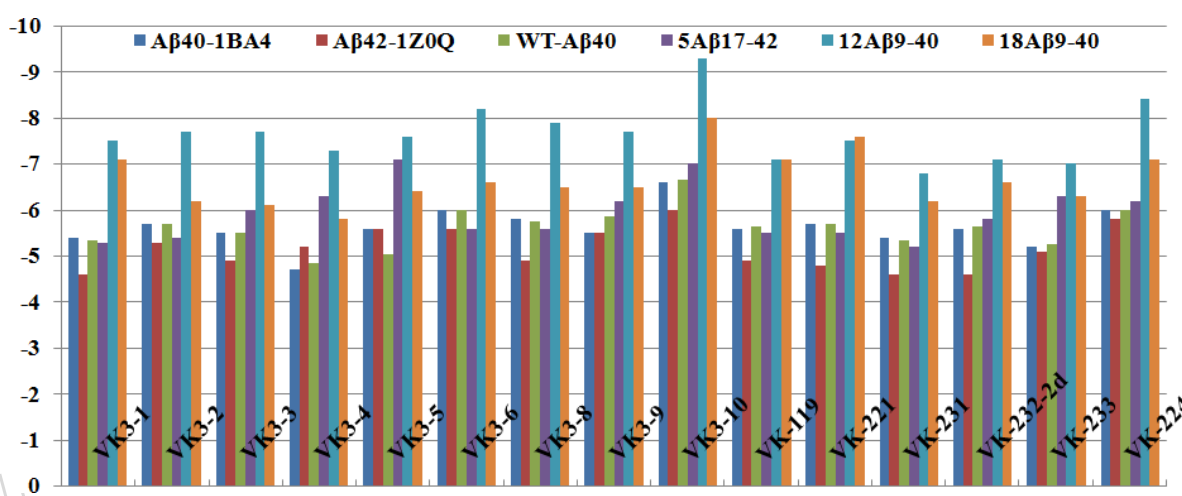
	VIETTEL AI RACE	TD592
	NGHIÊN CỨU VẬT LIỆU VK3	Lần ban hành: 1

1. So sánh năng lượng liên kết của các mục tiêu gắn kết khác nhau.


Năng lượng liên kết được xác định như năng lượng của kiểu docking (mode docking) tốt nhất. Trong trường hợp WT-A β 40 ta có 5 thụ thể nên ΔE_{bind} được xác định như trung bình của các năng lượng docking thấp nhất. Các kết quả tính toán được trình bày trên bảng 3.1.



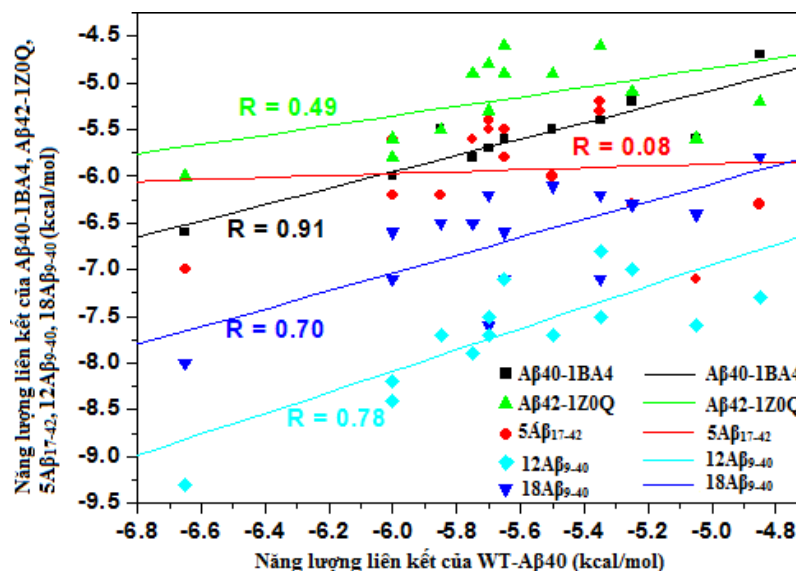
Hình 3.1: Biểu đồ năng lượng liên kết của các dẫn xuất VK3 với các mục tiêu gắn kết. Năng lượng liên kết của 12A β ₉₋₄₀ với các dẫn xuất VK3 là nhỏ nhất trong các mục tiêu gắn kết, kế tiếp là 18A β ₉₋₄₀.

