**TÓM TẮT THÔNG TIN VỀ LUẬN ÁN**

Tên đề tài luận án: Nghiên cứu mô hình ức chế Acetyl-CoA Carboxylase trong điều trị hội chứng chuyển hóa axit béo bằng các phương pháp hóa tin.

Ngành: Hóa lý thuyết và Hóa lý

Mã số ngành: 62440119

Họ tên nghiên cứu sinh: Nguyễn Trương Công Minh

Khóa đào tạo: 2015

Người hướng dẫn khoa học: PGS. TS. Bùi Thọ Thanh – PGS.TS.BS. Lê Xuân Trường

Cơ sở đào tạo: Trường Đại học Khoa học Tự nhiên- ĐHQG.HCM.

**1. TÓM TẮT NỘI DUNG LUẬN ÁN**:

Hội chứng chuyển hóa là hệ lụy của việc tích tụ axit béo dư thừa trong cơ thể, gây ra các rối loạn chuyển hóa, có liên quan đến vai trò của 2 dạng đồng phân acetyl-CoA carboxylase (ACC), ACC1 và ACC2. Luận án nghiên cứu mô hình ức chế enzyme gồm: khảo sát hướng tương tác, vị trí gắn kết ưu tiên các ligand trên 2 đồng phân, sự thay đổi cấu dạng phức enzyme-ligand trong điều kiện cơ bản của môi trường cơ thể (nhiệt độ 37oC, dung môi nước) và mối quan hệ định lượng cấu trúc – hoạt tính giữa các ligand ức chế hoạt động sinh tổng hợp axit béo của enzyme.

**2. NHỮNG KẾT QUẢ MỚI CỦA LUẬN ÁN**:

- Ligand có gắn kết với càng nhiều tâm axit amin quan trọng thì hoạt tính ức chế càng có xu hướng tăng. Tâm axit amin có vai trò chủ yếu trên ACC1 gồm: PRO538, GLU602, VAL446, LYS423, ILE358, VAL481, TRP246 và GLU351. Tâm axit amin có vai trò chủ yếu trên ACC2 gồm: LEU2229, ALA1964, LYS1967, VAL1968, ALA2125, VAL2128, ARG2158, ALA1833, MET379, VAL648, MET594, TRP681, PHE704, PRO590, GLU593, PRO583 và LYS385. Vùng gắn kết ưu tiên của ligand trên ACC1 theo thứ tự axit amin 152 tới 643, 1632 tới 2100. Vùng gắn kết ưu tiên của ligand trên ACC2 theo thứ tự axit amin 270 tới 704, 1831 tới 2299.

- Trong mô phỏng môi trường cơ thể, các ligand càng ít xảy ra tương tác va chạm lập thể và càng dễ tạo thành 4 loại liên kết: liên kết hydrogen, Pi-Alkyl, Pi-Cation và Alkyl-Alkyl với các phần tử axit amin thuộc enzyme thì hoạt tính ức chế sẽ có xu hướng tăng.

- Trong khảo sát QM/MM và xây dựng mô hình QSAR: Trường hợp ACC1: kích thước phân tử ligand càng lớn, hoạt tính ức chế càng có xu hướng giảm. Các ligand có khả năng tạo được liên kết hydrogen, có sự tương tác electron giữa hệ thống Pi của vòng thơm thuộc ligand với các phần tử axit amin thuộc enzyme thì hoạt tính ức chế sẽ có xu hướng tăng. Cấu trúc ligand có hoạt tính ức chế càng cao với các đặc điểm: số lượng vòng thơm càng nhiều, số lượng nguyên tử O càng nhiều. Trường hợp ACC2: các ligand có sự tương tác giữa các nhóm C=O, C=N, cặp electron p tham gia cộng hưởng trên các liên kết peptid thuộc ligand với các phần tử axit amin thuộc enzyme thì hoạt tính ức chế sẽ có xu hướng tăng. Cấu trúc ligand có hoạt tính ức chế càng cao với các đặc điểm: số nhóm C=O hoặc C=N càng nhiều, số lượng nguyên tử có độ âm điện Sanderson lớn (O>N>S) càng nhiều và chênh lệch độ âm điện Sanderson giữa các nguyên tử xen kẽ bậc 1 nhỏ (càng nhiều cấu trúc N-X-H do O-X-H > N-X-H).

**3.** **CÁC ỨNG DỤNG/ KHẢ NĂNG ỨNG DỤNG TRONG THỰC TIỄN HAY NHỮNG VẤN ĐỀ CÒN BỎ NGỎ CẦN TIẾP TỤC NGHIÊN CỨU:**

- Nghiên cứu này đã ứng dụng các phương pháp hóa tin để mô phỏng mô hình ức chế acetyl-CoA carboxylase (ACC) bởi các yếu tố ức chế, nhằm phát hiện và sàng lọc các hợp chất có triển vọng ứng dụng cao trong hóa dược bào chế thuốc điều trị hội chứng chuyển hóa axit béo (MetS). Các nghiên cứu trước đây thường chỉ sử dụng mô hình truyền thống để khảo sát các chất ức chế trên đối tượng động vật, vi khuẩn, hoặc nấm men, cần nhiều thời gian và chi phí.

