

Nghiên cứu docking phân tử đa mục tiêu tương tác với các thụ thể ER α , PR, EGFR và CK2 của một số hợp chất *N*-hydroxycinnamamide

Nguyễn Cường Quốc¹, Lê Đăng Quang², Nguyễn Duy Tuấn³, Nguyễn Trọng Tuấn¹,
Bùi Thị Bửu Huệ¹, Trần Thanh Mến¹, Trần Quang Đệ^{1*}

¹Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ, khu 2, đường 3/2, phường Xuân Khánh, quận Ninh Kiều, TP Cần Thơ, Việt Nam

²Viện Kỹ thuật Nhiệt đới, Viện Hàn lâm KH&CN Việt Nam, 18 Hoàng Quốc Việt, phường Nghĩa Đô, quận Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

³Khoa Y, Trường Đại học Nam Cần Thơ, 168 Nguyễn Văn Cừ, phường An Bình, quận Ninh Kiều, TP Cần Thơ, Việt Nam

Ngày nhận bài 21/12/2021; ngày chuyển phân biên 24/12/2021; ngày nhận phân biên 20/1/2022; ngày chấp nhận đăng 25/1/2022

Tóm tắt:

Hóa trị liệu ung thư vú được thực hiện bằng cách nhắm mục tiêu vào các thụ thể như ER α (estrogen alpha), PR (progesterone), EGFR (yếu tố tăng trưởng biểu bì) và CK2 (protein kinase). Trong nghiên cứu này, các cấu trúc của ER α , PR, EGFR và CK2 được lấy từ ngân hàng dữ liệu protein và được docking với các hợp chất tương tự belinostat bằng cách sử dụng phần mềm GOLD 5.3. Kết hợp cả hai tiêu chí phân tích điểm số gắn kết và khả năng liên kết, một số chất tương tự belinostat được cho là ứng cử viên tiềm năng để ức chế ung thư vú. Các hợp chất tiềm năng liên kết chặt chẽ với tư thế ràng buộc tương ứng trong từng thụ thể hormone, chủ yếu bằng các liên kết hydro giữa các hợp chất được nghiên cứu và các amino acid trong vị trí hoạt động. Ba hợp chất (C3, C5 và C8) cho kết quả tốt nhất. Trong số đó, hợp chất C5 là ứng cử viên tốt nhất cho nhắm mục tiêu vào thụ thể CK2. Nghiên cứu này gợi ý rằng, các hợp chất *N*-hydroxycinnamamide có thể được nghiên cứu và đánh giá thêm cho điều trị ung thư vú.

Từ khóa: belinostat, docking, GOLD 5.3, *N*-hydroxycinnamamide, ung thư vú.

Chỉ số phân loại: 2.6

1. Đặt vấn đề

Ung thư vú là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong trong các loại ung thư ở phụ nữ. Ung thư vú ảnh hưởng đến chức năng của các tế bào biểu mô tuyến vú khỏe mạnh, xâm lấn, di căn và thường lây lan vào các cơ quan khác. Sự sản sinh quá mức của estrogen là một trong những nguyên nhân hàng đầu cho sự phát triển của ung thư vú. Trong tế bào tuyến vú có các thụ thể hormone estrogen (ER) và PR có chức năng như “công tắc”, kích hoạt hoặc vô hiệu hóa một số chức năng cụ thể trong tế bào tuyến vú, tạo ra các yếu tố có nguy cơ tiềm ẩn cho sự phát triển của ung thư vú [1]. Hiện nay, hóa trị liệu ung thư vú bằng cách nhắm mục tiêu vào các thụ thể như ER α , PR, thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì EGFR... đã cho thấy hiệu quả trong việc điều trị các loại ung thư vú. Năm 2015, thụ thể ER- α 36 được nhóm nghiên cứu của Z.Y. Wang và cs (2015) [2] báo cáo là một nhân tố mới trong liệu pháp điều trị ung thư vú ở người. Sự biểu hiện quá mức của PR thường được quan sát thấy trong ung thư vú và điều này cũng liên quan trực tiếp đến sự biểu hiện quá mức của ER do PR là sản phẩm cuối từ sự kích thích estrogen trong các mô mục tiêu. EGFR đã được báo cáo là đóng một vai trò quan trọng trong ung thư vú âm tính cấp độ ba (TNBC) [3]. Một số dòng tế bào TNBC (MDA-MB-231 và MDA-MB-468) đã được phát hiện có mức tăng EGFR cao [4]. CK2 đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển tế bào, biệt hóa tế bào, quá trình apoptosis và biến đổi gây ung thư [5]. Chức năng chống apoptotic của CK2 cho phép tế bào ung thư thoát khỏi tế bào chết và tiếp tục tăng sinh, vì vậy khi được bổ sung với các liệu pháp chống ung thư mạnh khác, chất ức chế CK2 có thể làm tăng hiệu quả của liệu pháp khác bằng cách cho phép quá trình chết rụng do thuốc xảy ra với tốc độ bình thường không bị hạn chế [6]. Hiện nay, các loại thuốc điều trị trên thị trường đã được

