

Nghiên cứu sàng lọc ảo các hợp chất dị vòng thiazole hướng ức chế enzyme 3CLpro của virus Corona nhằm phát triển các thuốc điều trị COVID-19

Lương Thị Thanh Huyền^{1*}, Nguyễn Thị Hồng Đức¹, Nguyễn Huy Hoàng², Nguyễn Văn Hà²

¹Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, phường Phan Chu Trinh, quận Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam

²Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội, 334 Nguyễn Trãi, phường Thanh Xuân Trung, quận Thanh Xuân, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài 14/5/2025; ngày chuyển phản biện 18/5/2025; ngày nhận phản biện 2/6/2025; ngày chấp nhận đăng 5/6/2025

Tóm tắt:

Enzyme 3-chymotrypsin-like protease (3CLpro) đóng vai trò quan trọng trong quá trình sao chép của virus Corona và là đích tác dụng của nhiều nghiên cứu phát triển thuốc mới điều trị COVID-19. Tuy nhiên, các chất ức chế 3CLpro được báo cáo cho đến nay còn nhiều hạn chế như sự kháng thuốc, kém hiệu quả khi sử dụng đơn lẻ. Mặt khác, dị vòng thiazole là một cấu trúc ưu việt với nhiều hoạt tính sinh học tiềm năng. Nhằm tìm kiếm các chất ức chế 3CLpro mới, chúng tôi đã áp dụng phương pháp docking phân tử để đánh giá tương tác giữa 40 dẫn chất thiazole, gồm các mảnh phân tử nhỏ và các thuốc được Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt lưu hành, với 3CLpro của SARS-CoV, MERS-CoV và đặc biệt SARS-CoV-2. Kết quả mô phỏng nghiên cứu cho thấy, có 8 hợp chất có khả năng liên kết trực tiếp với vị trí xúc tác của 3CLpro, trong đó Edoxaban, Ixabepilone, Dabrafenib, Cefataroline fosamil có lực liên kết với 3CLpro SARS-CoV-2 lần lượt là -8,6, -8,7, -8,8 và -8,9 kcal/mol. Nghiên cứu này cung cấp một mô hình sàng lọc đáng tin cậy để xác định các chất ức chế 3CLpro mới mang khung thiazole, hướng phát triển các thuốc kháng virus tiềm năng trong điều trị SARS-CoV-2.

Từ khóa: dị vòng thiazole, docking phân tử, SARS-CoV-2, 3CLpro.

Chỉ số phân loại: 1.4, 1.6, 3.4

Virtual screening of thiazole-based heterocyclic derivatives as inhibitors of Coronavirus 3CLpro enzymes for the development of COVID-19 therapeutics

Thi Thanh Huyen Luong^{1*}, Thi Hong Duc Nguyen¹, Huy Hoang Nguyen², Van Ha Nguyen²

¹Hanoi University of Pharmacy, 13-15 Le Thanh Tong Street, Phan Chu Trinh Ward, Hoan Kiem District, Hanoi, Vietnam

²University of Science, Vietnam National University - Hanoi, 334 Nguyen Trai Street, Thanh Xuan Trung Ward, Thanh Xuan District, Hanoi, Vietnam

Received 14 May 2025; revised 2 June 2025; accepted 5 June 2025

Abstract:

