

ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH ỨNG CHẾ ENZYME ACE2 (THỤ THỂ CHỦ) VÀ PROTEIN 6LU7 (SARS-CoV-2) CỦA MỘT SỐ THUỐC TIỀM NĂNG BẰNG TÍNH TOÁN HÓA LƯỢNG TỬ VÀ MÔ PHÒNG DOCKING PHÂN TỬ

Bùi Quang Thành¹, Phan Tứ Quý², Nguyễn Vĩnh Phú³,
Nguyễn Hồ Vũ Phong¹, Nguyễn Thị Thanh Hải³, Nguyễn Thị Ái Nhung^{3,*}

¹Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học, Đại học Huế

²Khoa Khoa học tự nhiên, Trường Đại học Tây Nguyên

³Khoa Khoa học cơ bản, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

*Email: ntanhung@hueuni.edu.vn

Ngày nhận bài: 7/10/2021; ngày hoàn thành phản biện: 11/10/2021; ngày duyệt đăng: 4/4/2022

TÓM TẮT

Một số thuốc chloroquine (D1), favipiravir (D2), hydroxychloroquine (D3), penciclovir (D4) có hoạt tính kháng nhiều loại virus và có tiềm năng ức chế SARS-CoV. Các thông số hóa học lượng tử được khảo sát bằng phương pháp lý thuyết phiếm hàm mật độ (DFT). Khả năng ức chế protein ACE2 của thụ thể chủ và protein 6LU7 của SARS-CoV-2 được đánh giá bằng phương pháp mô phỏng docking phân tử, khả năng tương thích sinh học được khẳng định thông qua các thông số hóa lý từ hệ thống QSARIS và quy tắc Lipinski 5. Kết quả tính toán hóa học lượng tử cho thấy các thuốc này thích hợp cho quá trình tương tác giữa các phân tử với cấu trúc protein. Mô phỏng docking phân tử chỉ ra protein ACE2 bị ức chế mạnh bởi các thuốc khảo sát và hiệu quả ức chế theo thứ tự $D2 > D3 > D1 > D4$, trong khi khả năng ức chế của các thuốc với protein 6LU7 theo thứ tự $D1 > D3 > D2 > D4$. Thuốc D3 được dự đoán là có hiệu quả ức chế nhất đối với 2 protein ($DS_{\text{trung bình}} = -14,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$) và có khả năng tương thích sinh học (Khối lượng phân tử: 336,8 amu; LogP: 3.89; Độ phân cực: 38,7 Å³). Về mặt lý thuyết, tất cả các thuốc đều có tiềm năng trong việc điều trị SARS-CoV-2 và được khuyến khích thêm các thử nghiệm lâm sàng liên quan.

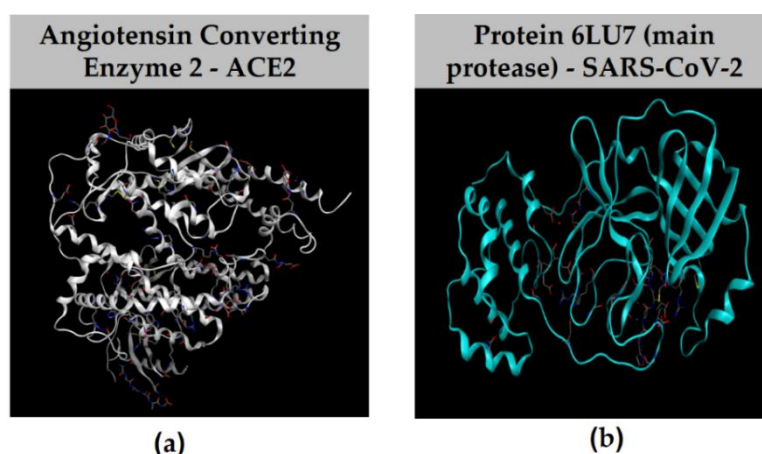
Từ khóa: Lý thuyết phiếm hàm mật độ (DFT), mô phỏng docking phân tử, enzyme ACE2, protein 6LU7.

1. MỞ ĐẦU

Năm 2020 tình trạng khủng hoảng toàn cầu về bệnh dịch COVID-19 diễn ra và đang lây lan với tốc độ chóng mặt. COVID-19 là căn bệnh đặc trưng bởi viêm đường hô

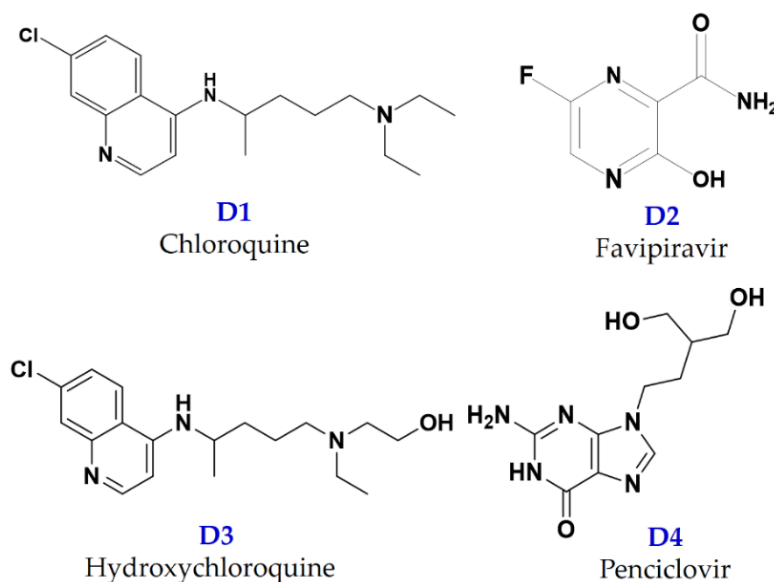
hấp cấp tính, bắt nguồn từ thành phố Vũ Hán, tỉnh Hồ Bắc, Trung Quốc [1] do virus SARS-CoV-2 gây ra. SARS-CoV-2 được đánh giá là có khả năng lây nhiễm nhanh và mạnh hơn SARS-CoV [2]. Bệnh nhân nhiễm virus SARS-CoV-2 biểu hiện rất đa dạng về triệu chứng, từ không xuất hiện triệu chứng đến suy đa tạng. Một số triệu chứng biểu hiện tương tự người bị nhiễm trùng đường hô hấp khác như sốt, ho khan, khó thở, đau nhức cơ, đau đầu, viêm họng, buồn nôn, ... Một số bệnh nhân mắc COVID-19 có các bệnh lý nền như đái tháo đường, tăng huyết áp, các bệnh về tim mạch và suy hô hấp cũng khiến tình trạng bệnh thêm nghiêm trọng và gây tử vong nhanh [3].

