Tạp chí Khoa học Đại học Cần Thơ
Phần A: Khoa học tự nhiên, Công nghệ và Môi trường
ISSN 1859-2333 | e-ISSN 2815-5599

DOI:10.22144/ctujos.2026.160

ỨNG DỤNG SwisStargetPrediction VÀ SwissDock TRONG SÀNG LỌC CÁC HỢP CHẤT FLAVONE CÓ HOẠT TÍNH KHÁNG VIÊM

Võ Thành Khang[1,2] và Nguyễn Quốc Châu Thanh[1,2,*]
[1]Phòng thí nghiệm Hóa dược, Tòa nhà Công nghệ cao, Đại học Cần Thơ, Việt Nam
[2]Khoa Hóa học, Trường Khoa học Tự nhiên, Đại học Cần Thơ, Việt Nam
**Tác giả liên hệ (Corresponding author): nqcthanh@ctu.edu.vn*

Thông tin chung (Article Information)

Nhận bài (Received): 17/12/2025
Sửa bài (Revised): 27/12/2025
Duyệt đăng (Accepted): 06/07/2026

Title: *Application of SwissTargetPrediction and SwissDock in screening anti-inflammatory potential of flavone compounds*

Author(s): *Vo Thanh Khang[1,2], and Nguyen Quoc Chau Thanh[1,2,*]*

Affiliation(s): *[1]Medicinal Chemistry Laboratory, High-Tech Building, Can Tho University, Viet Nam; [2]Department of Chemistry, College of Natural Sciences, Can Tho University, Viet Nam*

TÓM TẮT

Nghiên cứu được thực hiện nhằm đánh giá tiềm năng kháng viêm của các hợp chất flavone bằng các công cụ sàng lọc in silico dựa trên cơ sở dữ liệu COCONUT. Khoảng 700.000 hợp chất flavone được trích xuất và đánh giá theo các tiêu chí Lipinski, NP-likeness, Fraction Csp^3 và QED cho thấy 85 hợp chất dự đoán phù hợp cho đường uống. SwissTargetPrediction thể hiện sự tác động đa mục tiêu của các hợp chất, chủ yếu ở các nhóm kinase, hydrolase, protease, GPCR và transporter. Qua đó, các hợp chất này cho thấy khả năng điều hòa nhiều tầng tín hiệu của các con đường viêm. Mặt khác, các protein BChE, AChE và CDK5 được lựa chọn mô phỏng docking bằng SwissDock, dự đoán hợp chất CNP0329736.1 thể hiện tính chọn lọc tương tác cao đối với BChE thay vì AChE. Trong khi đó, hợp chất CNP0152057.1 liên kết mạnh vào vùng ATP của CDK5. Tóm lại, các kết quả cung cấp cơ sở đánh giá các flavone tiềm năng cho sự phát triển thuốc kháng viêm đa mục tiêu.

Từ khóa: *Docking, flavone, in silico, sàng lọc, viêm*

ABSTRACT

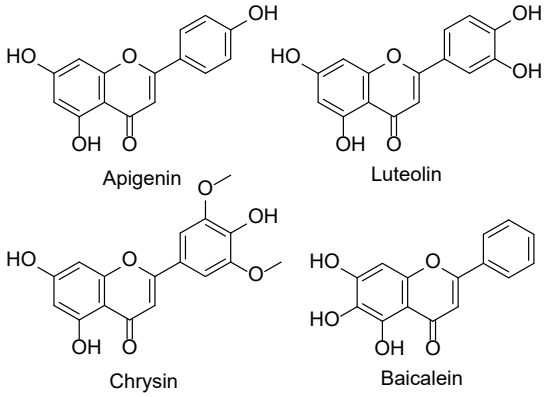
This study investigates the anti-inflammatory potential of flavones using in silico screening based on the COCONUT database. Approximately 700,000 flavone compounds were evaluated according to Lipinski, NP-likeness, Fraction Csp^3, and QED criteria, revealing 85 compounds predicted to be suitable for oral administration. SwissTargetPrediction revealed multi-targeted effects, primarily kinases, hydrolases, proteases, GPCRs, and transporters. These compounds exert their activity by regulating multiple inflammatory signalling pathways. Conversely, SwissDock analysis of high-probability targets estimated that compound CNP0329736.1 selectively interacts with BChE rather than AChE. Meanwhile, compound CNP0152057.1 binds strongly to the ATP-binding pocket of CDK5 within the anti-inflammatory cholinergic pathway. Overall, these results support the assessment of flavones as potential multi-targeted anti-inflammatory drugs.

Keywords: *Docking, flavone, in silico, inflammatory, screening*

1. GIỚI THIỆU

Viêm là hoạt động sinh học quan trọng của hệ miễn dịch, giữ vai trò trung tâm trong việc bảo vệ cơ thể trước sự xâm nhập của các tác nhân gây bệnh. Tuy nhiên, sự mất kiểm soát của các quá trình này kéo dài có thể chuyển từ chức năng bảo vệ sang bệnh lý. Vì vậy, viêm thúc đẩy nhiều bệnh mạn tính nghiêm trọng, bao gồm các rối loạn liên quan đến thoái hóa thần kinh, đái tháo đường type 2, xơ vữa động mạch, viêm khớp và ung thư (Kaur & Singh, 2022). Các thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs) và glucocorticoid, dù hiệu quả cao nhưng thường gây nhiều tác dụng phụ (viêm loét dạ dày, suy giảm miễn dịch, tăng nguy cơ tim mạch,...) (Feuerstein et al., 2025; Sohail et al., 2023). Điều này là nguyên nhân chính cho thấy nhu cầu cấp thiết trong việc tìm kiếm các ứng viên điều trị viêm mới có khả năng thay thế nhưng an toàn và cơ chế tác dụng đa mục tiêu hơn, điển hình là nhóm các hợp chất thiên nhiên (Feuerstein et al., 2025; Sohail et al., 2023).

Phân nhóm flavone là một trong số nhóm hợp chất tự nhiên, nổi bật nhờ khả năng dễ biến đổi và gắn nhóm thế đa dạng (hydroxyl, methoxy, glycoside,...) (Roy et al., 2022). Sự đa dạng trong cấu trúc giúp flavone tương tác tốt với các protein sinh học, thể hiện các hoạt tính sinh học khác nhau như kháng oxy hóa, kháng viêm, kháng ung thư, kháng khuẩn và bảo vệ thần kinh (Do Socorro Chagas et al., 2022). Đáng chú ý, các hợp chất flavone phân bố nhiều trong nhiều loại thảo dược và thực phẩm quen thuộc như Cúc La Mã (*German chamomile*), Hoàng cầm (*Scutellaria baicalensis*), Bạc hà (*Mentha arvensis*), Mùi tây (*Petroselinum crispum)*, Cần tây (*Apium graveolens*), Cam (*Citrus × sinensis*), Quýt (*Citrus reticulata*),... cho thấy ưu thế vượt trội về tiềm năng ứng dụng và độ an toàn cho các thử nghiệm lâm sàng (Barreca et al., 2020; Dai et al., 2022; Daoud et al., 2025; Haidari et al., 2011; Tiwari et al., 2025; Wu et al., 2025). Nhiều nghiên cứu đã cho thấy các hợp chất apigenin, luteolin, chrysin, baicalein (Hình 1) có khả năng ức chế mạnh các yếu tố viêm quan trọng như NF-κB, MAPK, COX-2, *i*NOS, đồng thời làm giảm giải phóng cytokine tiền viêm (TNF-α, IL-6, IL-1β), ức chế sự hình thành ROS và giảm tổn thương mô do stress oxy hóa (Ginwala et al., 2019; Jomova et al., 2025). Một số hợp chất nhóm flavone khác có khả năng tác động lên các phân tử tín hiệu như JAK/STAT và NLRP3, đồng thời điều hòa biểu hiện gen viêm thông qua tương tác với microRNA (Khanna et al., 2025). Cơ chế tác dụng đa mục tiêu cho phép flavone không chỉ ức chế viêm cấp mà còn làm chậm quá trình viêm mạn tính, điển hình như thoái hóa thần kinh, xơ vữa động mạch, viêm khớp dạng thấp và ung thư (Ysrafil et al., 2023). Mặt khác, mặc dù số lượng flavone tự nhiên được ước tính với hàng nghìn cấu trúc khác nhau, nhưng hạn chế về mặt nghiên cứu đối với các đặc tính dược lý, dược động học và độc tính. Điểm hạn chế này chỉ dừng lại ở mức định danh hóa học hoặc có mô tả sơ lược về hoạt tính sinh học đơn lẻ. Vì vậy, việc khai thác tiềm năng của nhóm flavone trong phát triển thuốc là một nhu cầu cấp thiết qua việc sàng lọc có hệ thống, triển khai ở quy mô lớn và có định hướng rõ ràng. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm xác định các hợp chất nổi bật với khả năng tương tác với các protein đích viêm đã biết và phù hợp các tiêu chí phát triển thuốc hiện nay.



Hình 1. Một số hợp chất flavone phổ biến

Thực tế, việc sàng lọc hợp chất tự nhiên theo phương pháp truyền thống (tách chiết – thử nghiệm *in vitro*/*in vivo*) thường tốn kém thời gian, nhân lực và chi phí (Hou et al., 2020). Trong khi đó, các công cụ sàng lọc *in silico* hiện đại được cung cấp bởi Swiss Institute of Bioinformatics (SIB), điển hình là SwissTargetPrediction và SwissDock, mang lại giải pháp hiệu quả trong việc dự đoán nhanh tiềm năng tương tác sinh học của phân tử ở cấp độ protein. SwissTargetPrediction cho phép đánh giá các protein đích có khả năng tương tác dựa trên sự tương đồng cấu trúc 2D, 3D giữa các hợp chất và các ligand đã được xác nhận qua thực nghiệm. Từ đó, các đường truyền tín hiệu viêm mà flavone có thể tác động được sàng lọc một cách trực quan nhất. Song song đó, SwissDock cho phép đánh giá trực tiếp các gắn kết và ái lực giữa ligand và protein mục tiêu thông qua tối ưu hóa năng lượng tự do Gibbs (ΔG), giúp làm sáng tỏ cơ chế tương tác ở cấp độ phân tử và khả năng ổn định của phức hợp ligand–protein. Sự kết hợp giữa hai công cụ này giúp rút ngắn đáng kể thời gian sàng lọc, nâng cao độ chính xác trong lựa chọn mục tiêu và đánh giá tiềm năng

kháng viêm của các hợp chất flavone tự nhiên (Bugnon et al., 2024; Daina et al., 2017).

