

NGHIÊN CỨU ĐỘNG LỰC HỌC PHÂN TỬ ReaxFF CỦA hCD38 TRONG DUNG DỊCH NƯỚC VỚI MỘT SỐ CHẤT ỨC CHẾ

GS.TSKH. Đặng Ứng Vận*

Phòng Quản lý chất lượng, Trường Đại học Hòa Bình

* Tác giả liên hệ: duvan@daihochoabinh.edu.vn

Ngày nhận: 26/8/2021

Ngày nhận bản sửa: 01/9/2021

Ngày duyệt đăng: 08/9/2021

Tóm tắt

Bài viết trình bày kết quả nghiên cứu mô phỏng động lực học phân tử trong môi trường dung dịch nước của phức chất CD38 với một số chất ức chế vi mô và nano nhờ sử dụng trường lực phản ứng ReaxFF tích hợp vào SCM ADF. Việc phân tích và xử lý kết quả dựa trên tệp quỹ đạo nguyên tử .rxkf được tạo bằng ADF và được hỗ trợ bởi phần mềm bên ngoài Hbond. Kết quả cho thấy rằng, trước tiên, ReaxFF có thể đưa ra cấu hình tâm hoạt động của protein trong vùng có khoảng cách $R \leq 3\text{\AA}$ từ các nguyên tử của chất ức chế 41Z, phù hợp với dữ liệu cấu trúc tinh thể trong khi trường lực cổ điển đánh giá quá cao số phối trí của các nguyên tử này. Thứ hai, ngoài các yếu tố ảnh hưởng đến hoạt động của chất ức chế như cấu trúc hóa học, nhóm chức và khả năng hình thành liên kết hydro, còn có một yếu tố khác được gọi là yếu tố hình học liên quan đến mối quan hệ hình học giữa axit amin ở tâm hoạt động và phối tử chất ức chế. Cụ thể, chất ức chế có hoạt tính ức chế CD38 cao hơn nếu: i) các nguyên tử của nó tiếp cận với nhiều axit amin tâm hoạt động hơn; ii) tổng tần suất gặp các nguyên tử không phải hydro của các axit amin ở khoảng cách $R \leq 3\text{\AA}$ với các nguyên tử chất ức chế thấp hơn và iii) số lượng liên kết hydro giữa chất ức chế và axit amin cũng như H_2O cao hơn.

Từ khóa: Động lực học phân tử, trường lực phản ứng, CD38, chất ức chế, liên kết hydro

ReaxFF molecular dynamics study on the active site configuration of hCD38 in aqueous solution with some inhibitors

Abstract

The paper presents molecular dynamics simulation of the aqueous solutions of CD38 complexes with some micro and nanosized inhibitors by using ReaxFF reactive force field integrated into the SCM ADF. The obtained results which were analyzed and processed by using a .rxkf trajectory file created with ADF and supported by Hbond software show that (i) An active site configuration in the region of distance $R \leq 3\text{\AA}$ from 41Z inhibitor's atoms which fits well with the crystal structure data while the classical force field overestimated the coordination number of these atoms; (ii) Besides the factors influence the activity of inhibitors such as chemical structure, functional groups and the ability to form hydrogen bonds, there is an another factor called geometric factor involving geometric relationship between amino acids and inhibitor ligand in the active site. Specifically, the inhibitor has a higher CD38 inhibitory activity if: (i) its atoms approached more many active site amino acids; (ii) the total prevalence of encountering non-hydrogen atoms of amino acids at $R \leq 3\text{\AA}$ distance from inhibitor atoms is lower and (iii) the number of hydrogen bonds between inhibitors and amino acids as well as H_2O is higher.

