

NGHIÊN CỨU IN-SILICO TÌM KIẾM CÁC HỢP CHẤT ỨC CHẾ ACID CẠNH TRANH KALI TRONG ĐIỀU TRỊ LOÉT DẠ DÀY TÁ TRÀNG

Võ Lê Anh Thư*, Nguyễn Lê Anh Tuấn, Nguyễn Thị Thùy Trang
Trường Đại học Lạc Hồng, Số 10 Huỳnh Văn Nghệ, Bửu Long, Biên Hòa, Đồng Nai, Việt Nam
* Tác giả liên hệ: thuvo@lhu.edu.vn

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận: 28/5/2024 Ngày hoàn thiện: 10/7/2024 Ngày chấp nhận: 30/8/2024 Ngày đăng: 11/10/2024	Loét dạ dày – tá tràng là bệnh lý có tỉ lệ mắc hàng đầu trong nhóm các bệnh lý đường tiêu hóa. Trong số các nhóm thuốc dùng trong điều trị bệnh lý này, thuốc ức chế acid cạnh tranh kali là một nhóm thuốc mới đã và đang được phát triển có nhiều ưu điểm so với những nhóm thuốc cũ. Trên cơ sở đó, nghiên cứu mong muốn tìm kiếm các hợp chất tiềm năng và hiệu quả cao có khả năng ức chế acid cạnh tranh kali trong điều trị bệnh loét dạ dày – tá tràng. Quy trình sàng lọc in-silico được tiến hành khi thu thập các cơ sở dữ liệu từ thư viện các hợp chất phân lập từ bài thuốc cổ truyền Trung Hoa (Traditional Chinese Medicine Database). Sau đó, xây dựng mô hình 3D-Pharmacophore và mô hình mô tả phân tử docking. Tiến hành sàng lọc 57.288 hợp chất từ thư viện các hợp chất phân lập từ bài thuốc cổ truyền Trung Hoa qua mô hình in-silico. Trong đó 1.657 hợp chất phù hợp với mô hình 3D-Pharmacophore và tất cả đều docking thành công, 28 chất có điểm số docking tốt hơn thuốc. Chọn ra 4 chất tiềm năng nhất gồm TCM1653, (-)-N-Demethylcrynchine, Buphanidrine, D-(1S,9R)-Hydrastine với điểm số docking âm hơn thuốc và tương tác với những acid amin quan trọng. Cả 4 hợp chất đều thỏa các tiêu chí 5-Lipinski và có đặc tính được động học tốt để trở thành các chất tiềm năng trong điều trị loét dạ dày tá tràng.
TỪ KHÓA Docking; In Silico; Loét dạ dày – tá tràng; Ức chế acid cạnh tranh kali; 3D-Pharmacophore.	

IN-SILICO STUDY TO IDENTIFY NOVEL POTASSIUM COMPETITIVE ACID BLOCKER COMPOUNDS FOR TREATING PEPTIC ULCER DISEASE

Vo Le Anh Thu*, Nguyen Le Anh Tuan, Nguyen Thi Thuy Trang
Lac Hong University, No. 10 Huynh Van Nghe, Bui Long Ward, Bien Hoa, Dong Nai, Vietnam
*Corresponding Author: thuvo@lhu.edu.vn

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: May 28 th , 2024 Revised: Jul 10 th , 2024 Accepted: Aug 30 th , 2024 Published: Oct 11 st , 2024	Peptic ulcer disease has the highest prevalence among gastrointestinal diseases. Among the medicines used in its treatment, Potassium Competitive Acid Blockers (P-CABs) represent a new class of drugs with several advantages over older classes. This research aims to identify compounds with high efficacy as potassium-competitive acid inhibitors for the treatment of peptic ulcer disease. An in-silico screening process was conducted using data from the Traditional Chinese Medicine Database. Subsequently, 3D-Pharmacophore models and molecular docking models were constructed. A screening of 57,288 compounds from the Traditional Chinese Medicine Database was performed using the in-silico model. Of these, 1,657 compounds matched the 3D-Pharmacophore model and successfully docked, with 28 compounds exhibiting better docking scores than the reference drug. The four most promising compounds selected were TCM1653, (-)-N-Demethylcrynchine, Buphanidrine, and D-(1S,9R)-Hydrastine, all of which had lower docking scores than the reference drug and interacted with crucial amino acids. All four compounds meet Lipinski's Rule of Five criteria and exhibit favorable pharmacokinetic properties, rendering them promising candidates for the treatment of peptic ulcer disease.
KEYWORDS Docking; In silico; Peptic ulcer; Potassium Competitive Acid Blockers; 3D-Pharmacophore.	

