



Nghiên cứu mô phỏng DFT tính chất hấp phụ và giải hấp phụ trong dung môi nước của Luteolin và Ambroxol trên β -Cyclodextrin

Adsorption and desorption properties of β -Cyclodextrin for Luteolin and Ambroxol in the aqueous solution: A DFT study

Trần Trinh Bích Trà^a, Đào Duy Quang^{b,c*}
Tran Trinh Bích Trà^a, Dao Duy Quang^{b,c*}

^aKhoa Dược, Khối Y Dược, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^aFaculty of Pharmacy, Medicine & Pharmacy Division, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Viet Nam

^bTrường Công nghệ và Kỹ thuật, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^bSchool of Engineering and Technology, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Viet Nam

^cViện Nghiên cứu và Phát triển Công nghệ cao, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^cInstitute of Research and Development, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Viet Nam

(Ngày nhận bài: 15/04/2025, ngày phản biện xong: 03/06/2025, ngày chấp nhận đăng: 28/06/2025)

Tóm tắt

β -cyclodextrin (β -CD) là một oligosaccharide vòng có nhiều ứng dụng trong ngành Dược và công nghiệp Hóa, trong đó có ứng dụng làm chất mang thuốc. Nghiên cứu này sử dụng phương pháp mô phỏng Lý thuyết phiếm hàm mật độ (DFT) để khảo sát cấu trúc tương tác và năng lượng tương tác của β -CD trong ứng dụng làm chất mang thuốc cho hai hoạt chất là luteolin và ambroxol, đặc trưng cho các chất dạng polyphenol và amines. Kết quả tính toán cho thấy quá trình hấp phụ của cả luteolin và ambroxol lên β -CD đều diễn ra thuận lợi và tỏa nhiệt mạnh, với các giá trị năng lượng Gibbs tự do ($\Delta_r G^0$) và enthalpy tiêu chuẩn ($\Delta_r H^0$) đều âm. Cặp giá trị $\Delta_r G^0 / \Delta_r H^0$ của cấu hình hấp phụ bền nhất đối với luteolin và ambroxol lần lượt bằng -22,7 / -40,5 kcal/mol và -16,3 / -32,1 kcal/mol. Khả năng giải hấp phụ hai hoạt chất này tại protein đích (angiotensin I và II) cũng được khảo sát thông qua việc so sánh năng lượng hấp phụ. Kết quả cho thấy β -CD không thể giải hấp luteolin tại hai vị trí amino acids đặc trưng (Asp và Tyr), nhưng có thể giải hấp phụ ambroxol tại vị trí Tyr. Nghiên cứu này hi vọng có thể góp phần vào việc dự đoán khả năng ứng dụng của β -CD làm chất mang thuốc trong ngành Dược.

Từ khóa : β -cyclodextrin; DFT; luteolin; ambroxol; angiotensin I và II.

Abstract

Beta-cyclodextrin (β -CD), a cyclic oligosaccharide, is widely used in pharmaceutical and chemical industries, notably as a drug carrier. This study employs Density Functional Theory (DFT) approaches to investigate the interaction structure and energy of β -CD as a drug carrier for luteolin and ambroxol, representing polyphenol and amine-type compounds, respectively. Computational results reveal that the adsorption of both luteolin and ambroxol onto β -CD is favorable, spontaneous and highly exothermic, with negative Gibbs free energy ($\Delta_r G^0$) and standard enthalpy ($\Delta_r H^0$) values. The most stable adsorption configurations yield $\Delta_r G^0 / \Delta_r H^0$ values of -22.7/-40.5 kcal/mol for luteolin and -16.3/-32.1 kcal/mol for ambroxol. The potential for desorption of these compounds at target proteins (angiotensin I and II) was also evaluated by comparing adsorption energies. The findings indicate that β -CD cannot desorb luteolin at specific amino acid sites

*Tác giả liên hệ: Đào Duy Quang
Email: daoduyquang@duytan.edu.vn

(Asp and Tyr), but it can desorb ambroxol at the Tyr site. This study aims to contribute to predicting β -CD's potential as a drug carrier in pharmaceutical applications.

Keywords: β -cyclodextrin; DFT; luteolin; ambroxol; angiotensin I and II.

1. Giới thiệu

β -CD là một oligosaccharide vòng, được tạo thành từ 7 đơn vị glucose. Cấu trúc hình nón có lõi bên trong kỵ nước và bề mặt ngoài ưa nước, khiến nó trở thành một tá dược quan trọng trong ngành dược phẩm, đặc biệt trong vai trò mang thuốc. Khả năng tạo phức với các hợp chất thuốc tan kém trong nước giúp β -CD tăng độ hòa tan, ổn định và sinh khả dụng của thuốc [1]. Nhiều nghiên cứu bằng cả phương pháp thực nghiệm lẫn tính toán đã được thực hiện để khảo sát tính chất tương tác của β -CD với các hợp chất thuốc khác nhau. Trong đó Lý thuyết hàm mật độ (DFT), một phương pháp mô phỏng cơ học lượng tử, đã được sử dụng để phân tích chi tiết các tương tác phân tử, đặc biệt là khả năng mang thuốc của β -CD [2].

Các tính toán DFT cho phép mô phỏng cấu trúc điện tử và năng lượng của hệ phân tử, dự đoán các đặc tính như năng lượng liên kết, cấu hình tối ưu và tương tác host-guest. Đối với β -CD, DFT thường được sử dụng để nghiên cứu sự hình thành phức bao bọc với các phân tử thuốc, phân tích năng lượng tự do Gibbs, và đánh giá sự ổn định của phức tạo thành.

Gần đây, Pantaleone *et al.* (2023) đã khảo sát bề mặt thế năng (PES) các cấu dạng của β -CD, cũng như các đồng phân α - và γ -cyclodextrin (α -CD và γ -CD) trong pha khí và dung môi nước bằng cách kết hợp giữa các phương pháp bán thực nghiệm (GFN2 và GFN-FF trong phần mềm xTB) và phương pháp DFT (B97-3c và r2SCAN-3c trong phần mềm ORCA) với mô hình dung môi nước implicit và explicit [3]. Các tác giả thấy rằng α -CD và β -CD ưu tiên cấu trúc đóng trong pha khí và cấu trúc dạng mở trong nước, trong khi dạng mở của γ -CD là dạng ổn định nhất trong cả hai trường hợp.

Mô hình explicit của nước (với 300-450 phân tử nước) ảnh hưởng mạnh đến cấu trúc CD, với cấu trúc bị biến dạng nhiều hơn so với pha khí và so với mô hình solvat implicit của nước. Mặc dù nghiên cứu này không trực tiếp đề cập đến tính chất mang thuốc của CD, nhưng kết quả khảo sát về cấu dạng hình học có thể gián tiếp hỗ trợ hiểu biết về cách β -CD tương tác với các phân tử thuốc, đặc biệt trong việc tối ưu hóa kích thước khoang và năng lượng liên kết [3].

