



Original Article

Bisphenol Design and Prediction of Some Bisphenol A Analogs' Estrogen Activities

Vu Van Dat^{1,*}, Lam Ngoc Thiem¹, Le Kim Long², Nguyen Hoang Trang²,
Doan Van Phuc³, Nguyen Van Trang⁴

¹*Faculty of Chemistry, VNU University of Science, 19 Le Thanh Tong, Hoan Kiem, Hanoi, Vietnam*

²*Faculty of Education, VNU University of Education, 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam*

³*Institute of Chemistry and Material, Hanoi, 17 Hoang Sam, Cay Giay, Hanoi, Vietnam*

⁴*Institute for Tropical Technology, Vietnam Academy of Science and Technology,
18 Hoang Quoc Viet, Cau Giay, Hanoi, Vietnam*

Received 25 October 2018

Revised 13 April 2019; Accepted 13 April 2019

Abstract: The article presents the results of research and application of QSAR model (Estrogen active -structural relationship) of bisphenol A (BPA) and its derivatives using quantum chemical calculation and artificial neural network (ANN). On the basis of the QSAR model and the results of quantum computation, the article assesses the influence of the structure - quantum parameters on the biological activity of the surveyed substances. Accordingly, the parameters $C12$, E_{HOMO} , $C3$, μ , $C13$ and $C6$ have the most significant impact on the estrogenic activity of the surveyed substances. By analyzing the expression of toxicity and the change in parameters of the molecules related to the change of one or several "fragments" of molecular structure associated with the active-structural models, the article establishes a new molecular design to optimize the biological response of compounds in applied sciences. The newly designed molecules have significantly lower estrogen activity than that of the molecules in the 23 surveyed substances.

Keywords: QSAR, bisphenol A, artificial neural network.

* Corresponding author.

Email address: vvdatt@most.gov.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1140/vnunst.4818>



Thiết kế phân tử và dự đoán hoạt tính Estrogen của một số dẫn xuất Bisphenol A sử dụng phương pháp mạng nơ ron nhân tạo và tính toán hóa lượng tử

Vũ Văn Đạt^{1,*}, Lâm Ngọc Thiềm¹, Lê Kim Long², Nguyễn Hoàng Trang²,
Đoàn Văn Phúc³, Nguyễn Văn Tráng⁴

¹*Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội,
19 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam*

²*Trường Đại học Giáo dục, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam*

³*Viện Hóa học Vật liệu, Viện Khoa học và Công nghệ Quân sự,
17 Hoàng Sâm, Nghĩa Đô, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam*

⁴*Viện Kỹ thuật Nhiệt đới, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam,
18 Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam*

Nhận ngày 25 tháng 10 năm 2018

Chỉnh sửa ngày 13 tháng 4 năm 2019; Chấp nhận đăng ngày 13 tháng 4 năm 2019

Tóm tắt. Bài báo trình bày kết quả nghiên cứu và ứng dụng mô hình QSAR (quan hệ cấu trúc – hoạt tính) của Bisphenol A (BPA) và các dẫn xuất sử dụng các tính toán hóa lượng tử và phương pháp mạng nơ ron nhân tạo (artificial neural network-ANN). Trên cơ sở mô hình QSAR và các kết quả tính toán lượng tử, tiến hành đánh giá mức độ ảnh hưởng của các tham số cấu trúc - lượng tử lên hoạt tính sinh học của bộ chất khảo sát. Theo đó, các thông số $C12$, E_{HOMO} , $C3$, μ , $C13$ và $C6$ có tác động mạnh nhất đến hoạt tính estrogen của nhóm chất nghiên cứu. Trên cơ sở phân tích biểu hiện độc tính và sự thay đổi các trọng tham số của các phân tử liên quan đến sự thay đổi của một hoặc một vài “mảnh” cấu trúc phân tử kết hợp với các mô hình hoạt tính - cấu trúc đã thiết lập, tiến hành thiết kế phân tử mới để tối ưu hóa các đáp ứng sinh học của các hợp chất. Giá trị hoạt tính Estrogen tính toán được của các phân tử thiết kế mới thấp hơn hẳn so với các phân tử trong bộ 23 chất nghiên cứu.

Từ khóa: mô hình QSAR, Bisphenol A, tính toán hóa lượng tử, mạng nơ ron nhân tạo, thiết kế phân tử mới.

*Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: vvdat@most.gov.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1140/vnunst.4818>

1. Đặt vấn đề

Bisphenol A (BPA) [4,4'-dihydroxy-2,2-diphenylpropane] là hợp chất hữu cơ có công thức $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{C}_6\text{H}_4\text{OH})_2$ được sử dụng rộng rãi trong sản xuất polycacbonat và nhựa epoxy. BPA còn được sử dụng như chất làm ổn định hay chống oxy hóa cho nhiều loại chất dẻo như PVC, v.v... Các sản phẩm nhựa làm từ BPA thường trong suốt, cứng và được sử dụng nhiều trong sản xuất các hàng hóa tiêu dùng thông thường như bình sữa cho trẻ em, thiết bị thể thao, đĩa CD và DVD, v.v... [1,2]. Tuy nhiên thời gian gần đây đã có nhiều nghiên cứu khuyến cáo tác hại của BPA đối với cơ thể con người [3, 4]. Một số nghiên cứu chỉ ra rằng BPA là chất gây ức chế nội tiết tố Estrogen hay đóng vai trò như chất giả hormone dẫn đến rối loạn nội tiết trong cơ thể, góp phần gia tăng rủi ro đối với các bệnh liên quan đến tim mạch, béo phì [5], ảnh hưởng khả năng phát triển trí não của trẻ em [6]; ảnh hưởng hoạt động tuyến tiền liệt, gây ra ung thư vú, u nang buồng trứng ...

