

## SARS-CoV-2 GÂY BỆNH VIÊM ĐƯỜNG HÔ HẤP CẤP: CẤU TRÚC VÀ CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ TIỀM NĂNG

*Mai Thành Tấn\*, Thái Khắc Minh\*, Trần Thành Đạo\*, Lê Minh Trí*

### TÓM TẮT

COVID-19 là bệnh truyền nhiễm gây ra bởi SARS-CoV-2. Dịch bệnh bắt đầu từ thành phố Vũ Hán của Trung Quốc và lan ra nhiều nước trên thế giới, trong đó có Việt Nam. Virus gây COVID-19 là một loại betacoronavirus, có bộ gen đã được giải mã và trình tự khá tương đồng với virus gây bệnh SARS và MERS. Một số thuốc kháng virus đã được sử dụng để điều trị COVID-19 theo kinh nghiệm tại Trung Quốc, Hoa Kỳ và Nhật Bản. Một số thuốc đã thể hiện hiệu quả và đang được chuyển sang thử nghiệm lâm sàng. Từ trình tự bộ gen của SARS-CoV-2, cấu trúc các protein của virus đã được xây dựng. Các enzym ARN polymerase, protease và protein S được cho là những mục tiêu tác động tiềm năng của thuốc. Một số nhóm nghiên cứu đã sử dụng những protein này để thiết kế hoặc sàng lọc chất ức chế SARS-CoV-2.

*Từ khóa:* COVID-19, SARS-CoV-2, thuốc kháng virus, thiết kế thuốc, sàng lọc ảo

### ABSTRACT

#### SARS-CoV-2 CAUSES COVID-19 ACUTE RESPIRATORY DISEASE: STRUCTURE AND POTENTIAL TREATMENTS

Mai Thanh Tan, Thai Khắc Minh, Tran Thanh Dao, Le Minh Tri

\* Ho Chi Minh City Journal of Medicine \* Vol. 24 - No. 2 - 2020: 1 - 10

COVID-19 is an infectious disease caused by SARS-CoV-2. The epidemic started in Wuhan city of China and has spread to many countries in the world, including Vietnam. The virus that causes COVID-19 is a betacoronavirus, whose genome has been sequenced and quite similar to the viruses that cause SARS and MERS. Several antiviral drugs have been used for COVID-19 empirical treatment in China, the United States and Japan. Some drugs have been shown to be effective and are already moving into clinical trials. From the genome sequence of SARS-CoV-2, the homology structures of viral proteins have been developed. The enzymes such as RNA polymerase, protease and spike protein-S are potential targets for antiviral drugs. Several research groups have been using these proteins to design or screen for SARS-CoV-2 inhibitors.

*Keywords:* COVID-19, SARS-CoV-2, antiviral drugs, drug design, virtual screening

### TỔNG QUAN VỀ COVID-19

Vào tháng 12 năm 2019, một nhóm bệnh nhân với triệu chứng viêm phổi không rõ nguyên nhân được cho là có liên quan đến một khu chợ hải sản ở thành phố Vũ Hán, tỉnh Hồ Bắc, Trung Quốc. Từ tế bào biểu mô đường hô hấp của bệnh nhân, một loại betacoronavirus mới đã được phân lập (Hình 1). Bằng việc phân tích trình tự gen, các nhà khoa học xem

đây là thành viên thứ 7 trong gia đình coronavirus lây nhiễm cho người, khác với SARS-CoV (coronavirus gây Hội chứng suy hô hấp cấp tính nặng) và MERS-CoV (coronavirus gây Hội chứng hô hấp Trung Đông)<sup>(1)</sup>. Một số tác giả đã gọi tên mầm bệnh là virus Vũ Hán (Wuhan virus). Sau đó, các nhà khoa học Trung Quốc gọi đây là chủng mới của coronavirus (nCoV – novel coronavirus). Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã

\*Khoa Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Tác giả liên lạc: PGS.TS. Lê Minh Trí

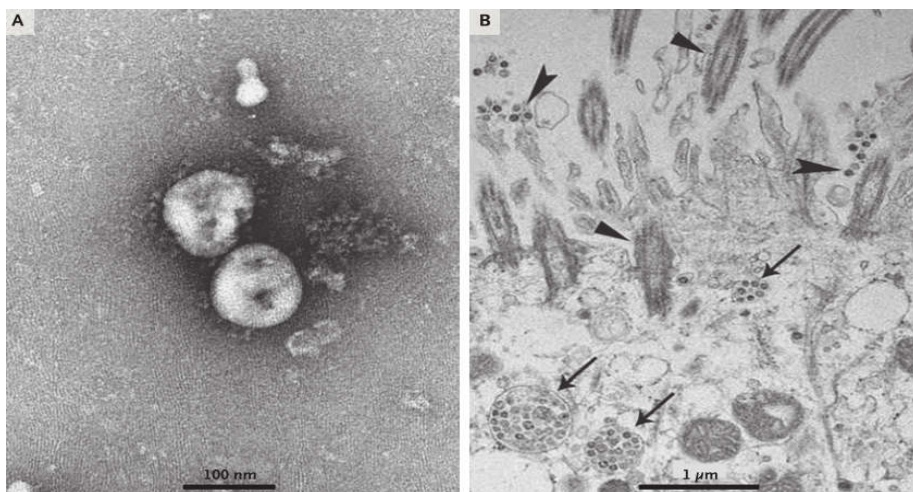
ĐT: 0903718190

Email: leminhtri@ump.edu.vn

đặt tên tạm thời cho virus này là 2019-nCoV, sau đó đổi tên bệnh đường hô hấp cấp gây ra bởi virus thành COVID-19 vào ngày 11/02/2020<sup>(2,3)</sup>. Về mặt phân loại. Nhóm nghiên cứu Coronavirus (CSG) của Ủy ban quốc tế về phân loại virus (ICTV) đặt tên cho virus gây COVID-19 là SARS-CoV-2<sup>(4)</sup>, trong khi một nhóm các nhà khoa học Trung Quốc đề nghị đổi tên virus thành HCoV-19<sup>(3)</sup>. Trong bài tổng

quan này, chúng tôi sử dụng tên gọi SARS-CoV-2 vốn đã được WHO công nhận<sup>(5)</sup>.