The enzyme 3-chymotrypsin-like protease (3CLpro) of Coronavirus plays a crucial role in viral replication and is a validated target in the development of new drugs for the treatment of COVID-19. However, till now, most reported 3CLpro inhibitors are raising concerns regarding drug resistance, low efficacy when used as monotherapy. On the other hand, the thiazole scaffold is a privileged structure with potential biological activities. With the aim of finding compounds that can inhibit new 3CLpro enzymatic activity, we applied molecular docking simulations to investigate the interactions between 40 thiazole-based derivatives, including small molecules and Food and Drug Administration (FDA) - approved drugs, with the 3CLpro enzymes of SARS-CoV, MERS-CoV, and particularly SARS-CoV-2. The simulation results revealed that 8 potential compounds are capable of binding directly to the catalytic site of 3CLpro, including edoxaban, ixabepilone, dabrafenib, and cefataroline fosamil, which exhibited binding affinities to SARS-CoV-2 3CLpro of -8.6, -8.7, -8.8, and -8.9 kcal/mol, respectively. This study presents a reliable in silico screening model for the identification of novel 3CLpro inhibitors bearing thiazole scaffolds, contributing to the development of potential antiviral drugs against SARS-CoV-2.

Keywords: SARS-CoV-2, thiazole scaffold, 3CLpro, 3D molecular docking.

Classification numbers: 1.4, 1.6, 3.4

*Tác giả liên hệ: Email: luonghuyen@gmail.com

1. Đặt vấn đề

Virus Corona (họ Coronaviridae) là mầm bệnh phổ biến ở con người và động vật, thường lây nhiễm qua đường hô hấp, gây ra các triệu chứng cảm lạnh thông thường. Trong thời gian qua, ba chủng virus Corona đã được ghi nhận là có khả năng truyền từ động vật sang người, bao gồm: virus Corona gây hội chứng hô hấp cấp tính nặng (SARS-CoV), virus Corona gây hội chứng hô hấp Trung Đông (MERS-CoV) và SARS-CoV-2, đều lây nhiễm sang người sau khi lan truyền từ động vật [1, 2]. Đặc biệt, SARS-CoV-2 là tác nhân gây ra đại dịch toàn cầu COVID-19 và là nguyên nhân gây tử vong cho hàng triệu người trên toàn thế giới trong thời gian rất ngắn. Thêm nữa, dịch bệnh do SARS-CoV-2 gây ra có thể bùng phát mạnh mẽ trở lại trong tương lai gần. Enzyme 3CLpro, hay còn được gọi là Mpro (Main protease) là một enzyme có cấu trúc đặc hiệu chỉ có ở virus Corona, enzyme đóng vai trò quan trọng trong quá trình phiên mã và nhân bản virus SARS-CoV-2 [3-5]. Do đó, 3CLpro được coi là đích tác dụng hàng đầu trong nghiên cứu và phát triển các thuốc kháng virus SARS-CoV-2. Các protein 3CLpro của 3 loài virus Corona là 6Y2F (SARS-CoV-2 3CLpro), 3TNT (SARS-CoV 3CLpro) và 5WKK (MERS-CoV 3CLpro) đã được phân lập và xác định cấu trúc đầy đủ, tuy nhiên trong quá trình biến thể của virus, việc biến đổi của enzyme này còn chưa được nghiên cứu chi tiết, vì vậy hiện chưa có đánh giá rõ ràng về hiệu quả của các thuốc ức chế 3CLpro trên dòng virus có kháng thuốc. Đến nay, một số chất ức chế protease 3CLpro đã được thiết kế, phát triển và thử nghiệm lâm sàng để điều trị COVID-19, tuy nhiên chỉ có Nirmatrelvir được FDA và Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu cấp phép sử dụng khẩn cấp điều trị COVID-19 ở người lớn (hiệp đồng với Ritonavir - tên thương mại của Norvir) [6, 7]. Thêm vào đó, một số tác dụng phụ, sự kháng thuốc cùng chi phí điều trị cao cũng là một trong những nguyên nhân khiến việc sử dụng phác đồ này còn nhiều hạn chế. Chính vì vậy, nghiên cứu sàng lọc ảo các chất có khả năng ức chế 3CLpro là rất cần thiết để phát triển các chất tiềm năng điều trị SARS-CoV. Mặt khác, các hợp chất dị vòng chứa thiazole với những tính chất đặc biệt về hoạt tính sinh học đã được nhiều nhà khoa học nghiên cứu từ rất lâu. Qua các nghiên cứu đã được công bố cho thấy, các hợp chất dị vòng thiazole và dẫn xuất của chúng có khả năng kháng khuẩn, chống nấm [8], kháng viêm [9], chống hiện tượng co giật [10], chống ung thư [11], kháng virus [12]. Trong đó, Ritonavir là một hợp chất mang khung dị vòng thiazole, có khả năng chống HIV nhờ tác dụng ức chế protease của

