



Nghiên cứu tính toán khả năng gắn kết với cluster vàng Au_n ($n = 3, 4$) của mercaptopurine và thioguanine

A computational study of mercaptopurine and thioguanine binding to gold clusters Au_n ($n = 3, 4$)

Nguyễn Thanh Sĩ¹, Dương Thị Huyền¹, Phạm Thị Bích Thảo², Trần Ni Kha³, Phạm Vũ Nhật^{1,*}

¹Bộ môn Hoá học, Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ

²Bộ môn Vật lý, Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ

³Khoa Dược, Trường Cao Đẳng Phạm Ngọc Thạch Cần Thơ

*Email: nhat@ctu.edu.vn

ARTICLE INFO

Received: 20/10/2020

Accepted: 20/8/2021

Published: 25/8/2021

Keywords:

DFT, gold clusters, mercaptopurine, thioguanine

ABSTRACT

The density functional theory calculations are employed to elucidate the adsorption/desorption behaviours of mercaptopurine (MP) and thioguanine (TG) drugs on the gold surfaces, using Au_3 and Au_4 clusters as model reactants. The PBE functional in combination with the effective core potential cc-pVTZ-PP basis set for gold atoms and cc-pVTZ basis set for nonmetals have been used to investigate geometric structures, thermodynamic parameters and electronic properties of the obtained complexes. The IEF-PCM model with water solvent was used to include the effect of biological environment on the interactions. The computed results show that the binding is dominated by a covalent bond Au–S and by electrostatic effects, namely a hydrogen bond contribution $NH\cdots Au$. In addition, the drug binding to gold clusters is a reversible process and a drug release mechanism was also clarified. Accordingly, the drugs are willing to separate from the gold surface due to either a slight change of pH in tumor cells or the presence of cysteine residues in protein matrices.

Giới thiệu chung

Trong điều trị ung thư, việc sử dụng hóa chất thường gây ra nhiều tác dụng phụ như thiếu máu, mệt mỏi, chán ăn, rụng tóc [1]. Chính vì thế nhiều nỗ lực đã được thực hiện để tìm ra liệu pháp điều trị thích hợp nhằm giảm liều thuốc sử dụng và hạn chế các tác dụng phụ không mong muốn.

Một trong những cách tiếp cận phổ biến nhất đó là phát triển các chất mang để dẫn truyền thuốc nhằm nâng cao hiệu quả điều trị. Những năm gần đây, công

nghệ nano đã được sử dụng rộng rãi trong chẩn đoán và điều trị bệnh [2]. Vật liệu nano được ứng dụng trong lĩnh vực y sinh sử dụng hạt nano vàng được quan tâm đặc biệt nhờ tính chất nổi bật như độ bền cao, dễ dàng tổng hợp và có thể được điều chế với nhiều hình dạng và kích thước khác nhau [3], cũng như khả năng chức năng hóa với nhiều phân tử sinh học và thể hiện độc tính thấp với cơ thể người [4]. Sự hiện diện của chúng trong thuốc giúp nâng cao hiệu quả điều trị [5], cho phép dẫn truyền thuốc có hiệu quả nhờ vào hoạt động của chất mang hạt nano vàng, có thể giải phóng thuốc khi cần thiết [6] và tăng thời gian

<https://doi.org/10.51316/jca.2021.058>

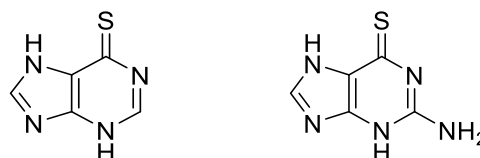
lưu dẫn điều trị trong vòng tuần hoàn [7]. Nhiều nghiên cứu thực nghiệm đã được tiến hành để đánh giá vai trò của các hạt nano này trong điều trị bệnh, đặc biệt liên quan đến viêm nhiễm và khối u [8].

Đối với các ứng dụng trong dẫn truyền thuốc và cảm biến sinh học, sự hấp phụ các amino acid trên bề mặt vàng rất được quan tâm. Những nghiên cứu gần đây cho thấy rằng sự liên kết giữa vàng và amino acid có cả tính chất tĩnh điện và cộng hóa trị [9]. Liên kết cộng hóa trị được ổn định nhờ sự tương tác giữa cặp electron không liên kết của các nguyên tử S, O và N và các orbital phản liên kết của kim loại Au. Trong khi đó, liên kết hydrogen phi truyền thống (nonconventional hydrogen bond) được đặc trưng bởi sự dịch chuyển electron từ kim loại vàng sang nguyên tử hydrogen trong các liên kết N–H và O–H. Bên cạnh những phương pháp thực nghiệm [10-13], nhiều kỹ thuật tính toán hoá lượng tử ngày càng được sử dụng rộng rãi để nghiên cứu sâu hơn các tính chất của các hạt nanocluster và sự tương tác của chúng với các phân tử sinh học [14,15]. Nhìn chung, những nghiên cứu này có thể được thực hiện ở nhiều mức lý thuyết khác nhau. Nếu chúng ta cần thông tin chính xác về cấu trúc, năng lượng và quang phổ thì tính toán hóa học lượng tử sẽ là sự lựa chọn thích hợp. Trong nghiên cứu này, lý thuyết phiếm hàm mật độ (DFT) sẽ được sử dụng để làm sáng tỏ bản chất liên kết và các tính chất về năng lượng, điện tử của quá trình gắn kết phân tử thuốc mercaptopurine và thioguanine lên bề mặt nanocluster vàng, cũng như khả năng dẫn truyền thuốc của hạt nanocluster, sử dụng cluster Au_3 và Au_4 làm mô hình phản ứng.

