

TRƯỜNG ĐẠI HỌC NAM CẦN THƠ

KHOA DƯỢC



HUỲNH NGỌC DIỄM HƯƠNG

**NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG MÔ HÌNH
SÀNG LỌC PHARMACOPHORE CÁC HỢP
CHẤT ỨC CHẾ SỰ KẾT TẬP BETA-AMYLOID
PEPTID (1-42) TRONG BỆNH ALZHEIMER**

KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP ĐẠI HỌC

Ngành Dược học

Mã số ngành: 7720201

Tháng 7 - Năm 2024

TRƯỜNG ĐẠI HỌC NAM CẦN THƠ
KHOA DƯỢC

HUỲNH NGỌC DIỄM HƯƠNG
MSSV: 1910012

NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG MÔ HÌNH
SÀNG LỌC PHARMACOPHORE CÁC HỢP
CHẤT ỨC CHẾ SỰ KẾT TẬP BETA-AMYLOID
PEPTID (1-42) TRONG BỆNH ALZHEIMER

KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP ĐẠI HỌC
NGÀNH DƯỢC HỌC
Mã số ngành: 7720201

CÁN BỘ HƯỚNG DẪN
ThS. NGUYỄN NGỌC LÊ

Tháng 7 - Năm 2024

CHẤP THUẬN CỦA HỘI ĐỒNG

Khóa luận “Nghiên cứu xây dựng mô hình sàng lọc pharmacophore các hợp chất ức chế sự kết tập beta-amyloid peptid (1-42) trong bệnh Alzheimer”, do sinh viên Huỳnh Ngọc Diễm Hương thực hiện dưới sự hướng dẫn của ThS. Nguyễn Ngọc Lê. Khóa luận đã báo cáo và được Hội đồng chấm khóa luận thông qua ngày 03/7/2024.

Ủy viên

Thư ký

ThS. NGÔ HỒNG PHONG

ThS. HUỖNH PHƯƠNG THẢO

Phản biện 1

Phản biện 2

ThS. TRẦN DUY KHANG

TS. NGUYỄN MINH CƯỜNG

Cán bộ hướng dẫn

Chủ tịch Hội đồng

ThS. NGUYỄN NGỌC LÊ

TS. ĐỖ VĂN MÃI

LỜI CẢM TẠ

Để hoàn thành bài báo cáo này, tôi đã nhận được rất nhiều sự chỉ dẫn, hỗ trợ tận tình của thầy cô cũng như sự giúp đỡ nhiệt tình của bạn bè.

Tôi xin trân trọng gửi lời cảm ơn sâu sắc đến Quý thầy cô, những người đã truyền đạt kiến thức quý báu, tận tâm chỉ dẫn và giúp đỡ tôi trong suốt quá trình tôi thực hiện bài báo cáo này.

Tôi cũng xin chân thành gửi lời cảm ơn đến ThS. Nguyễn Ngọc Lê, là thầy trực tiếp hướng dẫn tôi, luôn sẵn sàng giải đáp thắc mắc, nhiệt tình hướng dẫn và hỗ trợ tôi trong khoảng thời gian tôi thực hiện đề tài.

Bên cạnh đó, để đạt được kết quả như ngày hôm nay, tôi cũng xin chân thành cảm ơn các bạn lớp DH19DUO02 đã luôn hỗ trợ và giúp đỡ tôi trong suốt những năm tháng trên ghế nhà trường cũng như suốt quá trình làm đề tài này.

Cuối cùng, tôi xin được gửi lời cảm ơn sâu sắc đến Gia đình, nơi cha mẹ luôn cổ vũ và động viên tôi trong hơn bốn năm qua, luôn là hậu phương vững chắc giúp tôi vượt qua những khó khăn cũng như có động lực để thực hiện những điều mình mong muốn.

Xin chân thành cảm ơn!

Cần Thơ, ngày 27 tháng 6 năm 2024

Sinh viên thực hiện

Huỳnh Ngọc Diễm Hương

TRANG CAM KẾT

Tôi xin cam kết khóa luận này được hoàn thành dựa trên các kết quả nghiên cứu của tôi và các kết quả nghiên cứu này chưa được dùng cho bất cứ khóa luận cùng cấp nào khác.

Cần Thơ, ngày 27 tháng 6 năm 2024

Sinh viên thực hiện

Huỳnh Ngọc Diễm Hương

MỤC LỤC

	<i>Trang</i>
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1 Tổng quan về bệnh Alzheimer	3
1.1.1 Sơ lược về bệnh Alzheimer	3
1.1.2 Các giai đoạn của bệnh.....	4
1.1.3 Căn nguyên của bệnh	4
1.1.4 Triệu chứng.....	5
1.1.5 Cơ chế bệnh sinh.....	5
1.1.6 Chẩn đoán.....	8
1.1.7 Yếu tố nguy cơ.....	10
1.1.8 Điều trị.....	10
1.2 Tổng quan về beta-amyloid (1-42).....	11
1.2.1 Sơ lược về beta-amyloid (A β)	11
1.2.2 Sơ lược về beta-amyloid (1-42)	13
1.3 Tổng quan về curcumin	14
1.3.1 Tên gọi, nguồn gốc.....	14
1.3.2 Tác động của curcumin trên bệnh Alzheimer.....	15
1.4 Tổng quan về thiết kế thuốc.....	16
1.4.1 Tổng quan về pharmacophore	17
1.4.2 Tổng quan về docking phân tử	19
1.4.3 Quy tắc Lipinski.....	22
1.4.4 Dự đoán dược động học và độc tính (ADMET).....	22
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	24
2.1 Chuẩn bị cơ sở dữ liệu.....	25
2.2 Xây dựng mô hình pharmacophore	26
2.3 Xây dựng mô hình docking phân tử.....	27
2.4 Các đặc tính dược động học và độc tính	28