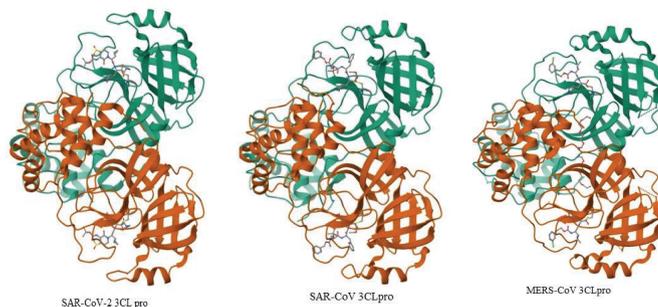
HIV, một loại enzyme cùng họ với 3CLpro của virus Corona [12, 13]. Chính vì vậy, nghiên cứu sàng lọc ảo các thuốc đã lưu hành hay các dẫn chất đang được thử nghiệm lâm sàng mang khung thiazole nhằm tìm ra các chất có khả năng ức chế 3CLpro là rất cần thiết để phát triển nhanh các thuốc tiềm năng điều trị SARS-CoV. Các tác giả nghiên cứu sử dụng lý thuyết và các công cụ tính toán nhằm tìm kiếm các hợp chất mang khung thiazole có khả năng tương tác với enzyme SARS-CoV-2” với mục tiêu: (i) Nghiên cứu cấu trúc của một số hợp chất và thuốc chứa phối tử thiazole và (ii) Nghiên cứu lý thuyết khả năng tương tác của một số thiazole với các enzyme SARS-CoV để làm tiền đề cho nghiên cứu thực nghiệm sau này.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

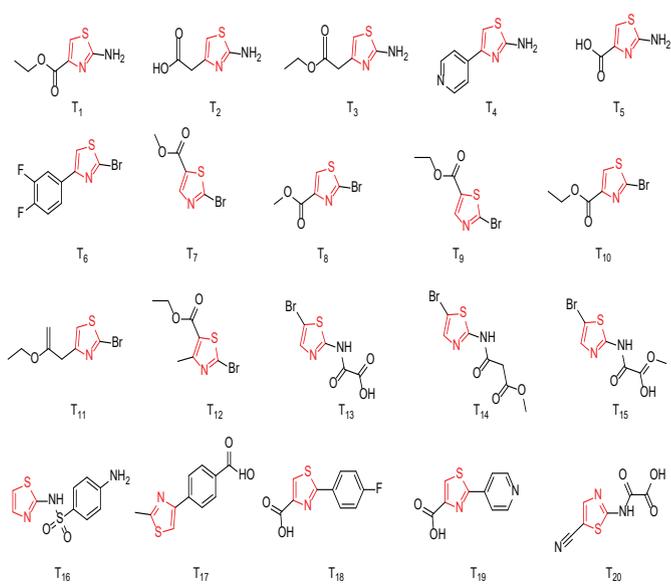
2.1. Đối tượng

3CLpro là một trong những protein chịu trách nhiệm về vòng đời của SARS-CoV, SAR-CoV-2, MERS-CoV-2. Enzyme này rất quan trọng trong việc hình thành virus RNA mới bằng cách điều chỉnh chuỗi polypeptide của virus, được gọi là quá trình phân giải protein PP1a và PP1ab. Các polypeptid này bao gồm 11 vị trí phân cắt xúc tác bảo tồn, sử dụng một túi kỵ nước lớn chứa acid glutamic và các gốc acid amin nhỏ khác. Protein này được coi là mục tiêu chọn lọc vì cho đến nay, không có protease nào của con người được biết đến có cấu trúc tương đồng và tính đặc hiệu phân cắt cơ chất với SARS-CoV 3CLpro.