Mercaptopurine (Hình 1), với tên thương mại là Purinethol, Purixan được Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ cấp phép sử dụng năm 1953 trong điều trị bệnh ung thư và các bệnh tự miễn dịch như bệnh bạch cầu lympho cấp tính (acute lymphocytic leukemia), bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính (chronic myeloid leukemia), bệnh Crohn và viêm loét đại tràng [16]. Tuy nhiên, khi sử dụng thuốc này thường gặp một vài tác dụng phụ như ức chế tủy xương, nhiễm độc gan, nôn mửa và chán ăn, thậm chí tăng nguy cơ ung thư và viêm tụy. Bên cạnh đó, những bệnh nhân bị thiếu hụt di truyền thiopurine S-methyltransferase có nguy cơ bị tác dụng phụ cao hơn. Đặc biệt, mercaptopurine không được sử dụng cho phụ nữ trong thai kỳ.

Thioguanine hay tioguanine, 6-thioguanine (Hình 1) được phát triển trong giai đoạn 1949–1951 là một loại thuốc được sử dụng để điều trị bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (acute myeloid leukemia), bệnh bạch cầu

lympho cấp tính và bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính. Các tác dụng phụ thường gặp bao gồm ức chế tủy xương, các vấn đề về gan và viêm miệng [16]. Cả thioguanine và mercaptopurine đều nằm trong Danh sách Thuốc thiết yếu của Tổ chức Y tế Thế giới, thuộc nhóm thuốc an toàn và hiệu quả nhất cần thiết trong hệ thống y tế [17].



Mercaptopurine (MP)

Thioguanine (TG)

Hình 1: Cấu trúc hoá học của thuốc mercaptopurine và thioguanine

Thực nghiệm và phương pháp nghiên cứu

Tất cả các tính toán trong nghiên cứu này được thực hiện bằng gói chương trình Gaussian 16 [18]. Các cấu trúc được tối ưu hóa hoàn toàn, không có bất kỳ ràng buộc đối xứng hoặc hình học nào, trong khuôn khổ lý thuyết DFT. Phiếm hàm tương quan-trao đổi PBE (Perdew-Burke-Ernzerhof) kết hợp với bộ cơ sở thể lõi hiệu dụng (effective core potential) cc-pVTZ-PP được sử dụng cho nguyên tử vàng và bộ cơ sở đầy đủ electron cc-pVTZ cho các nguyên tố phi kim. Cấu trúc ban đầu của các phức Au_N ($N = 3, 4$) liên kết với thuốc MP (Au_N -MP) và TG (Au_N -TG) được tạo thành bằng cách gắn phân tử thuốc vào dạng bền nhất của cluster Au_3 và Au_4 thông qua những nguyên tử sulfur (S) và nitrogen (N) giàu electron.

Cùng với quá trình tối ưu hóa hình học, tần số dao động điều hòa cũng được tính tại cùng mức lý thuyết PBE/cc-pVTZ-PP/cc-pVTZ để xác định cấu trúc thu được là những cực tiểu địa phương (local minima) trên bề mặt thế năng và để tính năng lượng dao động điểm không ZPVE (zero-point vibrational energy). Enthalpy phản ứng (ΔH°) và biến thiên năng lượng tự do (ΔG°) của quá trình hấp phụ thuốc MP/TG trên bề mặt các cluster vàng được tính dựa vào các biểu thức sau:

$$\Delta H^\circ = \Delta E + \Delta TCH \quad (1)$$

$$\Delta G^\circ = \Delta E + \Delta TCG \quad (2)$$

trong đó ΔE là chênh lệch năng lượng electron ở 0 K (đã được hiệu chỉnh ZPVE); ΔTCH và ΔTCG lần lượt là nhiệt hiệu chỉnh enthalpy phản ứng và biến thiên năng lượng tự do Gibbs từ 0 lên 298 K.

