

Dự đoán kiểu liên kết và ái lực của chất ức chế non-nucleoside trên enzyme phiên mã ngược HIV-1 bằng phương pháp docking phân tử

Nguyễn Trường Tiên, Bùi Thọ Thanh

Tóm tắt – Đại dịch HIV/AIDS là một trong những nguyên nhân nguy hiểm nhất, gây ra hàng triệu cái chết mỗi năm. Cho đến nay, thuốc chống HIV được sử dụng trong điều trị căn bệnh HIV/AIDS thực sự tỏ ra chưa hiệu quả bởi vì sự sao chép kháng thuốc HIV diễn ra một cách nhanh chóng sau một thời gian sử dụng. Trong công trình này, các chất ức chế phiên mã ngược non-nucleoside mới (Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)) được nghiên cứu thông qua phương pháp docking phân tử. Dữ liệu Diversity chứa 1420 hợp chất “giống thuốc” từ Viện Ung thư Quốc Gia Mỹ (National Cancer Institute (NCI)) được docking vào tâm liên kết của cấu trúc tinh thể phiên mã ngược HIV-1 RT (1fk9) bằng gói phần mềm Autodock 4.2.6. Các tính chất động học được bao gồm sự hấp thu (absorption), sự phân bố (distribution), sự chuyển hoá (metabolization), sự đào thải (elimination) và độc tính (toxicity) (ADMET) được dự đoán bởi chương trình PreADMET 2.0. Hợp chất 2518 trong dữ liệu Diversity được dự đoán hấp thu tốt trong dạ dày người, có khả năng liên kết yếu với protein trong máu, và cho kết quả âm tính với sự biến đổi gene cũng như với sự gây ung.

Từ khóa – NNRTIs, docking phân tử, HIV-1 RT, ADMET, Autodock

1 MỞ ĐẦU

Virus suy giảm hệ miễn dịch ở người (the human immunodeficiency virus (HIV)), là loại virus phiên mã ngược (retrovirus), có khả năng tấn công hệ miễn dịch và gây ra sự phá hủy các chức năng miễn dịch.

Hầu hết các sự lây nhiễm HIV đều dẫn đến “triệu chứng miễn dịch mắc phải” (acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)). Theo số liệu từ UNAIDS, gần 33 triệu người đang sống chung với virus HIV-1, khoảng 2,1 triệu người chết hàng năm vì AIDS và các bệnh liên quan đến AIDS, và có khoảng 2,5 triệu ca nhiễm mới hàng năm.

Cho đến nay, có hơn 34 loại thuốc chống HIV được công nhận bởi cơ quan quản lý thực phẩm và thuốc của Mỹ (Food and Drug Administration (FDA)). Nhưng liệu pháp điều trị riêng lẻ đã thất bại do sự biến đổi kháng thuốc của virus [1]. Thay vào đó, liệu pháp điều trị tổ hợp hay còn gọi là liệu pháp chống virus phiên mã ngược hoạt tính cao (highly active antiretroviral therapy (HAART)) trở thành liệu pháp chữa trị hiệu quả cho các bệnh nhân bị nhiễm HIV [2]. Tuy nhiên, liệu pháp HAART chỉ làm chậm tốc độ sao chép của virus đến mức thấp nhất có thể mà không thể xoá bỏ sự lây nhiễm virus [3]. Do đó, nghiên cứu tìm ra loại thuốc ngăn cản sự sao chép kháng thuốc của virus HIV và giảm thiểu tác dụng phụ không mong muốn nhằm điều trị bệnh HIV vẫn là vấn đề khá cấp thiết hiện nay.

Trong đề tài này, chúng tôi tiến hành tìm kiếm chất ức chế NNRTI mới có khả năng ức chế enzyme phiên mã ngược HIV-1 (HIV - 1 reverse transcription (HIV-1 RT)). Để làm điều này, phương pháp docking phân tử được sử dụng để tìm kiếm hợp chất NNRTIs tiềm năng. Bên cạnh đó, dự đoán *in silico* cho các tính chất động học được và độc tính (ADMET) của những phân tử NNRTIs tiềm năng cũng được tiến hành.