Yan *et al.* (2021) đã nghiên cứu tác động của các đặc tính cấu trúc khác nhau của CD và các dẫn xuất của nó lên khả năng tạo phức bằng phương pháp mô phỏng động lực học phân tử (*molecular dynamics* - MD) [2]. Các cấu trúc phức hình thành bởi ba loại CD với hydrocarbon thơm đa vòng (PAH) đã được tính toán. Dựa trên β -CD, các tác giả đã thay đổi cấu trúc bằng cách đưa vào các nhóm thế, gồm các nhóm chức 2-hydroxypropyl (HP) và butyl sulfonated (SBE), được gọi là HP-CD và SBE-CD. Kết quả cho thấy PAH chỉ có thể đi vào khoang của SBE- β -CD từ vành rộng trong cấu trúc hình nón. Các nhóm thế ảnh hưởng đáng kể đến cấu trúc của CD, có thể gây lật ngược các đơn vị glucose. Tuy nhiên, các nhóm thế cũng có thể làm tăng thể tích của khoang kỵ nước (khoang bên trong CD), dẫn đến sự tương tác chặt chẽ với các phân tử guest.

Kabouche *et al.* (2023) đã khảo sát sự tương tác của pentachlorophenol (PTC) ở khoang bên trong của β -CD bằng tính toán với phương pháp DFT BLYP-D4 và PBEh-3c kết hợp với bộ hàm cơ sở def2-SVP-gCP [4]. Các tác giả thấy rằng PTC được gói ở khoang trong của β -CD nhờ 2 cấu hình tương tác khác nhau thuận lợi và tự diễn ra về mặt nhiệt động học. Các tính chất điện tử của hệ phức chất tạo thành chỉ ra rằng hệ phức PTC và β -CD ổn định nhờ tương tác yếu van der

Waals và tương tác mạnh thông qua liên kết hydrogen nội phân tử.

Van T. H. Doan *et al.* (2019) đã điều chế một loại hạt nano dựa trên CD và dùng làm chất mang thuốc để mang α -Mangostin (MGS) [5]. Kết quả thực nghiệm cho thấy dạng nano của CD có khả năng mang nhiều phân tử CD hơn so với CD đơn lẻ. Các tác giả giải thích rằng có thể khoang bên trong của CD và mạng lưới polymer bên trong hạt nano đều giữ vai trò quan trọng trong việc thu giữ MGS. α -Mangostin nhờ được mang trên nano CD mà đã cải thiện tính tan trong môi trường sinh học và qua đó tăng cường tính khả dụng sinh học.

Cerón-Carrasco *et al.* (2015) khảo sát khả năng mang hai dược chất chống oxy hóa là carnosol và carnosic acid ở khoang bên trong của α -, β - and γ -CD bằng phương pháp Docking phân tử và DFT [6] ở mức lý thuyết M06-2X/6-311G(d,p). Kết quả tính toán cho thấy carnosol có thể được mang bên trong khoang của CD với các cấu hình khác nhau, với năng lượng tương tác bằng -20.0 đến 4.7 kcal/mol, -25.6 đến -4.0 kcal/mol, và -27.7 đến -2.1 kcal/mol, tương ứng cho trường hợp α -CD, β -CD và γ -CD. Tương tự, carnosic acid tương tác với khoang kỵ nước bên trong của α -CD, β -CD và γ -CD với các mức năng lượng thay đổi trong khoảng tương ứng từ -25.6 đến -2.6 kcal/mol, từ -22.3 đến 7.3 kcal/mol, và từ -30.4 đến -15.4 kcal/mol. Kết quả cũng cho thấy khoang trong của α -CD không đủ lớn để bao bọc bất kỳ phân tử chất chống oxy hóa nào được nghiên cứu. Ngược lại, cả carnosol và carnosic acid đều có thể được bọc vào β -CD và γ -CD. Tuy nhiên, theo tính toán năng lượng tương tác, cả hai chất chống oxy hóa đều phù hợp hơn với γ -CD trong khi chỉ được bao bọc một phần vào β -CD.

Có thể thấy rằng mặc dù đã có một số nghiên cứu tính toán trước đây khảo sát khả năng mang một số hợp chất thuốc của CD trong dung môi, tuy nhiên khả năng giải hấp phụ hợp chất thuốc

tại các protein đích vẫn chưa được đề cập đến, dù đây là một bước quan trọng trong quá trình vận chuyển thuốc. Nghiên cứu này tiếp nối các nỗ lực trước đây tiếp tục khảo sát khả năng mang các dược chất của β -CD và cơ chế tương tác giữa chúng bằng cách sử dụng Lý thuyết DFT. Khả năng mang hai hợp chất luteolin, một hợp chất chống oxy hóa dạng polyphenol điển hình, và ambroxol, một loại thuốc thương mại điển hình chứa các nhóm amines, sẽ được khảo sát thông qua việc dự đoán các cấu hình hấp phụ trong dung môi nước implicit. Khả năng giải hấp phụ hai dược chất nghiên cứu khi đến đích protein cũng sẽ được dự đoán bằng cách so sánh năng lượng hấp phụ của chúng với năng lượng hấp phụ của β -CD với hai amino acids trên protein là asparagin và tyrosin.

2. Phương pháp nghiên cứu

Tất cả các tính toán trong nghiên cứu này đều được thực hiện bởi phần mềm mô phỏng Gaussian 16 Rev.C.01 [7]. Cấu trúc hình học và cấu trúc điện tử của các chất nghiên cứu được thực hiện nhờ phương pháp DFT trong dung môi nước, tại mức lý thuyết M06-2X[8] kết hợp bộ hàm cơ sở họ Pople 6-31G(d). Các tương tác yếu giữa β -CD và các hoạt chất như tương tác Van der Waals, tương tác chồng pi-pi (pi-pi stacking)... được hiệu chỉnh thông qua mô hình phân tán bán thực nghiệm (*empirical dispersion*) GD3 của Grimme [9].

