

THIẾT KẾ VÀ ĐÁNH GIÁ KHẢ NĂNG ỨC CHẾ SUCCINATE DEHYDROGENASE CỦA CÁC DẪN XUẤT ALOE-EMODIN BẰNG PHƯƠNG PHÁP TÍNH TOÁN MÔ PHỎNG

Đoàn Tiểu Linh¹, Nguyễn Phan Hữu Thắng¹, Quách Phước Duy¹, Trần Thùy Dương¹,
Trần Thị Thiên Lý¹, Trần Quang Đệ¹, Nguyễn Thị Như Ý²,
Nguyễn Trọng Tuân¹ và Nguyễn Cường Quốc¹

¹Trường Đại học Cần Thơ

²Trường Đại học Kỹ thuật - Công nghệ Cần Thơ

Email: ncquoc@ctu.edu.vn

TÓM TẮT

Thông tin chung:

Ngày nhận bài:

26/9/2024

Ngày nhận bài sửa:

09/11/2024

Ngày duyệt đăng:

11/11/2024

Từ khóa: Aloe-emodin, athraquinone, docking, kháng nấm, succinate dehydrogenase.

Succinate dehydrogenase (SDH) là mục tiêu quan trọng trong kiểm soát và ức chế các loại nấm bệnh thực vật. Trong nghiên cứu này, bộ dữ liệu bao gồm 32 hợp chất đã được thiết kế dựa trên khung sườn aloe-emodin. Các nghiên cứu tính toán mô phỏng đã được dự đoán tương tác giữa các hợp chất này với SDH (PDB ID: 2FBW). Kết quả cho thấy các hợp chất thể hiện các tương tác mạnh với các amino acid tại vị trí hoạt động SDH. Năng lượng liên kết được dự đoán đều thấp hơn -6,0 kcal/mol, trong khi năng lượng liên kết của carboxin (hợp chất đối chứng) là -6,5 kcal/mol. Đặc biệt, dẫn xuất 05 (3-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracene-1,8-diyl dibenzoate) có năng lượng được dự đoán thấp nhất là -10,5 kcal/mol (chênh lệch 4,0 kcal/mol so với carboxin). Do đó, hợp chất này được xem là tiềm năng cho các nghiên cứu tổng hợp và đánh giá hoạt tính sinh học (in vitro, in vivo) trong tương lai.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

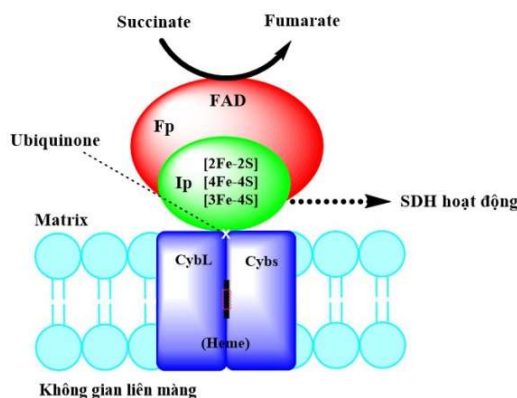
Succinate dehydrogenase (SDH) còn được gọi là succinate: ubiquinone oxidoreductase (SQR), đây là một phức hợp enzyme, liên kết với màng trong ty thể động vật có vú và nhiều tế bào vi khuẩn, đồng thời là enzyme duy nhất tham gia vào cả chuỗi hô hấp, chuỗi dẫn truyền điện tử và acid tricarboxylic hoặc chu trình Krebs (Xiong và cộng sự, 2015). Phức hợp SDH trong ty thể được cấu tạo từ hai phần, một phần nằm ở vùng ngoại vi (không bám màng) và một phần nằm ở vùng bám màng (màng neo). Phần ngoại vi của phức hợp gồm hai tiểu đơn vị ưa nước là SDHA và SDHB, tạo nên phần hòa tan của phức hợp. Phần này có hoạt động của enzyme succinate dehydrogenase, có nhiệm vụ oxy hóa

succinate thành fumarate (Avenot và cộng sự, 2010; Li và cộng sự, 2015) (Hình 1). SDHA là một flavoprotein (Fp), trong đó cofactor FAD gắn kết với enzyme và là một phần của vị trí xúc tác. Trong khi đó, SDHB là một protein sắt-lưu huỳnh (Ip), chứa ba cụm sắt-lưu huỳnh khác nhau [2Fe-2S], [4Fe-4S] và [3Fe-4S], đóng vai trò truyền electron giữa FAD và quinone trong màng. Thuốc diệt nấm ức chế SDH sẽ làm gián đoạn quá trình hô hấp của nấm bằng cách ngăn chặn quá trình vận chuyển electron từ cụm [3Fe-4S] đến ubiquinone tại các vùng chồng lấn với các vị trí ubiquinone.

