

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



**BÁO CÁO TỔNG KẾT**  
**ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CẤP CƠ SỞ**

**NGHIÊN CỨU MÔ HÌNH SÀNG LỌC CÁC HỢP CHẤT**  
**CÓ TÁC DỤNG ỨC CHẾ SỰ KẾT TẬP**  
 **$\beta$ -amyloid peptide (1-42) TRONG NÃO BỆNH NHÂN**  
**ALZHEIMER**

**Mã số: C23.01**

**Chủ nhiệm đề tài: ThS. NGUYỄN NGỌC LÊ**

**Cần Thơ, 26 tháng 6 năm 2024**

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



**BÁO CÁO TỔNG KẾT**  
**ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CẤP CƠ SỞ**

**NGHIÊN CỨU MÔ HÌNH SÀNG LỌC CÁC HỢP CHẤT**  
**CÓ TÁC DỤNG ỨC CHẾ SỰ KẾT TẬP**  
 **$\beta$ -amyloid peptide (1-42) TRONG NÃO BỆNH NHÂN**  
**ALZHEIMER**

**Mã số: C23.01**

**Chủ nhiệm đề tài: ThS. NGUYỄN NGỌC LÊ**

**Cần Thơ, 26 tháng 6 năm 2024**

## DANH SÁCH THÀNH VIÊN

TT	Họ và tên	Đơn vị	Vai trò
1	Nguyễn Ngọc Lê	Khoa Dược	Chủ nhiệm

# MỤC LỤC

ABSTRACT.....	vi
TÓM TẮT .....	vii
PHẦN 1 MỞ ĐẦU.....	1
1.1 ĐẠI CƯƠNG VỀ BỆNH ALZHEIMER.....	3
1.2 CĂN NGUYÊN CỦA BỆNH.....	10
1.3 TRIỆU CHỨNG CỦA BỆNH.....	10
1.4 CƠ CHẾ BỆNH SINH.....	11
1.5 CHẨN ĐOÁN .....	12
1.6 YẾU TỐ NGUY CƠ.....	14
1.7 VAI TRÒ BETA-AMYLOID PEPTID (1-42) TRONG BỆNH ALZHEIMER .....	19
PHẦN 2 PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	26
2.1 ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU .....	26
2.2 PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....	26
2.2.1 Thiết kế thuốc hợp lý.....	26
2.2.2 Chuẩn bị cơ sở dữ liệu.....	32
2.2.3 Xây dựng mô hình 3D-pharmacophore.....	33
2.2.4 Xây dựng mô hình docking phân tử .....	35
2.2.5 Đánh giá dược động học và độc tính (ADMET).....	35
2.2.6 Mô hình mô tả cách thức gắn kết phân tử .....	36
2.2.7 Mô phỏng động lực học phân tử.....	37

PHẦN 3 KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN .....	42
3.1 MÔ HÌNH 3D – PHARMACOPHORE .....	42
3.2 KẾT QUẢ SÀNG LỌC .....	44
3.3 DOCKING PHÂN TỬ.....	45
PHẦN 4 KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ.....	51
4.1 KẾT LUẬN.....	51
4.2 KIẾN NGHỊ.....	52
LỜI CẢM Ạ.....	54
TÀI LIỆU THAM KHẢO.....	55

## DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1 Tỷ lệ mắc bệnh Alzheimer tăng theo tuổi	14
Bảng 2 Các yếu tố nguy cơ đã biết đối với chứng mất trí nhớ và bệnh Alzheimer	27
Bảng 3 Ngưỡng tham chiếu của các mô hình rủi ro theo ADMET Predictor	43
Bảng 4 Kết quả sàng lọc từ các cơ sở dữ liệu	53
Bảng 5 Các hợp chất có khả năng liên kết với beta-amyloid peptide (1-42) được sàng lọc từ cơ sở dữ liệu	54

## DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1 Tỷ lệ ước tính chứng sa sút trí tuệ ở người trên 60 tuổi.....	6
Hình 2 Tổn thương não ở người mắc bệnh Alzheimer .....	11
Hình 3 Tỷ lệ ước tính mắc chứng mất trí nhớ ở những người trên 60 tuổi.....	15
Hình 4 Quá trình APP chuyển thành beta-amyloid.....	21
Hình 5 Con đường phân giải protein APP ở người.....	22
Hình 6 Cơ chế bệnh sinh Alzheimer .....	23
Hình 7 Giả thuyết bậc thang amyloid trong bệnh Alzheimer .....	24
Hình 8 Mô hình pharmacophore và ứng dụng .....	28
Hình 9 Cấu trúc của beta-amyloid peptid .....	33
Hình 10 Quy trình nghiên cứu khám phá các chất ức chế sự kết tập beta-amyloid peptid (1-42) .....	34
Hình 11 Các bước tiến hành xây dựng mô hình docking phân tử.....	35
Hình 12 Công thức cấu tạo Tramiprosate .....	42
Hình 13 Công thức cấu tạo cyclohexanehexol.....	42
Hình 14 Công thức cấu tạo curcumin.....	42
Hình 15 Cấu hình gắn kết và vị trí khoang gắn kết của curcumin trên beta-amyloid peptide (1-42).....	43
Hình 16 Mô hình pharmacophore được đề xuất từ kết quả docking của curcumin với beta-amyloid peptide (1-42).....	44
Hình 17 Tương tác của hợp chất CSC090985722 (mạnh nhất) với beta-amyloid peptide (1-42).....	48
Hình 18 Công thức cấu tạo N,N-Dimethyl-1H-1,2,4-triazole-1-acetamide-d6 .....	50
Hình 19 Mô hình minh họa hợp chất ZINC000152441757 được truy xuất từ cơ sở dữ liệu phù hợp với mô hình pharmacophore .....	50