2 VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Để kiểm định phương pháp docking phân tử, 15 hợp chất NNRTIs thương mại (các thuốc thương mại này đang được sử dụng trong liệu pháp điều trị HIV-1) được tách ra khỏi tâm liên kết của các

Ngày nhận bản thảo: 15-01-2017, ngày chấp nhận đăng: 12-12-2017, ngày đăng 10-08-2018

Tác giả: Nguyễn Trường Tiên- Trường Đại học Sư Phạm-ĐH Đà Nẵng, (ngtruongtien@gmail.com), Bùi Thọ Thanh- Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM

phức tinh thể NNRTIs-HIV 1RT và được dock trở lại vào các tâm liên kết này. Các cấu trúc tinh thể phức HIV-1-RT/NNRTIs được tải về trang web chính thức của ngân hàng dữ liệu protein (protein data bank (PDB)) và các enzyme HIV-1-RT từ các phức này đều thuộc loại hoang dã (wild type). PDB là ngân hàng quốc tế chứa hơn 81000 dữ liệu cấu trúc protein ba chiều, phần lớn chúng được xác định bằng phương pháp tinh thể tia X, còn lại được xác định bằng phổ cộng hưởng từ nhân NMR [4].

Tiếp đến, quá trình tìm kiếm các hợp chất NNRTIs mới được tiến hành theo quy trình sau: 1420 hợp chất “giống thuốc” (“drug-like” compounds) trong thư viện dữ liệu Diversity được dock vào tâm liên kết dị lập thể của cấu trúc tinh thể enzyme của phức 1fk9. Các hợp chất được gọi là “giống thuốc” khi chúng đáp ứng các tiêu chí của qui tắc Lipinski: (1) Khối lượng phân tử <500 Da; (2) Không có nhiều hơn 5 nhóm cho liên kết hydrogene; (3) Không có nhiều hơn 10 nhóm nhận liên kết hydrogene; (4) Giá trị log P bé hơn +5 ($\log P < 5$ thì thuốc có tính ưa nước và ngược lại). Các NNRTIs thu được từ giai đoạn docking gọi là các NNRTIs tiềm năng. Sau đó, các tính chất động học được và độc tính ADMET của các hợp chất NNRTIs tiềm năng được dự đoán để chọn lựa các NNRTIs đáp ứng được yêu cầu động học và độc tính của hợp chất thuốc. Cuối cùng, kiểu liên kết, ái lực liên kết và các tương tác của NNRTIs tiềm năng với tâm liên kết HIV-1-RT được phân tích.

Chương trình AutoDock phiên bản v4.2.6 được sử dụng để tiến hành docking phân tử. Trong đó, hộp giản đồ có kích thước ba chiều là 60x60x60 điểm, khoảng cách giữa các điểm là 0,375 Å, và giản đồ được đặt vào trung tâm của tâm liên kết, sử dụng vị trí tinh thể efavirenz làm chuẩn. Tính toán docking phân tử diễn ra với ligand linh hoạt (flexible ligand) và protein cố định (fixed protein). Trong tính toán docking, thuật toán di truyền Lamarckian (LGA) được sử dụng để tìm kiếm mảnh ghép và các tham số tính toán được sử dụng: (i) số lần chạy GA (Number of GA run): 100; (ii) số cá thể trong nhóm (Population size): 50; (iii) số đánh giá năng lượng cực đại (A maximum number of energy evals): 250000; (iv) số lượng thế hệ con cực đại (A maximum number of generations): 27000; (v) chênh lệch độ lệch căn quân phương giữa các đám cầu dạng (RMS Cluster Tolerance): 1.0 Å. (vi) cấu trúc so sánh cho tính toán độ lệch căn quân phương (Reference Structure for RMS calculation): efz. Các tham số khác được giữ nguyên giống tham số mặc định của chương trình.