Đại lượng đặc trưng cho quá trình hấp phụ thuốc MP/TG lên các cluster Au_N ($N = 3, 4$) là năng lượng

hấp phụ hay năng lượng liên kết E_b được xác định bằng biểu thức sau:

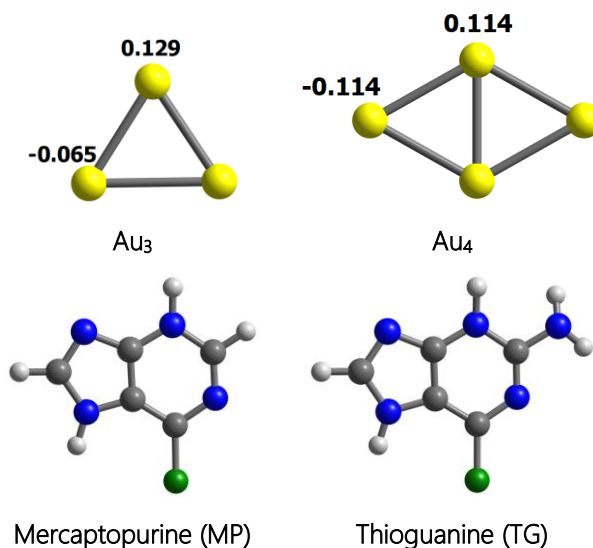
$$E_b = E_{Au_N-MP/TG} - E_{Au_N} - E_{MP/TG} \quad (3)$$

trong đó E_x là năng lượng electron của cấu tử X đã bao gồm ZPVE. Giá trị E_b càng âm, ái lực của cluster vàng với MP/TG càng lớn, sự gắn kết của chúng càng mạnh. Ảnh hưởng của dung môi (thường là môi trường nước) lên lực tương tác giữa chúng được khảo sát theo mô hình IEF-PCM (Integral Equation Formalism-Polarizable Continuum Model). Bản chất tương tác giữa các cluster vàng và thuốc MP/TG được làm sáng tỏ thông qua các chỉ số lượng tử như năng lượng các orbital biên HOMO (highest occupied molecular orbital), LUMO (lowest unoccupied molecular orbital) và chênh lệch năng lượng HOMO-LUMO (E_g).

Kết quả và thảo luận

Cấu trúc tối ưu các phức hợp Au_N -MP và Au_N -TG

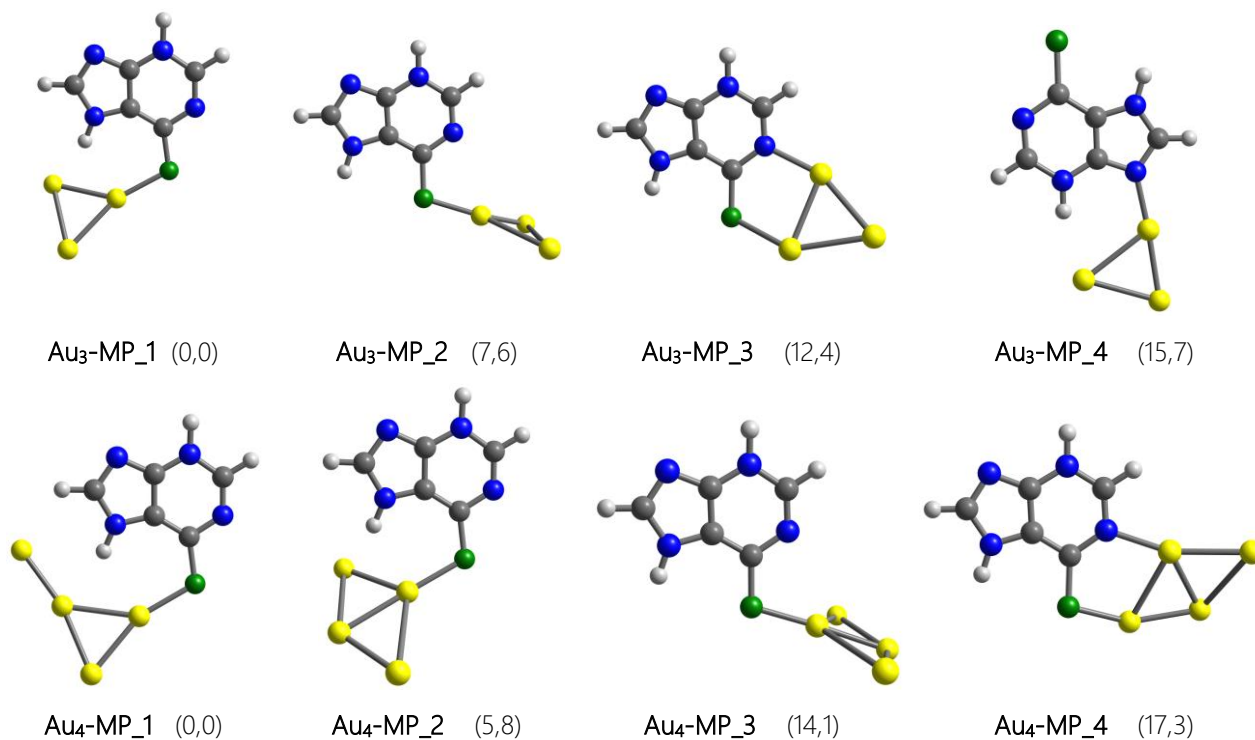
Ở mức lý thuyết PBE/cc-pVTZ-PP/cc-pVTZ, hình học tối ưu các cluster Au_3 (C_{2v}) và Au_4 (D_{2h}) đều có cấu trúc phẳng (Hình 2). Tương tự, các phân tử thuốc mercaptopurine (MP) và thioguanine (TG) cũng có cấu trúc phẳng, ngoại trừ các nguyên tử hydrogen của nhóm NH_2 trong TG. Tại mức lý thuyết này, kết quả phân tích NBO cho thấy nguyên tử vàng ở đỉnh có điện tích NBO dương hơn các vị trí còn lại (Hình 2). Như vậy, những vị trí này sẽ đóng vai trò là một electrophile, có xu hướng gắn kết các nguyên tử lưu huỳnh (S) và nitrogen (N) giàu điện tử (nucleophile) trong phân tử MP/TG.



