềm Gabedit 2.5.0 và webserver Chemicalize [10, 11]. Trong nghiên cứu này, sử dụng hợp chất withanone làm chất chuẩn do đã được chứng minh trong công bố trước đó có khả năng ức chế chức năng hoạt động của protein mortalin [12].

2.3. Mô phỏng lắp ghép phân tử

Hộp lưới được xây dựng để bao gồm các amino axit cấu thành vùng hoạt động protein có kích thước $50 \times 50 \times 50$ Å ($x \times y \times z$) với khoảng cách điểm lưới là 0,375 Å. Tọa độ tâm hộp lưới được xác định với thông số $-7,109 \times -35,196 \times -2,684$ Å ($x \times y \times z$). AutoDock 4.2.6 được sử dụng để tính toán ái lực liên kết giữa phối tử và protein. Các tham số của thuật toán di truyền Lamarckian (LGA) được thiết lập với 100 lần mô phỏng cho mỗi phối tử. Các thông số đi kèm cho chạy mô phỏng hiệu năng cao được thiết lập bao gồm: population size 300; maximum number of energy evaluations 50 000 000; maximum number of top individuals 1; mutation rate 0,02; crossover rate 0,8; root-mean-square cluster tolerance 2,0 Å. Cấu hình liên kết có điểm năng lượng tự do liên kết thấp nhất và chọn lọc từ cụm (cluster) lớn nhất, được tính là cấu hình đại diện để phân tích tiếp theo.

3. Kết quả và thảo luận

Nghiên cứu này sử dụng Autodock phiên bản 4.2.6, một công cụ mã nguồn mở mô phỏng docking phân tử có tỉ lệ chính xác đạt tới 78 % [13], để sàng lọc dự đoán hợp chất tiềm năng ức chế protein mortalin dựa trên các tiêu chí điểm ái lực liên kết và cấu hình liên kết. Biểu đồ phân bố năng lượng tự do liên kết được biểu diễn tại Hình 1. Có thể thấy giá trị ái lực liên kết dao động từ $-1,74$ đến $-11,52$ kcal/mol với giá trị trung bình đạt $-6,60 \pm 0,48$ kcal/mol, sai số được tính toán là độ lệch chuẩn.



Hình 1. Biểu đồ phân bố năng lượng tự do liên kết của các hợp chất khung xanthone với protein mortalin dự đoán bởi Autodock 4.2.6

Theo thuật toán của AutoDock4, giá trị năng lượng tự do liên kết càng âm có nghĩa ái lực liên kết giữa phối tử và protein đích thụ thể càng lớn. Kết quả mô phỏng cho thấy, chất chuẩn withanone có điểm năng lượng liên kết với mortalin là $-10,40$ kcal/mol, do đó có thể coi đây là giá trị chuẩn để so sánh, các hợp chất có điểm năng lượng tự do liên kết gần bằng hoặc thấp hơn giá trị này có thể được giả thuyết là ái lực liên kết cao với protein mortalin. Dữ

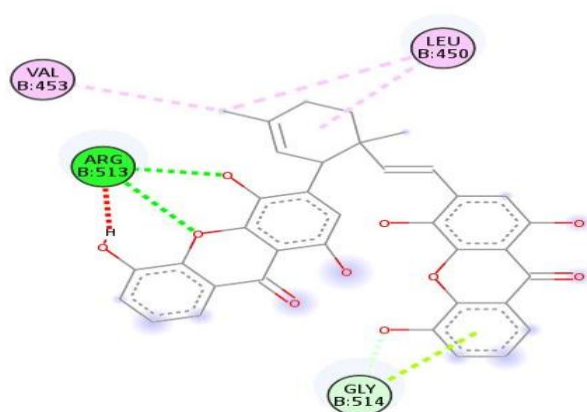
liệu docking của 4 hợp chất có ái lực liên kết với protein mortalin cao hơn withanone được trình bày trong Bảng 1. Sử dụng các phần mềm Pymol và Discovery Studio Vizualizer để phân tích kết quả mô phỏng, biểu diễn độ dài liên kết hydro giữa phối tử và protein [11, 14, 15].