Chương trình Pre-ADMET v2.1 được sử dụng cho dự đoán các tính chất động học được và độc tính ADMET của các hợp chất NNRTIs tiềm năng. Phần mềm AutodockTool v1.5.7rc1 giúp thể hiện kiểu liên kết và ái lực liên kết của NNRTIs. Phần mềm Python Molecule Viewer v1.5.7rc1 được áp dụng để phân tích các tương tác của NNRTIs tiềm năng với tâm liên kết HIV 1-RT.

3 KẾT QUẢ - THẢO LUẬN

Kiểm định phương pháp docking phân tử

Các kết quả được sắp xếp theo tiêu chí năng lượng thấp nhất của mỗi đám cầu dạng thứ nhất (gọi là first rank cluster) kết hợp với độ lệch căn quân phương (root-mean square deviation, RMSD) của khoảng cách giữa những nguyên tử nặng của cấu trúc docking và nguyên tử nặng của cấu trúc thực nghiệm tia X (Bảng 1).

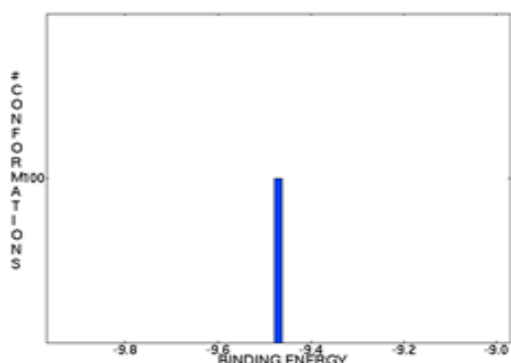
Nhìn chung, RMSD có vai trò như là phép đo đặc chất lượng các kết quả docking. Những cấu trúc docking được xem là thành công khi giá trị RMSD không vượt quá 2.0 Å [5]. Như vậy, có 14 trong số 15 NNRTIs thương mại có giá trị RMSD nhỏ hơn 2.0 Å (Bảng 1), tức 14/15 (chiếm 93,33%) NNRTIs thương mại được dock thành công vào lại tâm liên kết ban đầu của chúng. Điều này chứng tỏ rằng, phương pháp docking phân tử bằng Autodock v4.2.6 với các tham số đã đề cập trên có thể được sử dụng để tìm kiếm các NNRTIs mới, tiềm năng.

Từ Bảng 1, có thể thấy rằng các cấu dạng của ligand EFZ có tính tương đồng khá cao vì 100/100 cấu dạng của ligand EFZ (efavirenz) đều nằm trong đám cầu dạng đầu tiên (Hình 1); ngược lại, các cấu dạng của ligand FPT có tính tương đồng thấp vì chỉ có 13/100 cấu dạng của ligand này thuộc trong đám cầu dạng đầu tiên, còn lại 87 cấu dạng của ligand này đều ở các đám cầu dạng thứ hai, thứ ba,... (Hình 2). Do vậy, trong đề tài, cấu trúc enzyme từ phức efavirenz/RT (mã PDB: 1fk9 [6]) được sử dụng để tìm kiếm các chất ức chế NNRTIs mới. Hơn nữa, cấu trúc enzyme này còn có độ phân giải cao và nó còn gắn kết với chất ức chế efavirenz, một trong những chất ức chế có tác dụng hiệu quả nhất trong liệu pháp điều trị HIV [7].

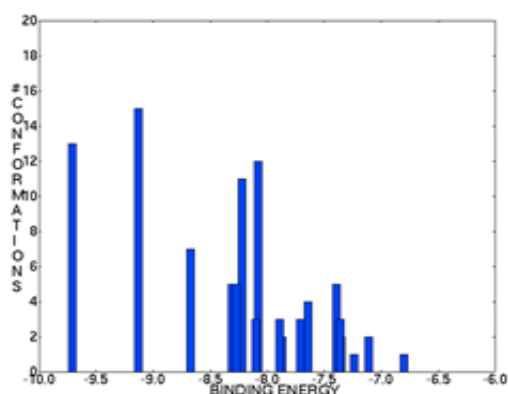
Tìm kiếm NNRTIs tiềm năng

10 trong 1420 hợp chất “giống thuốc” của thư viện Diversity có giá trị RMSD không vượt quá 2.0 Å (Bảng 2). Bên cạnh đó, năng lượng liên kết giữa các NNRTIs tiềm năng và tâm liên kết có giá trị dao động trong khoảng -10 kcal/mol đến -8 kcal/mol. Hợp chất 19760 có số cấu dạng tương đồng cao nhất (38 cấu dạng). Vậy có 10 hợp chất

được dock thành công vào tâm liên kết của enzyme của phức 1fk9.