Cơ sở dữ liệu mã nguồn mở COCONUT (COlleCtion of Open Natural Products) có khoảng 700.000 hợp chất tự nhiên không trùng lặp từ nhiều nguồn như thực vật, vi sinh vật và sinh vật biển, cung cấp nền tảng phong phú cho việc khảo sát các cấu trúc tiềm năng. Trong đó, hàng nghìn cấu trúc flavone đã được định danh rõ ràng (Sorokina et al., 2021). Chính vì khối lượng dữ liệu lớn nên việc xác định và lựa chọn các flavone nổi bật từ COCONUT là một thách thức lớn nếu không sử dụng các công cụ hỗ trợ khác. Do đó, SwissTargetPrediction và SwissDock được áp dụng để sàng lọc và dự đoán hiệu quả kháng viêm các hợp chất flavone dựa trên cơ sở dữ liệu COCONUT. Các kết quả này không chỉ rút ngắn quá trình phát triển thuốc mà còn nâng cao hiệu quả khai thác nguồn dược liệu theo hướng hiện đại dựa trên sự tích hợp nền tảng khoa học dữ liệu với tri thức hóa sinh, tin sinh học.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thu thập dữ liệu và các tiêu chí sàng lọc

Các hợp chất tự nhiên được thu thập từ cơ sở dữ liệu COCONUT (https://coconut.naturalproducts.net/). Cấu trúc các phân tử được xuất dưới dạng SMILES kèm mã định danh (ID) và lưu ở định dạng .csv để phục vụ các bước xử lý tiếp theo. Sau đó, dữ liệu được mở bằng Microsoft Excel (Microsoft Corporation, USA) và tiến hành lọc sơ bộ, loại bỏ các hợp chất không phù hợp.

Bộ tiêu chí drug-likeness và đặc trưng hóa học được áp dụng để lựa chọn các hợp chất có tiềm năng phát triển thành thuốc kháng viêm đường uống (Bảng 1). Cụ thể, quy tắc Lipinski (Rule of Five) cho phép loại bỏ các phân tử có đặc tính lý hóa không phù hợp cho hấp thu qua đường tiêu hóa, bao gồm giới hạn về khối lượng phân tử (< 500 Da), số nhóm cho /nhận hydro (HBD < 10, HBA < 5) và tính ưa lipid (LogP < 5) (Lipinski, 2016). Sau đó, chỉ số Natural Product-likeness (NP-likeness) được sử dụng để đánh giá mức độ tương đồng cấu trúc của phân tử với các hợp chất tự nhiên điển hình, chỉ những hợp chất có NP-likeness > 0 (cho thấy bản chất tự nhiên và độ phức tạp cấu trúc cao) mới được giữ lại (Ertl et al., 2008). Chỉ số Fraction Csp^3 được áp dụng nhằm đánh giá mức độ bão hòa và hình học không gian của phân tử. Ngưỡng Fraction $Csp^3 > 0,3$ cho thấy sự phù hợp của các hợp chất có cấu trúc ba chiều đa dạng và khả năng tương tác sinh học tốt. Cuối cùng, chỉ số QED (Quantitative Estimate of Drug-likeness) được sử dụng để tích hợp các tham số lý hóa học quan trọng thành một giá trị định lượng duy nhất (QED > 0,5 được xem là có mức độ "giống thuốc"), phù hợp cho giai đoạn tiền sàng lọc (Kingwell, 2009).

Bảng 1. Các tiêu chí sàng lọc

Tiêu chí sàng lọc	Mức độ đánh giá
Lipinski (Rule of Five)	Thỏa mãn
NP-likeness	> 0
Fraction Csp3	> 0,3
QED	> 0,5

Việc kết hợp đồng thời các tiêu chí trên cho phép thu hẹp tập dữ liệu flavone một cách có hệ thống, bảo đảm các hợp chất được chọn vừa phù hợp về mặt cấu trúc tự nhiên, vừa đáp ứng các yêu cầu dược lý, dược động học quan trọng. Các hợp chất đạt tiêu chuẩn được tập hợp thành tệp dữ liệu cuối cùng, dùng làm nguồn đầu vào cho các bước phân tích tiếp theo gồm SwissTargetPrediction và SwissDock.

2.2. Dự đoán đích tác động sinh học bằng SwissTargetPrediction

SMILES của những hợp chất flavone đã qua sàng lọc được nhập vào công cụ SwissTargetPrediction (https://www.swisstargetprediction.ch) dự đoán các đích tác động sinh học (protein đích) có khả năng tương tác theo nguyên lý "các phân tử tương tự thường có hoạt tính tương tự" (Gfeller et al., 2014).

Quá trình dự đoán được thực hiện theo các bước sau:

– Nhập cấu trúc phân tử dưới dạng canonical SMILES.

– Trong nghiên cứu này, *Homo sapiens* (trên người) được lựa chọn làm tùy chọn mặc định cho phân tích.

– Dự đoán và xếp hạng mục tiêu: công cụ trả về danh sách protein đích kèm theo xác suất tương tác (probability score) và mức độ tương đồng hóa học.

– Bộ dữ liệu được tổng hợp, phân loại theo nhóm chức năng protein và phân tích thống kê để xác định số lượng target hợp lệ, tần suất xuất hiện và mức độ phân bố theo từng họ protein. Đồng thời, hệ số tương đồng Jaccard đánh giá sự chồng lấp trong phổ protein đích và xác định các flavone có đặc tính đa mục tiêu tương tự hoặc khác biệt. Các đích tác động được dự đoán từ SwissTargetPrediction cung cấp cơ sở quan trọng cho bước mô phỏng docking bằng SwissDock, giúp

đánh giá sâu hơn khả năng tương tác phân tử và tiềm năng kháng viêm của các hợp chất flavone.

2.3. Mô phỏng bằng SwissDock

SwissDock (https://www.swissdock.ch) được áp dụng để mô phỏng và dự đoán vị trí gắn kết và ái lực tương tác giữa các phân tử flavone và protein đích (Bugnon et al., 2024; Eberhardt et al., 2021).

Cấu trúc protein đích được lấy từ Protein Data Bank (PDB) (https://www.rcsb.org/) và được xử lý với Discovery Studio (BIOVIA, Dassault Systemes) theo các bước chuẩn hóa: loại bỏ phân tử nước và ligand nội sinh, bổ sung nguyên tử hydro, tối ưu hóa trạng thái proton hóa.

Protein và ligand sau khi chuẩn hóa được tải lên SwissDock thông qua tùy chọn Start Docking. Nền tảng cho phép lựa chọn giữa Blind Docking (toàn bộ bề mặt protein) hoặc Focused Docking (giới hạn tại một vị trí hoạt động xác định). Toàn bộ quá trình tính toán được thực hiện trên máy chủ SwissDock và kết quả được gửi qua email.

Kết quả đầu ra bao gồm các cụm gắn kết (clusters) được sắp xếp theo giá trị ΔG (kcal.mol^{-1}); trong đó, giá trị âm hơn phản ánh ái lực liên kết mạnh hơn. Đồng thời, SwissDock cung cấp mô hình ba chiều của vị trí gắn kết, có thể phân tích bằng Discovery Studio để nhận diện các tương tác phân tử quan trọng như liên kết hydro, tương tác π–π, tương tác kỵ nước.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Kết quả sàng lọc từ cơ sở dữ liệu COCONUT

Cơ sở dữ liệu có 696.797 hợp chất tự nhiên, trong đó có 41.443 hợp chất thuộc nhóm flavonoid và 7.716 hợp chất mang khung flavone được trích xuất từ cơ sở dữ liệu COCONUT. Quá trình sàng lọc được tiến hành dựa theo quy tắc Lipinski để loại bỏ những phân tử có đặc tính lý hóa không phù hợp cho hấp thu đường uống. Mặt khác, các tiêu chí NP-likeness > 0, Fraction Csp^3 > 0,3 và QED > 0,5 được áp dụng để ưu tiên các sản phẩm tự nhiên có cấu trúc ít phẳng và mức độ "giống thuốc" cao. Quá trình trích xuất tập dữ liệu thu hẹp còn 85 hợp chất flavone đáp ứng đầy đủ các yêu cầu về cấu trúc tự nhiên, drug-likeness và đặc tính dược động học dự đoán. Đây là những hợp chất có tiềm năng cao nhất và được sử dụng cho các phân tích tiếp theo bằng SwissTargetPrediction và SwissDock.

3.2. Đặc trưng mạng lưới protein đích dự đoán của các hợp chất

3.2.1. Thống kê chung về các protein đích từ cơ sở dữ liệu

SwissTargetPrediction được tổng hợp và phân tích cho thấy có 975 protein đích khác nhau, phản ánh phổ tương tác rất rộng của các hợp chất này (Bảng 2).

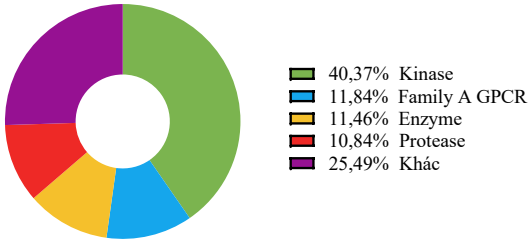
Bảng 2. Kết quả các chỉ số thống kê chung về các protein đích

Chỉ số thống kê	Giá trị
Tổng số hợp chất đưa vào dự đoán	85
Tổng số protein đích dự đoán	975
Số hợp chất có protein đích hợp lệ	80
Số protein đích có Probability > 0	843
Số protein đích hợp lệ trung bình trên mỗi hợp chất	56,31

Các tiêu chí quan trọng của SwissTargetPrediction (Probability > 0) cho thấy 80 trên 85 hợp chất (chiếm 94,1%) có ít nhất một protein đích với xác suất dự đoán dương. Điều này chứng tỏ phần lớn các flavone trong tập dữ liệu đều có khả năng tương tác sinh học thực sự theo mô hình dự đoán (Daina et al., 2019). Do đó, tổng số protein đích hợp lệ thu được là 843, phản ánh tính đa dạng và phổ tác động sinh học rộng của nhóm flavone tự nhiên. Mỗi hợp chất flavone trung bình có 56,31 protein đích hợp lệ. Kết quả thể hiện xu hướng tham gia vào nhiều mạng lưới tín hiệu khác nhau, phù hợp với bản chất đa mục tiêu của các hợp chất vốn được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu dược lý về nhóm flavonoid (Okoduwa et al., 2024). Những kết quả thu được hoàn toàn phù hợp với một nghiên cứu trước đó là sử dụng SwissTargetPrediction chỉ ra số lượng protein đích dự đoán thu được cho quercetin và quercetin-3-*O*-glucoside trong khoảng 100 protein (Sabarathinam, 2024).