Hình 2: Cấu trúc tối ưu của cluster Au_N ($N = 3, 4$) và điện tích NBO (trên), phân tử thuốc mercaptopurine và thioguanine (dưới)

Trong pha khí, có 4 cấu trúc tối ưu được tìm thấy cho phức hợp Au_N -MP sinh ra từ sự tương tác giữa cluster Au_N ($N = 3, 4$) và phân tử mercaptopurine (MP), như minh họa trên Hình 3. Vị trí gắn kết ưa thích của cluster Au_3 với MP được xác định là nguyên tử S, tương ứng với cấu trúc Au_3 -MP_1 bền nhất. Một cấu trúc bền tiếp theo là Au_3 -MP_2 có năng lượng cao hơn Au_3 -MP_1 là 7,6 kcal/mol. Điều này là do cấu trúc Au_3 -MP_1 có sự hiện diện của liên kết hydrogen $Au \cdots H-N$, trong khi Au_3 -MP_2 không có liên kết này. Hai cấu trúc còn lại (Au_3 -MP_3 và Au_3 -MP_4) có năng lượng cao hơn 12–16 kcal/mol (so với phức bền nhất Au_3 -MP_1) được tạo thành từ liên kết trực tiếp với nguyên tử N (vòng purine

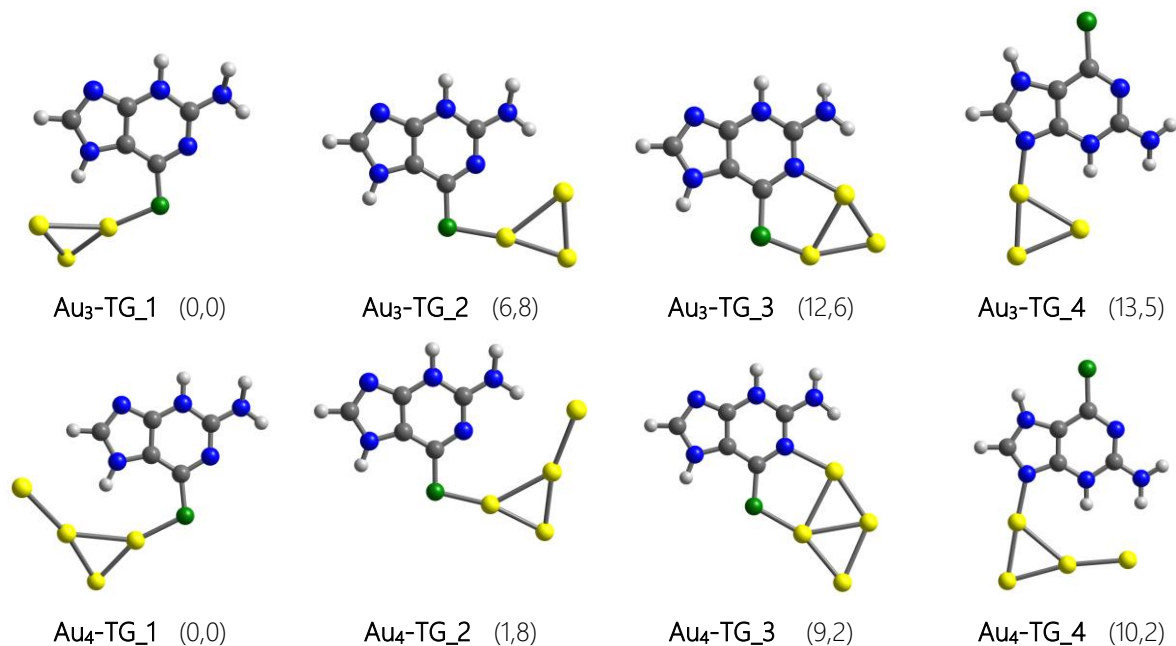
và imidazole). Tương tự, đối với hệ Au_4 -MP (Hình 3), nguyên tử S cũng là vị trí bền cho sự tương tác giữa cluster Au_4 và MP. Kết quả tối ưu cho thấy cấu trúc Au_4 -MP_1 bền hơn so với Au_4 -MP_2 khoảng 5,8 kcal/mol. Thật vậy, cấu trúc Au_4 -MP_1 bền hơn do tạo được hai liên kết hydrogen $Au \cdots H-N$ với MP hơn Au_4 -MP_2 chỉ có một liên kết hydrogen. Các cấu trúc Au_4 -MP_3 và Au_4 -MP_3 còn lại đều có năng lượng cao hơn so với Au_4 -MP_1 từ 14–17 kcal/mol. Những kết quả thu được này khá phù hợp với hệ Au_N -MP ($N = 6, 8$) đã công bố trước đây [19]. Theo đó, nguyên tử S là vị trí ưu tiên cho sự tương tác với cluster vàng.



