

# SÀNG LỌC CÁC DẪN XUẤT MỘT LẦN THỂ CỦA DOXORUBICIN ĐỂ PHÁT TRIỂN THUỐC ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ BẰNG PHƯƠNG PHÁP TÍNH TOÁN HÓA HỌC

## IN SILICO EVALUATION OF DOXORUBICIN DERIVATIVES FOR THE DEVELOPMENT OF NEW DRUGS TO TREAT BREAST CANCER

Trần Thị Thu Hồng<sup>1</sup>, Nguyễn Quang Trung<sup>2,3\*</sup>, Nguyễn Minh Thông<sup>4\*</sup>, Võ Văn Quân<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Sư phạm Kỹ thuật – Đại học Đà Nẵng

<sup>2</sup>Trường Đại học Sư phạm – Đại học Đà Nẵng

<sup>3</sup>Trung tâm Kỹ thuật Tiêu chuẩn Đo lường Chất lượng 2 (Quatest 2)

<sup>4</sup>Phân hiệu Đại học Đà Nẵng tại Kon Tum

\*Tác giả liên hệ: nqtrung.quatest2@gmail.com; nmthong@kontum.udn.vn

(Nhận bài: 18/8/2022; Chấp nhận đăng: 24/10/2022)

**Tóm tắt** - Doxorubicin (DBC) là một trong những loại thuốc phổ biến được sử dụng trong hoá trị liệu để điều trị một số loại bệnh ung thư có nguồn gốc từ vi sinh vật. Trong nghiên cứu này, 39 dẫn xuất một lần thể của DBC được sàng lọc để tìm các dẫn xuất tiềm năng sử dụng làm thuốc điều trị bệnh ung thư thông qua mô hình tính toán lý thuyết, kỹ thuật docking phân tử, dự đoán các tính chất được động học (ADME). Kết quả cho thấy, các dẫn xuất 1-C<sub>2</sub>H-DBC, 2-C<sub>2</sub>H-DBC và 2-F-DBC có năng lượng tương tác tương đối tốt với các enzyme ER $\alpha$ , Aromatase, CCL18 và PR. Đặc điểm tương tác giữa các dẫn xuất này và protein mục tiêu cũng tương đồng với chất chuẩn đối chiếu được sử dụng là DBC. Bên cạnh các thông số được động học ADME, chỉ số druglikeness, drugscore của các dẫn xuất này cũng được so sánh với chất chuẩn đối chiếu. Các chỉ số này đều tương đương với DBC, hứa hẹn tiềm năng của chúng trong việc sử dụng để điều trị bệnh ung thư tương tự DBC.

**Từ khóa** - Docking phân tử; dẫn xuất Doxorubicin; kháng ung thư; ADME.

### 1. Đặt vấn đề

Hiện nay, bệnh ung thư là căn bệnh có tốc độ phát triển nhanh dễ dàng dẫn đến tử vong. Việc tìm kiếm loại thuốc mới có độc tính trên cùng nhiều loại bệnh ung thư và có ít tác dụng phụ nhất đang được ưu tiên hàng đầu, trong đó, các được phẩm có nguồn gốc tự nhiên cũng được nhiều nhà khoa học quan tâm nghiên cứu, đặc biệt là các loại thực vật được sử dụng làm thuốc với nhiều hợp chất có hoạt tính sinh học đa dạng, có tiềm năng chống lại các loại bệnh ung thư [1, 2].

Nhóm anthracyclines gồm 2 loại thuốc phổ biến là daunorubicin và doxorubicin được sử dụng rộng rãi trong các phòng khám và được nghiên cứu sử dụng như chất chống ung thư [3, 4]. Doxorubicin (DBC) là loại thuốc điều trị bệnh ung thư vú được Tổ chức Y tế Thế giới xếp vào danh sách một trong những loại thuốc quan trọng nhất trong nhóm thuốc chăm sóc sức khỏe cơ bản [5]. Vào năm 1969 DBC lần đầu tiên được giới thiệu là một hợp chất kháng ung thư [6, 7] và là hợp chất tiêu biểu trong các hợp chất kháng ung thư có nguồn gốc từ vi sinh vật [5]. DBC

**Abstract** - Doxorubicin (DBC) is one of the most common chemotherapy drugs used to treat cancers of microbial origin. Based on theoretical computational modeling, molecular docking techniques, and predictive pharmacokinetic properties (ADME), DBC derivatives were evaluated for their ability to inhibit target proteins and potential use as a cancer treatment drug. The results indicate that 1-C<sub>2</sub>H-DBC, 2-C<sub>2</sub>H-DBC, and 2-F-DBC derivatives have relatively favorable interaction energies with ER $\alpha$ , Aromatase, CCL18, and PR enzymes. The interaction properties of these derivatives with the target protein were comparable to those of the reference standard, DBC. In addition to compare the ADME pharmacokinetic parameters with the reference standard, the druglikeness index and drugscore of these derivatives were also investigated. The computing results showed that the selected DBC derivatives are promising candidates in breast cancer treatment.

**Key words** - Molecular docking; Doxorubicin derivative; anti-cancer; ADME.

đã được Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ chấp nhận và thường được dùng để điều trị các bệnh ung thư vú, ung thư bàng quang, ung thư bạch cầu, ung thư buồng trứng, ung thư dạ dày, ung thư hạch [8, 9].