Theo báo cáo của WHO, đến ngày 26/02/2020, dịch bệnh từ Trung Quốc đã lan đến 38 quốc gia, trong đó có Việt Nam. Trên toàn thế giới đã có 81.109 người nhiễm COVID-19, trong đó có 2.762 ca tử vong<sup>(6)</sup>. Việt Nam có 16 ca nhiễm bệnh và đều đã được chữa khỏi<sup>(7)</sup>. Bệnh nhân mắc COVID-19 có các triệu chứng đường hô hấp gồm sốt, ho và khó thở<sup>(8)</sup>.



**Hình 1.** Hình ảnh dưới kính hiển vi điện tử của hạt virus SARS-CoV-2 (A) và các hạt virus SARS-CoV-2 trong tế bào biểu mô đường hô hấp (B). Nguồn: *The New England Journal of Medicine*<sup>(1)</sup>

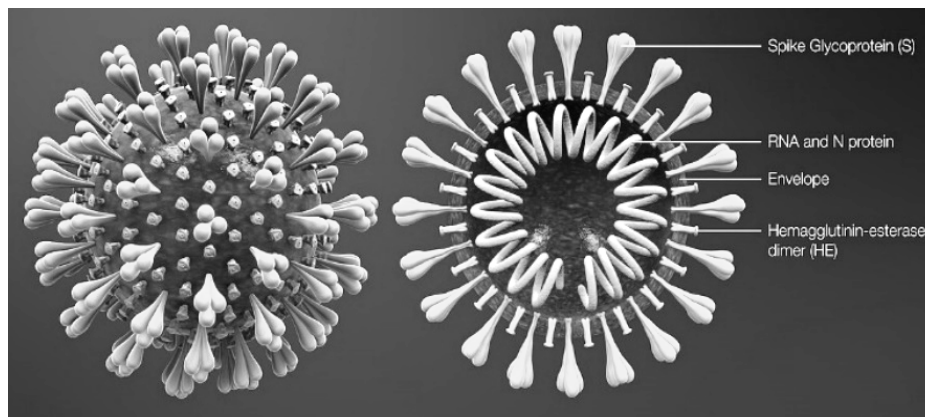
## CẤU TRÚC CỦA SARS-COV-2 VÀ NHỮNG MỤCTIÊUỨCCHẾTIỀMNĂNG

Các coronavirus (CoV) thuộc chi *Coronavirus*, họ *Coronaviridae*. Tất cả các CoV đều là virus sợi đơn ARN dương, với lớp vỏ đặc trưng bởi các gai glycoprotein có hình dạng giống chiếc vương miện, có kích thước khoảng 80–160 nm<sup>(9)</sup>. Bộ gen của virus có kích thước khoảng 27–32 kb. Các CoV có tỉ lệ tái tổ hợp cao do các lỗi xảy ra trong quá trình phiên mã ARN phụ thuộc ARN polymerase (RdRP). Với tỉ lệ đột biến cao, các CoV là mầm bệnh cho người và động vật ở các mức độ khác nhau. CoV không được coi là tác nhân gây bệnh nguy hiểm cho người cho đến khi có sự bùng phát của dịch SARS năm 2003 và MERS năm 2012<sup>(2,9)</sup>.

Mặc dù cùng là *Betacoronavirus*, sự tương

đồng về gen của SARS-CoV-2 so với SARS-CoV khoảng 79% và MERS-CoV chỉ khoảng 50%<sup>(10)</sup>. Trình tự bộ gen của virus đã được giải mã và công bố tại GenBank (mã MN908947.3)<sup>(11)</sup>. Một phần ba ARN của virus mã hóa cho 4 protein cấu trúc gồm gai – spike (S), vỏ – envelop (E), màng – membrane (M), nang nucleocapsid (N) và một số protein khác<sup>(9)</sup>. Phần còn lại của bộ gen mã hóa các protein không cấu trúc như ARN polymerase phụ thuộc ARN (RdRP), 3-chymotrypsin-like protease (3CLpro), papain-like protease, helicase và hai polyprotein lớn không cấu trúc không tham gia vào sự điều hòa phản ứng của ký chủ (ORF1a-ORF1b)<sup>(9,12)</sup>. Các protein không cấu trúc này có vai trò quan trọng trong vòng đời của virus, trong khi gai protein S giúp virus xâm nhập vào tế bào ký chủ qua thụ thể ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) ở phổi<sup>(10,11)</sup>. Các thành

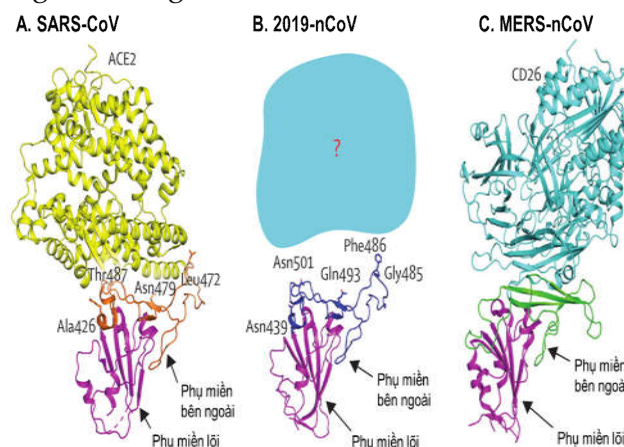
phần cấu trúc cơ bản của coronavirus được minh họa ở Hình 2.