Năng lượng Gibbs tự do ($\Delta_r G^0$) và enthalpy tiêu chuẩn ($\Delta_r H^0$) của quá trình tương tác giữa β -CD và các hoạt chất được tính toán thông qua hai phương trình sau đây:

$$\Delta_r G^0 = G(\text{hoạt chất}/\beta\text{-CD}) - G(\text{hoạt chất}) - G(\beta\text{-CD}), \quad (\text{p.t.1})$$

$$\Delta_r H^0 = H(\text{hoạt chất}/\beta\text{-CD}) - H(\text{hoạt chất}) - H(\beta\text{-CD}), \quad (\text{p.t.2})$$

Trong đó, G và H là năng lượng Gibbs tự do và enthalpy ở điều kiện chuẩn 298K và 1atm. Vì vậy, năng lượng G của tất cả các cấu tử trong

dung môi được hiệu chỉnh sang điều kiện chuẩn 1 M bằng cách cộng thêm giá trị G ở 1atm với một giá trị 1,89 kcal/mol, như đã đề cập trong nhiều nghiên cứu trước đây về các quá trình trong dung môi [10].

Ảnh hưởng của dung môi nước lên tính chất điện tử của các hoạt chất và phức của chúng với β -CD được mô tả bởi thuật toán SCRF (*Self-Consistent Reaction Field*) và SMD (*Solvation Model based on Density*) [11]. SCRF là một tập hợp các phương pháp để mô hình hóa ảnh hưởng của dung môi lên phân tử thông qua một trường phản ứng tự nhất quán. Nó giả định phân tử nằm trong một "khoảng" được bao quanh bởi môi trường dung môi liên tục. Mô hình SMD (mô hình dung môi dựa trên mật độ điện tử) sử dụng mật độ điện tử của phân tử để xác định khoảng dung môi (thay vì chỉ dựa vào hình dạng hình học). Mô hình SMD mô tả các tương tác giữa chất tan (*solute*) và phân tử dung môi, bao gồm tương tác tĩnh điện (*electrostatic*), năng lượng tạo khoang (*cavitation*), tương tác phân tán (*dispersion*), tương tác đẩy (*repulsion*), hiệu ứng cấu trúc dung môi (*solvent structural effects*) (pt. 3).

$$\Delta G_{\text{solv}} = \Delta G_{\text{electrostatic}} + \Delta G_{\text{dispersion}} + \Delta G_{\text{repulsion}} + \Delta G_{\text{cavitation}}, \text{ (pt. 3)}$$

3. Kết quả và thảo luận

3.1. Cấu trúc β -CD, luteolin, và ambroxol

Hình 1 giới thiệu cấu trúc hình học tối ưu của β -CD và hai hoạt chất sẽ khảo sát trong nghiên cứu này, là luteolin (một chất dạng polyphenol có hoạt tính chống oxy hóa điển hình) và ambroxol (một loại thuốc thương mại dùng trong

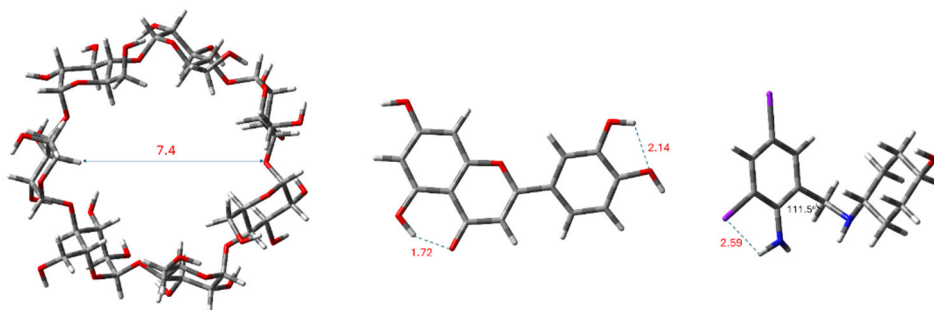
điều trị các vấn đề về đường hô hấp như ho và viêm phế quản). Cấu trúc β -CD gồm 7 đơn vị đường glucose, với dạng hình nón với đường kính trong vào khoảng 7,4 Å. Cấu trúc của luteolin và ambroxol được trình bày ở đây tương ứng là cấu dạng hình học bền nhất.

Phần sau sẽ khảo sát cấu trúc hình học và năng lượng tương tác của các phức chất tạo thành từ sự tương tác giữa luteolin và ambroxol với β -CD trong dung môi nước.

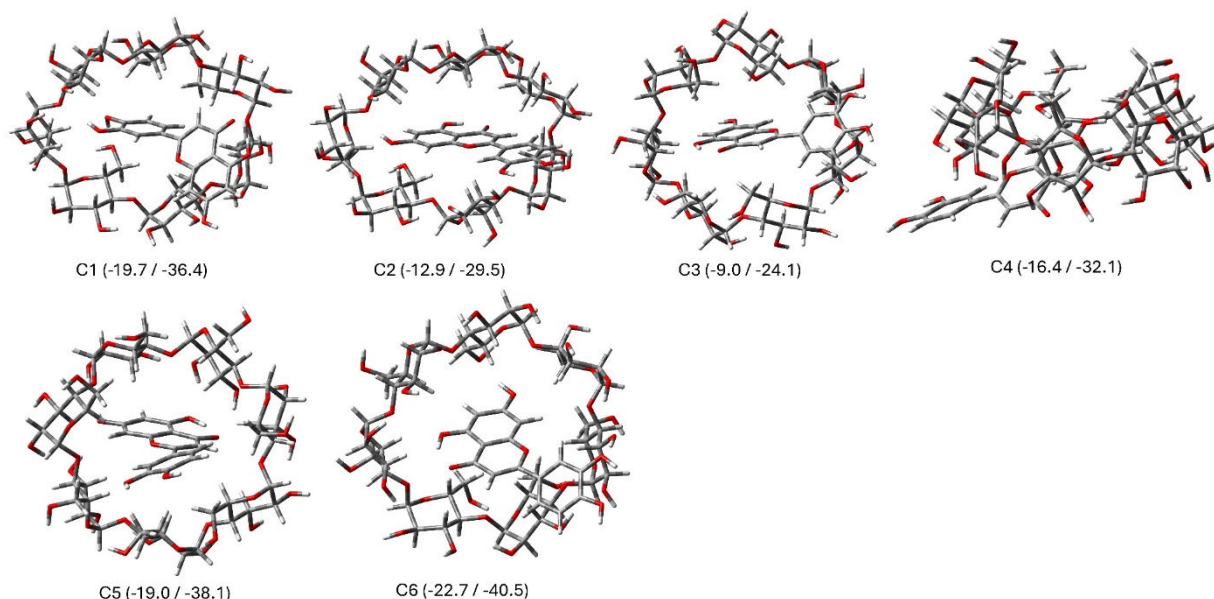
3.2. Tương tác giữa β -cyclodextrin với luteolin

Trong phần này, chúng tôi tiến hành khảo sát các cấu hình tương tác giữa β -CD với luteolin, đây được xem như là một ví dụ cho một hợp chất chống oxy hóa thuộc họ polyphenol. Luteolin là một loại flavonoid tự nhiên được tìm thấy trong một số loại thực phẩm như cây cỏ, hoa quả...