Hình 1. Đám cầu dạng của ligand EFZ



Hình 2. Các đám cầu dạng của ligand FPT

Bảng 1. Số cấu dạng, giá trị RMSD, năng lượng tự do liên kết dự đoán của đám cầu dạng đầu tiên của 15 NNRTIs thương mại

	Mã PDB	Mã ligand	Số cấu dạng	Giá trị RMSD so với cấu trúc so sánh (Å)	Năng lượng tự do liên kết dự đoán (kcal/mol)
1	1C1B	GCA	94	0,625	-9,72
2	1C1C	612	89	1,553	-9,9
3	1DTQ	FPT	13	0,895	-9,71
4	1EET	BFU	66	0,736	-10,98
5	1FK9	EFZ	100	0,226	-9,47
6	1KLM	SPP	79	1,082	-12,78
7	1REV	TB9	100	0,55	-10,14
8	1RT1	MKC	85	0,558	-8,93
9	1RT2	TNK	13	0,517	-11,61
10	1RT4	UC1	51	0,776	-9,92
11	1RT5	UC2	53	0,887	-9,5
12	1RT6	UC3	63	1,417	-8,87
13	1RT7	UC4	61	1,458	-9,96
14	1RTH	U05	25	3,507	-8,56
15	1VRU	AAP	34	0,484	-9,07

Bảng 2. Số cấu dạng, giá trị RMSD, năng lượng tự do liên kết dự đoán của đám cầu dạng đầu tiên của 10 NNRTIs tiềm năng

S T T	Tên ligand trong thư viện Diversity	Số cấu dạng	Giá trị RMSD so với cấu trúc so sánh (Å)	Năng lượng tự do liên kết dự đoán (kcal/mol)
1	26349	24	1,649	-10,02
2	6246	3	1,708	-9,67
3	2518	19	1,716	-9,45
4	169453	20	1,813	-9,52
5	19760	38	1,858	-8,67
6	407882	4	1,903	-8,03
7	190382	7	1,910	-9,88
8	158011	11	1,952	-9,85
9	44102	3	1,991	-8,08
10	90831	22	1,998	-9,09

Dự đoán các tính chất ADMET

Dự đoán *in silico* bằng chương trình Pre-ADMET v2.1 có thể tính toán được các tính chất hấp thu, tính chất phân bố và độc tính của 10 hợp chất NNRTIs tiềm năng. Một khía cạnh quan trọng trong các tính chất hấp thu chính là sự hấp thu thuốc trong ruột người (human intestinal absorption (HIA)). Sở dĩ vậy vì giá trị HIA (tính theo phần trăm) có thể giúp xác định được hợp chất thuốc tiềm năng. Trong khi đó, một trong các tính chất phân bố quan trọng là sự liên kết protein huyết thanh máu (Plasma Protein Binding (PPB)). Hiệu quả của thuốc bị ảnh hưởng bởi mức độ liên kết của thuốc với protein trong huyết thanh máu (Blood Plasma). Mức độ liên kết của thuốc với protein huyết thanh càng ít thì khả năng khuếch tán hoặc di chuyển qua các màng tế bào của thuốc càng cao; tức là hiệu quả của thuốc càng cao. Các giá trị tính toán HIA và PPB của 10 hợp chất NNRTIs tiềm năng được thể hiện trong Bảng 3.

Các hợp chất được cho là hấp thụ kém hoặc hấp thụ vừa hoặc hấp thụ tốt nếu HIA của chúng lần lượt ở trong khoảng 0 đến 20%, 20% đến 70%, và 70% đến 100% [9]. Tất cả các hợp chất hit đều được dự đoán có các tính chất hấp thụ tốt (Bảng 3).