Hiện nay, rất nhiều hãng đã chuyển sang sản xuất các sản phẩm không chứa BPA, thay thế BPA bằng BPS (bisphenol-S), BPF (bisphenol-F) hoặc các dẫn xuất khác của BPA. Tuy nhiên, những nghiên cứu gần đây cho thấy kể cả một số lượng nhỏ BPS và BPF cũng có thể ảnh hưởng đến chức năng của các tế bào giống như BPA, mặc dù liều lượng tiếp xúc an toàn của chúng không giống nhau [7,8]. Trong những năm gần đây, nghiên cứu QSAR (quantitative structure-activity relationship - quan hệ cấu trúc - hoạt tính) được phát triển và sử dụng rộng rãi như một giải pháp tối ưu để kiểm tra, đánh giá và sàng lọc về khả năng đáp ứng sinh học của bộ chất cần khảo sát cũng như để thiết lập, kiểm nghiệm và cho đề xuất về các hợp chất mới có khả năng đáp ứng các hoạt tính sinh học nhất định.

Trong khuôn khổ bài báo này trên cơ sở phân tích các biểu hiện độc tính của các phân tử liên quan đến sự thay đổi của một hoặc một vài "mảnh" cấu trúc phân tử kết hợp với mô hình QSAR (sử dụng phương pháp mạng nơ ron nhân tạo) tiến hành thiết kế phân tử mới để tối

ưu hóa các đáp ứng sinh học của các hợp chất là các dẫn xuất của BPA.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Dữ liệu hoạt tính sinh học

Bộ dữ liệu được sử dụng trong nghiên cứu này gồm 23 hợp chất được tổng hợp và nghiên cứu hoạt tính sinh học bởi nhóm nghiên cứu của trường Đại học Minnesota và trường Đại học New Orleans, Hoa Kỳ [7]. Dữ liệu hoạt tính sinh học của bộ chất này được kiểm nghiệm và sử dụng trong các công bố [8-10]. Dữ liệu thực nghiệm về hoạt tính sinh học của các chất nghiên cứu được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Dữ liệu thực nghiệm về hoạt tính sinh học của bộ chất nghiên cứu [7]

STT	Hợp chất	LgEC ₅₀ (Gene induction) [7]
1	DM DMB Bis A	-1,99
2	DMB Bis A	-2,03
3	MM4	-2,28
4	Bis A	-2,56
5	HF Bis A	-2,79
6	DM HPTE	-2,91
7	MM1	-3,15
8	Bis F	-3,28
9	Bis B	-3,28
10	DM Bis A	-3,31
11	HPTE	-3,37
12	1844-00-44	-3,38
13	MM2	-3,57
14	TM Bis A	-3,80
15	o,p'-Bis A	-3,96
16	Mono Mxy Bis A	-4,04
17	P Bis A	-4,05
18	PCP	-4,05
19	MH MM1	-4,05
20	MH Bis F	-4,05
21	TC Bis A	-6,04
22	TB Bis A	-6,04
23	Mxy Bis A	-6,04

2.2. Dữ liệu thông số cấu trúc - năng lượng

Các thông số lượng tử đặc trưng cho cấu trúc và năng lượng các phân tử được tính toán dựa trên lý thuyết phiếm hàm mật độ (Density Functional Theory- DFT) sử dụng phương pháp B3LYP và bộ hàm cơ sở 6-31+G* thực hiện trên phần mềm Gaussian 09 [10]. Chi tiết về các tính toán lượng tử cũng như tính đúng đắn của phương pháp được trình bày trong công bố [11] của cùng nhóm tác giả. Dữ liệu về kết quả tính toán các tham số này được cho trong Bảng 2 [11].

2.3. Mô hình QSAR với mạng nơ ron nhân tạo

Trên cơ sở các thông số lượng tử đã tính toán được sử dụng phương pháp mạng Nơ ron nhân tạo (Artificial neural networks - ANN) với 3 lớp (một lớp input, một lớp ẩn và một lớp output) và kỹ thuật lan truyền tiến hành xây dựng mô hình QSAR cho các phân tử trong bộ chất khảo sát. Mô hình dự đoán QSAR thu được với 10 trọng tham số gồm $C11$, E_{HOMO} , $C3$, μ , $C13$, $C6$, $C12$, ρ , $C5$ và E_{SP} có hệ số xác định $R^2 = 0,99$; khả năng tổng quát và ngoại dự đoán của mô hình này ở mức độ cao với hệ số tổng quát $Q^2 = 0,98$; $R^2_{test} = 0,98$. Do đó có thể áp dụng được mô hình này trong thực tế để dự đoán hoạt tính của những dẫn xuất BPA chưa được nghiên cứu. Chi tiết về các bước xây dựng mô hình QSAR sử dụng mạng nơ ron nhân tạo được trình bày trong công bố [12] của cùng nhóm tác giả.