Bảng 1. Kết quả mô phỏng docking phân tử của 4 hợp chất tiềm năng với protein mortalin

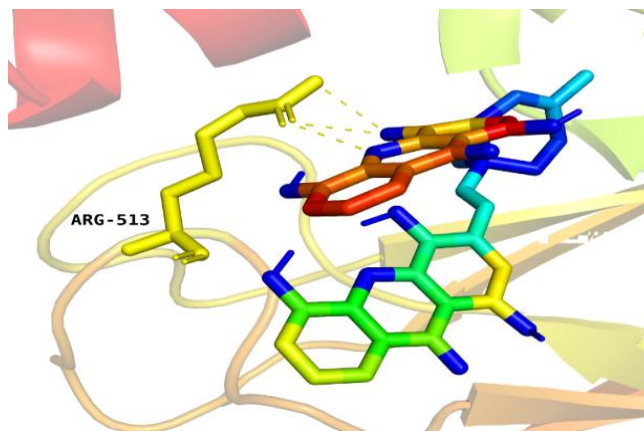
Hợp chất	Dock score (kcal/mol)	Amino acid tham gia tương tác Hydro	Amino acid tham gia tạo tương tác kỵ nước
Dock488	-11,52	Arg513	Leu450, Val453, Gly514
Dock481	-10,95	Arg513, Glu580, Asn583	Thr449, Leu450, Gly587, Val515,
Dock1226	-10,87	Arg513	Asn583, Gly587
Dock1866	-10,57	Arg513, Asn583	Val453, Met584
withanone	-10,40	Arg513	Gly587

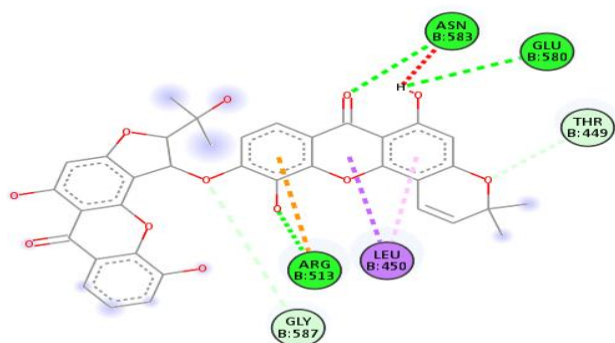
Hình ảnh tương tác không gian hai chiều và ba chiều của các hợp chất **488**, **481**, **1226** và **1866** được trình bày trong Hình 2. Kết quả cho thấy, cả 4 hợp chất đều thể hiện ái lực liên kết mạnh với mortalin và tiềm năng ức chế hoạt

động của protein này thông qua các tương tác tạo thành trực tiếp với những amino axit quan trọng cấu thành nên vùng hoạt động của protein. Phân tích cấu hình liên kết của hợp chất **488** với protein mortalin, quan sát thấy hợp chất hình thành 1 liên kết hydro với axit amin Arg513, bên cạnh đó có các tương tác yếu với Leu450, Val453, Gly514 góp phần làm bền vững thêm liên kết giữa phối tử với protein đích. Hợp chất **481** liên kết với mortalin qua một tập hợp các liên kết yếu tại amino axit Thr449, Leu450, Gly587, bên cạnh đó, liên kết hydro được quan sát hình thành giữa hợp chất với Arg513, Glu580, Asn583 trong vùng hoạt động của protein nghiên cứu. Hợp chất **1226** tạo một liên kết hydro với amino axit Arg513 và tương tác với protein được hỗ trợ bởi các liên kết kỵ nước với Val515, Asn583, Gly587. Cuối cùng, mortalin được quan sát hình thành 2 liên kết hydro với hợp chất 1866 thông qua amino axit Arg513, Asn583 kèm theo đó là liên kết không phân cực với Val453, Met584. Đáng chú ý, những amino axit hình thành liên kết với các hợp chất này có sự tương đồng cao so với chất chuẩn withanone, nổi bật là liên kết hydro với Arg513. Đây là axit amin được mô tả là "chốt khóa" giữa các vùng "nắp và khe" (lid and cleft regions) của mortalin, từ đó đóng vai trò quan trọng trong chức năng chaperone của protein này, do đó, việc hình thành tương tác sẽ có hiệu quả cao trong việc bất hoạt chức năng hoạt động của protein. Từ các dữ liệu trên, có thể nhận định các hợp chất trên có tiềm năng cao trong việc ức chế protein nghiên cứu.