Keywords: Molecular dynamics, reactive force field, CD38, inhibitors, hydrogen bonds

Chất ức chế	Nguyên tử	F	ReaxFF	Chất ức chế	Nguyên tử	F	ReaxFF
1AM	N ²	0.794	0.508	78C	N ⁷	0.616	0.363
	N ¹³	0.638	0.368		O ¹¹	3.250	1.616
	N ¹⁴	0.925	0.635		N ¹³	0.570	0.400
	N ²⁴	2.441	1.365		O ²¹	0.413	0.000
	N ³⁰	1.361	0.963		O ²⁴	0.266	0.257
	N ³¹	2.844	1.558		N ²⁸	0.477	0.291
	N ³⁴	0.579	0.483		S ³⁰	0.389	0.122
	F ⁴¹	0.261	0.100		Tổng	5.980	3.048
	F ⁴⁹	0.055	0.206	41Z	O ²³	1.569	1.012
	F ⁵¹	0.104	0.036		N ²⁴	3.038	1.436
	N ⁵⁴	4.315	2.189		N ¹¹	1.168	0.557
	O ⁵⁷	1.791	0.858		N ¹⁰	1.218	0.688
	Tổng	16.196	9.119		Tổng	6.993	3.693

Bảng 1. Np của các cặp nguyên tử cho-nhận có khoảng cách $\leq 3.0\text{\AA}$ giữa chất ức chế và các axit amin/H₂O trong mô phỏng MD với trường lực không phản ứng (F) và với ReaxFF

Nguyên tử	Tinh thể ²		Mô phỏng	
	Axit amin/ H ₂ O	R (Å)	Np của các lân cận	R (Å)
O ²³	O H ₂ O	2.253	1.012	≤ 3
N ²⁴	Oe ² Glu ¹⁴⁶	2.880	1.436	
N ²⁴	Od ¹ Asp ¹⁵⁵	3.014		
N ¹¹	Og ¹ Thr ²²¹	2.874	0.557	
N ¹⁰	-	-	0.668	

Bảng 2. So sánh lân cận O, N, F, S của các nguyên tử 41Z trong tinh thể và mô phỏng MD ReaxFF

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Mô phỏng động lực học phân tử ReaxFF

Khi thực hiện các phép tính với chất ức chế CD38 được halogen hóa, một phiên bản sửa đổi của trường lực phản ứng protein [13] đã được sử dụng, trong đó, chỉ liên kết NN và các thông số liên quan được cải thiện bằng cách tham số hóa chính xác ở mức hóa lượng tử của độ dài liên kết N-N trong nhóm pyrrole của 1AM [3,4-c] pyrazole. Cấu trúc tinh thể của hCD38 được lấy từ Ngân hàng Dữ liệu Protein (<http://www.rcsb.org/>) với ID là 1yh3 [14], được xử lý trước bằng phần mềm PdbViewer [15] và phân tử ức chế được gắn vào bằng phần mềm AutoDock [16]. Phân tử phức chất protein - phối tử được đặt trong một hộp lập phương 65Å chứa đầy nước. Các tính toán MD-ReaxFF được thực hiện trên phần mềm ADF / ReaxFF trong tập NVT sử dụng bộ điều nhiệt Berendsen với mức giảm

không đổi 0,1 ps. Các phương trình chuyển động đã được giải bằng cách sử dụng thuật toán tốc độ Verlet và bước thời gian được đặt bằng 0,25 fs. Trước khi mô phỏng MD-NVT, hệ thống đã được đưa về mức năng lượng tối thiểu tại T = 0K. Sau đó, nhiệt độ hệ thống tăng từ 0 đến 300 K trong 60 ps. Sau khi đạt đến 300 K, mô phỏng MD-NVT được thực hiện ở 300 K cho 500 ps mà không có bất kỳ hạn chế nào. Các điều kiện biên tuần hoàn ba chiều được sử dụng cho tất cả các mô phỏng. Sau khi đạt trạng thái cân bằng, dữ liệu về động lực học và cấu trúc của hệ thống được ghi lại trong 01 ns tiếp theo.

