

DOI:10.22144/ctujos.2023.213

CHIẾN LƯỢC NHẢM MỤC TIÊU VÀO DNA DỰA TRÊN CẤU TRÚC CÁC DẪN XUẤT CHALCONE MANG DỊ VÒNG NHƯ LÀ TÁC NHÂN CHỐNG UNG THƯ TIỀM NĂNG

Nguyễn Cường Quốc^{1,2}, Lê Đăng Quang³, Hứa Hữu Bằng⁴, Nguyễn Ngọc Lê⁵, Nguyễn Duy Tuấn⁵, Bùi Thị Bửu Huệ¹, Nguyễn Trọng Tuấn¹, Trần Thanh Mên¹ và Trần Quang Đệ^{1,2*}

¹Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ

²Phòng thí nghiệm Kỹ thuật phân tích (1.16/ATL), Tòa nhà Công nghệ cao, Trường Đại học Cần Thơ

³Viện Kỹ thuật Nhiệt Đới – Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

⁴Trường Đại học Võ Trường Toản

⁵Trường Đại học Nam Cần Thơ

*Tác giả liên hệ (Corresponding author): tqde@ctu.edu.vn

Thông tin chung (Article Information)

Nhận bài (Received): 04/07/2023

Sửa bài (Revised): 24/08/2023

Duyệt đăng (Accepted): 29/08/2023

Title: Structure-base DNA-targeting strategies with chalcone derivatives containing heterocyclic moiety as potential anti-cancer agents

Author(s): Nguyen Cuong Quoc^{1,2}, Le Dang Quang³, Hua Huu Bang⁴, Nguyen Ngoc Le⁵, Nguyen Duy Tuan⁵, Bui Thi Bui Hue¹, Nguyen Trong Tuan¹, Tran Thanh Men¹ and Tran Quang De^{1,2*}

Affiliation(s): ^{1,2}Can Tho University, ³Vietnam Academy of Science and Technology, ⁴Vo Trung Toan University, ⁵Nam Can Tho University

TÓM TẮT

Khung sườn chalcone đóng vai trò quan trọng trong công cuộc thiết kế các loại thuốc chống ung thư. Trong nghiên cứu này, các dẫn xuất chalcone chứa hợp chất dị vòng là quinazolinone, benzimidazole, benzoxazole và 1,3,4-oxadiazole với hoạt tính chống ung thư tiềm năng đã được xem xét về khả năng gắn kết với DNA. Các hợp chất cho kết quả xen kẽ vào DNA chặt so với hợp chất đối chứng trên phương diện cấp độ phân tử. Mô phỏng động lực học đã được thực hiện cho bốn phức hợp tốt nhất, kết quả cho thấy sự ổn định về cấu trúc đã được gắn kết ở các phức hợp phối tử-DNA. Dự đoán về ADMET cũng đã được thực hiện cho các phối tử này. Tóm lại, nghiên cứu này khuyến khích tổng hợp các hợp chất chalcone chứa dị vòng, nghiên cứu khả năng tương tác với DNA và hiệu quả gây độc tế bào của chúng bằng các mô hình thực nghiệm in vitro. Nhóm hợp chất này có thể hữu ích cho việc phát triển các tác nhân hoặc thuốc chống ung thư đa mục tiêu mới và tiềm năng trong tương lai.

Từ khóa: Chalcone, docking phân tử, DNA, động học phân tử, hợp chất dị vòng, ung thư

ABSTRACT

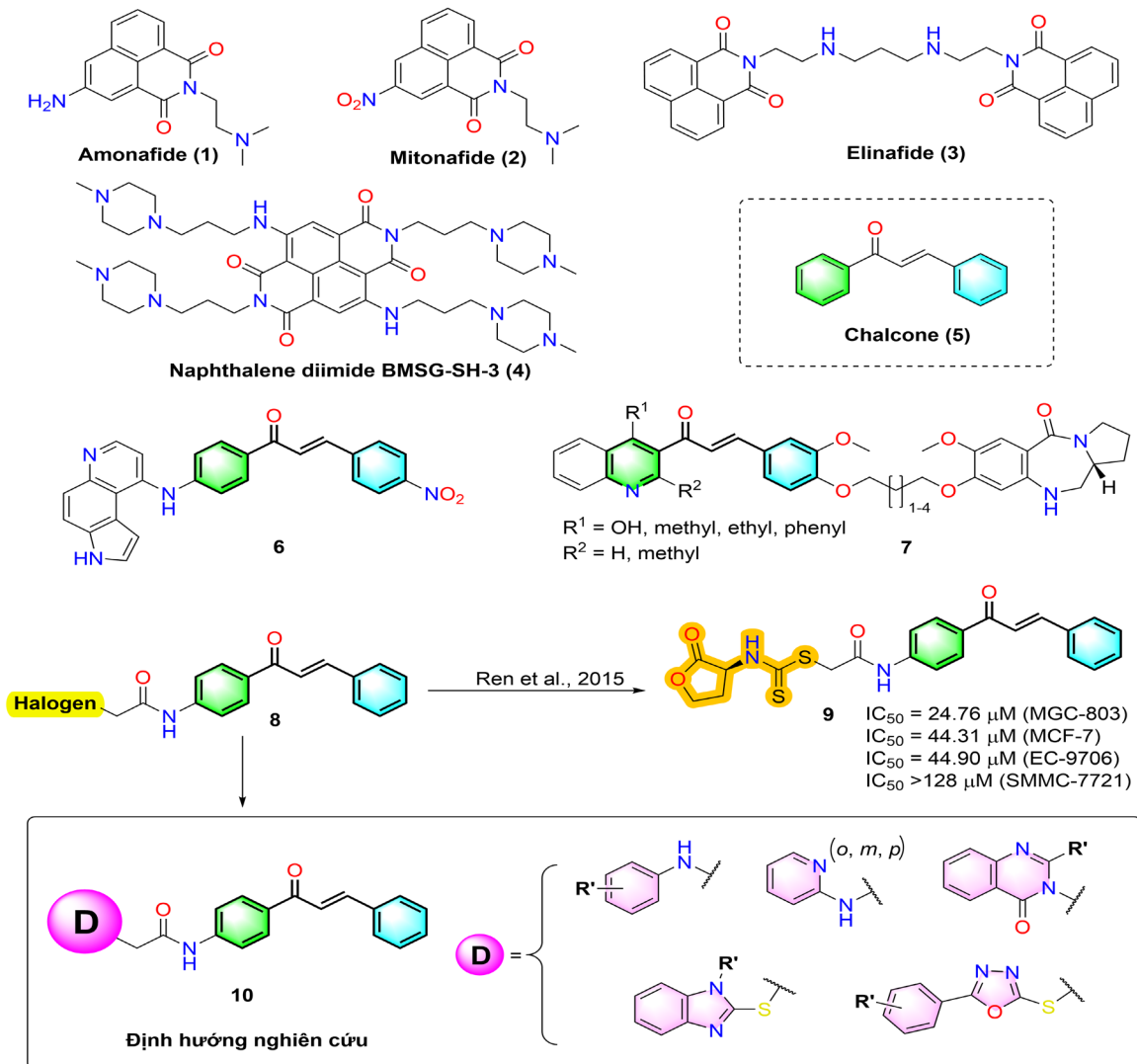
Chalcone scaffolds play an important role in anticancer drug design. In this article, the chalcone derivatives containing heterocyclic moiety (quinazolinone, benzimidazole, benzoxazole and 1,3,4-oxadiazole) with potential anticancer activity have been reviewed on the prediction of DNA-binding. Compounds provided excellent results for DNA intercalation, compared with those of the standard at a molecular level. Molecular dynamics simulations were performed for the top four docked complexes, which indicated the structural stability of the DNA-ligand complexes. ADMET prediction was also performed for the top ligands. In summary, this study encouraged the synthesis of designed compounds and the study of their in vitro DNA interactive ability and cytotoxicity. This class of compounds might be helpful for the development of new and potential multi-target anticancer agents or drugs in the future.