3.2.2. Phân loại sinh học của protein đích

Hình 2 và Bảng 3 dự đoán có sự phân bố cao trên nhiều họ protein chức năng. Trong đó, nhóm kinase chiếm tỷ lệ lớn nhất với 1.821 lượt. Do đó, các hợp chất flavone có xu hướng tác động vào các enzyme điều phối tín hiệu nội bào đặc biệt trong các con đường Mitogen-activated protein kinase (MAPK), PI3K–Akt và JAK–STAT liên quan đến viêm và tăng sinh tế bào (Middelbeek et al., 2009). Nhóm Family A GPCR chiếm 534 lượt, phản ánh khả năng điều hòa nhiều receptor màng, đặc biệt liên quan đến đáp ứng viêm và đáp ứng thần kinh (Sun & Ye, 2012; Zhang et al., 2024).



Hình 2. Biểu đồ phân loại sinh học của protein đích

Nhóm enzyme (517), protease (489), oxidoreductase (126) và phosphodiesterase (84) tham gia vào điều hòa chất trung gian gây viêm, chuyển hóa lipid và tín hiệu cAMP/cGMP (Cárdenas-Moreno et al., 2023; López-Otín & Bond, 2008). Sự xuất hiện của các protein thuộc nhóm "primary active transporter" cho thấy các flavone có khả năng tác động tới quá trình vận chuyển thuốc, stress oxy hóa và kháng thuốc, những cơ chế thường liên quan đến viêm mạn tính và bệnh lý thoái hóa (Luis, 2013). Bên cạnh đó, sự hiện diện của các protein như nuclear receptor, transcription factor, HSP90, Toll-like/IL-1 receptors và các MMPs phản ánh phổ tương tác rộng lên các quá trình phiên mã, đáp ứng miễn dịch bẩm sinh, ổn định protein và phân giải chất nền ngoại bào (Cabral-PAChEco et al., 2020; Hoter et al., 2018; Jin et al., 2025).

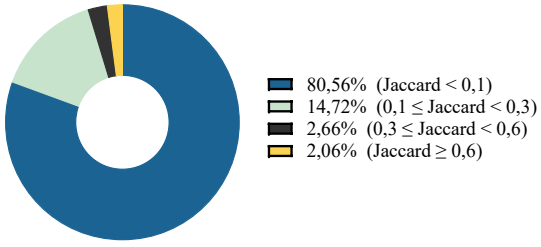
Nhìn chung, sự phân bố các hợp chất và mục tiêu dự đoán cho thấy các hợp chất flavone này thể hiện nhiều hoạt tính, tác động lên nhiều lớp điều hòa viêm từ thượng nguồn (receptor, kinase) đến hạ nguồn (enzyme gây viêm, protease phá hủy mô). Sự đa dạng về mục tiêu không chỉ củng cố tiềm năng kháng viêm của flavone mà còn cung cấp cơ sở khoa học vững chắc để lựa chọn các mục tiêu trọng tâm cho bước mô phỏng docking và phân tích cơ chế tác động ở cấp độ phân tử.

Bảng 3. Phân loại sinh học của protein đích

Loại protein	Số lượt dự đoán	Tỷ lệ (%)	Vai trò sinh học
Kinase	1.821	40,37	Truyền tín hiệu nội bào, điều hòa viêm, tăng sinh, apoptosis
Family A GPCR	534	11,84	Thụ thể màng điều hòa dẫn truyền thần kinh và cytokine
Enzyme	517	11,46	Xúc tác phản ứng hóa sinh, tổng hợp chất trung gian viêm
Protease	489	10,84	Phân giải protein và chất nền ngoại bào, viêm và tái cấu trúc mô
Khác	1.150	25,49	Bao gồm oxidoreductase, PDE, transporter, nuclear receptor, ion channel, HSP, epigenetic enzymes,…

3.2.3. Phân tích mức độ tương đồng sinh học giữa các hợp chất flavone

Thông qua hệ số tương đồng Jaccard, các hợp chất có xu hướng trải rộng, phản ánh tính đa dạng đáng kể trong phổ tác động sinh học của tập hợp flavone (Hình 3 và Bảng 4). Cụ thể, phần lớn các cặp hợp chất (chiếm 80,57%) có mức tương đồng rất thấp (Jaccard < 0,1) cho thấy các hợp chất này gần như không chia sẻ protein đích chung. Mỗi flavone sở hữu một cấu hình tác động sinh học đặc trưng, phù hợp với bản chất đa mục tiêu nhưng không trùng lặp của các hợp chất polyphenol (Willett, 2014).



Hình 3. Biểu đồ phân tích mức độ tương đồng sinh học giữa các hợp chất flavone dựa trên tập hợp protein đích

Nhóm các cặp hợp chất có mức tương đồng thấp (0,1 ≤ Jaccard < 0,3) chiếm 14,72%, cho thấy sự chia sẻ một phần nhỏ các protein đích, thường gặp ở các phân tử có cấu trúc bán tương đồng hoặc thuộc cùng họ dẫn xuất của flavone. Ngoài ra, ở mức tương đồng trung bình (0,3 ≤ Jaccard < 0,6), các hợp chất chỉ chiếm 2,66%, có mức độ giống nhau đáng kể về protein đích liên quan đến sự tương đồng trong nhóm thế vòng thơm hoặc đặc tính lý hóa (Willett, 2014; Yamanishi et al., 2010). Đáng chú ý, có

2,06% số cặp hợp chất đạt mức tương đồng cao (Jaccard ≥ 0,6), cho thấy rất ít hợp chất có protein đích gần như trùng khớp (Yamanishi et al., 2010). Các cặp này thường là các cấu trúc gần đồng phân hoặc có sự khác biệt rất ít về nhóm chức, dẫn đến khả năng tương tác sinh học gần như tương đương. Bên cạnh đó, kết quả cũng chỉ ra tiềm năng của flavone trong điều hòa đa cơ chế các phản ứng viêm, cung cấp cơ sở cho việc nghiên cứu mô phỏng về mối liên hệ cấu trúc – hoạt tính (SAR).

Bảng 4. Phân tích mức độ tương đồng sinh học giữa các hợp chất flavone dựa trên tập hợp protein đích

Mức tương đồng	Jaccard	Tỷ lệ (%)	Đặc trưng sinh học
Rất thấp	< 0,1	80,57%	Cấu trúc khác biệt gần như hoàn toàn
Thấp	0,1 - 0,3	14,72%	Thường cùng nhóm chức hoặc khung phụ
Trung bình	0,3 - 0,6	2,66%	Có thể cùng nhóm chức tác dụng
Cao	≥ 0,6	2,06%	Cấu trúc gần như đồng phân hoặc sai biệt nhỏ

3.2.4. Phân tích protein đích xuất hiện với tần suất cao

Kết quả cho thấy có 85 hợp chất flavone tương tác với một số protein đích, phản ánh xu hướng tương tác sinh học nổi bật của nhóm phân tử này (Bảng 5). Cyclin-dependent kinase 5 activator 1 (CDK5 activator 1) có số lượng tương tác dự đoán nhiều nhất với 40 hợp chất, thể hiện vai trò trung tâm của kinase này trong tín hiệu nội bào và phản ứng viêm thần kinh (Ao et al., 2022; Kruszka et al., 2025). Acetylcholinesterase (AChE) với 31 hợp chất tương tác, có thể ảnh hưởng đến hệ cholinergic kháng viêm (*cholinergic anti-inflammatory pathway*), vốn đóng vai trò điều hòa sự giải phóng cytokine (Liu et al., 2024; Ramos-Martínez et al., 2021). Nhóm các enzyme đông máu như Thrombin và Factor X (30 hợp chất) và các kinase điều hòa chu kỳ tế bào như Cyclin-dependent kinase 1 (CDK1) (30 hợp chất) xuất hiện nổi bật, cho thấy flavone có khả năng tác động lên các quá trình đông máu, tăng sinh tế bào và tổn thương mô (Göbel et al., 2018; Łukasik et al., 2021). ABCG2 transporter (27 hợp chất) liên quan đến vận chuyển thuốc, stress oxy hóa và viêm mạn tính, phù hợp với khả năng kháng oxy hóa, kháng viêm đã biết của flavone (Kukal et al., 2021).

Các kinase điều hòa tín hiệu như Aurora-A kinase, PDGFR-β, PI3K p110-α, MAPK14 (p38α) và SYK kinase có khoảng 21 – 26 hợp chất tác động. Đây là những đích then chốt trong các mạng tín hiệu viêm, bao gồm đường truyền MAPK, PI3K/Akt và SYK/NF-κB, giúp giải thích xu hướng ức chế cytokine và điều hòa miễn dịch của flavone (Marqués et al., 2008; Tsuchiya et al., 2019; Wu et al., 2000). Bên cạnh đó, các thụ thể tăng trưởng mạch máu như VEGFR2 và VEGFR3 (22 – 23 hợp chất) cũng xuất hiện nhiều, cho thấy khả năng flavone điều hòa quá trình tạo mạch, đây là một yếu tố quan trọng trong viêm mạn tính và thoái hóa mô (Nayarisseri et al., 2024).

Nhóm matrix metalloproteinases bao gồm MMP-13, MMP-3 và MMP-1 (20–21 hợp chất) chiếm tỷ lệ lớn, phản ánh vai trò của flavone trong điều hòa phân giải chất nền ngoại bào (ECM) và quá trình phá hủy mô, đặc biệt trong viêm khớp và viêm mạn tính (Nikolov et al., 2020). Cuối cùng, sự xuất hiện nổi bật của HSP90AA1 (HSP90-α) và Adenosine A3 receptor (21 hợp chất) cho thấy khả năng flavone tác động vào cơ chế điều hòa stress tế bào và tín hiệu adenosine, vốn liên quan chặt chẽ đến viêm, stress oxy hóa và điều hòa miễn dịch (Borea et al., 2015; Zhang et al., 2022).