Doi:
Available online at: <https://js.lhu.edu.vn/index.php/lachong>

1. GIỚI THIỆU

Bệnh lý loét dạ dày – tá tràng ảnh hưởng rất nhiều đến chất lượng cuộc sống con người. Biểu chứng của bệnh có thể bao gồm xuất huyết tiêu hóa dẫn đến tắc nghẽn và thủng dạ dày. Khoảng 70-90% bệnh nhân mắc bệnh loét dạ dày và 80-95% loét tá tràng do nhiễm *Helicobacter pylori*. Ước tính trên thế giới có khoảng 15,000 ca tử vong xảy ra mỗi năm do hậu quả của bệnh loét dạ dày – tá tràng [1]. Bằng cách sử dụng thuốc kháng tiết acid và phương pháp nội soi, tỷ lệ loét dạ dày - tá tràng giảm ở Ấn Độ tuy nhiên tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* tăng theo độ tuổi: khoảng 29,7% bệnh nhân ở độ tuổi dưới 30 và 63% bệnh nhân mắc bệnh ở độ tuổi 55-65 [2].

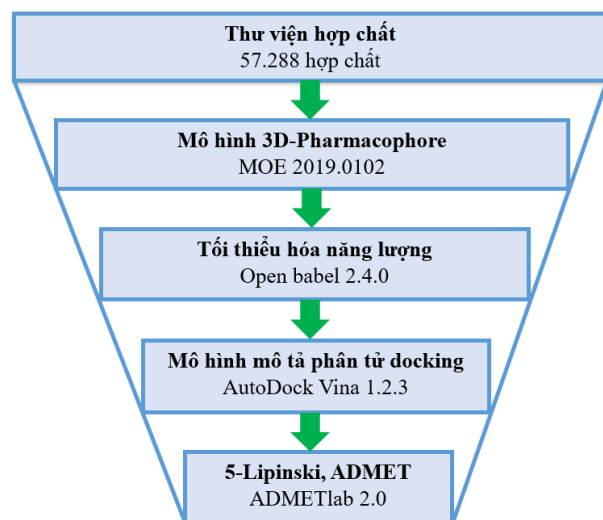
Các yếu tố nguy cơ quan trọng gây nên tình trạng loét dạ dày – tá tràng thường có liên quan đến nhiễm vi khuẩn *Helicobacter pylori* hoặc sử dụng thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) hoặc cả hai. Hầu hết các bệnh nhân bị loét dạ dày – tá tràng thường không có triệu chứng. Ở những bệnh nhân có triệu chứng, đau thượng vị và khó tiêu là những triệu chứng thường gặp và đặc trưng nhất. Do đó, liệu pháp điều trị bằng thuốc kết hợp với việc thay đổi lối sống cho bệnh nhân rất quan trọng. Thuốc ức chế bơm proton (PPI) thông thường được sử dụng như liệu pháp đầu tiên để điều trị các bệnh liên quan đến axit trên toàn thế giới. Tuy nhiên, PPI có một số hạn chế bao gồm khởi phát tác dụng chậm, tác dụng không đạt yêu cầu khi sử dụng vào ban đêm và không ổn định trong môi trường axit [3]. Bên cạnh đó các nhóm thuốc khác như Antacid, kháng Histamin H2, nhóm thuốc bảo vệ niêm mạc cũng gây ra nhiều tác dụng phụ nghiêm trọng. Chính vì vậy mà việc tìm kiếm các hợp chất ít tác dụng phụ có khả năng trong điều trị loét dạ dày – tá tràng ngày càng được quan tâm nhiều hơn. Hiện nay các loại thuốc mới có khả năng ức chế acid vẫn đang được thử nghiệm để chọn ra những loại thuốc tối ưu nhất nhưng những thử nghiệm này chỉ xuất hiện ở nước ngoài và chưa có nghiên cứu nào được công bố trong nước. Nghiên cứu *in-silico* được thực hiện với mong muốn có thể tìm ra nhiều loại thuốc mới, tìm ra được nhiều phương pháp điều trị tiềm năng, giúp hiểu rõ hơn về bệnh lý mà bệnh nhân đang mắc phải. Nhóm thuốc ức chế acid cạnh tranh kali có tác dụng ngăn chặn cạnh tranh vị trí gắn kali của enzyme H⁺/K⁺ATPase trong dạ dày, từ đó ức chế được hoàn toàn acid dạ dày [4]. Vonoprazan là thuốc ức chế acid cạnh tranh kali xuất hiện vào năm 2015 [5], mang lại nhiều tác dụng vượt trội so với những nhóm thuốc cũ như khởi phát tác dụng nhanh, thời gian tác dụng ức chế tiết acid kéo dài, tan tốt trong môi trường từ acid đến trung tính,... Thuốc được phát triển để điều trị và phòng ngừa các bệnh liên quan đến axit như: viêm thực quản ăn mòn, loét dạ dày – tá tràng, trào ngược dạ dày thực quản và diệt trừ *Helicobacter pylori* [6]. Nhóm thuốc này sẽ mang lại nhiều cơ hội và nhiều thách thức cho các nhà khoa học trong việc nghiên cứu phát triển để tìm ra những hợp chất tối ưu giúp cải thiện chất lượng cuộc sống cho người bệnh và mang lại nhiều lợi ích cho ngành y tế trên toàn thế giới.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Để tiến hành quá trình nghiên cứu *in-silico*, cấu trúc phân tử của vonoprazan và enzyme H⁺/K⁺ATPase được

