



DOI:10.22144/ctu.jos.2024.236

MÔ PHỎNG THIẾT KẾ CÁC DẪN XUẤT CHALCONE-SULFONAMIDE NHẪM MỤC TIÊU ỨC CHẾ CÁC ENZYME HISTONE DEACETYLASE NHÓM I

Nguyễn Hải Đăng^{1,2}, Nguyễn Cường Quốc^{1,2}, Phan Nguyệt Thơ^{1,2}, Dương Quốc Việt^{1,2}, Nguyễn Thiên Hương^{1,2}, Lê Đăng Quang³, Bùi Thị Bửu Huệ², Nguyễn Trọng Tuấn² và Trần Quang Đệ^{1,2,*}

¹Phòng thí nghiệm Kỹ thuật phân tích (1.16/ATL), Tòa nhà Công nghệ cao, Đại học Cần Thơ

²Bộ môn Hoá học, Khoa Khoa học Tự nhiên, Đại học Cần Thơ

³Viện Kỹ thuật Nhiệt đới, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

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

Thông tin chung (Article Information)

Nhận bài (Received): 23/08/2023

Sửa bài (Revised): 08/09/2023

Duyệt đăng (Accepted): 08/09/2023

Title: Simulation design of chalcone-sulfonamide derivatives as class I histone deacetylase inhibitors

Author(s): Nguyen Hai Dang^{1,2}, Nguyen Cuong Quoc^{1,2}, Phan Nguyet Tho^{1,2}, Duong Quoc Viet^{1,2}, Nguyen Thien Huong^{1,2}, Le Dang Quang³, Bui Thi Bui Huu², Nguyen Trong Tuan² and Tran Quang De^{1,2,*}

Affiliation(s):^{1,2}Can Tho University,
³Vietnam Academy of Science and Technology

TÓM TẮT

HDAC là mục tiêu quan trọng trong liệu pháp điều trị ung thư. Trong nghiên cứu này, bộ dữ liệu bao gồm 32 hợp chất có khả năng chelate với kim loại đã được thiết kế dựa trên khung sườn chalcone-sulfonamide. Docking phân tử đã được thực hiện trên các loại HDAC nhóm I. Kết quả cho thấy các hợp chất đều thể hiện các tương tác mạnh mẽ với các amino acid tại vị trí hoạt động. Năng lượng liên kết đều thấp hơn -15 kJ/mol. Đặc biệt, dẫn xuất **20** là hợp chất 2'-hydroxychalcone-sulfonamide với nhóm thế meta-NO₂ cho hiệu quả tốt nhất với cả ba enzyme HDAC. Đây được xem là ứng viên tiềm năng cho các nghiên cứu tổng hợp và đánh giá hoạt tính sinh học trong tương lai.

Từ khoá: Chalcone, docking, HAT, HDAC, ung thư

ABSTRACT

Histone deacetylase (HDAC) is a significant target in cancer therapy. In this work, the dataset of 32 metal-chelating compounds was designed based on the chalcone-sulfonamide scaffold. Molecular docking was conducted on HDAC class I family members. The results revealed robust interactions of these compounds with key amino acids at the active site, all displaying binding energies lower than -15 kJ/mol. Notably, derivative **20**, a 2'-hydroxychalcone-sulfonamide compound bearing a meta-NO₂ substituent, exhibited the most promising efficacy across all selected HDAC enzymes. This compound holds great potential for synthetic and biological evaluations in the future.

Keywords: Cancer, chalcone, docking, HAT, HDAC

1. GIỚI THIỆU

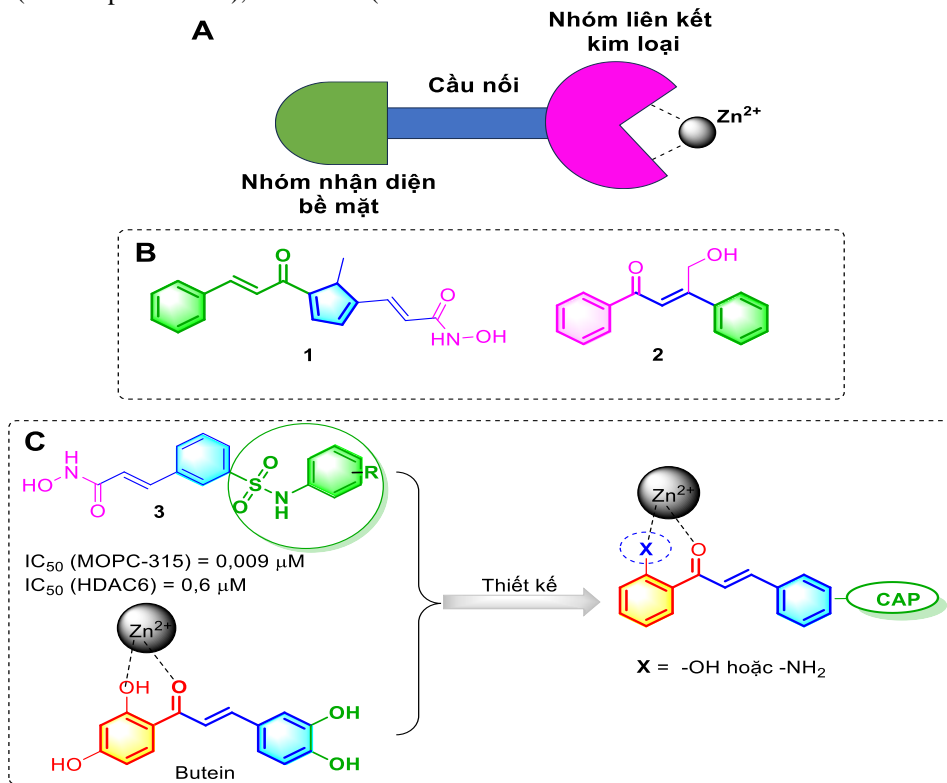
Bệnh ung thư luôn là chủ đề được mọi người quan tâm bởi tính nguy hiểm và sự phát triển bất thường của nó. Năm 2020, theo cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế (IARC) công bố, ước tính có khoảng 19,3 triệu ca ung thư mới trên toàn thế giới và gần

10 triệu ca tử vong do ung thư. Ở Việt Nam, cùng năm 2020, theo thống kê của tổ chức y tế thế giới (WHO) có khoảng 182 nghìn ca mắc ung thư mới và có khoảng 122 nghìn ca tử vong.

Ngày nay, nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng sự sửa đổi biểu sinh đóng vai trò thiết yếu liên quan đến sự phát triển của khối u (Ropero & Esteller, 2007).