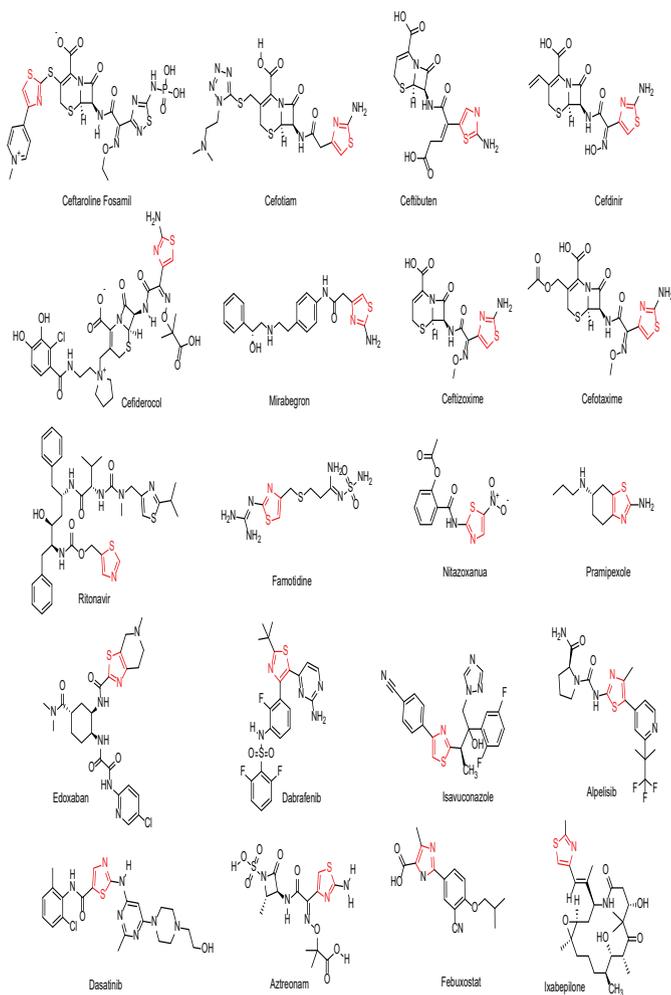
Chuẩn bị cấu trúc protein: Các cấu trúc của 3 protein SARS-CoV-2 3CLpro; SARS-CoV 3CLpro; MERS-CoV 3CLpro lần lượt được lấy xuống từ ngân hàng protein với ID tương ứng là: 6Y2F; 3TNT và 5WKK. Sau đó các cấu trúc protein được loại bỏ phân tử nước, thêm nguyên tử hydro và điện tích sau đó được xác định lại vùng hoạt động của enzyme qua phần mềm MGL Autodock tools 1.5.7. Cấu trúc 3D của ba loại enzyme 3CLpro được thể hiện trong hình 1.



Hình 1. Cấu trúc 3D enzyme 3CLpro của virus SARS-CoV, SARS-CoV-2, MERS-CoV.



Hình 2. Cấu trúc các phối tử thiazole được sử dụng trong nghiên cứu T1-T20 được lựa chọn từ các hợp chất có hoạt tính ức chế enzyme MurA, 3CLpro, MetaAP1a và DdIB... [15].



Hình 3. Các thuốc có cấu trúc dị vòng thiazole được FDA cấp phép sử dụng.