phê duyệt sử dụng cho bệnh ung thư vú nhắm mục tiêu vào các đích phân tử trên rất đa dạng như là Tamoxifen, Trastuzumab, Paclitaxel, Capecitabine, Docetaxel..., tuy nhiên lại có nhiều tác dụng phụ khác nhau [7]. Gần đây, lựa chọn hiệp đồng với các hợp chất có yếu tố ức chế enzyme histone deacetylase (HDAC) đã được chứng minh là có tác dụng chống ung thư vú mạnh mẽ [8, 9]. Hoạt chất belinostat đã nhận được sự quan tâm và đạt kết quả khả quan trong việc điều trị ung thư vú khi hiệp đồng với một số loại thuốc khác trên thị trường. P. Lu và cs (2019) [10] đã công bố belinostat ngăn chặn sự tăng sinh tế bào bằng cách bất hoạt con đường Wnt/ β -catenin và thúc đẩy quá trình chết rụng thông qua việc điều chỉnh con đường PKC trong ung thư vú. Năm 2020, belinostat được phối hợp với 17-AAG để thể hiện tác động tiêu cực đến sự tăng sinh và xâm lấn của các tế bào ung thư vú MDA-MB-231, kết quả cho thấy, sự di chuyển của các tế bào này đã bị ngăn chặn đáng kể khi kết hợp ở các nhóm được điều trị so với việc sử dụng đơn lẻ [11]. Vì vậy, vai trò quan trọng của các chất ức chế HDAC dần trở thành như là tác nhân chống ung thư vú mới. Nghiên cứu này đã lựa chọn 8 hợp chất là dẫn xuất của *N*-hydroxycinnamamide có cấu trúc tương tự hoạt chất belinostat để tiến hành thực hiện gắn kết vào 4 đích phân tử enzyme. Phần mềm GOLD 5.3 đã được sử dụng trong nghiên cứu này. Đây là một trong các phần mềm cho thấy khả năng dự đoán các tư thế ràng buộc chính xác gần 60% trong các nghiên cứu *in silico* hiện nay và hiệu quả hơn các phần mềm docking thông dụng phổ biến khác như Autodock4, MOE, Vina, FlexX [12, 13]. Mục tiêu của nghiên cứu thực hiện các khảo sát về tác động chống ung thư vú tiềm năng của các hợp chất ức chế enzyme HDAC và định hướng cho các nghiên cứu khác về tổng hợp các hợp chất có yếu tố ức chế HDAC, với tiêu chí tìm ra các hợp chất phân tử nhỏ, đích tác động đa mục tiêu và mang lại hoạt tính đa dạng.

*Tác giả liên hệ: Email: tqde@ctu.edu.vn

Multitargeted molecular docking study of some *N*-hydroxycinnamamide compounds on ER α , PR, EGFR, and CK2 receptors

Cuong Quoc Nguyen¹, Dang Quang Le²,
Duy Tuan Nguyen³, Trong Tuan Nguyen¹,
Thi Buu Hue Bui¹, Thanh Men Tran¹, Quang De Tran^{1*}

¹College of Natural Sciences, Can Tho University, campus,

3/2 Street, Xuan Khanh Ward, Ninh Kieu District, Can Tho City, Vietnam

²Institute for Tropical Technology, Vietnam Academy of Science and Technology,

18 Hoang Quoc Viet Street, Nghia Do Ward, Cau Giay District, Hanoi, Vietnam

³Faculty of Medicine, Nam Can Tho University,

168 Nguyen Van Cu Street, An Binh Ward, Ninh Kieu District, Can Tho City, Vietnam

Received 21 December 2021; revised 20 January 2022; accepted 25 January 2022

Abstract:

Breast cancer chemotherapy is marked by targeting the function of receptors such as ER α (estrogen receptor alpha), PR (progesterone receptor), EGFR (epidermal growth factor receptor), and CK2 (protein kinase receptor). In this study, the structures of ER α , PR, EGFR and CK2 were obtained from the protein data bank and docked with belinostat analogues using GOLD Suite 5.3 software. Combining both docking score and binding mode analysis criteria, some belinostat analogues exhibited as potential candidates to inhibit the function of breast cancer. The potential compounds are well-bound in their respective binding pose of the hormone receptors. This is mainly based on hydrogen bond interactions between the studied compounds and in-pose amino acids. Three compounds (C3, C5 and C8) gave the best results. Among them, compound C5 stood out as the best candidate for target CK2. This study suggested that *N*-hydroxycinnamamide can be further investigated and evaluated for breast cancer treatment.

Keywords: belinostat, breast cancer, docking, GOLD 5.3, *N*-hydroxycinnamamide.

Classification number: 2.6

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Xây dựng cấu trúc và chuẩn bị thông số đầu vào của ligand và enzyme

Các ligand được vẽ bằng GaussView và tối ưu hóa năng lượng trong Gaussian bằng hàm DFT (B3LYP/6-31g (d, p)) [14]. Cấu trúc 3D của các enzyme ER α , PR, EGFR và CK2 được tải về từ ngân hàng cơ sở dữ liệu protein RCSB (<https://www.rcsb.org/>) với các ID lần lượt là 3ERT [15], 1SQN [16], 2J6M [17] và 3OWJ [18]. Tất cả các phân tử nhỏ, nước và các phối tử đồng kết tinh có trong các enzyme được xóa bằng Discovery Studio Visualizer, riêng các phân tử nước nằm trong trung tâm hoạt động của các enzyme được xem xét, phân tích và giữ lại. Sau đó, các enzyme được tối thiểu hóa năng lượng bằng Swiss PdbViewer [19].