Năng lượng liên kết của các dẫn xuất VK3 với hai mục tiêu gắn kết 12A β ₉₋₄₀ và 18A β ₉₋₄₀ nhỏ hơn các mục tiêu gắn kết còn lại (hình 3.1). Có thể đó là do hai mục tiêu gắn kết này có cấu trúc không gian thuận tiện hơn các mục tiêu gắn kết khác (hình 3.2 và 3.3). Cấu trúc không gian tạo điều kiện cho các dẫn xuất VK3 dễ tiến sâu vào trong cấu trúc mục tiêu gắn kết, từ đó tăng diện tích mặt tiếp xúc giữa dẫn xuất VK3 và mục tiêu gắn kết dẫn tới tăng tương tác van der Waals, và các tương tác khác chính điều này đã làm ái lực liên kết tăng lên. Tuy nhiên, nếu chỉ dựa vào cấu trúc không gian thì không giải thích được vì sao năng lượng liên kết của 12A β ₉₋₄₀ nhỏ hơn năng lượng liên kết của 18A β ₉₋₄₀. Đối với 12A β ₉₋₄₀ thì dẫn xuất VK3 tiến sâu vào bên trong để tạo liên kết hơn là ở trường hợp 18A β ₉₋₄₀ do các mảng sắp xếp theo một trật tự khác nhau, điều đó cho thấy sự liên kết của dẫn xuất VK3 và mục tiêu gắn kết có liên quan đến việc sắp xếp của các mảng đám rối.

Xét tính tương quan về năng lượng liên kết của 5 mục tiêu gắn kết A β 40-1BA4, A β 42-1Z0Q, 5A β ₁₇₋₄₂, 12A β ₉₋₄₀ và 18A β ₉₋₄₀ so với WT-A β 40, rõ ràng chỉ có 3 mục tiêu là có sự tương quan tốt trong số 5 mục tiêu gắn kết: A β 40-1BA4 tương quan tốt nhất với

	VIETTEL AI RACE	TD592
	NGHIÊN CỨU VẬT LIỆU VK3	Lần ban hành: 1

WT-A β 40 với hệ số tương quan $R=0.91$, kể đó 12A β_{9-40} hệ số tương quan 0.78, và 18A β_{9-40} có hệ số tương quan 0.7.




Hình 3.4: Biểu đồ tương quan năng lượng liên kết của A β 40-1BA4, A β 42-1Z0Q, 5A β 17-42, 12A β 9-40 và 18A β 9-40 với mục tiêu gắn kết WT-A β 40. Hệ số tương quan lớn nhất $R=0.91$ (A β 40-1BA4), nhỏ nhất $R=0.08$ (5A β 17-42). Năng lượng liên kết thu được bằng phương pháp docking.

Vậy thì từng thụ thể khác nhau thì có quy luật gắn kết khác nhau, riêng đối với những thụ thể có sự tương quan tốt với WT-A β 40 (A β 40-1BA4, 12A β 9-40, 18A β 9-40) thì khi tính năng lượng liên kết bằng phương pháp MM-PBSA của các dẫn xuất VK3 với WT-A β 40-5 thì ta có thể ngoại suy ra sự gắn kết của dẫn xuất VK3 với các thụ thể A β 40-1BA4, 12A β 9-40, 18A β 9-40, cũng cùng quy luật như thụ thể WT-A β 40-5.

Bảng 3.1: Năng lượng liên kết kcal.mol⁻¹ của các dẫn xuất VK3 với 6 mục tiêu gắn kết

	A β 40-1BA4	A β 42-1Z0Q	WT-A β 40	5A β 17-42	12A β 9-40	18A β 9-40
VK3-1	-5.4	-4.6	-5.35	-5.3	-7.5	-7.1
VK3-2	-5.7	-5.3	-5.70	-5.4	-7.7	-6.2
VK3-3	-5.5	-4.9	-5.50	-6.0	-7.7	-6.1
VK3-4	-4.7	-5.2	-4.85	-6.3	-7.3	-5.8
VK3-5	-5.6	-5.6	-5.05	-7.1	-7.6	-6.4
VK3-6	-6.0	-5.6	-6.00	-5.6	-8.2	-6.6
VK3-8	-5.8	-4.9	-5.75	-5.6	-7.9	-6.5

	VIETTEL AI RACE	TD592
	NGHIÊN CỨU VẬT LIỆU VK3	Lần ban hành: 1

VK3-9	-5.5	-5.5	-5.85	-6.2	-7.7	-6.5
VK3-10	-6.6	-6.0	-6.65	-7.0	-9.3	-8.0
VK-119	-5.6	-4.9	-5.65	-5.5	-7.1	-7.1
VK-221	-5.7	-4.8	-5.70	-5.5	-7.5	-7.6
VK-231	-5.4	-4.6	-5.35	-5.2	-6.8	-6.2
VK-232-2d	-5.6	-4.6	-5.65	-5.8	-7.1	-6.6
VK-233	-5.2	-5.1	-5.25	-6.3	-7.0	-6.3
VK-224	-6.0	-5.8	-6.00	-6.2	-8.4	-7.1


Các dẫn xuất VK3 liên kết mạnh nhất với mục tiêu gắn kết 12A β_{9-40} trong 6 mục tiêu gắn kết. Vì mục tiêu này có cấu trúc sợi trưởng thành nhị xứng của β -amyloid 40, nên khả năng gắn kết lớn có nghĩa là khả năng phá hủy các đám rối A β_{40} lớn. Tiếp theo đó là khả năng phá hủy sợi trưởng thành β -amyloid 40 bậc 3 là 18A β_{9-40} cũng khá lớn.