tải xuống từ trang web RCSB Protein Data Bank có mã là 5YLU [7]. Vonoprazan có điểm số docking là -8,725 kcal/mol liên kết với enzyme H⁺/K⁺ATPase và tương tác trực tiếp với 8 acid amin là Ala335, Leu796, Glu343, Val341, Val 338, Ala 339, Glu795, Leu811. Đây là 8 acid amin quan trọng để xây dựng mô hình 3D-Pharmacophore.

Sau khi tải cấu trúc protein với mã là 5YLU thực hiện xóa nước và xây dựng mô hình 3D-Pharmacophore trên phần mềm MOE 2019.01.02 (Molecular Operating Environment) [8]. Khi đã chuẩn bị đầy đủ cơ sở dữ liệu, nhóm nghiên cứu tiến hành sàng lọc các hợp chất có cấu trúc phân tử nhỏ từ thư viện các hợp chất phân lập từ bài thuốc cổ truyền Trung Hoa qua mô hình 3D-Pharmacophore. Mô hình 3D-Pharmacophore được tạo thành gồm 7 điểm quan trọng tương tác với 8 loại acid amin. Các hợp chất thỏa mô hình 3D-Pharmacophore được tối thiểu hóa năng lượng bằng phần mềm Open Babel 2.4.0 [9]. Các hợp chất này sẽ được docking bằng phần mềm AutoDock Vina 1.2.3 để tìm ra những chất có điểm số docking âm hơn thuốc và tương tác với những acid amin quan trọng. Để loại bỏ những thuốc không có khả năng làm thuốc, nhóm nghiên cứu tiến hành đánh giá 5-Lipinski, xem xét các hợp chất có thỏa những tiêu chí mà bộ quy tắc đã đề ra, sau đó thực hiện sàng lọc ADMET bằng công cụ ADMETlab 2.0 để đánh giá các thuộc tính dược động học của các hợp chất để tìm ra những chất tối ưu nhất. Quy trình sàng lọc được trình bày trong hình 1.