Trong các nghiên cứu thuốc ức chế nấm bệnh thì SDH là mục tiêu chính cho thuốc diệt nấm và thuốc diệt côn trùng vì khi SDH bị ức

chế thì chu trình Krebs bị gián đoạn, do SDH xúc tác một giai đoạn trong chu trình Krebs tạo ra FADH₂. Mặt khác, FADH₂ sẽ truyền điện tử đến chuỗi hô hấp giúp tạo ra ATP (adenosine triphosphate) qua quá trình phosphoryl hóa, nên khi SDH bị ức chế, sẽ

dẫn đến việc thiếu hụt năng lượng ATP cần thiết cho sự phát triển và sinh trưởng của tế bào nấm. Chính vì thế tác dụng diệt nấm của tất cả các chất ức chế SDH phụ thuộc vào sự gián đoạn chu trình Krebs (Moosavi và cộng sự, 2019).



Hình 1. Cấu trúc và cách hoạt động của succinate dehydrogenase (SDH)

Nguồn: Ōmura và Shiomi, (2007).

Các phân tử thuốc ức chế SDH sẽ liên kết với vị trí gắn kết ubiquinone của phức hợp SDH, do đó, ức chế quá trình hô hấp của nấm (Avenot và cộng sự, 2010). Năm 2019, nghiên cứu khám phá khả năng kháng nấm của các dẫn xuất carboxamide thiazole cho khả năng ức chế SDH so với thifluzamide, trong đó, nổi bật nhất là hợp chất 6g (*N*-(3',4'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-4-hydroperoxy-2-methyl-4,5-dihydrothiazole -5-carboxamide) cho thấy khả năng ức chế mạnh tương tự như thifluzamide với IC₅₀ = 0,56 mg/L và còn cho thấy khả năng kháng nấm *in vitro* đầy hứa hẹn chống lại *R. cerealis* (IC₅₀ = 6,2 mg/L) và *S. sclerotiorum* (IC₅₀ = 0,6 mg/L) cao hơn thifluzamide với IC₅₀ = 22,1 mg/L (*R. cerealis*), IC₅₀ = 4,4 mg/L (*S. sclerotiorum*) (Guo và cộng sự, 2019). Một nghiên cứu thiết kế và tổng hợp các dẫn xuất ức chế SDH mới bằng cách đảo ngược nhóm carbonyl và amide của hợp chất fluxapyroxad, trong đó nổi bật là hợp chất 5i (3',4'-dichloro-*N*-(3-(difluoromethyl)-1-

methyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,1'-biphenyl]-2-carboxamide) có phổ rộng chống lại năm loại nấm (*B. cinerea*, *P. infestans*, *P. sasakii*, *R. cerealis*, và *S. sclerotiorum*) (Yang và cộng sự, 2019). Ngoài ra, 42 dẫn xuất carboxamide chứa vòng 1,2,3-triazole đã thể hiện hoạt tính kháng nấm đáng kể chống lại *S. sclerotiorum* (IC₅₀ = 1,08 µg/mL), *B. cinerea* (IC₅₀ = 8,75 µg/mL), *R. cerealis* (IC₅₀ = 1,67 µg/mL) và *G. graminis* (IC₅₀ = 5,30 µg/mL) với cơ chế nhắm mục tiêu ức chế SDH (Yan và cộng sự, 2019).

