

# Nghiên cứu xây dựng mô hình QSAR trên các dẫn chất chalcon có hoạt tính chống oxy hóa

Trương Lê Mỹ Ngọc<sup>1</sup>, Phạm Thị Thanh Mai<sup>1</sup>, Cao Hoàng Nhi<sup>1</sup>  
Nguyễn Minh Toàn<sup>1</sup>, Trần Quế Hương<sup>2</sup>, Thái Khắc Minh<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Khoa Dược, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Khoa Dược, Trường Đại học Kỹ thuật Y Dược Đà Nẵng

## Summary

Reactive oxygen species (ROS) have been implicated as a cause of degenerative diseases such as cardiovascular, aging, diabetes and cancer. Chalcone is a simple compound that belongs to a flavonoids group, which presents in foods and widely distributed on a worldwide basis with more than 90,000 species. Chalcone and its derivatives have been reported to be antioxidant, anti-inflammatory, anti-cancer, cardiovascular protection, anti-viral. These biological activities are mainly related to the anti-free radical potential of chalcone. This study was performed with an aim to research related to QSAR for antioxidant activity of chalcone derivatives. The results of QSAR model with the values of  $R^2$ ,  $Q^2$  and RMSE are 0.66, 0.65 and 0.4, respectively indicates that this is an acceptable model to predict the biological activity of chalcone derivatives. The QSAR model was then applied to screen for biological activities of 193 in-house chalcones with the results show that the 10 substances with the best antioxidant activity determined by the DPPH activity test.

**Keywords:** Reactive oxygen species, antioxidant activity, chalcone, QSAR.

## Đặt vấn đề

Quá trình oxy hóa trong cơ thể tạo ra các gốc tự do sẽ tạo nên một chuỗi phản ứng dây chuyền có thể phá hủy các tế bào, làm tổn thương mô. Các gốc tự do được phân thành 2 nhóm chính là ROS (Reactive Oxygen Species) và RNS (Reactive Nitrogen Species). ROS là những phân tử hóa học trong cấu trúc có sự phản ứng của oxy như superoxid, hydroxyl, peroxy, alkoxy, hydroperoxy<sup>[1]</sup> là chất oxy hóa mạnh liên quan đến các bệnh lý quan trọng như: bệnh về tim mạch, lão hóa, tiểu đường, thần kinh và ung thư<sup>[2, 3]</sup>. Chất chống oxy hóa là những chất có khả năng ức chế hay trung hòa các gốc tự do từ đó làm giảm các bệnh lý liên quan. Chất chống oxy hóa có thể được tổng hợp hoặc có sẵn trong tự nhiên trong các loại thực phẩm, dược phẩm như carotenoid, tocopherol, vitamin D, acid phenolic, flavonoids, acid ascorbic hay tannin<sup>[4]</sup>.

Chalcon là một phân nhóm của flavonoid, nhờ vào đặc điểm cấu trúc nhỏ và sự biến hóa về mặt cấu trúc hóa học khiến chúng có vai trò quan trọng trong việc thể hiện hoạt tính sinh học<sup>[5]</sup>, đặc biệt là chống oxy hóa<sup>[6, 7]</sup>. Nghiên cứu xây dựng mô hình QSAR các dẫn chất chalcon có hoạt tính chống oxy hóa được thực hiện với mục tiêu xác định mối quan hệ định lượng giữa cấu trúc và tác dụng chống oxy hóa (quantitative structure - activity relationships - QSAR), đồng thời ứng dụng mô hình sàng lọc trên cơ sở dữ liệu các hợp chất chalcon nội bộ nhằm dự đoán tác dụng chống oxy hóa của các dẫn chất chalcon.

## Đối tượng và phương pháp nghiên cứu Cơ sở dữ liệu

Đối tượng thử nghiệm của đề tài gồm 90 hợp chất chalcon và dẫn xuất lấy từ các bài báo với các giá trị  $IC_{50}$  từ 9,56  $\mu$ M đến 11027,16  $\mu$ M. Các chất có hoạt tính sinh học được xác định bằng phương pháp đánh bắt gốc tự do DPPH<sup>[8]</sup> nằm trong khoảng phù hợp cho việc nghiên cứu. Hoạt tính chống oxy hóa  $IC_{50}$  của nhóm chất nghiên cứu nằm trong khoảng từ 99,56  $\mu$ M đến 11027,16  $\mu$ M. Trong cơ sở dữ liệu, chất có hoạt tính chống oxy hóa tốt nhất là SDSaAA\_2013\_SB7 với giá trị  $IC_{50}$  = 9,56  $\mu$ M