Hình 1. Quy trình sàng lọc

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1 Cơ sở dữ liệu sàng lọc ảo

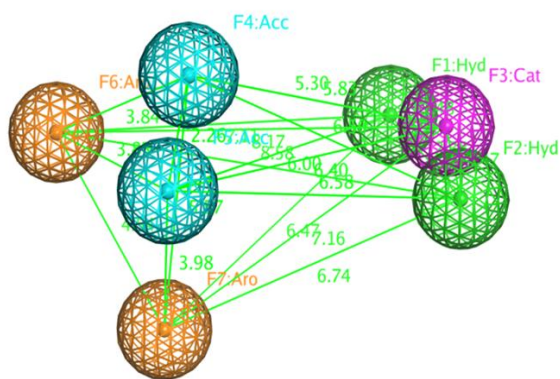
Nhóm nghiên cứu thu thập và tạo cấu dạng 57.288 hợp chất của thư viện các hợp chất phân lập từ bài thuốc cổ truyền Trung Hoa. Sau đó, các hợp chất sẽ được sàng lọc qua mô hình 3D-Pharmacophore và mô hình mô tả phân tử docking để tìm kiếm những hợp chất có khả năng ức chế acid cạnh tranh kali.

3.2 Mô hình 3D-Pharmacophore

Dựa vào tương tác giữa vonoprazan với enzyme H⁺/K⁺ATPase, nghiên cứu đã chọn lọc được 8 acid amin

quan trọng trong việc xây dựng mô hình 3D-Pharmacophore, bao gồm Ala335, Leu796, Glu343, Val341, Val338, Ala339, Glu795, Leu811. Trong đó:

- 1 điểm đại diện cho nhóm điện tích dương (Cat) tương ứng với vị trí nhóm tích điện dương của acid amin Glu343.
- 2 điểm đại diện cho nhóm nhận liên kết hydro (Acc) tương ứng với vị trí nhận hydro trên acid amin Ala339, Leu796
- 2 điểm đại diện cho nhóm cho liên kết hydro (Aro) tương ứng với vị trí cho hydro trên acid amin Glu795, Leu811, Ala 335
- 2 điểm đại diện cho nhóm cho liên kết hydro (Hyd) tương ứng với vị trí cho hydro trên acid amin Val341, Val338, Glu343



Hình 2. Mô hình 3D-Pharmacophore

3.3 Mô hình mô tả phân tử docking

Xác định vị trí khoang gắn kết giữa protein mục tiêu và vonoprazan bằng cách sử dụng công cụ PyMol. Công cụ này sẽ xác định trung tâm của hình hộp chữ nhật từ

Tên hợp chất	Phân tử khối	LogP	HBD	HB A
TCM165 3	398,16	0,221	1	7
(-)-N-Demethyl 1 crychine	310,11	-2,162	2	5
Buphadrine	316,15	0,329	1	5
D-(1S,9R)-Hydrastine	384,14	-0,067	1	7

đó xác định được tọa độ vị trí của ligand tương tác với protein mục tiêu. Khi biết được vị trí của khoang gắn kết,

các ligand từ các cơ sở dữ liệu sẽ docking một cách chính xác vào vị trí tọa độ đã được xác định bằng phần mềm AutoDock Vina. Tọa độ trục là $x = 49,1248$, $y = -15,7559$, $z = -3,7312$ và kích thước hộp $16 \text{ \AA} \times 16 \text{ \AA} \times 16 \text{ \AA}$. Để đánh giá quá trình docking, tiến hành re-dock thuốc vonoprazan vào protein mục tiêu, kết quả thu được điểm số docking là $-8,732 \text{ kcal/mol}$ và giá trị RMSD = $1,19314 < 2 \text{ \AA}$. Điều này cho thấy quá trình docking phân tử là đáng tin cậy.