Virus SARS-CoV-2 là loại virus có ARN sợi đơn dương tính không phân đoạn. Chu trình nhân lên của virus bắt đầu với sự xâm nhập của virus vào cơ thể bằng cách gắn vào thụ thể enzym chuyển đổi angiotensin 2 (ACE2) trên bề mặt tế bào chủ thông qua protein gai sừng (spike glycoprotein, S), theo sau là sự giải phóng bộ gen của virus vào tế bào vật chủ [4]. ACE2 bao gồm 850 amino axit có chức năng điều hòa hoạt động tim mạch. Thụ thể ACE2 xuất hiện trong cơ thể người và được tìm thấy nhiều trong các mô tồn tại trong phổi, mạch máu, cơ tim và ống tiêu hóa, đóng vai trò quan trọng đối với SARS-CoV-2 vì ACE2 giúp virus tới các tế bào phế nang [5]. Do đó, nếu protein ACE2 có thể bị ức chế tạm thời, các tế bào sẽ được bảo vệ tạm thời khỏi sự lây nhiễm của SARS-CoV-2. Cơ sở dữ liệu cấu trúc của ACE2 (Hình 1.a) (DOI: 10.2210/pdbACE2/pdb) có thể được tham chiếu từ UniProtKB [6]. Protein PDB-6LU7 là protease chính của SARS-CoV-2, hoạt động như một enzyme cắt protein phân giải polyprotein thành các phần chức năng. Do đó, nếu PDB-6LU7 có thể bị ức chế, sự sao chép của SARS-CoV-2 có thể được hạn chế, tạm thời lan truyền để miễn dịch của con người tạo ra một lượng kháng thể đủ đáp ứng với mầm bệnh. Phản ứng miễn dịch có thể là trung lập, dính kết hoặc thực bào. Cấu trúc của PDB-6LU7 (Hình 1.b) (DOI: 10.2210/pdb6LU7/pdb) của SARS-CoV-2 đã được ngân hàng dữ liệu protein toàn cầu lưu trữ [7].



Hình 1. (a) Thụ thể chủ Angiotensin-converting enzyme 2 (UniProtKB-Q9BYF1), (b) protein 6LU7 của SARS-CoV-2 (DOI: 10.2210/pdb6LU7/pdb).

Bên cạnh vaccine thì thuốc đặc trị từ thuốc cũ trị các bệnh truyền nhiễm mới vẫn là chủ đề thời sự. Đã có hàng trăm loại thuốc được áp dụng trong phác đồ điều trị các bệnh về đường hô hấp cấp tính, thậm chí là điều trị các bệnh truyền nhiễm. Một số loại thuốc kháng virus đã được sử dụng trong điều trị HIV, viêm gan, sốt rét, lao phổi, cúm mùa [8–10], ... được đề nghị thử nghiệm trong điều trị SAR-CoV-2 như remdesivir; ribavirin; baloxavir marboxil; baricitinib; chloroquine; darunavir; galidesivir; lopinavir [9–12]; ... đã và đang được sử dụng trong điều trị cho bệnh nhân mắc COVID-19 ở một số nước trên thế giới. Ví dụ như thuốc chloroquine hay thuốc hydroxychloroquine có tác dụng trong việc điều trị bệnh sốt rét [8, 9, 11, 13]. Thuốc favipiravir hoạt động chống lại các virus cúm, virus West Nile virus bệnh lở mồm long móng hoặc thuốc penciclovir đóng vai trò là thuốc kháng virus được ứng dụng điều trị các bệnh nhiễm trùng herpesvirus khác nhau [14, 15].



Hình 2. Cấu trúc của các thuốc tiềm năng: D1, D2, D3, D4.

Phương pháp tính toán hóa học lượng tử và docking phân tử để nghiên cứu các tính chất hóa lý, hoạt tính sinh học của các loại thuốc tiềm năng và sử dụng với mục đích định hướng thực nghiệm. Quy trình sàng lọc, tìm kiếm các thuốc tiềm năng có khả năng kháng virus không thể bỏ qua ứng dụng công nghệ máy tính để sàng lọc từ cơ sở dữ liệu nhằm định hướng tìm kiếm các loại thuốc tiềm năng. Hiện nay, việc đề kháng kháng sinh diễn ra khá phổ biến, chiến lược của các phác đồ điều trị của thuốc tân dược là nâng liều, phối hợp thuốc và đổi sang thuốc mới để tránh hiện tượng đề kháng kháng sinh. Sử dụng các thuốc cũ trong điều trị bệnh viêm đường hô hấp cấp nói chung và trị bệnh COVID-19 vẫn là phương án được giới y học thực hiện [6].

Trong nghiên cứu này, một số thuốc tiềm năng (Hình 2) được lựa chọn để khảo sát khả năng ức chế enzyme ACE2 và protein 6LU7, các thông số lượng tử được tính toán sử dụng phương pháp lý thuyết phiếm hàm mật độ (DFT). Từ đó tiến hành mô

phòng và đánh giá các quá trình ức chế thông qua các giá trị năng lượng docking (DS) và độ lệch bình phương trung bình gốc (RMSD) cũng như các tương tác khác như liên kết hydro, liên kết cation- π , π - π và tương tác ion, liên kết và tương tác van der Waals giữa các thuốc D1-D4 với hai protein ACE2 và 6LU7.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Cấu trúc tối ưu và tính chất đặc trưng của các thuốc theo tính toán hóa lượng tử

Cấu trúc hình học phân tử của các thuốc khảo sát được tối ưu hóa sử dụng phần mềm Gaussian 09 với đối xứng C1 (không đối xứng) [16] ở mức lý thuyết M052X/6-311++G(d,p) [17, 18]. Các tần số dao động được tính toán để khẳng định các cấu trúc tính toán được nằm trên cực tiểu của mặt năng lượng thế năng (potential energy surface - PES). Các điểm năng lượng trong cấu trúc hình học đã tối ưu được tính toán gần đúng với giả thuyết các electron dưới lớp 2 vỏ hóa trị thì xem như không có tương tác và tách biệt ở trong nhân. Tính toán này dựa trên bộ hàm cơ sở def2-TZVPP [19]. Giải pháp phân giải đồng nhất gần đúng (resolution-of-identity - RI) được áp dụng cho mỗi quá trình tối ưu.

Phân tích orbital biên cho biết thông tin về hình dạng của các orbital phân tử và năng lượng của chúng. Các tính toán này có thể được tiến hành bằng ứng dụng NBO 5.1 trong phần mềm Gaussian 09 ở mức lý thuyết M052X/def2-TZVPP [20]. Các thông tin về mật độ electron có thể được đánh giá bằng các phân tích liên kết. Trong đó, mức năng lượng HOMO (highest occupied molecular orbital) E_{HOMO} đại diện cho xu hướng cho electron liên phân tử; ngược lại, mức năng lượng LUMO (lowest occupied molecular orbital) E_{LUMO} có thể được đánh giá như là giá trị đại diện cho khả năng nhận electron liên phân tử. Năng lượng vùng cấm $\Delta E = E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ có thể được xem như là một thông số cho khả năng tương tác liên phân tử bởi vì nó cho biết xu hướng chuyển dịch của electron có thể được kích thích lên mức năng lượng cao hay không, đồng nghĩa với việc có khả năng rời khỏi phân tử hay không. Năng lượng ion hóa (ionisation potential, I) và ái lực electron (electron affinity, A) được tính toán thông qua định lý Koopmans' [21, 22] $I = -E_{\text{HOMO}}$ và $A = -E_{\text{LUMO}}$. Các số liệu này được sử dụng để tính độ âm điện (electronegativity, χ) của toàn phân tử. Đối với một hệ có N electron với tổng năng lượng electron (E) và thế năng lượng hạt nhân $v(r)$, giá trị độ âm điện được tính toán là giá trị âm của thế hóa học (chemical potential, μ) [23, 24].

2.2. Phương pháp mô phỏng docking phân tử

Sử dụng phương pháp docking phân tử để dự đoán năng lượng docking và tương tác giữa thuốc (ligand) với enzyme/protein của virus từ đó đề nghị cơ chế ức chế virus của hệ nghiên cứu. Các bước tiến hành mô hình hóa docking phân tử gồm 5 bước thông qua phần mềm MOE 2015.10 [25–28].