Hoạt tính sinh học của các hợp chất DBC là do DBC gắn vào DNA làm ức chế các enzyme cần thiết để ngăn cản quá trình tự tổng hợp DNA và phiên mã RNA [5, 10-12]. DBC xâm nhập vào tế bào ung thư thông qua sự khuếch tán và sử dụng ái lực cao hơn của nó để liên kết với proteasome trong tế bào chất [13]. Hơn nữa, DBC có thể ảnh hưởng trực tiếp đến màng tế bào bằng cách liên kết với protein huyết tương gây ra sự khử điện tử do enzyme của DBC. Điều này có thể gây ra sự hình thành các loại gốc tự do có khả năng phản ứng cao. Các gốc tự do này là một trong những nguyên nhân gây ra các tác dụng phụ khi sử dụng thuốc, mặc dù những cơ chế tương tự này làm cho doxorubicin trở thành loại thuốc chống ung thư mạnh, cho phép nó có hiệu quả chống lại các dạng ung thư khác nhau [10].

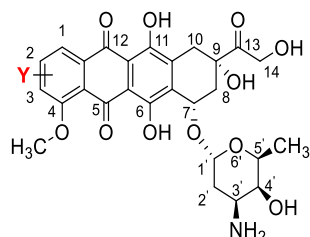
<sup>1</sup> The University of Danang - University of Technology and Education (Tran Thi Thu Hong, Quan V. Vo)

<sup>2</sup> The University of Danang - University of Science and Education (Nguyen Quang Trung)

<sup>3</sup> Quality Assurance and Testing Centre 2 (Nguyen Quang Trung)

<sup>4</sup> The University of Danang - Campus in Kon Tum (Nguyen Minh Thong)

Việc kết hợp nghiên cứu tính toán lý thuyết và thực nghiệm rất phổ biến trên thế giới. Các tính toán lý thuyết có thể cung cấp các thông tin nền tảng như các thông số thực nghiệm, ngược lại kết quả thực nghiệm sẽ kiểm chứng kết quả tính toán lý thuyết. Tuy nhiên, nghiên cứu thực nghiệm khó dự đoán được cấu trúc và hoạt tính sinh học của các hợp chất, rất tốn kém khi tiến hành thực nghiệm toàn bộ các chất. Để khắc phục những khó khăn đó thì các mô hình tính toán như lý thuyết phiếm hàm mật độ, kỹ thuật docking phân tử, ADMET là những công cụ rất hữu ích trong sàng lọc các hợp chất có khả năng ứng dụng làm thuốc thông qua việc xác định cơ chế và dự đoán khả năng kháng các protein đích liên quan đến bệnh ung thư [14-17].



Y = NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, COOH, F, Cl, Br, C<sub>2</sub>H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OH, NH<sub>2</sub>

Hình 1. Công thức của các dẫn xuất doxorubicin (DBC)

## 2. Phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Phương pháp docking phân tử

Phần mềm AutoDock Tools [18] và AutoDock Vina [19] được sử dụng để mô phỏng quá trình docking phân tử nhằm sàng lọc các dẫn xuất một lần thể của DBC. Các protein thụ thể hormone steroid trong tế bào bao gồm estrogen (ER) và progesteron (PR) đã được biết đến như là những yếu tố tiên lượng và hướng dẫn điều trị nội tiết cho bệnh nhân ung thư vú. Đáng chú ý, gần 70% khối u vú dương tính với ER và dựa vào estrogen để phát triển. Trong khi đó, aromatase là một enzyme chịu trách nhiệm cho quá trình sinh tổng hợp estrogen. Nghiên cứu cho thấy, các ER<sub>α</sub> (PDB ID: 1ERR, 1SJ0, 1XP1, 3ERT, 5AAU, 5FQP), aromatase (PDB ID: 3EQM), CCL18 (PDB ID: 4MHE) và PR (PDB ID: 4OAR) đặc trưng cho ung thư vú [20-22], vì vậy, trong nghiên cứu này, chúng được sử dụng để nghiên cứu docking phân tử. Các protein được lấy từ Ngân hàng dữ liệu Protein (<https://www.rcsb.org>).

Để so sánh khả năng ức chế enzyme của hợp chất nghiên cứu, doxorubicin (DBC) được sử dụng làm chất chuẩn tham chiếu trong nghiên cứu này. Ngoài ra, công cụ Discovery Studio cũng được sử dụng để mô tả sự tương tác giữa protein và cơ chất của chúng [23].

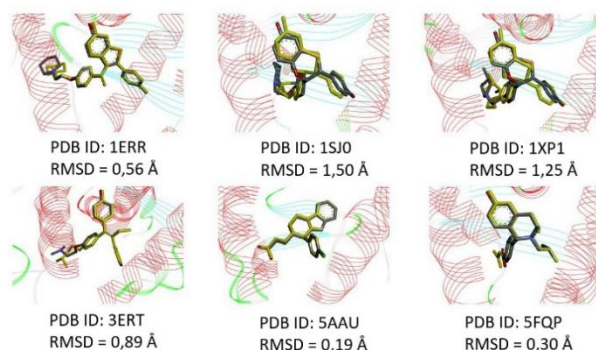
### 2.2. Phương pháp ADME

Bộ công cụ Molinspiration online property calculation ([www.molinspiration.com](http://www.molinspiration.com)) được sử dụng để tính toán các thông số được động học gồm khối lượng mol phân tử (MW), số liên kết hydrogen nhận (nHA), số liên kết hydrogen cho (nHD), logarit hệ số phân bố giữa môi trường n-octanol và nước (LogP). Phần mềm Osiris Property Explorer ([www.organicchemistry.org/prog/peo/](http://www.organicchemistry.org/prog/peo/)) được sử dụng để xác định các chỉ số druglikeness và drugscore. Ngoài ra, bộ công cụ ADMETlab 2.0 cũng được sử dụng để tính toán độc tính [24].