Như vậy, việc nghiên cứu các chất diệt nấm dựa trên khả năng ức chế SDH rất tiềm năng và có thể phát triển trong tương lai. Những năm gần đây đã có nhiều nghiên cứu trên các dẫn xuất anthraquinone mang lại nhiều hoạt tính sinh học tiềm năng. Anthraquinone mới (1-methyl-2-(3'-methylbut-2'-enyl)-anthraquinone) đã được phân lập từ hạt của *Aegle marmelos* Correa có hoạt tính kháng nấm đáng kể đối với các chủng

gây bệnh của loài *Aspergillus* và *Candida albicans* (Mishra và cộng sự, 2017). Hai hợp chất rhein và aloe-emodin đã được phân lập từ *Rheum palmatum* chống lại sự phát triển của sợi nấm và sự nảy mầm bào tử của *Saprolegnia* ở tất cả các nồng độ được thử nghiệm sau khi tiếp xúc trong 48 giờ (Yao và cộng sự, 2016). Alizarin và chrysazin ức chế sự hình thành màng sinh học *C. albicans*. Điều thú vị là alizarin và chrysazin chỉ ở nồng độ 2 $\mu\text{g/mL}$ đã ức chế hiệu quả sự hình thành sợi nấm và kéo dài thời gian sống của *Caenorhabditis elegans* bị nhiễm *C. albicans*. Ngoài ra, nghiên cứu về mối quan hệ cấu trúc-hoạt tính sinh học của alizarin và 6 hợp chất anthraquinone khác cho thấy sự hiện diện của một nhóm hydroxyl ở vị trí C¹, nhóm này rất quan trọng đối với hoạt tính kháng nấm của hợp chất (Manoharan và cộng sự, 2017). Vào năm 2022, khi dịch COVID-19 đã diễn ra, nghiên cứu trên barbaloin được tìm thấy trong cây nha đam (*Aloe vera*) - một dẫn xuất của anthraquinone và tồn tại dưới dạng đồng phân của aloin A và aloin B. Barbaloin thuộc nhóm Aloin A là một glucoside của phân tử aloe-emodin anthrone, nghiên cứu đã chứng minh barbaloin hữu ích cho việc chữa trị chống lại căn bệnh COVID-19 đang diễn ra (Mitra và cộng sự, 2022).

Qua đây cho thấy rằng các dẫn xuất anthraquinone có nhiều hoạt tính và có thể nghiên cứu phát triển trong tương lai với mục tiêu phòng trừ và chống lại các nấm bệnh cây trồng. Nghiên cứu tập trung định hướng thiết kế một loạt các dẫn xuất của aloe-emodin nhằm mục tiêu ức chế SDH bằng các tính toán mô phỏng để tìm ra các dẫn xuất của có tiềm năng ức chế SDH làm thuốc chống nấm trong tương lai.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Chuẩn bị phối tử và cấu trúc enzyme

Cấu trúc hóa học 2D ban đầu của các dẫn xuất được chuẩn bị (Bảng 1), sau đó tối ưu

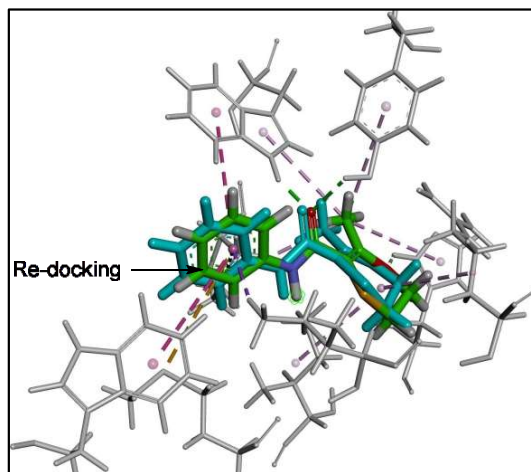
hóa cấu trúc phân tử bằng công cụ Gaussian 09W. Cấu trúc tinh thể SHD được tải về từ ngân hàng cơ sở dữ liệu protein (<https://www.rcsb.org/>) với mã định danh là 2FBW. Sau đó, phần mềm Discovery Studio 2024 Client sử dụng để loại bỏ các phân tử nước, ligand tạo phức.

2.2. Docking phân tử

Docking phân tử giữa ligand và enzyme được thực hiện bằng bộ công cụ AMDock với vùng không gian được lựa chọn là 20 Å, trung tâm hợp lưới được đặt tại vị trí X:Y:Z = 13,6:16,5:8,4. Các thông số khác được cài đặt theo chế độ mặc định của công cụ. Biểu diễn các tương tác bằng phần mềm Discovery Studio 2024 Client.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đánh giá mô hình



Hình 2. Quá trình re-docking phối tử carboxin

Nguồn: Công bố của tác giả, (2024).