Bảng 5. Protein đích xuất hiện với tần suất cao.

Protein đích	Số hợp chất tương tác
CDK5 activator 1	40
Acetylcholinesterase	31
Thrombin & Factor X	30
CDK1	30
ABCG2 transporter	27
Aurora-A kinase	26
PDGFR-β	26
PI3K p110-α	23
MAPK p38α	23
VEGFR2	23
P-glycoprotein 1	23
VEGFR3	22
MMP-13	21
SYK kinase	21
MMP-3	21
HSP90AA1 (HSP90-α)	21
Adenosine A3 receptor	21
MMP-1	20

Nhìn chung, các flavone trong nghiên cứu không chỉ tương tác với một nhóm protein đơn lẻ mà có khả năng tác động lên nhiều lớp cơ chế sinh học, từ kinase, enzyme phân giải mô, receptor miễn dịch đến protein điều hòa stress. Điều này củng cố bản chất đa mục tiêu của flavone và giúp giải thích tiềm

năng ứng dụng của nhóm chất này thông qua khả năng tác động đồng thời lên nhiều mắt xích của mạng tín hiệu viêm.

3.3. Phân tích các tương tác của protein đích tiềm năng và các hợp chất flavone có xác suất dự đoán cao

Hợp chất CNP0329736.1 tương tác rất cao với 2 enzyme thủy phân Butyrylcholinesterase (BChE) và Acetylcholinesterase (AChE) (Probability = 0,98009) (Bảng 6). Kết quả này cho thấy hiệu quả dự đoán cao hơn so với một nghiên cứu trước đó trên một số hợp chất flavonoid khác, trong đó kaempferol có Probability = 0,77 đối với AChE, trong khi quercetin chỉ đạt 0,68 (Blanco-Salas et al., 2021).

BChE và AChE có chức năng phân giải acetylcholine tại khe synap thần kinh và trong mô ngoại biên (Colovic et al., 2013; Sridhar & Gumpeny, 2024). Mặc dù AChE đóng vai trò chính trong dẫn truyền cholinergic nhưng BChE lại thể hiện hoạt động bổ sung và điều hòa trong các mô không thần kinh bao gồm gan, huyết tương và các tế bào miễn dịch (Colovic et al., 2013). BChE còn được ghi nhận trong nhiều tình trạng bệnh lý viêm cấp và mạn, phản ánh vai trò như một marker sinh học của rối loạn chuyển hóa và viêm hệ thống (Santarpia et al., 2012). Việc một hợp chất flavone có khả năng tương tác mạnh với cả 2 protein này cho thấy tiềm năng điều biến trực tiếp nồng độ acetylcholine nội sinh. Về mặt miễn dịch, sự ức chế BChE/AChE giúp acetylcholine hoạt hóa thụ thể α7-nicotinic trên đại thực bào, dẫn đến ức chế giải phóng TNF-α, IL-1β, IL-6 và làm giảm tín hiệu NF-κB (Báez-Pagán et al., 2015). Do đó, CNP0329736.1 được dự đoán có thể tác động lên trục dẫn truyền chống viêm thần kinh, vốn là cơ chế chống viêm nội sinh quan trọng trong hệ thần kinh miễn dịch.

Hợp chất CNP0152057.1 được dự đoán tương tác với 2 kinase có vai trò điều phối Cyclin-dependent kinase 5 (CDK5/CDK5R1) (Probability = 0,649349) và CDC-like kinase 1 (CLK1) (Probability = 0,529346) (Bảng 6). Kết quả này vượt trội so với một nghiên cứu trước đó về xác suất dự đoán ở một vài hợp chất flavonoid, cụ thể, kaempferol có xác suất cao đối với CDK5 (0,518), trong khi galangin chỉ đạt 0,1497 (Blanco-Salas et al., 2021). Đối với CDK5, mặc dù không phải là kinase chu kỳ tế bào điển hình nhưng giữ vai trò cốt lõi trong điều hòa chức năng neuron, dẫn truyền synap, phosphoryl hóa protein và đáp ứng stress nội bào (Báez-Pagán et al., 2015; Santarpia et al., 2012). CDK5R1 (p35/p25) là protein hoạt hóa CDK5, khi bị phân cắt thành p25 trong điều kiện stress oxy hóa hoặc viêm thần kinh, CDK5 trở nên hoạt hóa quá mức dẫn đến rối loạn tín hiệu và tế bào thần kinh chết theo chu trình (apoptosis) (Shah & Lahiri, 2014). CDK5 đã được chứng minh điều hòa hoạt hóa tế bào thần kinh (microglia) và tăng sản xuất cytokine tiền viêm, là đích kiểm soát viêm thần kinh (He et al., 2022). Trong khi đó, CLK1 là kinase tham gia điều hòa spliceosome và quá trình gắn kết mRNA, nhưng đồng thời được chứng minh ảnh hưởng đến tín hiệu interferon và phản ứng miễn dịch bẩm sinh (Duncan et al., 1997). Sự hiện diện của hai đích kinase này cho thấy CNP0152057.1 được dự đoán có khả năng tác động vào nhiều tầng kiểm soát tín hiệu viêm, đặc biệt trong mô thần kinh và các quá trình điều hòa gen liên quan đến đáp ứng miễn dịch.

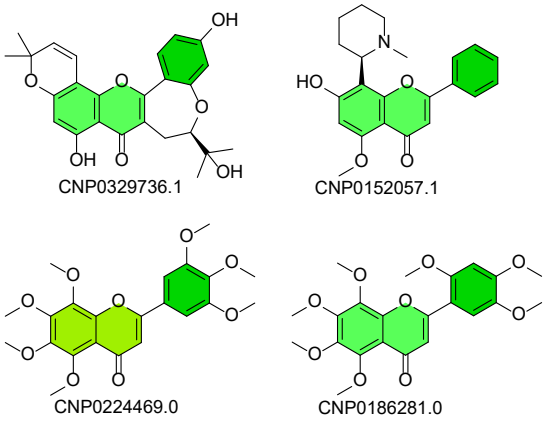
Hai hợp chất CNP0224469.0 và CNP0186281.0 đều hướng đến protein vận chuyển màng ABCG2 (ATP-binding cassette sub-family G member 2) với xác suất (Probability) cao (0,714149 và 0,706044) (Bảng 6). ABCG2 là một tác nhân vận chuyển quan trọng tham gia vận chuyển thuốc và các chất chuyển hóa ra ngoài tế bào, đồng thời điều hòa stress oxy hóa và bảo vệ tế bào trước tổn thương (Kukal et al., 2021). ABCG2 được hoạt hóa trong nhiều tình trạng viêm mạn tính, nhiễm độc và các loại bệnh rối loạn chuyển hóa. Vai trò của ABCG2 trong viêm có liên quan đến việc kiểm soát ROS nội bào, điều hòa glutathione, điều hòa MAPK và NF-κB, cũng như điều chỉnh đáp ứng miễn dịch của đại thực bào (Shen et al., 2010). Do đó, việc hai hợp chất flavone có ái lực dự đoán cao với ABCG2 cho thấy khả năng can thiệp vào các cơ chế bảo vệ tế bào trong môi trường viêm và giảm stress oxy hóa, một yếu tố trung tâm thúc đẩy viêm kéo dài.

Ba mục tiêu AChE, BChE và CDK5 được lựa chọn dựa trên mức độ liên quan của chúng đến điều hòa viêm. AChE là đích có tính trực tiếp và mạnh nhất, giữ vai trò trung tâm trong chuỗi chống viêm thần kinh, nơi sự ức chế enzyme này làm tăng acetylcholine và giảm phóng thích cytokine tiền viêm. Tương tự, BChE tham gia cùng trục dẫn truyền viêm thần kinh nhưng với mức độ đặc hiệu thấp hơn. CDK5 lại liên quan đến các tiến trình viêm thần kinh thông qua hoạt hóa vi mô đệm và điều biến tín hiệu stress, nên vẫn có giá trị khảo sát thông qua mô phỏng nhằm hoàn thiện đánh giá các tương tác tiềm năng của ligand.

Bảng 6. Các hợp chất flavone và protein đích có xác suất dự đoán cao.

Hợp chất	Nguồn phân lập*	Protein đích	Tên thường gọi	Probability
CNP0329736.1	Dâu tằm trắng (*Morus alba*), Dâu tằm Lhou (*Morus lhou*)	Butyrylcholinesterase	BChE	0,98009
		Acetylcholinesterase	AChE	0,98009
CNP0152057.1	-	Cyclin-dependent kinase 5/CDK5 activator 1	CDK5R1 CDK5	0,649349
		Dual specificty protein kinase CLK1 (by homology)	CLK1	0,529346
CNP0224469.0	Chi Cỏ hôi (*Ageratum conyzoides*, *Ageratum corymbosum, Ageratum tomentosum*), chi Đại bi (*Blumea fistulosa, Blumea glomerata*), Chi Cam chanh (*Citrus hassaku, Citrus medica*), Chi Cỏ lam (*Conoclinium coelestinum, Conoclinium greggii, Eupatorium coelestinum*), Nguyệt quế (*Murraya paniculata*), Cúc Ozothamnus (*Ozothamnus lycopodioides*)	ATP-binding cassette sub-family G member 2	ABCG2	0,714149
CNP0186281.0	Chi Cỏ hôi (*Ageratum corymbosum, Ageratum houstonianum, Ageratum tomentosum*)	ATP-binding cassette sub-family G member 2	ABCG2	0,706044

*Ghi chú: * Trích dẫn từ cơ sở dữ liệu COCONUT.*



Hình 4. Các hợp chất flavone có xác suất dự đoán cao

Bên cạnh đó, Bảng 7 trình bày đánh giá mức độ tương đồng sinh học giữa các hợp chất này bằng chỉ số Jaccard, cho thấy sự khác biệt đáng kể giữa từng cặp phân tử. Giá trị Jaccard thu được dao động từ 0,00 đến 1,00. Phần lớn các cặp hợp chất có Jaccard bằng 0,00, nghĩa là không chia sẻ bất kỳ protein đích nào trong nhóm tương tác mạnh, cho thấy mỗi hợp chất trong tập này có xu hướng gắn vào một tập mục tiêu rất riêng biệt (Willett, 2014). Điều này phù hợp với đặc tính đa mục tiêu nhưng không trùng lặp của các flavone, đặc biệt là khi chỉ xét những tương tác có xác suất rất cao.