3.4 Kết quả sàng lọc

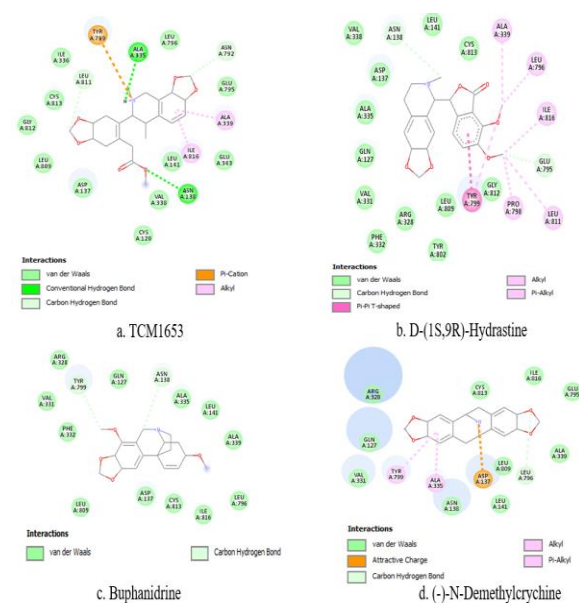
Khi tiến hành sàng lọc qua mô hình 3D-Pharmacophore có 1.657 hợp chất của thư viện các hợp chất phân lập từ bài thuốc cổ truyền Trung Hoa phù hợp với mô hình. Kết quả docking cho thấy tất cả 1.657 hợp chất đều docking thành công.

Đánh giá quá trình docking, có 28 hợp chất có điểm số docking âm hơn thuốc vonoprazan. Để tìm ra những chất tiềm năng trong việc làm thuốc, tiến hành chọn ra những hợp chất có khả năng tương tác với ít nhất 1 acid amin quan trọng và có điểm số docking âm hơn thuốc.

Kết quả chọn ra 4 hợp chất thỏa mãn được cả 2 điều kiện đã đặt ra đó là hợp chất TCM1653, (-)-N-Demethylcrychine, Buphanidrine, D-(1S,9R)-Hydrastine.

Kết quả dự đoán quy tắc 5-Lipinski

Để dự đoán và chọn ra những chất có đặc tính giống thuốc các hợp chất phải thỏa 3/4 tiêu chí bao gồm: Khối lượng phân tử không quá 500 Dalton (Da); tính ưa dầu (được đo bằng logP) không quá 5; tối đa 5 nhóm cho liên kết hydro; tối đa 10 nhóm nhận liên kết hydro [10]. Cả 4 hợp chất là TCM1653, (-)-N-Demethylcrychine, Buphanidrine, D-(1S,9R)-Hydrastine đều thỏa 4 tiêu chí của quy tắc 5-Lipinski



Hình 3. *Tương tác của các hợp chất với các acid amin*

Bảng 2. Kết quả đánh giá 5-Lipinski

Ghi chú: HBD (Hydrogen Bond Donors): số nhóm cho

liên kết hydro, HBA (Hydrogen Bond Acceptors): số nhóm nhận liên kết hydro

Đánh giá ADMET

Về thông số hấp thu, tính thấm của qua màng Caco2 là một chỉ số quan trọng đối với một hợp chất trở thành ứng cử viên đủ điều kiện làm thuốc. Tính thấm qua màng Caco2 được tính bằng log cm/s, một chất có tính thấm qua màng thích hợp có giá trị > -5,15 log cm/s. Kết quả cho thấy chất (-)-N-Demethylcrynchine và Buphanidrine có tính thấm qua màng tốt còn TCM1653 và D-(1S,9R)-Hydrastine có tính thấm qua màng kém

	TC M16 53	(-)-N- Demethyl crynchine	Bupha nidrine	D- (1S,9 R)- Hydr astine
Hấp thu				
Caco2	- 5,173	-5,017	-4,79	- 5,345
HI A	0,002	0,002	0,006	0,009
F20%	0,293	0,003	0,363	0,771
Phân bố				
BBB	0,297	0,457	0,882	0,442
PP B	88,07 %	87,45%	19,90%	77,90 %
Fu	8,38 %	8,26%	58,25%	15,64 %
VDss	1,897	0,82	2,584	2,461
Chuyển hóa				
Cảm ứng CYP 2D6	0,894	0,878	0,868	0,91
Cảm ứng CYP 3A4	0,493	0,261	0,486	0,91
Ức chế CYP 2D6	0,873	0,906	0,721	0,88
Ức chế	0,949	0,716	0,328	0,909