Hình 2. Cấu trúc cơ bản của CoV. Nguồn: Scientific animations<sup>(13)</sup>

Hiện nay, các nhà khoa học đang tập trung vào một số đích tác động để tìm kiếm thuốc kháng SARS-CoV-2, gồm các enzym RdRP và protease. Gai protein S trên virus và thụ thể ACE2 ở tế bào đường hô hấp của người cũng là những đích tác động tiềm năng. Những nghiên cứu ban đầu của Lu và cộng sự<sup>(10)</sup> bằng mô hình

cấu trúc tương đồng (homology) của protein S cho thấy SARS-CoV-2 có miền cấu trúc gắn với thụ thể ACE2 tương tự như của SARS-CoV, mặc dù có sự khác biệt ở một số acid amin (Hình 3). Bên cạnh đó, các chất điều biến miễn dịch của ký chủ cũng được nghiên cứu và đưa vào thử nghiệm lâm sàng.



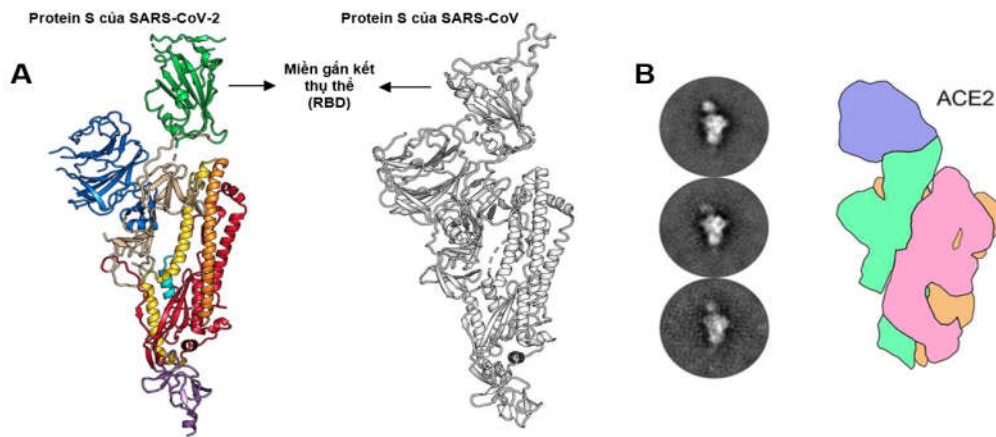
Hình 3. Mô hình cấu trúc tương đồng (homology) của miền gắn kết thụ thể của SARS-CoV-2 (B) so với SARS-CoV (A) và MERS CoV(C). Nguồn: The Lancet<sup>(10)</sup>

Wrapp D và cộng sự đã công bố trên tạp chí Science cấu trúc gai glycoprotein S của SARS-CoV-2 được chụp bằng kính hiển vi điện tử cryo ở cấu dạng trước khi hòa nhập vào tế bào ký chủ với độ phân giải 3,5 Å<sup>(14)</sup>. Protein S là một protein trimer xuyên màng có cấu trúc tiền xâm nhập siêu bền, có thể tái sắp xếp mạnh mẽ cấu trúc để sau đó hòa nhập với màng của tế bào ký chủ. Protein S có thể là mục tiêu quan trọng cho việc sản xuất vaccin,

kháng thể điều trị và chẩn đoán COVID-19. Hình ảnh protein S của SARS-CoV-2 so sánh với SARS-CoV được minh họa ở Hình 4.

Bằng phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR), các tác giả đã xác định được ái lực gắn kết giữa thụ thể ACE2 và protein S của SARS-CoV-2 với  $K_D = 14,7$  nM, cao hơn 10–20 lần so với sự gắn kết của ACE2 với protein S của SARS-CoV. Hình chụp của phức hợp S-ACE2 được minh họa ở Hình 4<sup>(14)</sup>. Kết quả này có thể giải

thích khả năng lây lan mạnh từ người sang người của loại virus này.



**Hình 4.** So sánh cấu trúc của protein S trên SARS-CoV-2 và SARS-CoV (A) và hình ảnh sự gắn kết của thụ thể ACE2 với protein S của SARS-CoV-2 (B). Nguồn: Science<sup>(14)</sup>

**MỘT SỐ THUỐC TIỀM NĂNG ĐIỀU TRỊ COVID-19**

Hiện nay, chưa có thuốc hay vaccin được chính thức chấp thuận cho việc điều trị COVID-19 cũng như các coronavirus khác. Một số lựa chọn được dự kiến là sẽ kiểm soát được COVID-19 bao gồm vaccin, kháng thể đơn dòng, trị liệu dựa trên oligonucleotid, peptid, interferon và các thuốc phân tử nhỏ<sup>(12)</sup>. Một phương pháp hiệu quả trong việc phát minh thuốc kháng SARS-CoV-2 là thử tác động của các thuốc kháng các coronavirus liên quan như SARS-CoV và MERS-CoV. Một số thuốc như ribavirin, interferon, lopinavir-ritonavir, corticosteroid đã được sử dụng cho bệnh nhân nhiễm SARS hay MERS mặc dù tác dụng của chúng còn đang được tranh luận<sup>(15)</sup>.

Từ kinh nghiệm trong việc điều trị SARS và MERS cùng sự khẩn cấp của dịch COVID-19, việc sử dụng các thuốc kháng virus đã được chấp thuận gồm các thuốc kháng HIV, virus viêm gan B (HBV), virus viêm gan C (HCV), virus cúm mùa (influenza) cho COVID-19 được các nhà khoa học cân nhắc và tập trung nghiên cứu. Kết quả phân tích trình tự gen cho thấy sự tương đồng cao giữa các enzym của SARS-CoV-2 so với SARS-CoV và MERS-CoV. Các enzym này đóng vai trò quan trọng trong sự nhân lên của virus trong tế bào

ký chủ. Hơn nữa, các phân tích về cấu trúc của túi gắn kết thuốc-enzym cũng cho thấy sự bảo tồn giữa SARS-CoV-2, SARS-CoV và MERS-CoV. Những kết quả này củng cố cho việc tái sử dụng các thuốc đã dùng trong điều trị HIV, SARS, MERS cho COVID-19<sup>(12)</sup>.