Đáng chú ý, chỉ có một cặp hợp chất đạt mức Jaccard bằng 1,00 (CNP0224469.0 và CNP0186281.0), cho thấy rằng hai hợp chất này có các protein đích mạnh hoàn toàn giống nhau. Đây có thể là các cấu trúc đồng phân hoặc có đặc trưng dược lực học dẫn đến tương tác tương đồng. Mức giá trị tối đa này nằm ngoài xu hướng chung và phản ánh sự xuất hiện của những "cặp tương đồng sinh học" trong tập hợp flavone (Hình 4) (Stumpfe & Bajorath, 2012).

Bảng 7. Hệ số tương đồng Jaccard của các hợp chất flavone có xác suất dự đoán cao

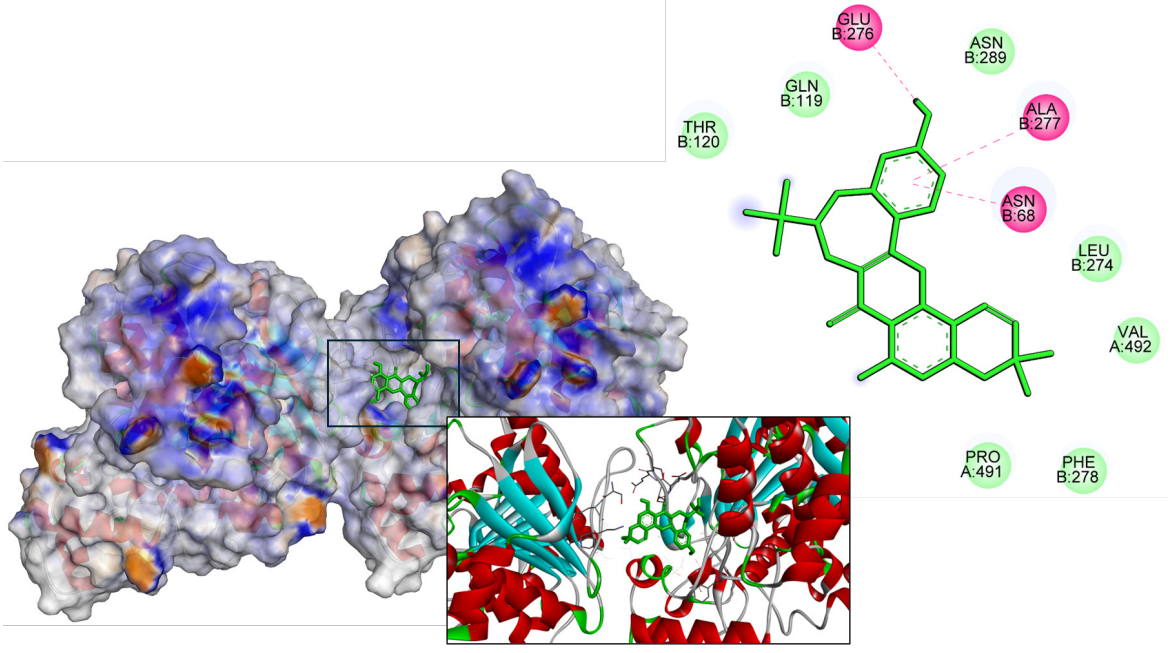
Hợp chất A	Hợp chất B	Jaccard
CNP0329736.1	CNP0152057.1	0,00
	CNP0224469.0	0,00
	CNP0186281.0	0,00
CNP0152057.1	CNP0224469.0	0,00
	CNP0186281.0	0,00
CNP0224469.0	CNP0186281.0	1,00

Kết quả này cho thấy mỗi hợp chất có thể điều hòa một tín hiệu riêng biệt trong quá trình viêm. Qua đó, giá trị của việc lựa chọn hợp chất đại diện cho các bước mô phỏng docking chuyên sâu được nâng cao.

3.4. Phân tích mô phỏng docking của các flavone tiêu biểu với các protein đích kháng viêm chủ chốt (BChE, AChE và CDK5)

Trong phức hợp docking với Butyrylcholinesterase (BChE) (PDB: 4TPK), hợp chất CNP0329736.1 được ổn định nhờ các tương tác đặc hiệu tại vùng xúc tác (với năng lượng liên kết thấp -7,017 kcal.mol^{-1}) (Hình 5). Đáng chú ý, sự liên kết hydro định hướng với GLU276 đóng vai trò là điểm neo quan trọng, phù hợp với chức năng đã biết của nó trong điều hòa cấu trúc vùng cửa vào vùng xúc tác. Ngoài ra, hợp chất này còn tạo liên kết hydro bổ sung với ASN68 gần bề mặt ngoại vi (peripheral surface) của BChE, tương tác này chủ yếu hỗ trợ định hướng hơn là đóng góp vào ái lực. Mặt khác, không ghi nhận liên kết hydro trực tiếp với SER198, HIS438, GLU325 hoặc GLY116, GLY117, ALA199, cho thấy các hợp chất được neo giữ chủ yếu bởi các tương tác phi liên kết hơn là tương tác định hướng (Nicolet et al., 2003). Bên cạnh đó, sự tương tác van der Waals với GLN119, THR120, ASN289, LEU274, VAL492, PRO491 và PHE278, cùng với các tương tác π–alkyl với ALA277 trong vùng tương tác của hợp chất vòng thơm, góp phần gia tăng độ ổn định của liên kết (Nicolet et al., 2003).

Nhìn chung, các tương tác này cho thấy cấu hình liên kết của CNP0329736.1 hợp lý về mặt hình học và hóa học, đồng thời phản ánh khả năng dung nạp các hợp chất lớn của BChE (Masson & Lockridge, 2009). Về mặt sinh học, sự gắn kết ổn định này cho thấy cơ chế ức chế BChE, chặn tại cửa vào vùng xúc tác; qua đó, làm tăng nồng độ acetylcholine ngoại biên và kích hoạt trục dẫn truyền thần kinh chống viêm, vốn có vai trò trong kiểm soát TNF-α, IL-6 và IL-1β (Pavlov et al., 2003).



Hình 5. Phức hợp docking của Butyrylcholinesterase (BChE) (PDB: 4TPK) và ligand CNP0329736.1

Kết quả docking cho thấy ligand CNP0329736.1 gắn vào vùng hoạt động của Acetylcholinesterase (AChE) (PDB: 1ACJ) với năng lượng liên kết −0,930 kcal.mol^{-1}, phản ánh ái lực tương tác và sự ổn định yếu của phức hợp (Hình 6). Ligand chủ yếu được neo giữ bởi các tiếp xúc van der Waals với nhiều amino acid nằm dọc vùng tương tác của hợp chất vòng thơm, bao gồm GLY117 và GLY118, SER124 và GLY123, cùng với ASN85, GLN69 và LEU127, PHE330. Các tương tác này trải dài dọc

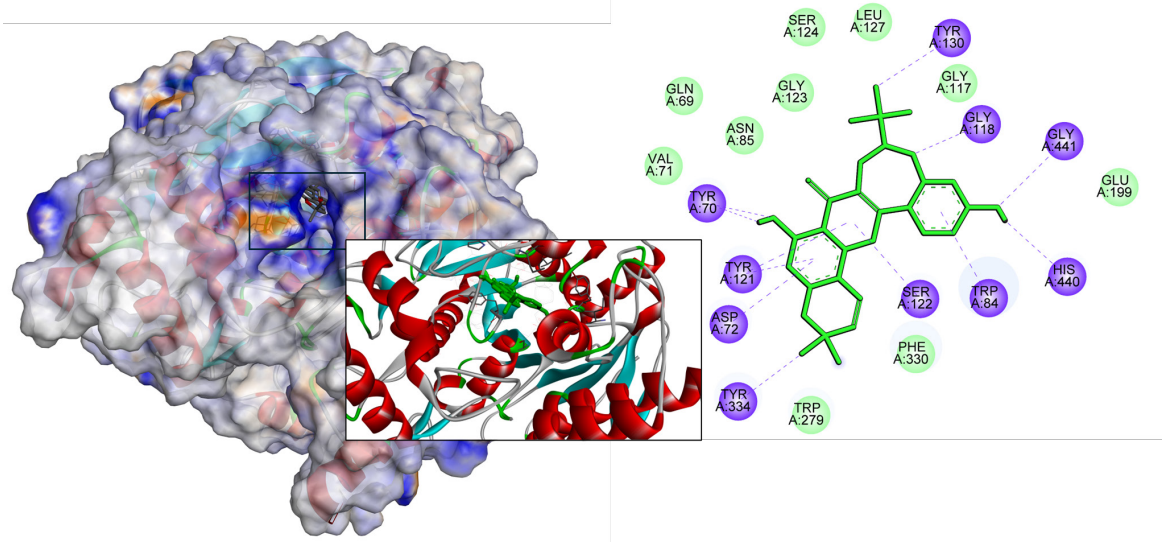
vùng xúc tác nhưng phần lớn mang tính chất kỵ nước yếu, khiến độ bền tổng thể của phức hợp không cao (Camps et al., 2006).

Mặc dù ligand hình thành hai liên kết hydro cổ điển với TYR130 thuộc Peripheral Anionic Site (PAS), ở vùng xúc tác và HIS440 thuộc bộ ba vùng liên kết (HIS440, SER200, GLU327) tại đáy vùng xúc tác, đây vốn là những tương tác đặc hiệu có thể góp phần ổn định liên kết, nhưng sự đóng góp của chúng vẫn hạn chế do cấu trúc ligand cồng kềnh và định hướng gắn không phù hợp với hình học của vùng xúc tác (Duval et al., 1992). Bên cạnh đó, hợp chất còn tạo một số liên kết hydro yếu dạng C-H với SER112 (vùng thành trên của PAS), GLY118 và GLY441, các tương tác này thường chỉ đóng vai trò phụ, giúp ổn định định hướng phân tử hơn là gia tăng ái lực (Camps et al., 2006).