Kết quả cho thấy có β -CD và luteolin tương tác với nhau tại 6 vị trí khác nhau (Hình 2). Đáng chú ý, hầu hết các trường hợp tương tác giữa luteolin và β -CD đều xảy ra với nhiều vị trí khác nhau, dẫn đến phức chất tạo thành bền và ổn định hơn. Các liên kết hình thành chủ yếu là liên kết hydro, giữa nhóm -OH hoặc cầu -O- của β -CD hoặc của luteolin với nhau. Khoảng cách liên kết hydro dao động trong khoảng từ 1,71 đến 2,88 Å và các góc tương tác $O \cdots H \cdots O$ có giá trị từ 134° đến 168° . Mặt khác, quan sát Hình 2 ta có thể thấy trong một số cấu hình tương tác với luteolin, β -CD bị biến dạng cấu trúc vòng của nó. Điều đó cho thấy cấu trúc β -CD tương đối nhỏ để mang luteolin và tương tác giữa chúng là rất mạnh.



Hình 1. Cấu trúc hình học tối ưu của β -CD, luteolin và ambroxol trong dung môi nước, tại mức Lý thuyết DFT/ M06-2X (GD3/SMD) / 6-31G(d). Khoảng cách liên kết có đơn vị Å, góc liên kết có đơn vị độ.



Hình 2. Cấu trúc hình học tối ưu của các phức giữa luteolin/β-CD trong dung môi nước.

(Các giá trị trong ngoặc (đơn vị kcal/mol) tương ứng là năng lượng tự do Gibbs ($\Delta_r G^\circ$) và enthalpy tiêu chuẩn ($\Delta_r H^\circ$) của quá trình hấp phụ. Khoảng cách liên kết đo ở đơn vị Å).

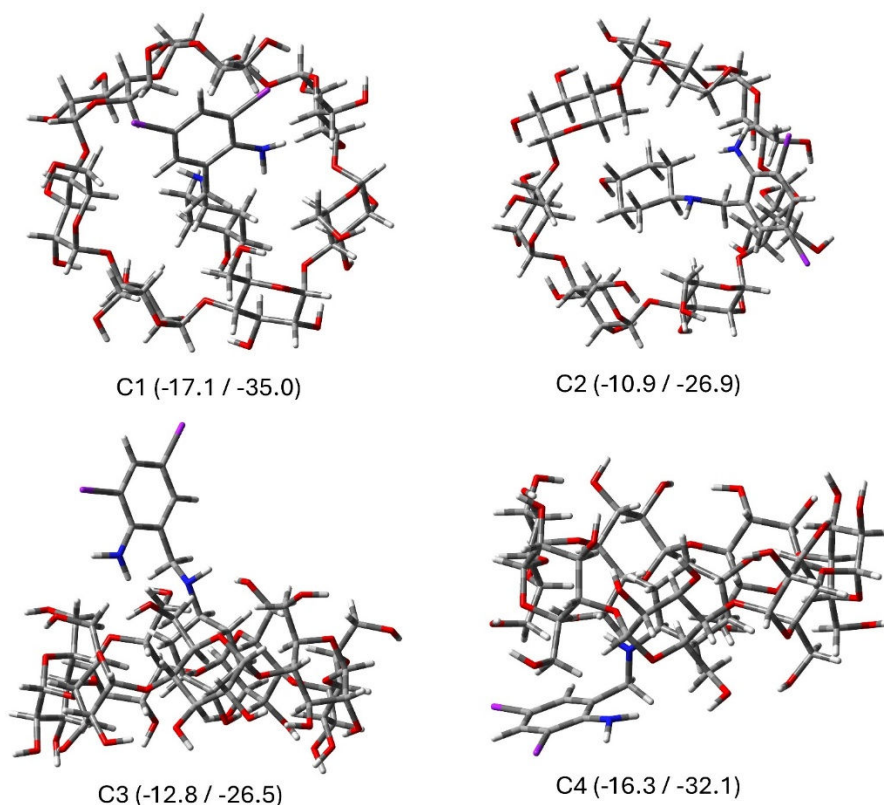
Về mặt năng lượng, tất cả các phức tạo thành đều có giá trị $\Delta_r G^\circ$ và $\Delta_r H^\circ$ âm. Điều này có nghĩa rằng sự hấp phụ hợp chất luteolin vào bên trong khoang β-CD là quá trình tỏa nhiệt và tự phát. Trong đó, phức chất được xác định bền nhất là phức C6 với các giá trị $\Delta_r G^\circ/\Delta_r H^\circ$ âm nhất lần lượt bằng -27,7/-40,5 kcal/mol. Phức kém bền nhất với β-CD là C3 với các giá trị năng lượng liên kết là -9,0 kcal/mol và -24,1 kcal/mol.

3.3. Tương tác giữa β-cyclodextrin với hợp chất ambroxol

Để tiến hành nghiên cứu về khả năng tương tác giữa β-CD và hợp chất thuốc có chứa nhóm amin, chúng tôi đã chọn ambroxol để thực hiện. Ambroxol là một loại thuốc thường được sử

dụng trong điều trị các vấn đề về đường hô hấp như ho và viêm phế quản. Hình 3 biểu thị 5 trường hợp tương tác giữa ambroxol và β-CD trong dung môi nước và các giá trị năng lượng tương tác giữa chúng.

Nhìn chung, tương tác giữa β-CD và ambroxol được hình thành thông qua liên kết hydro giữa nhóm amin của ambroxol với nguyên tử O thuộc β-CD, cũng như tương tác thông qua nhóm hydroxyl của ambroxol với O (thuộc nhóm -OH) của β-CD, giữa nhóm hydroxyl của β-CD và nguyên tử O (thuộc nhóm -OH) của ambroxol. Khoảng cách liên kết hydro của các phức này dao động trong khoảng từ 1,90 đến 2,92 Å.



Hình 3. Cấu trúc hình học tối ưu của các phức ambroxol/ β -CD trong dung môi nước.

(Các giá trị trong ngoặc (đơn vị: kcal/mol) tương ứng là năng lượng hấp phụ (Eads), biến thiên enthalpy ($\Delta_r H^\circ$) và biến thiên năng lượng tự do Gibbs ($\Delta_r G^\circ$). Khoảng cách liên kết kết đo ở đơn vị Å, góc liên kết đo ở đơn vị $^\circ$ (độ)).