Hình 3: Cấu trúc tối ưu của phức Au₃-MP (*trên*) và Au₄-MP (*dưới*). Giá trị trong dấu ngoặc đơn là năng lượng tương đối (kcal/mol) giữa các đồng phân tương ứng tính tại mức lý thuyết PBE/cc-pVTZ-PP/cc-pVTZ

Tương tự, đối với sự tương tác giữa cluster Au_N (N = 3, 4) và thioguanine (TG), có tất cả 4 cấu trúc tối ưu tìm được cho mỗi hệ Au_N-TG. Khá giống với hệ Au_N-MP, các cluster vàng có xu hướng liên kết trực tiếp với nguyên tử S của phân tử TG (Hình 4) để tạo thành

dạng bền nhất lần lượt là **Au₃-TG₁** và **Au₄-TG₁**. Liên kết hydrogen Au...H-N cũng góp phần ổn định các phức bền thu được. Những cấu trúc còn lại của hệ này đều có năng lượng cao hơn 2–13 kcal/mol so với dạng bền nhất tương ứng.



Hình 4: Cấu trúc tối ưu của phức Au₃-TG (*trên*) và Au₄-TG (*dưới*). Giá trị trong dấu ngoặc đơn là năng lượng tương đối (kcal/mol) giữa các đồng phân tương ứng tính tại mức lý thuyết PBE/cc-pVTZ-PP/cc-pVTZ

Các tham số về năng lượng và điện tử

Để đánh giá độ bền của các phức Au_N -MP/TG, các giá trị nhiệt động như năng lượng liên kết, biến thiên enthalpy và năng lượng tự do Gibbs của quá trình hấp phụ MP/TG lên các cluster vàng cũng được xem xét. Sự ảnh hưởng của dung môi nước lên các tham số này cũng được tính tại cùng mức lý thuyết PBE/cc-pVTZ-PP/cc-pVTZ. Kết quả tính toán được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1: Năng lượng liên kết E_b , biến thiên enthalpy ΔH° và năng lượng tự do Gibbs ΔG° (kcal/mol) của quá trình hấp phụ MP và TG lên các cluster Au_3 và Au_4

Cấu trúc	Trong pha khí			Trong nước		
	E_b	ΔH°	ΔG°	E_b	ΔH°	ΔG°
Au_3 -MP_1	-50,5	-49,6	-38,3	-42,6	-41,6	-31,5
Au_3 -MP_2	-42,9	-41,7	-31,7	-39,6	-38,2	-28,3
Au_3 -MP_3	-38,1	-37,6	-25,5	-30,7	-29,9	-17,3
Au_3 -MP_4	-34,8	-33,8	-22,5	-29,3	-28,2	-16,2
Au_4 -MP_1	-52,2	-51,1	-40,9	-46,4	-45,4	-35,0
Au_4 -MP_2	-46,4	-45,4	-35,0	-40,0	-38,9	-28,5
Au_4 -MP_3	-38,1	-36,7	-27,9	-36,9	-35,4	-26,2
Au_4 -MP_4	-34,9	-33,6	-22,0	-35,4	-33,8	-23,0
Au_3 -TG_1	-51,4	-50,5	-39,4	-43,7	-42,6	-31,6
Au_3 -TG_2	-44,6	-43,6	-33,2	-41,1	-39,5	-29,3
Au_3 -TG_3	-38,8	-38,4	-26,3	-39,4	-38,0	-27,3
Au_3 -TG_4	-37,9	-37,0	-25,8	-31,1	-30,0	-18,8
Au_4 -TG_1	-53,2	-52,1	-42,0	-47,5	-46,3	-35,6
Au_4 -TG_2	-51,4	-50,5	-40,7	-47,4	-46,3	-36,2
Au_4 -TG_3	-44,0	-43,2	-31,7	-42,7	-41,3	-29,3
Au_4 -TG_4	-43,0	-42,2	-31,9	-37,8	-36,9	-26,2

Bên cạnh đó, năng lượng các orbital biên (HOMO và LUMO) và chênh lệch năng lượng HOMO-LUMO (E_g) của các cấu tử Au_N ($N = 3, 4$) và phức Au_N -MP/TG tính ở mức lý thuyết PBE/cc-pVTZ-PP/cc-pVTZ được thể hiện trong Bảng 2. Sau khi tương tác với MP/TG, năng lượng E_g của cluster Au_3 và Au_4 đều tăng mạnh trong cả hai môi trường được khảo sát. Ví dụ trong pha khí, khi phức kết hợp với MP, giá trị E_g của Au_3 tăng từ 0,1 eV lên 0,8 eV và của Au_4 là tăng 1 eV. Điều này cũng được ghi nhận đối với hệ Au_N -TG ($N = 3, 4$). Như vậy, sự thay giá trị E_g có thể chuyển đổi thành tín hiệu điện tử và giúp phát hiện chọn lọc MP/TG.