Về các tương tác π, hợp chất tạo tương tác π–π stacking và π–σ với TRP84, một điểm chủ chốt của CAS, thường tham gia tương tác mạnh với các chất ức chế AChE kinh điển. Ngoài ra, liên kết π–donor hydrogen được ghi nhận với TYR121, một điểm thuộc PAS có vai trò nhận diện ligand ban đầu. Mặc dù các tương tác π này xuất hiện ở cả PAS và CAS, chúng không tạo thành mạng liên tục, điều này thường thấy ở các chất ức chế AChE mạnh. Ngoài ra, sự hiện diện của tương tác π–anion với ASP72, một điểm đặc trưng của PAS, cho thấy ligand có xu hướng gắn nhiều hơn ở khu vực ngoại vi của vùng xúc tác. Tuy nhiên, vai trò của tương tác này vẫn yếu nếu không đi kèm mạng liên kết bổ trợ mạnh hơn. Đáng chú ý, hai va chạm lập thể bất lợi được quan sát với TYR70 thuộc PAS và TYR334 nằm gần thân giữa vùng xúc tác, cho thấy hợp chất bị cản trở không gian. Các va chạm này làm giảm khả năng tiến sâu xuống CAS của hợp chất và gây suy giảm độ bền phức hợp (Choudhary et al., 2005).

Nhìn chung, kết quả này cho thấy hợp chất tương tác rời rạc với trọng tâm gắn ở PAS nhiều hơn CAS, cùng với sự cản trở lập thể đáng kể, khiến CNP0329736.1 không đạt được cấu hình gắn kết tối ưu. Do đó, hợp chất này chỉ thể hiện mức độ gắn yếu và khó có tiềm năng trở thành chất ức chế AChE hiệu quả.

Đáng chú ý, mặc dù AChE và BChE có cùng cơ chế xúc tác nhưng chỉ hình thành tương tác ổn định với BChE, cho thấy CNP0329736.1 có tính chọn lọc mục tiêu mạnh. Điểm thú vị là sự chọn lọc này không bắt nguồn từ sự khác biệt về cơ chế xúc tác mà từ sự phân hóa trong cấu trúc vùng xúc tác giữa hai enzyme. Trong khi AChE có vùng xúc tác hẹp và giàu các điểm vòng thơm tạo tính chọn lọc không gian cao, BChE sở hữu vùng xúc tác rộng và linh hoạt hơn, cho phép gắn kết với các hợp chất có kích thước với độ cồng kềnh lớn (Masson & Lockridge, 2009). Kết quả này cho thấy rằng CNP0329736.1 có tiềm năng khai thác như một chất ức chế có độ đặc hiệu cao đối với BChE.



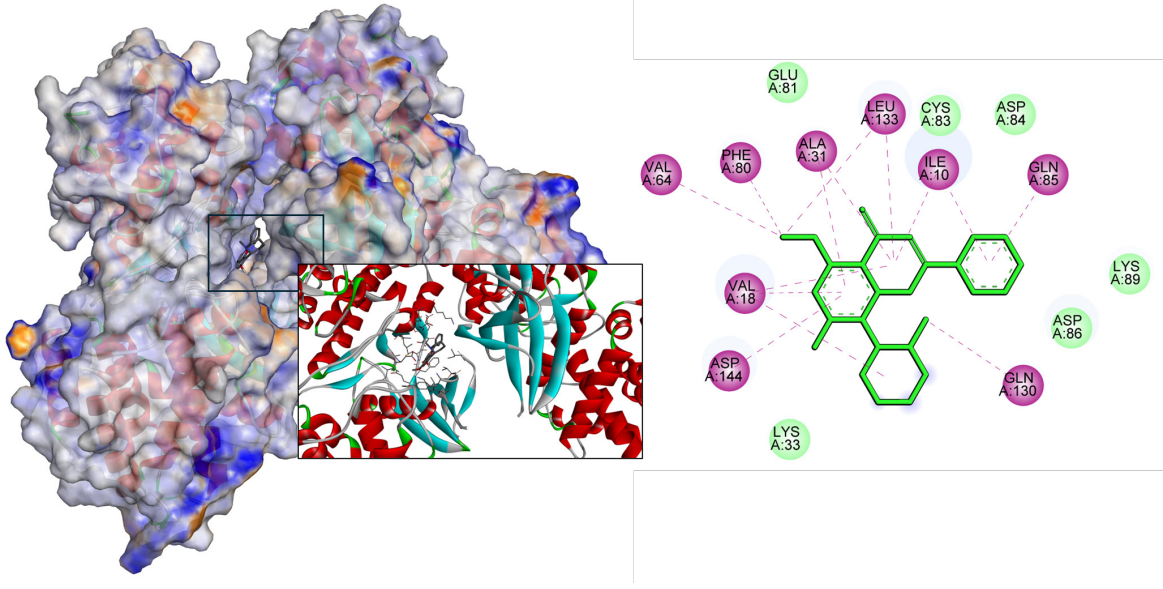
Hình 6. Phức hợp docking của Acetylcholinesterase (AChE) (PDB: 1ACJ) và ligand CNP0329736.1

Kết quả mô phỏng docking cho thấy hợp chất CNP0152057.1 gắn bền vững trong vùng ATP của Cyclin-Dependent Kinase 5 (CDK5) (PDB: 1H4L) với năng lượng liên kết −8,794 kcal.mol^{-1}, với một kiểu liên kết ổn định và phù hợp về mặt hình học tại vị trí xúc tác (Hình 7). Việc phân tích tương tác cho

thấy hệ vòng thơm của ligand được duy trì chủ yếu nhờ mạng tương tác π–σ với các vùng liên kết ATP, bao gồm PHE80, GLN85 và đặc biệt là VAL18, ILE10 vừa tham gia tương tác π–σ vừa tạo π–alkyl, cho thấy vai trò hai chiều của nó trong việc ổn định mặt phẳng π của ligand. Song song đó, các tương tác π–alkyl bổ trợ hình thành với VAL64, ALA31 và LEU133, góp phần củng cố lõi kỵ nước, một đặc điểm cấu trúc thường gặp trong cơ chế gắn của các chất ức chế CDK5 (Kumari et al., 2025).

Hơn thế nữa, ASP144 đóng vai trò then chốt khi tạo tương tác π–anion với hệ vòng của hợp chất, cho phép cố định cấu hình của phân tử trong ATP-binding (Ahn et al., 2005). Bên cạnh đó, các GLU81, ASP84, CYS83, ASP86, LYS33 và LYS89 tạo nên mạng tiếp xúc van der Waals phân tán nhưng dày đặc, phản ánh sự tương hợp không gian tốt giữa hợp chất và vùng liên kết ATP. Nhìn chung, vị trí tương tác thu được cho thấy hợp chất CNP0152057.1 tận dụng được hiệu quả hệ π của mình để tương tác với các residue hydrophobic chủ chốt, đồng thời đạt được sự hỗ trợ định hướng từ ASP144, một đặc trưng quan trọng trong các chất ức chế kinase chiếm vị trí ATP (Ahn et al., 2005).

Mặt khác, sự kết hợp giữa các tương tác π–alkyl, van der Waals và các tương tác điện tích tiềm năng ổn định ligand trong vùng ATP của CDK5, góp phần làm giảm năng lượng tự do liên kết và cho thấy khả năng ức chế enzyme của CNP0152057.1. Mặc dù CDK5 không phải là kinase kinh điển điều hòa viêm, protein này liên quan gián tiếp đến stress oxy hóa, hoạt hóa các tế bào thần kinh và các quá trình phosphoryl hóa bất thường. Vì vậy, vị trí gắn kết ổn định của hợp chất có thể mang lại ảnh hưởng gián tiếp đến các cơ chế liên quan đến viêm thần kinh, làm nổi bật tiềm năng của CNP0152057.



Hình 7. Phức hợp docking của Cyclin-dependent kinase 5 (CDK5) (PDB: 1H4L) và ligand CNP0152057.1

4. KẾT LUẬN

Một quy trình sàng lọc *in silico* có hệ thống được đánh giá trong nghiên cứu nhằm khai thác tiềm năng kháng viêm của flavone tự nhiên từ cơ sở dữ liệu COCONUT thông qua sự kết hợp giữa SwissTargetPrediction và SwissDock. Trong gần 700.000 hợp chất tự nhiên, việc áp dụng các tiêu chí drug-likeness và ADME đã thu hẹp đối tượng nghiên cứu xuống còn 85 flavone có đặc tính lý hóa và dược động học dự đoán phù hợp cho phát triển đường uống. Hơn nữa, kết quả phân tích các protein đích cho thấy các flavone này thể hiện phổ tác động đa mục tiêu, tập trung vào các nhóm kinase, hydrolase, protease, transporter và receptor, qua đó cho thấy khả năng điều hòa đáp ứng viêm ở nhiều tầng tín hiệu. Cuối cùng, việc mô phỏng docking với các protein đích BChE, AChE và CDK5 cho thấy CNP0152057.1 và CNP0329736.1 hình thành các tương tác ổn định với ái lực liên kết thuận lợi, làm nổi bật tiềm năng phát triển các ứng viên kháng viêm đa mục tiêu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Ahn, J. S., Radhakrishnan, M. L., Mapelli, M., Choi, S., Tidor, B., Cuny, G. D., Musacchio, A., Yeh, L. A., & Kosik, K. S. (2005). Defining Cdk5 Ligand Chemical Space with Small Molecule Inhibitors of Tau Phosphorylation. *Chemistry & Biology*, *12*(7), 811–823. https://doi.org/10.1016/J.CHEMBIOL.2005.05.011

Ao, C., Li, C., Chen, J., Tan, J., & Zeng, L. (2022). The role of Cdk5 in neurological disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *16*, 951202. https://doi.org/10.3389/FNCEL.2022.951202

Báez-Pagán, C. A., Delgado-Vélez, M., & Lasalde-Dominicci, J. A. (2015). Activation of the Macrophage α7 Nicotinic Acetylcholine Receptor and Control of Inflammation. *Journal of Neuroimmune Pharmacology: The Official Journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*, *10*(3), 468. https://doi.org/10.1007/S11481-015-9601-5

Barreca, D., Mandalari, G., Calderaro, A., Smeriglio, A., Trombetta, D., Felice, M. R., & Gattuso, G. (2020). Citrus Flavones: An Update on Sources, Biological Functions, and Health Promoting Properties. *Plants*, *9*(3), 288. https://doi.org/10.3390/PLANTS9030288