Bước 1. Lựa chọn và chuẩn bị cấu trúc mục tiêu tác động

- Lựa chọn protein.

- Xác định vị trí gắn kết thông qua vùng tác động của protein, được xác định dựa trên vị trí ligand (bán kính 4,5 Å) và sự hiện diện các amino acid quan trọng của protein. Các phân tử nước được loại bỏ và cấu dạng các amino acid được kiểm tra trước khi tái lập vùng tác động của protein bằng cách proton hoá cấu trúc để đưa các amino acid về đúng trạng thái tồn tại trong môi trường cơ thể và thiết lập điện tích cục bộ để thích ứng với trường lực đang chọn.

Bước 2. Chuẩn bị cấu trúc phân tử thuốc (ligand)

- Xây dựng cấu trúc 2D (cấu trúc phẳng) của các phân tử thuốc được vẽ chuyển đổi tự động sang cấu trúc hóa học 3D (cấu trúc không gian ba chiều) bằng phần mềm ChemBioOffice 2018.

- Tối ưu hóa năng lượng cấu trúc phân tử 3D của thuốc nghiên cứu bằng phần mềm Sybyl-X 1.1 để thiết lập lại cấu dạng của chất nghiên cứu, sử dụng phương pháp Conjugate Gradient (gradient liên hợp), lựa chọn điểm dừng là thay đổi năng lượng nhỏ hơn 0,001 kcal.mol⁻¹, điện tích từng phân tử Gasteiger – Huckel, số bước lặp lại tối đa 10.000 bước. Tính động lực học phân tử với nguyên tắc gia nhiệt mô phỏng (Simulated Annealing) trong phần mềm Sybyl-X 1.1 để thu được cấu dạng có năng lượng toàn phần thấp nhất.

Bước 3. Mô hình tái docking phân tử (Re-docking)

Lắp ghép lại cấu trúc ligand đồng kết tinh trong protein, nhằm mục đích đánh giá tính phù hợp của các thông số lắp ghép. Quá trình này được tiến hành với 3 cấu dạng ligand như sau:

(1)- Tách ligand từ phức chất hợp đồng kết tinh trong protein.

(2)- Tách ligand từ phức hợp đồng kết tinh.

(3)- Chuẩn bị phân tử ligand hoàn toàn mới với cấu trúc bền, năng lượng tối ưu và động lực học phân tử.

Đánh giá thông số RMSD (Root-mean-square deviation), cho biết mức độ sai lệch của các cấu dạng ligand sau lắp ghép so với cấu dạng có sẵn trong cấu trúc tinh thể, và so sánh các tương tác ligand có trong cấu trúc tinh thể và tương tác tạo ra sau khi lắp ghép. Kết quả mô phỏng lắp ghép thực sự đáng tin cậy khi giá trị RMSD < 2,0 Å và các tương tác giữa các ligand với protein ban đầu khác nhau không đáng kể.

Bước 4. Docking phân tử vào mục tiêu tác động

- Docking phân tử nghiên cứu trong cơ sở dữ liệu đã chuẩn bị. Tiến hành quy trình lắp ghép bằng phần mềm MOE 2015.10 với các tùy chọn như sau: phương pháp đặt các mảnh ligand vào hốc gắn kết là phép thiết lập phù hợp với cấu trúc 3D; số kết

quả tối đa cho mỗi bước lặp là 1000, số kết quả tối đa cho mỗi sự phân mảnh ligand là 200; giữ lại một số cấu dạng tốt nhất của mỗi phân tử thuốc trong phức hợp (ligand-protein) gắn kết để tiếp tục phân tích tương tác. Cấu dạng tốt với chỉ số năng lượng docking thấp nhất (Docking score (DS), kcal.mol⁻¹), là tổng năng lượng tự do cho sự hình thành các tương tác gắn kết giữa phân tử nghiên cứu với mục tiêu tác động (protein).

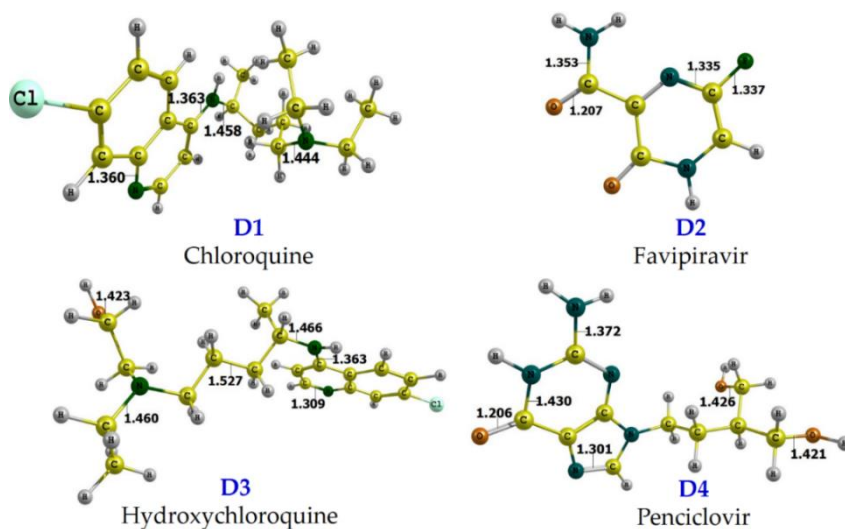
Bước 5. Phân tích kết quả docking phân tử vào mục tiêu tác động

- Đánh giá khả năng ức chế protein của thuốc nghiên cứu thông qua việc đánh giá chỉ số năng lượng lắp ghép và tương tác ligand-protein gồm: Năng lượng docking phân tử DS (kcal.mol⁻¹), tham số độ lệch bình phương trung bình gốc (RMSD); Phân tích tương tác giữa phân tử thuốc với mục tiêu tác động và biểu diễn tương tác trên mặt phẳng 2D, 3D thông qua các liên kết hydrogen, tương tác π - π , tương tác ion, tương tác cation- π . Các tương tác bề mặt van der Waals được phát hiện bởi sự tiếp xúc các thành phần ưa nước-ky nước giữa phân tử thuốc và điểm gắn kết (các amino acid của protein).

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Cấu trúc – tính chất của các thuốc nghiên cứu theo tính toán hóa lượng tử

Cấu trúc hình học tối ưu của D1-D4 tại mức lý thuyết M052X/6-311++G(d,p) được trình bày ở Hình 3. Với dạng đối xứng C1 (không đối xứng), cấu trúc bền của các thuốc tiềm năng thu được kết quả về độ dài liên kết của các liên kết đặc trưng C-O, N-H, C-H, C-N với kết quả nằm trong khoảng từ 1,3 – 1,6 Å. Các thuốc tiềm năng đều có chứa các nhóm chức như -NH₂, N dị vòng, -OH, -C-O, -OCH₃ nên sẽ làm tăng tính phân cực của thuốc dẫn đến làm tăng khả năng phân tán cũng như khả năng tương tác với các amino acid trong các protein của virus SARS-CoV-2.



Hình Error! No text of specified style in document.. Cấu trúc hình học tối ưu của các thuốc D1 – D4 tại mức lý thuyết M052X/6-311++G(d,p).