Keywords: Cancer, chalcone, DNA, heterocyclic, molecular docking, molecular dynamic

1. GIỚI THIỆU

Ung thư là bệnh bất thường, khó kiểm soát, đặc trưng bởi sự tăng sinh nhanh chóng của các tế bào. Ung thư được xếp hạng là nguyên nhân gây tử vong đứng thứ hai trên toàn thế giới, chỉ đứng sau các bệnh tim mạch (Counihan et al., 2018; Rashid et al., 2019). Đã có nhiều nghiên cứu về dược lý và cải thiện hiệu quả của các loại thuốc chống ung thư cho các mục tiêu điều trị khác nhau (Malik et al., 2021; Nguyen et al., 2021; Phuong et al., 2022). Các phân tử đa dạng, mới lạ, được nhắm mục tiêu để giải quyết các vấn đề về kháng thuốc và tăng hiệu lực hoặc giảm tác dụng phụ của các loại thuốc (Bui et al., 2022; Daoui et al., 2023; Karimian et al., 2021).

Deoxyribonucleic acid (DNA) là mục tiêu nổi bật trong các nghiên cứu về phát triển và khám phá các loại thuốc chống ung thư. Các loại thuốc tương tác với DNA và các protein liên quan theo nhiều cách khác nhau dẫn đến việc chấm dứt sự phát triển không kiểm soát của tế bào ung thư (Delgado et al., 2018). Nhiều hợp chất cho thấy sự tương tác mạnh với các cặp DNA base, qua đó cho hiệu quả gây độc tế bào ung thư. Các hợp chất như amonafide (1), mitonafide (2), elinafide (3) và naphthalene diimide BMSG-SH-3 (4) thể hiện các đặc tính tương tác xen kẽ với các DNA base tốt, cho thấy các hoạt động chống lại các khối u trong các mô hình thử nghiệm và được đưa vào nghiên cứu lâm sàng với thành công đáng khích lệ (Hình 1) (Allen & Lundberg, 2011; Casado et al., 1996; Hampel et al., 2013; Villalona-Calero et al., 2001).



Hình 1. Các hợp chất nhắm mục tiêu DNA và định hướng thiết kế các dẫn xuất chalcone chứa dị vòng

Chalcone (**5**) là tiền chất của các hợp chất dựa trên flavonoid và isoflavonoid, ngoài ra chalcone cũng là tiền chất để tổng hợp các dị vòng (pyrimidine, pyrazole, pyrazoline và imidazole) (Azarifar & Ghasemnejad, 2003; Bhat et al., 2005; Lin et al., 2002; Varga et al., 2003). Các chalcone và dẫn xuất của nó thể hiện đa dạng các hoạt tính sinh học, đặc biệt hiệu quả chống lại các khối u và ức chế (histone deacetylase) HDAC—một mục tiêu tiêu biểu của các loại thuốc điều trị ung thư hiện nay (Abou-Zied et al., 2019; Loa et al., 2009; Mohamed et al., 2017). Ngoài ra, chalcone còn đóng vai trò như chất nhận Michael (Michael acceptor), do đó, dễ dàng hình thành liên kết cộng hóa trị với thiol hoặc các nucleophile (Dinkova-Kostova et al., 2007; Gan et al., 2013; Srinivasan et al., 2009). Một số chalcone chứa mạch nhánh là các dị vòng cho thấy nhắm mục tiêu hiệu quả vào DNA. Hoạt tính gây độc tế bào mạnh đã được nhận thấy của hợp chất chalcone (**6**) chống lại dòng tế bào u ác tính JR8, nghiên cứu đã chỉ ra sự phức hợp xen kẽ của hợp chất (**6**) với DNA (Via et al., 2009). Hơn nữa, các nghiên cứu về sự biến tính nhiệt của pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine liên kết với chalcone sử dụng DNA tuyến ức của bê (CT-DNA) cho thấy hợp chất (**7**) có ái lực liên kết DNA tốt, điều này dẫn đến hiệu quả của hợp chất (**7**) đối với 9 loại ung thư khác nhau (Kamal et al., 2013; Karthikeyan et al., 2015).

Năm 2015, Ren và cộng sự đã khám phá và tổng hợp một loạt các hợp chất *N*-acyl homoserine lactone. Nghiên cứu về mối liên hệ giữa cấu trúc và hoạt tính sinh học chỉ ra rằng các hợp chất có khung chalcone đã tăng cường đáng kể khả năng gây độc tế bào (Ren et al., 2015). Các hợp chất có khung 4-amino chalcone (**9**) được tổng hợp từ tiền chất chalcone (**8**) cho thấy khả năng ức chế tuyệt vời đối với tất cả các dòng tế bào ung thư đã được thử nghiệm và mạnh hơn nhiều so với 5-FU và *N*-(3-oxododecanoyl)-*L*-homoserine lactone (OdDHL) (Ren et al., 2015). Khung cấu trúc chalcone (**8**) có thể làm khuôn mẫu để tối ưu hóa hoặc thiết kế các hợp chất tiềm năng mang các nhóm thế khác nhau (Abou-Zied et al., 2019; Ren et al., 2015).