Blanco-Salas, J., Hortigón-Vinagre, M. P., Morales-Jadán, D., & Ruiz-Téllez, T. (2021). Searching for Scientific Explanations for the Uses of Spanish Folk Medicine: A Review on the Case of Mullein (Verbascum, Scrophulariaceae). *Biology*, *10*(7), 618. https://doi.org/10.3390/BIOLOGY10070618

Borea, P. A., Varani, K., Vincenzi, F., Baraldi, P. G., Tabrizi, M. A., Merighi, S., & Gessi, S. (2015). The A3 adenosine receptor: history and perspectives. *Pharmacological Reviews*, *67*(1), 74–102. https://doi.org/10.1124/PR.113.008540

Bugnon, M., Röhrig, U. F., Goullieux, M., Perez, M. A. S., Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2024). SwissDock 2024: major enhancements for small-molecule docking with Attracting Cavities and AutoDock Vina. *Nucleic Acids Research*, *52*(W1), W324–W332. https://doi.org/10.1093/NAR/GKAE300

Cabral-PAChEco, G. A., Garza-Veloz, I., Rosa, C. C. D. La, Ramirez-Acuña, J. M., Perez-Romero, B. A., Guerrero-Rodriguez, J. F., Martinez-Avila, N., & Martinez-Fierro, M. L. (2020). The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(24), 9739. https://doi.org/10.3390/IJMS21249739

Camps, P., Gómez, E., Muñoz-Torrero, D., Badia, A., Clos, M. V., Curutchet, C., Muñoz-Muriedas, J., & Luque, F. J. (2006). Binding of 13-amidohuprines to acetylcholinesterase: exploring the ligand-induced conformational change of the gly117-gly118 peptide bond in the oxyanion hole. *Journal of Medicinal Chemistry*, *49*(23), 6833–6840. https://doi.org/10.1021/jm060945c

Cárdenas-Moreno, Y., González-Bacerio, J., García Arellano, H., & del Monte-Martínez, A. (2023). Oxidoreductase enzymes: Characteristics, applications, and challenges as a biocatalyst. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, *70*(6), 2108–2135. https://doi.org/10.1002/bab.2513

Choudhary, M. I., Nawaz, S. A., Zaheer-Ul-Haq, Azim, M. K., Ghayur, M. N., Lodhi, M. A., Jalil, S., Khalid, A., Ahmed, A., Rode, B. M., Atta-Ur-Rahman, Gilani, A. U. H., & Ahmad, V. U. (2005). Juliflorine: A potent natural peripheral anionic-site-binding inhibitor of acetylcholinesterase with calcium-channel blocking potential, a leading candidate for Alzheimer's disease therapy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *332*(4), 1171–1179. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.05.068

Colovic, M. B., Krstic, D. Z., Lazarevic-Pasti, T. D., Bondzic, A. M., & Vasic, V. M. (2013). Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology. *Current Neuropharmacology*, *11*(3), 315. https://doi.org/10.2174/1570159X11311030006

Dai, Y. L., Li, Y., Wang, Q., Niu, F. J., Li, K. W., Wang, Y. Y., Wang, J., Zhou, C. Z., & Gao, L. N. (2022). Chamomile: A Review of Its Traditional Uses, Chemical Constituents, Pharmacological Activities and Quality Control Studies. *Molecules*, *28*(1), 133. https://doi.org/10.3390/molecules28010133

Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, *7*, 42717. https://doi.org/10.1038/srep42717

Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2019). SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic Acids Research*, *47*(W1), W357–W364. https://doi.org/10.1093/nar/gkz382

Daoud, G., Ahsan, F., Mahmood, T., Bano, S., Ansari, V. A., Zaidi, S. M. H., & Ansari, J. A. (2025). Therapeutic potential and bioactive compounds of Apium graveolens: A phytopharmacological review. *Pharmacological*

Research - Reports, *3*, 100039. https://doi.org/10.1016/j.prerep.2025.100039

Do Socorro Chagas, M. S., Behrens, M. D., Moragas-Tellis, C. J., Penedo, G. X. M., Silva, A. R., & Gonçalves-De-Albuquerque, C. F. (2022). Flavonols and Flavones as Potential anti-Inflammatory, Antioxidant, and Antibacterial Compounds. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2022*, 9966750. https://doi.org/10.1155/2022/9966750

Duncan, P. I., Stojdl, D. F., Marius, R. M., & Bell, J. C. (1997). In vivo regulation of alternative pre-mRNA splicing by the Clk1 protein kinase. *Molecular and Cellular Biology*, *17*(10), 5996–6001. https://doi.org/10.1128/MCB.17.10.5996

Duval, N., Bon, S., Silman, I., Sussman, J., & Massoulié, J. (1992). Site-directed mutagenesis of active-site-related residues in Torpedo acetylcholinesterase. Presence of a glutamic acid in the catalytic triad. *FEBS Letters*, *309*(3), 421–423. https://doi.org/10.1016/0014-5793(92)80821-W

Eberhardt, J., Santos-Martins, D., Tillack, A. F., & Forli, S. (2021). AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *Journal of Chemical Information and Modeling*, *61*(8), 3891–3898. https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00203

Ertl, P., Roggo, S., & Schuffenhauer, A. (2008). Natural product-likeness score and its application for prioritization of compound libraries. *Journal of Chemical Information and Modeling*, *48*(1), 68–74. https://doi.org/10.1021/CI700286X

Feuerstein, J. D., Rubin, D. T., Aberra, F. N., Yarur, A. J., & Malter, L. (2025). Appropriate Use and Complications of Corticosteroids in Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *23*(12), 2068–2082. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2025.05.019

Gfeller, D., Grosdidier, A., Wirth, M., Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2014). SwissTargetPrediction: A web server for target prediction of bioactive small molecules. *Nucleic Acids Research*, *42*(W1), 32–38. https://doi.org/10.1093/nar/gku293

Ginwala, R., Bhavsar, R., Chigbu, D. G. I., Jain, P., & Khan, Z. K. (2019). Potential Role of Flavonoids in Treating Chronic Inflammatory Diseases with a Special Focus on the Anti-Inflammatory Activity of Apigenin. *Antioxidants*, *8*(2), 35. https://doi.org/10.3390/ANTIOX8020035

Göbel, K., Eichler, S., Wiendl, H., Chavakis, T., Kleinschnitz, C., & Meuth, S. G. (2018). The Coagulation Factors Fibrinogen, Thrombin, and Factor XII in Inflammatory Disorders—A Systematic Review. *Frontiers in Immunology*, *9*(JUL), 1731. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01731

Haidari, F., Keshavarz, S. A., Shahi, M. M., Mahboob, S. A., & Rashidi, M. R. (2011). Effects of Parsley (Petroselinum crispum) and its Flavonol Constituents, Kaempferol and Quercetin, on Serum Uric Acid Levels, Biomarkers of Oxidative Stress and Liver Xanthine Oxidoreductase Aactivity inOxonate-Induced Hyperuricemic Rats. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, *10*(4), 811. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/pmc3813066/

He, M., Wang, X., Liu, Z., Cui, Q., Chen, Y., Geng, W., Zhu, J., & Shen, J. (2022). CDK5 Mediates Proinflammatory Effects of Microglia through Activated DRP1 Phosphorylation in Rat Model of Intracerebral Hemorrhage. *Disease Markers*, *2022*, 1919064. https://doi.org/10.1155/2022/1919064

Hoter, A., El-Sabban, M. E., & Naim, H. Y. (2018). The HSP90 Family: Structure, Regulation, Function, and Implications in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(9), 2560. https://doi.org/10.3390/IJMS19092560

Hou, X., Sun, M., Bao, T., Xie, X., Wei, F., & Wang, S. (2020). Recent advances in screening active components from natural products based on bioaffinity techniques. *Acta Pharmaceutica Sinica. B*, *10*(10), 1800. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.04.016

Jin, P., Duan, X., Huang, Z., Dong, Y., Zhu, J., Guo, H., Tian, H., Zou, C. G., & Xie, K. (2025). Nuclear receptors in health and disease: signaling pathways, biological functions and pharmaceutical interventions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *10*(1), 228. https://doi.org/10.1038/s41392-025-02270-3

Jomova, K., Alomar, S. Y., Valko, R., Liska, J., Nepovimova, E., Kuca, K., & Valko, M. (2025). Flavonoids and their role in oxidative stress, inflammation, and human diseases. *Chemico-Biological Interactions*, *413*, 111489. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2025.111489

Kaur, B., & Singh, P. (2022). Inflammation: Biochemistry, cellular targets, anti-inflammatory agents and challenges with special emphasis on cyclooxygenase-2. *Bioorganic Chemistry*, *121*, 105663. https://doi.org/10.1016/J.BIOORG.2022.105663

Khanna, S., Kumar, S., Sharma, P., Daksh, R., Nandakumar, K., & Shenoy, R. R. (2025). Flavonoids regulating NLRP3 inflammasome: a promising approach in alleviating diabetic peripheral neuropathy. *Inflammopharmacology*,

33(5), 2231. https://doi.org/10.1007/S10787-025-01729-7

Kingwell, K. (2009). Medicinal chemistry: Exploring the third dimension. *Nature Reviews Drug Discovery*, *8*(12), 931. https://doi.org/10.1038/nrd3058;kwrd

Kruszka, J., Martyński, J., Szewczyk-Golec, K., Woźniak, A., & Nuszkiewicz, J. (2025). The Role of Selected Flavonoids in Modulating Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Therapeutic Potential. *Brain Sciences*, *15*(5), 485. https://doi.org/10.3390/brainsci15050485

Kukal, S., Guin, D., Rawat, C., Bora, S., Mishra, M. K., Sharma, P., Paul, P. R., Kanojia, N., Grewal, G. K., Kukreti, S., Saso, L., & Kukreti, R. (2021). Multidrug efflux transporter ABCG2: expression and regulation. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, *78*(21–22), 6887. https://doi.org/10.1007/S00018-021-03901-Y

Kumari, S., Singh, A. K., Kumar, M., Pradhan, R., Rao, A. R., Yadav, Y., Kumar, P., Haldar, P., Kaur, P., & Dey, S. (2025). Targeting a Tau Kinase Cdk5, Cyclin-Dependent Kinase: A Blood-Based Diagnostic Marker and Therapeutic Earmark for Alzheimer's Disease. *Biomolecules*, *15*(10), 1365. https://doi.org/10.3390/biom15101365/s1