Hiện nay có hơn 80 thử nghiệm lâm sàng đang hoặc chờ được thực hiện để đánh giá tác dụng điều trị COVID-19 tại Trung Quốc, bao gồm các thuốc kháng virus các thuốc cổ truyền Trung Hoa<sup>(16)</sup>. Sau đây là một số nhóm thuốc tiềm năng cho việc điều trị COVID-19.

**CÁC THUỐC TÁC ĐỘNG TRÊN VIRUS**

**Các chất tương tự nucleosid**

Các thuốc tương tự nucleosid đã được chấp thuận (ribavirin) và các chất đang được thử nghiệm (remdesivir, favipiravir và galidesivir) có tiềm năng cho việc điều trị COVID-19. Cấu trúc hóa học của các thuốc này được trình bày ở Hình 5. Đây là những dẫn xuất của adenin hoặc guanin tác động lên enzym RdRP và ngăn cản sự tổng hợp ARN trên một phổ rộng các virus ARN, bao gồm CoV gây bệnh ở người<sup>(12)</sup>.

Tạp chí Cell Research đã công bố một nghiên cứu của Wang M và cộng sự<sup>(15)</sup> về hiệu quả ức chế SARS-CoV-2 *in vitro* của 5 thuốc kháng virus đã được FDA chấp thuận gồm



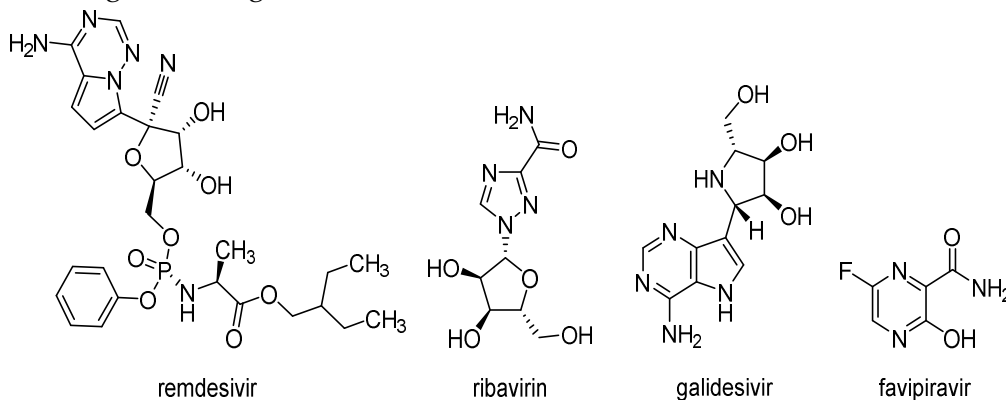
ribavirin, penciclovir, nitazoxanid, nafamostat, chloroquin và 2 thuốc kháng virus phổ rộng đang được thử nghiệm gồm remdesivir (GS-5734) và favipiravir (T-705) trên tế bào Vero E6 nhiễm SARS-CoV-2. Kết quả cho thấy remdesivir là chất kháng virus tiềm năng nhất với nồng độ hiệu quả 50%  $EC_{50} = 0,77 \mu M$  và nồng độ độc tế bào 50%  $CC_{50} > 100 \mu M$ . Trong khi đó, favipiravir có giá trị  $EC_{50} = 61,88 \mu M$  và  $CC_{50} > 400 \mu M$ , ribavirin có giá trị  $EC_{50} = 109,50 \mu M$  và  $CC_{50} > 400 \mu M$ <sup>(15)</sup>.

Remdesivir là thuốc kháng virus ARN phổ rộng (bao gồm SARS, MERS) được phát triển bởi hãng Gilead Sciences và đang được thử nghiệm lâm sàng pha III để điều trị nhiễm virus Ebola. Remdesivir là một dẫn xuất của adenosin. Chất này kết hợp với chuỗi ARN mới sinh và dẫn đến sự kết thúc quá trình trưởng thành của virus<sup>(15)</sup>. Một trường hợp mắc COVID-19 đầu tiên tại Hoa Kỳ được chữa khỏi với remdesivir tiêm tĩnh mạch đã được báo cáo<sup>(17)</sup>. Hiện remdesivir đang được thử nghiệm lâm sàng cho tác dụng điều trị COVID-19 tại Trung Quốc cùng với một số thuốc

khác<sup>(16)</sup>. Hai thử nghiệm lâm sàng pha III đã được bắt đầu vào đầu tháng 2/2020 để đánh giá remdesivir tiêm tĩnh mạch (200 mg vào ngày thứ nhất, 100 mg một lần/ngày trong 9 ngày) trên bệnh nhân mắc COVID-19 (mã số tại ClinicalTrials.gov: NCT04252664 và NCT04257656). Các thử nghiệm này dự kiến sẽ hoàn thành vào tháng 4/2020.

Favipiravir là một dẫn xuất của pyrazinecarboxamid đã được chấp thuận tại Nhật Bản cho điều trị cúm và đang được thử nghiệm lâm sàng cho SARS-CoV-2<sup>(12)</sup>. Ribavirin, một thuốc đã được chấp thuận cho điều trị HCV và RSV (virus hợp bào hô hấp), cũng đang được thử nghiệm lâm sàng cho tác dụng kháng SARS-CoV-2 với sự kết hợp cùng pegylated interferon.

Galidesivir (BCX4430) là một chất tương đồng adenosin, vốn được phát triển cho HCV, đã cho thấy tác dụng kháng virus ARN bao gồm SARS-CoV, MERS-CoV trong nghiên cứu tiền lâm sàng<sup>(12)</sup>.