2.4. Luận giải cơ chế biểu hiện độc tính

Mô hình QSAR xây dựng được bằng phương pháp ANN có khả năng dự đoán tốt với $R^2_{test} = 0,98$. Nó không những cho phép thiết lập mối quan hệ định lượng giữa cấu trúc và hoạt tính Estrogen của các phân tử mà còn giúp nhận diện các tham số có ảnh hưởng lớn đến hoạt tính. Theo kết quả tính toán, các trọng tham số cần đặc biệt quan tâm trong quá trình dự đoán hoạt tính các chất bao gồm: $C11$,

E_{HOMO} , $C3$, μ , $C13$, $C12$ và $C6$. Một điểm cần lưu ý là sự thay đổi về mặt cấu trúc thường kéo theo sự thay đổi tổng thể và chặt chẽ của nhiều tham số lượng tử. Bên cạnh đó, mối quan hệ giữa độc tính và cấu trúc là một mối quan hệ rất phức tạp, sự tăng hay giảm của một tham số riêng biệt không phản ánh được một cách nhất quán về hướng thay đổi của độc tính. Do đó, dựa trên các mô hình QSAR đã thiết lập được cần tiến hành phân tích sự thay đổi các trọng tham số trên các nhóm nhỏ gồm một vài phân tử có sự tương đồng cao về mặt cấu trúc để luận giải một cách rõ ràng hơn về sự tăng hay giảm độc tính liên quan đến sự tăng hay giảm của chỉ một hoặc một vài tham số riêng biệt, các tham số còn lại thường có giá trị như nhau đối với các phân tử trong một nhóm. Qua đó, có thể lựa chọn một cách tối ưu các nhóm thể trên khung phân tử để thiết lập các phân tử mới có đáp ứng sinh học tốt hơn. Ở đây nhóm nghiên cứu tập trung phân tích ảnh hưởng của 3 trọng tham số là năng lượng và mức xen phủ HOMO, mật độ điện tích tại carbon số 12 và mô men lưỡng cực μ .

3. Kết quả và thảo luận

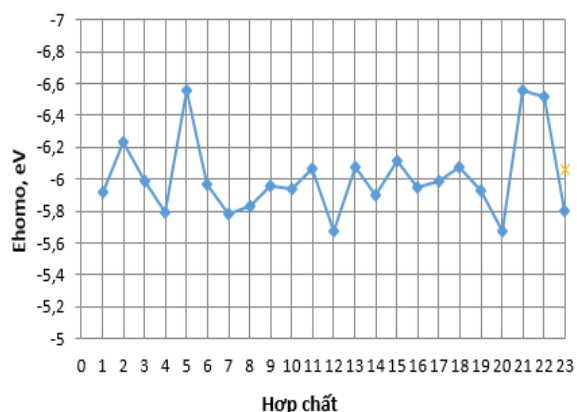
3.1. Ảnh hưởng của các trọng tham số lượng tử lên độc tính Estrogen

3.1.1. Năng lượng và orbital HOMO

Đồ thị mô tả sự thay đổi giá trị năng lượng E_{HOMO} theo chiều tăng độc tính Estrogen được biểu diễn trên Hình 1. Như đã biết, giá trị HOMO đặc trưng cho khả năng cung cấp electron cho môi trường phản ứng hóa học. Đồ thị năng lượng trên Hình 1 cho thấy, giá trị E_{HOMO} được ghi nhận đặc biệt thấp đối với các phân tử số 21 và 22. Cả 2 phân tử này đều có sự xuất hiện của 4 nguyên tử Halogen trên vòng thơm. Sự biến dạng phân cực của các đám mây electron bị gây ra bởi sự có mặt của các nguyên tử Halogen trong các trường hợp còn lại (phân tử số 6 và số 11) xảy ra ở mức độ thấp hơn.

Bảng 2. Các thông số cấu trúc – năng lượng tính toán theo DFT:B3LYP/6-31+G* được chọn để xây dựng mô hình QSAR [11]