Về mặt năng lượng, tất cả các giá trị năng lượng tương tác $\Delta_r G^\circ/\Delta_r H^\circ$ đều âm, cho thấy quá trình hấp thụ ambroxol vào bên trong β -CD cũng rất thuận lợi và là quá trình tỏa nhiệt mạnh. Trong số đó, phức chất C4 có các giá trị năng lượng $\Delta_r G^\circ/\Delta_r H^\circ$ âm nhất lần lượt bằng -16.3/-32.1 kcal/mol. Đặc biệt, đây cũng là trường hợp duy nhất có sự hình thành liên kết hydro tương tác tại hai vị trí khác nhau trên β -CD. Nhóm -NH của ambroxol tương tác với nguyên tử O thuộc β -CD, mặt khác, nhóm hydroxyl của β -CD tạo liên kết hydro với nguyên tử O (thuộc nhóm -OH) của ambroxol. Điều này đồng nghĩa với việc quá trình tạo thành phức chất này là rất ổn định và thuận lợi. Ngược lại, phức chất kém bền nhất trong số này là phức C2 với các giá trị năng lượng lần lượt bằng -10.9 và -26.9 kcal/mol.

3.4. Khả năng giải hấp phụ luteolin và ambroxol từ β -cyclodextrin tại đích protein

β -CD mang theo hợp chất thuốc vận chuyển đến các protein đích, ở đó nó sẽ giải hấp phụ hợp chất thuốc ra, và thuốc sẽ tương tác và tác dụng lên protein đích. Về nguyên tắc, để quá trình giải hấp phụ được chất diễn ra thuận lợi thì năng lượng tương tác của β -CD với protein phải lớn hơn năng lượng tương tác với dược chất. Vì vậy, trong phần này, năng lượng tương tác giữa β -CD và hai amino acid Asp và Tyr sẽ được khảo sát về mặt cấu hình và năng lượng tương tác.

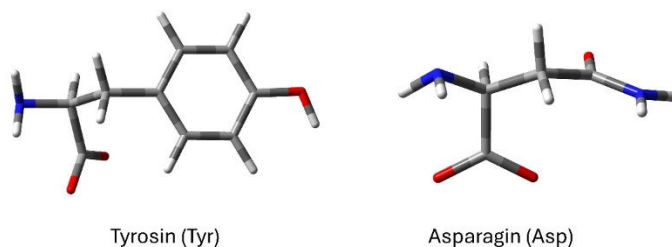
Trong một nghiên cứu thực nghiệm vào năm 2015, Yulin Qi và các đồng nghiệp đã khảo sát vị trí tương tác chính xác của β -CD lên một số peptide như: angiotensin (một loại hormone giúp điều chỉnh huyết áp bằng cách co mạch máu và kích hoạt lượng nước và muối (natri) hấp thụ),

hay neurotensin (một tridecapeptide được tìm thấy trong hệ thần kinh trung ương và đường tiêu hóa [12]. Neurotensin hoạt động như một chất dẫn truyền thần kinh trong não và như một loại hormone trong ruột). Một trong các kết quả của nghiên cứu này chỉ ra rằng β -CD tương tác với angiotensin I chính xác tại các amino acid gồm Asp1 và Tyr4 và với angiotensin II tại Arg1 và Tyr4. Do vậy, trong phần này, chúng tôi chọn hai amino acid Asp và Tyr để làm ví dụ khảo sát vị trí tương tác của β -CD với một hormone cụ thể, để ước lượng khả năng giải hấp phụ của β -CD tại đích đến sinh học.

Asp có hằng số phân ly acid hai bậc lần lượt là $pK_{a1} = 2,0$ và $pK_{a2} = 8,8$ [13]. Tyr có hằng số

phân ly acid ba bậc lần lượt là $pK_{a1} = 2,2$, $pK_{a2} = 9,1$ và $pK_{a3} = 10,1$ [14]. Vì vậy ở điều kiện sinh lý ($pH = 7,4$), Asp và Tyr tồn tại chủ yếu ở dạng mono-anion trong đó nhóm acid $-COOH$ bị phân ly thành $-COO^-$. Hình 4 trình bày cấu trúc bền nhất của hai amino acid nghiên cứu là Asp và Tyr ở dạng mono-anion.

Trong phần sau, các cấu trúc phức chất hình thành do sự hấp phụ của hai amino acid Asp và Tyr với β -CD sẽ được khảo sát. Năng lượng tự do Gibbs và enthalpy tiêu chuẩn của quá trình hấp phụ sẽ được tính toán và so sánh với các giá trị tương ứng của luteolin và ambroxol để làm rõ khả năng giải hấp phụ tại protein đích.

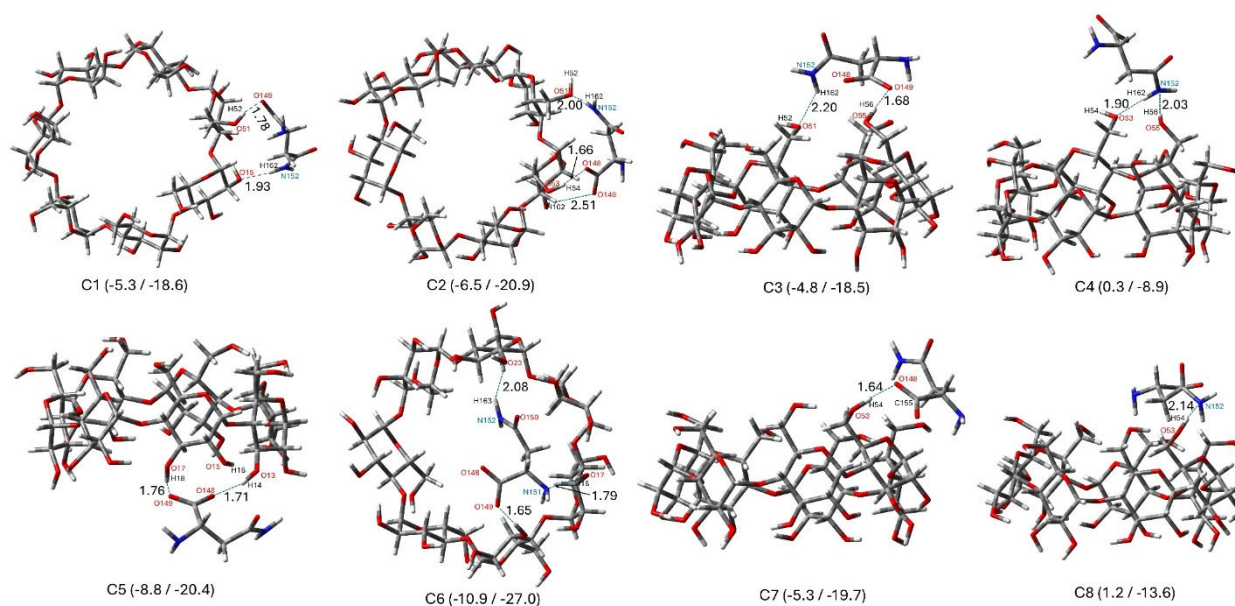


Hình 4. Cấu trúc tối ưu của tyrosin (Tyr) và asparagin (Asp) dạng mono-anion trong nước.