2.2. Docking phân tử

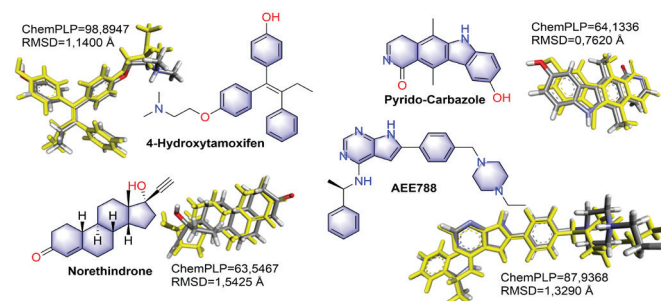
Quá trình docking được thực hiện bằng phần mềm GOLD 5.3 [20, 21]. Việc docking phân tử được sử dụng để xác định hướng của các chất ức chế khi liên kết với protein, nhằm dự đoán mối liên kết và hoạt động của các hợp chất khi liên kết với protein. Vùng không gian docking được chọn nằm trong khoảng 10 Å tính từ tâm của chất ức chế đồng kết tinh tại trung tâm hoạt động. Sử dụng thuật toán di truyền (GA) để gắn các phối tử linh hoạt vào các vị trí liên kết với protein được cài đặt với 100 lần chạy độc lập. Giá trị giới hạn của khoảng cách được cài đặt là 2,5 Å cho liên kết hydro và 4,0 Å cho tương tác Van Der Waals. Hàm tính điểm và xếp hạng sử dụng là ChemPLP. Các tham số còn lại được giữ nguyên giống với các tham số mặc định. Sau khi docking kết thúc, cấu hình liên kết của từng phối tử được xếp hạng theo điểm ChemPLP. Cấu trúc xếp hạng cao nhất của mỗi phối tử được chọn và phân tích bằng Discovery Studio và PlayMolecule với công cụ KDEEP [22] để tìm hiểu phương thức liên kết protein - chất ức chế. Các giá trị hằng số phân ly (pK) và hằng số ức chế được tính bằng công thức sau:

$$pK = -\log_{10} K$$

3. Kết quả và bàn luận

3.1. Đánh giá mô hình docking

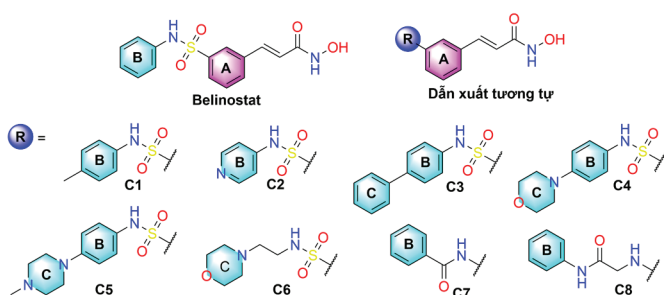
Các hợp chất đồng kết tinh trong các enzyme ER α , PR, EGFR, CK2 lần lượt là 4-hydroxytamoxifen, norethindrone, AEE788 và pyrido-carbazole. Các hợp chất cho hoạt tính mạnh trong việc ức chế từng loại enzyme này và chống lại sự phát triển của các tế bào ung thư vú hiệu quả. Nghiên cứu tiến hành re-docking các hợp chất đồng kết tinh có trong các enzyme trên trở ngược lại vào từng enzyme nhằm so sánh lại với cấu trúc phức hợp X-ray ban đầu chưa qua xử lý. Đây là quá trình cho phép khẳng định phương pháp cho kết quả nghiên cứu định hướng đạt độ tin cậy cao. Cụ thể, kết quả re-docking cho thấy các hợp chất đều cho độ lệch RMSD (Root mean square deviation) nhỏ hơn 2 Å. 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) [23]. Hình 1 cho thấy, kết quả re-docking từ phần mềm GOLD 5.3, cấu hình liên kết được dự đoán tương đồng so với kết quả từ cấu trúc thực nghiệm từ các enzyme trên ngân hàng cơ sở dữ liệu protein RCSB.



Hình 1. Điểm số ChemPLP và độ lệch RMSD của quá trình re-docking các phối tử trở lại các enzyme (ligand màu vàng là phối tử đồng kết tinh có trong enzyme, ligand màu xám là kết quả re-docking).