Bảng 1. Thông số hóa học lượng tử của D1 – D4 từ tính toán orbital liên kết tự nhiên tại mức lý thuyết M052X/def2-TZVPP: năng lượng HOMO (E_{HOMO}), năng lượng LUMO (E_{LUMO}), biến thiên năng lượng vùng cấm (ΔE_{GAP}), năng lượng ion hóa (I), ái lực electron (A), độ âm điện (χ), hóa thế (μ).

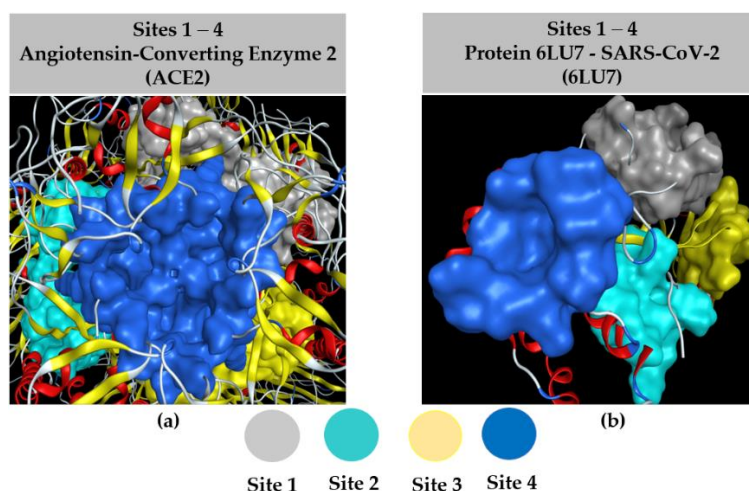
Thuốc	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	ΔE_{GAP} (eV) = $E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$	I = $-E_{\text{HOMO}}$	A = $-E_{\text{LUMO}}$	χ = $(I + A)/2$	$\mu = -\chi$ = $-(\partial E / \partial N)_{(r)}$
D1	-6,939	-0,593	6,346	6,939	0,593	3,766	-3,766
D2	-8,296	-2,017	6,279	8,296	2,017	5,157	-5,157
D3	-7,238	-0,533	6,705	7,238	0,533	3,886	-3,886
D4	-7,200	-0,824	6,376	7,200	0,824	4,012	-4,012

Bảng 1 trình bày các thông số hóa học lượng tử của các thuốc D1-D4 được tính toán qua các orbital liên kết tự nhiên tại mức lý thuyết M052X/def2-TZVPP gồm năng lượng HOMO (E_{HOMO}), năng lượng LUMO (E_{LUMO}), biến thiên năng lượng vùng cấm (ΔE_{GAP}), năng lượng ion hóa (I), ái lực electron (A), độ âm điện (χ), hóa thế (μ). Mật độ phân bố electron được đã được phân tích bằng orbital liên kết tự nhiên. Năng lượng HOMO (E_{HOMO}) chỉ ra xu hướng cho electron của phân tử. Bên cạnh đó E_{LUMO} là khả năng nhận electron của phân tử mặt khác phân tử có E_{LUMO} thấp hơn thì có khả năng nhận electron cao hơn. Năng lượng vùng cấm $\Delta E_{\text{GAP}} = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$ có thể được xem như là một thông số cho khả năng tương tác liên phân tử, làm ligand phản ứng đến bề mặt của một tác nhân (protein, enzyme) với hiệu quả ức đáng kể thông qua các giá trị biến thiên năng lượng của ligand (thuốc nghiên cứu) lên protein thay đổi, dẫn đến thế ion hóa (I) và ái lực electron (A) của phân tử chất nghiên cứu cũng cần được khảo sát bằng cách áp dụng định lý Koopmans' [21, 22] biểu thức liên hệ với HOMO và LUMO là: $I = -E_{\text{HOMO}}$, $A = -E_{\text{LUMO}}$ và độ âm điện (χ), hóa thế (μ) nhằm mục đích khẳng định tính chất hóa lý và tiềm năng ức chế protein của thuốc nghiên cứu. Từ kết quả ΔE_{GAP} có thể dự đoán được xu hướng phản ứng của các thuốc hữu cơ D1–D4 với bề mặt của các protein và hiệu quả ức chế của các thuốc này. Giá trị ΔE_{GAP} của D1–D4 nằm trong khoảng 6,279 eV đến 6,705 eV. Giá trị thế ion hóa thay đổi từ 6,939 đến 8,296, giá trị ái lực electron thay đổi từ 0,533 đến 2,017 và thuốc D2 có thế ion hóa và ái lực electron lớn nhất. Kết quả ở Bảng 1 bước đầu khẳng định 4 thuốc khảo sát có tiềm năng ức chế protein của virus.

3.2. Khảo sát khả năng ức chế enzyme ACE2 và protein 6LU7 của SARS-CoV-2 bằng mô phỏng docking phân tử

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu cấu trúc bậc ba của hai protein mục tiêu (ACE2 và 6LU7) với các vị trí tiếp cận (hốc) của chúng bởi 04 thuốc tiềm năng được trình bày ở Hình 4. Các vị trí tiếp cận tương ứng với các màu sắc khác nhau: vị trí 1 (màu xám), vị trí 2 (màu xanh lục lam), vị trí 3 (màu vàng) và vị trí 4 (màu xanh da trời). Khả năng ức

chế của các thuốc tiềm năng với các vị trí tiếp cận của hai protein mục tiêu được đánh giá thông qua năng lượng docking DS (kcal.mol^{-1}) và số tương tác (ligand-protein). Kết quả sàng lọc về khả năng ức chế của các thuốc D1-D4 tại lên các vị trí tiếp cận khác nhau được trình bày trong Bảng 2 và các thuốc này phần lớn ức chế tốt enzyme ACE2 và protein 6LU7 tại các vị trí mà tại đó có năng lượng docking thấp và số lượng tương tác lớn. Các hốc số 1 và số 2 là ưu tiên cho quá trình tương tác của giữa các thuốc với các amino acid của enzyme ACE2 và protein 6LU7.



Hình 4. Cấu trúc của (a) enzyme ACE2 và (b) protein 6LU7 với các vị trí tiếp cận (hốc) của chúng bởi một số thuốc tiềm năng được khảo sát: vị trí 1 (màu xám), vị trí 2 (màu xanh lục lam), vị trí 3 (màu vàng) và vị trí 4 (màu xanh da trời).

Bảng 2. Sàng lọc kết quả về khả năng ức chế lên các vị trí tiềm năng trên enzyme ACE2 và protein 6LU7 của các thuốc nghiên cứu.