## 3. Kết quả và thảo luận

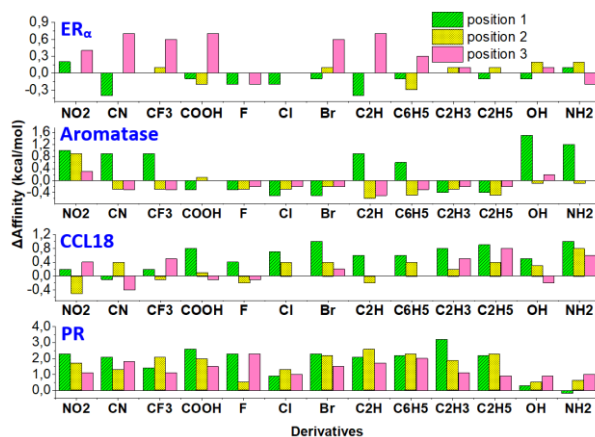
### 3.1. Kết quả docking phân tử

Các dẫn xuất DBC được khảo sát để xác định cấu trúc có năng lượng thấp nhất qua phần mềm Spartan [25], cấu trúc này được sử dụng để xây dựng ligane cho quá trình docking và được tối ưu bằng phương pháp PM6 trong phần mềm Gaussian09. Trước tiên, nhóm tác giả tiến hành docking lại cấu trúc ligand đồng kết tinh trong protein ER<sub>α</sub> để đánh giá tính phù hợp của các thông số docking. Kết quả mô phỏng docking lại được đánh giá thông qua tham số độ lệch căn quân phương (RMSD) với điều kiện < 2,0 Å. Dữ liệu docking (Hình 2) cho thấy, các tương tác giữa các ligand với protein ban đầu khác nhau không đáng kể và giá trị RMSD < 2,0 Å, điều này chứng tỏ kết quả mô phỏng docking là đáng tin cậy.



Hình 2. Độ tương đồng về cấu dạng của ligand thực nghiệm (màu xám) và ligand tính toán (màu vàng) trong enzyme ER<sub>α</sub>

Năng lượng tương tác các hợp chất được thể hiện trong Hình 3 cho thấy, các phức hình thành giữa các hợp chất nghiên cứu và protein đích đều ổn định với năng lượng tương tác có giá trị âm. Điều này cho thấy sự ức chế enzyme ER<sub>α</sub>, Aromatase, CCL18, PR bởi các hợp chất là thuận lợi.



Hình 3. Năng lượng docking tương đối của các dẫn xuất DBC ( $\Delta G$ , kcal/mol) ( $\Delta G$  (DBC-ER<sub>α</sub>) = -8,0;  $\Delta G$  (DBC-Aromatase) = -9,1;  $\Delta G$  (DBC-CCL18) = -8,4;  $\Delta G$  (DBC-PR) = -10,2)

Cụ thể, đối với enzyme ER<sub>α</sub>, ở vị trí 1, hầu hết các nhóm thế gắn vào DBC đều làm giảm năng lượng tương tác của các hợp chất, ngoại trừ dẫn xuất 1-NO<sub>2</sub>-DBC (-7,8 kcal/mol), 1-CF<sub>3</sub>-DBC, 1-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>-DBC (-8,0 kcal/mol) và 1-NH<sub>2</sub>-DBC (-7,9 kcal/mol). Các dẫn xuất còn lại có năng lượng tương tác trong khoảng từ -8,1 kcal/mol đến