3.4.1. Tương tác giữa β -cyclodextrin và amino acid asparagin

Hình 5 trình bày các cấu trúc phức tạo bởi Asp ở dạng mono-anion lên bề mặt ngoài β -CD. Ta thấy có 8 vị trí hấp phụ tiềm năng nhất. Trong đó, có 6 vị trí hình thành liên kết hydrogen giữa các nguyên tử H của β -CD với các vị trí N (thuộc nhóm $-NH_2$) và O (thuộc nhóm $-COOH$) của Asp. Trong khi đó, 2 vị trí tương tác còn lại tại các nguyên tử O15, O51 có các liên kết hydrogen hình thành giữa nguyên tử N (thuộc nhóm $-NH_2$) của Asp với các nguyên tử O (thuộc nhóm $-OH$) của β -CD. Trong các cấu trúc phức này, khoảng cách các liên kết hydrogen dao động từ 1,64 đến 2,92 Å.

Về mặt năng lượng, tất cả các trường hợp đều có giá trị $\Delta_r G^\circ$, $\Delta_r H^\circ$ âm ngoại trừ hai phức C3 và C8 có giá trị $\Delta_r G^\circ$ dương thấp (lần lượt bằng 0,3 và 1,2 kcal/mol). Điều này cho thấy quá trình hình thành các phức chất này là tỏa nhiệt và thuận lợi ở điều kiện chuẩn (298 K và 1 atm). Khi các phân tử bị hấp phụ vào β -CD, năng lượng được giải phóng ra góp phần ổn định các phức. Trong số các phức chất trên, phức chất C6 có các giá trị năng lượng $\Delta_r G^\circ$ và $\Delta_r H^\circ$ âm nhất, lần lượt bằng -10,9 và -27,0 kcal/mol. Điều này chứng tỏ quá trình hình thành phức thuận lợi về mặt nhiệt động học.

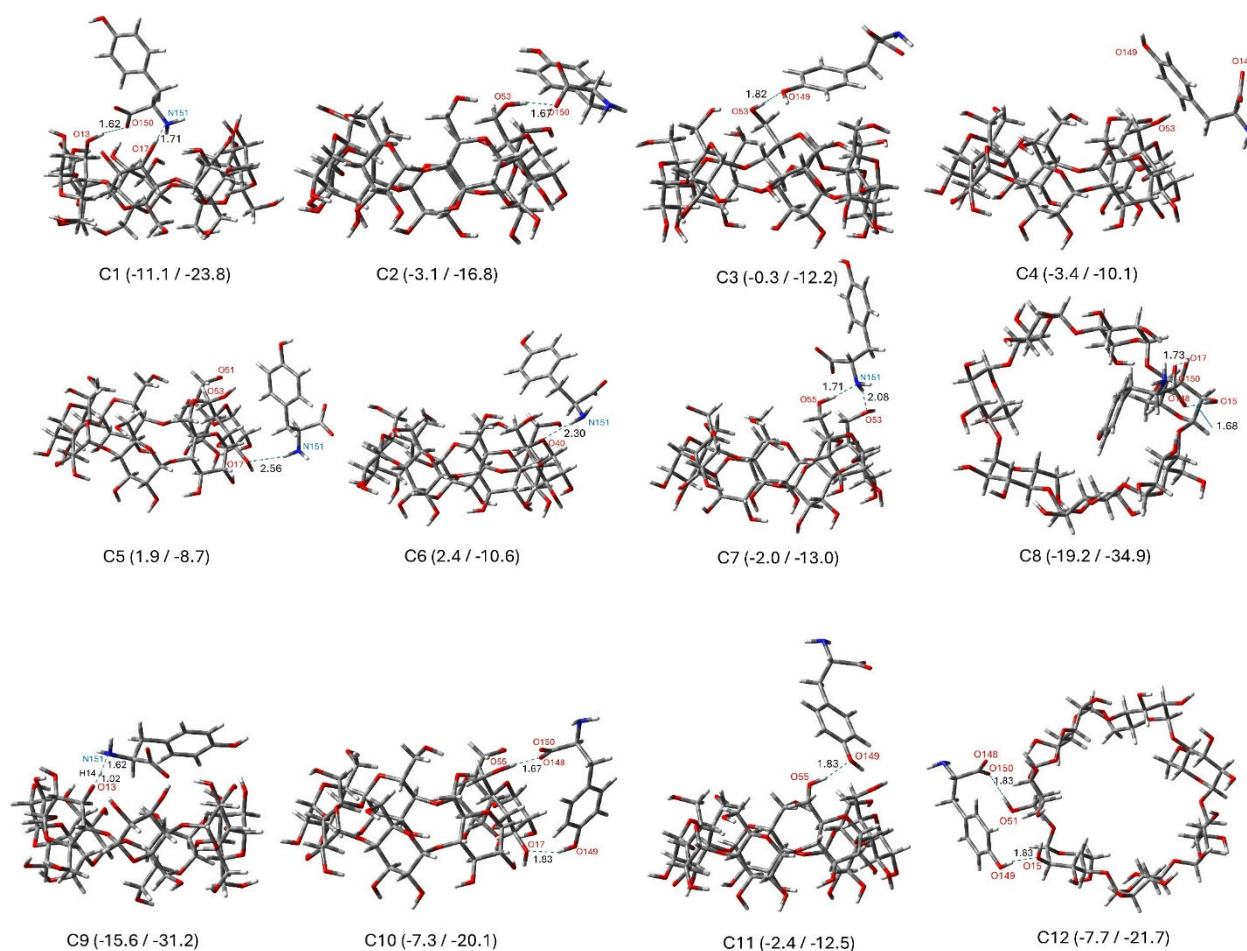


Hình 5. Cấu trúc hình học tối ưu của các phức hình thành giữa β -CD và asparagin (Asp) ở các vị trí khác nhau. (Các giá trị trong ngoặc (đơn vị: kcal/mol) tương ứng là năng lượng tự do Gibbs ($\Delta_r G^\circ$) và enthalpy tiêu chuẩn ($\Delta_r H^\circ$) của quá trình hấp phụ. Khoảng cách liên kết kết đo ở đơn vị Å).