2.2. Xác định số phối trí và liên kết hydro

Hiện tại, trong phần mềm ReaxFF được tích hợp vào ADF cũng như GRO-MACS, không có quy trình riêng biệt nào để xác định mức độ phổ biến của một cặp nguyên tử nhất định để theo dõi nó, vì vậy, chúng tôi đã sử dụng phần mềm HBond hỗ trợ

bên ngoài được thiết kế để có thể phân tích sự thay đổi khoảng cách giữa bất kỳ cặp nguyên tử nào của hệ thống trong quá trình mô phỏng dựa trên tệp quỹ đạo .rxkf được tạo bằng phần mềm ADF. Thuật toán cơ bản là xác định mức độ phổ biến của một cặp nhất định, trước tiên, tại một điều kiện khoảng cách nhất định giữa chúng trong quá trình mô phỏng. Sau đó, để xác định liên kết hydro, cần phải tìm nguyên tử hydro đi kèm của chất cho. Điều kiện của liên kết hydro là khoảng cách giữa cặp nguyên tử cho - nhận không vượt quá 3Å và góc α tạo bởi cặp nguyên tử đã cho và nguyên tử hydro không vượt quá 20°. Việc tính toán liên kết hydro chỉ được thực hiện với các nguyên tử O, N, S và F trong chất ức chế, các axit amin và cả H₂O. Mức độ phổ biến (Np) của mỗi cặp nguyên tử và liên kết hydro được xác định bởi số lần xuất hiện trên tổng số bước mô phỏng được ghi lại. Có hai trường hợp được sử dụng trong tính toán MD của phần mềm ReaxFF-ADF: trường hợp phản ứng (ReaxFF) và trường hợp không phản ứng (mặc định là AMBER hoặc SYBYL).

Trong khoảng thời gian *Ins* tạo dữ liệu để xác định số phối trí và liên kết hydro, chúng tôi đã sử dụng 500s đầu tiên cho trường hợp không phản ứng và 500s tiếp theo cho ReaxFF. Có sự khác biệt rõ ràng giữa hai trường hợp trong việc xác định tỷ lệ phổ biến của các cặp nguyên tử. Bảng 1 trình bày mức độ phổ biến Np của cặp nguyên tử liên phân tử ở khoảng cách $\leq 3\text{\AA}$ giữa chất ức chế và các axit amin/H₂O xung quanh nhận được trong hai trường hợp: mô phỏng MD trường hợp không phản ứng và ReaxFF. Có thể dễ dàng nhận thấy rằng khi sử dụng trường hợp không phản ứng, tỷ lệ tìm thấy các cặp nguyên tử axit amin - chất ức chế và chất ức chế - H₂O ở khoảng cách $\leq 3\text{\AA}$ gần như gấp đôi so với ReaxFF. Điều này xảy ra với tất cả các chất ức chế 41Z, 78C và 1AM. Ngoài ra, trong một số trường hợp, MD trường hợp không phản ứng đã đánh giá quá cao số phối trí đến mức không có ý nghĩa vật lý. Ví dụ, số phối trí của N⁵⁴ (1AM) lên đến 4.315 và đối với O¹¹ (78C) lên đến 3.250. Ngoài ra, MD ReaxFF đưa ra mức độ phổ biến của các nguyên tử O, N, F, S lân cận ở khoảng cách $\leq 3\text{\AA}$ từ các nguyên tử của 41Z là khá phù hợp với dữ liệu liên kết hydro thực

nghiệm thu được từ cấu trúc tinh thể CD38-41Z-NA7 [12] và Phần mềm CHIMERA [17]. Cụ thể, trong tinh thể, chúng tôi tìm thấy một nguyên tử O (nước) ở R = 2,253Å từ O²³, hai nguyên tử oxy Oe² Glu¹⁴⁶ và nguyên tử Od¹ Asp¹⁵⁵ ở R = 2,880Å và R = 3,014Å từ N²⁴, và một nguyên tử oxy Og¹ Thr²²¹ ở R = 2,874Å từ N¹¹. Tỷ lệ phổ biến của cặp nguyên tử tương ứng nhận được từ mô phỏng MD ReaxFF lần lượt là: 1,012, 1,436, 0,557 và 0,688 (Bảng 2). Rất tiếc, chúng tôi không có dữ liệu cấu trúc tinh thể tương ứng của các phức CD38-78C và CD38-1AM để so sánh thêm. Do đó, tất cả dữ liệu trong các cuộc thảo luận bên dưới được lấy từ các vòng lặp có trường hợp phản ứng.