Hình 5. Cấu trúc hóa học của các thuốc kháng virus tương đồng nucleosid

### Chất ức chế protease

Các thuốc ức chế protease của HIV như lopinavir và ritonavir đã sớm được thử nghiệm lâm sàng trên các bệnh nhân nhiễm COVID-19. Các thuốc này được giả thiết là có tác dụng ức chế 3-chymotrypsin-like protease trên SARS-CoV, MERS-CoV và dường như cải thiện được kết cục lâm sàng ở bệnh nhân SARS trên thử nghiệm lâm sàng. Cùng với lopinavir-ritonavir, một

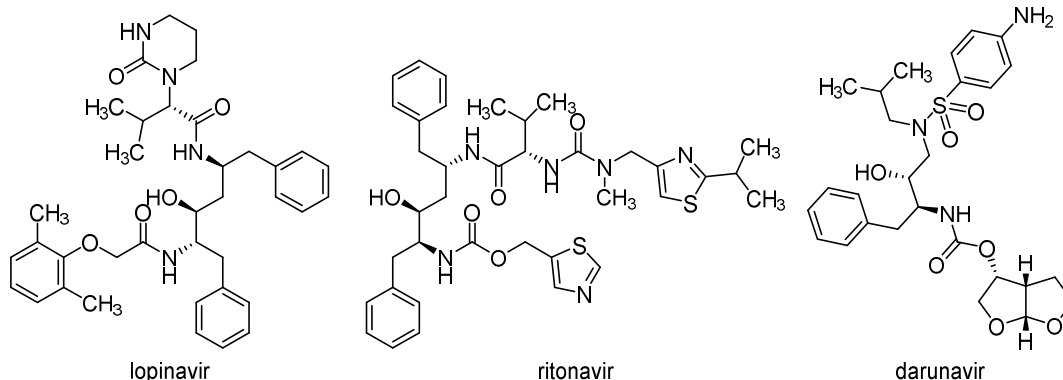
thuốc trị HIV theo cơ chế ức chế protease khác là darunavir cũng đang được thử nghiệm lâm sàng pha III cho tác dụng kháng SARS-CoV-2<sup>(12)</sup>. Cấu trúc của các thuốc này được trình bày ở Hình 6.

### Chất ức chế neuraminidase

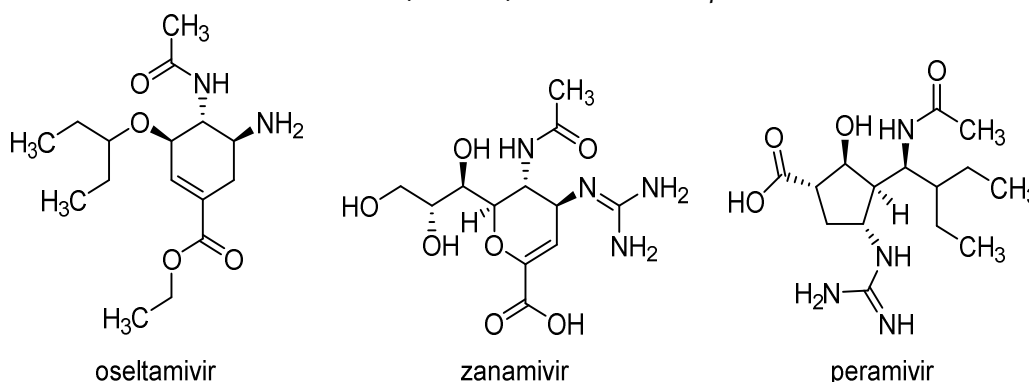
Oseltamivir đường uống, zanamivir khí dung và peramivir tiêm tĩnh mạch là các thuốc được dùng trong điều trị cúm. Cấu trúc của các thuốc này được trình bày ở Hình 7.

Oseltamivir đã được sử dụng rộng rãi cho các ca nhiễm hoặc nghi nhiễm COVID-19 tại các bệnh viện ở Trung Quốc. Các thuốc kháng neuraminidase đã tỏ ra có hiệu quả trong việc

điều trị MERS theo kinh nghiệm, nhưng chưa có bằng chứng chính xác nào cho thấy hiệu quả của oseltamivir trong việc điều trị COVID-19<sup>(18)</sup>.



Hình 6. Cấu trúc hóa học của một số thuốc ức chế protease của HIV



Hình 7. Cấu trúc hóa học của một số thuốc ức chế neuraminidase

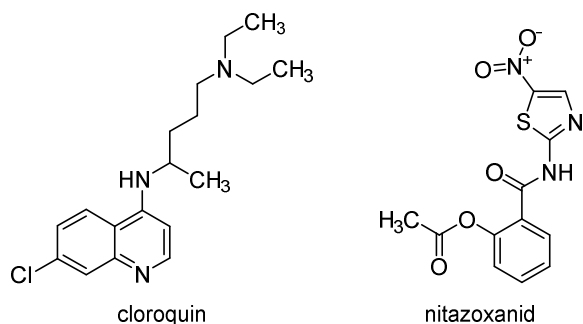
### CÁC THUỐC TÁC ĐỘNG TRÊN KÝ CHỦ

Pegylated interferon alfa-2a và -2b đã được chấp thuận cho điều trị HBV và HCV, có thể được dùng để kích thích các phản ứng kháng virus tự nhiên của cơ thể bệnh nhân nhiễm COVID-19. Các thử nghiệm lâm sàng với các interferon đã được bắt đầu, ví dụ như pegylated interferon kết hợp với ribavirin (mã ClinicalTrials.gov: ChiCTR2000029387). Tuy nhiên, do các tác dụng phụ của interferon tiêm dưới da, việc đánh giá các thuốc này cần được giám sát kỹ càng<sup>(12)</sup>.