---

Chịu trách nhiệm: Thái Khắc Minh  
Email: thaikhaclaminh@ump.edu.vn  
Ngày nhận: 03/9/2021  
Ngày phân biên: 15/9/2021  
Ngày duyệt bài: 24/9/2021

và yếu nhất là SaAAoS\_2014\_2 với  $IC_{50} = 11027,16 \mu M$ . Vì giá trị  $IC_{50}$  có khoảng biến đổi khá lớn nên đã được quy đổi thành giá trị  $pIC_{50}$  theo công thức  $pIC_{50} = -\log(IC_{50})$ , trong đó giá trị  $IC_{50}$  được đổi sang đơn vị Mol (M) để thuận tiện cho việc xây dựng mô hình. Kết quả quy đổi cho các giá trị  $pIC_{50}$  dao động từ 1,96 đến 5,02.

#### Xây dựng mô hình 2D-QSAR

Các cấu trúc 2D các dẫn xuất chalcon có hoạt tính chống oxy hóa thu thập từ các bài báo được vẽ lại bằng phần mềm ChemDraw Pro 12.0. Các công thức sau khi vẽ được tập hợp lại và đưa vào phần mềm MOE 2015.10, bổ sung các cột dữ liệu quan trọng và tối thiểu hóa năng lượng bằng công cụ "Energy Minimize" với thông số Gradient = 0,0001 kcal/mol. Tập dữ liệu ban đầu sẽ được phân chia làm 2 phần là tập huấn luyện (Training Set) chiếm 80% số chất trong cơ sở dữ liệu dùng để xây dựng mô hình và tập kiểm tra (Test Set) chiếm 20% số chất trong cơ sở dữ liệu ban đầu dùng để đánh giá mô hình xây dựng. Các thông số mô tả khiến mô hình không có ý nghĩa hoặc tốt giả tạo được loại bỏ bằng phần mềm RapidMiner 5.3. Sau đó, phần mềm Weka 3.7.1 được sử dụng để lựa chọn các thông số mô tả phù hợp nhất cho việc xây dựng mô hình. Mô hình 2D - QSAR được xây dựng bằng phương pháp thuật toán bình phương tối thiểu hóa từng phần và được loại nhiều thông qua phân tích thành phần chính (Principal Component Analysis—PCA), dữ liệu mô hình được lưu dưới dạng tệp \*.fit. Đây là mô hình dùng dự đoán hoạt tính trung hòa các gốc tự do của các chất đang nghiên cứu. Mô hình được đánh giá bằng đánh giá LOO, đánh giá Roy với ngưỡng chấp nhận  $R^2 > 0,50$  và  $RMSE < 0,50$ .

Ứng dụng mô hình QSAR dự đoán hoạt tính chống oxy hóa chalcon có tại thư viện nội bộ

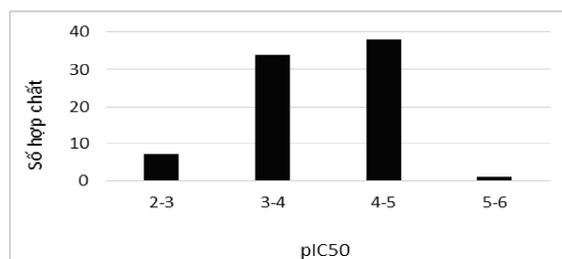
Mô hình 2D-QSAR trên tập dữ liệu các hợp chất chalcon có tính chống oxy hóa được ứng dụng để dự đoán hoạt tính chống oxy hóa của 193 chalcon lấy từ thư viện chất nội bộ. Để ứng dụng được mô hình 2D-QSAR trong sàng lọc cần lựa chọn các chất có thông số mô tả nằm trong khoảng giá trị có thông số mô tả được sử dụng để xây dựng mô hình. Sau đó ứng dụng mô hình 2D-QSAR dự đoán  $IC_{50}$  bằng công cụ "Model – evaluate" của phần mềm MOE 2015.10 với "model file" là tệp \*.fit đã xây dựng chọn ra được 10 chất có  $pIC_{50}$  thấp nhất, từ đó dự đoán hoạt tính chống oxy hóa của các chất.