3. Kết quả và thảo luận

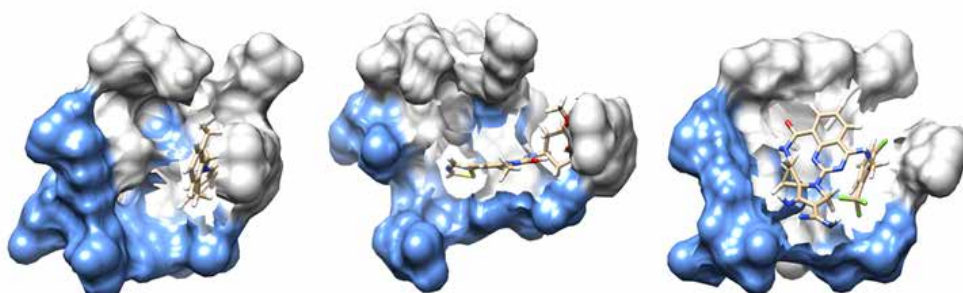
3.1. Hydrat hóa các nguyên tử chất ức chế trong tâm hoạt động của CD38

Bảng 3 trình bày kết quả xác định mức độ phổ biến (Np) của liên kết hydro giữa H₂O và các nguyên tử O, N, F, S của chất ức chế 1AM, 78C và 41Z. Có thể thấy rằng khả năng hydrat hóa của các nguyên tử chất ức chế trong vùng hoạt động không khác nhiều so với trong dung dịch nước. Các nguyên tử oxy trong nhóm = O cũng như nguyên tử N trong nhóm NH₂ có nhiều khả năng tham gia vào liên kết hydro với nước hơn. Tỷ lệ phổ biến của chúng là 1,616 (= O¹¹ trên 78C), 1,012 (= O²³ trong 41Z), 0,532 (= O⁵⁷ trong 1AM), 1,555 (N³¹ trong 1AM), 1,375 (N²⁴ trong 41Z) và 1,238 (N⁵⁴ trong 1AM). Các nguyên tử nitơ trong nhóm NH cũng tham gia tạo liên kết hydro với H₂O. Np của chúng được xác định lần lượt là: 1,142 (N²⁴ / 1AM), 0,483 (N³⁴ / 1AM), 0,113 (N¹³ / 78C) và 0,114 (N¹¹ / 41Z). Ngoài ra, tỷ lệ hiện diện liên kết hydro của nhóm NHx với tư cách là chất cho với H₂O là nhỏ từ 0,059 (N¹³ của 78C) đến 0,021 (N¹¹ của 41Z) và 0,001 (N²⁴ của 1AM) và có thể được bỏ qua trong phân tích cấu trúc.

So sánh tổng Np liên kết hydro của các nguyên tử chất ức chế với H₂O cũng cho thấy sự vượt trội của 1AM (7,372) so với 78C (2,704) và 41Z (2,781). Tuy nhiên, mối tương quan không rõ ràng khi so sánh 78C và 41Z. Mặc dù chúng có số lượng liên kết hydro bằng nhau, 78C có hoạt tính ức chế vượt trội (IC₅₀ = 7nM) so với 41Z (IC₅₀ = 7,2μM). Để đưa ra kết luận chắc chắn hơn,

Chất ức chế	Nguyên tử	Np		Chất ức chế	Nguyên tử	Np	
		Chất nhận	Chất cho			Chất nhận	Chất cho
1AM	N ²	0.508		78C	N ⁷	0.363	
	N ¹³	0.352			O ¹¹	1.616	
	N ¹⁴	0.635			N ¹³	0.113	0.059
	N ²⁴	1.142	.001		O ²¹	0.0	
	N ³⁰	0.743			O ²⁴	0.256	
	N ³¹	1.555			N ²⁸	0.291	
	N ³⁴	0.483			S ³⁰	0.065	
	F ⁴¹	0.097			Tổng	2.764	
	F ⁵⁰	0.030		41Z	N ¹⁰	0.280	
	F ⁵¹	0.036			N ¹¹	0.114	0.021
	N ⁵⁴	1.238			O ²³	1.012	
	O ⁵⁷	0.532			N ²⁴	1.375	0.039
	Tổng	7.372			Tổng	2.841	