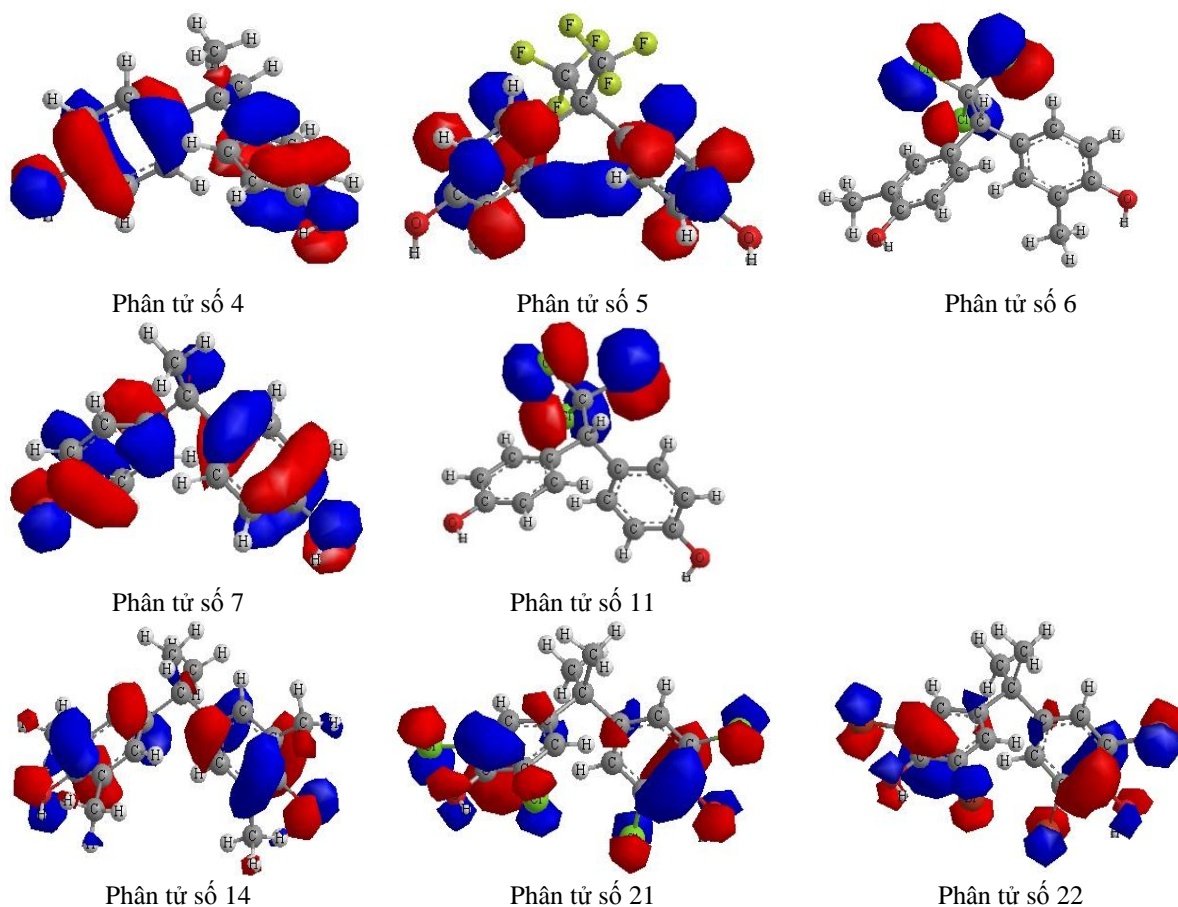
Hợp chất	E _{HOMO} (eV)	ΔE (eV)	μ (Debye)	E _{sp} (Hartree)	ω	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13
DM DMB Bis A	-5,793	-5,463	0,922	-928,270	0,156	-0,230	-0,304	0,308	-0,080	-0,206	-0,203	-0,080	0,308	-0,305	-0,230	-0,040	-0,090	-0,040
DMB Bis A	-5,922	-5,422	1,625	-849,630	0,487	-0,222	-0,311	0,303	-0,277	-0,205	-0,209	-0,277	0,302	-0,310	-0,222	-0,048	-0,100	-0,049
MM4	-5,986	-5,436	2,279	-810,320	0,955	-0,218	-0,312	0,303	-0,281	-0,218	-0,218	-0,281	0,303	-0,312	-0,218	-0,052	-0,098	-0,052
Bis A	-5,933	-5,413	1,730	-731,700	0,553	-0,222	-0,311	0,302	-0,277	-0,208	-0,208	-0,277	0,302	-0,311	-0,222	-0,052	-0,113	-0,052
HF Bis A	-6,552	-5,589	1,577	-1327,170	0,445	-0,197	-0,307	0,319	-0,277	-0,198	-0,198	-0,277	0,319	-0,307	-0,197	-0,095	-0,032	-0,095
DM HPTE	-6,077	-4,719	2,303	-2149,790	1,124	-0,192	-0,115	0,321	-0,273	-0,200	-0,197	-0,075	0,315	-0,299	-0,221	-0,062	-0,303	-0,073
MM1	-5,951	-5,429	1,440	-692,390	0,382	-0,223	-0,311	0,303	-0,276	-0,205	-0,211	-0,277	0,302	-0,311	-0,217	-0,057	-0,287	-0,059
Bis F	-5,990	-5,404	1,470	-653,080	0,400	-0,217	-0,312	0,302	-0,277	-0,209	-0,209	-0,277	0,302	-0,312	-0,217	-0,069	-0,476	-0,069
Bis B	-5,966	-5,409	2,077	-771,010	0,797	-0,221	-0,311	0,303	-0,279	-0,212	-0,214	-0,280	0,303	-0,312	-0,218	-0,055	-0,105	-0,052
DM Bis A	-5,776	-5,404	1,922	-810,330	0,683	-0,215	-0,115	0,308	-0,272	-0,215	-0,215	-0,272	0,308	-0,115	-0,215	-0,045	-0,112	-0,045
HPTE	-6,234	-4,814	1,877	-2071,150	0,732	-0,198	-0,311	0,315	-0,278	-0,194	-0,201	-0,275	0,311	-0,305	-0,213	-0,069	-0,304	-0,079
1844-00-44	-5,928	-5,318	0,633	-771,010	0,075	-0,218	-0,307	0,302	-0,276	-0,210	-0,212	-0,276	0,302	-0,309	-0,231	-0,051	-0,269	-0,051
MM2	-5,953	-5,340	2,048	-731,700	0,786	-0,219	-0,311	0,303	-0,278	-0,210	-0,215	-0,279	0,303	-0,311	-0,215	-0,063	-0,282	-0,061
TM Bis A	-5,669	-5,435	1,306	-888,970	0,314	-0,223	-0,110	0,312	-0,073	-0,212	-0,212	-0,073	0,312	-0,110	-0,223	-0,037	-0,111	-0,037
o,p'-Bis A	-5,901	-5,445	1,766	-731,700	0,573	-0,221	-0,264	-0,228	-0,307	0,318	-0,213	-0,279	0,299	-0,311	-0,212	-0,039	-0,111	-0,068
Mono Mxy Bis A	-5,675	-5,433	0,944	-771,020	0,164	-0,210	-0,311	0,335	-0,257	-0,203	-0,199	-0,272	0,348	-0,307	-0,212	-0,066	-0,070	-0,063
P Bis A	-5,825	-5,293	1,303	-923,460	0,321	-0,203	-0,307	0,349	-0,273	-0,203	-0,207	-0,275	0,349	-0,305	-0,198	-0,067	-0,077	-0,066
PCP	-6,068	-5,576	1,546	-656,480	0,429	-0,242	-0,235	-0,248	-0,236	-0,228	-0,208	-0,277	0,303	-0,311	-0,222	-0,052	-0,115	-0,021
MH MM1	-6,078	-5,566	1,535	-617,170	0,424	-0,244	-0,235	-0,247	-0,235	-0,225	-0,210	-0,276	0,302	-0,311	-0,217	-0,057	-0,290	-0,028
MH Bis F	-6,117	-5,546	1,445	-577,850	0,377	-0,237	-0,235	-0,247	-0,235	-0,229	-0,208	-0,276	0,303	-0,311	-0,217	-0,069	-0,479	-0,039
TC Bis A	-6,558	-5,327	3,585	-2570,080	2,412	-0,239	-0,103	0,283	-0,085	-0,224	-0,224	-0,085	0,283	-0,103	-0,239	-0,030	-0,100	-0,030
TB Bis A	-6,517	-5,254	3,518	-11016,220	2,356	-0,239	-0,170	0,281	-0,155	-0,221	-0,221	-0,155	0,281	-0,170	-0,239	-0,029	-0,100	-0,029
Mxy Bis A	-5,799	-5,401	0,917	-810,310	0,156	-0,223	-0,318	0,306	-0,267	-0,212	-0,212	-0,267	0,306	-0,318	-0,223	-0,051	-0,113	-0,051