Trong pha khí, năng lượng liên kết (E_b) giữa cluster Au_N với MP trong khoảng 35–52 kcal/mol, với TG là 38–53 kcal/mol. Biến thiên năng lượng tự do Gibbs (ΔG°) của chúng kém âm hơn (~20 kcal/mol) so với giá trị E_b , dù vậy các quá trình hấp phụ này vẫn xảy ra. Trong dung môi nước, các giá trị nhiệt động vẫn âm, mặc dù có xu hướng giảm nhẹ. Nhìn chung, cluster Au_4 có xu hướng liên kết mạnh với TG hơn MP. Điều này có thể là do ảnh hưởng của nhóm $-NH_2$ làm tăng mật độ electron trên nguyên tử S của TG.

Sự phóng thích thuốc

Đối với mục đích dẫn truyền thuốc nhằm mục tiêu, sự phóng thích thuốc từ chất mang trong cơ thể đến các tế bào đích là một giai đoạn quan trọng. Trong cơ thể, thuốc có thể được giải phóng bởi yếu tố pH hoặc protease [20]. Nhìn chung, các tế bào khối u thường có độ pH < 6 so với máu (pH ≈ 7,35–7,45) bởi sự tạo thành quá mức acid lactic [21].

Chính vì vậy, nồng độ ion H^+ có ảnh hưởng đến độ bền của các phức Au_N -MP/TG được tạo thành. Trong

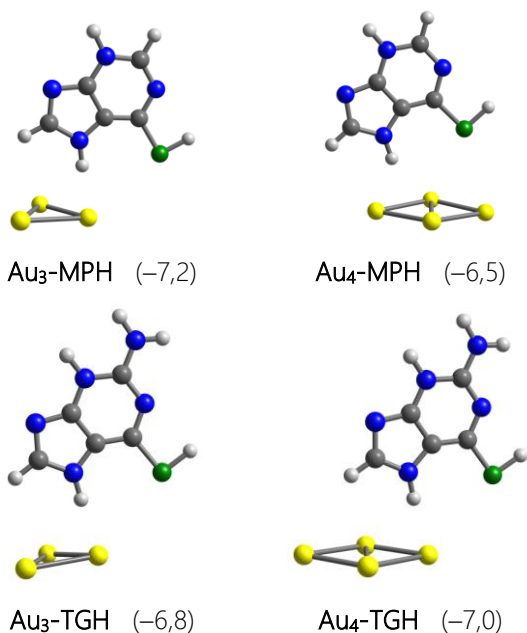
môi trường acid, sự tương tác giữa MP/TG đã proton hóa (MPH/TGH) và cluster vàng trở nên kém bền hơn, bản chất của tương tác được quyết định bởi các liên kết hydrogen như trong Hình 5, thay vì liên kết cộng

hóa trị khi thuốc chưa bị proton hóa (Hình 3 và 4). Năng lượng liên kết hệ Au_N -MPH/TGH kém âm, chỉ khoảng 6,5–7,2 kcal/mol (môi trường acid) so với 42,6–47,5 kcal/mol (môi trường trung tính).

Bảng 2: Năng lượng (eV) các orbital biên (HOMO, LUMO), chênh lệch HOMO-LUMO (E_g) của các cấu tử

Cấu trúc	Trong pha khí			Trong nước		
	HOMO	LUMO	E_g	HOMO	LUMO	E_g
Au_3	-4,7	-4,6	0,1	-4,2	-3,7	0,5
Au_4	-5,6	-4,6	1,0	-5,0	-3,8	1,2
MP	-4,8	-2,6	2,2	-5,2	-2,7	2,5
TG	-4,5	-2,2	2,3	-5,1	-2,4	2,7
Au_3 -MP_1	-4,2	-3,4	0,8	-4,2	-3,1	1,1
Au_4 -MP_1	-5,5	-3,5	2,0	-5,5	-3,1	2,4
Au_3 -TG_1	-4,1	-3,1	1,0	-4,2	-2,8	1,4
Au_4 -TG_1	-5,3	-3,2	2,1	-5,4	-3,0	2,4

Như vậy, với sự hiện diện của ion H^+ , sự gắn kết giữa MP/TG với cluster vàng nhanh chóng bị phá vỡ và được phóng thích khỏi bề mặt vàng.