Trong cơ thể, sự cân bằng của quá trình acetyl hóa histone được duy trì bởi hai loại enzyme, histone deacetylase (HDAC) và histone acetyltransferase (HAT). Trong đó, enzyme HAT xúc tác cho việc chuyển một nhóm acetyl từ acetyl-CoA sang nhóm ϵ -NH₂ của dư lượng lysine trong protein (Bolden et al., 2006), ngược lại HDAC có tác dụng đối lập với HAT. HDAC xúc tác cho quá trình deacetyl hoá nhóm ϵ -N acetyllysine amino acid ở phần đuôi của histone, làm lỏng xoắn chromatin, do đó ức chế quá trình phiên mã (Johnstone, 2002). Sự cân bằng giữa hoạt động của HAT và HDAC là điều kiện để các tế bào hoạt động bình thường. Tuy nhiên, hoạt động bất thường của enzyme HDAC có liên quan đến sự hình thành nhiều loại khối u (Li & Seto, 2016). Hiện nay, 18 enzyme HDAC đã được xác định trong động vật có vú và được chia thành bốn nhóm, bao gồm: Nhóm I (HDAC 1, 2, 3, 8), IIa (HDAC 4, 5, 7, 9), IIb (HDAC 6, 10) và IV (HDAC 11) là các enzyme phụ thuộc vào ion Zn²⁺, HDAC nhóm III (sirtuins) là các enzyme phụ thuộc vào NAD⁺. Hiện đã có nhiều loại thuốc ức chế HDAC đã được FDA chấp thuận điều trị các bệnh ung thư khác nhau như vorinostat (ức chế pan-HDAC), belinostat (ức chế

pan-HDAC), panobinostat (ức chế pan-HDAC), chidamide (ức chế nhóm I và IIb), pracinostat (ức chế pan-HDAC), romidepsin (ức chế pan-HDAC) (Bello et al., 2022). Các chất ức chế HDAC thường được mô tả là có chứa ba phần trong cấu trúc (Hình 1a): nhóm liên kết kẽm (ZBG), cầu nối (linker) và nhóm nắp (CAP) tương tác với bề mặt enzyme. Các nhóm nắp trong hầu hết chất ức chế HDAC tiếp xúc với dung môi và thường phải chịu được nhiều biến đổi hóa học (Bertrand, 2010). Trong số 11 HDAC phụ thuộc vào ion Zn²⁺, HDAC2 và HDAC8 (hai isozyme thuộc loại I) có biểu hiện ở các loại ung thư khác nhau và do đó cả hai là mục tiêu quan trọng trong nhiều mô hình ung thư. HDAC2 biểu hiện quá mức dẫn đến ung thư dạ dày, tuyến tiền liệt, đại trực tràng và ung thư thận (Weichert et al., 2008). HDAC8 hiện diện cao gây ra u nguyên bào thần kinh (neuroblastoma hay NB) là dạng phổ biến nhất trong khối u rắn ngoại bào (Vannini et al., 2004). Ức chế HDAC8 đã được chứng minh là làm giảm sự tăng trưởng của NB (Rettig et al., 2015). Vì vậy, lựa chọn điều trị mới trong đó có việc khám phá thuốc ức chế HDAC là rất cần thiết đối với bệnh ung thư.



Hình 1. Cấu trúc chung các hợp chất ức chế HDAC (A), các hợp chất chalcone nhằm mục tiêu ức chế HDAC (B) và định hướng thiết kế các dẫn xuất chalcone mang CAP là nhóm sulfonamide (C)

Những năm gần đây, các hợp chất thiên nhiên đã cho ta thấy khả năng kháng oxy hóa và kháng ung thư đầy hứa hẹn, trong đó, các hợp chất flavonoid có nhiều tiềm năng trong nghiên cứu và phát triển thuốc điều trị ung thư. Chalcone được biết đến là tiền chất của các flavonoid, isoflavonoid và là chất trung gian trong quá trình tổng hợp aurone. Chalcone thể hiện nhiều hoạt tính sinh học kháng ung thư như: gây độc tế bào, chất ức chế sự hình thành mạch, chất ức chế 5 α -reductase và khả năng ức chế histone deacetylase (HDAC). Bên cạnh đó, các hợp chất chalcone có cấu trúc dễ dàng được thay đổi, dẫn đến thay đổi các hoạt động sinh học của các phân tử này.

Hợp chất **1** với cấu trúc là một chalcone dị vòng đã cho thấy hiệu quả ức chế HDAC2 (Mai et al., 2006). Năm 2015, nghiên cứu của Zhou đã chỉ ra rằng, dẫn xuất chalcone **2** được biến đổi thêm nhóm hydroxymethyl tại vị trí C β cho thấy hiệu quả ức chế HDAC2 với IC $_{50}$ = 9,19 μ M (Zhou et al., 2015). Năm 2012, Orlikova và cộng sự đã khám phá ra khả năng ức chế kép HDAC và NF- κ B của chalcone tự nhiên (Orlikova et al., 2012). Thông qua sàng lọc 21 loại chalcone thương mại thử nghiệm trên HDAC8, kết quả docking chỉ ra rằng tất cả các chalcone có thể liên kết thuận lợi tại trung tâm hoạt động HDAC. Trong đó, hợp chất Butein cho hiệu quả ức chế tốt nhất. Nghiên cứu này cung cấp bằng chứng cho thấy HDAC là mục tiêu thuốc tiềm năng đối với các hợp chất chalcone tự nhiên. Tuy nhiên, hiệu quả ức chế HDAC kém do nhóm CAP thiếu sự liên kết chặt chẽ với các amino acid xung quanh miệng túi liên kết tại trung tâm hoạt động của HDAC. Năm 2019, nhóm của Magalie Geraldly và cộng sự đã chỉ ra Tubastatin A, một chất ức chế HDAC6, có khả năng liên kết với HDAC10 và nhận thấy rằng sự hiện diện beta-carboline trong CAP là cần thiết để liên kết HDAC mạnh (Geraldly et al., 2019).