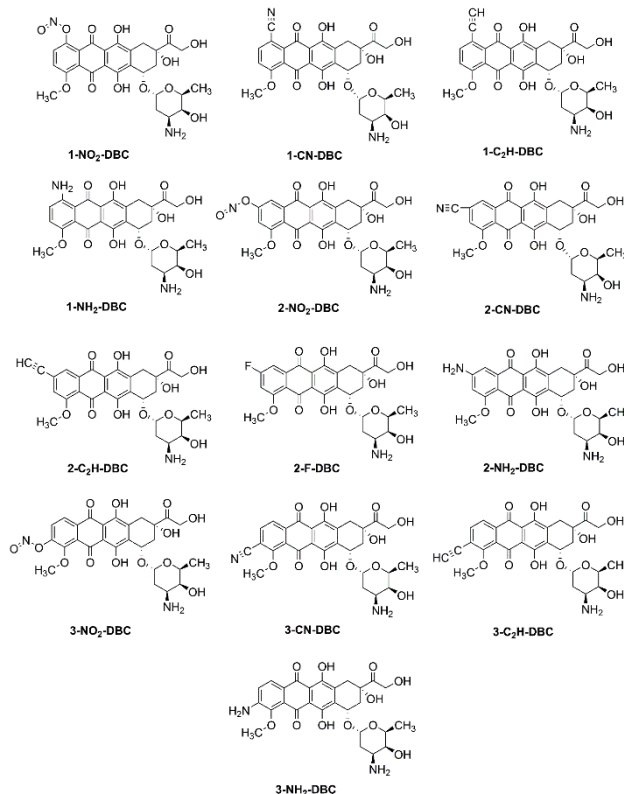
–8,4 kcal/mol. Trong đó, **1-CN-DBC** và **1-C<sub>2</sub>H-DBC** là hai dẫn xuất có năng lượng tương tác thấp nhất trong tất cả các dẫn xuất tại tất cả các vị trí (–8,4 kcal/mol). Tại vị trí 2, chỉ có hai dẫn xuất có năng lượng tương tác với enzyme ER $\alpha$  nhỏ hơn **DBC** là **2-COOH-DBC** và **2-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-DBC** với năng lượng tương tác lần lượt là –8,2 kcal/mol và –8,3 kcal/mol. Các nhóm thế gồm **NO<sub>2</sub>**, **CN**, **F**, **Cl** và **C<sub>2</sub>H** không làm thay đổi năng lượng tương tác khi thế vào vị trí này. Các nhóm thế còn lại gồm **NH<sub>2</sub>**, **CF<sub>3</sub>**, **Br**, **C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>**, **C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>**, **OH** và **NH<sub>2</sub>** đều làm tăng năng lượng tương tác của **DBC** với enzyme ER $\alpha$ , với giá trị trong khoảng từ –7,8 kcal/mol đến –7,9 kcal/mol. Đối với vị trí 3, ngoại trừ hai dẫn xuất **3-F-DBC** và **3-NH<sub>2</sub>-DBC** (–8,2 kcal/mol) hầu hết các dẫn xuất đều không thuận lợi hơn về mặt năng lượng tương tác, trong đó có năm nhóm thế làm tăng năng lượng tương tác cao nhất so với các nhóm thế còn lại tại tất cả vị trí, với giá trị trong khoảng từ –7,3 kcal/mol đến –7,4 kcal/mol.

Khi xét năng lượng tương tác với enzyme Aromatase, nhìn chung hầu hết các nhóm thế đều làm giảm năng lượng tương tác của dẫn xuất **DBC** với enzym này, đặc biệt là tại vị trí 2 (11/13 nhóm thế) và vị trí 3 (9/13 nhóm thế). Tại cả ba vị trí, các dẫn xuất có năng lượng tương tác thấp nhất trong khoảng –9,6 kcal/mol đến –9,7 kcal/mol, bao gồm **1-Cl-DBC**, **1-Br-DBC**, **2-C<sub>2</sub>H-DBC**, **2-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-DBC** và **3-C<sub>2</sub>H-DBC**. Các nhóm thế CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> và OH tại vị trí 1 làm tăng năng lượng tương tác từ 0,6 kcal/mol đến 1,5 kcal/mol so với **DBC**, trong đó, dẫn xuất **1-OH-DBC** có năng lượng tương tác với enzyme Aromatase là –7,6 kcal/mol.

Đối với enzyme **CCL18**, trong số các nhóm thế khảo sát, có khá ít nhóm thế tạo nên sự thuận lợi hơn về mặt năng lượng tương tác so với **DBC**. Đặc biệt, tại vị trí 1 chỉ có dẫn xuất **1-CN-DBC** có năng lượng tương tác thấp hơn **DBC**, với giá trị năng lượng là –8,5 kcal/mol, còn lại các dẫn xuất khác đều làm tăng năng lượng tương tác. Hai dẫn xuất có năng lượng tương tác thấp nhất với enzyme này là **2-NO<sub>2</sub>-DBC** (–8,9 kcal/mol) và **3-CN-DBC** (–8,8 kcal/mol). Ngoài ra, còn có một số dẫn xuất có năng lượng tương tác thấp hơn **DBC** như **2-F-DBC**; **2-C<sub>2</sub>H-DBC** và **3-OH-DBC** (–8,6 kcal/mol).

Khảo sát năng lượng tương tác với enzyme PR cho thấy tất cả các nhóm thế tại tất cả các vị trí đều làm tăng năng lượng tương tác của **DBC** với enzyme này, ngoại trừ dẫn xuất **1-NH<sub>2</sub>-DBC** có năng lượng tương tác thấp hơn so với **DBC** với giá trị là –10,2 kcal/mol. Tại vị trí 2 và 3, một số dẫn xuất có năng lượng tương tác thấp hơn so với các dẫn xuất còn lại bao gồm **2-F-DBC** và **2-OH-DBC** với năng lượng tương tác là –9,7 kcal/mol, **3-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-DBC** và **3-OH-DBC** với năng lượng tương tác là –9,3 kcal/mol.

Trên cơ sở số liệu thu được, bên cạnh các hợp chất tiềm năng gồm **1-CN-DBC**, **1-C<sub>2</sub>H-DBC**, **1-NH<sub>2</sub>-DBC**, **2-NO<sub>2</sub>-DBC** và **2-C<sub>2</sub>H-DBC**, một số hợp chất có năng lượng tương tác tương đối tốt nhất trên tất cả protein cũng được lựa chọn để khảo sát các thông số ADME, bao gồm **1-NO<sub>2</sub>-DBC**, **2-CN-DBC**, **2-NH<sub>2</sub>-DBC**, **2-F-DBC**, **3-NO<sub>2</sub>-DBC**, **3-CN-DBC**, **3-C<sub>2</sub>H-DBC** và **3-NH<sub>2</sub>-DBC**. Cấu trúc của các hợp chất này được thể hiện trong Hình 4.