CYP

3A4

Thải trừ

Cl	13,86 5	13,204	8,898	6,519
-----------	------------	--------	-------	-------

T_{1/2}	0,647	0,286	0,628	0,44
------------------------	-------	-------	-------	------

Độc tính

H-HT	0,099	0,094	0,092	0,054
-------------	-------	-------	-------	-------

Ames	0,034	0,77	0,056	0,065
-------------	-------	------	-------	-------

Skin Sen	0,097	0,324	0,366	0,063
---------------------	-------	-------	-------	-------

Ghi chú:

Caco2: tính thấm qua màng Caco2 (log cm/s), HIA(Human Intestinal Absorption): hấp thu ở ruột (%); F20% (tỉ lệ sinh khả dụng đường uống ở mức 20%), BBB: thấm qua hàng rào máu não (log BB), PPB: khả năng gắn kết với protein huyết tương (%), VDss: thể tích phân bố (L/kg), Fu: tỷ lệ thuốc không bị ràng buộc với protein trong huyết thanh (%), Cl: độ thanh thải (ml/phút/kg), T_{1/2} : thời gian bán thải, H-HT: độc tính trên gan, SkinSen: độc tính trên da

Đối với khả năng hấp thu qua ruột HIA (Human Intestinal Absorption) một thuốc có khả năng hấp thu qua ruột tốt nằm trong khoảng 0-0,3; hấp thu ở mức độ trung bình trong khoảng 0,3-0,7; hấp thu kém trong khoảng 0,7-1,0; kết quả cho thấy 4 chất đều hấp thu qua ruột tốt. Đối với tỉ lệ sinh khả dụng đường uống ở mức 20% (F20%) là chỉ số về hiệu quả của việc vận chuyển thuốc đến hệ tuần hoàn. Một thuốc có sinh khả dụng tốt khi ở trong khoảng 0-0,3; mức độ trung bình trong khoảng 0,3-0,7; mức độ kém trong khoảng 0,7-1,0; kết quả cho thấy chất TCM1653, (-)-N-Demethylcrynchine có tỷ lệ sinh khả dụng ở mức độ tốt còn chất Buphanidrine có tỷ lệ sinh khả dụng ở mức độ trung bình, D-(1S,9R)-Hydrastine có tỷ lệ sinh khả dụng kém.

Về thông số phân số, khả năng gắn kết với protein huyết tương (PPB) là một thông số có ảnh hưởng mạnh mẽ đến đặc tính dược lực học của thuốc. Một thuốc có PPB thích hợp nếu giá trị ≤ 90% ngược lại thuốc có giá trị > 90% thì khả năng gắn kết với protein huyết tương cao dẫn đến khả năng điều trị kém. Kết quả cho thấy cả 4 hợp chất đều có khả năng gắn kết với protein huyết tương thích hợp, các hợp chất đều có giá trị ≤ 90%. Về tính thấm qua hàng rào máu não (BBB) thuốc có giá trị nằm trong khoảng 0-0,3 thì khó qua hàng rào máu não, giá trị nằm trong khoảng 0,3-0,7 thì qua được hàng rào máu não ở mức trung bình, giá trị nằm trong khoảng 0,7-1,0 thì dễ dàng qua được hàng rào máu não; ta thấy hợp chất TCM1653 khó qua hàng rào máu não, Buphanidrine qua hàng rào máu não dễ dàng, 2 hợp chất còn lại qua hàng rào máu não ở mức trung bình. Thông số Fu là tỷ