Đặc biệt, gần đây một loạt các dẫn xuất tương tự belinostat (**3**) được nghiên cứu với cấu trúc được biến đổi tại vùng CAP thể hiện hoạt tính đa dạng chống lại dòng tế bào đa u tủy với IC $_{50}$ trong khoảng 0,090 μ M đến 2,141 μ M (Phuong et al., 2022). Đặc biệt, dẫn xuất với nhóm thế 4-methoxy cho hoạt tính mạnh mẽ mạnh hơn gấp 3,5 lần so với thuốc thương mại belinostat, nghiên cứu khả năng ức chế HDAC6 cũng cho thấy hiệu quả mạnh mẽ của hợp chất này với IC $_{50}$ là 0,6 μ M. Nghiên cứu khả năng hiệp đồng với bortezomid cũng cho thấy hiệu quả cao, đây có thể là ứng cử viên cho việc phát triển thành liệu pháp điều trị ung thư trong tương lai. Vì vậy, trong nghiên cứu này, từ cấu trúc butein, nhóm CAP được tiến hành biến đổi bằng một nhóm thế sulfonamide (được chọn lọc từ các nghiên cứu trước đây về các

hợp chất ức chế HDAC) nhằm tăng diện tích tiếp xúc và khả năng tương tác với các amino acid ngoài miệng túi liên kết HDAC.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Trong nghiên cứu này, việc đánh giá khả năng ức chế enzyme histone deacetylase nhóm I của các dẫn xuất được thiết kế bằng cách docking phân tử các dẫn xuất vào lần lượt các enzyme HDAC1 (1C3R), HDAC2 (4LY1) và HDAC8 (1W22). Tiếp theo, kiểm tra các tương tác giữa các dẫn xuất này với các enzyme, tìm tâm liên kết của các ligand với enzyme, hình dạng liên kết, tính toán năng lượng liên kết (kJ/mol) và so sánh với các kết quả đã được công bố. Các phần mềm sử dụng: Chem3D 20.0, Gaussian 09W, GaussView 6.0, Open Babel, LeadIT, Discovery Studio 2019 Client được cài đặt trên hệ điều hành Window, vận hành bởi bộ xử lý Intel® Core™ i7, thế hệ 11. Cấu trúc tinh thể các enzyme được tải về từ trang web chính thức của ngân hàng dữ liệu protein data bank (PDB).

2.1. Chuẩn bị phối tử và cấu trúc enzyme

Cấu trúc hóa học 2D ban đầu của các dẫn xuất được chuẩn bằng phần mềm Chem3D, sau đó thực hiện tối ưu hóa cấu trúc phân tử bằng công cụ Gaussian 09W.

Cấu trúc tinh thể HDAC1, HDAC2 và HDAC8 được tải về từ ngân hàng cơ sở dữ liệu protein (<https://www.rcsb.org/>) với mã định danh lần lượt là 1C3R, 4LY1 và 1W22. Sau đó, phần mềm Discovery Studio 2019 Client sử dụng để loại bỏ các phân tử nước, ligand tạo phức, giữ lại ion Zn $^{2+}$.

2.2. Docking phân tử

Docking phân tử giữa ligand và enzyme được thực hiện bằng bộ công cụ LeadIT với vùng không gian được lựa chọn là 6,0 Å. Các thông số khác được cài đặt theo chế độ mặc định của công cụ. Kết quả cho thấy tương tác giữa các ligand với enzyme, biểu diễn các tương tác trên mặt phẳng 2D được phân tích bằng phần mềm Discovery Studio 2019 Client.

2.3. Dự đoán ADMET

ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion và Toxicity) bao gồm hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ và độc tính của các hợp chất được xác định bằng ADMETmesh (<https://admetmesh.scbdd.com>).

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Đánh giá mô hình

Các hợp chất đồng kết tinh trong các enzyme HDAC1, HDAC2 và HDAC8 lần lượt là trichostatin

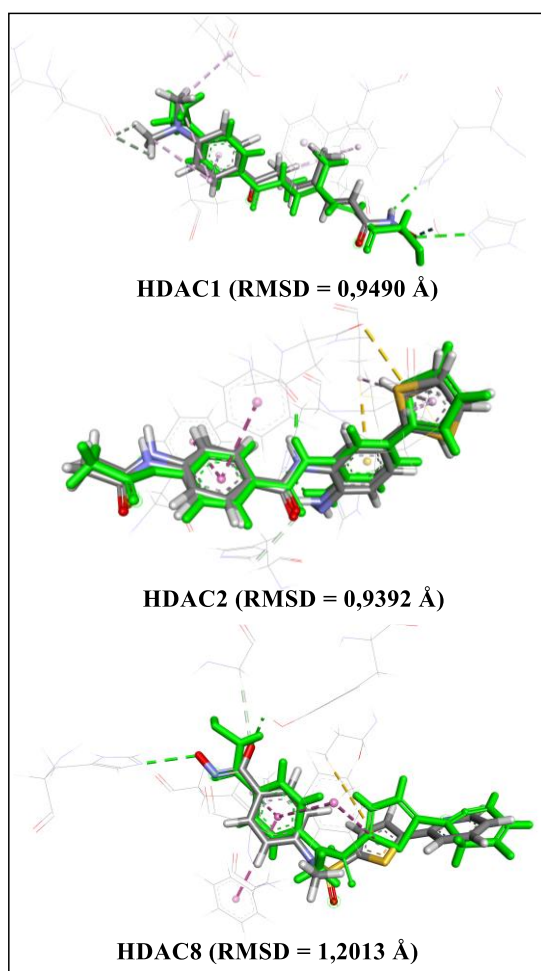
A, 4-(acetylamino)-*N*-[2-amino-5-(thiophen-2-yl)phenyl]benzamide và *N*-hydroxy-4-(methyl[5-(2-pyridinyl)-2-thienyl]sulfonyl)amino)benzamide, các hợp chất này được tiến hành re-docking trở lại vào từng enzyme. Bước này nhằm chứng minh phương pháp thực hiện mang lại kết quả đạt độ tin cậy cao. Kết quả re-docking cho thấy các hợp chất đều cho giá trị RMSD (Root Mean Square Deviation) nhỏ hơn 2 Å (Hình 2). RMSD có vai trò như là phép đo chất lượng các kết quả docking, những cấu trúc docking được xem là tốt khi giá trị RMSD không vượt quá 2,0 Å so với cấu trúc thực nghiệm (cấu trúc đồng kết tinh trong enzyme).

3.2. Docking phân tử

Trung tâm hoạt động của HDAC gồm 2 phần: coenzyme ion Zn^{2+} và kênh enzyme dạng túi hình ống, ngoài miệng túi có một vành nhỏ, phần này sẽ liên kết với nhóm nhận diện bề mặt HDAC. Kết quả docking cho thấy hợp chất có khả năng tương tác tốt với thụ thể HDAC1 và HDAC2, tương tác kém hơn với thụ thể HDAC8 (Bảng 1, 2). Các hợp chất có khả năng đi sâu vào khoang gắn kết của HDAC1 và HDAC2 và hình thành chelate với ion Zn^{2+} , đây được chứng minh là cơ chế quan trọng để gây ức chế các enzyme HDAC (Lombardi et al., 2011).