3.2. Tiêu chí chọn lựa phối tử (ligand)

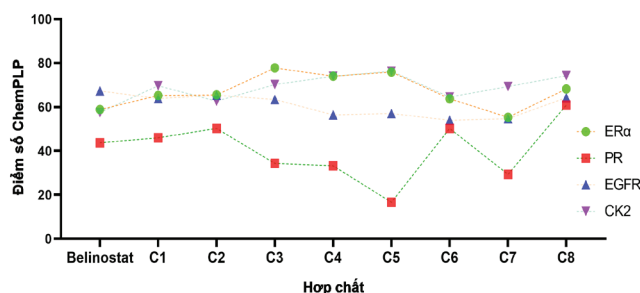
Hoạt chất belinostat đã được sử dụng hiệp đồng với các loại thuốc nhắm mục tiêu khác cho việc điều trị ung thư vú nên belinostat được chọn làm hoạt chất gốc để định hướng nghiên cứu và phát triển. Nghiên cứu tiến hành chọn lựa 8 hợp chất có cấu trúc tương tự belinostat bằng cách thay đổi trên nhóm khóa hoạt động (vòng phenyl B) của cấu trúc belinostat và giữ nguyên phần N-hydroxycinnamamide (vòng phenyl A, phần cầu nối $-C=C-$ và nhóm liên kết kim loại $-CONHOH$) (hình 2). Cụ thể, mang một nhóm thế tăng hoạt trên nhóm khóa hoạt động (hợp chất C1), nhóm khóa hoạt động là một dị vòng (hợp chất C2), tăng kích thước của nhóm khóa hoạt động bằng cách mang thêm một nhóm phenyl (vòng phenyl B) hoặc một dị vòng 6 cạnh (dị vòng C, hợp chất C3, C4 và C5), kéo dài nhóm khóa hoạt động và mang dị vòng (hợp chất C6), thay đổi đơn vị liên kết sulfonamide (hợp chất C7 và C8). Các hợp chất được lựa chọn đều có thể dễ dàng điều chế thông qua các phương pháp và quy trình tổng hợp gồm nhiều bước trong phòng thí nghiệm đã được nghiên cứu và công bố gần đây bởi nhóm nghiên cứu của chúng tôi tại Việt Nam [24-26].



Hình 2. Cấu trúc các hợp chất tương tự belinostat.

Đánh giá kết quả docking vào các thụ thể

Kết quả docking các hợp chất được thể hiện ở hình 3. Các hợp chất belinostat, C3, C5 và C8 cho thấy khả năng tương tác tốt lần lượt tương ứng với từng thụ thể EGFR, ER α , CK2 và PR. Bốn hợp chất tiếp tục được phân tích dự đoán ái lực liên kết ligand-thụ thể, hằng số ức chế và hằng số phân ly (bảng 1). Một hợp chất có hằng số phân ly càng nhỏ thì ligand càng liên kết chặt chẽ hoặc ái lực giữa phối tử và protein càng cao.



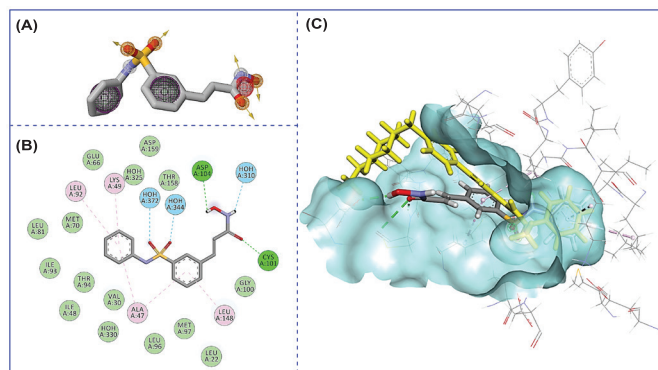
Hình 3. Điểm số ChemPLP từ kết quả docking sử dụng phần mềm GOLD 5.3 (C1 đến C8 ứng với từng hợp chất được lựa chọn trong hình 2).

Bảng 1. Kết quả dự đoán ái lực liên kết của các hợp chất ức chế các loại thụ thể.

Thụ thể	Hợp chất	ΔG (kcal/mol)	pK_d	pK_i
EGFR	Belinostat	-6,61 $\pm$ 0,36	4,90 $\pm$ 0,27	4,96 $\pm$ 0,46
	AEE78	-8,62 $\pm$ 0,76	6,39 $\pm$ 0,56	6,47 $\pm$ 0,41
ER α	C3	-8,29 $\pm$ 0,38	6,14 $\pm$ 0,28	6,19 $\pm$ 0,32
	4-hydroxytamoxifen	-9,57 $\pm$ 0,58	7,09 $\pm$ 0,43	7,36 $\pm$ 0,55
CK2	C5	-8,29 $\pm$ 0,45	6,14 $\pm$ 0,33	6,22 $\pm$ 0,50
	pyrido-carbazole	-8,32 $\pm$ 0,25	6,16 $\pm$ 0,19	6,25 $\pm$ 0,42
PR	C8	-7,36 $\pm$ 0,93	5,45 $\pm$ 0,69	5,72 $\pm$ 0,77
	norethindrone	-8,93 $\pm$ 0,98	6,62 $\pm$ 0,73	6,29 $\pm$ 0,38