#### Kết quả

#### Mô hình 2D-QSAR các hoạt chất chalcon có hoạt tính chống oxy hóa

Từ cơ sở dữ liệu 90 hợp chất chalcon và dẫn xuất có hoạt tính chống oxy hóa được xác định bằng phương pháp đánh bắt gốc tự do DPPH. Các chất có giá trị  $pIC_{50}$  từ 1,96 đến 5,02 được phân bố như hình 1.

Tổng các thông số mô tả tính toán bằng phần mềm MOE thu được là 206 thông số. Sau khi tiến hành loại bỏ các thông số không cần thiết bằng phần mềm "Rapidminer", "Weka 5.3" nghiên cứu giữ lại 5 thông số mô tả quan trọng được trình bày ở bảng 1. Mức độ tương quan chéo giữa 5 thông số mô tả được thể hiện ở bảng 2. Các thông số được chọn đều cho tương quan chéo thấp (dưới 70%).



Hình 1. Đồ thị phân bố  $pIC_{50}$  theo số lượng các hợp chất

Bảng 1. Mối tương quan giữa các thông số mô tả phân tử

	<i>a_don</i>	<i>GCUT_SMR_0</i>	<i>PEOE_VSA+2</i>	<i>SlogP_VSA1</i>	<i>SMR_VSA7</i>
<i>pIC<sub>50</sub></i>	0,56	0,33	-0,31	0,36	-0,37
<i>a_don</i>	1				
<i>GCUT_SMR_0</i>	0,27	1			
<i>PEOE_VSA+2</i>	0,25	0,01	1		
<i>SlogP_VSA1</i>	0,15	0,13	-0,04	1	
<i>SMR_VSA7</i>	-0,19	-0,36	0,34	-0,08	1

**Bảng 2. Ý nghĩa các thông số mô tả**

TT	Thông số mô tả	Ý nghĩa
1	a_don	Số nguyên tử cho liên kết hydro (các nguyên tử vừa cho vừa nhận liên kết hydro như -OH)
2	GCUT_SMR_0	Mô tả việc đóng góp nguyên tử vào độ khúc xạ mol (sử dụng phương pháp Wildman và Crippen SMR) thay vì điện tích cục bộ
3	PEOE_VSA+2	Tổng diện tích bề mặt van der Waals với chỉ số tích điện từng phần trong khoảng [0,10; 0,15)
4	SlogP_VSA1	Điện tích có LogP (o/w) trong khoảng (- 0,4; - 0,2]
5	SMR_VSA7	Tổng diện tích bề mặt van der Waals có độ khúc xạ trong vùng > 0,56

Mô hình QSAR sử dụng phương pháp phân chia ngẫu nhiên thu được kết quả đánh giá trong bảng 3. Từ bảng kết quả, hệ số tương quan  $R_2$  ở 5 mô hình xây dựng có giá trị từ 0,65 đến 0,7 cho thấy mức độ tương quan cao của hoạt tính chống oxy hóa giữa giá trị thực nghiệm và dự đoán. Kết quả đánh giá LOO có giá trị  $Q^2$  ( $Q^2 > 0,50$ ), RMSE (RMSE < 0,5) và giá trị  $R^2_{pred}$  ( $R^2_{pred} > 0,5$ ) của hầu hết mô hình đều đạt. Xét về đánh giá Roy cho cả mô hình, giá trị

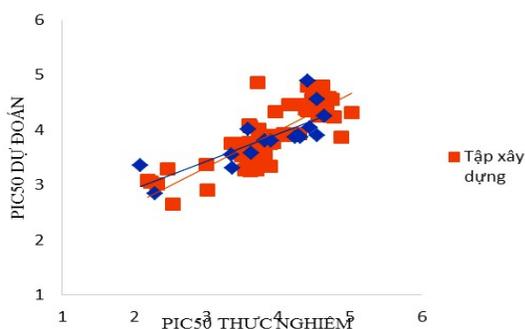
$\overline{r_m^2}$  và  $\Delta r_m^2$  của hầu hết mô hình đều nằm trong khoảng cho phép. Sự tương quan giữa giá trị  $plC_{50}$  dự đoán và thực nghiệm của tập xây dựng và tập kiểm tra được trình bày trong hình

Theo hình 1, đồ thị phân bố  $plC_{50}$  cho thấy phần lớn giá trị dự đoán cũng nằm trong khoảng cho phép của mô hình. Kết quả phân tích và đánh giá cho thấy mô hình có khả năng dự đoán tốt và có thể ứng dụng để dự đoán hoạt tính của các chất có cấu trúc tương đồng.