3.2.1. Cấu hình liên kết với HDAC1

Trong thụ thể HDAC1, trung tâm hoạt động bao gồm Zn501, Glu92, His132, Gly140, Phe141, Cys142, Ala197, Phe198, Leu265, Gly295 (Bảng 3). Năng lượng tương tác dao động từ -35,14 đến -27,46 kJ/mol. Trong đó, dẫn xuất **20** phức ổn định nhất trong trung tâm hoạt động của HDAC1 với mức năng lượng khá thấp là -35,14 kJ/mol. Nhóm -OH của **20** tương tác với Gly140 bằng các liên kết kiểu HBA và HBD. Vòng phenyl B của **20** thể hiện tương tác hút pi-pi stacked với nhánh amino acid Phe198. Tại nhóm CAP, nhóm thế *m*-nitro dễ dàng liên kết với các amino acid Phe198 và Ala197 thông qua liên kết hydro và Van der Waals. Bên cạnh đó, vòng phenyl B cho thấy tương tác với hai amino acid Phe141 và Phe198, các nhóm phenyl của phenylalanine định hướng song song với vòng phenyl B tạo nên các tương tác xếp chồng (Hình 3). Độ dài liên kết của phối tử **20** với các amino acid đều có giá trị dưới 5 Å, nên đây đều là các tương tác bền vững cho sự ức chế enzyme. Nhóm liên kết kim loại của các dẫn xuất đều có khả năng tiến vào khoang gắn kết của HDAC1 để hình thành chelate với ion kim loại Zn^{2+} với độ dài liên kết dưới 2 Å. Ngoài ra, vòng phenyl A tại nhóm liên kết còn thể hiện tương tác pi-pi stacked và pi-alkyl lần lượt với His132 và Cis142.



Hình 2. Cấu hình liên kết của các hợp chất đồng kết tinh trong enzyme HDAC1, HDAC2 và HDAC8 được tái tạo

Ghi chú: Phối tử màu lục là quá trình re-docking.

3.2.2. Thụ thể HDAC2

Trong HDAC2, trung tâm hoạt động bao gồm Zn401, Asp104, Leu144, Gly154, Phe155, Cys156, His183, Tyr209, Phe210, Leu276 và HOH593 (Bảng 3). Năng lượng tương tác của các phối tử với protein dao động từ -35,57 đến -24,79 kJ/mol. Dẫn xuất **19** đạt hiệu quả liên kết khá tốt với trung tâm hoạt động HDAC2 với mức năng lượng tương tác là -35,57 kJ/mol. Tại vị trí nhóm cap của dẫn xuất **19**, nhóm thế *m*-hydroxyl hình thành tương tác HBA và HBD với Tyr209. Nhóm sulfonamide tạo liên kết HBA với Asp104 tại phần miệng của túi. Vòng phenyl B cho thấy tương tác với hai amino acid Phe155 và Phe210, các nhóm phenyl của phenylalanine định hướng song song với vòng phenyl B tạo nên các tương tác xếp chồng pi-pi.

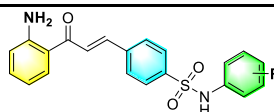
Ngoài ra, vòng phenyl B còn có tương tác hút pi-pi stacked với các nhánh amino acid His183. Nhóm liên kết kim loại dễ dàng đi vào túi enzyme vào tạo chelate với ion kim loại Zn^{2+} với độ dài liên kết là 1,86 Å. Bên cạnh đó, vòng phenyl A còn thể hiện tương tác pi-sulfur với Cys156 và pi-alkyl với Leu144, góp phần cố định phần liên kết kim loại bên trong khoang gắn kết. Nhóm thế o-hydroxyl trên vòng phenyl A hình thành tương tác HBA và HBD với Gly154 (Hình 4). Hầu hết các kiểu tương tác trên đều đạt độ dài liên kết dưới 5 Å nên tương tác có độ hiệu quả cao.

3.2.3. Thụ thể HDAC8

Đối với HDAC8, vì cấu tạo không có túi phụ, nên định hướng gắn kết không giống như nhóm nghiên cứu đề ra, phần liên kết kim loại của các hợp chất không thể tiến sâu vào trong túi, do đó không thể tương tác tạo chelate với phần coenzyme ion Zn^{2+} , thay vào đó, nhóm cap sẽ đi vào khoang gắn kết. Tuy nhiên, trong số 32 dẫn xuất chalcone được định hướng thiết kế, ghi nhận được một số dẫn xuất mang nhóm thế nitro trên vòng thơm ở nhóm cap có khả năng tương tác tạo chelate với ion kim loại Zn^{2+} . Hơn thế nữa, dẫn xuất 2 có thể tạo phức ổn định hơn chất ức chế với mức năng lượng tương tác là -26,27 kJ/mol, năng lượng của chất chuẩn đạt -24,79 kJ/mol. Ngoài ra, nhóm thế m-nitro còn có khả năng tạo liên kết hydrogen với amino acid Tyr306 và phân tử HOH2154. Vòng phenyl trên nhóm CAP hình thành các tương tác hút pi-pi stacked với Phe152, His180 và Phe208. Vòng phenyl A dễ dàng hình thành các tương tác pi-alkyl, pi-sigma với các amino acid Pro273 và Tyr306 ở miệng túi enzyme. Nhóm thế $-NH_2$ trên vòng phenyl A tương tác HBD với Lys33 (Hình 5).

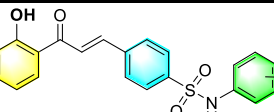
Nhìn chung, các dẫn xuất đều có cấu dạng hoàn toàn phù hợp và ổn định tại trung tâm hoạt động của các enzyme HDAC nhóm I, có ái lực liên kết tốt với các đích phân tử. Tuy nhiên, các dẫn xuất định hướng thiết kế có tính chọn lọc trên HDAC1 và HDAC2 hơn so với HDAC8. Do bản chất về mặt cấu tạo HDAC8 không có túi phụ, các dẫn xuất được thiết kế tương đối công kênh nên rất khó thâm nhập vào trung tâm hoạt động để hình thành chelate với ion Zn^{2+} . Kết quả mô phỏng *in silico* cho thấy dẫn xuất 20 có tiềm năng rất lớn và cho hiệu quả ức chế không chọn lọc lên cả ba enzyme HDAC1, HDAC2 và HDAC8, vì vậy được dự đoán là có khả năng ức chế toàn bộ các enzyme HDAC nhóm I.