Hình 1. Sự thay đổi giá trị năng lượng E_{HOMO} theo chiều tăng độc tính.

Có thể thấy rằng sự xuất hiện các nguyên tử Halogen làm tăng độc tính của phân tử, đặc biệt

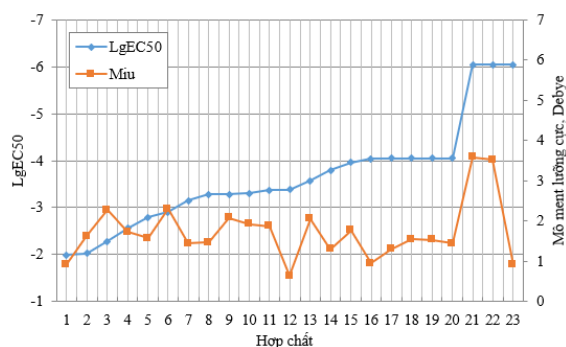
là sự xuất hiện của các Halogen trên các vòng thơm (Hình 1). Điều này quan sát được khi so sánh Orbital HOMO trong từng nhóm phân tử: phân tử số 4 với các phân tử số 5, 6; phân tử số 7 với phân tử số 11 và số phân tử 14 với các phân tử số 21, 22. Về mặt hóa học, sự tăng độc tính của phân tử trong các nhóm này được giải thích bởi sự tăng độ phân cực cục bộ tại các liên kết của nguyên tử Halogen, dẫn đến độ linh động electron của liên kết trong các môi trường hóa học và làm sự giảm độ bền hóa của phân tử. Điều này dễ dàng quan sát trên các Orbital HOMO tương ứng của chúng được mô tả trên Hình 2. Theo đó, trên các orbital HOMO, mật độ electron tại các nhóm thế Halogen cao hơn rất nhiều so với mật độ electron tại nhóm thế alkyl, gây ra sự phân cực cục bộ rất mạnh trong phân tử.



Hình 2. Mô hình orbital HOMO một số phân tử trong bộ chất khảo sát (isovalue = 0,02).

3.1.2. Moment lưỡng cực của phân tử

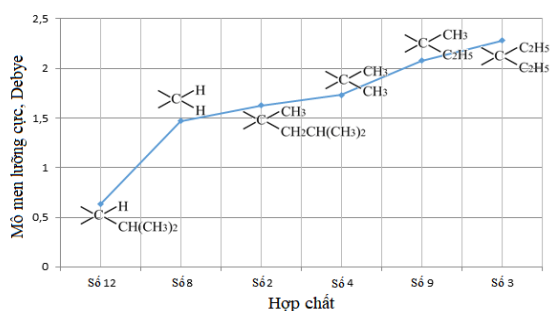
Đồ thị biểu diễn sự thay đổi moment lưỡng cực phân tử của bộ chất theo chiều tăng độ tính được cho trên Hình 3.



Hình 3. Moment lưỡng cực phân tử của các bộ chất theo chiều tăng độ tính.

Các phân tử số 3, 4 và 8 khác nhau về nhóm thế R1, R2 bên ngoài vòng thơm, cụ thể, R tương ứng lần lượt là $-C_2H_5$, $-CH_3$ và $-H$. Theo đó, lực đẩy lưỡng cực của các gốc alkyl được xác định theo quy tắc tổng hợp lực đẩy phân cực của liên kết C – H và tăng theo chiều tăng của mạch carbon. Như vậy, theo chiều giảm của lực đẩy phân cực: $-C_2H_5 > -CH_3 > -H$, moment lưỡng cực của các phân tử 3, 4, 8 tương ứng giảm dần.

Trong trường hợp các gốc R1, R2 bên ngoài vòng thơm là các gốc hydrocarbon, moment lưỡng cực của phân tử tăng theo chiều tăng của lực đẩy tổ hợp của R1 và R2 như biểu diễn trên đồ thị Hình 4.



Hình 4. Đồ thị biểu diễn sự thay đổi moment lưỡng cực của phân tử phụ thuộc vào đặc tính đẩy của các gốc R1, R2.

Tuy nhiên, các phân tử số 12 và số 2 có giá trị moment lưỡng cực thấp, điều này được quy định bởi sự suy giảm lực đẩy của gốc hydrocarbon khi có sự phân nhánh, đặc biệt là sự phân nhánh tại Ca như trong trường hợp của phân tử số 12.

