

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC NAM CẦN THƠ

BÁO CÁO ĐỀ TÀI

**NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG MÔ HÌNH SÀNG LỌC
CÁC CHẤT CÓ KHẢ NĂNG ỨC CHẾ
ENZYM KINESIN EG5 TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ
BẰNG PHƯƠNG PHÁP 2D-QSAR**

Ths. Nguyễn Ngọc Lê^{1*}

Ds. Nguyễn Thị Diễm Linh²

¹Khoa Dược – Trường Đại học Nam Cần Thơ.

²Trung tâm Quản lý thực hành thí nghiệm – Trường Đại học Nam Cần Thơ

Cần Thơ, Tháng 8 năm 2022

MỤC LỤC

ABSTRACT	1
TÓM TẮT.....	1
1. GIỚI THIỆU	3
2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	4
2.1. Chuẩn bị cơ sở dữ liệu.....	4
2.2. Tính toán thông số mô tả phân tử.....	5
2.3. Phân chia tập hợp cơ sở dữ liệu.....	5
2.4. Lọc thông số mô tả	6
2.5. Chia tỉ lệ thông số mô tả.....	6
2.6. Lựa chọn thông số mô tả phân tử.....	7
2.7. Xây dựng mô hình	7
2.8. Loại chất gây nhiễu	7
2.9. Đánh giá mô hình	7
3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN.....	9
3.1. Xây dựng và đánh giá mô hình	9
3.2. Ứng dụng mô hình 2D – QSAR.....	17
4. KẾT LUẬN	19
LỜI CẢM ƠN	20
TÀI LIỆU THAM KHẢO	20

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1. Mối tương quan giữa các thông số mô tả với pIC_{50}	11
Bảng 2. Giá trị thông số theo C, U, V, R^2	12
Bảng 3. Thông số được lựa chọn để xây dựng mô hình	13
Bảng 4. Kết quả mô hình toàn tập được xây dựng với 5 thông số lựa chọn.....	13
Bảng 5. Thông số đánh giá kết quả khả năng dự đoán tập huấn luyện và tập kiểm tra của mô hình	14
Bảng 6. Kết quả ứng dụng mô hình trên dữ liệu thu thập từ các thư viện.....	18

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1. Một số hợp chất ức chế kinesin Eg5.....	3
Hình 2. Quy trình xây dựng mô hình 2D-QSAR hồi quy tuyến tính.....	10
Hình 3. Đồ thị phân bố IC_{50} theo số lượng các hợp chất.....	11
Hình 4. Đường thẳng tương quan IC_{50} dự đoán và thực nghiệm của dữ liệu toàn tập (đã loại 3 chất gây nhiễu)	15
Hình 5. Đường thẳng tương quan IC_{50} dự đoán và thực nghiệm từ mô hình phân chia đa dạng	16
Hình 6. Đường thẳng tương quan IC_{50} dự đoán và thực nghiệm từ mô hình phân chia ngẫu nhiên ($k = 5$).....	16
Hình 7. Quy trình ứng dụng mô hình sàng lọc ảo các chất có khả năng ức chế kinesin Eg5.....	18
Hình 8. Bốn loại thuốc từ thư viện Drugbank được dự đoán ức chế Eg5 tốt từ mô hình 2D-QSAR	19

**NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG MÔ HÌNH SÀNG LỌC
CÁC CHẤT CÓ KHẢ NĂNG ỨC CHẾ
ENZYM KINESIN EG5 TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ
BẰNG PHƯƠNG PHÁP 2D-QSAR**

Ths. Nguyễn Ngọc Lê^{1*}, Ds. Nguyễn Thị Diễm Linh²

¹Khoa Dược – Trường Đại học Nam Cần Thơ.

²Trung tâm Quản lý thực hành thí nghiệm – Trường Đại học Nam Cần Thơ

*Người chịu trách nhiệm về bài viết: Ths. Nguyễn Ngọc Lê (nnle@nctu.edu.vn)

ABSTRACT

Human mitotic kinesin Eg5 which function is helping the formation of bipolar mitotic spindle, and has been identified as a potential target for new drug development in cancer chemotherapy. In this study, the 2D-QSAR model was built to find the correlation between Eg5 and its inhibitor, which was performed using previously reported Eg5 inhibitors such as dihydropyrazol, dihydropyrrol, 4-phenyltetrahydroisoquinolin, and thiophen derivatives. 2D-QSAR model based on 5 descriptors of 92 compounds was built with $R^2 = 0,86$, $RMSE = 0,47$; $\overline{r_m^2} = 0,81$; $\Delta r_m^2 = 0,09$. Applying the model to the screening process, 296 drugs were obtained from the DrugBank library, and 2464 substances from the ChemDiv library. These compounds are potential candidates for potent inhibition of the Eg5 enzyme. The analyses may be used to design more potent Eg5 inhibitors and predict their activities prior to synthesis.

TÓM TẮT

Kinesin Eg5 có vai trò quan trọng trong phân chia tế bào, và được xem là mục tiêu nghiên cứu thuốc mới trong điều trị bệnh ung thư. Trong nghiên cứu này, mô hình 2D-QSAR đã được xây dựng để tìm ra mối tương quan giữa enzyme Eg5-

chất ức chế, mô hình được thực hiện từ các chất ức chế Eg5 đã được nghiên cứu trước đó bao gồm các dẫn xuất của dihydropyrazol, dihydropyrrol, 4-phenyltetrahydroisoquinolin và thiophen. Xây dựng mô hình 2D-QSAR dựa vào 5 thông số của 92 hợp chất, thu được kết quả giá trị $R^2 = 0,86$, $RMSE = 0,47$; $\overline{r_m^2} = 0,81$; $\Delta r_m^2 = 0,09$. Ứng dụng mô hình vào quá trình sàng lọc ảo thu được 296 hợp chất từ thư viện Drug Bank, và 2464 hợp chất từ thư viện ChemDiv. Các hợp chất này là ứng cử viên tiềm năng cho khả năng ức chế mạnh mẽ enzyme Eg5. Mô hình có thể được ứng dụng sàng lọc, định hướng và thiết kế các cấu trúc có tác dụng ức chế Eg5, từ đó nghiên cứu phát triển thành thuốc điều trị ung thư.

Từ khóa:

2D-QSAR, enzyme Eg5, sàng lọc ảo, ung thư

Keywords:

2D-QSAR, cancer, Eg5 enzyme, virtual screening