**Bảng 3. Kết quả đánh giá mô hình 2D – QSAR**

Mô hình	Số chất (N)	RMSE	$R^2$	$Q^2$	$R^2_{pred}$	Đánh giá Roy		
						$\overline{r_m^2}$	$\Delta r_m^2$	
Ngẫu nhiên 1	XD1	64	0,42	0,66	0,66	-	0,52	0,27
	KT1	16	0,36	-	-	0,47	0,47	0,30
Ngẫu nhiên 2	XD2	64	0,42	0,66	0,66	-	0,53	0,27
	KT2	16	0,33	-	-	0,5	0,47	0,10
Ngẫu nhiên 3	XD3	64	0,38	0,70	0,7	-	0,53	0,27
	KT3	16	0,54	-	-	0,28	0,31	0,02
Ngẫu nhiên 4	XD4	64	0,38	0,66	0,66	-	0,52	0,25
	KT4	16	0,47	-	-	0,61	0,33	0,39
Ngẫu nhiên 5	XD5	64	0,39	0,68	0,68	-	0,50	0,18
	KT5	16	0,46	-	-	0,55	0,42	0,18
<b>Toàn tập</b>		80	0,40	0,66	0,65	-	0,51	0,28

\*XD: tập xây dựng; \*KT: tập kiểm tra.

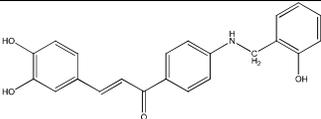
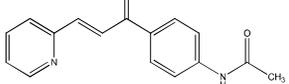
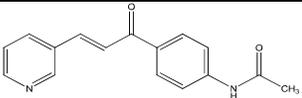
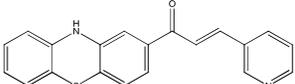
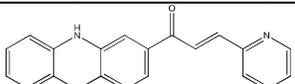
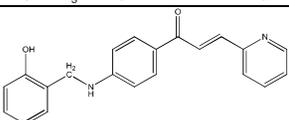
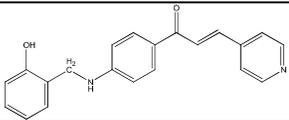
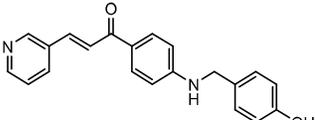
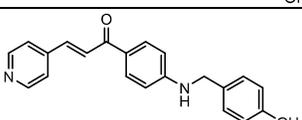
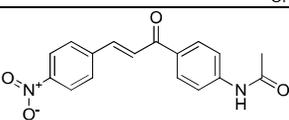


**Hình 2. Mối tương quan giữa giá trị  $plC_{50}$  thực nghiệm và dự đoán từ mô hình 2D – QSAR**

### Ứng dụng mô hình dự đoán hoạt tính chống oxy hóa của chalcon

Tổng cộng 193 chalcon đã được tổng hợp có tại thư viện chất nội bộ được sử dụng để ứng dụng vào mô hình dự đoán hoạt tính chống oxy hóa. Kết quả cho thấy có 10 chất có hoạt tính chống oxy hóa tốt nhất được xác định bằng phép thử hoạt tính DPPH trình bày cụ thể ở bảng 4.

**Bảng 4. Cấu trúc hóa học và hoạt tính chống oxy hóa dự đoán từ mô hình QSAR**

STT	ID name	Cấu trúc hóa học	IC <sub>50</sub> (μM) dự đoán	pIC <sub>50</sub> dự đoán
1	2014_NGU_A34M		3,13	5,50
2	2013_NGU_G4		4,55	5,34
3	2013_NGU_G5		4,55	5,34
4	2014_PHA_AP2		7,35	5,13
5	2014_PHA_AP1		7,35	5,13
6	2014_NGU_A2P		9,33	5,03
7	2014_NGU_A4P		9,33	5,03
8	2018_NHM_P3		9,33	5,03
9	2018_NHM_P4		9,33	5,03
10	2007_PTPT_F7		11,11	4,95