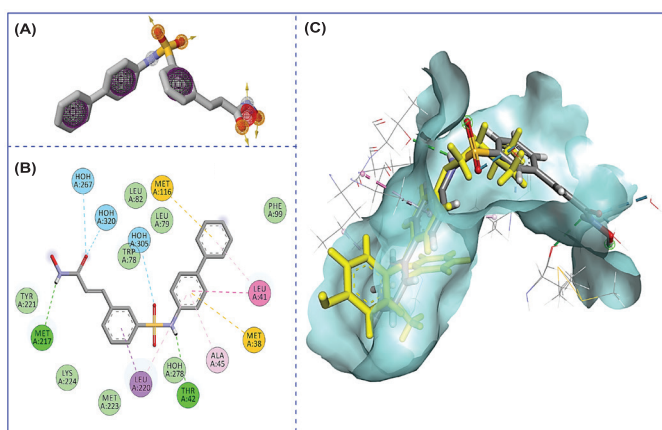
pK_d là giá trị hằng số phân ly ($pK_d = -\log_{10} K_d$; pK_i là giá trị hằng số ức chế ($pK_i = -\log_{10} K_i$). ΔG : năng lượng tự do Gibbs.

Thụ thể EGFR: Dược chất gốc belinostat cho thấy có khả năng tương tác mạnh với thụ thể EGFR, tuy nhiên lại thể hiện tương tác yếu đối với các thụ thể còn lại và 3 dẫn xuất tương tự cho thấy tiềm năng về hoạt tính trên từng loại thụ thể khác nhau. Trong EGFR trung tâm hoạt động gồm các acid amine Ala47, Thr94, Gln95, Met97, Pro98, Gly100, Glu108, Leu147 và phân tử nước HOH344. Mô hình 2D-pharmacophore cho thấy cấu trúc belinostat có hai vị trí kỵ nước là các vòng thơm tham gia tương tác với các acid amine như leucine, alanine và lysine (hình 4). Các nhóm nhận điện tử tham gia hình thành các tương tác hydro với các phân tử nước, trong đó có cả HOH344 nằm trong trung tâm hoạt động. Nhóm khóa hoạt động và đơn vị liên kết sulfonamide trong cấu trúc belinostat tham gia định hướng tương tự so với vị trí 1-phenylethylamine trên cấu trúc của AEE788. Tuy nhiên, phần N-hydroxycinnamamide ngắn nên chỉ tập trung hình thành liên kết với một số ít các acid amine khác xung quanh trung tâm hoạt động như Asp104, Cys101, Leu148 nên không thể hiện hoạt tính riêng biệt hơn so với AEE788 có cấu trúc dài và công kênh giúp tương tác tốt với nhiều acid amine xung quanh giúp bộc lộ nhiều hoạt tính tiềm năng. Kết quả dự đoán cho thấy, AEE788 có hằng số phân ly thấp hơn khoảng 30 lần so với belinostat nên liên kết chặt chẽ hơn vào thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì.



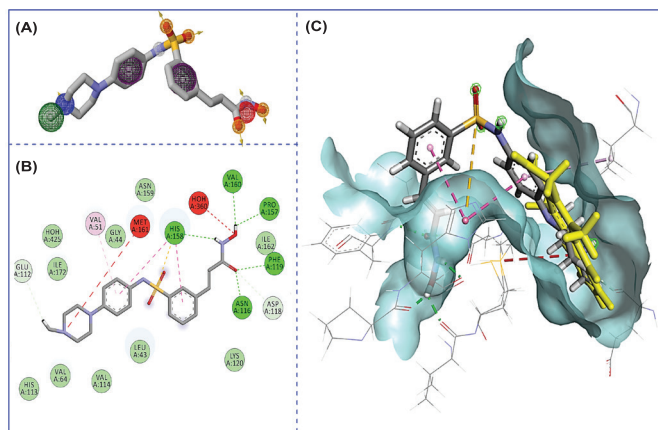
Hình 4. Định hướng tương tác của belinostat trong thụ thể EGFR. (A) Cấu trúc 3D-pharmacophore (cầu màu trắng: nhóm cho điện tử; cầu màu vàng: nhóm nhận điện tử; cầu màu đỏ: ion âm; cầu màu xanh: nhóm kỵ nước; cầu màu tím: nhóm vòng thơm); (B) Các tương tác với các acid amine xung quanh trung tâm hoạt động EGFR; (C) Cấu hình liên kết của belinostat (màu xám) so với hợp chất AEE788 (màu vàng).

Thụ thể ER α : Hợp chất C3 có nhiều hơn một vị trí kỵ nước - vòng thơm trong cấu trúc mô hình pharmacophore so với belinostat, kết quả docking cho thấy, hợp chất định hướng tốt vào thụ thể ER α tốt hơn so với các hợp chất còn lại (hình 5). Trong ER α trung tâm hoạt động bao gồm Gly207, Leu41, Ala45, Asp46, Glu48, Leu82, Arg89, Met116, HOH249, HOH305. Vòng phenyl B, C trên hợp chất C3 định hướng trùng so với sự định hướng của 4-hydroxytamoxifen trong túi hoạt động của ER α , thể hiện tương tác tốt với C3 acid amine hiện diện trong trung tâm hoạt động là Leu41, Ala45, Met116. Tuy nhiên, ái lực cho thấy hằng số phân ly của hợp chất C3 cao hơn khoảng 8 lần so với 4-hydroxytamoxifen nên liên kết không chặt chẽ hơn so với 4-hydroxytamoxifen trên thụ thể.