Thuốc	Enzyme ACE2								Protein 6LU7							
	Vị trí 1		Vị trí 2		Vị trí 3		Vị trí 4		Vị trí 1		Vị trí 2		Vị trí 3		Vị trí 4	
	E	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E	N
D1	-10.9	3	-12.3	6	-9.4	3	-8.6	2	-14.9	7	-10.2	3	-11.0	4	-10.7	3
D2	-9.5	2	-14.0	5	-8.4	2	-7.8	2	-9.0	2	-13.1	6	-8.7	2	-8.0	1
D3	-13.7	6	-9.9	3	-9.0	3	-8.8	2	-8.5	2	-14.7	6	-10.1	3	-9.6	2
D4	-12.1	4	-8.0	1	-8.4	2	-7.3	1	-7.0	1	-11.4	4	-7.2	1	-8.0	2

E: năng lượng docking (DS) (kcal.mol^{-1})

N: số tương tác

Khả năng ức chế hai protein ACE2 và 6LU7 của các thuốc D1-D4 đã được nghiên cứu bằng phương pháp mô phỏng docking phân tử và hình ảnh mô phỏng 2D-3D quá trình ức chế đối với enzyme ACE2 và protein 6LU7 được trình bày lần lượt trong Hình 5 và Hình 6. Các kết quả về thông số quá trình docking như năng lượng docking (DS), chỉ số RMSD, các tương tác van der Waals, liên kết hydro được trình bày trong Bảng 3 và Bảng 4, có thể kết luận được hiệu quả ức chế của các thuốc tiềm năng lên enzyme ACE2

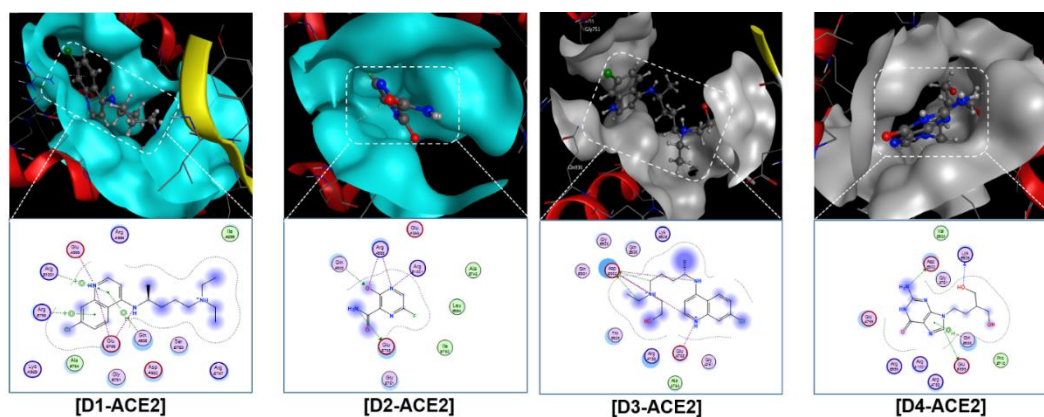
và protein 6LU7. Quá trình nghiên cứu mô phỏng docking của các thuốc với enzyme ACE2 và protein 6LU7 chỉ ra rằng tất cả các giá trị độ lệch bình phương trung bình (RMSD) liên kết đều nhỏ hơn 2 Å cho thấy tính tương khớp hình thái sinh học cao [29].

Bảng 3. Các thông số trong tương tác thông qua mô phỏng docking phân tử giữa các thuốc D1, D2, D3, D4 với enzyme ACE2.

Ligand-protein			Liên kết hydro						Tương tác van der Waals
Phức	DS	RMSD	L	P		T	D	E	
D1-ACE2	-12.3	1.27	N	O	GluB755	Ionic	3.65	-1.4	IleA299, ArgB747, SerB750, AspA932, GlyB751, AlaB754, LysA929, ArgA996
			N	O	GluA999	Ionic	3.92	-0.7	
			N	O	GluB755	Ionic	3.07	-4.0	
			6-ring	N	GlnA936	π -cation	3.08	-2.1	
			6-ring	N	ArgB758	π -cation	3.86	-0.7	
			6-ring	N	ArgB1001	π -cation	4.76	-2.8	
D2-ACE2	-14.0	1.78	N	O	GluB755	H-donor	3.05	-4.3	GluA999, AlaB748, LeuB994, IleB752, GlyB751
			O	N	GlnA936	H-acceptor	3.13	-2.9	
			O	N	ArgA996	Ionic	3.16	-3.5	
			N	N	ArgA996	Ionic	3.02	-4.3	
			N	N	ArgB1001	Ionic	3.35	-2.5	
D3-ACE2	-13.7	1.45	C	O	AspB932	H-donor	3.36	-0.8	GlyA751, AlaA754, ArgA758, ThrB925, GlnB931, GlyB928, GlnB936, LysB929
			C	O	AspB932	H-donor	3.24	-1.8	
			N	O	AspB932	Ionic	3.90	-0.7	
			N	O	AspB932	Ionic	3.75	-1.1	
			N	O	GluA755	Ionic	3.95	-0.6	
			N	O	AspB932	Ionic	3.06	-4.1	
D4-ACE2	-12.1	1.29	O	O	LysB929	H-donor	2.97	-1.6	ProB710, ArgA758, ArgA1001, ArgB996, GluA755, GlyA751
			N	O	AspB932	H-donor	3.10	-1.3	
			C	O	GluB999	H-donor	3.32	-1.0	
			5-ring	N	GlnB936	π -H	3.38	-1.0	
DS: năng lượng docking (kcal.mol ⁻¹); RMSD: Root-mean-square deviation (Å)									
L: Ligand; P: Protein; T: loại tương tác; D: khoảng cách tương tác (Å); E: năng lượng (kcal.mol ⁻¹)									

Nghiên cứu mô phỏng quá trình docking các thuốc D1, D2, D3, D4 lên protein ACE2 nhận thấy rằng thuốc D2 có năng lượng docking thấp nhất -14,0 kcal.mol⁻¹. Ngoài ra, thuốc D2 được gắn vào protein ACE2 tốt thông qua việc thể hiện tương tác giữa D2 với các amino acid của protein bằng 5 liên kết van der Waals và 5 liên kết hidro của H-donor, H-acceptor và ionic trong đó -O- và -N- của thuốc D1 sẽ tạo ra tương tác với nhóm -O- và -N- của các amino acid GluB755 (3,05 Å), GlnA936 (3,13 Å), ArgA996 (3,16 Å), ArgA996 (3,02 Å) và ArgB1001(3,35 Å). Mặt khác, giá trị DS của thuốc D4 khi ức chế protein ACE2 là cao nhất -12,1 kcal.mol⁻¹ và RMSD là 1,29 Å nên có thể dự đoán rằng khả năng ức chế protein của thuốc D4 là yếu nhất. Do đó có thể sắp xếp một cách tương đối khả năng ức chế enzyme ACE2 của các thuốc tiềm năng (D1 – D4) theo thứ tự: D2 >

D3 > D1 > D4. Từ mô phỏng trực quan 2D-3D ức chế bảo vệ thụ thể chủ ACE2 thông qua tương tác giữa các thuốc nghiên cứu và amino acid của protein ACE2 (Hình 5), nhận thấy thuốc tiềm năng tạo liên kết vào các hốc (site) có sự khớp hình học qua hình ảnh đường đứt nét với các nhóm chức đặc trưng của thuốc luôn nằm trọn trong site tương tác.

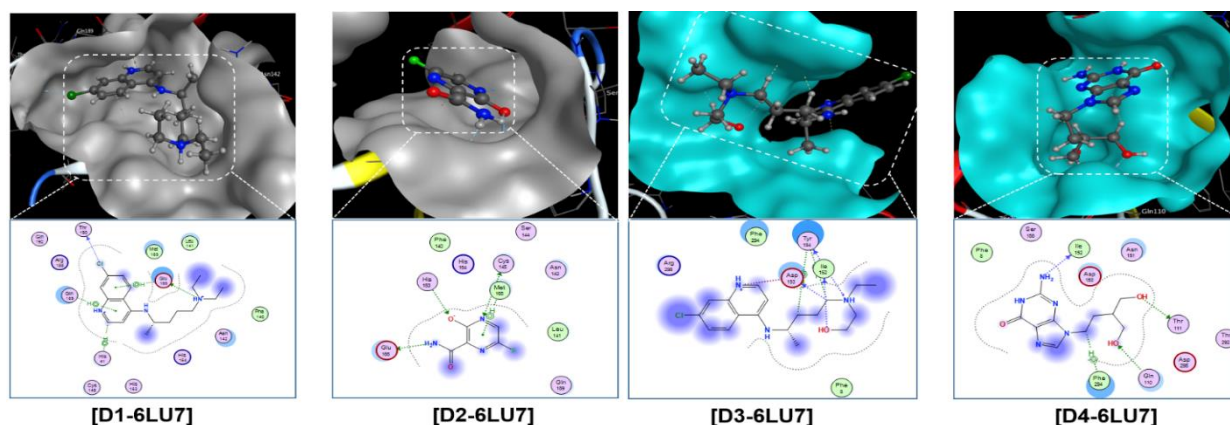


Hình 5. Mô phỏng trực quan 2D-3D ức chế enzyme ACE2 thông qua tương tác của các nhóm chức trong thuốc tiềm năng và amino acid của enzyme: (a) [D1-ACE2], (b) [D2-ACE2], (c) [D3-ACE2], (d) [D4-ACE2].