Cloroquin là một dẫn xuất của 4-aminoquinolin được sử dụng rộng rãi trong điều trị sốt rét và các bệnh tự miễn. Cloroquin được cho là ức chế sự xâm nhập của virus bằng cách làm tăng pH nội màng vốn cần thiết

cho sự hòa nhập của virus cũng như can thiệp vào quá trình glycosyl hóa thụ thể của SARS-CoV. Trong nghiên cứu của Wang và cộng sự trên tế bào Vero E6 nhiễm SARS-CoV-2, cloroquin có giá trị  $EC_{50} = 1,13 \mu M$  và  $CC_{50} > 100 \mu M$ . Kết quả kháng SARS-CoV-2 *in vitro* của cloroquin chỉ sau remdesivir<sup>(15)</sup>.

Nitazoxanid, một thuốc đã được chấp thuận cho điều trị tiêu chảy, kháng SARS-CoV-2 với  $EC_{50} = 2,12 \mu M$  trong nghiên cứu của Wang và cộng sự<sup>(15)</sup>. Cơ chế tác động của thuốc này có thể là kích thích đáp ứng miễn dịch tự nhiên của vật chủ bằng cách sản xuất interferon  $\alpha$  và  $\beta$  bởi nguyên bào sợi và hoạt hóa protein kinase R (PKR)<sup>(12)</sup>. Cấu trúc của cloroquin và nitazoxanid được trình bày ở Hình 8.



Hình 8. Cấu trúc hóa học của một số thuốc phân tử nhỏ điều biến miễn dịch của ký chủ

### CÁC NGHIÊN CỨU KHÁM PHÁ THUỐC ĐIỀU TRỊ COVID-19

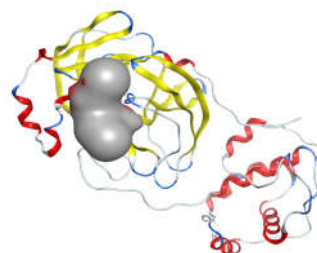
Phần lớn các kết quả được đề cập dưới đây là nghiên cứu *in silico* được công bố sớm và chưa được bình duyệt. Các tác giả này cũng không quên nhắc nhở người đọc rằng những chất đã sàng lọc chưa được thử nghiệm *in vitro*, *in vivo* đầy đủ và chưa phải là thuốc chính thức để điều trị COVID-19.

#### Sàng lọc chất ức chế 3-chymotrypsin-like protease của SARS-CoV-2

Như đã trình bày ở trên, 3CLpro là một protein không cấu trúc có vai trò quan trọng đối với sự nhân lên của virus trong tế bào ký chủ. Protease này phân cắt các polyprotein thành các protein hoàn chỉnh giúp virus trưởng thành và lây lan sang các tế bào khác. Do đó, 3CLpro là một trong những đích tác động tiềm năng cho việc khám phá thuốc điều trị SARS-CoV-2. Nhiều nhóm nghiên cứu trên thế giới đã bắt đầu sàng lọc chất ức chế 3CLpro từ đầu năm 2020.

Christian Gruber và Georg Steinkellner thuộc nhóm nghiên cứu Innophore (là một công ty spin-off của Đại học Graz và acib GmbH) đã sớm công bố những kết quả nghiên cứu tại trang chủ của công ty. Những kết quả này chưa được bình duyệt và các tác giả đang chuẩn bị công bố<sup>(19)</sup>. Dựa trên bộ gen của SARS-CoV-2 trên GenBank và trình tự 3CLpro của SARS-CoV, các tác giả đã tách được trình tự protease giả định

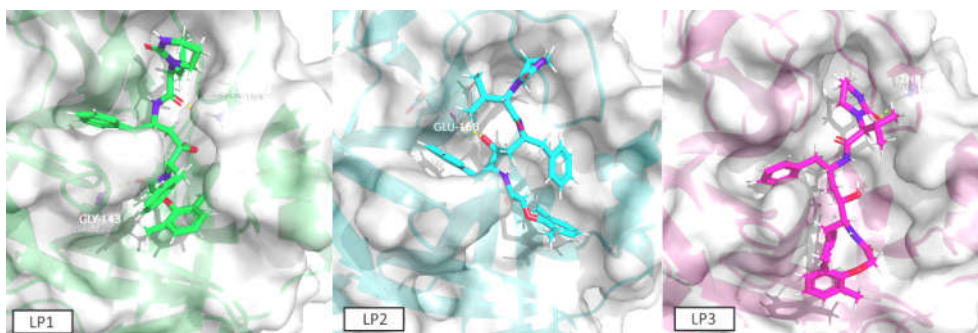
của SARS-CoV-2. Bằng kỹ thuật mô tả tính tương đồng (homology), các tác giả đã xây dựng được cấu trúc 3 chiều của 3CLpro. Sử dụng phần mềm Catalophore, 3 vị trí tác động (active-site) được xác định. Dựa trên những hiểu biết về sự gắn kết của chất ức chế đối với SARS-CoV 3CLpro, các giả đã xác định được một vị trí tác động tiềm năng trên 3CLpro của SARS-CoV-2. Tất cả các dữ liệu của nghiên cứu được cung cấp miễn phí tại FigShare (DOI: 10.6084/m9.figshare.1175274). Cấu trúc homology của 3CLpro cùng vị trí tác động tiềm năng được minh họa ở Hình 9.