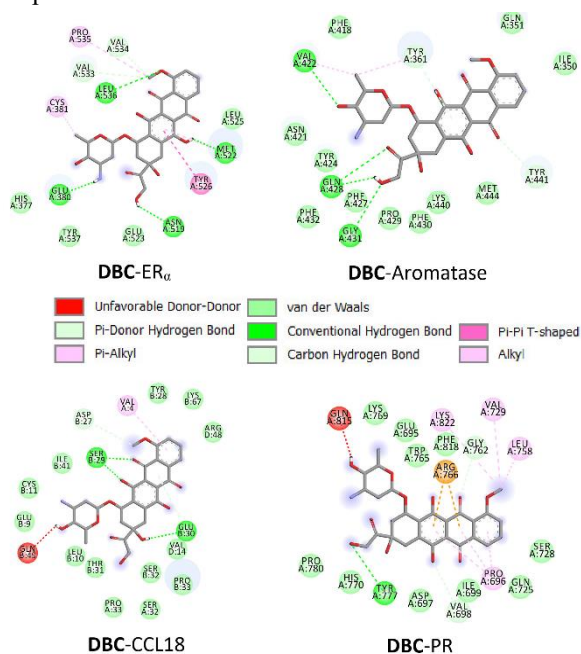
**Hình 4.** Cấu trúc của các dẫn xuất DBC được lựa chọn

Phân tích dữ liệu docking đối với ER $\alpha$  của **DBC** và **1-C<sub>2</sub>H-DBC** cho thấy nhiều điểm tương đồng khá tốt. **DBC** được gắn vào protein ER $\alpha$  tốt thông qua các liên kết hydrogen với bốn amino acid là Leu536, Glu380, Asn519, Met522 và tương tác van der Waals với sáu amino acid là Val533, Val534, Leu525, Flu523, Tyr 537 và His377 (Hình 5). Ngoài ra Pro535, Cys381, Tyr526 có tham gia hình thành tương tác Pi-Alkyl. Năng lượng tương tác giữa **DBC** và protein ER $\alpha$  là –8,0 kcal/mol. Tương tự, phức tạo bởi protein ER $\alpha$  và **1-C<sub>2</sub>H-DBC** được ổn định bởi bốn liên kết hydrogen với bốn amino acid là Leu536, Glu380, Asn519 và Met522, sáu tương tác van der Waals với amino acid Cys530, Val533, Val534, Lys529, Tyr537 và Glu523. (Hình 6). Phức ER $\alpha$ -**1-C<sub>2</sub>H-DBC** còn được bền hóa bởi tương tác alkyl với Pro535, Cys381, Met528 và Leu525. Kết quả thu được cho thấy có sự tương đồng cao của các tương tác giữa hợp chất nghiên cứu **1-C<sub>2</sub>H-DBC** và chất đối chứng **DBC** với protein đích ER $\alpha$ . Điều này chứng tỏ **1-C<sub>2</sub>H-DBC** là hợp chất tiềm năng có khả năng ức chế tốt protein ER $\alpha$ . Năng lượng tương tác giữa **1-C<sub>2</sub>H-DBC** với protein ER $\alpha$  là –8,4 kcal/mol.

Dữ liệu docking đối với Aromatase cho thấy **DBC** được gắn vào protein Aromatase thông qua các liên kết hydrogen với ba amino acid là Gly431, Val422 và Gln 428, trong đó amino acid Gln428 có hai liên kết (Hình 5). Bên cạnh đó, **DBC** còn có tương tác van der Waals với 12 amino acid là Tyr441, Met444, Lys440, Phe430, Pro429, Phe427, Phe432, Tyr424, Asn421, Phe418, Gln351 và Ile350. Tương tự, phức tạo giữa protein Aromatase và **2-C<sub>2</sub>H-DBC** được ổn định bởi 4 liên kết hydrogen, 11 tương tác van der Waals (Hình 6). Các amino acid tham gia hình thành liên kết hydrogen là Lys440, Gly431, Gln428

và Val422. Các amino acid tham gia tương tác van der Waals là Tyr441, Phe430, Pro429, Phe427, Tyr424, Asn421, Phe418, Gln351, Tyr361, Met444 và Ile347. Phức **2-C<sub>2</sub>H-DBC-Aromatase** còn được bền hóa bởi tương tác alkyl với 3 amino acid trong đó có Leu157, Val445, và Ile350. Kết quả thu được cho thấy, có sự tương đồng cao của các tương tác giữa hợp **2-C<sub>2</sub>H-DBC** và chất đối chứng **DBC** với protein đích Aromatase. Điều này chứng tỏ **2-C<sub>2</sub>H-DBC** là hợp chất tiềm năng có khả năng ức chế tốt protein Aromatase.