Bảng 3. Np của liên kết hydro của các nguyên tử chất ức chế với H₂O



Hình 2. Hình ảnh tâm hoạt động của hCD38 trong sự có mặt của các phối tử ức chế thu được từ MD ReaxFF sau 1ns cân bằng động. Từ trái sang phải là 41Z, 78C và 1AM. Màu xanh mô tả bề mặt của các axit amin thuộc về tâm hoạt động AC1 theo [10]; màu ghi mô tả AC2. Phân tử nước không được biểu diễn

chúng tôi đã tính toán mức độ phổ biến của liên kết hydro giữa các phối tử ức chế và protein. Các kết quả được trình bày dưới đây.

3.2. Liên kết hydro chất ức chế - protein

Bảng 4 trình bày mức độ phổ biến của liên kết hydro giữa chất ức chế và protein bao gồm các nguyên tử O, N, S và F. Với khoảng cách của các nguyên tử cho-nhận là $\leq 3,0\text{\AA}$ và góc cắt là 20 độ, các liên kết hydro đang hình thành này có thể được lặp lại với cùng một nguyên tử “cho”, “nhận” và nguyên tử H. Tuy nhiên, chúng cũng chỉ có thể được lặp lại với các nguyên tử “nhận” hoặc nguyên tử “cho” cùng với nguyên tử H của nó. Tổng tỷ lệ phổ biến của liên kết hydro giữa các phối

tử 41Z, 78C và 1AM với CD38 lần lượt là 0,5746, 0,3252 và 1,019.

Vì vậy, các liên kết hydro giữa chất ức chế và các axit amin của CD38 trong vùng hoạt động bị hạn chế. Tỷ lệ phổ biến của liên kết hydro giữa các nguyên tử chất ức chế 78C và các axit amin của CD38 thậm chí còn thấp hơn 41Z. Kết quả này phù hợp với tính toán trước đây của cùng một chất ức chế - phức chất CD38 trong chân không [6], theo đó, 1AM có thể tham gia một liên kết hydro với các gốc ở vị trí hoạt động trong khi 41Z và 78C thì không, mặc dù một số nguyên tử cho - nhận các cặp có thể tiếp cận gần nhau.

Chất ức chế	Cho	H	Nhận	Np
1AM	Og ¹ Thr ²²¹	Hg ¹ Thr ²²¹	N ¹²	0.015
	Ne ¹ Trp ¹⁸⁹	He ¹ Trp ¹⁸⁹	N ³⁰	0.002
	Ne ¹ Trp ¹⁷⁶	He ¹ Trp ¹⁷⁶	F ⁵¹	0.003
	N ⁵³	H	O Trp ¹²⁵	0.046
	Og ¹ Thr ²²¹	Hg ¹ Thr ²²¹	N ⁵³	0.640
	N Arg ¹²⁷	H Arg ¹²⁷	O ⁵⁶	0.283
	N Thr ²²¹	H Thr ²²¹	O ⁵⁶	0.029
41Z	Og Ser ²²⁴	Hg Ser ²²⁴	N ¹⁰	0.155
	Og ¹ Thr ²²¹	Hg ¹ Thr ²²¹	N ¹¹	0.363
	N ²⁴	H	Og Ser ²²⁴	0.056
78C	Og ¹ Thr ²²¹	Hg ¹ Thr ²²¹	N ¹³	0.272
	Og Ser ¹⁹³	Hg Ser ¹⁹³	N ¹³	0.005
	Og ¹ Thr ²²¹	Hg ¹ Thr ²²¹	S ³⁰	0.047