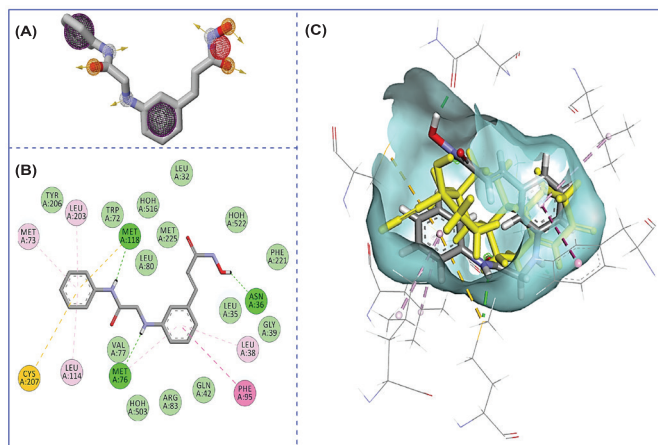
Hình 5. Định hướng tương tác của hợp chất C3 trong thụ thể ER α . (A) Cấu trúc 2D-pharmacophore (cầu màu trắng: nhóm cho điện tử; cầu màu vàng: nhóm nhận điện tử; cầu màu đỏ: ion âm; cầu màu xanh: nhóm kỵ nước; cầu màu tím: nhóm vòng thơm); (B) Các tương tác với các acid amine xung quanh trung tâm hoạt động ER α ; (C) Các hình liên kết của hợp chất C3 (màu xám) so với hợp chất 4-hydroxytamoxifen (màu vàng).

Thụ thể CK2: Hợp chất C5 được xem là hợp chất thể hiện sự định hướng tốt trong thụ thể hormone casein kinase-2 tốt hơn so với hợp chất đồng kết tinh là dẫn xuất dẫn xuất pyrido-carbazole (hình 6). Sự định hướng của nhóm khóa hoạt động là dị vòng C và phenyl B cho thấy khá song song so với cấu trúc dị vòng pyrido-carbazole trên phối tử đồng kết tinh. Trung tâm hoạt động của CK2 bao gồm Leu43, Val51, Val64, Glu111, Val114, His158, Met161 và Ile171. Nhờ cấu trúc gập của nhóm sulfonamide giúp cho *N*-hydroxycinnamamide định hướng vào túi phụ kế bên trung tâm hoạt động của CK2 nên hình thành nên bốn liên kết giữa nhóm carbonyl, vòng phenyl A, sulfonyl và vòng phenyl B với acid amine His158, mà trên hợp chất đồng kết tinh không thể hiện được. Sự định hướng vào túi phụ giúp liên kết với các acid amine khác, đây có thể được xem là một yếu tố tiềm năng thể hiện hoạt tính triển vọng. Ái lực liên kết, hằng số phân ly và hằng số ức chế của hợp chất C5 cho thấy khá tương đồng so với hợp chất đối chứng là dẫn xuất của dị vòng pyrido-carbazole. Đây được xem là hợp chất có yếu tố tiềm năng ức chế ung thư vú có liên quan đến hoạt động bất thường về thụ thể CK2.



Hình 6. Định hướng tương tác của hợp chất C5 trong thụ thể CK2. (A) Cấu trúc 2D-pharmacophore (cầu màu trắng: nhóm cho điện tử; cầu màu vàng: nhóm nhận điện tử; cầu màu đỏ: ion âm; cầu màu xanh: nhóm kỵ nước; cầu màu tím: nhóm vòng thơm); **(B)** Các tương tác với các acid amine xung quanh trung tâm hoạt động CK2; **(C)** Các hình liên kết của hợp chất C5 (màu xám) so với dẫn xuất pyrido-carbazole (màu vàng).

Thụ thể PR: Thụ thể PR có trung tâm hoạt động là Leu35, Leu38, Asn36, Gln42, Met76, Arg83, Met118 và Cys207. Hợp chất C8 mang đơn vị liên kết alkyl-amine giúp cho cấu trúc dễ dàng được uốn cong và chui dễ dàng vào túi liên kết hẹp của thụ thể tương tự so với cấu trúc norethindrone đồng kết tinh (hình 7).



Hình 7. Định hướng tương tác của hợp chất 8 trong thụ thể PR. (A) Cấu trúc 2D-pharmacophore (cầu màu trắng: nhóm cho điện tử; cầu màu vàng: nhóm nhận điện tử; cầu màu đỏ: ion âm; cầu màu xanh: nhóm kỵ nước; cầu màu tím: nhóm vòng thơm); (B) Các tương tác với các acid amine xung quanh trung tâm hoạt động PR; (C) Cấu hình liên kết của hợp chất C8 (màu xám) so với norethindrone (màu vàng).