Chuẩn bị cấu trúc hợp chất: Các dẫn xuất dị vòng thiazole được biết đến là các hợp chất có hoạt tính sinh học tốt như hoạt tính kháng vi khuẩn, kháng virus, kháng tế bào ung thư, chất chống oxy hóa... [14]. Nhóm nghiên cứu đã lựa chọn ra 20 mảnh phối tử khác nhau đều là dẫn xuất của thiazole có hoạt tính sinh học tốt [15] để đánh giá tương tác giữa vòng thiazole và 3 loại enzyme SARS-CoV-2 3CLpro; SARS-CoV 3CLpro; MERS-CoV 3CLpro. Cấu trúc của các phối tử mang khung thiazole này được thể hiện ở hình 2. Thêm vào đó, trên danh sách các loại thuốc được FDA ban hành hàng năm, 20 thuốc có mang khung dị vòng thiazole có cấu trúc như hình 3 đã được chọn ra để thực hiện nghiên cứu. Cấu trúc hóa học của các hợp chất mang khung thiazole được lấy từ cơ sở dữ liệu PubChem hoặc được vẽ bằng phần mềm ChemBio Office 2010 và được chuyển thành cấu trúc 3D nhờ phần mềm Avogadro. Sau đó, tất cả các hợp chất được gắn trường lực Merck Molecular Force Field (MMFF94) và tối ưu hóa mức năng lượng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp 3D docking phân tử: Phương pháp 3D docking phân tử *in silico* được sử dụng để đánh giá sàng lọc ảo tương tác giữa các phối tử mang khung thiazole và enzyme 3CLpro. Khả năng liên kết của các hợp chất cần docking được đánh giá thông qua sự tương tác của chúng với các acid amin trong hốc phản ứng cũng như năng lượng tương tác tính bởi hàm tính điểm (scoring function) của Autodock Vina.

Trung tâm hoạt động và Grid box cho docking được thiết lập các thông số của tọa độ trung tâm X, Y và Z với độ rộng tương ứng cùng với khoảng cách giữa các ô lưới [13] được mô tả ở bảng 1. Kích thước Grid box đủ lớn để bao phủ toàn bộ trung tâm hoạt động và đảm bảo phối tử di chuyển tự do trong trung tâm hoạt động của enzyme. Các thông số này được xác định dựa trên kích thước phối tử dự kiến sử dụng.

Bảng 1. Các thông số mạng lưới để nghiên cứu lắp ghép phân tử.

Tên protein	ID	Tọa độ trung tâm (x, y, z)	Kích thước độ rộng tương ứng	Khoảng cách giữa các ô lưới
SARS-CoV-2 3CLpro	6Y2F	x=10,9372; y=-2,0146; z=18,2692	25 Å X 25 Å X 25 Å	1 Å
SARS-CoV 3CLpro	3TNT	x=25,1486; y=44,1145; z=-5,6121	25 Å X 25 Å X 25 Å	1 Å
MERS-CoV 3CLpro	5WKK	x=-21,9860; y=25,6036; z=4,0045	25 Å X 25 Å X 25 Å	1 Å

Trong mô hình docking này, ảnh hưởng của phân tử nước đã được giảm thiểu để kết quả nghiên cứu tập trung vào tương tác giữa phối tử dị vòng thiazole với trung tâm hoạt động của enzyme. Các tương tác được quan tâm nhiều nhất là liên kết hydro giữa dị vòng thiazole với các acid amin có mặt trong trung tâm hoạt động của protein, cũng như các tương tác giữa các nhóm chức khác trong cấu trúc phối tử với enzyme. Cấu dạng có tương tác với trung tâm hoạt động của protein đồng thời có năng lượng liên kết nhỏ nhất sẽ được ưu tiên lựa chọn. Kết quả của quá trình sàng lọc được báo cáo dưới đơn vị kcal/mol (năng lượng liên kết).