Bảng 4. Np liên kết hydro giữa chất ức chế và các axit amin của CD38

3.3. Cấu hình của tâm hoạt động với sự hiện diện của chất ức chế

Theo một hướng khác, chúng tôi xác định mức độ phổ biến của các nguyên tử axit amin không phải Hydro ở khoảng cách $\leq 3\text{\AA}$ từ các nguyên tử chất ức chế (Bảng 5). Kết quả cho thấy, trong vùng có khoảng cách $\leq 3\text{\AA}$ từ các nguyên tử không phải hydro của chất ức chế 1AM, 78C và 41Z, chúng ta có thể tìm thấy các nguyên tử không phải hydro của các axit amin tương ứng là 4,486, 6,078 và 6,214. Tham khảo hai tâm hoạt động của CD38 được xác định từ nghiên cứu tinh thể của Bercherer và cộng sự [10], theo đó, AC1 chứa NA7 và AC2 chứa phối tử 41Z, chúng tôi thấy rằng trong dung dịch nước, tất cả 41Z, 78C và 1AM đều định vị trong cả AC1 và AC2 (Bảng 5). Sự khác biệt là tỷ lệ tiếp cận các axit amin ngoài tâm hoạt động là rất ít trong trường hợp 1AM và 78C trong khi tỷ lệ này là đáng kể với 41Z (Hình 2). Các tỷ lệ này lần lượt là 6,1 13,6 và 41,8%.

Mối tương quan giữa vị trí phối tử trong tâm hoạt động và hoạt tính ức chế CD38 của nó là rõ ràng. Đường như có một nghịch lý khi so sánh hoạt động của chất ức chế 41Z, 78C và 1AM. Hoạt tính của chất ức chế càng cao thì càng có nhiều nguyên tử phối tử tiếp cận axit amin để tạo liên kết hydro trong khi tổng tỷ lệ phổ biến của nguyên tử không phải hydro của axit amin ở khoảng cách $\leq 3\text{\AA}$ từ các nguyên tử chất ức chế cần phải nhỏ hơn.

Thực sự không có mâu thuẫn giữa hai quan sát này nếu chúng ta so sánh tỷ lệ phổ biến của các liên kết hydro được tạo ra với phối tử và H₂O (Bảng 3). Việc giảm Np các nguyên tử không phải hydro của axit amin trong vùng $R \leq 3\text{\AA}$ từ các nguyên tử của 1AM đã thực sự làm tăng sự xâm nhập của các phân tử nước vào tâm hoạt động và do đó, cũng làm tăng tỷ lệ liên kết hydro tạo với phối tử.

Theo Liu và các cộng sự [14], trong tinh thể, tâm hoạt động của CD38 được tạo thành từ các axit amin điểm nóng bao gồm Glu²²⁶, Ser¹⁹³ và Glu¹⁴⁶, trong đó, Glu¹⁴⁶ được bảo toàn nơi mà sự thay thế có thể dẫn đến tăng phản ứng xúc tác nhưng cũng làm giảm hoạt động thủy phân NAD và thêm vào đó là các nguyên tử N của Ser¹⁹³ trong phối tử cũng có thể tạo liên kết hydro với các axit amin khác ở các vị trí hoạt động như Trp¹²⁵, Asp¹⁵⁵ và Thr²²¹.

Kết quả tính toán của chúng tôi đối với dung dịch nước (Bảng 4) khác với kết quả được Liu và các cộng sự lưu ý. Cả ba phối tử đều tạo liên kết hydro với các axit amin lân cận, tuy nhiên, trong số các axit amin điểm nóng được đề cập ở trên, chỉ có Thr²²¹ tham gia với tỷ lệ không cao. 41Z tạo liên kết hydro với Thr²²¹ và Ser²²⁴ (Np = 0,36 và 0,21, tương ứng); 78C tạo liên kết hydro với Thr²²¹ và Ser¹⁹³ với Np thấp hơn (0,32 và 0,005); 1AM tạo ra một số liên kết hydro với Thr²²¹ có Np cao hơn một chút (0,684) và 4 axit amin khác (tổng Np =

Active site	Residue	41Z	78C	1AM
AC1	Glu146		0.231	0.196
	Ser186	0.211	1.556	0.058
	Trp189	0.086	0.823	0.658
AC2	Trp125		1.185	0.076
	Ser126			0.283
	Arg127			0.284
	Trp176	0.873	0.487	0.830
	Ser193	0.160	0.006	0.006
	Asp219	0.477	0.096	
	Ser220	0.460		0.487
AC1&AC2	Thr221	1.349	0.868	1.301
N/A	Ala154			0.012
	Asp156			0.241
	Val185			0.022
	Lys190	0.966	0.261	
	Ser224	1.100	0.566	
	Val225	0.533		
	Total	6.214	6.078	4.486

Bảng 5. Tổng Np của các nguyên tử axit amin không phải hydro ở vùng $R \leq 3\text{\AA}$ từ các nguyên tử ức chế

0,334) bao gồm Trp¹²⁵ ($N_p = 0,046$).