Chương 3: KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN.....	30
3.1 Các mô hình sàng lọc ảo.....	30
3.1.1 Mô hình pharmacophore	30
3.1.2 Quy tắc 5-Lipinski	32
3.1.3 Mô hình mô tả docking phân tử.....	33
3.1.4 Dự đoán các thông số ADMET	35
3.2 Mô tả tương tác của hợp chất với protein đích.....	38
Chương 4: KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ.....	40
4.1 Kết luận	40
4.2 Kiến nghị	40
TÀI LIỆU THAM KHẢO	41
PHỤ LỤC.....	46

DANH SÁCH BẢNG

	<i>Trang</i>
Bảng 3.1 Kết quả sàng lọc từ các cơ sở dữ liệu.....	32
Bảng 3.2 Kết quả sàng lọc quy tắc 5-Lipinski.....	32
Bảng 3.3 Kết quả docking	33
Bảng 3.4 Kết quả phân tích ADMET.....	35

DANH SÁCH HÌNH

	<i>Trang</i>
Hình 1.1 Tổn thương não ở người mắc bệnh Alzheimer	4
Hình 1.2 Cấu trúc não và tế bào thần kinh ở người khỏe mạnh (a) và ở người bệnh Alzheimer (b)	6
Hình 1.3 Một số cơ chế bệnh sinh của Alzheimer và sự can thiệp điều trị.....	8
Hình 1.4 Yếu tố nguy cơ của bệnh Alzheimer	10
Hình 1.5 Quá trình APP chuyển thành beta-amyloid.....	12
Hình 1.6 Giả thuyết bậc thang amyloid.....	14
Hình 1.7 Công thức cấu tạo của curcumin	15
Hình 1.8 Một số tác động của curcumin trên bệnh Alzheimer.....	16
Hình 2.1 Cấu trúc 3D của beta-amyloid (1-42)	24
Hình 2.2 Quy trình tiến hành sàng lọc ảo.....	25
Hình 2.3 Thông số thiết lập luật 5-Lipinski trên Pharmit	27
Hình 2.4 Công cụ trực tuyến pkCSM thực hiện đánh giá các thông số ADMET	29
Hình 3.1 Cấu trúc của beta-amyloid (1-42) và curcumin.....	30
Hình 3.2 Mô hình pharmacophore	31
Hình 3.3 Mô tả tương tác của curcumin (a) và hợp chất PubChem-16731055 (b) với beta-amyloid (1-42).....	38

DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

A β	:	Beta-amyloid
AChE	:	Enzyme Acetylcholinesterase
AChEI	:	Chất ức chế enzym acetylcholinesterase
AD	:	Bệnh Alzheimer
ADMET	:	Dược động học (hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ) và độc tính
APOE	:	Gen Apolipoprotein E
APP	:	Protein màng trong mô của cơ thể
Asp	:	Aspartic acid
BACE	:	Enzyme cắt protein amyloid tiền tố beta
CADD	:	Thiết kế thuốc hỗ trợ bởi máy tính
ChEIs	:	Thuốc ức chế enzym cholinesterase
CNS	:	Hệ thần kinh trung ương
CT	:	Một loại kỹ thuật hình ảnh y học
CSDL	:	Cơ sở dữ liệu
FDA	:	Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ
HBA	:	Số nhóm nhận liên kết hydro
HBD	:	Số nhóm cho liên kết hydro
hERG	:	Kênh ion kali trong tế bào cơ tim
His	:	Histidine
HPLC	:	Sắc ký lỏng hiệu năng cao
Leu	:	Leucine
Lys	:	Lysine
Ile	:	Isoleucine
IUPAC	:	Liên minh Quốc tế về Hóa học Thuần túy và Ứng dụng
MAO	:	Enzym trong hệ thần kinh
Met	:	Methionine
MRI	:	Một loại kỹ thuật hình ảnh y học

NFT	:	Neurofibrillary Tangles
NMDA	:	Thụ thể glutamate
PET	:	Một loại kỹ thuật hình ảnh y học (xét nghiệm)
Phe	:	Phenylalanine
QSAR	:	Mối quan hệ định lượng giữa cấu trúc và hoạt tính
RO5	:	Quy tắc 5-Lipinski
ROS	:	Các phân tử chứa oxy
SMILES	:	Hệ thống mô tả cấu trúc hóa học của phân tử
SSTT	:	Sa sút trí tuệ
Val	:	Valine