Thẩm định lại mô hình docking phân tử: Để thẩm định lại mô hình 3D docking phân tử trong nghiên cứu này và kiểm tra thuật toán cùng với độ tin cậy khi lắp ghép phối tử với protein, nhóm nghiên cứu đã thực hiện sử dụng mô hình docking này để re-dock Levofloxacin với trung tâm hoạt động của phân tử FABP4 (FABP4 là một protein với ID:3FR5 được tải xuống từ thư viện protein (Protein Data Bank). Hình ảnh cấu trúc 2D và 3D thu được về tương tác giữa levofloxacin trong hốc phân ứng của FABP4 cho thấy, phối tử liên kết chính xác với vị trí trung tâm hoạt động và có độ chênh lệch không đáng kể với hình ảnh tương tác của phối tử Levofloxacin và FABP4 trong báo cáo trước đó của Y. Wang và cs (2014) [16].

3. Kết quả và bàn luận

3.1. Nghiên cứu sàng lọc các phối tử thiazole phân tử nhỏ

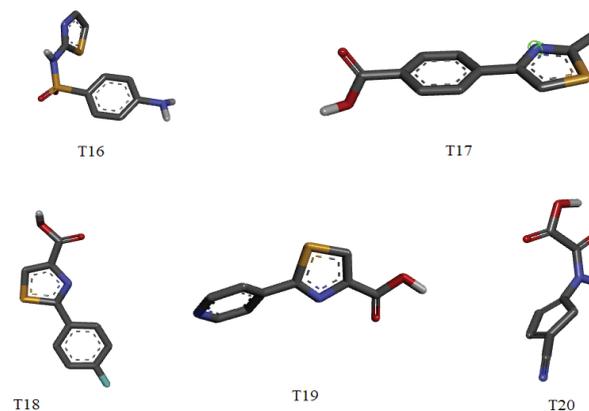
Nhóm nghiên cứu đã tiến hành sàng lọc ảo đánh giá tương tác giữa protein 3CLpro với 20 mảnh phối tử mang khung dị vòng thiazole có cấu trúc phân tử nhỏ (hình 2). Đây đều là các khung dẫn chất thiazole đã và đang được đánh giá có hoạt tính sinh học tốt như ức chế hoạt động của một số enzyme MurA, 3CLpro, MetaAP1a và DdlB... [14-19]. Kết quả docking các hợp chất này vào trung tâm hoạt động của enzyme 3CLpro được tổng hợp ở bảng 2 dựa trên năng lượng liên kết các dẫn chất dị vòng thiazole với các enzyme SARS-CoV-2 3CLpro(E_4), SARS-CoV 3CLpro(E_5), MERS-CoV 3CLpro(E_6).

Kết quả nghiên cứu tương tác của các hợp chất mang khung dị vòng thiazole với các enzyme SARS-CoV-2 3CLpro, SARS-CoV 3CLpro, MERS-CoV 3CLpro cho thấy, các thiazole có thể chia thành 2 nhóm: Nhóm 1 bao gồm 15 cấu trúc có tương tác yếu hơn T_1 - T_{15} và nhóm 2 có tương tác mạnh gồm các chất T_{16} - T_{20} . Nhóm T_1 - T_{15} có năng lượng liên kết với 3 enzyme trong khoảng từ -5 đến -7 (kcal/mol). Các thiazole từ T_{16} - T_{20} với năng lượng liên kết mạnh hơn trải dài trong khoảng -7 đến -9 (kcal/mol). Cấu trúc của 5 thiazole này trong vùng hoạt động của enzyme với mức năng lượng liên kết cao nhất được thể hiện trên hình 4.

Kết quả phân tích cho thấy, phối tử T16 có năng lượng tương tác với SARS-CoV-2 3CLpro là -7,6 kcal/mol. Cấu trúc của phân tử cũng như sự có mặt của một số nhóm có khả

Bảng 2. Tương tác giữa các phối tử thiazole với các enzyme virus Corona.