Bảng 4. Các thông số trong tương tác thông qua mô phỏng docking phân tử giữa các thuốc D1, D2, D3, D4 với protein 6LU7.

Ligand-protein			Liên kết hydro						Tương tác van der Waals
Phức	DS	RMSD	L	P		T	D	E	
D1-6LU7	-14.9	1.39	C	O	Thr190	H-donor	3.60	-0.8	Phe140, Asn142, His164, His163, Cys145, Arg188, Gln192, Met165, Leu141
			N	O	Glu166	H-donor	3.27	-2.0	
			N	O	Glu166	Ionic	3.78	-1.0	
			N	O	Glu166	Ionic	3.27	-2.9	
			C	5-ring	His41	H- π	3.90	-0.9	
			6-ring	N	Glu166	π -H	4.48	-1.0	
			6-ring	N	Gln189	π -H	4.01	-1.0	
D2-6LU7	-13.1	1.09	N	S	Cys145	H-donor	3.31	-1.2	Gln189, Leu141, Asn142, Ser144, His164, Phe140
			N	O	Glu166	H-donor	3.14	-0.9	
			O	N	His163	H-acceptor	2.97	-3.0	
			N	S	Cys145	H-acceptor	3.31	-1.1	
			6-ring	C	Met165	π -H	3.96	-0.7	
D3-6LU7	-14.7	1.16	O	O	Ile152	H-donor	3.15	-1.1	Phe8, Arg298, Phe294
			N	O	Tyr154	H-donor	3.43	-2.0	
			C	O	Asp153	H-donor	3.32	-0.9	
			N	O	Asp153	Ionic	2.95	-4.8	

			C	6-ring	Tyr154	H - π	4.37	-0.6	
			C	6-ring	Tyr154	H - π	3.64	-0.9	
D4-6LU7	-11.4	1.28	O	O	Thr111	H-donor	2.93	-0.6	Phe8, Ser158, Asp153, Asn151, Thr292, Asp295
			N	O	Ile152	H-donor	2.89	-1.9	
			O	N	Gln110	H-acceptor	3.11	-1.9	
			C	6-ring	Phe294	H- π	4.19	-0.8	
DS: năng lượng docking (kcal.mol ⁻¹); RMSD: Root-mean-square deviation (Å)									
L: Ligand; P: Protein; T: loại tương tác; D: khoảng cách tương tác (Å); E: năng lượng (kcal.mol ⁻¹)									



Hình 6. Mô phỏng trực quan 2D-3D ức chế protein 6LU7 của SARS-CoV- thông qua tương tác của các nhóm chức trong thuốc tiềm năng và amino acid của protein: (a) [D1-6LU7], (b) [D2-6LU7], (c) [D3-6LU7], (d) [D4-6LU7].

So sánh sự ức chế protein 6LU7 với các thuốc cho thấy kết quả chỉ ra rằng các thuốc này tương tác với protein 6LU7 bằng các phối tử -C-, -N- và vòng 6 cạnh với các loại tương tác H-acceptor, H-donor, π -H, H- π và ionic. Trong đó thuốc D1 ức chế mạnh đối với protein 6LU7 với giá trị DS là -14.9 kcal.mol⁻¹ thông qua 9 tương tác van der Waals và 7 liên kết hidro gồm các tương tác H-donor, ionic, H- π và π -H. Ngược lại, thuốc D4 có khả năng ức chế protein 6LU7 thấp nhất với DS là -11,4 kcal.mol⁻¹ với 6 tương tác van der Waals và 4 liên kết hidro. Từ các kết quả trên chúng ta có thể đánh giá khả năng ức chế protein 6LU7 của các thuốc tiềm năng (D1 – D4) theo thứ tự: D1 > D3 > D2 > D4 (Bảng 4 và Hình 6).

3.3. Tương thích giữa thông số hóa lý và hoạt tính của các thuốc tiềm năng khi ức chế enzyme ACE2 và protein 6LU7

Bảng 5. Tổng hợp các tính chất hóa lý của các thuốc nghiên cứu.

Thuốc	DS _{TB} ACE2- 6LU7	Thể tích	Khối lượng	Độ phân cực	Hệ số phân tán Hệ số hòa tan		Tổng số tương tác (ACE2/6LU7)
					LogP	LogS	Hydrogen bond
D1	-13.6	480,1	320,6	38,1	5,57	-4,67	13 (6/7)

D2	-13.6	161,8	157.2	13,2	0,79	-1,54	11 (5/6)
D3	-14.2	473,9	336,8	38,7	3,89	-4,87	12 (6/6)
D4	-11.8	250,4	253,9	26,2	0,84	-1,72	8 (4/4)
Năng lượng ức chế trung bình (DS_{TB} , kcal.mol ⁻¹); Khối lượng phân tử (M_a , amu) Độ phân cực ($\text{\AA}^3$); Thể tích (size) ($\text{\AA}$)							

Bảng 5 tóm tắt các thông số đặc trưng tính chất hóa lý thu được từ mô phỏng docking được thực hiện trên 4 thuốc nghiên cứu (D1–D4) để khẳng định về tiềm năng ứng dụng thuốc cũ trong điều trị bệnh mới. Các thông số kết nối bao gồm năng lượng ức chế trung bình (DS_{TB} , kcal.mol⁻¹); Khối lượng phân tử (M_a , amu); Độ phân cực ($\text{\AA}^3$); Thể tích (size) ($\text{\AA}$) và hệ số phân tán LogP, LogS của các thuốc nghiên cứu được gắn vào enzyme ACE2 của thụ thể chủ và protein 6LU7 của SARS-CoV-2. Các thông số này được tính toán bằng hệ thống QSARIS với phương pháp Gasteiger-Marsili [30]. Hoạt tính sinh học hoặc dược lý của các thuốc được sàng lọc trước bằng cách đánh giá dựa trên quy tắc Lipinski 5, một chỉ số tính cậy để dự đoán hoạt tính của thuốc [31]. Quy tắc chỉ ra rằng một phân tử có khả năng ức chế tốt thông qua tương tác với amino acid phải có LogP < 5, khối lượng phân tử ≤ 500 amu với số lượng chất nhận liên kết hydro ≤ 10, số lượng chất cho liên kết hydro ≤ 5 [32]. Mặc dù thuốc D1 có LogP > 5 nhưng có hệ số phân tán và hệ số hòa tan nhận giá trị âm và thuốc D3 cũng có hiệu quả ức chế tốt với 2 protein ACE2 và 6LU7 do lần lượt tạo 6 và 7 liên kết hydro. Ngoài ra, các thuốc này đều giá trị phân cực lớn và dẫn đến khả năng liên kết cao với các acid amin thông qua việc thể hiện liên kết mạnh mẽ với các tương tác hydro và tương tác van der Waals. Điều này rất có lợi cho sự ức chế protein vì phân tử polypeptit được tạo thành từ các acid amin phân cực. Do đó, các thuốc (thuốc) chọn lọc, có khả năng tương thích với các ứng dụng dược phẩm trong môi trường sinh lý trong điều trị bệnh mới. Tóm lại, các kết quả tính toán làm rõ mối tương quan giữa các cấu trúc và các hoạt động ức chế SARS-CoV-2 của các thuốc tự nhiên tiềm năng. Chúng tôi nghĩ rằng các đặc tính của các hợp chất (thuốc) giúp chúng tôi định hướng bán tổng hợp hoặc tổng hợp của một số dẫn xuất trong bào chế thuốc đặc trị tương tự trong tương lai.

4. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này đánh giá khả năng ức chế enzyme của các cấu trúc hóa học khác nhau từ các thuốc tiềm năng ức chế bảo vệ thụ thể, enzyme ACE2 và protein chính của SARS-CoV-2 (6LU7). Các thuốc cũ đề nghị điều trị bệnh mới được đề xuất là chất ức chế enzym hiệu quả thông qua tiềm năng từ thông số tính toán lượng tử. Ngoài ra, nghiên cứu này mở ra một tiếp cận mới về các thuốc với các nhóm chức đặc trưng: nhóm –OH, –NH₂, –C=O, –OCH₃, ... đóng vai trò là chất ức chế thụ thể ACE2 và protein 6LU7 của SARS-CoV-2. Kết quả mô phỏng với quá trình tiếp cận protein ACE2 và 6LU7 thì vị trí thuận lợi để ligand tiếp cận hốc của protein thay đổi đối với từng thuốc khác nhau. Giá trị độ lệch bình phương trung bình gốc (RMSD) của phối tử (thuốc) với enzyme/protein

trong các phức hợp nghiên cứu < 2,0 Å cho kết quả docking đáng tin cậy. Kết quả mô phỏng docking phân tử khẳng định các thuốc tiềm năng ức chế tốt theo cơ chế bảo vệ enzyme ACE2 của thụ thể và ức chế 6LU7 của SARS-CoV-2.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Bộ Giáo dục và Đào tạo qua chương trình phát triển Khoa học và Công nghệ với mã số đề tài B2021-DHH-13.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF (2020). A novel coronavirus outbreak of global health concern *Lancet.*, Vol. 395, pp. 470–473.
- [2]. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, et al. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding *Lancet.*, Vol. 395, pp. 565–574.
- [3]. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, et al. (2020). Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis *Int. J. Infect. Dis.*, Vol. 94, pp. 91–95.
- [4]. Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, Nix WA, Campagnoli R, et al. (2003). Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome *Science (80-.)*, Vol. 300, pp. 1394–1399.
- [5]. Bahbah EI, Negida A, Nabet MS (2020). Purposing Saikosaponins for the treatment of COVID-19 *Med. Hypotheses.*, Vol. 140, pp. 109782.
- [6]. Homo Sapiens (Human) <https://www.uniprot.org/uniprot/Q9BYF1>
- [7]. Jeeva Gladys R, Kannan KP (2020). Molecular Docking Studies of Deva Chooranam against the Target Protein 6LU7 of Novel Corona Virus 2019 *Indo Glob. J. Pharm. Sci.*, Vol. 10, pp. 19–25.
- [8]. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y (2012). Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, Vol. 42, pp. 145–153.
- [9]. Ghosh AK, Dawson ZL, Mitsuya H (2007). Darunavir, a conceptually new HIV-1 protease inhibitor for the treatment of drug-resistant HIV *Bioorg. Med. Chem.*, Vol. 15(24), pp. 7576–7580
- [10]. Heidary F, Gharebaghi R (2020). Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen *J. Antibiot. (Tokyo)*, Vol. 73, pp. 593–602.
- [11]. Orjih AU, Ryerse JS, Fitch CD (1994). Hemoglobin catabolism and the killing of intraerythrocytic Plasmodium falciparum by chloroquine *Experientia*, Vol. 50, pp. 34–39.
- [12]. Wang Y, Liu Z, Brunzelle JS, Kovari IA, Dewdney TG, et al. (2011). The higher barrier of darunavir and tipranavir resistance for HIV-1 protease *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, Vol. 412, pp. 737–42.

- [13]. Westover JB, Mathis A, Taylor R, Wandersee L, Bailey KW, et al. (2018). Galidesivir limits Rift Valley fever virus infection and disease in Syrian golden hamsters *Antiviral Res.*, Vol. 156, pp. 38–45.
- [14]. Hammer KD, Dietz J, Lo TS, Johnson EM (2018). A systematic review on the efficacy of topical acyclovir, penciclovir, and docosanol for the treatment of herpes simplex labialis *Dermatology.*, Vol. 6, pp. 118–23.
- [15]. Shaw T, Mok SS, Locarnini SA (1996). Inhibition of hepatitis B virus DNA polymerase by enantiomers of penciclovir triphosphate and metabolic basis for selective inhibition of HBV replication by penciclovir *Hepatology.*, Vol. 24, pp. 996–1002.
- [16]. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, et al. (2009). Gaussian, Inc., Wallingford CT *Gaussian 09*.
- [17]. Becke AD (1988). Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior *Phys. Rev. A.*, Vol. 38, pp. 3098–3109.
- [18]. Schäfer A, Horn H, Ahlrichs R (1992). Fully optimized contracted Gaussian basis sets for atoms Li to Kr *J. Chem. Phys.*, Vol. 97, pp. 2571–77.
- [19]. Weigend F, Ahlrichs R (2005). Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy *Phys. Chem. Chem. Phys.*, Vol. 7, pp. 3297–3305.
- [20]. Reed AE, Weinstock RB, Weinhold F (1985). Natural population analysis *J. Chem. Phys.*, Vol. 83, pp. 735–746.
- [21]. Koopmans T (1934). The classification of wave functions and eigen-values to the single electrons of an atom *Physica.*, Vol. 1, pp. 104–113.
- [22]. Lukovits I, Kalman E, Zucchi F (2001). Corrosion inhibitors—correlation between electronic structure and efficiency *Corrosion.*, Vol. 57, pp. 3–8.
- [23]. Sadlej AJ, Urban M (1991). Medium-size polarized basis sets for high-level-correlated calculations of molecular electric properties: III. Alkali (Li, Na, K, Rb) and alkaline-earth (Be, Mg, Ca, Sr) atoms *J. Mol. Struct. THEOCHEM.*, Vol. 234, pp. 147–171.
- [24]. Kohn W, Sham LJ (1965). Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects *Phys. Rev.*, Vol. 140(4A), pp. 1133–1138
- [25]. Tarasova O, Poroikov V, Veselovsky A (2018). Molecular docking studies of HIV-1 resistance to reverse transcriptase inhibitors: Mini-review *Molecules.*, Vol. 23(5), pp. 1233.
- [26]. Thai K-M, Le D-P, Tran T-D, Le M-T (2015). Computational assay of Zanamivir binding affinity with original and mutant influenza neuraminidase 9 using molecular docking *J. Theor. Biol.*, Vol. 385, pp. 31–39.
- [27]. Ngo T-D Du, Tran T-DD, Le M-TT, Thai K-MM (2016). Computational predictive models for P-glycoprotein inhibition of in-house chalcone derivatives and drug-bank compounds *Mol. Divers.*, Vol. 20(4), pp. 945–61.
- [28]. Babu TMC, Rajesh SS, Bhaskar BV, Devi S, Rammohan A, et al. (2017). Molecular docking, molecular dynamics simulation, biological evaluation and 2D QSAR analysis of flavonoids from *Syzygium alternifolium* as potent anti-*Helicobacter pylori* agents *RSC Adv.*, Vol. 7, pp. 18277–18292