- Định hướng phát triển của nghiên cứu là mở rộng khảo sát độc tính của hợp chất ức chế, kết hợp xây dựng các mô hình mô phỏng tương tác *in vivo* chi tiết hơn, tạo cơ sở tiến hành các thử nghiệm tiền lâm sàng trong tổng hợp thuốc mới.

|  |  |
| --- | --- |
| **TẬP THỂ CÁN BỘ HƯỚNG DẪN**  (Ký tên, họ tên) | **NGHIÊN CỨU SINH**  (Ký tên, họ tên) |

**XÁC NHẬN CỦA CƠ SỞ ĐÀO TẠO**

**HIỆU TRƯỞNG**

**THESIS INFORMATION**

Thesis title: Studying the acetyl-CoA carboxylase inhibition model in the treatment for metabolic syndrome by computational chemistry methods.

Speciality: Theoretical physical chemistry

Code: 62440119

Name of PhD Student: Nguyen Truong Cong Minh

Academic year: 2015

Supervisor: Associate Professor, PhD. Bui Tho Thanh

Associate Professor, PhD, Doctor Le Xuan Truong

At: VNUHCM - University of Science

**1. SUMMARY**:

Metabolic syndrome is a consequence of excess fatty acid accumulation in the human body, causing metabolic disorders related to the role of the two acetyl-CoA carboxylase (ACC) isoforms, ACC1 and ACC2. This research explains the inhibition model of the enzyme by studying the interaction direction, preferential binding sites of aromatic ligands on the isoforms, conformational changes of enzyme-ligand complexes in the body’s environmental conditions (temperature 37 degrees Celsius, water solvent) and the quantitative structure - activity relationship between ligands inhibiting fatty acid biosynthesis of the enzyme.

**2. NOVELTY OF THESIS**:

- Ligand is bound to more important amino acid sites, the more inhibitory activity tends to increase. The amino acid sites that play a major role on ACC1 include: PRO538, GLU602, VAL446, LYS423, ILE358, VAL481, TRP246 and GLU351. The amino acid sites that play a major role on ACC2 include: LEU2229, ALA1964, LYS1967, VAL1968, ALA2125, VAL2128, ARG2158, ALA1833, MET379, VAL648, MET594, TRP681, PHE704, PRO590, GLU593, PRO583 and LYS385. The preferred binding region of ligands on ACC1 and ACC2 is in the amino acid order 152 to 643 and 1632 to 2100, 270 to 704 and 1831 to 2299, respectively.

- In in-vivo molecular dynamics calculation, ligands are less likely to have steric collisions and more unchallenging to form four types of bonds: hydrogen, Pi-Alkyl, Pi-Cation and Alkyl-Alkyl bonds with amino acid residues, the more inhibitory activity tends to increase.

- In QM/MM and QSAR, the larger molecule size of ligands, the more the inhibitory activity tends to decrease with the case of ACC1. Accordingly, if ligands are able to form hydrogen bonds, having an electron interaction between the Pi system of aromatic rings belonging to ligands and amino acid residues, their inhibitory activity will tend to increase. Besides, the ligand structure has the higher inhibitory activity with the following characteristics: the more aromatic rings and number of O atoms. With regard to ACC2, if ligands have interactions between C=O, C=N groups, lone p-electron pairs involved in resonance of peptide bonds and amino acid residues, their inhibitory activity will tend to increase. Besides, the ligand structure has the higher inhibitory activity with the following characteristics: the more groups of C=O and C=N, number of highly Sanderson’s electronegative atoms (O>N>S) and the smaller Sanderson’s electronegativity difference between the first order interstitial atoms (more N-X-H structure).

**3**. **APPLICATIONS/ APPLICABILITY/ PERSPECTIVE:**

- Studying the model of acetyl-CoA carboxylase (ACC) inhibition by computational chemistry methods, in order to detect promising substances as drugs used in the treatment for metabolic syndrome (MetS), will support the previous traditional studies in animal or bacteria/yeast models which required a lot of effort and funding. The results of thesis research about the enzyme interactions models help to guide and screen for more in-depth investigations about the process of drug preparation, supporting the treatment for MetS.

- The next subject that needs to be researched is assessment of the toxicity of inhibitors, more detailed in-vivo molecular dynamics calculation in order to create a basis for new drug synthesis and conducting preclinical trials in the future.

|  |  |
| --- | --- |
| **SUPERVISOR** | **PhD STUDENT** |

**CONFIRMATION**

**UNIVERSITY OF SCIENCE**

**PRESIDENT**