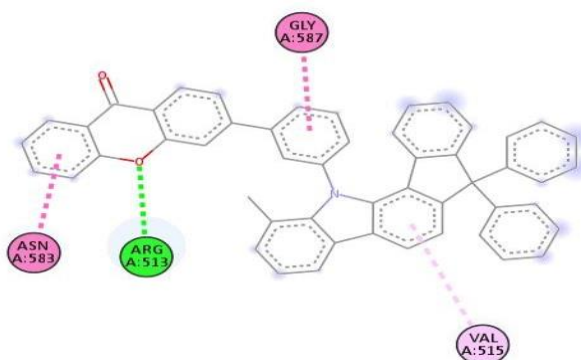


Dock 488

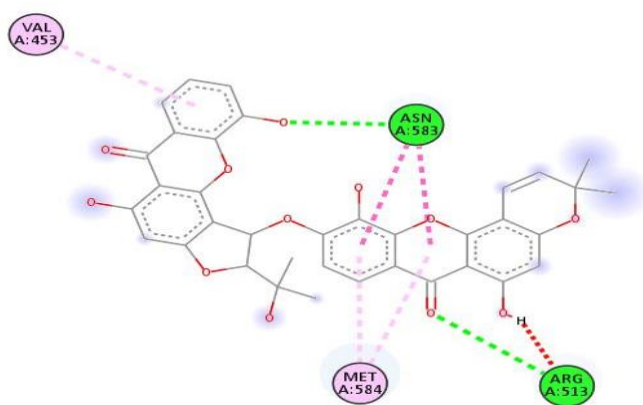




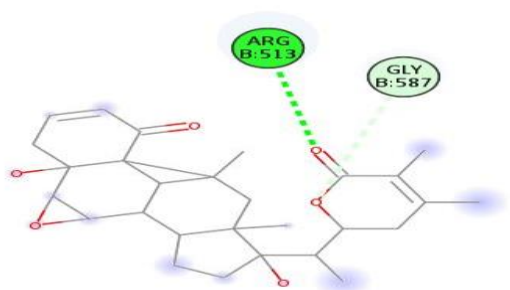
Dock 481



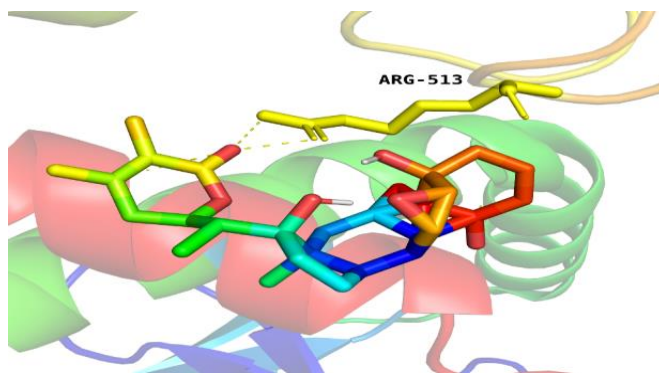
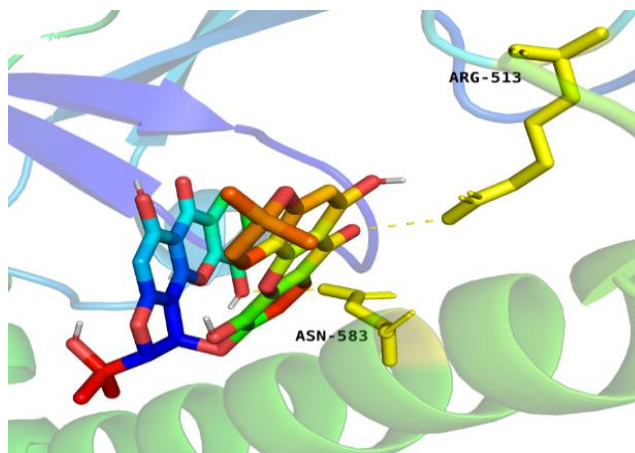
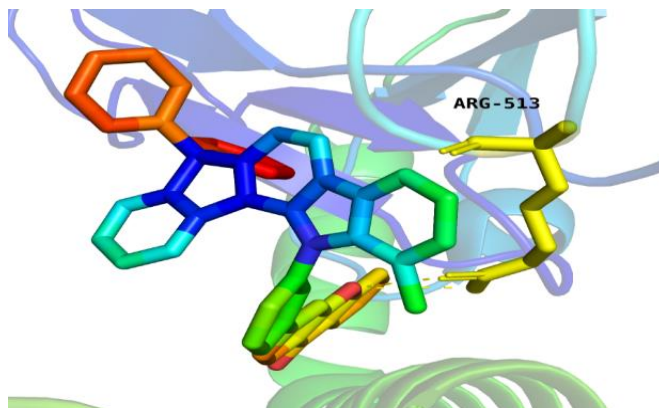
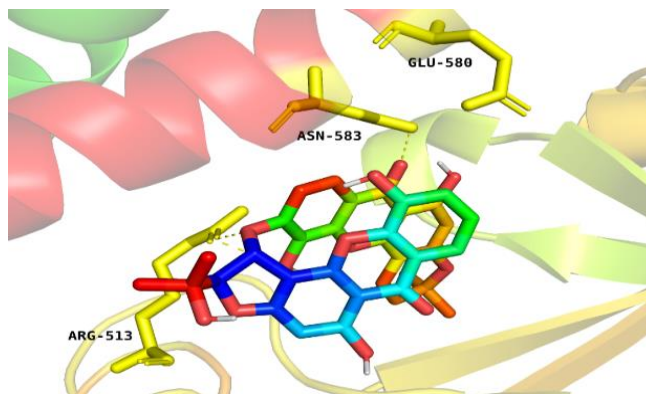
Dock 1226



Dock 1866



withanone



Interactions



Hình 2. Liên kết giữa hợp chất tiềm năng và protein mortalin được dự đoán bởi phần mềm AutoDock 4.2.6

Bảng 2. Chỉ số ADMET và dự đoán độc tính của các chất ức chế tiềm năng

Hợp chất	MW	HBD	HBA	LogP	MR (cm ³ /mol)	LD ₅₀ (mg/kg)	Toxicity prediction ^a	HIA (%)
Dock 488	620	6	10	1,83	175,86	1 050	4	71,11
Dock481	652	5	12	0,64	176,73	1 190	4	71,30
Dock 1226	691	0	2	8,08	222,03	500	4	83,90
Dock1866	652	5	12	0,64	176,73	832	4	71,30
withanone	470	2	6	2,75	127,53	7	2	92,20

^a Dự đoán độc tính: 1 => 6 (Độc tính cao đến không độc)