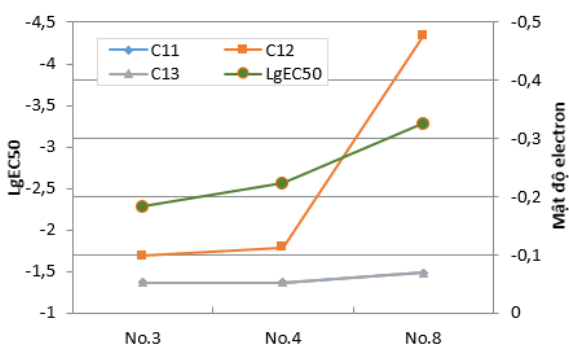
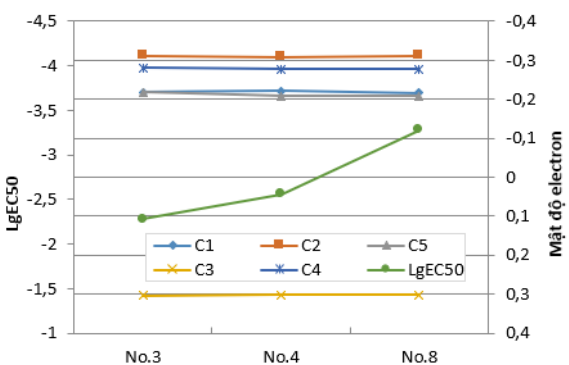
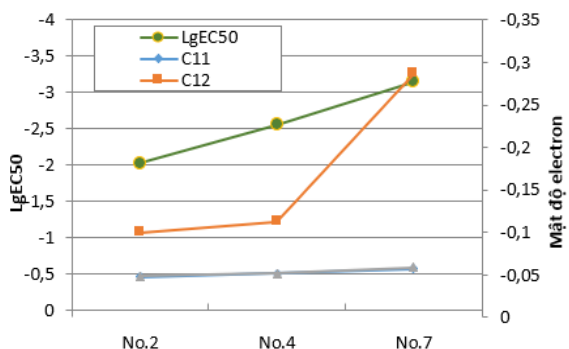
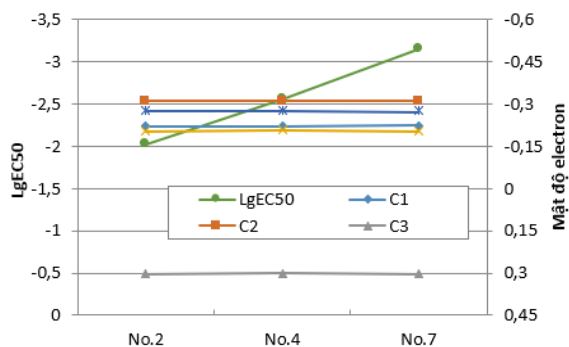
3.1.3. Mật độ electron tại carbon số 12

Ngoài ra, trong các nhóm phân tử số 3-4-8 và 2-4-7, sự phân bố electron trên gốc $-C_{12}R_1R_2-$ có liên quan trực tiếp đến độ tính của phân tử. Theo đó, độ tính của phân tử tăng theo chiều tăng độ phân cực trong các liên kết C12 – C11 và C12 – C13. Điều này thể hiện rất trực quan trên đồ thị biểu diễn sự thay đổi điện tích của các nguyên tử carbon theo chiều tăng độ tính trên Hình 5. Trong khi mật độ electron trên các nguyên tử carbon khác gần như không đổi, thì mật độ electron trên C12 tăng mạnh theo chiều giảm độ dài mạch carbon R1 và R2, làm tăng độ phân cực trong các liên kết C12 – C11 và C12-C13.

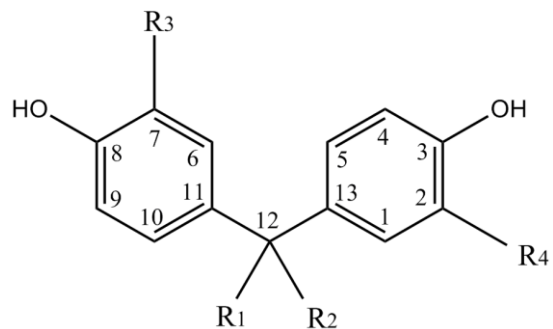
3.2. Thiết kế phân tử mới

Bên cạnh việc thiết lập các mô hình hoạt tính/cấu trúc để đưa ra các dự đoán sinh học, việc thiết kế phân tử mới cũng là một nhiệm vụ quan trọng trong nghiên cứu QSAR để tối ưu hóa các đáp ứng sinh học của các hợp chất trong các ngành khoa học ứng dụng. Theo đó, các phân tử mới được thiết kế trên cơ sở phân tích các biểu hiện độ tính của các phân tử liên quan đến sự thay đổi của một hoặc một vài “mảnh” cấu trúc phân tử.

Trong khuôn khổ nghiên cứu của bài báo này, việc thiết kế phân tử mới được thực hiện trên cơ sở xây dựng khung phân tử và chọn lựa các nhóm thế có khả năng tương tác tối ưu với đáp ứng sinh học của phân tử. Từ kết quả phân tích về đặc điểm biểu hiện độ tính của phân tử, khung phân tử được thiết kế như Hình 6.



Hình 5. Biểu hiện độc tính liên quan đến sự thay đổi mật độ electron trên các vị trí carbon.



Hình 6. Khung phân tử thiết kế mới.