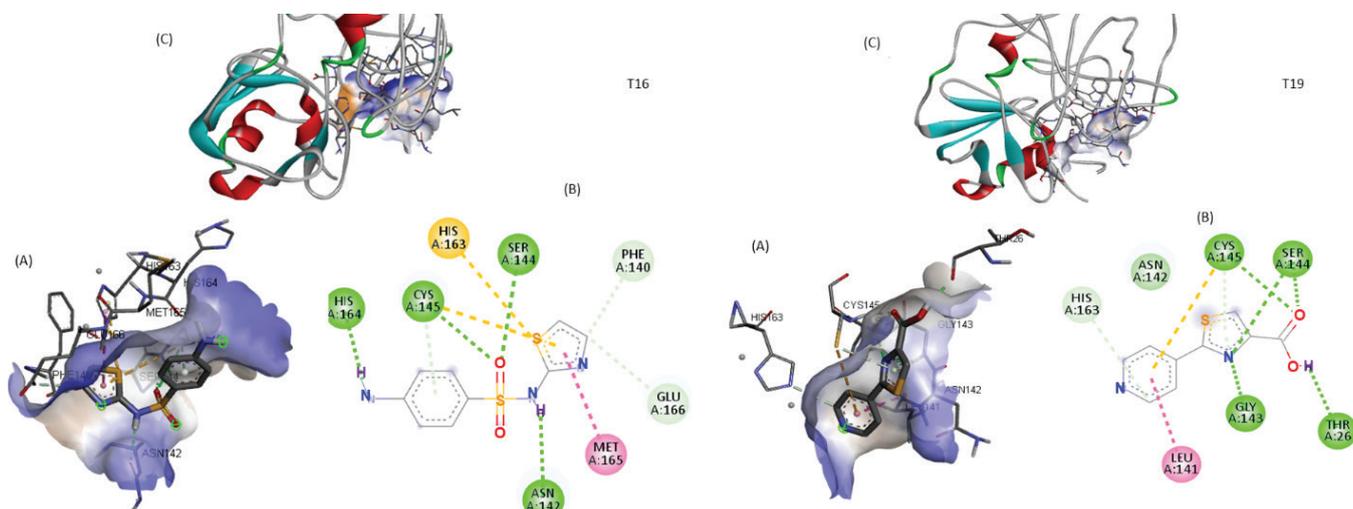
STT	Thiazole	E_4 (kcal/mol)	E_5 (kcal/mol)	E_6 (kcal/mol)
1	T1	-6,7	-5,3	-6,3
2	T2	-6,1	-4,7	-6,6
3	T3	-6,0	-4,3	-6,0
4	T4	-6,0	-5,6	-6,5
5	T5	-6,2	-5,1	-7,2
6	T6	-6,9	-5,9	-7,9
7	T7	-5,6	-5,1	-6,6
8	T8	-5,9	-5,2	-6,5
9	T9	-5,7	-5,3	-6,7
10	T10	-6,1	-5,5	-6,8
11	T11	-6,1	-5,3	-7,1
12	T12	-6,1	-5,4	-7,2
13	T13	-7,0	-5,7	-7,8
14	T14	-7,0	-6,0	-7,6
15	T15	-6,9	-5,7	-7,9
16	T16	-7,6	-7,9	-9,2
17	T17	-7,3	-7,5	-8,6
18	T18	-7,7	-8,5	-8,4
19	T19	-7,4	-8,3	-8,3
20	T20	-7,3	-7,4	-8,4



Hình 4. Cấu trúc 3D của dẫn chất thiazole trong trung tâm hoạt động của SARS-CoV-2 3CLpro.

năng tạo liên kết hydro từ đó làm tăng năng lượng liên kết với enzyme (hình 5). Đáng chú ý là hai liên kết hydro giữa nguyên tử lưu huỳnh và nitơ trong khung dị vòng thiazole với nguyên tử oxy trong HIS163 và CYS145. Ngoài ra còn có thêm hai liên kết hydro giữa nhóm -S=O với H trong CYS145 và SER144.