Hợp chất liên kết yếu với protein của huyết thanh máu nếu % PPB nhỏ hơn 90% và hợp chất liên kết mạnh với protein của huyết thanh máu nếu % PPB lớn hơn 90%. Có thể thấy rằng sáu hợp chất liên kết mạnh với protein của huyết thanh máu và bốn hợp chất liên kết yếu với protein của huyết thanh máu, bao gồm 2518, 407882, 44102, và 90831 (Bảng 3).

Để dự đoán độc tính của hợp chất thuốc, chương trình PreADMET cũng tiến hành kiểm tra khả năng gây biến đổi gene của thuốc (thể hiện qua tham số mutagenicity) và khả năng gây ung thư của thuốc (thể hiện qua tham số carcinogenicity). Tham số carcinogenicity được tiến hành trên hai

loại chuột: chuột lớn (carcinogenicity mouse) và chuột nhỏ (carcinogenicity rat). Chỉ duy nhất hợp chất 2518 thể hiện âm tính với mutagenicity, trong khi đó tất cả các hợp chất còn lại đều cho kết quả dương tính với mutagenicity (Bảng 3). Bên cạnh đó, hợp chất 2518 cho kết quả âm tính với carcinogenicity mouse nhưng lại cho kết quả dương tính với carcinogenicity rat.

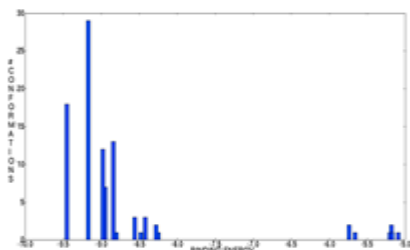
Bảng 3. Sự hấp thụ, sự phân bố và độc tính dự đoán của 10 hợp chất hit

S T T	Tên hợp chất hit	Sự hấp thụ	Sự phân bố	Độc tính		
		HIA (%)	PPB (%)	mutagenicity	carcinogenicity mouse	carcinogenicity rat
1	26349	97,92	96,42	+	-	+
2	6246	100,00	99,97	+	+	+
3	2518	97,19	63,90	-	-	+
4	169453	100,00	96,54	+	+	-
5	19760	98,92	96,93	+	-	+
6	407882	92,40	72,97	+	-	-
7	190382	99,54	93,77	+	-	+
8	158011	97,38	99,69	+	-	+
9	44102	91,46	58,92	+	-	+
10	90831	100,00	12,99	+	-	+

Kiểu liên kết, ái lực liên kết của NNRTIs tiềm năng

Sau khi tiến hành docking hợp chất 2518 vào tâm liên kết enzyme HIV-1-RT, các đám cầu dạng của hợp chất tiềm năng 2518 và ái lực của chúng được liệt kê ở Bảng 4. Đám cầu dạng có năng lượng tự do liên kết thấp nhất được xem là đám cầu dạng docking tốt nhất (best dock) và được gọi là đám cầu dạng đầu tiên (first rank). Đám cầu dạng đầu tiên của hợp chất 2518 gồm có 18 trong tổng 100 cầu dạng tương đồng nhau, có mức năng lượng liên kết thấp nhất (-9,45 kcal/mol).

Ngoài ra, đám cầu dạng chứa nhiều cầu dạng nhất được gọi là đám cầu dạng tốt nhất (best cluster). Do đó, đám cầu dạng thứ hai được cho là đám cầu dạng tốt nhất vì nó chứa nhiều cầu dạng tương đồng nhất, 29 trong tổng 100 cầu dạng. Sự phân bố của tất cả các đám cầu dạng của hợp chất 2518 được phân tích với sự trợ giúp của chương trình AutodockTool v1.5.7rc1 (Hình 3).