Mặc dù số lượng liên kết hydro được hình thành giữa các phối tử và axit amin trong tâm hoạt động không nhiều, nhưng tổng tỷ lệ phổ biến của liên kết hydro giữa các nguyên tử phối tử và H₂O là đủ cao (Bảng 3). Vì lý do đó, khả năng hydrat hóa của phối tử phụ thuộc vào sự phổ biến của các phân tử nước trong tâm hoạt động sẽ ảnh hưởng đến độ bền của phức Michaelis và do đó, hoạt tính ức chế của phối tử. Theo nghĩa đó, như đã trình bày ở trên, với sự hiện diện của phối tử thì cấu hình vị trí hoạt động càng rộng, tức là, số phối vị của các nguyên tử axit amin ở khoảng cách $R \leq 3\text{\AA}$ từ các nguyên tử phối tử càng ít, thì càng có nhiều vị trí hơn cho các phân tử nước để tạo liên kết hydro với các nguyên tử phối tử. Hiệu ứng như vậy chúng tôi gọi dưới đây là “yếu tố hình học” trong sự tương tác giữa phối tử - protein trong dung dịch nước. Cần phải khảo sát nghiêm túc hơn yếu tố này.

4. Kết luận

Từ kết quả tính toán và thảo luận ở trên, chúng ta có thể rút ra một số kết luận. Đầu tiên, với sự trợ giúp của phần mềm *Hbond* bổ sung, chúng tôi có thể xác định mức độ

phổ biến của bất kỳ cặp nguyên tử nào tại một vùng khoảng cách nhất định cũng như sự xuất hiện của các liên kết hydro tương ứng dựa trên tệp quỹ đạo .rxkf được tạo bởi phần mềm ReaxFF-ADF. Từ điều này, chúng tôi đã xác định rằng ReaxFF có thể cung cấp cấu hình của vị trí hoạt động của CD38 với sự hiện diện của chất ức chế 41Z trong dung dịch nước ở vùng $R \leq 3\text{\AA}$ phù hợp với cấu trúc tinh thể thực nghiệm trong khi trường lực không phản ứng đánh giá quá cao số phối vị của chúng.

Thứ hai, khi phân tích mức độ phổ biến của liên kết hydro giữa các phối tử và axit amin và nước cũng như mức độ phổ biến của các nguyên tử axit amin không phải hydro ở khoảng cách $R \leq 3\text{\AA}$ từ các nguyên tử phối tử, chúng tôi nhận thấy rằng, ngoài các yếu tố ảnh hưởng đến hoạt tính của chất ức chế như cấu trúc hóa học, nhóm chức và khả năng hình thành liên kết hydro còn một yếu tố khác được gọi là *yếu tố hình học* liên quan đến mối quan hệ hình học giữa các axit amin ở vị trí hoạt động của CD38 và các phối tử ức chế. Cụ thể, chất ức chế có hoạt tính ức chế CD38 cao hơn nếu: i) các nguyên tử phối tử có thể tiếp cận nhiều axit

amin tại tâm hoạt động hơn; ii) tổng tần suất gặp các nguyên tử không phải hydro của axit amin ở khoảng cách $R \leq 3\text{\AA}$ từ nguyên tử chất ức chế thấp hơn và iii) số lượng liên kết hydro giữa chất ức chế và axit amin cũng như H_2O cao hơn.

Những phát hiện này có thể được coi là gợi ý để làm rõ thêm cơ chế ức chế CD38 của các hợp chất khác nhau và hỗ trợ dự đoán và khuyến nghị về các chất ức chế hoạt tính cao mới.