2. So sánh về năng lượng liên kết giữa các dẫn xuất VK3.

So sánh năng lượng liên kết giữa các dẫn xuất VK3 với nhau chúng tôi nhận thấy VK3-10 có năng lượng liên kết với các mục tiêu gắn kết nhỏ nhất và ổn định nhất (xem bảng 3.1), từ kết quả này chúng tôi nhận xét rằng VK3-10 là dẫn xuất có khả năng phá hủy sự kết tập của các A β peptid mạnh nhất. Để đánh giá tác dụng phá hủy sự kết tập các A β peptid bởi các dẫn xuất VK3 chúng tôi tính trung bình năng lượng của 6 mục tiêu gắn kết ứng với mỗi dẫn xuất VK3 (bảng 3.2). Chúng ta có thể sắp xếp khả năng này như sau: VK3-10 > VK-224 > VK3-6 > VK3-5 > VK3-9 > VK3-8 > VK-221 > VK3-3 > VK3-2 > VK-233 > VK-119 > VK-232-2d > VK3-4 > VK-231 > VK3-1. Nên nhớ rằng kết quả này thu được bằng phương pháp docking nên ứng dụng của nó bị hạn chế. Nhưng như ta sẽ thấy trong chương tiếp theo việc VK3-10 có khả năng cản trở quá trình tạo sợi tốt nhất phù hợp với thực nghiệm.

Bảng 3.2: Năng lượng liên kết trung bình kcal.mol⁻¹ của các dẫn xuất VK3 với các mục tiêu gắn kết A β_{40} -1BA4, A β_{42} -1Z0Q, WT-A β_{40} , 5A β_{17-42} , 12A β_{9-40} và 18A β_{9-40} .

VK3-1	VK3-2	VK3-3	VK3-4	VK3-5	VK3-6	VK3-8	VK3-9	VK3-10	VK-199	VK-221	VK-231	VK-232-2d	VK-233	VK-224
-5.88	-6.00	-5.95	-5.69	-6.23	-6.33	-6.08	-6.21	-7.26	-5.96	-6.13	-5.59	-5.89	-5.86	-6.58


	VIETTEL AI RACE	TD592
	NGHIÊN CỨU VẬT LIỆU VK3	Lần ban hành: 1

3. Vùng gắn kết của các mục tiêu gắn kết

Trong hầu hết kết quả thu được, các túi liên kết của dẫn xuất VK3 với mục tiêu gắn kết A β 40-1BA4, A β 42-1Z0Q, 5A β ₁₇₋₄₂, 12A β ₉₋₄₀ và 18A β ₉₋₄₀ đều tập trung trong cùng một vùng không gian bên trong của mục tiêu gắn kết, vùng này chính là vùng gắn kết. Hầu như độ phân tán rất nhỏ, những hình ảnh tiêu biểu về vùng gắn kết của 5 mục tiêu gắn kết

Việc chạy MD có thời gian khác nhau được áp dụng cho từng mục tiêu gắn kết. Rõ ràng từ hình 3.30 và hình 3.31, trạng thái cân bằng của hệ phức hợp (dẫn xuất VK3 và mục tiêu gắn kết) ở những khoảng thời gian khác nhau khi năng lượng tương tác của dẫn xuất VK3 và mục tiêu gắn kết bão hòa. Chỉ những cấu hình đã đạt trạng thái cân bằng mới được sử dụng để tính ΔG_{bind} bằng phương pháp MM- PBSA. Kết quả cuối cùng được cho trong bảng 3.4 phù hợp với kết quả docking (năng lượng liên kết của VK3-10 thấp nhất), với tương tác van der Waals chiếm ưu thế hơn tương tác tĩnh điện. Điều quan trọng cần lưu ý VK3-9 và VK3-10 có ái lực mạnh hơn những dẫn xuất khác (bảng 3.4). Những chất có năng lượng tự do liên kết cao hơn rõ rệt. Cụ thể, $\Delta G_{\text{bind}} = -15.41 \pm 3.44$ và -12.42 ± 3.87 kcal.mol⁻¹ cho VK3-9 và VK3-10. Cũng bằng phương pháp MM-PBSA Ngô Sơn Tùng và Mai Xuân Lý (NS Tung and MS Li, Private Communication) đã tính được năng lượng liên kết của Cucurmin $\Delta G_{\text{bind}} = -14.3$ kcal.mol⁻¹ và kết quả này phù hợp với đánh giá bằng thực nghiệm $\Delta G_{\text{bind}} = -13.33$ kcal.mol⁻¹ [25]. Vì vậy kết quả MM-PBSA chỉ ra rằng VK3-9 và VK3-10 mạnh như Cucurmin trong việc chống sự kết tập của các amyloid peptid^[39]. Sử dụng các kết quả thu được cho ΔG_{bind} chúng ta có thể đánh giá hằng số ức chế IC₅₀ của VK3-9 và VK3-10 vào khoảng μM – nM. Điều này phù hợp với các thí nghiệm của Y-C Chen và các cộng sự.