lệ phần trăm của một loại thuốc không bị ràng buộc với protein trong huyết thanh. Khi một loại thuốc không bị ràng buộc với protein, nó có thể tồn tại trong plasma ở trạng thái không liên kết hoặc liên kết với protein huyết thanh. Nếu $F_u > 5\%$ tỷ lệ cao của thuốc không bị ràng buộc nên thuốc có khả năng lớn hơn để vận chuyển qua màng tế bào hoặc khuếch tán hiệu quả hơn, ngược lại $F_u < 5\%$ thuốc không bị ràng buộc với tỷ lệ thấp nên thuốc vận chuyển qua màng hoặc khuếch tán kém. Kết quả là cả 4 hợp chất đều có $F_u > 5\%$. Về khả năng phân bố, nếu hợp chất có khả năng phân bố tốt sẽ có giá trị trong khoảng 0,04 – 20 L/kg, ngoài khoảng này hợp chất có khả năng phân bố kém, kết quả là cả 4 hợp chất đều có khả năng phân bố tốt.

Về thông số chuyển hóa, enzyme cytochrome P450 là enzyme chủ yếu được tìm thấy trong tế bào gan, là enzyme quan trọng trong quá trình sinh lý của con người. Hai kiểu hình chính của cytochrome P450 là CYP3A4 và CYP2D6.

Về thông số thải trừ, thuốc có độ thanh thải có giá trị khoảng 5-15 ml/phút/kg được xem là trong khoảng bình thường hoặc trung bình, không quá nhanh hoặc chậm. Độ thanh thải < 5 ml/phút/kg chỉ ra rằng cơ thể loại bỏ thuốc ra khỏi hệ thống chậm, có thể do chuyển hóa chậm. Cả 4 loại hợp chất đều có giá trị trong khoảng 5-15 ml/phút. Thời gian bán thải $T_{1/2}$ là thời gian để lượng thuốc (hoặc nồng độ thuốc) trong máu được thải trừ còn lại một nửa. Nếu $T_{1/2}$ trong khoảng 0-0,3 thời gian thuốc tồn tại trong cơ thể trong một khoảng thời gian dài, giá trị trong khoảng 0,3-0,7 thời gian thuốc tồn tại trong cơ thể ở mức độ trung bình; giá trị trong khoảng 0,7-1 chỉ ra rằng thuốc được loại bỏ hoặc chuyển hóa khá nhanh trong cơ thể. Kết quả là 3 hợp chất TCM1653, D-(1S,9R)-Hydrastine, Buphanidrine đều có $T_{1/2}$ trong khoảng 0,3-0,7; chất (-)-N-Demethylcrynchine có $T_{1/2}$ nằm trong khoảng 0-0,3.

Về thông số độc tính, H-HT là độc tính trên gan của con người, đây là mối lo ngại lớn đối với sự an toàn của bệnh nhân và là nguyên nhân chính khiến thuốc bị rút khỏi thị trường. Giá trị trong khoảng 0-0,3 là thuốc không có độc tính trên gan, trong khoảng 0,3-0,7 thuốc độc tính trên gan mức độ trung bình, 0,7-1,0 thuốc độc tính trên gan cao. Kết quả là cả 4 chất đều không có độc tính trên gan. AMES là thông số về kiểm tra khả năng gây đột biến của một chất. Nếu giá trị trong khoảng 0-0,3 thì chất đó không có khả năng gây đột biến, giá trị trong khoảng 0,3-0,7 chất đó có khả năng gây đột biến ở mức độ trung bình, giá trị từ 0,7-1 chất có khả năng gây đột biến cao, kết quả cho thấy hợp chất TCM1653, Buphanidrine, D-(1S,9R)-Hydrastine không có khả năng gây đột biến, hợp chất (-)-N-Demethylcrynchine có khả năng gây đột biến cao.

Về độc tính trên da (SkinSen), hợp chất có giá trị trong khoảng 0-0,3 là thuốc không có độc tính trên da, trong khoảng 0,3-0,7 thuốc độc tính trên da mức độ trung bình; 0,7-1,0 thuốc độc tính trên da cao. Ta thấy TCM1653 và D-(1S,9R)-Hydrastine không có độc tính trên da; hợp chất (-)-N-Demethylcrynchine, Buphanidrine có độc tính ở mức độ trung bình.