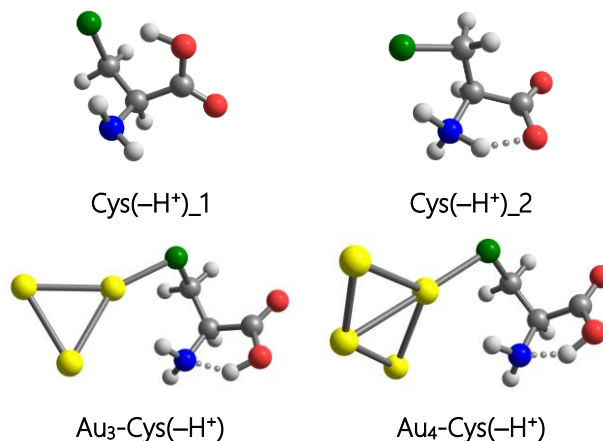
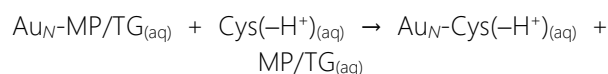


Hình 5: Cấu trúc tối ưu của hệ Au_N -MP/TG. Giá trị trong dấu ngoặc đơn là năng lượng liên kết (kcal/mol) của cluster Au_N và thuốc MP/TG bị proton hóa

Bên cạnh yếu tố pH, một yếu tố khác cũng góp phần tạo điều kiện cho sự phóng thích thuốc đó là sự tương tác của chất mang thuốc với protein, cụ thể là các amino acid. Cysteine là một trong những amino acid chứa nguyên tố lưu huỳnh có khả năng liên kết với cluster vàng [1,22]. Ở pH sinh lý, cysteine chủ yếu tồn tại dưới

dạng anion $Cys(-H^+)$ bởi sự tách proton nhóm carboxyl ($pK_{a_1} = 1,7$) hoặc thiol ($pK_{a_2} = 8,3$) [23]. Nghiên cứu này xác định được hai cấu trúc bền của cysteine bị tách proton là $Cys(-H^+)_1$ và $Cys(-H^+)_2$ với chênh lệch năng lượng chỉ 2,0 kcal/mol. Tuy nhiên, cluster vàng có xu hướng liên kết bền với $Cys(-H^+)_2$ do tạo được liên kết hydrogen (Hình 6).

Một nghiên cứu gần đây về sự tương tác của Au_6 với cysteine cho thấy cluster vàng có ái lực mạnh với nhóm thiolate của cysteine trong môi trường nước [24]. Trong nước, năng lượng liên kết của $Cys(-H^+)$ với Au_3 là -53,8 kcal/mol và với Au_4 là -51,6 kcal/mol. Khả năng phóng thích thuốc từ bề mặt vàng trong cơ thể được minh họa qua phương trình sau:



Hình 6: Cấu trúc tối ưu của cysteine trong nước (*trên*) và phức Au_N-Cys(-H⁺) (*dưới*)

Vì cluster Au₃ và Au₄ có ái lực mạnh với Cys(-H⁺) hơn so với MP/TG trong môi trường nước nên sự phồng thích thuốc từ bề mặt vàng được dự đoán có thể xảy ra. Năng lượng trao đổi phối tử của quá trình này giảm khoảng 10–11 kcal/mol đối với hệ Au₃-MP/TG và 4–5 kcal/mol cho hệ Au₄-MP/TG. Các quá trình này có thể tự xảy ra vì biến thiên năng lượng tự do Gibbs cho phản ứng trao đổi phối tử giảm từ 6 đến 10 kcal/mol.

Kết luận

Khả năng liên kết của phân tử thuốc mercaptopurine (MP) và thioguanine (TG) với nanocluster vàng đã được nghiên cứu, sử dụng cluster Au₃ và Au₄ làm mô hình phản ứng. Cấu trúc hình học, các tham số nhiệt động và tính chất điện tử của phức Au_N-MP/TG ($N = 3, 4$) được tính bằng phương pháp PBE/cc-pVTZ-PP/cc-pVTZ. Sự ảnh hưởng của nước lên lực tương tác của chúng được khảo sát bằng mô hình IEF-PCM.

Kết quả tính toán cho thấy cluster vàng liên kết chủ yếu với phân tử MP/TG thông qua nguyên tử lưu huỳnh. Độ bền của phức được ổn định nhờ vào sự hiện diện liên kết hydrogen Au...H–N giữa cluster vàng và phân tử MP/TG. Năng lượng liên kết của hệ Au_N-MP khoảng 35–52 kcal/mol trong pha khí và giảm xuống 30–47 kcal/mol trong môi trường nước. Giá trị này đối với hệ Au_N-TG là 38–53 (pha khí) và 31–48 kcal/mol (trong nước). Trong cả hai môi trường được khảo sát, các quá trình hấp phụ này đều có thể tự xảy ra do có biến thiên năng lượng tự do Gibbs âm. Sau khi tương tác với MP/TG, năng lượng vùng cấm của cluster vàng tăng lên đáng kể so với dạng tự do. Đối với mục đích dẫn truyền thuốc, các yếu tố pH và protein đã được làm sáng tỏ trong nghiên cứu này. Chất mang thuốc có thể giải phóng thuốc trong cơ thể với các điều kiện thuận lợi, dễ dàng xảy ra từ đó đã giúp định hướng quá trình thiết kế và dẫn truyền thuốc trong điều trị bệnh.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Bộ Giáo dục và Đào tạo với mã số đề tài B2020-TCT-11 và bởi Dự án Nâng cấp Trường Đại học Cần Thơ VN14-P6 bằng nguồn vốn vay ODA từ chính phủ Nhật Bản. Các tác giả chân thành cảm ơn Trung tâm tính toán Mississippi (Mississippi Center for Supercomputing Research), Đại học Jackson States, Hoa Kỳ đã cho phép sử dụng sức

máy để thực hiện những tính toán trong nghiên cứu này.