Bảng 3.4: Năng lượng tự do liên kết, tương tác tĩnh điện, tương tác van der Waals kcal.mol⁻¹ của 5 dẫn xuất VK3 với Amyloid beta 1-40 peptid thu được bằng phương pháp MM-PBSA.

	VIETTEL AI RACE	TD592
	NGHIÊN CỨU VẬT LIỆU VK3	Lần ban hành: 1

	Δ_{elec}	Δ_{vdw}	Δ_{sur}	Δ_{PB}	-TAS	ΔG_{bind}
221traj1	-12.99	-18.54	-2.44	22.50	6.08	-5.39
221traj2	-15.25	-13.18	-1.82	22.88	5.78	-1.58
221traj3	-14.17	-16.40	-1.99	19.90	5.81	-6.86
221traj4	-12.66	-20.07	-2.13	18.36	5.85	-10.66
Trung bình của VK3-221	-13.77 \pm 1.02	-17.05 \pm 2.59	-2.09 \pm 0.23	20.91 \pm 1.87	5.88 \pm 0.12	-6.12 \pm 3.25
vk3-2traj1	-26.74	-28.83	-3.52	29.38	10.35	-19.37
vk3-2traj2	-6.06	-22.62	-2.54	16.30	10.59	-4.34
vk3-2traj3	-17.72	-13.71	-2.11	20.41	9.48	-3.65
vk3-2traj4	-27.85	-21.89	-2.74	31.55	10.66	-10.27
Trung bình của VK3-2	-19.59 \pm 8.75	-21.76 \pm 5.37	-2.73 \pm 0.51	24.41 \pm 6.27	10.27 \pm 0.47	-9.41 \pm 6.30
vk3-6traj1	37.81	-15.86	-2.16	-30.65	10.62	-0.23
vk3-6traj2	51.96	-26.67	-3.30	-43.22	11.54	-9.69
vk3-6traj3	68.39	-14.10	-1.84	-60.46	6.75	-1.26
vk3-6traj4	8.48	-23.31	-2.68	5.74	9.48	-2.29
Trung bình của VK3-6	41.66 \pm 22.00	-19.99 \pm 5.18	-2.49 \pm 0.55	-32.15 \pm 24.30	9.60 \pm 1.80	-3.37 \pm 3.72
vk3-9traj1	-32.38	-25.43	-3.02	31.06	12.34	-17.43
vk3-9traj2	-45.30	-23.17	-3.35	46.90	12.80	-12.12
vk3-9traj3	-35.59	-31.66	-3.56	36.05	12.69	-22.07
vk3-9traj4	-21.22	-25.04	-3.04	24.41	12.25	-12.64
vk3-9traj5	-17.19	-30.54	-3.52	23.93	13.85	-13.47
vk3-9traj6	-22.66	-30.63	-3.62	29.29	12.92	-14.70
Trung bình của VK3-9	-29.06 \pm 9.67	-27.75 \pm 3.29	-3.35 \pm 0.24	31.94 \pm 7.85	12.81 \pm 0.52	-15.41 \pm 3.44
vk3-10traj1	-10.49	-33.79	-3.29	20.08	12.20	-15.29
vk3-10traj2	-5.72	-22.54	-2.90	9.76	11.45	-9.95
vk3-10traj3	-5.84	-37.20	-3.84	17.16	12.73	-16.98
vk3-10traj4	-5.28	-23.70	-2.82	12.62	11.75	-7.44
Trung bình của VK3-10	-6.83 \pm 2.12	-29.31 \pm 6.32	-3.21 \pm 0.40	14.91 \pm 3.99	12.03 \pm 0.48	-12.42 \pm 3.87