4. KẾT LUẬN

Với mục tiêu đề ra, nghiên cứu đã thu thập và sàng lọc các hợp chất có khả năng ức chế acid cạnh tranh kali. Nghiên cứu đã tìm kiếm và thu thập 57.288 hợp chất từ thư viện các hợp chất phân lập từ bài thuốc cổ truyền Trung Hoa. Dựa vào tương tác giữa vonoprazan với enzyme H⁺/K⁺ATPase nghiên cứu đã xác định được 8 acid amin quan trọng là Ala335, Leu796, Glu343, Val341, Val338, Ala339, Glu795, Leu811, sau đó xây dựng mô hình 3D-Pharmacophore và mô hình mô tả phân tử docking. Nghiên cứu sàng lọc qua mô hình 3D-Pharmacophore thu thập được 1.657 hợp chất và tất cả hợp chất đều docking thành công. Đánh giá quá trình docking có 28 hợp chất có chỉ số docking âm hơn thuốc. Chọn ra 4 hợp chất có khả năng tương tác với ít nhất 1 acid amin quan trọng và có điểm số docking tốt hơn thuốc để đánh giá 5-Lipinski và sàng lọc ADMET. Khi đánh giá các chất có đặc tính giống chất, cả 4 hợp chất đều thỏa cả 4 tiêu chí 5-Lipinski và các thông số được động học cho ra kết quả tốt. Đây là 4 hợp chất tiềm năng có những đặc tính chung như: (1) thỏa các tiêu chí 5-Lipinski (2) dễ dàng hấp thu qua ruột (3) khả năng gắn kết với protein huyết tương và khả năng phân bố tốt (4) dự đoán không có độc tính trên gan và ít gây kích ứng da. Để kết quả nghiên cứu trở nên chính xác hơn, đề xuất thực hiện thêm nghiên cứu mô phỏng động học phân tử, tính năng lượng liên kết tự do của các chất, nghiên cứu in-vivo, in-vitro để tìm kiếm thêm nhiều hợp chất tiềm năng khác. Việc tìm kiếm các hợp chất ức chế acid cạnh tranh kali có ý nghĩa rất lớn đối với ngành y học trên con đường phát triển và tìm kiếm những thuốc mới trong điều trị loét dạ dày – tá tràng.

5. TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Choudhary, A. and A. Singh, Peptic ulcer: A review on epidemiology, molecular mechanism of pathogenesis and management. *Int J Chem Pharm Sci*, **2014**. 2: pp. 788-99
DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/898349>
- [2] Chaudhari Priyanka, R., et al., Peptic ulcer: a review on epidemiology, etiology, pathogenesis and management strategies. *Pharma Science Monitor*, **2016**. 7(2).
- [3] Laucirica, I., P.G. Iglesias, and X. Calvet, Peptic ulcer. *Medicina Clínica (English Edition)*, **2023**.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2023.05.015>
- [4] Dong, Y., et al., Comparative efficiency and safety of potassium competitive acid blockers versus Lansoprazole in peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*, **2024**. 14: pp. 1304552.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1304552>
- [5] Otake, K., et al., Characteristics of the novel potassium-competitive acid blocker vonoprazan fumarate (TAK-438). *Advances in Therapy*, **2016**. 33: pp. 1140-1157.
DOI: [10.1007/s12325-016-0345-2](https://doi.org/10.1007/s12325-016-0345-2)
- [6] Sugano, K., Vonoprazan fumarate, a novel potassium-competitive acid blocker, in the management of gastroesophageal reflux disease: safety and clinical evidence to date. *Therapeutic advances in gastroenterology*, **2018**. 11: pp. 1756283X17745776.

DOI: <https://doi.org/10.1177/1756283X17745776>

[7] The Protein Data Bank. 17/02/**2019**; Available from: <https://www.rcsb.org/>.

[8] Chemical Computing Group Inc. Molecular Operating Environment (MOE) 2019.0102. 02/01/**2023**; Available from: <https://www.chemcomp.com/index.htm>.

[9] Allen, M.P. and D.J. Tildesley, Computer simulation of

liquids. **2017**: Oxford university press.

[10] Lipinski, C.A., et al., Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, **2012**. 64: pp. 4-17.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.019>