Đặc biệt, trong nỗ lực khám phá và phát triển các hợp chất có khả năng mang lại hiệu quả cho các phương pháp điều trị ung thư, một số nghiên cứu gần đây đã cho thấy hiệu quả mạnh mẽ của các hợp chất dị vòng như quinazoline, benzimidazole, 1,3,4-oxadiazole và benzoxazole chống lại các loại tế bào ung thư khác nhau (Bui et al., 2022; Bui et al., 2022; Quy et al., 2022). Đặc biệt, các hợp chất chứa mạch carbonyl bất bão hòa tương tự chalcone và hợp chất mang dị vòng quinazolinone đã cho thấy tiềm năng

nhắm mục tiêu vào enzyme HDAC, thể hiện khả năng gây độc tế bào ung thư mạnh mẽ trên các thử nghiệm *in vitro* và đánh giá hiệp đồng (Bui et al., 2022; Nguyen et al., 2022; Quốc và ctv., 2021,2023).

Chính vì vậy, trong nghiên cứu này, chiến lược được đề xuất nhằm thiết kế một loạt các hợp chất chalcone mang mạch nhánh là các hợp chất dị vòng khác nhau (Hình 1) dựa trên khung cấu trúc chalcone (**8**) đã được công bố trước đây, sau đó các hợp chất này được đánh giá khả năng tạo phức hợp xen kẽ với các đơn vị nucleotide của DNA. Các kết quả thu được góp phần cung cấp những thông tin hữu ích về các phân tử tiềm năng, định hướng cho tổng hợp, thử nghiệm sinh học và phát triển thành các ứng cử viên thuốc mới. Nghiên cứu sẽ mang lại những khám phá quan trọng, bổ sung nguồn thông tin hữu ích trong lĩnh vực hoá dược và nền y học trong tương lai.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết bị

Các kết quả mô phỏng và khảo sát động lực học phân tử được thực hiện trên bộ xử lý Intel® Core™ i5, thế hệ 12 với 6 lõi và 12 luồng, 4,40 GHz.

2.2. Chuẩn bị phối tử và mô hình DNA

Các phối tử (ligand) được chuẩn bị bằng GaussView 6.0, sau đó cấu trúc được tối ưu hóa năng lượng-cấu trúc trong Gaussian 09. Mô hình DNA duplex d(ATGCAT)₂ được tải về từ ngân hàng cơ sở dữ liệu protein (<https://www.rcsb.org/>) với mã định danh lần lượt là 1CX3 (Gallego & Reid, 1999). Tất cả phối tử và DNA được proton hoá với môi trường pH = 7,4 trước khi quá trình docking phân tử được tiến hành.

2.3. Docking phân tử

Quá trình docking phân tử được thực hiện và đánh giá kết quả bởi ba phần mềm, tương ứng với các hàm tính điểm khác nhau bao gồm Autodock Vina (Trott & Olson, 2010), Flexx (Kramer et al., 1999) và Goldscore (Jones et al., 1995, 1997). Góc tọa độ XYZ của hộp lưới được lựa chọn là tâm của phối tử đồng kết tinh có trong mô hình đã được tải về từ RCSB tương ứng X = 0,523493, Y = 1,397942, Z = 0,113928, vùng không gian hộp lưới được lựa chọn bao trùm cả DNA. Riêng LeadIT và GOLD vùng không gian được lựa chọn là 6,5 và 10 Å. Các thông số khác được cài đặt theo chế độ mặc định của từng công cụ.

2.4. Động lực học phân tử

Động lực học phân tử được thực hiện bằng phần mềm Desmond v2018 trên hệ điều hành Ubuntu. Hệ thống được cài đặt chạy mô phỏng dựa trên sức mạnh của CPU. Dung môi với mô hình SPC (phân tử nước) được thiết lập ở dạng hộp mô phỏng lập phương. Sau đó, các ion muối Na^+ và Cl^- được thêm vào để trung hoà, nồng độ được đặt là 0,15 M. Mô phỏng động lực học phân tử được thực hiện trong 10 ns, trong một tổ hợp NPT. Các thông số khác được cài đặt theo mặc định của phần mềm.

2.5. Dự đoán ADMET

Dự đoán ADMET sử dụng SwissADMET (<http://www.swissadme.ch/>), tệp đầu vào được sử dụng là SMILES.

2.6. Phân tích kết quả

Các kết quả được phân tích và hiển thị bằng phần mềm PyMol và Discovery Studio.

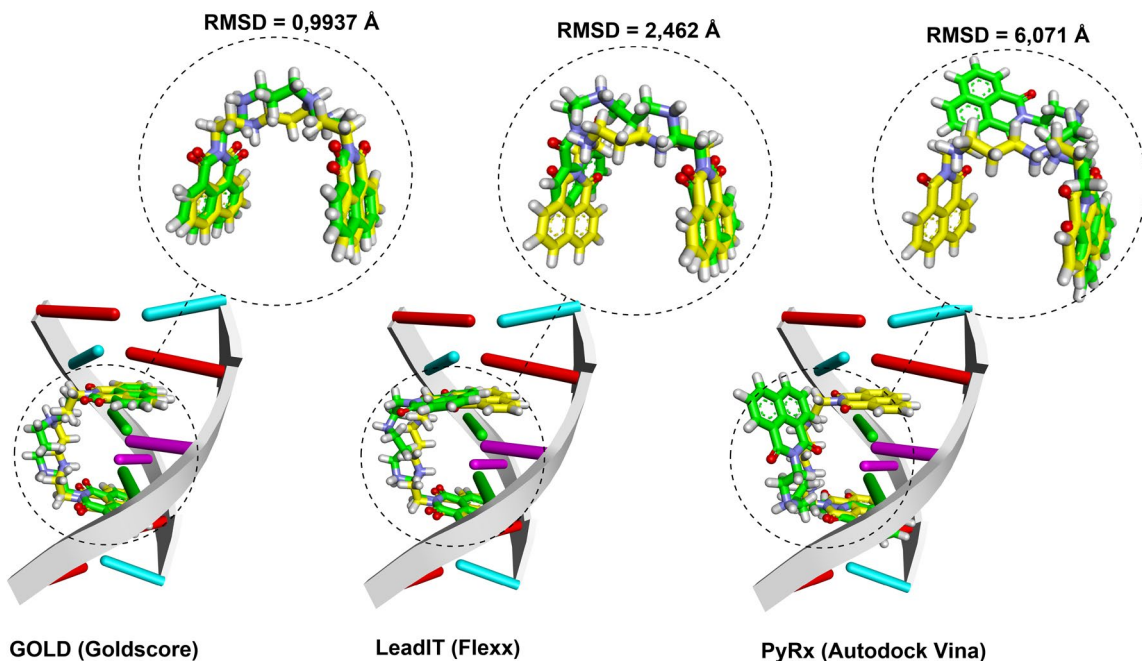
3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Đánh giá mô hình

Ba phần mềm docking sàng lọc ảo đã được sử dụng để đánh giá mô hình docking phân tử dựa trên phức hợp DNA duplex d(ATGCAT)2. Autodock

Vina, Flexx và Goldscore được tích hợp tương ứng trong công cụ PyRx v0.8, LeadIT v2 và GOLD v5.3.