Các chỉ số dược lý và độc tính của hai phân tử ức chế tiềm năng đã được đánh giá thực nghiệm ảo (*in silico*). Cụ thể, quy tắc 5 tiêu chí của Lipinski được sử dụng làm sàng lọc để đánh giá khả năng hấp thụ, webserver Molinspiration và công cụ ProTox-II được dùng để dự đoán các đặc tính ADMET (hấp thụ, phân bố, chuyển hóa, bài tiết và độc tính), làm cơ sở cho các phân tích sâu hơn (Bảng 2). Kết quả thu được chỉ ra rằng, trong số bốn hợp chất tiềm năng, hợp chất **1226** được xác định sở hữu những đặc tính thuận lợi cho việc phát triển thuốc đường uống, với ít hơn hai lần vi phạm các chỉ tiêu của quy tắc Lipinski. Các thông số được động học và dữ liệu độc tính dự đoán kết hợp với kết quả mô phỏng docking phân tử đã đóng góp thông tin hữu ích cho việc đánh giá các hợp chất tiềm năng có khả năng ức chế protein mortalin và các đặc tính giống thuốc để tiến hành những nghiên cứu tiếp theo cho phát triển thuốc. Về độ an toàn, các hợp chất này được xếp vào nhóm độc tính thấp (hạng 4), an toàn hơn đáng kể so với chất chuẩn withanone (hạng 2). Bên cạnh đó, các thống kê đã chỉ ra những hợp chất có sinh khả dụng đường uống tốt sẽ có ít hơn 12 liên kết cho (HBD) và nhận (HBA). Trong nghiên cứu này, theo kết quả phân tích, hợp chất **1226** được quan sát thấy có ít hơn 12 liên kết HBD và HBA, đáp ứng các tiêu chí và được giả thuyết phù hợp cho phát triển thuốc đường uống. Ngoài ra, trong

nghiên cứu ADMET, một trong những thách thức quan trọng nhất đối với thuốc đường uống là sự di chuyển của nó qua hàng rào biểu mô ruột, điều này quyết định tốc độ và mức độ hấp thu thuốc của người và cuối cùng ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc. Theo phân tích giá trị HIA, các hợp chất đều có giá trị cao, đáng chú ý hợp chất **1226** có giá trị HIA dự đoán đạt 83,90 %, điều này cho thấy nó có khả năng hấp thụ cao trong đường ruột của người. Đối với các hợp chất còn lại (**488**, **481**, **1866**), nghiên cứu đề xuất xem xét phát triển theo các dạng bào chế hoặc đường đưa thuốc khác phù hợp hơn.

4. Kết luận

Trong nghiên cứu này, kỹ thuật mô phỏng docking phân tử và phân tích tương tác phân tử đã được áp dụng thành công trong việc xác định các chất ức chế đối với protein mortalin. Bốn hợp chất với ký hiệu **488**, **481**, **1226** và **1866** thể hiện ái lực cao với protein mục tiêu. Trong đó, hợp chất **1226** được đánh giá cao nhờ đáp ứng bộ quy tắc Lipinski, cho thấy triển vọng phát triển thành thuốc dùng đường uống trong tương lai. Việc sử dụng các công cụ tính toán này không chỉ giúp tối ưu hóa chi phí sản xuất mà còn làm sáng tỏ cơ chế tương tác phân tử. Các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* cần được tiến hành trong những giai đoạn nghiên cứu tiếp theo để kiểm chứng hiệu quả điều trị thực tế của những hoạt chất này.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu này được tài trợ thực hiện bởi Bộ Khoa học và công nghệ, mã số đề tài: ĐTĐL.CN-64/22. Lê Thị Thùy Hương được tài trợ bởi Chương trình

học bổng đào tạo thạc sĩ, tiến sĩ trong nước của Quỹ Đổi mới sáng tạo Vingroup (VINIF), mã số VINIF.2023.TS.045.