Hợp chất thể hiện liên kết với các acid amine thiết yếu có trong vùng hoạt động của thụ thể, tuy nhiên do cấu tạo đa phần là các liên kết đơn nên dễ dàng bị xoay và dịch chuyển so với cấu trúc đặt khít của norethindrone, chính vì thế làm ảnh hưởng đến độ ổn định trong thụ thể. Phân tích ái lực liên kết cho thấy mặc dù sự định hướng và tương tác của hợp chất gần như tương đồng so với norethindrone, tuy nhiên hằng số phân ly lại lớn hơn 14 lần so với norethindrone thể hiện liên kết kém chặt chẽ trong protein.

Nhận xét, từ các kết quả nghiên cứu docking cho thấy sự định hướng của các dẫn xuất *N*-hydroxycinnamide vào các mục tiêu ung thư vú. Việc thay đổi các nhóm thế trên vùng khóa hoạt động cho thấy sự định hướng tốt vào các thụ thể CK2 và ER α . Thay đổi đơn vị liên kết sulfonamide dẫn đến sự định hướng tốt vào thụ thể PR. Hợp chất C5 được dự đoán là ứng cử viên tiềm năng nhất nhắm mục tiêu vào thụ thể CK2. Hợp chất thể hiện tư thế tương tác, năng lượng tự do, độ phân ly và hằng số ức chế tương đồng với hợp chất pyrido-carbazole đồng kết tinh trong CK2. Mặt khác, cấu trúc mạch dài của *N*-hydroxycinnamide giúp cho hợp chất C5 định hướng vào túi liên kết phụ gần trung tâm hoạt động và hình thành nên nhiều tương tác với các acid amine xung quanh hứa hẹn mang lại hoạt tính mạnh mẽ trên thụ thể CK2 mà hợp chất pyrido-carbazole không mang lại. Kết quả từ nghiên cứu này là cơ sở khởi đầu, định hướng cho các nghiên cứu sâu hơn về các chất ức chế các thụ thể hormone bằng các mô hình thực nghiệm *in vitro* và *in vivo*, góp phần hỗ trợ cho sự phát triển của các hợp chất phân tử điều trị có hoạt tính chọn lọc.

4. Kết luận

Các nghiên cứu gắn kết phân tử đã làm sáng tỏ sự tương tác của các hợp chất tương tự belinostat đối với các thụ thể ER α , PR, EGFR và CK2. Ái lực liên kết của các hợp chất được đánh giá có mối tương quan cao với điểm số docking và sự định hướng vào thụ thể của các hợp chất. Ngoài ra, cấu hình liên kết được đề xuất bởi mô phỏng docking có thể đưa ra lời giải thích hợp lý về tác động của các thành phần nhóm thế khác nhau đến hoạt tính sinh học của các dẫn xuất. Đây được xem là một nghiên cứu khởi đầu cho việc thiết kế các hợp chất định hướng ức chế đa mục tiêu trong ung thư vú.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] H. Kuhl, H.J.C. Schneider (2013), "Progesterone-promoter or inhibitor of breast cancer", *Climacteric*, **16**(1), pp.54-68, DOI: 10.3109/13697137.2013.768806.
- [2] Z.Y. Wang, L.J.M. Yin (2015), "Estrogen receptor alpha-36 (ER- α 36): A new player in human breast cancer", *Molecular and Cellular Endocrinology*, **418**, pp.193-206, DOI: 10.1016/j.mce.2015.04.017.
- [3] R. Costa, A.N. Shah, C.A.S. Maria, et al. (2017), "Targeting epidermal growth factor receptor in triple negative breast cancer: New discoveries and practical insights for drug development", *Cancer Treatment Reviews*, **53**, pp.111-119, DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.12.010.
- [4] K.L. Mueller, Z.Q. Yang, R. Haddad, et al. (2010), "EGFR/Met association regulates EGFR TKI resistance in breast cancer", *Journal of Molecular Signaling*, **5**(1), pp.1-8, DOI: 10.1186/1750-2187-5-8.
- [5] K. Ahmed, D.A. Gerber, C. Cochet (2002), "Joining the cell survival squad: An emerging role for protein kinase CK2", *Trends in Cell Biology*, **12**(5), pp.226-230, DOI: 10.1016/S0962-8924(02)02279-1.
- [6] A.J. Rabalski, L. Gyenis, D.W. Litchfield (2016), "Molecular pathways: Emergence of protein kinase CK2 (CSNK2) as a potential target to inhibit survival and DNA damage response and repair pathways in cancer cells", *Clinical Cancer Research*, **22**(12), pp.2840-2847, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1314.
- [7] S. Nagini (2017), "Breast cancer: Current molecular therapeutic targets and new players", *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, **17**(2), pp.152-163.
- [8] M.K. Ediriweera, K.H. Tennekoon, S.R. Samarakoon (2019), "Emerging role of histone deacetylase inhibitors as anti-breast-cancer agents", *Drug Discovery Today*, **24**(3), pp.685-702, DOI: 10.1016/j.drudis.2019.02.003.