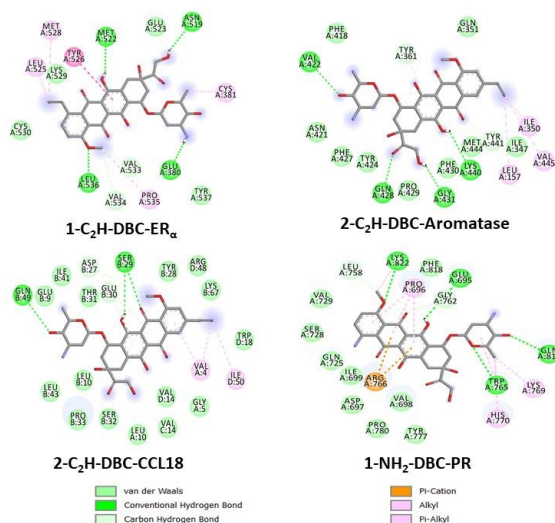
Phân tích dữ liệu docking đối với CCL18 cho thấy **DBC** được gắn vào protein CCL18 tốt thông qua liên kết hydrogen với hai amino acid là Ser29 và Glu30 và tương tác van der Waals với mười hai amino acid là Glu9, Cys11, Ile41, Asp27, Tyr28, Lys67, Arg48, Val14, Pro33, Ser32, Thr31, và Leu10 (Hình 5). Ngoài ra, phức **CCL18-DBC** còn được bền hóa bởi các tương tác Pi-alkyl. Tương tự với **DBC**, phức tạo giữa protein CCL18 và **2-C<sub>2</sub>H-DBC** được ổn định bởi ba liên kết hydrogen và mười lăm tương tác van der Waals (Hình 6). Amino acid tham gia vào quá trình hình thành liên kết hydrogen là Gln49 và Ser29. Các tương tác van der Waals tại vị trí của các amino acid Glu9, Ile41, Asp27, Thr31, Glu30, Tyr28, Arg48, Lys67, Trp18, Gly5, Val14, Leu10, Ser32, Pro33 và Leu43. Ngoài ra, phức **2-C<sub>2</sub>H-DBC-CCL18** còn được bền hóa bởi tương tác alkyl với hai amino acid là Val4 và Ile50. Kết quả thu được cho thấy có sự tương đồng cao về tương tác giữa hợp chất nghiên cứu **2-C<sub>2</sub>H-DBC** và chất đối chứng **DBC** với protein đích CCL18. Điều này chứng tỏ **2-C<sub>2</sub>H-DBC** là hợp chất tiềm năng có khả năng ức chế tốt protein CCL18.



Hình 5. Các tương tác giữa DBC và các enzyme đích

Phân tích dữ liệu docking đối với PR cho thấy **DBC** được gắn vào protein PR bằng các liên kết hydrogen với một amino acid Tyr777 và tương tác van der Waals với mười một amino acid gồm Glu695, Phe818, Gly762,

Ser728, Gln725, Ile699, Val698, Asp697, His770, Pro780 và Lys769 (Hình 5). Ngoài ra phức **DBC-PR** còn được bền hóa bởi các tương tác Pi-cation, Pi-Sigma, Alkyl và Pi-alkyl. Các tương tác tương tự cũng được tìm thấy từ dữ liệu docking của phức **1-NH<sub>2</sub>-DBC-PR** (Hình 6). Trong đó bao gồm bốn liên kết hydrogen và mười một tương tác van der Waals. Các amino acid tham gia vào quá trình hình thành liên kết hydrogen là Trp765, Glu695, Gln815, và Lys822. Các tương tác van der Waals tại vị trí của các amino acid Leu758, Phe818, Gly762, Tyr777, Val698, Pro780, Asp697, Ile699, Gln725, Ser728, Val729. Phức **1-NH<sub>2</sub>-DBC-PR** còn được bền hóa bởi tương tác alkyl với ba amino acid là Pro696, Lys769, His770 và tương tác amide Pi-cation với Arg766. Như vậy, có thể thấy được sự tương đồng của các tương tác giữa hợp chất **1-NH<sub>2</sub>-DBC** và chất đối chứng **DBC** với protein đích PR. Điều này chứng tỏ **1-NH<sub>2</sub>-DBC** là hợp chất tiềm năng có khả năng ức chế tốt protein PR.



Hình 6. Các tương tác giữa dẫn xuất DBC và các enzyme đích

### 3.2. Kết quả phân tích ADME

Một trong những cản trở của công nghệ điều chế dược phẩm là sự hạn chế về tính chất dược động học của dược phẩm, trong đó bao gồm bốn thông số chính là sự hấp thụ, phân bố, trao đổi chất và bài tiết của dược phẩm trong cơ thể. Những thông số này được sử dụng để mô tả đặc tính của dược phẩm khi đi vào cơ thể. Một loại dược phẩm cần tuân thủ theo quy tắc Lipinski để đạt được một chất lượng tốt về mặt dược động học, bao gồm trọng lượng phân tử  $MW \leq 500$  daltons, số liên kết hydrogen nhận (nHA)  $\leq 10$ , số liên kết hydrogen cho (n-HD)  $\leq 5$ , logarit hệ số phân bố giữa môi trường n-octanol và nước (LogP)  $\leq 5$ . Các thông số ADME của hợp chất nghiên cứu được tính toán và trình bày trong Bảng 1.