- [29]. Ding Y, Fang Y, Moreno J, Ramanujam J, Jarrell M, Brylinski M (2016). Assessing the similarity of ligand binding conformations with the Contact Mode Score *Comput. Biol. Chem.*, Vol. 64, pp. 403–413.
- [30]. Gasteiger J, Marsili M (1980). Iterative partial equalization of orbital electronegativity-a rapid access to atomic charges *Tetrahedron.*, Vol. 36, pp. 3219–3228.
- [31]. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings *Adv. Drug Deliv. Rev.*, Vol. 23, pp. 3–25.
- [32]. Ahsan MJ, Samy JG, Khalilullah H, Nomani MS, Saraswat P, et al. (2011). Molecular properties prediction and synthesis of novel 1,3,4-oxadiazole analogues as potent antimicrobial and antitubercular agents *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, Vol. 21, pp. 7246–7250.

INHIBITABILITY OF SOME DRUGS TOWARDS ENZYME ACE2 (HOST RECEPTOR) AND PROTEIN 6LU7 (SARS-CoV-2) BASED ON QUANTUM CHEMICAL CALCULATION AND DOCKING SIMULATION

Bui Quang Thanh¹, Phan Tu Quy², Nguyen Vinh Phu³,
Nguyen Ho Vu Phong¹, Nguyen Thi Thanh Hai¹, Nguyen Thi Ai Nhung^{1,*}

¹Faculty of Chemistry, University of Sciences, Hue University

²Faculty of Natural Science and Technology, Tay Nguyen University

³Faculty of Basic Sciences, University of Medicine and Pharmacy, Hue University

*Email: ntanhung@hueuni.edu.vn

ABSTRACT

The drugs, chloroquine (D1), favipiravir (D2), hydroxychloroquine (D3), penciclovir (D4), are well-known performing broad-spectrum activity against a variety of viruses with high potentiality for the treatment of SARS-CoV-2 disease. Quantum properties were examined using density functional theory (DFT). The inhibitability of the drugs towards enzyme ACE2 and SARS-CoV-2 main protease (6LU7) was evaluated by molecular docking simulation, while their bio-compatibility was justified by physicochemical properties obtained from QSARIS-based analysis in reference to Lipinski's rule of five. Quantum analysis suggests that the drugs are highly favourable for intermolecular interaction towards protein structures. Docking results indicate that protein ACE2 is strongly inhibited by drugs investigated and the inhibitory effectiveness is in the order D2 > D3 > D1 > D4 while the overall inhibitability of the drugs with protein 6LU7 follows the order D1 > D3 >

D2 > D4. D3 is predicted as the most effective inhibitor towards both targeted protein structures ($DS_{average} -14.2 \text{ kcal.mol}^{-1}$) and the most bio-compatible molecule (Mass 336.8 amu; LogP 3.89; Polarisability $38.7 \text{ \AA}^3$). The theoretical investigation suggests all drugs promising for treatment of SARS-CoV-2 infection and encourages in-related clinical trials.

Keywords: Density functional theory (DFT), molecular docking simulation, SARS-CoV-2, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), protein 6LU7.



Bùi Quang Thành tốt nghiệp cử nhân chuyên ngành Hóa học tại Trường Đại học Sư phạm, Đại học Đà Nẵng; nhận bằng Thạc sĩ chuyên ngành Hóa lý thuyết và hóa lý tại Trường Đại học Khoa học, Đại học Huế. Từ năm 2014 đến nay, giảng dạy và nghiên cứu tại Bộ môn Hóa lý, Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học, Đại học Huế.

Lĩnh vực nghiên cứu: Hóa học vật liệu và vật liệu nano.



Phan Tứ Quý sinh năm 1982. Ông tốt nghiệp cử nhân Hóa học tại trường Đại học Sư phạm, Đại học Huế; nhận bằng thạc sĩ chuyên ngành Hóa lý tại trường Đại học Sư phạm, Đại học Huế; nhận bằng tiến sĩ ngành Hóa lý thuyết và Hóa lý tại trường Đại học Khoa học, Đại học Huế. Hiện nay, ông giảng dạy và nghiên cứu tại trường Đại học Tây Nguyên.

Lĩnh vực nghiên cứu: Hóa lý và hóa lý thuyết.



Nguyễn Vĩnh Phú sinh năm 1996. Ông tốt nghiệp cử nhân Hóa học tại trường Đại học Khoa học, Đại học Huế; Hiện đang theo học chương trình thạc sĩ chuyên ngành Hóa lý thuyết và Hóa lý tại trường Đại học Khoa học, Đại học Huế. Hiện nay, ông giảng dạy và nghiên cứu tại trường Đại học Y Dược, Đại học Huế.

Lĩnh vực nghiên cứu: Hóa hữu cơ và Hóa vật liệu.



Nguyễn Hồ Vũ Phong sinh năm 1979 tại Phú Yên. Năm 2002, ông tốt nghiệp Đại học sư phạm chuyên ngành Hóa học. Hiện ông đang theo học chương trình thạc sĩ chuyên ngành Hóa Vô cơ tại trường Đại học Khoa học, Đại học Huế. Hiện nay, ông công tác tại trường Trung học phổ thông Nguyễn Chí Thanh, thành phố Pleiku, tỉnh Gia Lai.

Lĩnh vực nghiên cứu: Hóa lý thuyết.



Nguyễn Thị Thanh Hải sinh ngày 17/04/1982 tại Thừa Thiên Huế. Bà tốt nghiệp kỹ sư chuyên ngành Công nghệ thực phẩm và sinh học tại trường Đại học Bách khoa, Đại học Đà Nẵng năm 2005; thạc sĩ chuyên ngành hóa lý thuyết và hóa lý tại trường Đại học Khoa Học, Đại học Huế năm 2011; bảo vệ luận án tiến sĩ năm 2021 ngành hóa lý thuyết và hóa lý tại Trường Đại học Khoa học, Đại học Huế. Hiện nay bà công tác tại Trường Đại học Khoa học Huế.

Lĩnh vực nghiên cứu: vật liệu nano, hóa dược.



Nguyễn Thị Ái Nhung sinh năm 1980. Bà tốt nghiệp cử nhân Hóa học tại trường Đại học Khoa học, Đại học Huế; nhận bằng thạc sĩ chuyên ngành Hóa lý thuyết và Hóa lý tại trường Đại học Sư phạm, Đại học Huế; nhận bằng tiến sĩ ngành Hóa lý thuyết tại trường Đại học tổng hợp Philipps, Marburg, Cộng Hòa Liên Bang Đức. Bà được phong học hàm phó giáo sư năm 2018. Hiện nay, bà giảng dạy và nghiên cứu tại trường Đại học Khoa học, Đại học Huế.

Lĩnh vực nghiên cứu: Hóa lượng tử và hóa lý thuyết.

