

CÔNG NGHỆ SÀNG LỌC ẢO, DOCKING PROTEIN VÀ MỘT SỐ ỨNG DỤNG TIÊU BIỂU

Hứa Thị Toàn^{1*}, Nguyễn Thị Thủy¹, Trương Đức Cường²

¹Trường Đại học Nông Lâm - ĐH Thái Nguyên,

²Trường Cao đẳng Kinh tế Kỹ thuật - ĐH Thái Nguyên

TÓM TẮT

Trong vòng 60 năm qua, khoa học công nghệ đã và đang phát triển một cách chóng mặt. Hàng loạt các sản phẩm công nghệ cao được ra đời như điện thoại cảm ứng, máy tính siêu năng, đồng hồ điện thoại... Tuy nhiên, trong lĩnh vực chăm sóc sức khỏe, mà cụ thể là dược học, số lượng thuốc mới ra đời ngày càng giảm đi [8]. Con số này thật đáng lo ngại khi trên thế giới có hàng trăm loại bệnh tật, và nguy hiểm hơn khi những loại bệnh không có thuốc trị ngày càng gia tăng. Nhằm giải quyết tình trạng cấp bách trên, các nhà khoa học đã đưa ra một số chiến lược trong quá trình nghiên cứu, trong đó sử dụng công nghệ sàng lọc ảo thông qua sự trợ giúp của máy tính là hướng nghiên cứu mới được các nhà khoa học áp dụng trong phát triển thuốc phổ biến hiện nay. Trong bài báo này, chúng tôi giới thiệu về công nghệ này và một số ứng dụng của nó trong ngành công nghiệp chế biến thuốc.

Từ khóa: Sàng lọc ảo, docking phân tử, in silico, protein, enzyme

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, với những thành tựu vượt bậc trong khoa học máy tính và những hiểu biết sâu hơn trong lĩnh vực sinh học phân tử, nhiều lĩnh vực nghiên cứu dựa trên sự trợ giúp của máy tính đã được hình thành và cho kết quả ứng dụng cao. Các phương pháp trợ giúp bởi máy tính được ứng dụng vào nhiều khâu của quá trình nghiên cứu và phát triển thuốc, từ khâu tìm kiếm các hợp chất hóa học có tác dụng sinh học, đến tối ưu hóa cấu trúc các hợp chất này nhằm tăng hoạt tính sinh học, giảm độc tính, tăng các tính chất dược động học của thuốc, đến các khâu nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng. Chúng được gọi chung là các phương pháp sàng lọc ảo - in silico.

So với các phương pháp thực nghiệm truyền thống, sàng lọc ảo có ưu thế giúp thiết kế những phân tử thuốc mới với những ưu thế vượt trội, giải thích bản chất phân tử của các tương tác thuốc, điều mà không một thí nghiệm nào có khả năng làm được. Ngoài ra chúng cho phép dự đoán hoạt tính sinh học sử dụng các mô hình toán học, nghiên cứu dự đoán cơ chế tác dụng, cơ chế gây độc của các

hợp chất. Các phương pháp này giúp tiết kiệm đáng kể cả thời gian và tiền bạc trong việc phát triển một thuốc mới.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Giới thiệu chung về mô hình sàng lọc ảo

Trong các sàng lọc hoạt chất hiện đại, phương pháp sàng lọc ảo in silico (virtual screening) đóng một vai trò hết sức quan trọng. Phương pháp trên sử dụng các tiến bộ trong tin học để mô tả và dự đoán các cấu trúc mới được cho là có hoạt tính mạnh. Ưu điểm của phương pháp là giảm thiểu chi phí và thời gian trong quá trình phát hiện và phát triển thuốc.

Quy trình nghiên cứu và sản xuất thuốc mới có thể được tóm tắt qua 4 bước cơ bản [8]:

- Tìm kiếm hoạt chất tiềm năng: Hàng loạt các chất trong tự nhiên và nhân tạo được tiến hành thử nghiệm trong phòng nghiên cứu trên các mô hình bệnh tật khác nhau, bao gồm cả thiết kế thuốc trên máy tính.

- Thử nghiệm tiền lâm sàng: Các hoạt chất tiềm năng sẽ được tiến hành thử nghiệm trên động vật với mục đích chính là xác định khả năng điều trị cũng như độ an toàn của hoạt chất trên cơ thể sống, đặc biệt là cơ thể có hệ thống giống con người.

* Tel: 0984 041052, Email: huathitoan@gmail.com

- Thử nghiệm lâm sàng: Các hoạt chất có tác dụng tốt trên động vật sẽ được tiến hành thử nghiệm trên người tình nguyện.