3.4.2. Tương tác giữa β -cyclodextrin và tyrosin

Hình 6 trình bày các cấu trúc phức tạo bởi Tyr trên bề mặt ngoài của β -CD, với 12 vị trí hấp phụ tiềm năng nhất. Trong đó, Tyr và β -CD hình thành liên kết hydrogen giữa các nguyên tử H (thuộc nhóm -OH) của β -CD với các vị trí N (thuộc nhóm -NH₂) và O (thuộc nhóm -COOH) của Tyr. Trong khi đó, 2 vị trí tương tác còn lại tại O17 và O40 có các liên kết hydrogen hình thành giữa nguyên tử N (thuộc nhóm -NH₂) của Tyr với nguyên tử O (thuộc nhóm -OH) của β -CD. Trong các cấu trúc phức này, khoảng cách các liên kết hydrogen dao động từ 1,52 đến 2,55 Å.

Về mặt năng lượng, tất cả các trường hợp đều có giá trị $\Delta_r G^\circ$ và $\Delta_r H^\circ$ âm. Điều này chứng tỏ các phức này đều là quá trình tỏa nhiệt, và diễn ra thuận lợi về mặt nhiệt động học. Giá trị $\Delta_r G^\circ$ thay đổi từ -19,2 đến 2,4 kcal/mol. Giá trị $\Delta_r H^\circ$ thay đổi từ -34,9 đến -8,7 kcal/mol. Phức chất có các giá trị năng lượng hấp phụ âm nhất là phức chất C8, lần lượt bằng với giá trị $\Delta_r G^\circ$ và $\Delta_r H^\circ$ bằng -19,2 và -34,9 kcal/mol. Kết quả này chứng tỏ phức chất C8 tương tác mạnh nhất và ổn định nhất trong số các phức chất được nghiên cứu.



Hình 6. Cấu trúc hình học tối ưu của các phức hình thành giữa β -CD và tyrosin (Tyr) ở các vị trí khác nhau.

(Các giá trị trong ngoặc (đơn vị: kcal/mol) tương ứng là năng lượng tự do Gibbs ($\Delta_r G^0$) và enthalpy tiêu chuẩn ($\Delta_r H^0$) của quá trình hấp phụ. Khoảng cách liên kết kết đo ở đơn vị Å).

3.4.3. Khả năng giải hấp phụ luteolin và ambroxol tại protein đích

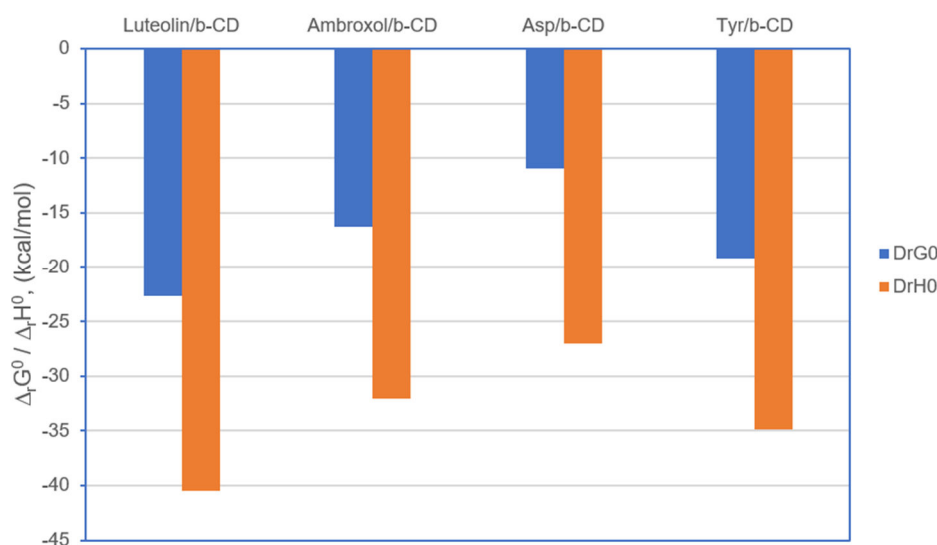
Hình 7 so sánh năng lượng $\Delta_r G^0$ và $\Delta_r H^0$ của quá trình hấp phụ amino acid Tyr và Asp ở dạng mono-anion lên β -CD với các giá trị tương ứng của luteolin và ambroxol trong dung môi nước.

Kết quả chỉ ra rằng β -CD hấp phụ luteolin tốt hơn hai amino acid Asp và Tyr. Giá trị $\Delta_r G^0$ của luteolin (-22,7 kcal/mol) âm hơn so với giá trị tương ứng của Asp (-10,9 kcal/mol) và Tyr (-9,2 kcal/mol). Điều đó chứng tỏ rằng β -CD khó giải hấp phụ luteolin tại protein đích (angiotensin I hoặc II).

Ngược lại, β -CD hấp phụ ambroxol kém hơn so với amino acid Tyr, nhưng tốt hơn so với Asp.

Thực vậy, giá trị năng lượng Gibbs tự do của quá trình hấp phụ ($\Delta_r G^0$) được sắp xếp theo thứ tự tăng dần như sau: Asp (-10,9 kcal/mol) < Ambroxol (-16,3 kcal/mol) < Tyr (-19,2 kcal/mol). Điều này có nghĩa rằng Ambroxol có thể được giải hấp phụ ra khi β -CD đến đích tại vị trí amino acid Tyr của protein đích (angiotensin I hoặc II).

Sự tương tác mạnh hơn của β -CD với amino acid Tyr sẽ giúp ambroxol giải phóng ra và giúp tăng nồng độ thuốc tại vị trí cần điều trị. Đồng thời, việc kiểm soát tốt quá trình giải phóng sẽ hạn chế được các tác dụng phụ do giải phóng không kiểm soát, mang lại sự an toàn và hiệu quả hơn cho bệnh nhân.



Hình 7. So sánh năng lượng Gibbs tự do ($\Delta_r G^0$) và enthalpy tiêu chuẩn ($\Delta_r H^0$) của tương tác giữa luteolin, ambroxol, asparagin (Asp) và tyrosin (Tyr) amino acid với β -CD trong dung môi nước. (Các giá trị năng lượng thu được từ cấu hình hấp thụ bền nhất).

4. Kết luận

Nghiên cứu này đã sử dụng mô phỏng bằng phương pháp Lý thuyết DFT để khảo sát tính chất của β -CD trong việc mang hai hoạt chất là luteolin và ambroxol trong dung môi nước. Cấu hình hấp phụ có thể có, và các giá trị năng lượng Gibbs tự do và enthalpy tiêu chuẩn của quá trình hấp phụ đã được tính toán. Khả năng giải hấp phụ hai hoạt chất này tại protein đích (angiotensin I hoặc II) cũng được khảo sát thông qua việc so sánh năng lượng hấp phụ của quá trình tương tác giữa β -CD và hai amino acid Asp và Tyr.