- [9] J. Feng, H. Fang, X. Wang, et al. (2011), "Discovery of *N*-hydroxy-4-(3-phenylpropanamido) benzamide derivative 5j, a novel histone deacetylase inhibitor, as a potential therapeutic agent for human breast cancer", *Cancer Biology & Therapy*, **11**(5), pp.477-489, DOI: 10.4161/cbt.11.5.14529.
- [10] P. Lu, Y. Gu, L. Li, et al. (2019), "Belinostat suppresses cell proliferation by inactivating Wnt/ β -catenin pathway and promotes apoptosis through regulating PKC pathway in breast cancer", *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, **47**(1), pp.3955-3960, DOI: 10.1080/21691401.2019.1671855.
- [11] Y. Zuo, H. Xu, Z. Chen, et al. (2020), "17-AAG synergizes with Belinostat to exhibit a negative effect on the proliferation and invasion of MDA-MB-231 breast cancer cells", *Oncology Reports*, **43**(6), pp.1928-1944, DOI: 10.3892/or.2020.7563.
- [12] N.S. Pagadala, K. Syed, J. Tuszynski (2017), "Software for molecular docking: A review", *Biophysical Reviews*, **9**(2), pp.91-102, DOI: 10.1007/s12551-016-0247-1.
- [13] Z. Wang, H. Sun, X. Yao, et al. (2016), "Comprehensive evaluation of ten docking programs on a diverse set of protein-ligand complexes: The prediction accuracy of sampling power and scoring power", *Physical Chemistry Chemical Physics*, **18**(18), pp.12964-12975, DOI: 10.1039/C6CP01555G.
- [14] M. Frisch, G. Trucks, H. B. Schlegel, et al. (2009), *Gaussian 09, Revision d. 01*, Gaussian, Inc., Wallingford CT.
- [15] A.K. Shiau, D. Bartad, P.M. Loria, et al. (1998), "The structural basis of estrogen receptor/coactivator recognition and the antagonism of this interaction by tamoxifen", *Cell*, **95**(7), pp.927-937, DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81717-1.
- [16] K.P. Madauss, S.J. Deng, R.J. Austin, et al. (2004), "Progesterone receptor ligand binding pocket flexibility: Crystal structures of the norethindrone and mometasone furoate complexes", *Journal of Medicinal Chemistry*, **47**(13), pp.3381-3387, DOI: 10.1021/jm030640n.
- [17] C.H. Yun, T.J. Boggon, Y. Li, et al. (2007), "Structures of lung cancer-derived EGFR mutants and inhibitor complexes: Mechanism of activation and insights into differential inhibitor sensitivity", *Cancer Cell*, **11**(3), pp.217-227, DOI: 10.1016/j.ccr.2006.12.017.
- [18] R. Prudent, V. Moucadet, C.H. Nguyen, et al. (2010), "Antitumor activity of pyridocarbazole and benzopyrindole derivatives that inhibit protein kinase CK2", *Cancer Research*, **70**(23), pp.9865-9874, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0917.
- [19] N. Guex, M.C. Peitsch (1997), "SWISS-MODEL and the Swiss-Pdb Viewer: An environment for comparative protein modeling", *Electrophoresis*, **18**(15), pp.2714-2723, DOI: 10.1002/elps.1150181505.
- [20] G. Jones, P. Willett, R.C. Glen (1995), "Molecular recognition of receptor sites using a genetic algorithm with a description of desolvation", *Journal of Molecular Biology*, **245**(1), pp.43-53, DOI: 10.1016/S0022-2836(95)80037-9.
- [21] G. Jones, P. Willett, R.C. Glen, et al. (1997), "Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking", *Journal of Molecular Biology*, **267**(3), pp.727-748, DOI: 10.1006/jmbi.1996.0897.
- [22] J. Jimenez, M. Skalic, G.M. Rosell, et al. (2018), "K deep: Proteinligand absolute binding affinity prediction via 3d-convolutional neural networks", *Journal of Chemical Information and Modeling*, **58**(2), pp.287-296, DOI: 10.1021/acs.jcim.7b00650.
- [23] H. Gohlke, M. Hendlich, G. Klebe (2000), "Knowledge-based scoring function to predict protein-ligand interactions", *Journal of Molecular Biology*, **295**(2), pp.337-356, DOI: 10.1006/jmbi.1999.3371.
- [24] N.C. Quoc, N.T.H. Trang, D.T.T. Thao, et al. (2020a), "Application of Wittig reaction and reducing agent CH₃COONH₄/Zn in the total synthesis of the active ingredient belinostat", *Journal of Chemical, Physical and Chemical Analysis Biology*, **25**(4), pp.40-44 (in Vietnamese).
- [25] N.C. Quoc, N.T.H. Trang, D.T.T. Thao, et al. (2020b), "Design, synthesis and evaluation of the ability to inhibit histone deacetylase (HDAC) enzyme in silico of some derivatives similar to belinostat", *Science Journal, Can Tho University*, **56**, Natural topics, pp.1-9 (in Vietnamese).
- [26] N.C. Quoc, N.T.H. Trang, H.T. Ngan, et al. (2021), "Synthesis, pharmacological approach and evaluation of the ability to inhibit the enzyme histone deacetylase 8 (HDAC8) in silico of some derivatives similar to belinostat", *Science Magazine, Can Tho University*, **57**(2), pp.58-66 (in Vietnamese).