- Đăng ký thuốc và đưa ra thị trường

Như vậy, mô hình sàng lọc ảo được áp dụng trong bước đầu của quy trình nghiên cứu và phát triển thuốc mới đó là nhằm tìm ra các hoạt chất có tác dụng tốt nhất, liều lượng thấp nhất và an toàn nhất. Với các hệ thống máy tính nối mạng hiện đại thì hàng triệu cấu trúc có thể được sàng lọc ảo chỉ trong thời gian vài tuần. WISDOM (World-wide in Silico Docking On Malaria) là một dự án thành công sử dụng Grid trong việc sàng lọc và phát triển thuốc chống sốt rét trên hệ thống các máy được nối mạng trên toàn thế giới.

Bản chất của mô hình này dựa trên cơ chế sau:

Đích đến của các phân tử thuốc thường là những phân tử protein hoặc enzyme liên quan đến một trạng thái bệnh lý riêng biệt và thuộc hệ thống truyền tín hiệu tế bào hoặc trao đổi chất đặc trưng. Do vậy, các loại thuốc được thiết kế để ức chế, hồi phục hoặc biến đổi cấu trúc hoặc phương thức hoạt động của protein, enzyme liên quan đến bệnh lý. Sau khi tạo được một ngân hàng cấu trúc của các phân tử thuốc, những phân tử có hoạt tính sinh học mong muốn có thể được sàng lọc theo hai cách: phương pháp thí nghiệm hoặc bằng cách mô phỏng trực tiếp với phân tử protein đích rồi đánh giá các chỉ tiêu lý hóa, động học [7].

Các sàng lọc in silico sử dụng các tương tác giữa Docking – Ligand để tìm ra các cấu trúc mà liên kết với thụ thể tốt nhất - ở đây là có mức năng lượng ΔG thấp nhất. Cấu trúc các Key Protein 3D đối với mỗi bệnh được cung cấp bởi các nhà sinh học, các ligand được phát triển dựa theo cấu trúc của các hợp chất

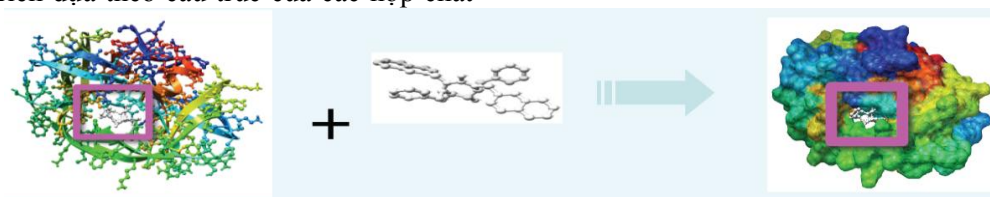
hoá học, đặc biệt là các bộ khung carbon đã được biết rõ ràng và có nguồn cung cấp.

Kĩ thuật Protein docking

Protein docking là kĩ thuật mô hình hóa nhằm dự đoán vị trí và cấu hình thuận lợi mà phân tử cơ chất có thể gắn kết trên phân tử protein. Phân tử cơ chất được cho dịch chuyển trong không gian bao quanh phân tử protein để tìm vị trí có năng lượng gắn kết âm nhất sử dụng các hàm đánh giá và phương pháp tìm kiếm cực trị toàn cục khác nhau [6]. Docking có vai trò quan trọng trong việc dự đoán ái lực và hoạt tính của các dược chất đối với protein, từ đó dự đoán khả năng hoạt hóa hoặc ức chế một protein chức năng. Bên cạnh đó docking cũng giúp dự đoán tâm hoạt động và vị trí, cấu hình thuận lợi của cơ chất tham gia phản ứng khi xem xét cơ chế xúc tác của enzyme (cũng là một loại protein chức năng).

Docking trở thành bài toán tối ưu, tìm vị trí và cấu hình phù hợp nhất của một cơ chất gắn kết lên protein. Về mặt nhiệt động lực học, mục tiêu của docking là tìm ra cấu hình mà năng lượng tự do của toàn hệ là thấp nhất. Để tìm cấu hình phù hợp nhất cần phải liên hệ không gian cấu hình với các giá trị số đánh giá được khả năng gắn kết của cơ chất lên protein rồi mới áp dụng được các thuật toán tìm kiếm.

AutoDock 4.2 là phiên bản mới nhất trong chuỗi phần mềm AutoDock, sản phẩm của The Scripps Research Institute. Đây là phần mềm mã nguồn mở được sử dụng với mục đích khảo sát docking đối với các hợp chất cần phân tích. AutoDock 4.2 được dùng kèm với AutoDockTools 1.5.4 để hỗ trợ giao diện đồ họa. Các bước tiến hành:



Hình 1: Quá trình tương tác giữa Docking – Ligand

- Chuẩn bị protein và ligand.
- Tính toán bản đồ ái lực sử dụng công cụ autogrid4 (3D).
- Xác định các tham số docking và tiến hành tính toán mô phỏng docking.
- Phân tích kết quả.
- Quy trình sản xuất

Một số ứng dụng tiêu biểu

Những năm gần đây đã có nhiều công trình khoa học công bố những nghiên cứu liên quan tới việc ứng dụng sàng lọc ảo để tìm ra các chất có hoạt tính chữa bệnh.