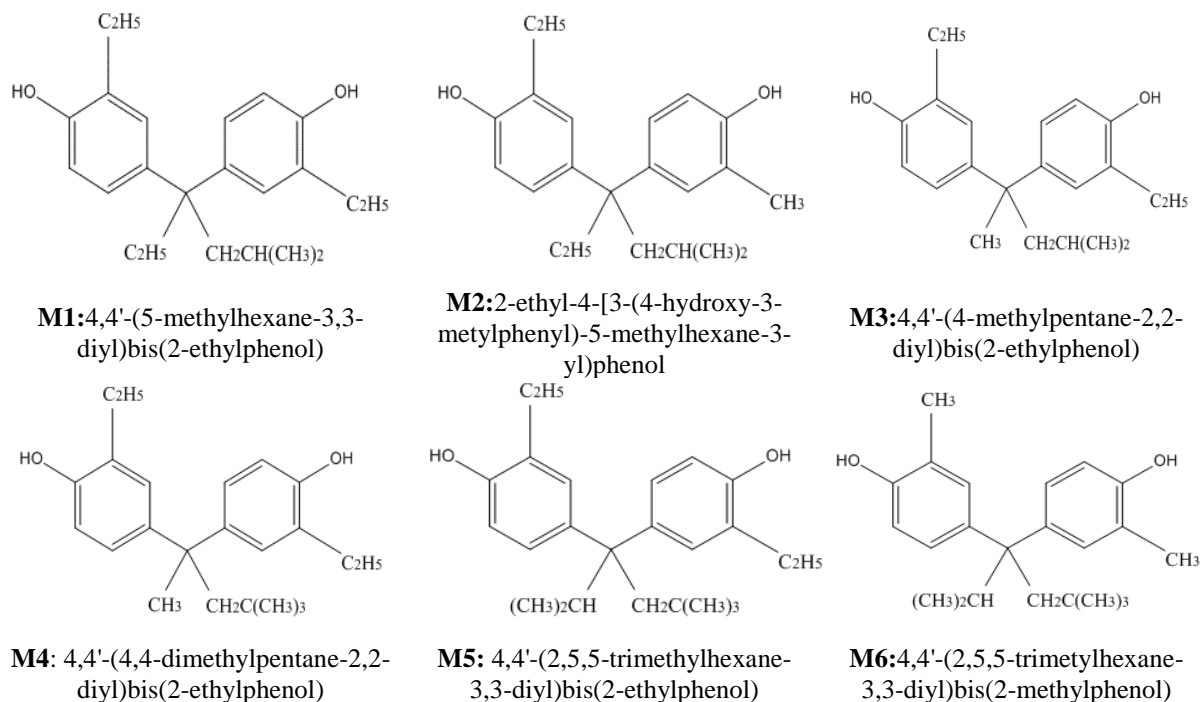
Như đã phân tích, các nhóm thế R1, R2 được chọn theo hướng làm giảm sự phân cực cục bộ trên liên kết C12 – C11 và C12 – C13. Bên cạnh đó, để giảm khả năng hoạt động của các liên kết trong môi trường hóa học, các nhóm R1, R2 cũng được chọn theo hướng làm tăng hiệu ứng không gian của phân tử. Theo đó, R1 và R2 được chọn là các mạch hydrocarbon dài kèm theo sự phân nhánh.

Các nhóm thế R3 và R4 được chọn theo hướng làm giảm moment lưỡng cực của phân tử. Theo đó, nhóm R3, R4 được chọn là các gốc alkyl. Tuy nhiên, khi xét đến tính phân cực cục bộ trong liên kết C2 – C α (của R3) và C7 – C α (của R4), mạch carbon của các gốc alkyl R3, R4 cũng được chọn là các mạch dài để làm giảm tính phân cực cục bộ nói trên.

Trên cơ sở đó, một số phân tử mới được thiết kế với các cấu trúc được trình bày trên Hình 7.

3.3. Dự đoán độc tính của phân tử mới bằng bộ phần mềm tính toán và mô hình QSAR

Tính toán các tham số đặc trưng cấu trúc - năng lượng của các phân tử mới được tiến hành trên phần mềm Gaussian 9 sử dụng phương pháp B3LYP với bộ hàm 6-31+G* giống như đã tiến hành với bộ chất gồm 23 phân tử đã nghiên cứu. Kết quả tính toán các trọng tham số của 6 phân tử này được cho trong Bảng 3.



Hình 7. Cấu trúc các phân tử mới.

Bảng 3. Các tham số đặc trưng của phân tử thiết kế mới

Phân tử	<i>C11</i>	<i>E_{HOMO}</i>	<i>C3</i>	μ	<i>C13</i>	<i>C6</i>	<i>C12</i>	ρ	<i>C5</i>	<i>E_{SP}</i>
M1	-0,195	-7,853	0,385	0,751	0,035	-0,192	-0,288	0,170	-0,243	-1033,563
M2	-0,196	-7,842	0,384	0,758	0,035	-0,192	-0,288	0,170	-0,243	-994,743
M3	-0,186	-8,004	0,387	1,587	0,002	-0,195	-0,291	0,168	-0,256	-994,756
M4	-0,192	-7,853	0,386	0,751	0,033	-0,195	-0,288	0,170	-0,250	-1033,563
M5	-0,192	-7,853	0,386	0,751	0,033	-0,195	-0,288	0,170	-0,250	-1033,563
M6	-0,195	-8,021	0,386	1,582	-0,001	-0,193	-0,245	0,169	-0,237	-1033,557

Giá trị hoạt tính Estrogen dự đoán của các phân tử mới được tính toán thông qua mô hình QSAR xây dựng bằng phương pháp ANN. Giá trị hoạt tính dự đoán của các phân tử cho trong Bảng 4.

Bảng 4. Giá trị hoạt tính dự đoán của các phân tử mới

STT	Hợp chất	$LgEC_{50}$ (Dự đoán)
1	M1	-0,55
2	M2	-0,55
3	M3	-0,92
4	M4	-0,53
5	M5	-0,53
6	M6	-1,21

Căn cứ vào kết quả tính toán giá trị hoạt tính Estrogen của các chất trong bộ phân tử mới thiết kế (Bảng 4) có thể nhận thấy giá trị hoạt tính tính toán của các phân tử này đều thấp hơn rất nhiều so với giá trị hoạt tính tính toán của các phân tử trong bộ chất khảo sát. Điều đó khẳng định sự phù hợp trong việc lựa chọn các trọng tham số để mô tả giá trị hoạt tính và trong việc luận giải cơ chế tác động của các nhóm thế lên giá trị các tham số cấu trúc, điện tử và giá trị hoạt tính phân tử.