Bảng 1. Kết quả docking các dẫn xuất chalcone chứa nhóm thế amino với các enzyme HDAC



Code	R	Năng lượng (kJ/mol)		
		HDAC1	HDAC2	HDAC8
01	m-OCH ₃	-28,72	-30,59	-18,39
02	m-NO ₂	-29,92	-34,66	-26,27
03	m-CH ₃	-29,58	-28,86	-16,07
04	m-Cl	-30,27	-27,99	-16,08
05	m-F	-30,75	-30,48	-16,15
06	o-CH ₃	-29,98	-29,38	-13,97
07	o-OCH ₃	-27,46	-28,26	-14,4
08	o-NO ₂	-30,79	-31,23	-19,31
09	o-Cl	-27,84	-30,79	-18,64
10	o-F	-28,41	-28,35	-15,67
11	p-CH ₃	-31,14	-26,34	-12,67
12	p-OCH ₃	-28,25	-27,39	-15,59
13	p-NO ₂	-27,9	-33,15	-18,22
14	p-Cl	-30,16	-24,79	-19,48
15	p-F	-29,77	-29,63	-20,69
16	H	-28,12	-30,67	-17,58

Bảng 2. Kết quả docking các dẫn xuất chalcone chứa nhóm thế hydroxyl với các enzyme HDAC

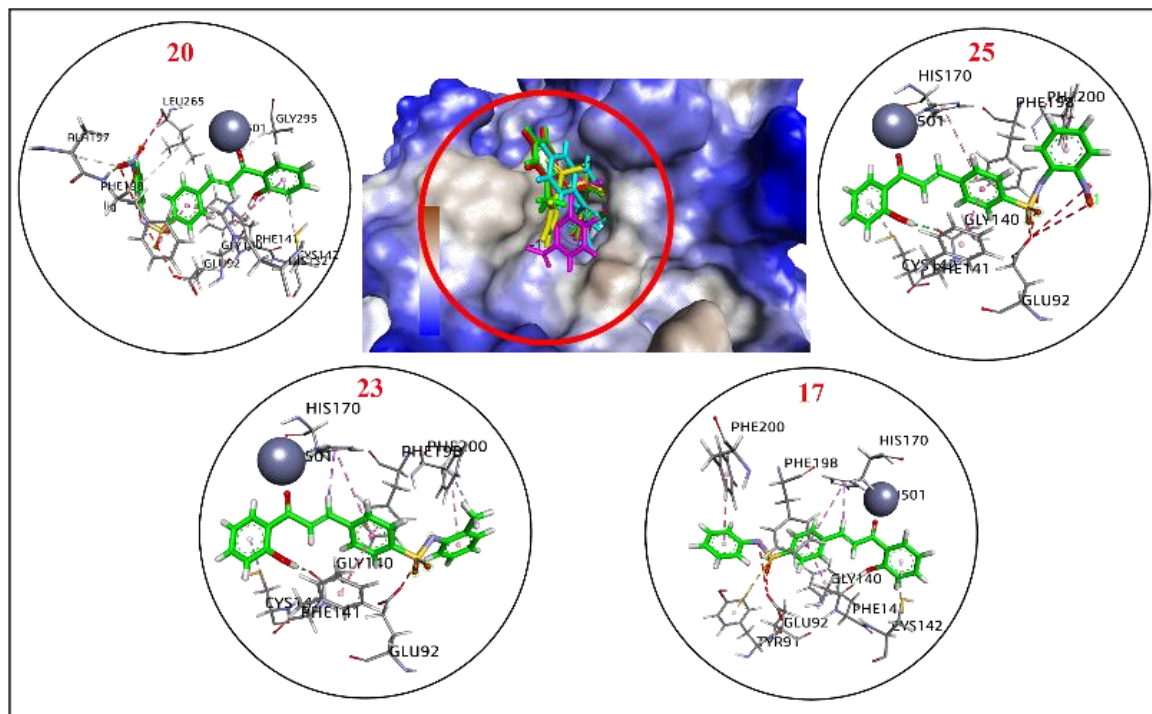


Code	Nhóm R	Năng lượng (kJ/mol)		
		HDAC1	HDAC2	HDAC8
17	H	-31,58	-33,62	-16,86
18	m-CH ₃	-31,01	-30,62	-13,82
19	m-OCH ₃	-30,41	-35,57	-13,93
20	m-NO ₂	-35,14	-35,07	-20,39
21	m-Cl	-29,72	-30,21	-13,93
22	m-F	-30,52	-31,68	-14,79
23	o-CH ₃	-31,97	-32,99	-12,21
24	o-OCH ₃	-30,29	-29,42	-13,18
25	o-NO ₂	-33,57	-31,44	-14,55
26	o-Cl	-31,09	-30,28	-17,1
27	o-F	-30,65	-32,84	-18,6
28	p-CH ₃	-28,95	-29,43	-14,15
29	p-OCH ₃	-29,65	-29,74	-15,52
30	p-NO ₂	-28,41	-32,1	-16,64
31	p-Cl	-29,18	-28,61	-16,12
32	p-F	-29,88	-30,66	-18,42

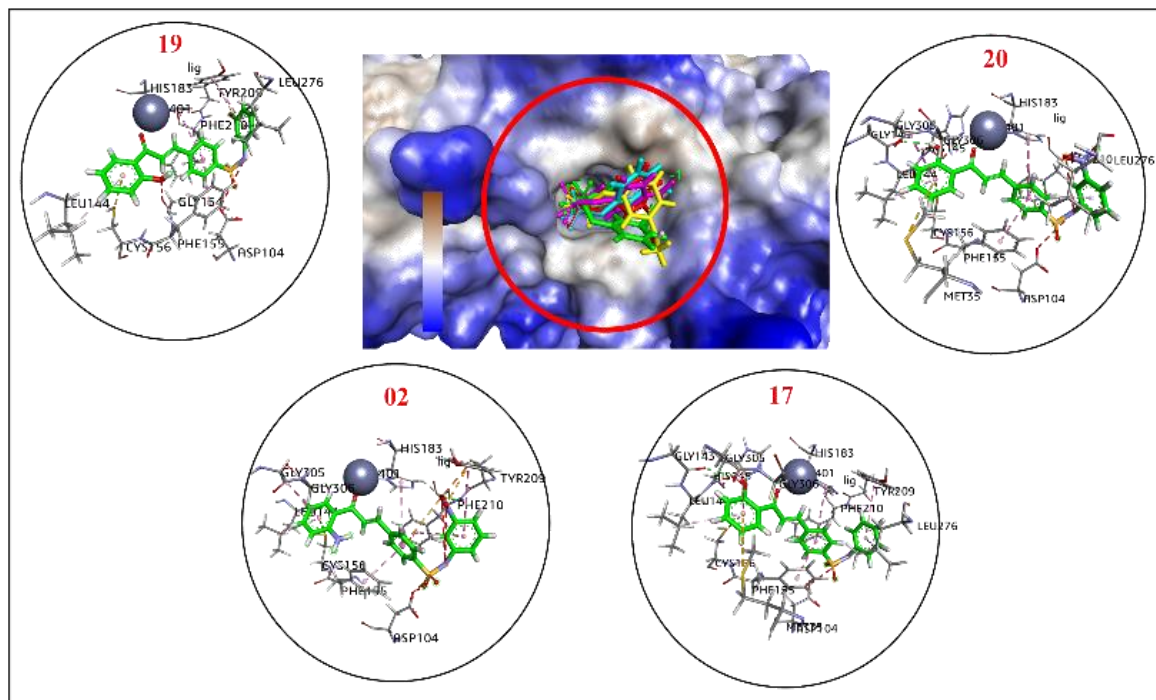
Bảng 3. Các amino acid tương tác với các chalcone tiềm năng tại vị trí gắn kết trên enzyme HDAC