- Tập thể nghiên cứu của GS.TS Phạm Quốc Long, PGS.TS Lê Mai Hương (Viện Hóa học các hợp chất thiên nhiên), TS. Vũ Trọng Hiếu (Viện Công nghệ thông tin), TS. Bùi Thế Quang (Viện Tin học Pháp Ngữ) đã và đang tập trung vào hướng nghiên cứu ứng dụng công nghệ sàng lọc ảo trong việc tìm ra các hợp chất thiên nhiên có nguồn gốc từ thực vật và sinh vật biển Việt Nam. Nhóm đã thực hiện thành công 01 đề tài hợp tác quốc tế giữa Viện Hàn Lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam với phòng thí nghiệm Vật lí hạt nhân – Cộng hòa Pháp (LPC-CNRS) trong nghiên cứu ứng dụng công nghệ sàng lọc ảo để phát hiện các chất có hoạt tính chống sốt rét và nhiều đề tài khác liên quan đến bệnh tả, bệnh Alzheimer[5].

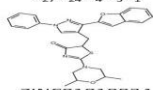
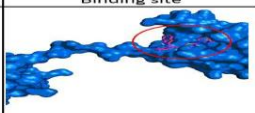
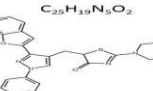
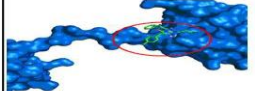
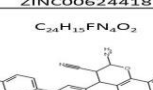
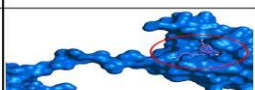
- Nhóm nghiên cứu của TS. Lê Thị Thu Hường (ĐH Quốc Gia Hà Nội) đã có một số công trình nghiên cứu ứng dụng sàng lọc ảo để tìm và thiết kế các hợp chất có hoạt tính sinh học, lựa chọn những chất có tiềm năng phát triển thành thuốc, ngoài ra nhóm còn có một hướng tiếp cận khác là tìm kiếm các hoạt chất mới có hoạt tính sinh học từ những thuốc đang được sử dụng nhằm giảm chi phí thử nghiệm lâm sàng và nhanh chóng đưa sản phẩm ra thị trường[2].

- Đã có nhiều công trình khoa học công bố những nghiên cứu liên quan tới việc sàng lọc hoạt tính của các hợp chất thiên nhiên đối với nhiều dòng tế bào ung thư gan khác nhau, ví dụ như nhóm nghiên cứu của Young Sul và cộng sự tại Đại học Chungnam (Hàn Quốc)

đã chứng minh được hoạt tính chống tăng sinh của một hợp chất thuộc nhóm ent-kaurane diterpenoid trên dòng tế bào SK-HEP1 thông qua cơ chế tác động lên AMPK (cảm biến trong các sinh vật nhân chuẩn) từ đó kích hoạt quá trình apoptosis của tế bào[5].

- Một nhóm nghiên cứu của Zheng Lu tại Đại học Huazhong (Trung Quốc) cũng đã công bố hoạt chất Arctigenin có khả năng kích hoạt apoptosis trên hai dòng tế bào ung thư gan HepG2 và SMMC7721 và đặc biệt không có hiệu lực trên tế bào gan thường [3]. Gần đây, nhóm nghiên cứu của Phạm Minh Quân và cộng sự tại Đại học Paul Sabatier (Pháp) đã xác định được một nhóm các hợp chất ent-kaurane diterpenoid từ cây Khổ Sâm Bắc bộ Việt Nam có hoạt tính chống tăng sinh trên hai dòng tế bào ung thư biểu mô gan HepG2 và Hep3b thông qua kích hoạt quá trình apoptosis của tế bào [1, 4].