4. Kết luận

Việc nghiên cứu QSAR của BPA và các dẫn xuất trong bài báo này được thực hiện

thông qua các tính toán hóa lượng tử (sử dụng phương pháp B3LYP với bộ hàm cơ sở 6-31+G*) kết hợp với các phương pháp mạng nơ ron nhân tạo. Kết quả cho thấy, mô hình ANN với 10 biến (C11, E_{HOMO} , C3, μ , C13, C6, C12, ρ , C5, Esp) có khả năng tái lập tốt với hệ số xác định $R^2 = 0,99$; $Q^2 = 0,98$ và khả năng dự đoán bên ngoài mô hình ở mức cao với hệ số xác định $R_{\text{test}}^2 = 0,98$.

Trên cơ sở phân tích các biểu hiện độc tính của các phân tử liên quan đến sự thay đổi của một hoặc một vài “mảnh” cấu trúc phân tử kết hợp với các mô hình QSAR đã thiết lập được, có thể nhận thấy, sự xuất hiện các nguyên tử Halogen làm tăng độc tính của phân tử, đặc biệt là sự xuất hiện của các halogen trên các vòng thơm. Độc tính của phân tử tăng theo chiều tăng độ phân cực trong các liên kết C12 – C11 và C12 – C13, tức là theo chiều giảm độ dài mạch carbon R1 và R2. Sự có mặt của các nhóm thế chên lệch về khả năng hút và đẩy electron tại các vị trí thế số 2 và số 7 (hoặc số 4 và số 9) trên vòng benzen góp phần quan trọng làm tăng hoạt tính Estrogen của phân tử, ngược lại sự có mặt của các nhóm alkyl tại các vị trí này dẫn đến sự giảm moment lưỡng cực của phân tử, gây ra biểu hiện giảm hoạt tính của phân tử.

Đã thiết kế được 6 phân tử mới là các dẫn xuất của BPA có hoạt tính Estrogen tính toán thấp hơn hẳn so với các phân tử trong bộ 23 chất nghiên cứu.

Tài liệu tham khảo

- [1] R. Rezg, S. El-Fazaa, N. Gharbi, B. Mornagui, Bisphenol A and human chronic diseases: Current evidences, possible mechanisms, and future perspectives. *Environment International* 64 (2014) 83-90. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.12.007>.
- [2] D. Melzer, N.E. Rice, C. Lewis, W.E. Henley, T.S. Galloway. Association of Urinary Bisphenol A Concentration with Heart Disease: Evidence from NHANES 2003/06. *PLoS ONE* 6 (2010) 5(1): e8673. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0008673>.
- [3] M. Manikkam, R. Tracey, C. Guerrero-Bosagna, M.K Skinner. (January 24, 2013). Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations. *PLoS ONE* 8 (2013) 1-16. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0055387>.
- [4] D.R. Doerge, N.C. Twaddle, M. Vanlandingham, R.P. Brown, J.W. Fisher. Distribution of bisphenol A into tissues of adult, neonatal, and fetal Sprague - Dawley rats. *Toxicol Appl Pharmacol* (2011) 255 (3) 261-70. <http://doi.org/10.1016/j.taap.2011.07.009>.
- [5] S.M. Ho, W.Y Tang, J. Belmonte de Frausto, G.S. Prins. Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4 (2006). *Cancer Res.* 66 (11) 5624-32. <http://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0516>.
- [6] J.R. Rochester, A.L. Bolden. Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes. *Environ Health Perspect* 123 (7) 643-50. *Environ Health Perspect.* 123 (7) (2015) 643-50. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408989>.
- [7] P.C. Kelly, A.T. William, E.W. Thomas. QSAR models of their in vitro estrogen activity of bisphenol A analogs. *QSAR & Combinatorial Science* 22 (1) (2003) 78-88. <https://doi.org/10.1002/qsar.200390008>.
- [8] Cui Shihai, Liu Shushen, Yang Jing, Wang Xiaodong, Wang Liansheng. Quantitative structure-activity relationship of estrogen activities of bisphenol A analogs. *Chinese Science Bulletin*, 51 (3) (2006) 287-292. <https://doi.org/10.1002/tox.22539>.
- [9] Keisuke Maruyama, Masaharu Nakamura and etc. Structure-activity relationships of bisphenol A analogs at estrogen receptors (ERs): Discovery of an ER α -selective antagonist. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 23 (2013) 4031-4036. <http://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.05.067>.
- [10] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, et al.. *Gaussian 09, Revision D.01*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- [11] Vũ Văn Đạt, Lâm Ngọc Thiềm, Lê Kim Long, Đoàn Văn Phúc, Nguyễn Hoàng Trang. Xây dựng mô hình QSAR mô tả hoạt tính Estrogen của Bisphenol A và các dẫn xuất sử dụng lý thuyết hóa lượng tử và phép hồi quy đa biến tuyến tính Tạp chí Khoa học Đại học Quốc gia Hà Nội (Khoa học tự nhiên và công nghệ) 34 (2018) 3.
- [12] Vu Van Dat, Le Kim Long, Doan Van Phuc, Nguyen Hoang Trang, Nguyen Van Trang, Nguyen Thi Thu Ha. Predicting estrogen activities of bisphenol A and its analogs using quantum chemistry calculations and artificial neural networks. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 62 (5) (2019) 31-37. <https://doi.org/10.6060/ivkkt.20196205.5933>.