Cấu tử elinafide (**3**) đồng kết tinh trong phức hợp cấu trúc DNA duplex d(ATGCAT)2 đã được tái tạo và gắn kết ngược vào cấu trúc DNA. Giá trị RMSD (root-mean-square deviation) được tính toán cho thấy mô hình docking sử dụng Goldscore cho kết quả tốt vượt trội hơn so với Autodock Vina và Flexx. Một mô hình docking cho kết quả đạt độ tin cậy cao khi giá trị RMSD thu được nhỏ hơn 1,5 Å. Cụ thể, redocking của ligand (**3**) vào cấu trúc DNA duplex d(ATGCAT)2 sử dụng Goldscore cho kết quả tốt nhất với giá trị RMSD thu được là 0,994 Å (Hình 2), trong khi đó sử dụng LeadIT và Autodock Vina thu được giá trị lần lượt là 2,462 và 6,071 Å. Điều này cho thấy, việc sử dụng PyRx và LeadIT cho việc sàng lọc các hợp chất nhắm mục tiêu vào DNA duplex d(ATGCAT)2 thu được các kết quả đạt độ tin cậy thấp hơn so với GOLD. Sử dụng GOLD cho phép tái tạo chính xác cấu hình liên kết của chất ức chế đồng kết tinh elinafide (**3**) tại vị trí liên kết với DNA. Điều này cho phép sàng lọc ảo các hợp chất nhắm vào DNA chính xác hơn và dễ dàng trực quan hoá các tương tác xen kẽ của phối tử với các cặp DNA base. Do đó, bộ công cụ GOLD v5.8 được lựa chọn và sử dụng cho các bước sàng lọc ảo các hợp chất nhắm mục tiêu vào DNA trong nghiên cứu.



Hình 2. Cấu hình liên kết của elinafide với DNA duplex d(ATGCAT)2 được tái tạo bởi bộ công cụ GOLD, LeadIT và PyRx.

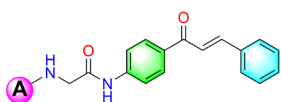
Ghi chú: Phối tử màu lục và màu vàng tương ứng với kết quả re-docking và đồng kết tinh trong phức hợp. Đơn vị nucleotide A (que đỏ), T (que lam), G (que lục) và C (que tím).

3.2. Sàng lọc các hợp chất nhắm mục tiêu DNA

GOLD là phần mềm docking phân tử thông dụng, công cụ cho phép thực hiện sàng lọc ảo với kết quả chính xác khá cao, khác với các phần mềm như PyRx hoặc LeadIT, GOLD sử dụng hàm tính điểm theo kinh nghiệm (Goldscore) các hợp chất có điểm số càng cao chứng tỏ ái lực liên kết với thụ thể càng tốt, điều này phù hợp để so sánh với các hợp chất có chung một khung sườn cấu tạo. Từ kết quả redocking cũng cho thấy, đối với cấu trúc của elinafide, GOLD cho phép tái tạo lại khá tương đồng so với phức hợp kết tinh trên PDB (Goldscore = 112,6609).

Quá trình sàng lọc thể hiện các hợp chất đều có khả năng nhắm mục tiêu liên kết vào DNA, không có hợp chất nào docking không thành công (Bảng 1-5). Dựa trên cấu hình liên kết với DNA duplex d(ATGCAT)₂ của các hợp chất cho thấy các hợp chất đều hình thành các tương tác xen kẽ với các đơn vị nucleotide tương tự như hợp chất elinafide. Tổng thể các hợp chất đều có điểm Goldscore trên 70, đặc biệt, các hợp chất có chứa nhóm methoxyl cho thấy khả năng liên kết tiềm năng với DNA duplex d(ATGCAT)₂, điểm được đánh giá trên 80. Bốn hợp chất được xếp hạng cao nhất Goldscore >95 được xác định thuộc về các hợp chất chứa dị vòng 1,3,4-oxadiazole (39, 44 và 45) và benzimidazole (30). Các hợp chất mang dị vòng quinazolinone (22 và 25) và benzoxazole (35) đều cho thấy tiềm năng với điểm đánh giá cao hơn 88.

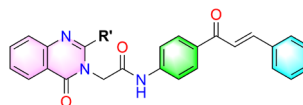
Bảng 1. Kết quả docking các dẫn xuất chalcone có mạch nhánh chứa vòng thơm



Code	Vị trí A	Goldscore ^b
11	4-OMe-Ph	79,9380
12	4-Me-Ph	75,0830
13	4-F-Ph	76,3885
14	2,4-(F) ₂ -Ph	77,2196
15	2-F, 4-ClPh	78,3867
16	2-pyridinyl	77,9991
17	3-pyridinyl	74,0544
18	4-pyridinyl	77,2790
Elinafide ^a		112,6609

Ghi chú: ^aPhối tử đồng kết tinh được xem là chất đối chứng. ^bGiá trị Goldscore cao hơn cho biết ái lực liên kết tốt hơn.

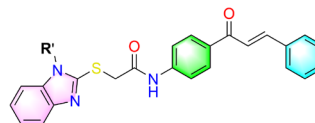
Bảng 2. Kết quả docking các dẫn xuất chalcone chứa dị vòng quinazolinone



Code	Nhóm R'	Goldscore ^b
19	H	73,0689
20	CH ₃	72,8837
21	C ₆ H ₅	85,6977
22	4-OMePh	92,4713
23	4-MePh	85,1550
24	4-FPh	78,4610
25	2-pyridinyl	92,4572
26	3-pyridinyl	80,0146
27	4-pyridinyl	77,5617
Elinafide ^a		112,6609

Ghi chú: ^aPhối tử đồng kết tinh được xem là chất đối chứng. ^bGiá trị Goldscore cao hơn cho biết ái lực liên kết tốt hơn.