Một số kết quả thu được từ nghiên cứu này như sau:

+ Quá trình hấp phụ cả luteolin và ambroxol vào khoang bên trong của β -CD đều diễn ra thuận lợi và tỏa nhiệt lớn, với các giá trị $\Delta_r G^0$ và $\Delta_r H^0$ đều âm, lần lượt bằng -22,7/-40,5 kcal/mol đối với luteolin và -16,3/-32,1 kcal/mol đối với ambroxol.

+ Khi β -CD mang hoạt chất đến protein đích, β -CD sẽ tương tác tại hai amino acids điển hình là Asp và Tyr. Khả năng β -CD có thể giải hấp phụ hoạt chất nghiên cứu tại hai vị trí đích này

được khảo sát và tính toán, thông qua việc so sánh giá trị $\Delta_r G^0$. Kết quả chỉ ra rằng β -CD có thể tương tác với Asp và Tyr với nhiều cấu hình hấp phụ khác nhau. So sánh giá trị năng lượng hấp phụ chỉ ra rằng trong khi β -CD không thể giải hấp luteolin tại hai vị trí amino acids đặc trưng như đã nêu, thì β -CD có thể giải hấp phụ ambroxol tại vị trí Tyr với giá trị năng lượng Gibbs tự do của quá trình hấp phụ ($\Delta_r G^0$) theo thứ tự tăng dần như sau: Asp (-10,9 kcal/mol) < Ambroxol (-16,3 kcal/mol) < Tyr (-19,2 kcal/mol).

Như vậy, β -CD có thể tương tác hấp phụ một cách thuận lợi với cả luteolin và ambroxol, tạo thành các phức chất bền, và mang chúng đến các protein đích, tại vị trí hai amino acids Asp và Tyr. Tuy nhiên β -CD chỉ có thể giải hấp phụ ambroxol tại vị trí Tyr, ngược lại không thể giải hấp phụ luteolin. Kết quả thu được có thể góp phần vào việc khảo sát khả năng mang thuốc của β -CD với hai trường hợp luteolin và ambrosol. Với khả năng tính toán mô phỏng của phương pháp DFT, các nghiên cứu khác về khả năng mang thuốc của β -CD với các hoạt chất khác nhau cần được thực hiện, để giúp việc ứng dụng β -CD trong ngành Dược được mở rộng hơn.

Tài liệu tham khảo

- [1] Kali, G.; Haddadzadegan, S.; Bernkop-Schnürch, A. (2024). "Cyclodextrins and Derivatives in Drug Delivery: New Developments, Relevant Clinical Trials, and Advanced Products". *Carbohydr. Polym.*, 324, 121500. DOI: 10.1016/j.carbpol.2023.121500.
- [2] Yan, X.; Wang, Y.; Meng, T.; Yan, H. (2021). "Computational Insights Into the Influence of Substitution Groups on the Inclusion Complexation of β -Cyclodextrin". *Front. Chem.*, 9, 668400. DOI: 10.3389/fchem.2021.668400.
- [3] Pantaleone, S.; Ghos, C. I.; Ferrero, R.; Brunella, V.; Corno, M. (2023). "Exploration of the Conformational Scenario for α -, β -, and γ -Cyclodextrins in Dry and Wet Conditions, from Monomers to Crystal Structures: A Quantum-Mechanical Study". *IJMS*, 24 (23), 16826. DOI: 10.3390/ijms242316826.
- [4] Kabouche, Z.; Belhocine, Y.; Benlecheb, T.; Assaba, I. M.; Litim, A.; Lalalou, R.; Mechhoud, A. (2023). "A DFT-D4 Investigation of the Complexation Phenomenon between Pentachlorophenol and β -Cyclodextrin". *Chim. Tech. Acta*, 10 (2), 202310209, 6611. DOI: 10.15826/chimtech.2023.10.2.09.
- [5] Doan, V. T. H.; Lee, J. H.; Takahashi, R.; Nguyen, P. T. M.; Nguyen, V. A. T.; Pham, H. T. T.; Fujii, S.; Sakurai, K. (2020). "Cyclodextrin-Based Nanoparticles Encapsulating α -Mangostin and Their Drug Release Behavior: Potential Carriers of α -Mangostin for Cancer Therapy". *Polym. J.*, 52 (4), 457–466. DOI: 10.1038/s41428-019-0296-y.
- [6] Cerón-Carrasco, J. P.; den-Haan, H.; Peña-García, J.; Contreras-García, J.; Pérez-Sánchez, H. (2016). "Exploiting the Cyclodextrins Ability for Antioxidants Encapsulation: A Computational Approach to Carnosol and Carnosic Acid Embedding". *Comput. Theor. Chem.*, 1077, 65–73. DOI: 10.1016/j.comptc.2015.10.028.
- [7] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams, J.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. *Gaussian 16 Rev. C.01*, (2016).
- [8] Zhao, Y.; Truhlar, D. G. (2008). "The M06 Suite of Density Functionals for Main Group Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, Noncovalent Interactions, Excited States, and Transition Elements: Two New Functionals and Systematic Testing of Four M06-Class Functionals and 12 Other Functionals". *Theor. Chem. Acc.*, 120 (1), 215–241. DOI: 10.1007/s00214-007-0310-x.
- [9] Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. (2010). "A Consistent and Accurate Ab Initio Parametrization of Density Functional Dispersion Correction (DFT-D) for the 94 Elements H-Pu". *J. Chem. Phys.*, 132 (15), 154104. DOI: 10.1063/1.3382344.
- [10] Galano, A.; Alvarez-Idaboy, J. R. (2013). A Computational Methodology for Accurate Predictions of Rate Constants in Solution: Application to the Assessment of Primary Antioxidant Activity. *J. Comput. Chem.*, 34 (28), 2430–2445. DOI: 10.1002/jcc.23409.
- [11] Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. (2009). "Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions". *J. Phys. Chem. B.*, 113 (18), 6378–6396. DOI: 10.1021/jp810292n.
- [12] Qi, Y.; Geib, T.; Volmer, D. A. (2015). "Determining the Binding Sites of β -Cyclodextrin and Peptides by Electron-Capture Dissociation High Resolution Tandem Mass Spectrometry". *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 26 (7), 1143–1149. DOI: 10.1007/s13361-015-1118-x.
- [13] National Center for Biotechnology Information, (2024), *PubChem Compound Summary for CID 6267, Asparagine*. Truy cập ngày 05/06/2025, từ <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Asparagine>
- [14] National Center for Biotechnology Information, (2024), *PubChem Compound Summary for CID 6057, Tyrosine*. Truy cập ngày 05/06/2025, từ <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tyrosine>