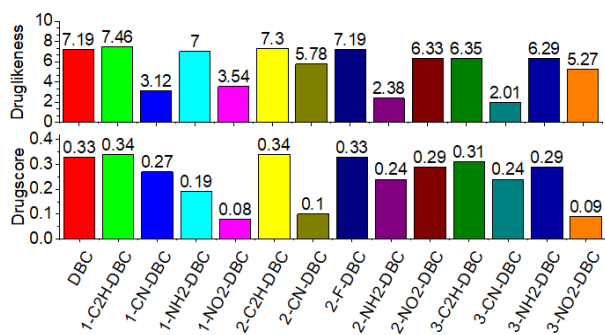
Từ kết quả Bảng 1, có thể nhận thấy, các thông số tính toán dược động học của **DBC** có giá trị chưa đáp ứng được quy tắc Lipinski. Tuy nhiên, **DBC** hiện nay là một trong những loại thuốc phổ biến trong điều trị ung thư vú, vì vậy trong phạm vi đề tài này, các thông số tính toán dược động học của **DBC** được sử dụng làm cơ sở để so sánh với các hợp chất được nghiên cứu.

Các thông số nHA, nHD, TPSA của các dẫn xuất chứa nhóm thế  $C_2H$  ( $1-C_2H-DBC$ ,  $2-C_2H-DBC$  và  $3-C_2H-DBC$ ) và dẫn xuất  $2-F-DBC$  có giá trị tương đương với  $DBC$  (12; 9 và 212,39), tuy nhiên giá trị logP của các hợp chất này đều lớn hơn  $DBC$ . Các dẫn xuất còn lại đều có giá trị nHA cao hơn  $DBC$ .

**Bảng 1.** Các thông số ADME của dẫn xuất  $DBC$

	nHA	TPSA	nHD	logP	MW	H-HT	Ames Toxicity
$DBC$	12	212,39	12	2,162	543	0,506	0,865
$1-NO_2-DBC$	15	251,05	9	2,081	588	0,656	0,895
$1-CN-DBC$	13	236,18	9	2,172	568	0,796	0,817
$1-C_2H-DBC$	12	212,39	9	2,831	567	0,268	0,828
$1-NH_2-DBC$	13	238,41	11	1,060	558	0,218	0,798
$2-NO_2-DBC$	15	251,05	9	2,088	588	0,659	0,892
$2-CN-DBC$	13	236,18	9	2,147	568	0,758	0,808
$2-C_2H-DBC$	12	212,39	9	2,817	567	0,225	0,816
$2-F-DBC$	12	212,29	9	2,245	561	0,641	0,818
$2-NH_2-DBC$	13	238,41	11	0,823	558	0,242	0,776
$3-NO_2-DBC$	15	251,05	9	2,127	588	0,680	0,912
$3-CN-DBC$	13	236,18	9	2,179	568	0,807	0,829
$3-C_2H-DBC$	12	212,39	9	2,790	567	0,300	0,841
$3-NH_2-DBC$	13	238,41	11	1,097	558	0,240	0,807

Xem xét các chỉ số druglikeness và drugscore của các hợp chất nghiên cứu (Hình 7) cho thấy, các dẫn xuất đều có giá trị druglikeness và drugscore dương. Trong đó, dẫn xuất  $1-C_2H-DBC$  và  $2-C_2H-DBC$  có giá trị druglikeness lần lượt là 7,46 và 7,3, cao hơn so với  $DBC$  (7,19), giá trị drugscore của cả hai dẫn xuất là 0,34, cao hơn so với  $DBC$  (0,33). Ngoài ra, kết quả tính toán hai thông số này của dẫn xuất  $2-F-DBC$  cũng tương đương với  $DBC$  (7,19 và 0,33). Các dẫn xuất còn lại đều có các chỉ số thấp hơn so với  $DBC$ .



**Hình 7.** Các chỉ số druglikeness và drug-score của các hợp chất nghiên cứu

Như vậy, thông qua kết quả đánh giá các thông số dược động học, có thể kết luận rằng trong số các dẫn xuất được lựa chọn để khảo sát ADME, dẫn xuất  $1-C_2H-DBC$ ,  $2-C_2H-DBC$  và  $2-F-DBC$  có kết quả tương đương với chất tham chiếu  $DBC$ . Điều này khẳng định tiềm năng của các dẫn xuất này trong việc sử dụng làm thuốc điều trị tương tự như  $DBC$ .

#### 4. Kết luận

Thông qua đánh giá năng lượng tương tác với các protein mục tiêu, một số dẫn xuất được lựa chọn để tiến hành docking phân tử và tính toán các thông số dược động học, so sánh với chất chuẩn tham chiếu là  $DBC$ . Các dẫn xuất tiềm năng bao gồm

$1-CN-DBC$ ,  $1-C_2H-DBC$ ,  $1-NH_2-DBC$ ,  $2-NO_2-DBC$ ,  $2-C_2H-DBC$ ,  $1-NO_2-DBC$ ,  $2-CN-DBC$ ,  $2-NH_2-DBC$ ,  $2-F-DBC$ ,  $3-NO_2-DBC$ ,  $3-CN-DBC$ ,  $3-C_2H-DBC$  và  $3-NH_2-DBC$ . Kết quả docking phân tử cho thấy các dẫn xuất  $1-C_2H-DBC$ ,  $2-C_2H-DBC$  và  $1-NH_2-DBC$  có tương tác với các protein mục tiêu tương đồng với  $DBC$ . Các thông số dược động học ADME của các dẫn xuất tiêu biểu cũng được tính toán và so sánh với  $DBC$ . Trong số các dẫn xuất được lựa chọn để khảo sát,  $1-C_2H-DBC$ ,  $2-C_2H-DBC$  và  $2-F-DBC$  có các thông số nHA và nHD lần lượt là 12 và 9, TPSA trong khoảng từ 212,29 đến 212,39, tương đương với  $DBC$  (212,39), tuy nhiên, chỉ số logP của các dẫn xuất này có giá trị từ 2,245 đến 2,831, cao hơn so với  $DBC$  (2,162). Từ các kết quả thu được có thể kết luận rằng ba dẫn xuất  $1-C_2H-DBC$ ,  $2-C_2H-DBC$  và  $2-F-DBC$  là các hợp chất tiềm năng để sử dụng làm thuốc điều trị ung thư tương tự như chất chuẩn tham chiếu  $DBC$ .