Hình 9. Cấu trúc homology của 3CLpro của SARS-CoV-2 và vị trí tác động tiềm năng<sup>(19)</sup>

Các tác giả đã sàng lọc *in silico* và thu được 148 hợp chất có tính chất lý hóa phù hợp với khoang tác động của 3CLpro giả định của SARS-CoV-2. Nhóm tác giả Innophore cũng hợp tác với các nhóm nghiên cứu tin sinh học từ các công ty được ở Bắc Kinh và Trung tâm Kiểm soát Bệnh tật (CDC) Trung Quốc. CDC báo cho nhóm Innophore rằng các chất của họ sàng lọc được chưa sẵn sàng để làm thuốc. Ở Trung Quốc, một nhóm phản ứng khẩn cấp với SARS-CoV-2 cũng đã được thành lập. Một nghiên cứu chung của Viện Dược liệu Thượng Hải, Viện Hàn lâm Khoa học Trung Quốc và Đại học Khoa học và Công nghệ Thượng Hải công bố danh sách các thuốc cũ có tiềm năng kháng SARS-CoV-2<sup>(20)</sup>. Lopinavir vừa là một thuốc đứng thứ 3 trong danh sách này, vừa là một trong những chất tiềm năng mà nhóm Innophore sàng lọc được. Các tác giả quyết định tập trung nghiên cứu sự gắn kết của các thuốc đã được chấp thuận từ DrugBank. Hình 10 minh họa 3 cấu dạng của lopinavir khi gắn kết với protease của SARS-CoV-2. Hiện

nhóm nghiên cứu Innophore vẫn đang tiếp tục công việc sàng lọc.

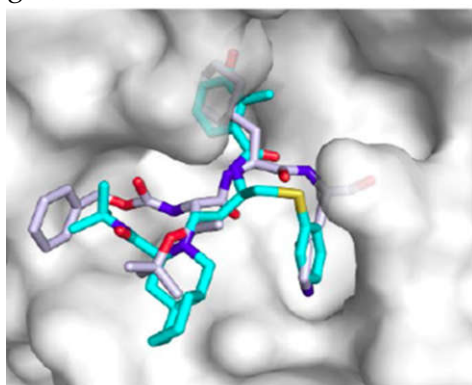


Hình 10. Ba cấu dạng gắn kết của lopinavir trên 3CLpro của SARS-CoV-2<sup>(19)</sup>

Trong khi đó, Zhijian Xu và cộng sự tại Trung tâm Khám phá và Thiết kế thuốc ở Thượng Hải đã công bố sớm kết quả sàng lọc *in silico* của mình trên bioRxiv<sup>(21)</sup>. Nhận thấy trình tự protease của SARS-CoV-2 giống SARS-CoV đến 96%, các tác giả cũng xây dựng mô hình cấu trúc tương đồng cho 3CLpro của virus này từ protein mẫu là 3CLpro của SARS-CoV (mã PDB: 2GTB). Khoảng gắn kết cũng được xác định dựa trên hiểu biết về sự gắn kết của chất ức chế lên 3CLpro của SARS-CoV. Sử dụng phương pháp docking phân tử và tính toán giá trị tương đồng 3 chiều (3D similarity), các tác giả thu được 6 thuốc tiềm năng gồm nelfinavir, pitavastatin, perampanel, praziquantel, zopiclon, eszopiclon. Mô phỏng động lực học phân tử và tính toán năng lượng tự do liên kết, nelfinavir được kết

luận có sự gắn kết mạnh nhất với SARS-CoV-2 protease (năng lượng tự do liên kết FEB =  $-9,42 \pm 0,04$  kcal/mol). Công bố này vẫn đang được chờ bình duyệt. Nelfinavir (biệt dược VIRACEPT®) vốn là thuốc ức chế HIV-1 protease của Roche được chấp thuận sử dụng trên lâm sàng từ năm 1997 (Hình 11).

Cũng trên đích tác động 3CLpro, các nhà khoa học tại Insilico Medicine Hong Kong Ltd. đã thiết kế chất ức chế enzym này bằng phương pháp học sâu (deep learning)<sup>(22)</sup>. Trong khi đó, nhóm nghiên cứu khác công bố các hợp chất tự nhiên có tiềm năng ức chế *in silico* 3CLpro bằng phương pháp docking và mô phỏng động lực học phân tử<sup>(23)</sup>.



Hình 11. Mô hình sự gắn kết của nelfinavir trên 3CLpro của SARS-CoV-2<sup>(21)</sup>

**Khám phá chất ức chế sự gắn kết của protein S của SARS-CoV-2 và thụ thể ACE2 của người**

Xia S và cộng sự nhận thấy SARS-CoV-2 giống như SARS-CoV, có khả năng sử dụng

ACE2 như một thụ thể để xâm nhập vào tế bào người<sup>(24)</sup>. Gai protein S của SARS-CoV-2 có các vùng lặp lại của 7 acid amin (heptad repeat – HR) gồm HR1 và HR2 có thể tương tác với nhau để tạo thành dạng dạng bó 6 xoắn, từ đó giúp



virus và màng tế bào ký chủ trở nên gần nhau để xâm nhập. Nhóm nghiên cứu đã thiết kế các peptid dẫn xuất của HR1 (được gọi là 2019-nCoV-HR1P) và HR2 (được gọi là 2019-nCoV-HR2P). Trong đó, peptid 2019-nCoV-HR2P ức chế sự xâm nhập của SARS-CoV-2 vào tế bào đích bằng cách gắn lên mục tiêu tác động là vùng HR1 của protein S với  $IC_{50} = 0,18 \mu M$ . Các tác giả cũng thử tác dụng của một peptid ức chế nhập bào đã biết trước đó của pan-coronavirus với tên gọi EK1 và thu được  $IC_{50} = 0,19 \mu M$ . Những peptid này có tiềm năng làm thuốc xịt mũi hoặc phun khí dung để phòng ngừa và điều trị COVID-19.

Ở người, ACE2 có thể là thụ thể để SARS-CoV-2 bám lên các tế bào biểu mô đường hô hấp dưới. Cui Q và cộng sự<sup>(25)</sup> đã sàng lọc các tác nhân làm giảm sự biểu hiện của ACE2 từ hai cơ sở dữ liệu Connectivity Map (CMap) và JeaMoon Map (JMap). Đây là các cơ sở dữ liệu hợp chất ảnh hưởng lên sự biểu hiện gen. Các tác giả đã sàng lọc được 5 hợp chất có tiềm năng giảm biểu hiện ACE2 từ thư viện CMap, gồm: fulvestrant, acid pirinixic, AG-013608, azathioprin, staurosporin; một số hợp chất phân tử nhỏ, tác nhân sinh học và các hợp chất phân lập từ thuốc cổ truyền Trung Hoa từ thư viện JMap. Azathioprin, một thuốc chống thải ghép và thấp khớp, có thể là thuốc triển vọng nhất trong những hợp chất sàng lọc được.