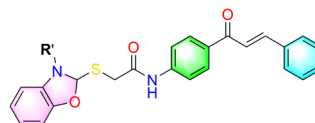
Bảng 3. Kết quả docking các dẫn xuất chalcone chứa dị vòng benzimidazole



Code	Nhóm R'	Goldscore ^b
28	H	85,6087
29	Bn	87,1282
30	4-OMeBn	96,9016
31	4-MeBn	85,5849
32	4-FBn	92,4996
Elinafide ^a		112,6609

Ghi chú: ^aPhối tử đồng kết tinh được xem là chất đối chứng. ^bGiá trị Goldscore cao hơn cho biết ái lực liên kết tốt hơn.

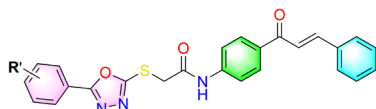
Bảng 4. Kết quả docking các dẫn xuất chalcone chứa dị vòng benzoxazole



Code	Nhóm R'	Goldscore ^b
33	H	80,0481
34	Bn	77,0818
35	4-OMeBn	88,4076
36	4-MeBn	77,0821
37	4-FBn	80,1787
Elinafide ^a		112,6609

Ghi chú: ^aPhối tử đồng kết tinh được xem là chất đối chứng. ^bGiá trị Goldscore cao hơn cho biết ái lực liên kết tốt hơn.

Bảng 5. Kết quả docking các dẫn xuất chalcone chứa dị vòng 1,3,4-oxadiazole

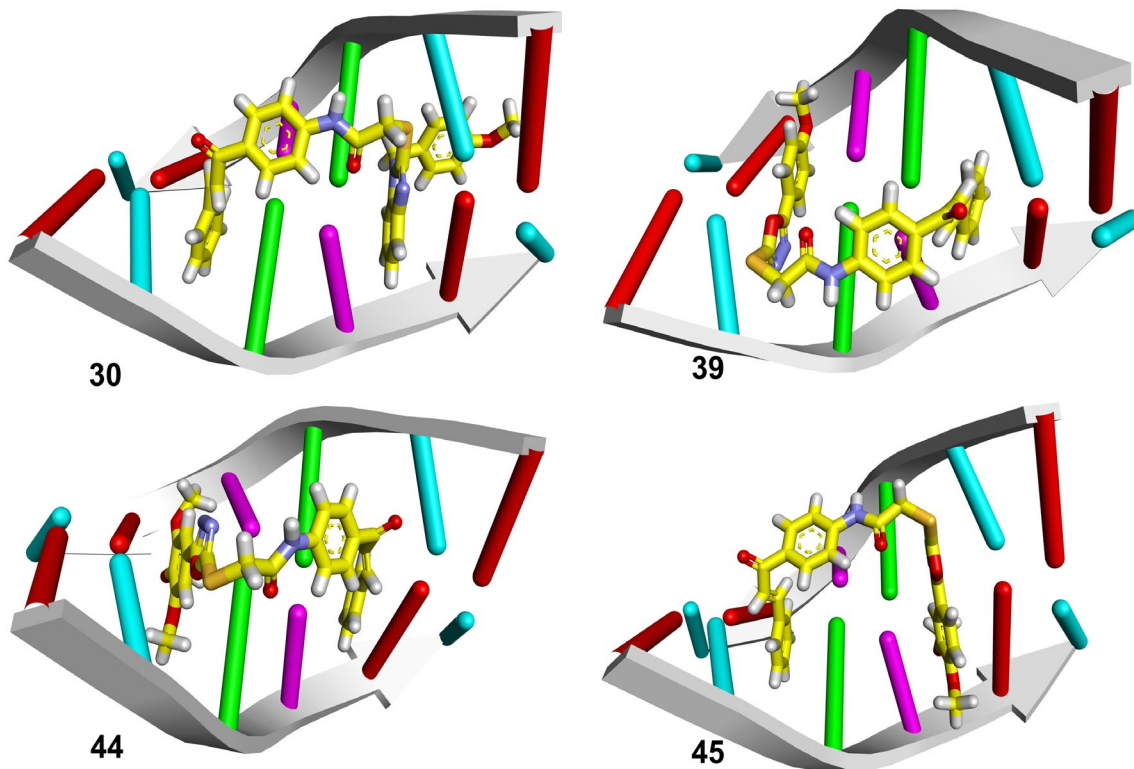


Code	Nhóm R'	Goldscore ^b
38	H	87,6761
39	4-OMe	97,1154
40	4-Me	84,4839
41	4-F	81,8832
42	2,4-(F) ₂	91,4127
43	2-F, 4-Cl	85,6042
44	3,4,5-(OMe) ₃	98,7376
45	3,4-(OMe) ₂	99,3424
	Elinafide ^a	112,6609

Ghi chú: ^aPhối tử đồng kết tinh được xem là chất đối chứng. ^bGiá trị Goldscore cao hơn cho biết ái lực liên kết tốt hơn.

Hình 3 thể hiện các cấu hình liên kết của bốn hợp chất được xếp hàng đầu. Cả bốn hợp chất được đánh

giá tiềm năng cho ái lực liên kết tốt với DNA. Cụ thể, hợp chất **30** thể hiện cấu hình liên kết xen kẽ khá tương đồng với elinafide. Hai tương tác hydrogen được phát hiện giữa dị vòng benzimidazole và adenine (A) và cytosin (C). Ngoài ra, cấu trúc chalcone tạo ra nhiều tương tác xếp chồng pi-pi với cả 4 nucleotide. Tương tác pi-sulfur với thimine (T) cũng được nhận thấy trong phức hợp **30**-DNA duplex d(ATGCAT)₂. Các hợp chất **39**, **44** và **45** cho thấy cấu hình liên kết tương tự nhau, đều hình thành nhiều tương tác xếp chồng pi-pi giữa các đơn vị vòng thơm và các đơn vị nucleotide của DNA. Không có các tương tác hydrogen nào được phát hiện trên cả ba hợp chất đối với DNA. Dị vòng 1,3,4-oxadiazole thể hiện liên kết giữa cặp electron đơn độc (lone pair: lp) và hệ thống pi của guanine (G). Trong khi đó, tương tác lp-pi được quan sát thấy giữa nhóm carbonyl bất bão hòa của chalcone với thimine trên hợp chất **44**. Các tương tác lp-pi đã được đề xuất làm ổn định cấu trúc DNA và protein, đồng thời tham gia vào quá trình hình thành phức hợp giữa protein-DNA (Novotný et al., 2016).