HDAC	Code ^a	LE ^b	Amino acid tương tác chính
HDAC1	20	0,28	Zn501, Glu92, His132, Gly140, Phe141, Cys142, Ala197, Phe198, Leu265, Gly295
	25	0,27	Zn501, Glu92, Gly140, Phe141, Cys142, His170, Phe198, Phe200
	23	0,27	Zn501, Glu92, Gly140, Phe141, Cys142, His170, Phe198, Phe200
	17	0,28	Zn501, Tyr91, Glu92, Gly140, Phe141, Cys142, His170, Phe198, Phe200
	11	0,27	Zn501, Glu92, Met130, His131, His132, Phe141, Cys142, Phe198, Leu265, Gly295, Tyr297
HDAC2	19	0,29	Zn401, Asp104, Leu144, Gly154, Phe155, Cys156, His183, Tyr209, Phe210, Leu276
	20	0,28	Zn401, Met35, Asp104, Gly143, Leu144, His145, Phe155, Cys156, His183, Phe210, Leu276, Gly305
	02	0,28	Zn401, Asp104, Leu144, Phe155, Cys156, His183, Tyr209, Phe210, Gly305
	17	0,30	Zn401, Met35, Asp104, Gly143, Leu144, His145, Phe155, Cys156, His183, Tyr209, Phe210, Leu276, Gly305
	13	0,26	Zn401, Asp104, Leu144, Phe155, Cys156, His183, Tyr209, Phe210, Leu276
HDAC8	02	0,21	Zn1375, Lys33, His143, Phe152, His180, Phe208, Pro273, Tyr306, HOH2154
	15	0,18	Lys33, Gly151, Phe152, His180, Phe208, Tyr306, HOH2154
	20	0,16	Zn1375, Lys33, Gly151, Phe152, His180, Phe208, Met274, Tyr306, HOH2154
	14	0,17	Lys33, Phe152, His180, Phe208, Pro273, Met274, Tyr306
	08	0,15	Lys33, Gly151, His180, Phe207, Phe208, Met274, Tyr306

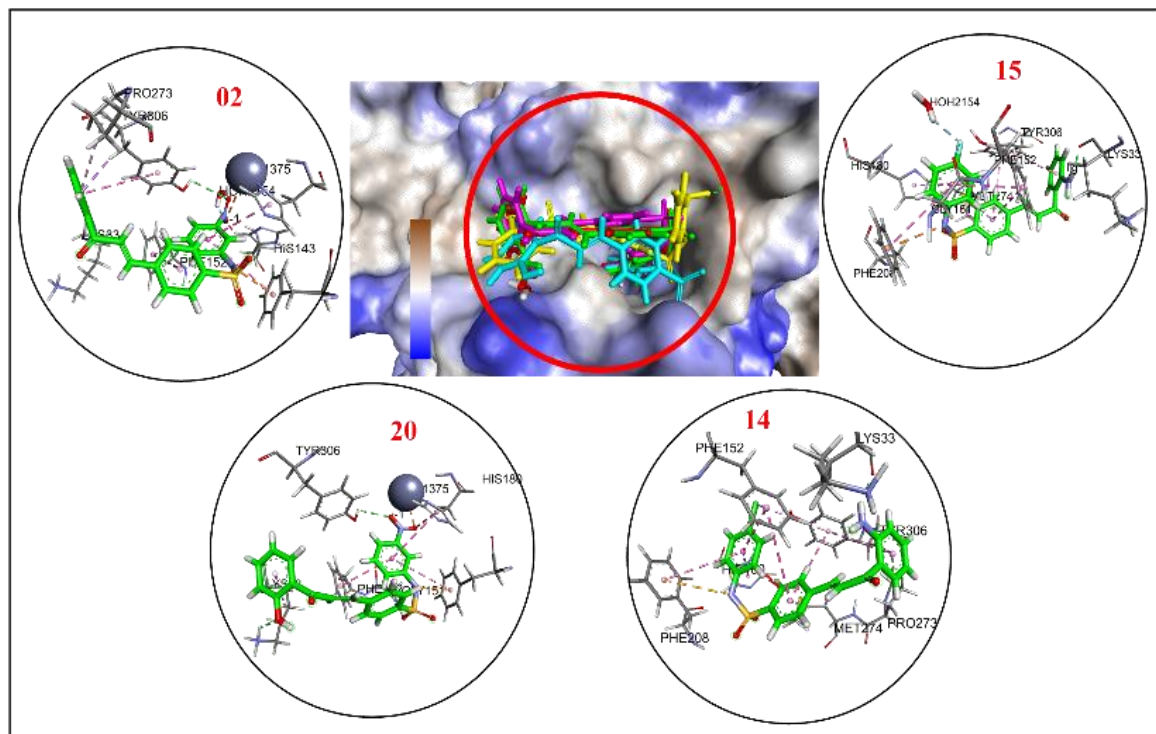
Ghi chú: ^aThứ tự các hợp chất được sắp xếp theo chiều tăng dần mức năng lượng liên kết dự đoán. ^bLE > 0,3 cho biết thấy phối tử có thể là hợp chất khởi đầu tiềm năng.