Các hợp chất đồng kết tinh trong enzyme SDH là 2-methyl-N-phenyl-5,6-dihydro-1,4-oxathiine-3-carboxamide (carboxin), hợp chất này được tiến hành re-docking để đánh giá độ chính xác của mô hình. Bước này nhằm chứng minh phương pháp thực hiện mang lại kết quả đạt độ tin cậy cao. Kết quả re-docking cho

thấy hợp chất cho giá trị RMSD (root mean square deviation) = 0,661 Å (nhỏ hơn 1,5 Å) (Hình 2). Điều này thể hiện mô hình cho kết quả đạt độ tin cậy, phù hợp cho định hướng nghiên cứu.

3.2. Docking phân tử

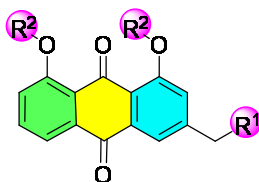
Nghiên cứu này tiến hành thiết kế 32 hợp chất là dẫn xuất của aloe-emodin với các nhóm thế khác nhau (Bảng 1). Các hợp chất đều cho thấy năng lượng tương tác dao động từ -10,5 đến -6,3 kcal/mol tại vị trí hoạt động của SDH. Năm hợp chất (05, 09, 14, 24, 25) cho thấy năng lượng thấp nhất mạnh hơn đáng kể so với acarboxin (-6,5 kcal/mol). Các hợp chất đều cho thấy khả năng tương tác mạnh với các amino acid quan trọng tại vị trí hoạt động SDH (Bảng 2). Trong đó, dẫn xuất 05 tạo phức ổn định nhất trong trung tâm hoạt động của SHD với mức năng lượng thấp nhất trong các dẫn xuất là -10,5 kcal/mol và LE (ligand efficiency) = 0,3. Khi phối tử có LE > 0,3 thì được xem là một hợp chất dẫn đường (lead compound) tiềm năng cho các nghiên cứu định hướng tiếp theo (Quốc và cộng sự, 2023a; 2023b; De và cộng sự, 2024; Nguyen và cộng sự, 2024). Cụ thể, hợp chất 05 thể hiện các tương tác pi-alkyl với bộ ba Ile27,40,218 và Pro169. Các nhóm carbonyl hình thành các tương tác hydrogen với Trp173

và Tyr58. Đồng thời loại tương tác pi-sulfur và pi-anion cũng đã được quan sát thấy với Met36 và Arg43 (Hình 4). Nhìn chung tất cả các tương tác này đều có độ dài < 5,36 Å, cũng cố thêm tính bền vững của hợp chất tại vị trí gắn kết trên SDH.

3.3. Mối liên hệ giữa kết quả và tình hình nghiên cứu hiện nay

Ứng dụng các mô hình tính toán cho dự đoán các tác nhân kháng nấm mới là một hướng đi mới và đầy hứa hẹn. Điều này giúp rút ngắn thời gian nghiên cứu, tập trung vào mục tiêu điều trị và mang lại hiệu quả đáng khích lệ. Trong những năm gần đây, đã có nhiều hướng nghiên cứu áp dụng các mô hình docking phân tử cho mục đích dự đoán các cơ chế tương tác và định hướng cho các nghiên cứu thử nghiệm. Năm 2017, Jin và cộng sự đã nghiên cứu 12 hợp chất lai của fenfuram-diarylether và đánh giá hoạt tính kháng nấm của chúng đối với năm loại nấm gây bệnh thực vật (*R. solani*, *S. sclerotiorum*, *P. infestans*, *P. aphanidermatum*, và *P. piricola*) (Jin et al., 2017). Trong đó một hợp chất thể hiện tác dụng kháng nấm mạnh nhất đối với *R. solani* với giá trị IC₅₀ là 0,242 mg/L, vượt trội hơn thuốc diệt nấm thương mại boscalid (IC₅₀ = 1,758 mg/L) và thuốc diệt nấm fenfuram (IC₅₀ = 7,691 mg/L).