**Lời cảm ơn:** Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ Phát triển Khoa học và Công nghệ - Đại học Đà Nẵng trong đề tài có mã số B2021-DN01-01.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Lachenmayer Anja, et al., "Molecular approaches to treatment of hepatocellular carcinoma", *Digestive and Liver Disease*, 42, 2010, S264-S272.
- [2] Newman David J and Gordon M Cragg, "Natural products as sources of new drugs over the last 25 years", *Journal of natural products*, 70, 2007, 461-477.
- [3] Forrest Robert A, et al., "The hydroxyl epimer of doxorubicin controls the rate of formation of cytotoxic anthracycline-DNA adducts", *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 71, 2013, 809-816.
- [4] Teyvashova AN, et al., "New conjugates of antitumor antibiotic doxorubicin with water-soluble galactomannan: Synthesis and biological activity", *Russian journal of bioorganic chemistry*, 33, 2007, 139-145.
- [5] Loan Trần Thị Hồng and Nguyễn Minh Hiền, "Hợp chất thiên nhiên trong hóa trị ung thư", *Vietnam journal of Science*, 2, 2017, 133-140.
- [6] Baidara Piyush and Santi M Mandal, "Bacteria and bacterial anticancer agents as a promising alternative for cancer therapeutics", *Biochimie*, 177, 2020, 164-189.
- [7] Cagel Maximiliano, et al., "Doxorubicin: nanotechnological overviews from bench to bedside", *Drug discovery today*, 22, 2017, 270-281.
- [8] Abraham Sheela A, et al., *The liposomal formulation of doxorubicin*, in *Methods in enzymology*. 2005, Elsevier. p. 71-97.

- [9] Agrawal K, *Doxorubicin. In xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, 2007, Elsevier Inc.: New York, NY, USA.
- [10] Carvalho Cristina, et al., "Doxorubicin: the good, the bad and the ugly effect", *Current medicinal chemistry*, 16, 2009, 3267-3285.
- [11] Hussain Mona A, et al., "Antioxidant and anti-inflammatory effects of crocin ameliorate doxorubicin-induced nephrotoxicity in rats", *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Volume 2021, Article ID 8841726, <https://doi.org/10.1155/2021/8841726>
- [12] Tacar Oktay, Pornsak Sriamornsak and Crispin R Dass, "Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems", *Journal of pharmacy and pharmacology*, 65, 2013, 157-170.
- [13] Hilmer Sarah N, et al., "The hepatic pharmacokinetics of doxorubicin and liposomal doxorubicin", *Drug metabolism and disposition*, 32, 2004, 794-799.
- [14] Nisha Chaluveelaveedu Murleedharan, et al., "Docking and ADMET prediction of few GSK-3 inhibitors divulges 6-bromoindirubin-3-oxime as a potential inhibitor", *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 65, 2016, 100-107.
- [15] Yadav Dharmendra K, et al., "Molecular docking, QSAR and ADMET studies of withanolide analogs against breast cancer", *Drug Design, Development and Therapy*, 11, 2017, 1859.
- [16] Alam Sarfaraz and Feroz Khan, "QSAR, docking, ADMET, and system pharmacology studies on tormentic acid derivatives for anticancer activity", *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 36, 2018, 2373-2390.
- [17] Saba Afsheen, et al., "Insighting the Inhibitory Potential of Novel Modafinil Drug Derivatives Against Estrogen Alpha (ER $\alpha$ ) of Breast Cancer Through a Triple Hybrid Computational Methodology", *Journal of molecular liquids*, Volume 366, 2022, 120234.
- [18] Morris Garrett M, et al., "AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility", *Journal of computational chemistry*, 30, 2009, 2785-2791.
- [19] Trott Oleg and Arthur J Olson, "AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading", *Journal of computational chemistry*, 31, 2010, 455-461.
- [20] Zhang Wenzhu, et al., "Research progress on RNA-binding proteins in breast cancer", *Oncology Letters*, 23, 2022, 1-14.
- [21] Acharya Reetuparna, et al., "Structure based multitargeted molecular docking analysis of selected furanocoumarins against breast cancer", *Scientific reports*, 9, 2019, 1-13.
- [22] Wang Limin, Kathleen A Gallo and Susan E Conrad, "Targeting mixed lineage kinases in ER-positive breast cancer cells leads to G2/M cell cycle arrest and apoptosis", *Oncotarget*, 4, 2013, 1158-1171.
- [23] BIOVIA Dassault Systèmes, "Discovery Studio Modeling Environment Release 4.5, Dassault Systemes", San Diego, 2015,
- [24] Xiong Guoli, et al., "ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties", *Nucleic Acids Research*, 49, 2021, W5-W14.
- [25] Hehre WJ, et al., "Spartan Software. Wavefunction", Inc., Irvine, 2000.