Hình 3. Các đám cầu dạng của hợp chất 2518 và năng lượng liên kết tương ứng

Bảng 4. Các đám cầu dạng của hợp chất 2518 và năng lượng tương ứng của chúng

Thứ tự đám cầu dạng	Số cầu dạng trong đám cầu dạng	Năng lượng tự do liên kết (kcal/mol)
1	18	-9,45
2	29	-9,17
3	12	-8,98
4	7	-8,95
5	13	-8,84
6	1	-8,80
7	3	-8,56
8	1	-8,48
9	3	-8,42
10	2	-8,42
11	2	-8,28
12	1	-8,25
13	2	-5,74
14	1	-5,66
15	1	-5,20
16	2	-5,18
17	1	-5,17
18	1	-5,09

Tương tác của NNRTIs tiềm năng với tâm liên kết HIV-1-RT

Tương tác giữa đám cầu dạng đầu tiên của hợp chất 2518 với tâm liên kết HIV-1 RT được thể hiện bởi sự trợ giúp của phần mềm Python Molecule Viewer v1.5.7rc1. Các hợp phần của đám cầu dạng đầu tiên của hợp chất 2518 tương tác với các hợp phần Lys101, Lys103, Leu100, Leu234, Tyr 318, Tyr181, Pro236, His235, Val106, và Val179 của tâm liên kết RT (Hình 4). Nhìn chung, NNRTIs tạo ra các tương tác kỵ nước với các hợp phần của tâm liên kết RT; gồm tương tác van der Waals, tương tác hút giữa vòng thơm của NNRTIs và vòng thơm của các nhánh amino acid thơm (gọi là tương tác pi-pi stacking); và NNRTIs cũng tạo ra các liên kết hydrogen với hợp phần ưa nước của khung protein như Lys101, Lys103 [10]. Do vậy, đám cầu dạng đầu tiên của hợp chất 2518 tạo ra các liên kết kỵ nước với các hợp phần không thơm Leu100, Leu234, Pro236, Val106, và Val179. Nó cũng tạo ra các tương tác pi-pi stacking với vòng thơm của các nhánh amino acid thơm Tyr 318, Tyr181. Hầu hết các hợp chất docking tốt đều tạo liên kết hydrogen với nguyên tử O của hợp phần Lysine101 của bộ khung protein [11], nên nguyên tử H thuộc nhóm -NH của đám cầu dạng đầu tiên của hợp chất 2518 sẽ tạo ra các liên kết hydrogen với O thuộc nhóm carbonyl của Lys101 và Lys103.



Hình 4. Các tương tác giữa các hợp phần của đám cầu dạng đầu tiên của hợp chất 2518 với các hợp phần của tâm liên kết enzyme RT

4 KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã tiến hành docking thành công thư viện hợp chất “giống thuốc” Diversity của NCI vào tâm liên kết của enzyme HIV-1-RT và thu được 10 hợp chất NNRTIs tiềm năng. Các tính chất động học được ADMET của 10 hợp chất tiềm năng này cũng đã được tính toán. Cuối cùng, hợp chất 2518 được chọn như là hợp chất NNRTIs tiềm năng đáp ứng tiêu chuẩn của ADMET: có chỉ số HIA cao, có chỉ số PPB thấp, không gây biến đổi gene và không gây ung thư cho chuột lớn. Tuy nhiên, hợp chất 2518 vẫn còn có khả năng gây ung thư cho chuột nhỏ. Những nghiên cứu xa hơn sẽ được tiến hành trên hợp chất 2518 để thu được hợp chất NNRTIs mới thỏa mãn tất cả các tiêu chuẩn ADMET của quá trình thiết kế thuốc.