Tài liệu tham khảo

1. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. GLOBOCAN (2021). <https://gco.iarc.fr/>.
3. Yoon, A. R., Wadhwa, R., Kaul, S. C., & Yun, C.-O. (2022). Why is Mortalin a Potential Therapeutic Target for Cancer? *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.914540>.
4. Lu, W. J., Lee, N. P., Kaul, S. C., Lan, F., Poon, R. T. P., Wadhwa, R., & Luk, J. M. (2011). Mortalin-p53 interaction in cancer cells is stress dependent and constitutes a selective target for cancer therapy. *Cell Death and Differentiation*, 18(6), 1046-1056. <https://doi.org/10.1038/cdd.2010.177>.
5. Homeyer, N., Stoll, F., Hillisch, A., & Gohlke, H. (2014). Binding Free Energy Calculations for Lead Optimization: Assessment of Their Accuracy in an Industrial Drug Design Context. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 10(8), 3331-3344. <https://doi.org/10.1021/ct5000296>.
6. Ngo, S. T., Quynh Anh Pham, N., Thi Le, L., Pham, D.-H., & Vu, V. V. (2020). Computational Determination of Potential Inhibitors of SARS-CoV-2 Main Protease. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 60(12), 5771-5780. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c00491>.
7. Zhang, Y., Zheng, N., Hao, P., Cao, Y., & Zhong, Y. (2005). A molecular docking model of SARS-CoV S1 protein in complex with its receptor, human ACE2. *Computational Biology and Chemistry*, 29(3), 254-257. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2005.04.008>.
8. Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 30(16), 2785-2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>.
9. Lal, A., Mishra, A. K., & Sahu, K. K. (2020). Novel coronavirus (2019-nCoV): Update on 3rd Coronavirus Outbreak of 21st Century. *QJM: An International Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa081>.
10. <https://chemicalize.com/welcome> Chemicalize.
11. *The PyMOL Molecular Graphics System, Version 2.4.0, Schrodinger, LLC*. 2020. (accessed).
12. Grover, A., Priyandoko, D., Gao, R., Shandilya, A., Widodo, N., Bisaria, V. S., . . . & Sundar, D. (2012). Withanone binds to mortalin and abrogates mortalin-p53 complex: Computational and experimental evidence. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 44(3), 496-504. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2011.11.021>.
13. Forli, S., Huey, R., Pique, M. E., Sanner, M. F., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2016). Computational protein-ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite. *Nature Protocols*, 11(5), 905-919. <https://doi.org/10.1038/nprot.2016.051>.
14. Laskowski, R. A., & Swindells, M. B. (2011). LigPlot+: Multiple Ligand-Protein Interaction Diagrams for Drug Discovery. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 51(10), 2778-2786. <https://doi.org/10.1021/ci200227u>.
15. Maestro, S. R.-. (2019). Schrödinger Release 2019-4: Maestro, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2019.

Identification of potential mortalin inhibitors from xanthone derivatives using *in silico* studies

Bui Nguyen Thanh Long^{1,2}, Tran Van Quang³, Pham Thi Hong Minh¹, Hoang Thi Bich¹, Pham Minh Quan^{1,2}, Le Thi Thuy Huong^{1,2,*}

¹Institute of Chemistry, Vietnam Academy of Science and Technology, Hanoi, Vietnam

²Graduate University of Science and Technology, Vietnam Academy of Science and Technology, Hanoi, Vietnam

³Vietnam Military Medical University, Ministry of Defense, Ha Noi, Vietnam

*thuyhuong0102sp2@gmail.com

Abstract

This study aims to screen xanthone-based compounds for their inhibitory potential against mortalin, a protein that plays a crucial role in the uncontrolled proliferation of cancer cells. A database of 3000 xanthone derivatives was subjected to virtual screening using molecular docking simulations against the biological target. The results identified four promising candidates (coded **488**, **481**, **1226**, and **1866**) exhibiting high binding affinity for mortalin. Notably, compound **1226** satisfies Lipinski's Rule of Five and demonstrates favorable molecular interactions with the target protein. These findings suggest that these compounds could serve as potential leads for further experimental studies in the development of oral drugs for cancer treatment.

Keywords molecular docking, protein mortalin, virtual screening, anticancer, natural compounds