Hình 3. Cấu hình liên kết của các dẫn xuất 20, 25, 23, 17 tại trung tâm hoạt động enzyme HDAC1



Hình 4. Cấu hình liên kết của các dẫn xuất 19, 20, 02, 17 tại trung tâm hoạt động enzyme HDAC2



Hình 5. Cấu hình liên kết của các dẫn xuất 02, 15, 20, 14 tại trung tâm hoạt động của enzyme HDAC8

3.2.4. Dự đoán sơ lược ADMET

Bốn hợp chất **20**, **19**, **17** và **15** được dự đoán về ADMET như hệ số phân chia dầu-nước logP, Độ thấm thấu qua hàng rào máu não (blood brain barrier), độ thấm Madin-Darby canine kidney (MDCK), chất ức chế Cytochrome P450, thời gian bán thải, độc tính trên gan, đường hô hấp (Bảng 4). Hầu hết các hợp chất đều tuân thủ quy tắc Lipinski. Tuy nhiên, hệ số phân chia dầu-nước còn khá cao, hầu hết đều trên 4, nên chưa thích hợp dùng trong đường uống, cần cải thiện thêm về mặt cấu trúc.

Cytochrome P450 xúc tác cho nhiều phản ứng liên quan đến chuyển hóa thuốc, các hợp chất được dự đoán ức chế liên quan đến CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4. Ngoài ra, nhược điểm của các dẫn xuất trên là thời gian bán thải còn tương đối ngắn. Độc tính trên gan và đường hô hấp cũng không quan sát được trên 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.

Bảng 4. Các thuộc tính sơ lược về ADMET của bốn hợp chất chalcone-sulfonamide tiềm năng

Hợp chất	20	19	17	15
Thuộc tính				
LogP	4,005	4,128	4,034	3,758
Quy tắc Lipinski	Tuân thủ	Tuân thủ	Tuân thủ	Tuân thủ
Độ thấm thấu BBB	Không	Không	Không	Không
Độ thấm MDCK (cm/s)	5,3E-05	1,2E-05	1,2E-05	1,7E-05
Chất ức chế CYP1A2	Không	Không	Có	Có
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
T _{1/2} (h)	0,086	0,112	0,132	0,034
H-HT	Không	Không	Không	Không
AMES – toxicity	Không	Không	Không	Không
Gây độc đường hô hấp	Không	Không	Không	Không

Ghi chú: LogP: Hệ số phân chia dầu-nước; BBB (blood brain barrier): hàng rào máu não; CYP: Cytochrome P450; T_{1/2}: thời gian bán thải; H-HT: độc tính gan ở người.

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

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 ban đầu.

Năm 2013, nhóm nghiên cứu của Nguyễn Hải Nam và cộng sự đã tổng hợp các dẫn xuất 5-substitutedphenyl-1,3,4-thiadiazole dựa trên acid hydroxamic với khả năng ức chế HDAC8 bằng chương trình Autodock và cho thấy hiệu quả cao. Các kết quả đánh giá hoạt tính sinh học trên các dòng tế bào ung thư NCI-H460 (ung thư phổi), PC3 (ung thư tuyến tiền liệt), SW620 (ung thư ruột kết), MCF-7 (ung thư biểu mô tuyến vú) và AsPC-1 (ung thư tuyến tụy) cũng cho thấy hiệu quả khả quan. Hợp chất 5a trong nghiên cứu cho thấy khả năng gây độc tế bào mạnh đối với cả năm dòng tế bào được thử nghiệm. Đặc biệt trên các dòng tế bào SW620 và PC3, hợp chất này mạnh hơn khoảng 5 lần so với SAHA (hợp chất có khả năng ức chế HDAC mạnh

đã được FDA phê chuẩn để điều trị) (Nam et al., 2014).

Năm 2018, Neeraj Kumar và cộng sự cũng đã thực hiện một nghiên cứu ức chế HDAC dựa trên các dẫn xuất 1,3-benzodioxole propargyl ether thông qua phần mềm AutoDock Vina và HEX 8.0. Kết quả là các phức hợp protein và hợp chất được gắn kết đã được phân tích bằng các công cụ AutoDock. Trong số tất cả các hợp chất thu được được gắn với HDAC1, cả hợp chất 7 và hợp chất 9 trong nghiên cứu này đều cho kết quả là -10,6 kJ/mol điểm gắn kết, tốt hơn so với các loại thuốc đã được phê duyệt SAHA, TSA và VPA với điểm gắn là -9,2, -10,3 và -5,9 kJ (Kumar et al., 2018).

Năm 2020, nghiên cứu của Scafuri và cộng sự đã cho thấy một loạt các dẫn xuất được gắn kết vào các enzyme HDAC1/2 thông qua phần mềm AutoDock 4.2 và AutoDockTools4 cho kết quả đầy tiềm năng. Các hợp chất đều hình thành các tương tác với các amino acid quan trọng như Tyr303/308, (Phe150/155 và Phe205/210, Gly149/154,

Gly301/306, Asp176/181, His178/183 (Scafuri et al., 2020).

Một nghiên cứu khác của Ibrahim và cộng sự vào năm 2021 cũng được thực hiện trên các HDAC nhóm I với hoạt động chống bệnh bạch cầu bằng chương trình Glide trong Schrödinger Suite. Các hợp chất đều hình thành các tương tác với các amino acid quan trọng như Gly149/154/143, Phe150/155/144, His178/183/172, Phe205/210/200, L271/276/266. Các kết quả đánh giá hoạt tính sinh học cũng chứng minh cho hiệu quả ức chế tốt của các hợp chất trong nghiên cứu. Các dẫn xuất pyrazine gắn với 2-aminobenzamides cho thấy hoạt tính chống lại các enzyme HDAC nhóm I như HDAC1/2/3/8 với giá trị IC₅₀ thấp nhất đạt 0,13 ± 0,01 μM (Ibrahim et al., 2022).

4. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã đề xuất ra định hướng thiết kế 32 hợp chất là dẫn xuất của aminochalcone và hydroxylchalcone mang nhóm thế sulfonamide có khả năng ức chế các enzyme HDAC nhóm I trong điều trị bệnh ung thư. Nghiên cứu đã mô phỏng gắn

kết các dẫn xuất vào trung tâm hoạt động của các enzyme HDAC nhóm I gồm HDAC1, HDAC2 và HDA8. Mô hình phân tử cho thấy các phối tử đã tương tác vào các vị trí ức chế quan trọng trên cả ba enzyme HDAC. 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, tạo chelate với ion Zn²⁺ và phù hợp với các công bố tương quan gần đây. Qua đó, mô hình sẽ làm tiền đề và đề xuất cho các nghiên cứu về phương pháp tổng hợp hoá dược và đánh giá sinh học dựa trên các kết quả nghiên cứu này, giúp định hướng cho tổng hợp thuốc điều trị ung thư trong tương lai.

LỜI CẢM ƠN

Tác giả Nguyễn Hải Đăng và Nguyễn Cường Quốc đóng góp như nhau trong nghiên cứu này.