Tài liệu tham khảo

- [1]. Lee H (2000), Enzymatic functions and structures of CD38 and homologs, *Chem Immunol* 75:39-59.
- [2]. Wu D, Ting K, Duan Y, Li N, Li J, Zhang L, Lee H, Zhang L (2013), Synthesis and activity of novel indole derivatives as inhibitors of CD38, *Acta Pharm Sin B* 3(4):245-253.
- [3]. Chini CCS, Tarragó MG, Chini EN (2017), NAD and the aging process: Role in life, death and everything in between, *Mol Cell Endocrinol* 455:62-74.
- [4]. van Duin ACT, Dasgupta S, Lorant F, Goddard III WA (2001), ReaxFF: a reactive force field for hydrocarbons, *J Phys Chem A* 105:9396-9409.
- [5]. Monti S, Corozzi A, Fristrup P, Joashi KL, Shin YK, Oelschlaeger P, van Duin ACT, Barone V (2013), Exploring the conformational and reactive dynamics of biomolecules in solution using an extended version of the glycine reactive force field, *Phys Chem Chem Phys* 15:15062-15077.
- [6]. Dang Ung Van (2019), Molecular dynamics simulation of the interaction between human CD38 and some quinoline derivative inhibitors using reactive force field, *Vietnam J Chem* 57(4):448-452
- [7]. Zhou Y, Ting KY, Lam CMC, Kwong AKY, Xia J, Jin H, Liu Z, Zhang L, Lee HC, Zhang L (2012), Design, synthesis and biological evaluation of noncovalent inhibitors of human CD38 NADase, *Chem Med Chem* 7:223-228.
- [8]. Kellenberger E, Kuhn I, Schuber F, Muller-Steffner H (2011), Flavonoids as inhibitors of human CD38, *Bioorg Med Chem Lett* 21:3939-3942.
- [9]. Escande C, Nin V, Price NL, Capellini CV, Gomes AP, Barbosa MT, O'Neil L, White TA, Sinclair DA, Chini EN (2013), Flavonoid apigenin is an inhibitor of the NAD⁺ase CD38 implications for Cellular NAD⁺ metabolism, protein acetylation, and treatment of metabolic syndrome Diabetes 62(4):1084-1093.
- [10]. Becherer JD et al. (2015), Discovery of 4-Amino-8-quinoline carboxamides as novel, submicromolar inhibitors of NAD-hydrolyzing enzyme CD38, *J Med Chem* 58(17):7021-7056.
- [11]. Haffner, CD et al. (2015), Discovery, Synthesis, and Biological Evaluation of Thiazoloquin(az)olin(on)es as Potent CD38 Inhibitors, *J Med Chem* 58 (8):3548 -3571.
- [12]. Deaton DN et al (2018), 2,4-Diamino -8-quinazoline carboxamides as novel, potent inhibitors of the NAD hydrolyzing enzyme CD38: Exploration of the 2-position structure -activity relationships, *Bioorg Med Chem* 26(8):2107-2150.
- [13]. Monti S, Carravetta V, Agren H (2016), Simulation of gold functionalization with cysteine by reactive molecular dynamics, *J Phys Chem Lett* 7(2):272-276.
- [14]. Liu Q, Kriksunov IA, Graeff R, Munshi C, Lee HC, Hao Q (2005), Crystal structure of human CD38 extracellular domain, *Structure* 13:1331-1339.
- [15]. Nicolas G, Alexandre D, Manuel CP, Torsten S (2019), Swiss-PdbViewer Deep-View v4.1; <https://spdbv.vital-it.ch/>
- [16]. Morris GM, Huey R, Lindstrom W, Sanner MF, Belew RK, Goodsell DS, Olson AJ (2009), Autodock4 and AutoDock Tools4: automated docking with selective receptor flexibility, *J Comput Chem* 30:2785-2791.
- [17]. Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, Couch GS, Greenblatt DM, Meng EC, Ferrin TE (2004), UCSF Chimera - a visualization system for exploratory research and analysis. *J Comput Chem* 25(13):1605-12. <http://www.rbvi.ucsf.edu/chimera>.