## BẢNG VIẾT TẮT

2D-QSAR	2D Quantitative Structure-Activity Relationship
AD	Alzheimer Disease
ADMET	Đánh giá dược động học và độc tính
Arg	Arginine
Asp	Aspartic acid
bA42	Beta-amyloid peptide 42
Gln	Glutamine
Glu	Glutamic acid
His	Histidine
Leu	Leucine
MOE	Molecular Operating Environment
Phe	Phenylalanine
Pro	Proline
RMSD	Root Mean Square Deviation
ROS	Reactive oxygen species
Ser	Serine
Tyr	Tyrosine
Val	Valine



# THE STUDY ON A SCREENING MODEL OF COMPOUNDS THAT INHIBIT THE AGGREGATION OF B-AMYLOID PEPTIDE (1-42) IN THE BRAIN OF ALZHEIMER PATIENTS

Le Nguyen Ngoc<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Pharmacu Faculty – Nam Can Tho University.*

## ABSTRACT

*Alzheimer's disease is a type of brain dysfunction that gradually degrades the memory of the senile. The aggregation of beta-amyloid peptide (1-42) is considered to be closely related to Alzheimer's disease. Beta-amyloid peptide (1-42) is neurotoxic and characterized by fast aggregation. During the aggregation, a conformational change has been identified, whereby a salt bridge is formed between Lys28 and Asp23 or Glu22.*

*Hence in this study, a pharmacophore model was constructed from beta-amyloid inhibitor (curcumin), virtual screened compounds from the ten databases. 120 compounds showed good agreement with the pharmacophore model and 14 of these compounds obey the linspinsky rule. The molecular docking studies were done to examine the interactions among beta-amyloid peptides (1-42) with screened substances.*

*Compound CSC090985722 had the lowest bond energy (-19.68 kJ/mol) according to the molecular docking results. The important hydrogen bond interactions were observed between screened compounds with Glu22, Asp23, or loops 10–33 which are located at the binding site*

**Keywords:** *Alzheimer, beta-amyloid peptide, docking, virtual screening.*

# NGHIÊN CỨU MÔ HÌNH SÀNG LỌC CÁC HỢP CHẤT CÓ TÁC DỤNG ỨC CHẾ SỰ KẾT TẬP $\beta$ -AMYLOID PEPTIDE (1-42) TRONG NÃO BỆNH NHÂN ALZHEIMER

Ths. Nguyễn Ngọc Lê<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Khoa Dược – Trường Đại học Nam Cần Thơ.

## TÓM TẮT

Bệnh Alzheimer là một rối loạn chức năng của não làm suy giảm dần trí nhớ ở những người lớn tuổi. Các quá trình tổng hợp beta-amyloid (1-42) peptide được xem như có liên quan chặt chẽ đến bệnh Alzheimer. Beta-amyloid (1-42) peptide là chất có tác dụng gây độc thần kinh và có đặc điểm là kết tụ nhanh. Trong quá trình tổng hợp, một sự thay đổi về hình dạng đã được xác định, một liên kết cộng hoá trị được hình thành giữa Lys28 và Asp23 hoặc Glu22.

Do đó, trong nghiên cứu này, một mô hình được động học được xây dựng từ chất ức chế beta-amyloid (curcumin), các hợp chất được sàng lọc ảo từ 10 cơ sở dữ liệu. 120 hợp chất cho thấy sự phù hợp với mô hình sàng lọc dược phẩm, trong số đó có 14 hợp chất tuân theo quy tắc Linspinsky. Các nghiên cứu docking phân tử đã được thực hiện để kiểm tra sự tương tác giữa beta-amyloid (1-42) peptid với các hợp chất đã được sàng lọc.

Hợp chất CSC090985722 có năng lượng liên kết thấp nhất (-19,68 KJ/mol) theo kết quả docking phân tử. Các liên kết tương tác hydro quan trọng đã được quan sát giữa các hợp chất được sàng lọc với Glu22, Asp23, hoặc các vòng 10 – 33 nằm ở vị trí liên kết.

**Từ khóa:** Alzheimer, docking, beta-amyloid peptid, sàng lọc ảo.