#### Bàn luận

Đề tài đã nghiên cứu xây dựng mô hình QSAR dựa trên cơ sở dữ liệu 90 hợp chất chalcon có hoạt tính oxy hóa được xác định bằng phương pháp đánh bắt gốc tự do DPPH. Kết quả phân tích và đánh giá cho thấy mô hình có khả năng dự đoán tốt và có thể ứng dụng để dự đoán hoạt tính của các chất có cấu trúc tương đồng. Bên cạnh đó, kết quả của phép

đánh giá LOO và Roy của mô hình khá tốt. So với các mô hình đã được công bố, kết quả của nghiên cứu này có nhiều dữ liệu hơn và khung cấu trúc được thu hẹp, chủ yếu là chalcon và dẫn xuất chalcon. Mô hình QSAR này cũng đã được ứng dụng nhằm dự đoán hoạt tính sinh học của các chalcon có tại thư viện chất nội bộ với kết quả cho thấy khả năng chống oxy hóa của hợp chất chalcon và dẫn xuất là khá tốt. Tuy

nhiên, sự ảnh hưởng của cơ sở dữ liệu đầu vào, số lượng chất nghiên cứu, phương pháp và môi trường nghiên cứu khác nhau có thể ảnh hưởng đến kết quả của mô hình. Do đó, trong các nghiên cứu tiếp theo, các hoạt chất tiềm năng cần được tiến hành thử nghiệm *in vitro* để khẳng định hoạt tính sinh học chống oxy hóa của chúng.

### Kết luận

Kết quả thu được từ các mô hình chứng minh mô hình này có thể được ứng dụng để dự đoán hoạt tính chống oxy hóa của một số dẫn chất tương tự. Kết quả sàng lọc các hợp chất chalcon nội bộ cho thấy khả năng chống oxy hóa khá tốt. Mô hình được xây dựng dựa trên phương pháp bình phương tối thiểu từng phần (PLS) và sử dụng phép đánh giá mô hình theo LOO và Roy. Kết quả thu được  $R^2$ ;  $Q^2$  và RMSE lần lượt là 0,66; 0,65 và 0,4. Bên cạnh đó, kết quả của phép đánh giá LOO và Roy của mô hình khá tốt. So với các mô hình đã được công bố, kết quả của mô hình có nhiều dữ liệu hơn và khung cấu trúc được thu hẹp, chủ yếu là chalcon và dẫn xuất chalcon. Ứng dụng mô hình 2D-QSAR tạo nền tảng cho việc sàng lọc, thiết kế, lựa chọn tổng hợp và xác định hoạt tính chống oxy hóa *in vitro* nhằm tìm ra các chất có hoạt tính chống oxy hóa mạnh.

### Tài liệu tham khảo

1. P. Evans and B. Halliwell (1999), "Free radicals and hearing. Cause, consequence, and criteria", *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, Vol. 884, pp. 19 - 40.
2. P. D. Ray, B. W. Huang and Y. Tsuji (2012), "Reactive oxygen species (ROS)

homeostasis and redox regulation in cellular signaling", *Cell. Signal.*, Vol. 24, No. 5, pp. 981 - 990.

3. V. Dias, E. Junn and M. M. Mouradian (2013), "The role of oxidative stress in Parkinson's disease", *J. Parkinsons. Dis.*, Vol. 3, No. 4, pp. 461 - 491.

4. H. A. Al - Hmoud, N. E. Ibrahim and E. I. El - Hallous (2014), "Surfactants solubility, concentration and the other formulations effects on the drug release rate from a controlled - release matrix", *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, Vol. 8, No. 13, pp. 364 - 371.

5. B. Zhou and C. Xing (2015), "Diverse molecular targets for chalcones with varied bioactivities.," *Med. Chem.*, Vol. 5, No. 8, pp. 388 - 404.

6. C. F. S. Guazelli et al. (2021), "Antioxidant and anti-inflammatory effects of hesperidin methyl chalcone in experimental ulcerative colitis", *Chem. Biol. Interact.*, Vol. 333, pp. 109315.

7. Z. Wan, D. Hu, P. Li, D. Xie, and X. Gan (2015), "Synthesis, antiviral bioactivity of novel 4-thioquinazoline derivatives containing chalcone moiety", *Molecules*, Vol. 20, No. 7, pp. 11861 - 11874.

8. S. B. Kedare and R. P. Singh (2011), "Genesis and development of DPPH method of antioxidant assay," *J. Food Sci. Technol.*, Vol. 48, No. 4, pp. 412 - 422.