Tài liệu tham khảo

1. S. Eckhardt, P. S. Brunetto, J. Gagnon, M. Priebe, B. Giese, K. M. Fromm, Chem. Rev. 113 (2013) 4708-4754. <https://doi.org/10.1021/cr300288v>
2. S. Akhter, I. Ahmad, M. Z. Ahmad, F. Ramazani, A. Singh, Z. Rahman, R. J. Kok, Curr. Cancer Drug Targets 13 (2013) 362-378. doi: 10.2174/1568009611313040002
3. G. Ajnai, A. Chiu, T. Kan, C. C. Cheng, T. H. Tsai, J. Chang, J. Exp. Clin. Med. 6 (2014) 172-178. <https://doi.org/10.1016/j.jecm.2014.10.015>
4. J. F. Hainfeld, D. N. Slatkin, T. M. Focella, H. M. Smilowitz, Br. J. Radiol. Suppl. 79 (2005) 248-253. doi: 10.1259/bjr/13169882
5. M. Demurtas, C. C. Perry, Gold Bull. 47 (2014) 103-107. <https://doi.org/10.1007/s13404-013-0129-2>
6. L. A. Austin, M. A. Mackey, E. C. Dreaden, M. A. El-Sayed, Arch. Toxicol. 88 (2014) 1391-1417. doi: 10.1007/s00204-014-1245-3
7. V. P. Torchilin, Nat. Rev. Drug Discov. 13 (2014) 813-827. <https://doi.org/10.1038/nrd4333>
8. S. Kalepu, V. Nekkanti, Acta Pharm. Sin. B. 5 (2015) 442-453. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.07.003>
9. C. S. Thaxton, D. G. Georganopoulou, C. A. Mirkin, Clin. Chim. Acta 363 (2006) 120-126. doi: 10.1016/j.cccn.2005.05.042
10. S. K. Brar, M. Verma, Trends Anal. Chem. 30 (2011) 4-17. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2010.08.008>
11. M. L. Viger, W. Sheng, C. L. McFearn, M. Y. Berezin, A. Almutairi, J. Control. Release 171 (2013) 308-314. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.06.018>
12. M. L. Briuglia, C. Rotella, A. McFarlane, D. A. Lamprou, Drug Deliv. Transl. Res. 5 (2015) 231-242. doi: 10.1007/s13346-015-0220-8
13. T. Sun, Q. Guo, C. Zhang, J. Hao, P. Xing, J. Su, S. Li, A. Hao, G. Liu, Langmuir 28 (2012) 8625-8636. <https://doi.org/10.1021/la301497t>
14. J. Sharma, R. C. Rocha, M. L. Phipps, H.-C. Yeh, K. A. Balatsky, D. M. Vu, A. P. Shreve, J. H. Werner, J. S. Martinez, Nanoscale 4 (2012) 4107-4110. <https://doi.org/10.1039/C2NR30662J>
15. J. T. Petty, D. A. Nicholson, O. O. Sergev, S. K. Graham, Anal. Chem 86 (2014) 9220-9228. doi: 10.1021/ac502192w

16. British National Formulary, BNF 69 (69 ed.), British Medical Association. BMJ Group, and Pharmaceutical Press, 2015.
17. World Health Organization, Executive Summary. The selection and use of essential medicines 2019. Report of the 22nd WHO expert committee on the selection and use of essential medicines, 1-5 April 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO (2019).
18. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, Gaussian 16, Revision C.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
19. P. V. Nhat, N. T. Si, N. T. T. Tram, L. V. Duong, M. T. Nguyen, *J. Comput. Chem.* 41 (2020) 1748-1758. <https://doi.org/10.1002/jcc.26216>
20. P. Ghosh, G. Han, M. De, C. K. Kim, V. M. Rotello, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 60 (2008) 1307-1315. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.03.016>
21. P. Swietach, R. D. Vaughan-Jones, A. L. Harris, A. Hulikova, *Philos. Trans. R. Soc. B* 369 (2014) 20130099. doi: 10.1098/rstb.2013.0099
22. X. Le Guével, B. Hötzer, G. Jung, K. Hollemeyer, V. Trouillet, M. Schneider, *J. Phys. Chem. C* 115 (2011) 10955-10963. <https://doi.org/10.1021/jp111820b>
23. M. J. O'Neil, *The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*. RSC Publishing, 2013.
24. P. V. Nhat, P. T. N. Nguyen, N. T. Si, *J. Mol. Model.* 26 (2020) 58. doi: 10.1007/s00894-020-4312-0