Lời cảm ơn: Nhóm tác giả xin chân thành cảm ơn sự hỗ trợ kỹ thuật, máy tính từ thầy Trang Mộc Khung, phụ trách Phòng Thí nghiệm Hoá tin, Bộ môn Hoá lý, Khoa Hoá học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. R. Ragno, et al., “HIV-Reverse Transcriptase inhibition: inclusion of ligand-induced fit by cross-docking studies”. *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 48, no.1, pp. 200–212, 2005.
- [2]. R.C. Rizzo, et al., “Prediction of Activity for Nonnucleoside Inhibitors with HIV-1 Reverse transcriptase based on monte carlo simulations”, *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 45, no. 14, pp. 2970–2987, 2002.
- [3]. R. Ragno, et al., “Docking and 3-D QSAR Studies on indolyl aryl sulfones. binding mode exploration at the HIV-1 reverse transcriptase non-nucleoside binding site and design of highly active N-(2-hydroxyethyl)carboxamide and N-(2-hydroxyethyl)carbohydrazide derivatives”. *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 48, no. 1, pp. 213–223, 2005.
- [4]. G. Sliwoski, S.K. Jens Meiler, E.W. Lowe, Jr, *Computational Methods in Drug Discovery. Pharmacological Reviews*, vol. 66, pp. 334–395, 2014.
- [5]. H. Gohlke, M. Hendlich, G. Klebe, “Knowledge-based scoring function to predict protein-ligand interactions¹”, *Journal of Molecular Biology*, vol. 295, no. 2, pp. 337–356, 2000.
- [6]. J. Ren, J. Milton, K.L. Weaver, S.A. Short, D.I. Stuart, D. K. Stammers, “Structural basis for the resilience of efavirenz (DMP-266) to drug resistance mutations in HIV-1 reverse transcriptase”. *Structure Fold.Des.*, vol. 8, pp. 1089–1094, 2000.
- [7]. A. Herschhorn, A. Hizi, “Virtual screening, identification, and biochemical characterization of novel inhibitors of the reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type-1”. *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 51, no.18, pp. 5702–5713, 2008.
- [8]. J. Wang, et al., “Hierarchical Database Screenings for HIV-1 Reverse Transcriptase Using a Pharmacophore Model, Rigid Docking, Solvation Docking, and MM-PB/SA”, *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 48, no. 7, pp. 2432–2444, 2005.
- [9]. S.Y., “In vitro permeability across Caco-2 cells (colonic) can predict in vivo (small intestinal) absorption in man- fact or myth”. *Pharmaceutical Research*, 14, pp. 763–766, 1997.
- [10]. S.R. Ribone, et al., “Rational approaches for the design of effective human immunodeficiency virus type 1 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors”, *Journal of Chemical Information and Modeling*, vol. 51, no. 1, pp. 130–138, 2011.
- [11]. A.T. García-Sosa, et al., “Combined approach using ligand efficiency, cross-docking, and antitarget hits for wild-type and drug-resistant y181c hiv-1 reverse transcriptase”, *Journal of Chemical Information and Modeling*, vol. 51, no.10, 2595–2611, 2011.

Predicting binding modes and affinities for non-nucleoside inhibitors to HIV-1 reverse transcriptase using molecular docking

Nguyen Truong Tien¹, Bui Tho Thanh²

¹University of Education, the University of Da Nang - ²University of Science, VNU-HCM

Corresponding author: ngtruongtien@gmail.com

Received: 15-01-2017, Accepted: 12-12-2017, Published: 10-08-2018

Abstract – The HIV/AIDS epidemic has become one of the most dangerous causes leading to millions of deaths around the world a year. To date, there have not had effective anti-HIV drugs in the treatment of HIV/AIDS because of emerging drug-resistant HIV mutants. In this work, potential non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) were studied by means of molecular docking. The Diversity “drug-like” database from the National Cancer Institute, is composed of 1.420 compounds, was performed docking into the NNRTI binding pocket of HIV-1 reverse transcriptase crystal structure (1fk9) by using

Autodock version 4.2.6. Pharmacokinetic properties (absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME)) and toxicity of potential inhibitors within the body were predicted by the PreADMET version 2.0. The obtained results point out that the compound, coded 2518, was discovered as a potential inhibitor that has good human intestinal absorption, weakly bound to plasma proteins as well as is negative to mutagenicity and carcinogenicity. This rational inhibitor would be further studied in order to contribute informations finding new anti-HIV drugs.

Index Terms – NNRTIs, molecular docking, HIV-1-RT, ADMET, Autodock