Nhóm tác giả xin cảm ơn Trường Đại học Cần Thơ đã hỗ trợ kinh phí để nhóm nghiên cứu hoàn thiện và công bố các kết quả nghiên cứu trong bản thảo này (Mã số: TSV2023-25 và T2023-19).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Bello, E. D., Noce, B., Fioravanti, R., & Mai, A. (2022). Current HDAC Inhibitors in Clinical Trials. *CHIMIA*, 76(5), Article 5. <https://doi.org/10.2533/chimia.2022.448>
- Bertrand, P. (2010). Inside HDAC with HDAC inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(6), 2095–2116. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.02.030>
- Bolden, J. E., Peart, M. J., & Johnstone, R. W. (2006). Anticancer activities of histone deacetylase inhibitors. *Nature Reviews Drug Discovery*, 5(9), Article 9. <https://doi.org/10.1038/nrd2133>
- Géraldy, M., Morgen, M., Sehr, P., Steimbach, R. R., Møi, D., Ridinger, J., Oehme, I., Witt, O., Malz, M., Nogueira, M. S., Koch, O., Gunkel, N., & Miller, A. K. (2019). Selective Inhibition of Histone Deacetylase 10: Hydrogen Bonding to the Gatekeeper Residue is Implicated. *Journal of Medicinal Chemistry*, 62(9), 4426–4443. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01936>
- Ibrahim, H. S., Abdelsalam, M., Zeyn, Y., Zessin, M., Mustafa, A.-H. M., Fischer, M. A., Zeyn, P., Sun, P., Bülbül, E. F., Vecchio, A., Erdmann, F., Schmidt, M., Robaa, D., Barinka, C., Romier, C., Schutkowski, M., Krämer, O. H., & Sippl, W. (2022). Synthesis, Molecular Docking and Biological Characterization of Pyrazine Linked 2-Aminobenzamides as New Class I Selective Histone Deacetylase (HDAC) Inhibitors with Anti-Leukemic Activity. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(1), Article 1. <https://doi.org/10.3390/ijms23010369>
- Johnstone, R. W. (2002). Histone-deacetylase inhibitors: Novel drugs for the treatment of cancer. *Nature Reviews Drug Discovery*, 1(4), Article 4. <https://doi.org/10.1038/nrd772>
- Kumar, N., Tomar, R., Pandey, A., Tomar, V., Singh, V. K., & Chandra, R. (2018). Preclinical evaluation and molecular docking of 1,3-benzodioxole propargyl ether derivatives as novel inhibitor for combating the histone deacetylase enzyme in cancer. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 46(6), 1288–1299. <https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1369423>
- Li, Y., & Seto, E. (2016). HDACs and HDAC Inhibitors in Cancer Development and Therapy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(10), a026831. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026831>
- Lombardi, P. M., Cole, K. E., Dowling, D. P., & Christianson, D. W. (2011). Structure, mechanism, and inhibition of histone deacetylases and related metalloenzymes. *Current Opinion in Structural Biology*, 21(6), 735–743. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2011.08.004>

- Mai, A., Massa, S., Valente, S., Simeoni, S., Ragno, R., Bottoni, P., Scatena, R., & Brosch, G. (2006). Aroyl-Pyrrolyl Hydroxyamides: Influence of Pyrrole C4-Phenylacetyl Substitution on Histone Deacetylase Inhibition. *ChemMedChem*, 1(2), 225–237. <https://doi.org/10.1002/cmdc.200500015>
- Nam, N. H., Huong, T. L., Dung, D. T. M., Dung, P. T. P., Oanh, D. T. K., Park, S. H., Kim, K., Han, B. W., Yun, J., Kang, J. S., Kim, Y., & Han, S. B. (2014). Synthesis, bioevaluation and docking study of 5-substitutedphenyl-1,3,4-thiadiazole-based hydroxamic acids as histone deacetylase inhibitors and antitumor agents. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 29(5), 611–618. <https://doi.org/10.3109/14756366.2013.832238>
- Orlikova, B., Schnekenburger, M., Zloh, M., Golais, F., Diederich, M., & Tasdemir, D. (2012). Natural chalcones as dual inhibitors of HDACs and NF- κ B. *Oncology Reports*, 28(3), 797–805. <https://doi.org/10.3892/or.2012.1870>
- Phuong, N. H., De, T. Q., Quoc, N. C., Phuong, H. T., Binh, T. D., Thao, H. N., Hue, B. B. T., Tuan, 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>
- Rettig, I., Koeneke, E., Trippel, F., Mueller, W. C., Burhenne, J., Kopp-Schneider, A., Fabian, J., Schober, A., Fernekorn, U., von Deimling, A., Deubzer, H. E., Milde, T., Witt, O., & Oehme, I. (2015). Selective inhibition of HDAC8 decreases neuroblastoma growth in vitro and in vivo and enhances retinoic acid-mediated differentiation. *Cell Death & Disease*, 6(2), Article 2. <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.24>
- Ropero, S., & Esteller, M. (2007). The role of histone deacetylases (HDACs) in human cancer. *Molecular Oncology*, 1(1), 19–25. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2007.01.001>
- Scafuri, B., Bontempo, P., Altucci, L., De Masi, L., & Facchiano, A. (2020). Molecular Docking Simulations on Histone Deacetylases (HDAC)-1 and -2 to Investigate the Flavone Binding. *Biomedicines*, 8(12), Article 12. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8120568>
- Vannini, A., Volpari, C., Filocamo, G., Casavola, E. C., Brunetti, M., Renzoni, D., Chakravarty, P., Paolini, C., De Francesco, R., Gallinari, P., Steinkühler, C., & Di Marco, S. (2004). Crystal structure of a eukaryotic zinc-dependent histone deacetylase, human HDAC8, complexed with a hydroxamic acid inhibitor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(42), 15064–15069. <https://doi.org/10.1073/pnas.0404603101>
- Weichert, W., Röske, A., Gekeler, V., Beckers, T., Stephan, C., Jung, K., Fritzsche, F. R., Niesporek, S., Denkert, C., Dietel, M., & Kristiansen, G. (2008). Histone deacetylases 1, 2 and 3 are highly expressed in prostate cancer and HDAC2 expression is associated with shorter PSA relapse time after radical prostatectomy. *British Journal of Cancer*, 98(3), Article 3. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604199>
- Zhou, J., Li, M., Chen, N., Wang, S., Luo, H.-B., Zhang, Y., & Wu, R. (2015). Computational Design of a Time-Dependent Histone Deacetylase 2 Selective Inhibitor. *ACS Chemical Biology*, 10(3), 687–692. <https://doi.org/10.1021/cb500767c>