Lipinski, C. A. (2016). Rule of five in 2015 and beyond: Target and ligand structural limitations, ligand chemistry structure and drug discovery project decisions. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *101*, 34–41. https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.04.029

Liu C. M., C., Wang, X., & Gentile, C. (2024). Protective role of acetylcholine and the cholinergic system in the injured heart. *IScience*, *27*(9), 110726. https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.110726

López-Otín, C., & Bond, J. S. (2008). Proteases: Multifunctional Enzymes in Life and Disease. *The Journal of Biological Chemistry*, *283*(45), 30433. https://doi.org/10.1074/JBC.R800035200

Luis, R. (2013). Mechanisms of Ion Transport Across Cell Membranes and Epithelia. In Robert, J. A., Orson, W. M., & Michael, C. (Eds.), *Seldin and Giebisch's the Kidney: Physiology & Pathophysiology (Fifth edition) (*45–66). https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381462-3.00002-1

Łukasik, P., Baranowska-bosiacka, I., Kulczycka, K., & Gutowska, I. (2021). Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases: Types and Their Mechanism of Action. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(6), 2806. https://doi.org/10.3390/ijms22062806

Marqués, M., Kumar, A., Cortés, I., Gonzalez-García, A., Hernández, C., Moreno-Ortiz, M. C., & Carrera, A. C. (2008). Phosphoinositide 3-Kinases p110α and p110β Regulate Cell Cycle Entry, Exhibiting Distinct Activation Kinetics in G1 Phase. *Molecular and Cellular Biology*, *28*(8), 2803. https://doi.org/10.1128/mcb.01786-07

Masson, P., & Lockridge, O. (2009). Butyrylcholinesterase for protection from organophosphorus poisons; catalytic complexities and hysteretic behavior. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, *494*(2), 107. https://doi.org/10.1016/j.abb.2009.12.005

Middelbeek, J., Clark, K., Venselaar, H., Huynen, M. A., & Van Leeuwen, F. N. (2009). The alpha-kinase family: an exceptional branch on the protein kinase tree. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, *67*(6), 875. https://doi.org/10.1007/s00018-009-0215-z

Nayarisseri, A., Abdalla, M., Joshi, I., Yadav, M., Bhrdwaj, A., Chopra, I., Khan, A., Saxena, A., Sharma, K., Panicker, A., Panwar, U., Mendonça Junior, F. J. B., & Singh, S. K. (2024). Potential inhibitors of VEGFR1, VEGFR2, and VEGFR3 developed through Deep Learning for the treatment of Cervical Cancer. *Scientific Reports*, *14*(1), 13251. https://doi.org/10.1038/s41598-024-63762-w

Nicolet, Y., Lockridge, O., Masson, P., Fontecilla-Camps, J. C., & Nachon, F. (2003). Crystal Structure of Human Butyrylcholinesterase and of Its Complexes with Substrate and Products. *Journal of Biological Chemistry*, *278*(42), 41141–41147. https://doi.org/10.1074/jbc.m210241200

Nikolov, A., Popovski, N., & Hristova, I. (2020). Collagenases MMP-1, MMP-13, and Tissue Inhibitors TIMP-1, TIMP-2: Their Role in Healthy and Complicated Pregnancy and Potential as Preeclampsia Biomarkers—A Brief Review. *Applied Sciences*, *10*(21), 7731. https://doi.org/10.3390/app10217731

Okoduwa, S. I. R., Abdulwaliyu, I., Igiri, B. E., Arekemase, S. O., Okoduwa, U. J., Itiat, J. F., Egbule, M. N., & Mustapha, R. A. (2024). Multi-therapeutic potential of flavonoids as an essential component in nutraceuticals for the treatment and management of human diseases. *Phytomedicine Plus*, *4*(2), 100558. https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2024.100558

Pavlov, V. A., Wang, H., Czura, C. J., Friedman, S. G., & Tracey, K. J. (2003). The Cholinergic Anti-inflammatory Pathway: A Missing Link in Neuroimmunomodulation. *Molecular Medicine*, *9*(5–8), 125. https://doi.org/10.1007/bf03402177

Ramos-Martínez, I. E., Rodríguez, M. C., Cerbón, M., Ramos-Martínez, J. C., & Ramos-Martínez, E. G. (2021). Role of the Cholinergic Anti-Inflammatory Reflex in Central Nervous System Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(24), 13427. https://doi.org/10.3390/IJMS222413427

Roy, A., Khan, A., Ahmad, I., Alghamdi, S., Rajab, B. S., Babalghith, A. O., Alshahrani, M. Y., Islam, S., & Islam, M. R. (2022). Flavonoids a Bioactive Compound from Medicinal Plants and Its Therapeutic Applications. *BioMed Research International*, *2022*, 5445291. https://doi.org/10.1155/2022/5445291

Sabarathinam, S. (2024). Unraveling the therapeutic potential of quercetin and quercetin-3-O-glucuronide in Alzheimer's disease through network pharmacology, molecular docking, and dynamic simulations. *Scientific Reports*, *14*(1), 14852-. https://doi.org/10.1038/s41598-024-61779-9

Santarpia, L., Grandone, I., Contaldo, F., & Pasanisi, F. (2012). Butyrylcholinesterase as a prognostic marker: a review of the literature. *Journal of CAChExia, Sarcopenia and Muscle*, *4*(1), 31. https://doi.org/10.1007/S13539-012-0083-5

Shah, K., & Lahiri, D. K. (2014). Cdk5 activity in the brain – multiple paths of regulation. *Journal of Cell Science*, *127*(11), 2391. https://doi.org/10.1242/JCS.147553

Shen, S., Callaghan, D., Juzwik, C., Xiong, H., Huang, P., & Zhang, W. (2010). ABCG2 reduces ROS-mediated toxicity and inflammation: a potential role in Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, *114*(6), 1590–1604. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06887.x

Sohail, R., Mathew, M., Patel, K. K., Reddy, S. A., Haider, Z., Naria, M., Habib, A., Abdin, Z. U., Chaudhry, W. R., & Akbar, A. (2023). Effects of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) and Gastroprotective NSAIDs on the Gastrointestinal Tract: A Narrative Review. *Cureus*, *15*(4), e37080. https://doi.org/10.7759/cureus.37080

Sorokina, M., Merseburger, P., Rajan, K., Yirik, M. A., & Steinbeck, C. (2021). COCONUT online: Collection of Open Natural Products database. *Journal of Cheminformatics*, *13*(2). https://doi.org/10.1186/s13321-020-00478-9

Sridhar, G. R., & Gumpeny, L. (2024). Emerging significance of butyrylcholinesterase. *World Journal of Experimental Medicine*, *14*(1), 87202. https://doi.org/10.5493/wjem.v14.i1.87202

Stumpfe, D., & Bajorath, J. (2012). Exploring Activity Cliffs in Medicinal Chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry*, *55*(7), 2932–2942. https://doi.org/10.1021/jm201706b

Sun, L., & Ye, R. D. (2012). Role of G protein-coupled receptors in inflammation. *Acta Pharmacologica Sinica*, *33*(3), 342. https://doi.org/10.1038/aps.2011.200 https://doi.org/10.1101/2025.07.11.664424

Tiwari, K., Dwivedi, V. D., & Tripathi, I. P. (2025). Computational screening and molecular dynamics simulation of flavonoids from Mentha arvensis as potential alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *In Silico Pharmacology*, *13*(3), 185. https://doi.org/10.1007/s40203-025-00485-4

Tsuchiya, Y., Byrne, D. P., Burgess, S. G., Bormann, J., Baković, J., Huang, Y., Zhyvoloup, A., Yu, B. Y. K., Peak-Chew, S., Tran, T., Bellany, F., Tabor, A. B., Chan, A. E., Guruprasad, L., Garifulin, O., Filonenko, V., Vonderach, M., Ferries, S., Eyers, C. E., Carroll, J., Skehel, M., Bayliss, R., Eyers, P. A., & Gout, I. (2019). Covalent Aurora A regulation by the metabolic integrator coenzyme A. *Redox Biology*, *28*, 101318. https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101318

Willett, P. (2014). The calculation of molecular structural similarity: Principles and practice. *Molecular Informatics*, *33*(6–7), 403–413. https://doi.org/10.1002/minf.201400024

Wu, J., Qiu, Y., Tian, M., Wang, L., Gao, K., Yang, X., & Jiang, Z. (2025). Flavonoids from Scutellaria baicalensis: Promising Alternatives for Enhancing Swine Production and Health. *International Journal of Molecular Sciences*, *26*(8), 3703. https://doi.org/10.3390/ijms26083703

Wu, Z., Woodring, P. J., Bhakta, K. S., Tamura, K., Wen, F., Feramisco, J. R., Karin, M., Wang, J. Y. J., & Puri, P. L. (2000). p38 and Extracellular Signal-Regulated Kinases Regulate the Myogenic Program at Multiple Steps. *Molecular and Cellular Biology*, *20*(11), 3951. https://doi.org/10.1128/mcb.20.11.3951-3964.2000

Yamanishi, Y., Kotera, M., Kanehisa, M., & Goto, S. (2010). Drug-target interaction prediction from chemical, genomic and pharmacological data in an integrated framework. *Bioinformatics*, *26*(12), 246-254. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btq176

Ysrafil, Y., Sapiun, Z., Slamet, N. S., Mohamad, F., Hartati, H., Damiti, S. A., Alexandra, F. D., Rahman, S., Masyeni, S., Harapan, H., Mamada, S. S., Emran, T. Bin, & Nainu, F. (2023). Anti-inflammatory activities of flavonoid derivates. *ADMET & DMPK*, *11*(3), 331. https://doi.org/10.5599/ADMET.1918

Zhang, H., Huang, J., Fan, X. S., Miao, R. J., & Wang, Y. W. (2022). HSP90AA1 promotes the inflammation in human gingival fibroblasts induced by Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide via regulating of autophagy. *BMC Oral Health*, *22*(1), 366. https://doi.org/10.1186/S12903-022-02304-0

Zhang, M., Chen, T., Lu, X., Lan, X., Chen, Z., & Lu, S. (2024). G protein-coupled receptors (GPCRs): advances in structures, mechanisms and drug discovery. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *9*(1), 88. https://doi.org/10.1038/s41392-024-01803-6