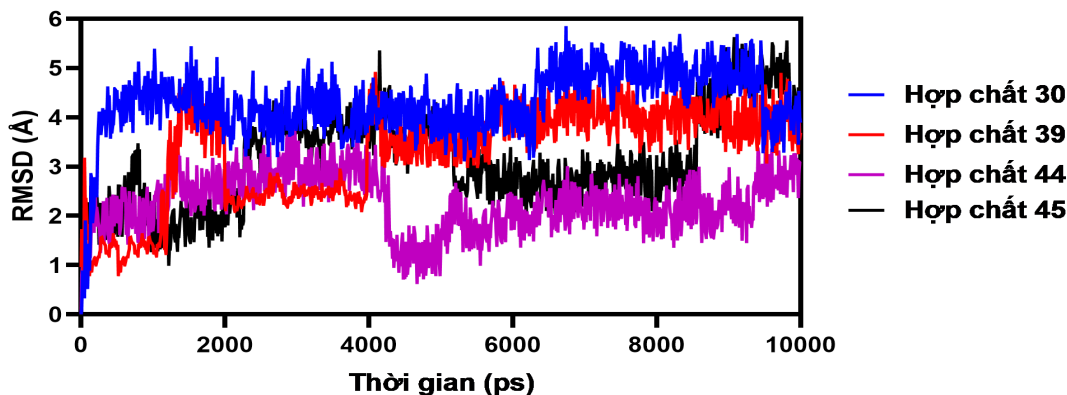
Hình 3. Cấu hình liên kết của bốn hợp chất chalcone tiềm năng nhất với DNA duplex d(ATGCAT)₂

Ghi chú: Đơn vị nucleotide A (que đỏ), T (que lam), G (que lục) và C (que tím).

3.3. Động học phân tử

Bốn mô hình phức hợp của **30**, **39**, **44** và **45** với DNA tiếp tục được nghiên cứu động học phân tử trong môi trường nước, nhiệt độ 300 K, áp suất 1 atm và tại pH = 7,4 (Hình 4). Mốc thời gian khảo sát là 10 ns, tương ứng với 10000 ps. Giai đoạn thời gian đầu tiên 2000 ps, hay thời điểm bắt đầu mô phỏng, đã chứng kiến sự dao động của các phối tử tại vị trí liên kết khi giá trị RMSD thay đổi trung bình từ 1-3 Å. Nhìn chung, giá trị RMSD trung bình

của các phối tử vẫn ổn định dưới 5 Å, các phối tử không có sự thay đổi nhiều về mặt cấu trúc hay bị ảnh hưởng bởi môi trường của cơ thể. Các hợp chất **44** và **45** cho thấy sự dao động bất ổn định, điều này có thể giải thích là do có nhiều nhóm methoxyl tồn tại trong cấu trúc, điều này dẫn đến sự xoay của các nhóm alkyl và xáo trộn của các hydrogen. Hợp chất **30** cho thấy sự ổn định trong giai đoạn đầu từ 2000 đến 6000 ps, có sự xáo trộn dẫn đến giá trị RMSD > 5 Å trong khoảng 6000 đến 9500 ps và ổn định lại sau khoảng thời gian 9500 ps.



Hình 4. Động lực học phân tử của các phức hợp giữa DNA với bốn hợp chất chalcone chứa dị vòng tiềm năng nhất trong môi trường nước ở pH = 7,4 với khoảng thời gian 10 ns

Hợp chất **39** cho thấy sự ổn định hơn so với các hợp chất còn lại sau 4000 ps. Do đó, **39** có tương tác liên kết với DNA mục tiêu tốt hơn so với các phối tử khác, biểu thị rằng liên kết của phối tử tại vị trí gắn kết xen kẽ với các đơn vị nucleotide tương đối ổn định trong khoảng thời gian 10 ns. Động học trong 10 ns là không đủ để khẳng định sự ổn định của phức hợp một cách chi tiết nhất. Trong tương lai, cần có những nghiên cứu khảo sát động học phân tử với khoảng thời gian dài hơn để đánh giá sự ổn

định và khả năng phóng thích của hợp chất đối với DNA.

3.4. Dự đoán sơ lược ADMET

Bốn hợp chất **30**, **39**, **44** và **45** được dự đoán về ADMET như độ hòa tan ESOL (mg/mL), hấp thụ qua đường tiêu hoá (GI), thẩm thấu qua hàng rào máu não (BBB), ảnh hưởng cơ chất P-glycoprotein, chất ức chế Cytochrom P450 (Bảng 5).

Bảng 6. Các thuộc tính sơ lược về ADMET của bốn hợp chất chalcone chứa dị vòng tiềm năng

Hợp chất	30	39	44	45
Thuộc tính				
Độ hoà tan, mg/mL	4,84E-05	9,60E-04	7,67E-04	8,63E-04
Hấp thụ qua đường tiêu hoá	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp
Độ thẩm thấu BBB	Không	Không	Không	Không
Cơ chất P-glycoprotein	Không	Không	Không	Không
Chất ức chế CYP1A2	Không	Không	Không	Không
Chất ức chế CYP2C19	Có	Có	Có	Có
Chất ức chế CYP2C9	Có	Có	Có	Có
Chất ức chế CYP2D6	Không	Không	Không	Không
Chất ức chế CYP3A4	Có	Có	Có	Có
Thẩm thấu qua da (log K _p), cm/s	-4,93	-5,70	-6,11	-5,90

Ghi chú: BBB (blood brain barrier): hàng rào máu não, CYP: Cytochrome P450.

Các hợp chất cho thấy độ hoà tan trung bình (39, 44, 45) và thấp (30), hấp thụ qua đường tiêu hoá thấp và tính thấm BBB thấp. Cytochrom P450 xúc tác cho nhiều phản ứng liên quan đến chuyển hóa thuốc, các hợp chất được dự đoán ức chế liên quan đến CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4. Ngoài ra, khả năng thẩm thấu qua da cũng không được quan sát thấy ở cả bốn hợp chất. Các dự đoán ADMET này khuyến khích rằng cần có thêm các bước tối ưu hóa các phân tử bằng cách cải thiện đồng thời các tương tác mục tiêu và các đặc tính của ADMET cho phù hợp là các ứng viên thuốc tiềm năng trong tương lai.

4. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã định hướng thiết kế 34 hợp chất dẫn xuất của chalcone mang các hợp chất dị vòng, có khả năng tương tác xen kẽ với mục tiêu DNA duplex d(ATGCAT)₂. Bốn hợp chất chứa dị vòng

quinazolineone và 1,3,4-oxadiazole được đánh giá cao về khả năng thể hiện ái lực tương tác mạnh với DNA. Động lực học phân tử đã khẳng định tính ổn định của phức hợp các hợp chất với DNA. Song song đó, dự đoán ban đầu về ADMET của bốn hợp chất trên cũng đã được dự đoán. Tóm lại, nghiên cứu cung cấp một cái nhìn sơ bộ về thiết kế thuốc nhắm mục tiêu DNA, những giả thuyết liên kết phối tử được suy ra bằng cách ghép phân tử và mô phỏng động lực học phân tử có thể được sử dụng làm cơ sở để tìm kiếm và tối ưu hóa các phân tử thuốc khác, cần có các thí nghiệm xác thực thông qua các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* trong tương lai.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu được tài trợ bởi Trường Đại học Cần Thơ trong đề tài khoa học và công nghệ cấp cơ sở có mã số T2023-19.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Abou-Zied, H. A., Youssif, B. G. M., Mohamed, M. F. A., Hayallah, A. M., & Abdel-Aziz, M. (2019). EGFR inhibitors and apoptotic inducers: Design, synthesis, anticancer activity and docking studies of novel xanthine derivatives carrying chalcone moiety as hybrid molecules. *Bioorganic Chemistry*, 89, 102997. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102997>
- Allen, S. L., & Lundberg, A. S. (2011). Amonafide: A potential role in treating acute myeloid leukemia. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 20(7), 995–1003. <https://doi.org/10.1517/13543784.2011.585756>
- Azarifar, D., & Ghasemnejad, H. (2003). Microwave-Assisted Synthesis of Some 3,5-Arylated 2-Pyrazolines. *Molecules*, 8(8), Art. 8. <https://doi.org/10.3390/80800642>
- Bhat, B. A., Dhar, K. L., Puri, S. C., Saxena, A. K., Shanmugavel, M., & Qazi, G. N. (2005). Synthesis and biological evaluation of chalcones and their derived pyrazoles as potential cytotoxic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15(12), 3177–3180. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.03.121>
- Bui, H. T. B., Nguyen, P. H., Pham, Q. M., Tran, H. P., Tran, D. Q., Jung, H., Hong, Q. V., Nguyen, Q. C., Nguyen, Q. P., Le, H. T., & Yang, S. G. (2022). Target Design of Novel Histone Deacetylase 6 Selective Inhibitors with 2-Mercaptoquinazolinone as the Cap Moiety. *Molecules*, 27(7), Art. 7. <https://doi.org/10.3390/molecules27072204>
- Bui, T. B. H., Hong, V. Q., Nguyen, C. Q., & Tran, Q. D. (2022). Quinazolinone based hydroxamates as anti-inflammatory agents. *Can Tho University Journal of Science*, 14(2), 73-82. <https://doi.org/10.22144/ctu.jen.2022.020>
- Bui, T. B. H., Nguyen, C. Q., & Tran, Q. D. (2022). Docking-Based Virtual Screening for the Discovery of 1,3,4-Oxadiazoles as Aminoacyl-tRNA Synthetase Inhibitors. *Can Tho University Journal of Science*, 14(2), Art. 2. <https://doi.org/10.22144/ctu.jen.2022.021>
- Casado, A., Rosell, R., García-Gómez, R., Díaz-Rubio, E., Pérez-Manga, G., Font, A., Benavides, A., & Martín, M. (1996). Phase II study of mitonafide in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Investigational New Drugs*, 14(4), 415–417. <https://doi.org/10.1007/BF00180820>
- Counihan, J. L., Grossman, E. A., & Nomura, D. K. (2018). Cancer Metabolism: Current Understanding and Therapies. *Chemical Reviews*, 118(14), 6893–6923. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00775>
- Daoui, O., Elkhatabi, S., Bakhouch, M., Belaidi, S., Bhandare, R. R., Shaik, A. B., Mali, S. N., & Chtita, S. (2023). Cyclohexane-1,3-dione Derivatives as Future Therapeutic Agents for NSCLC: QSAR Modeling, In Silico ADME-Tox Properties, and Structure-Based Drug Designing Approach. *ACS Omega*. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c07585>
- Delgado, J. L., Hsieh, C.M., Chan, N. L., & Hiasa, H. (2018). Topoisomerases as anticancer targets. *Biochemical Journal*, 475(2), 373–398. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160583>
- Dinkova-Kostova, A. T., Cheah, J., Samouilov, A., Zweier, J. L., Bozak, R. E., Hicks, R. J., & Talalay, P. (2007). Phenolic Michael Reaction Acceptors: Combined Direct and Indirect