Bảng 1. Các dẫn xuất aloe-emodin và năng lượng dự đoán của các dẫn xuất này tại trung tâm hoạt động của SDH



Code	R ¹	R ²	ΔG	Code	R ¹	R ²	ΔG
01	-H	-H	-8.1	17	-OCOCH ₃	-COCH ₃	-8.5
02	-H	-CH ₃	-7.6	18	-OCOCH ₃	-COCH ₂ Cl	-6.9
03	-H	-COCH ₃	-8.1	19	-OCOCH ₃	-COAr	-9.4
04	-H	-COCH ₂ Cl	-8.3	20	-Cl	-H	-7.1
05	-H	-COAr	-10.5	21	-Cl	-CH ₃	-7.8

Code	R ¹	R ²	ΔG	Code	R ¹	R ²	ΔG
06	-OH	-H	-8.1	22	-Cl	-COCH ₃	-7.8
07	-OH	-C ₂ H ₅	-6.8	23	-Cl	-COCH ₂ Cl	-7.5
08	-OH	-COCH ₂ Cl	-7.2	24	-NH ₂	-COAr	-9.9
09	-OH	-COAr	-9.6	25	-OCOAr	-H	-9.8
10	-OCH ₃	-H	-6.3	26	-OCOAr	-COCH ₃	-7.8
11	-OCH ₃	-CH ₃	-7.4	27	-NH ₂	-CH ₃	-6.5
12	-OCH ₃	-COCH ₃	-8.5	28	-NH ₂	-H	-7.9
13	-OCH ₃	-COCH ₂ Cl	-8.2	29	-NHAr	-H	-8.5
14	-OCH ₃	-COAr	-9.8	30	=NC ₆ H ₅	-CH ₃	-7.6
15	-OCOCH ₃	-H	-8.4	31	=NOH	-CH ₃	-6.4
16	-OCOCH ₃	-CH ₃	-7.9	32	=NNH ₂	-CH ₃	-9.5

ΔG: Năng lượng tương tác dự đoán (kcal/mol)

Nguồn: Công bố của tác giả, (2024).

Bảng 2. Tương tác chính của các dẫn xuất của aloe-emodin

^a Code	^b LE	Amino acid tương tác (độ dài Å)
25	0,35	Ile ⁴⁰ (2,89), Ser ³⁹ (2,74), Arg ⁴³ (3,98), Gly ⁵⁰ (2,79), His ²¹⁶ (2,45), Ile ²¹⁸ (5,18), Pro ¹⁶⁹ (5,12)
24	0,28	Tyr ⁵⁸ (2,0), Trp ¹⁷³ (2,10), Pro ¹⁶⁹ (4,13), Ile ²⁷ (4,79), Ile ²¹⁸ (5,36), Met ³⁶ (5,01), Ile ⁴⁰ (4,41), Arg ⁴³ (3,95)
14	0,26	Trp ¹⁷³ (2,13), Ile ²⁷ (4,78), Pro ¹⁶⁹ (4,15), Tyr ⁵⁸ (1,97), Ile ²¹⁸ (5,38), Arg ⁴³ (3,93), Ile ⁴⁰ (4,42), Met ³⁶ (5,05)
09	0,27	Ile ²⁷ (4,96), Trp ¹⁷³ (2,54), Pro ¹⁶⁹ (4,69), Tyr ⁵⁸ (1,78), Ile ²¹⁸ (5,25), Arg ⁴³ (3,92), Ile ⁴⁰ (4,69), Met ³⁶ (5,76)
05	0,30	Arg ⁴³ (3,96), Tyr ⁵⁸ (1,99), Met ³⁶ (5,0), Ile ⁴⁰ (4,4), Ile ²¹⁸ (5,36), Pro ¹⁶⁹ (4,13), Ile ²⁷ (4,3), Trp ¹⁷³ (2,15)