## KẾT LUẬN

COVID-19 là dịch bệnh nguy hiểm gây ra bởi SARS-CoV-2, xuất phát từ Trung Quốc và đã lan ra nhiều nước trên thế giới. Hiện vẫn chưa có một loại vaccin, thuốc sinh học hay thuốc phân tử nhỏ nào chính thức được chấp thuận cho việc điều trị COVID-19. Những nghiên cứu về cấu trúc của virus và thuốc tiềm năng để điều trị bệnh do virus gây ra đã được công bố từ rất sớm. Các enzym như ARN polymerase, protease và gai protein S của virus cũng như thụ thể ACE2 ở người được xem là những đích tác động tiềm năng để điều

trị bệnh nhiễm này. Nhiều nhóm nghiên cứu đã chọn những protein này làm mục tiêu tác động và sử dụng thư viện các thuốc đã được chấp thuận làm cơ sở dữ liệu để sàng lọc chất ức chế virus. Các chất tiềm năng đã được khám phá, gợi ý những lựa chọn ban đầu cho việc điều trị COVID-19. Tuy nhiên, các chất này cần phải được thực hiện những thử nghiệm lâm sàng để chứng minh tính hiệu quả và an toàn của thuốc.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, et al (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *N Engl J Med*, 382(8):727-733.
2. Guamer J (2020). Three emerging coronaviruses in two decades. *American Journal of Clinical Pathology*, DOI: 10.1093/ajcp/aqaa029.
3. Jiang S, Shi Z, Shu Y, Song J, et al (2020). A distinct name is needed for the new coronavirus. *Lancet*, DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30419-0.
4. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, et al (2020). Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the coronavirus study group. *Biorxiv*, DOI: 10.1101/2020.02.07.937862.
5. World Health Organization (2020). Naming the coronavirus disease (COVID-2019) and the virus that causes it. URL: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (access on 25/02/2020).
6. World Health Organization (2020). Coronavirus disease (COVID-2019) Situation Reports-37. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (access on 20/02/2020).
7. Bộ Y tế (2020). Trang tin về Dịch bệnh viêm đường hô hấp cấp COVID-19. URL: <https://ncov.moh.gov.vn/> (access on 20/02/2020).
8. Carlos WG, Cruz CSD, Cao B, Pasnick S, Jamil S (2020). Novel Wuhan (2019-nCoV) coronavirus. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 201(4):7-8.
9. Sahin AR, Erdogan A, Agaoglu PM, Dineri Y, Cakirci AY, Senel ME, Okyay RA, Tasdogan AM (2020). 2019 Novel coronavirus (COVID-19) outbreak: a review of the current literature. *EJMO*, 4(1):1-7.
10. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, et al (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 395(10224):565-574.
11. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, et al (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3.
12. Li G, Clercq ED (2020). Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nature Drug Discovery*, DOI: 10.1038/d41573-020-00016-0.
13. Scientific animations (2020). Coronavirus (2019-nCoV) Structure. URL: <https://www.scientificanimations.com/coronavirus-explained-through-3d-medical-animation/> (access on 19/02/2020).

14. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, et al (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*:eabb2507, DOI: 2510.1126/science.abb2507.
15. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, et al (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res*, DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0.
16. Maxmen A (2020). More than 80 clinical trials launch to test coronavirus treatments. *Nature*, 578(7795):347-348.
17. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, et al (2020). First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *New England Journal of Medicine*, DOI: 10.1056/NEJMoa2001191.
18. Lu H (2020). Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *BioScience Trends*, DOI: 10.5582/bst.2020.01020.
19. Gruber CC, Steinkellner G (2020). Coronavirus COVID-19 (formerly known as Wuhan coronavirus 2019-nCoV) - what we can find out on a structural bioinformatics level. URL: <https://innophore.com/2019-ncov/> (access on 20/02/2020).
20. Viện Dược liệu Thượng Hải, Viện Hàn lâm Khoa học Trung Quốc, URL: <https://mp.weixin.qq.com/s/SyTjhfInWpLGhBpf2cCT8Q> (access on 20/02/2020).
21. Xu Z, Peng C, Shi Y, Zhu Z, Mu K, Wang X, Zhu W (2020). Nelfinavir was predicted to be a potential inhibitor of 2019-nCoV main protease by an integrative approach combining homology modelling, molecular docking and binding free energy calculation. *bioRxiv - The preprint server for biology*, DOI: 10.1101/2020.01.27.921627.
22. Zhavoronkov A, Aladinskiy V, Zhebrak A, Zagribelnyy B, et al (2020). Potential 2019-nCoV 3C-like protease inhibitors designed using generative deep learning approaches. URL: <https://insilico.com/ncov-sprint/> (access on 20/02/2020).
23. Qamar MTU, Alqahtani SM, Alamri MA, Chen LL (2020). Structural Basis of SARS-CoV-2 3CLpro and Anti-COVID-19 Drug Discovery from Medicinal Plants. *Preprints*, DOI: 10.20944/preprints202002.0193.v1.
24. Xia S, Zhu Y, Liu M, Lan Q, et al (2020). Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. *Cell Mol Immunol*, DOI: 10.1038/s41423-020-0374-2.
25. Cui Q, Huang C, Ji X, Zhang W, Zhang F, Wang L (2020). Possible inhibitors of ACE2, the receptor of 2019-nCoV. *Preprints*, DOI: 10.20944/preprints202002.0047.v1.

Ngày nhận bài báo:

27/02/2020

Ngày bài báo được đăng:

20/03/2020