- Antioxidant Defenses Against Electrophiles and Oxidants. *Medicinal Chemistry*, 3(3), 261–268. <https://doi.org/10.2174/157340607780620680>
- Gallego, J., & Reid, B. R. (1999). Solution Structure and Dynamics of a Complex between DNA and the Antitumor Bisnaphthalimide LU-79553: Intercalated Ring Flipping on the Millisecond Time Scale. *Biochemistry*, 38(46), 15104–15115. <https://doi.org/10.1021/bi9915869>
- Gan, F. F., Kaminska, K. K., Yang, H., Liew, C. Y., Leow, P. C., So, C. L., Tu, L. N. L., Roy, A., Yap, C. W., Kang, T. S., Chui, W. K., & Chew, E. H. (2013). Identification of Michael Acceptor-Centric Pharmacophores with Substituents That Yield Strong Thio redoxin Reductase Inhibitory Character Correlated to Antiproliferative Activity. *Antioxidants & Redox Signaling*, 19(11), 1149–1165. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4909>
- Hampel, S. M., Pepe, A., Greulich-Bode, K. M., Malhotra, S. V., Reszka, A. P., Veith, S., Boukamp, P., & Neidle, S. (2013). Mechanism of the Antiproliferative Activity of Some Naphthalene Diimide G-Quadruplex Ligands. *Molecular Pharmacology*, 83(2), 470–480. <https://doi.org/10.1124/mol.112.081075>
- Jones, G., Willett, P., & Glen, R. C. (1995). Molecular recognition of receptor sites using a genetic algorithm with a description of desolvation. *Journal of Molecular Biology*, 245(1), Art. 1. [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(95\)80037-9](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(95)80037-9)
- Jones, G., Willett, P., Glen, R. C., Leach, A. R., & Taylor, R. (1997). Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. Edited by F. E. Cohen. *Journal of Molecular Biology*, 267(3), Art. 3. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1996.0897>
- Kamal, A., Prasad, B. R., & Reddy, A. M. (2013). *Chalcone linked pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine hybrids as potential anticancer agents and process for the preparation thereof* (United States Patent No. US8461150B2). <https://patents.google.com/patent/US8461150B2/en>
- Karimian, S., Moghdani, Y., Khoshneviszadeh, M., Pirhadi, S., Iraj, A., & Khoshneviszadeh, M. (2021). Rational Design, Synthesis, In Vitro, and In Silico Studies of Dihydropyrimidinone Derivatives as β -Glucuronidase Inhibitors. *Journal of Chemistry*, 2021, e6664756. <https://doi.org/10.1155/2021/6664756>
- Karthikeyan, C., Moorthy, N. S. H. N., Ramasamy, S., Vanam, U., Manivannan, E., Karunakaran, D., & Trivedi, P. (2015). Advances in Chalcones with Anticancer Activities. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, 10(1), 97–115.
- Kramer, B., Rarey, M., & Lengauer, T. (1999). Evaluation of the FLEXX incremental construction algorithm for protein–ligand docking. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 37(2), 228–241.
- Lin, Y. M., Zhou, Y., Flavin, M. T., Zhou, L. M., Nie, W., & Chen, F. C. (2002). Chalcones and flavonoids as anti-Tuberculosis agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10(8), 2795–2802. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(02\)00094-9](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(02)00094-9)
- Loa, J., Chow, P., & Zhang, K. (2009). Studies of structure–activity relationship on plant polyphenol-induced suppression of human liver cancer cells. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 63(6), 1007–1016. <https://doi.org/10.1007/s00280-008-0802-y>
- Malik, M. S., Farooq Adil, S., Moussa, Z., Altass, H. M., Althagafi, I. I., Morad, M., Ansari, M. A., Sajid Jamal, Q. M., Obaid, R. J., Al-Warthan, A. A., Shaik, T. B., & Ahmed, S. A. (2021). Rational Design and Synthesis of Naphthalene Diimide Linked Bis-Naphthalimides as DNA Interactive Agents. *Frontiers in Chemistry*, 9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fchem.2021.630357>
- Mohamed, M. F. A., Shaykoon, M. S. A., Abdelrahman, M. H., Elsadek, B. E. M., Aboraia, A. S., & Abu-Rahma, G. E. D. A. A. (2017). Design, synthesis, docking studies and biological evaluation of novel chalcone derivatives as potential histone deacetylase inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 72, 32–41. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.03.005>
- Nguyen, C. Q., Nguyen, T. H. M., Nguyen, T. T. T., Bui, T. B. H., Nguyen, T. T., Huynh, N. T., Le, T. D., Nguyen, T. M. P., Nguyen, D. T., Nguyen, M. T., Pham, M. Q., Tran, Q. D., & Nguyen, H. P. (2021). Designs, Synthesis, Docking Studies, and Biological Evaluation of Novel Berberine Derivatives Targeting Zika Virus. *Journal of Chemistry*, 2021, e5567111. <https://doi.org/10.1155/2021/5567111>
- Novotný, J., Bazzi, S., Marek, R., & Kozelka, J. (2016). Lone-pair– π interactions: Analysis of the physical origin and biological implications. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 18(28), 19472–19481. <https://doi.org/10.1039/C6CP01524G>
- Phuong, N. H., De, T. Q., Quoc, N. C., Phuong, H. T., Binh, T. D., Thao, H. N., Buu, H. B. T., Trong, T. N., Dang, Q. L., Thanh, N. Q. C., Ky, N. V., Quan, P. M., & Yang, S. G. (2022). Anti-multiple myeloma potential of resynthesized belinostat derivatives: An experimental study on cytotoxic activity, drug combination, and docking studies. *RSC Advances*, 12(34), 22108–

22118.
<https://doi.org/10.1039/D2RA01969H>
- Quốc, N. C., Trang, N. T. H., Ngân, H. T., Thảo, Đ. T. T., Tuấn, N. T., Huế, B. T. B., & Đệ, T. Q. (2021). Tổng hợp, tiếp cận dược lý và đánh giá khả năng ức chế enzyme histone deacetylase 8 (HDAC8) in silico của một số dẫn xuất tương tự belinostat. *Tạp chí Khoa học Trường Đại học Cần Thơ*, 57(2), Art. 2.
<https://doi.org/10.22144/ctu.jvn.2021.038>
- Quốc, N. C., Phúc, Đ. H., Huế, B. T. B., Tuấn, N. T., Mến, T. T., & De, T. Q. (2023). Synthesis and evaluation of biological activities of two belinostat analogs bearing fluorine at the CAP. *VNUHCM Journal of Natural Sciences*, 7(1), 2522-2531.
- Quy, N. P., Hue, B. T. B., Do, K. M., Quy, H. T. K., De, T. Q., Phuong, T. T. B., Trang, P. C., Quoc, N. C., & Morita, H. (2022). Design, Synthesis and Cytotoxicity Evaluation of Substituted Benzimidazole Conjugated 1,3,4-Oxadiazoles. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 70(6), 448–453.
<https://doi.org/10.1248/cpb.c22-00162>
- Rashid, H. ur, Xu, Y., Muhammad, Y., Wang, L., & Jiang, J. (2019). Research advances on anticancer activities of matrine and its derivatives: An updated overview. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 161, 205–238.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.10.037>
- Ren, J. L., Zhang, X. Y., Yu, B., Wang, X. X., Shao, K. P., Zhu, X. G., & Liu, H. M. (2015). Discovery of novel AHLs as potent antiproliferative agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 93, 321–329.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.02.026>
- Srinivasan, B., Johnson, T. E., Lad, R., & Xing, C. (2009). Structure–Activity Relationship Studies of Chalcone Leading to 3-Hydroxy-4,3',4',5'-tetramethoxychalcone and Its Analogues as Potent Nuclear Factor κ B Inhibitors and Their Anticancer Activities. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(22), 7228–7235.
<https://doi.org/10.1021/jm901278z>
- Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), Art. 2.
<https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
- Varga, L., Nagy, T., Kövesdi, I., Benet-Buchholz, J., Dormán, G., Úrge, L., & Darvas, F. (2003). Solution-phase parallel synthesis of 4,6-dialkylpyrimidine-2-ylamines and 2-amino-5,5-disubstituted-3,5-dihydro-imidazol-4-ones via a rearrangement. *Tetrahedron*, 59(5), 655–662.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)01560-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)01560-0)
- Via, L. D., Gia, O., Chiarelto, G., & Ferlin, M. G. (2009). DNA-targeting pyrroloquinoline-linked butenone and chalcones: Synthesis and biological evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(7), 2854–2861.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.12.011>
- Villalona-Calero, M. A., Eder, J. P., Toppmeyer, D. L., Allen, L. F., Fram, R., Velagapudi, R., Myers, M., Amato, A., Kagen-Hallet, K., Razvillas, B., Kufe, D. W., Von Hoff, D. D., & Rowinsky, E. K. (2001). Phase I and Pharmacokinetic Study of LU79553, a DNA Intercalating Bisnaphthalimide, in Patients With Solid Malignancies. *Journal of Clinical Oncology*, 19(3), 857–869.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.3.857>