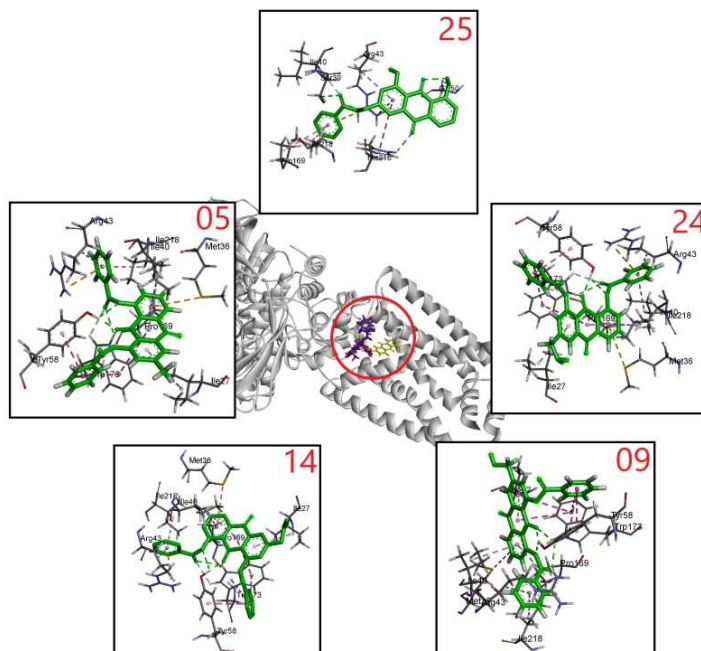
Ghi chú: ^aThứ tự các hợp chất. ^bLE (ligand efficiency) > 0,3 cho biết phối tử có thể là hợp chất khởi đầu tiềm năng.

Nguồn: Công bố của tác giả, (2024).

Hơn nữa, bằng chương trình Autodock mô phỏng đã chứng minh rằng nhóm 2-chlorophenyl của hợp chất này tạo thành liên kết π-π với Tyr128 và tương tác Cl-π với His249, làm cho hợp chất này có hoạt tính chống lại SDH mạnh hơn fenfuram.

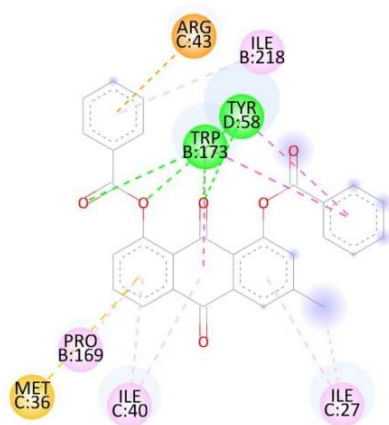
Năm 2019, Zhang và cộng sự đã nghiên cứu thiết kế 25 hợp chất N-(4-fluoro-2-(phenylamino)phenyl)-pyrazole-4-carboxamides và đánh giá về hoạt tính

chống nấm của chúng đối với bảy nấm gây bệnh thực vật (*R. solani*, *P. infestans*, *F. oxysporum f. sp. vasinfectum*, *B. dothidea*, *G. zeae*, *A. alternate* và *F. oxysporum f. sp. niveum*) bằng cách ức chế SDH, nghiên cứu chỉ ra một hợp chất (IC₅₀ = 1,836 mg/L) ức chế tốt nấm gây bệnh thực vật và hợp chất này cũng cho thấy khả năng ức chế SDH bằng dự đoán bằng tính toán (Zhang và cộng sự, 2019).



Hình 3. Cấu hình liên kết các dẫn xuất aloe-emodin tại trung tâm hoạt động SDH

Nguồn: Công bố của tác giả, (2024).



Hình 4. Các tương tác của dẫn xuất 05 tại trung tâm hoạt động SDH

Nguồn: Công bố của tác giả, (2024).

Năm 2020, Yingkun và cộng sự (2020) đã nghiên cứu thiết kế 36 dẫn xuất pyrimidine và tiến hành thử nghiệm hoạt tính kháng nấm trên 5 loại nấm gây bệnh thực vật (*R. Solani*, *F. Graminearum*, *H. Maydis*, *S. Sclerotiorum*, *B. Cinerea*). Kết quả cho thấy hai hợp chất 4-

(furan-2-yl)-2-methyl-6-(p-tolyl)pyrimidine có $IC_{50} = 0,072$ và 4-(4-chlorophenyl)-6-(5-methylfuran-2-yl)-2-(1H-pyrazol-1-yl)pyrimidine (có $IC_{50} = 0,077$ mg/L) có hoạt tính kháng nấm mạnh hơn thuốc kháng nấm fluopyram ($IC_{50} = 0,244$ mg/L). Thông qua phần mềm Autodock các hợp chất này và fluopyram đã được mô phỏng để nghiên cứu xem SDH có phải là enzyme mục tiêu tiềm năng của hợp chất mục tiêu hay không, điều này kết luận rằng hai hợp chất này có ái lực mạnh hơn fluopyram nên khả năng ức chế SDH tối ưu hơn.

4. KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT

Nghiên cứu đã đề xuất thiết kế 32 hợp chất là dẫn xuất của aloe-emodin có khả năng ức chế enzyme SDH trong điều trị bệnh nấm thực vật. Nghiên cứu đã mô phỏng gắn kết các dẫn xuất vào trung tâm hoạt động của enzyme SHD. Mô hình phân tử cho thấy các phối tử đã tương tác vào các vị trí ức chế quan trọng

trên enzyme SHD. Kết quả docking có sự tương đồng về sự hình thành liên kết hydrogen, tương tác xếp chồng pi-pi (dạng sandwich) giữa phối tử và các amino acid và phù hợp với các công bố tương quan gần đây. Qua đây, mô hình docking sẽ làm tiền đề và đề xuất cho các nghiên cứu về phương pháp tổng hợp hóa dược và đánh giá sinh học dựa trên các kết quả nghiên cứu này, giúp định hướng cho tổng hợp thuốc điều trị nấm bệnh thực vật trong tương lai.

Lời cảm ơn

Nhóm nghiên cứu xin cảm ơn Trường Đại học Cần Thơ đã hỗ trợ kinh phí thực hiện nghiên cứu này (Mã số: TSV-2024-06)

Tài liệu tham khảo

- Avenot, H.F., and Michailides, T.J. (2010), "Progress in understanding molecular mechanisms and evolution of resistance to succinate dehydrogenase inhibiting (SDHI) fungicides in phytopathogenic fungi", *Crop protection*, Vol. 29, No. 7, pp. 643-651.
- De, T.Q., Nguyen, C.Q., Dang, Q.L., Minh, N.T.H., Hue, B.B.T., Le, M.U., Nguyen, H.P. (2023), "ZIKV Inhibitors Based on Pyrazolo [3, 4-d] pyridazine-7-one Core: Rational Design, In Vitro Evaluation, and Theoretical Studies", *ACS omega*, Vol. 8, No.51, pp. 48994-49008.
- Kshirsagar, A.D., Panchal, P.V., Harle, U.N., Nanda, R.K., Shaikh, H.M. (2014), "Anti-inflammatory and antiarthritic activity of anthraquinone derivatives in rodents", *International journal of inflammation*, Vol. 2014, pp. 690596
- Jin, H., Zhou, J., Pu, T., Zhang, A., Gao, X., Tao, K., Hou, T. (2017), "Synthesis of novel fenfuram-diarylether hybrids as potent succinate dehydrogenase inhibitors", *Bioorganic Chemistry*, Vol. 73, pp. 76-82.
- Mei, R., Shi, Y., Zhang, S., Hu, J., Zhu, L., Gan, J., Ding, Z. (2020), "Biotransformation of 1, 8-Dihydroxyanthraquinone into Peniphenone under the Fermentation of *Aleurodiscus mirabilis*". *ACS omega*, Vol. 5, No. 51, pp. 33380-33386
- Mitra, S.S., Ghorai, M., Nandy, S., Mukherjee, N., Kumar, M., Radha, ... & Dey, A. (2022), "Barbaloin: an amazing chemical from the 'wonder plant' with multidimensional pharmacological attributes". *Naunyn-schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, Vol. 395, No. 12, pp. 1525-1536.
- Moosavi, B., Berry, E.A., Zhu, X.L., Yang, W.C., & Yang, G.F. (2019), "The assembly of succinate dehydrogenase: a key enzyme in bioenergetics", *Cellular and molecular life sciences*, Vol. 76, pp. 4023-4042.
- Nguyen, N.H., Nguyen, C.Q., Vo, K.A.T., Nguyen, T.T.T., Nghiem, D.T., Ha, N.T., Le, D.Q. (2023), "Insight into the role of phytoalexin naringenin and phytohormone abscisic acid in defense against phytopathogens *Phytophthora infestans* and *Magnaporthe oryzae*: *In vitro* and *in silico* approaches", *Physiological and Molecular Plant Pathology*, Vol. 127, pp. 102123.
- Ōmura, S., Shiomi, K. (2007), "Discovery, chemistry, and chemical biology of microbial products". *Pure and Applied Chemistry*, Vol. 79, pp. 581-591.
- Pardee, A.B., Potter, V.R. (1948), "Inhibition of succinic dehydrogenase by oxalacetate". *Journal of Biological Chemistry*, Vol. 176, No. 3, pp. 1085-1094.