- Đối với hướng nghiên cứu sàng lọc ảo sử dụng công nghệ tính toán hiệu năng cao, đã có một số công bố gần đây trong việc tìm các hợp chất có tiềm năng ức chế liên kết giữa protein p53 và protein Mortalin. Nhóm nghiên cứu Didik H Utomo và cộng sự đã thành công trong việc xác định vùng liên kết giữa protein p53 – Mortalin và chỉ ra được một số hợp chất có tiềm năng ức chế liên kết trên thông qua quá trình sàng lọc hệ thống cơ sở dữ liệu ZINC gồm 9000 hợp chất (<http://zinc.docking.org>) (Hình 2).

| Compounds | Binding site | ΔG |
|---|---|------------|
| $C_{27}H_{24}N_4O_3S_1$  ZINC01019934 |  | -11.1 |
| $C_{25}H_{19}N_5O_2$  ZINC00624418 |  | -11.0 |
| $C_{24}H_{15}FN_4O_2$  ZINC00664532 |  | -10.9 |

Hình 2: Mô phỏng các hợp chất có tiềm năng ức chế vùng liên kết giữa protein Mortalin – p53

Nhìn chung, các nghiên cứu về ứng dụng công nghệ sàng lọc ảo để tìm và thiết kế các

hoạt chất tiềm năng phát triển thuốc vẫn còn là chủ đề mới và chưa có nhiều công trình công bố ở Việt Nam.

KẾT LUẬN

Bài báo đã đưa ra được những khái niệm tổng quan nhất về sàng lọc ảo, docking phân tử và một số ứng dụng tiêu biểu trong nước và trên thế giới. Nghiên cứu công nghệ này là một trong những hướng đi có hiệu quả nhất trong ngành công nghiệp dược phẩm hiện nay.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Giang P. M., Son P. T., Lee J. J., Otsuka H., (2004), "Four ent - kaurane - type diterpenoids from *Croton tonkinensis* Gagnep", *Chemical and Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)*, Vol 52, pp.879 - 882.
2. Huong L. T. T., Gerardo M. C. M., Yovani M. P., Antonio R., Concepcion A., Mahmud T. H. K., (2014), "A rational workflow for sequential virtual screening of chemical libraries on searching for new tyrosinase inhibitors", *Current topics in medicinal chemistry*, Vol 14, pp.1473 - 1485.
3. Pham M. Q., Iscache A. L., Pham Q. L., Gairin J. E., (2015), "Cytotoxic, apoptotic and

sensitization properties of ent - kaurane - type diterpenoids from *Croton tonkinensis* Gagnep on Human liver cancer HepG2 and Hep3b cell lines", *Fundamental & Clinical Pharmacology*, Vol 30, Issue 2, pp.137 - 146

4. Son N. V., Quan P. M., Hung T. N., Hoa N. T. H., Hung N. T., Anh L. T., Giap V. D., Hieu V. T., Quang B. T., Quang N. H., Huong L. M., Long P. Q., (2011), "Initial investigation on in silico malarial activity of some compounds using molecular docking simulations", *Vietnam Journal of Chemistry*, Vol 49, No. 2ABC, pp.457 - 461.

5. Sul Y. H., Lee M. S., Cha F. Y., Thuong P. T., Khoi N. M., Song I. S., (2013), "An ent - kaurane diterpenoid from *Croton tonkinensis* induces apoptosis by regulating AMP-activated protein kinase in SK-HEP1 human hepatocellular carcinoma cells", *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, Vol 36, pp. 158 - 164.

6. Tổng Thị Thu Cúc, (2015), *Góp phần nghiên cứu cơ chế phân ứng Esterase bằng phương pháp hóa tin*, Luận án tiến sĩ hóa học, ĐHQG Hà Nội.

7. PGS. TS. Bùi Văn Lê, (2010), *Nghiên cứu ứng dụng Tin sinh học trong việc phát triển vắc xin và thuốc*, KC.04.18/06-10, Bộ Khoa học và Công nghệ.

8. Phạm Duy Toàn, (2016), *Nghiên cứu thuốc mới, hướng đi nào cho tương lai*, <http://www.vjsonline.org/news/1468466080>.

SUMMARY

SUMMARY OF VISUALIZED SCREENING TECHNOLOGY, DOCKING DIVISION AND SOME TYPICAL APPLICATIONS

Hua Thi Toan^{1*}, Nguyen Thi Thuy¹, Truong Duc Cuong²

¹University of Agriculture and Forestry - TNU,

²College of Economics and Techniques - TNU

Over the past 60 years, scientific technology has been growing rapidly. A wide range of high-tech products was born, such as touch phones, super-computers, telephone clocks, etc. However, in the field of health care, especially pharmacology, a number of new-born medicines decrease [8]. This number is worrisome when there are hundreds of illnesses in the world, and more dangerously, diseases which have no treatment medicines are increasing. In order to address this urgent issue, scientists have put forward a number of strategies in the research process using virtual screening technology through the assist of computers as a new research direction which is applied popularly by scientists in the development of medicines nowadays.

In this article, we present this technology and some applications in the pharmaceutical industry in manufacturing medicines

Keyword: *virtual screening, docking division, In silico, protein, enzyme*

Ngày nhận bài: 17/4/2017; Ngày phản biện: 19/6/2017; Ngày duyệt đăng: 30/9/2017

* Tel: 0984 041052, Email: huathitoan@gmail.com