Quốc, N.C., Bằng, H.H., Lê, N.N., Tuấn, N.D., Huê, B.T.B., Tuấn, N.T., Đệ, T.Q. (2023a). “Chiến lược nhắm mục tiêu vào DNA dựa trên cấu trúc các dẫn xuất chalcone mang dị vòng như là tác nhân chống ung thư tiềm năng”. Tạp chí Khoa học Đại học Cần Thơ, Tập 59, Số 6, trang 44-53.

Quốc, N.C., Tuấn, N.D., Tuấn, N.T., Huê, B.T.B., Mến, T.T., Đệ, T.Q. (2023b), “Nghiên cứu docking phân tử đa mục tiêu tương tác với các thụ thể ER α , PR, EGFR và CK2 của một số hợp chất N-hydroxycinnamide”. Bản B của Tạp chí Khoa học và Công nghệ Việt Nam, Tập 65, Số 6, trang 47-51.

Yang, D., Zhao, B., Fan, Z., Yu, B., Zhang, N., Li, Z., ... Glukhareva, T.V. (2019), Synthesis and biological activity of novel succinate dehydrogenase inhibitor derivatives as potent fungicide candidates. Journal of agricultural and food chemistry, Vol. 67, No. 47, pp. 13185-13194.

Yan, W., Wang, X., Li, K., Li, T.X., Wang, J. J., Yao, K.C., ... Ye, Y.H. (2019). “Design, synthesis, and antifungal activity of

carboxamide derivatives possessing 1, 2, 3-triazole as potential succinate dehydrogenase inhibitors”, Pesticide biochemistry and physiology, Vol. 156, pp. 160-169.

Yan, Y., Cheng, W., Xiao, T., Zhang, G., Zhang, T., Lu, T., Tang, X. (2020), “Discovery of novel 2, 4, 6-trisubstituted pyrimidine derivatives as succinate dehydrogenase inhibitors”, Chinese Journal of Organic Chemistry, Vol. 40, No. 12, pp. 4237.

Yao, J.-Y., Lin, L.-Y., Yuan, X.-M., Ying, W.-L., Xu, Y., Pan, X.-Y., Hao, G.-J., Shen, J.-Y., Wu, J.-C., Ye, T., Ge, P.-H. (2017), “Antifungal Activity of Rhein and Aloe-Emodin from *Rheum palmatum* on Fish Pathogenic *Saprolegnia* sp.”, J World Aquacult Soc, Vol. 48, pp. 137-144.

Zhang, A., Yue, Y., Yang, Y., Yang, J., Tao, K., Jin, H., Hou, T. (2019), “Discovery of N-(4-fluoro-2-(phenylamino) phenyl)-pyrazole-4-carboxamides as potential succinate dehydrogenase inhibitors”, Pesticide biochemistry and physiology, Vol. 158, pp. 175-184.

EXPLORATION OF ALOE-EMODIN DERIVATIVES AS POTENTIAL SUCCINATE DEHYDROGENASE INHIBITORS VIA COMPUTATIONAL SIMULATION STUDIES

ABSTRACT

Succinate dehydrogenase (SDH) is a crucial target for controlling and inhibiting various plant pathogenic fungi. In this study, a dataset of 32 compounds was designed based on the aloe-emodin scaffold. Computational simulations were performed to predict interactions between these compounds and SDH (PDB ID: 2FBW). The results indicated that the compounds exhibited strong interactions with the amino acids at the SDH active site. The predicted binding energies were all lower than -6.0 kcal/mol, while the binding energy of carboxin (the reference compound) was -6.5 kcal/mol. In particular, derivative 05 (3-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracene-1,8-diyl dibenzoate) had the lowest predicted binding energy of -10.5 kcal/mol, which is a 4 kcal/mol difference compared to carboxin. Therefore, this compound is considered a potential candidate for future synthesis and bioactivity evaluation studies.

Keywords: Aloe-Emodin, athraquinone, antifungal, docking, succinate dehydrogenase