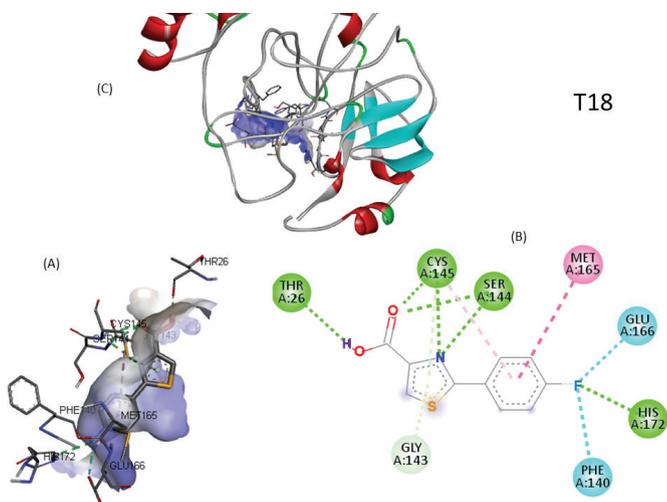
Hợp chất T17 và T20 đều có năng lượng tương tác với enzyme SARS-CoV-2 3CLpro là -7,3 kcal/mol. Sự tương tác phụ thuộc chủ yếu vào lực hút tĩnh điện giữa T17 và T20 với các acid amin trong cấu trúc của enzyme như asparagine,



Hình 5. T16, T19 tương tác (A), (B) trong tâm hoạt động của SARS-CoV-2 3CLpro (C).

serine. Với T19, kết quả mô phỏng cho thấy, năng lượng tương tác là -7,4 kcal/mol. Các tương tác mạnh giữa T16, T19 và SAR-CoV-2 3CLpro được thể hiện rõ trong hình 5. Các tương tác bao gồm liên kết hydro giữa nguyên tử N của vòng thiazole với GLY143, SER144 và liên kết hydro giữa nhóm carbonyl của hợp chất T19 với SER144, CYS145 và THR26.

Trong các dẫn chất thiazole được thử nghiệm, T18 có năng lượng tương tác mạnh nhất trong dãy với enzyme SARS-CoV-2 3CLpro. Với cấu trúc của phân tử cũng như sự có mặt của một số nhóm có khả năng liên kết tốt làm tăng năng lượng liên kết của T18 với enzyme (-7,7 kcal/mol, hình 6). Bên cạnh các liên kết yếu như π -alkyl; π -S còn có các tương tác, liên kết mạnh như các liên kết hydro của CYS145, SER144, HIS172, THR26. Ngoài ra, Flo có 1 electron độc thân và có thể tạo thành liên kết cho nhận với một trong ba acid amin GLU166, PHE140 và HIS 172.



Hình 6. T18 tương tác (A), (B) trong tâm hoạt động của SARS-CoV-2 3CLpro(C).

3.2. Sàng lọc ảo các thuốc có cấu trúc dị vòng thiazole đã được FDA cấp phép lưu hành

Trong quá trình sàng lọc ảo, 20 thuốc đã được lưu hành có mang khung dị vòng thiazole được đưa vào trung tâm hoạt động của 3 enzyme 3CLpro. Năng lượng tương tác giữa khung dị vòng thiazole và trung tâm hoạt động của protein giúp tìm ra được các hợp chất có khả năng ức chế hoạt động của enzyme thông qua cơ chế gắn kết trực tiếp vào tâm xúc tác (vị trí cạnh tranh với cơ chất của enzyme). Năng lượng liên kết của từng thuốc với các enzyme SARS-Cov-2 3CLpro(E1), SARS-CoV 3CLpro(E2), MERS-CoV 3CLpro(E3) được tổng hợp ở bảng 3.

Bảng 3. Tương tác giữa các thuốc có khung thiazole đối với enzyme 3CLpro.

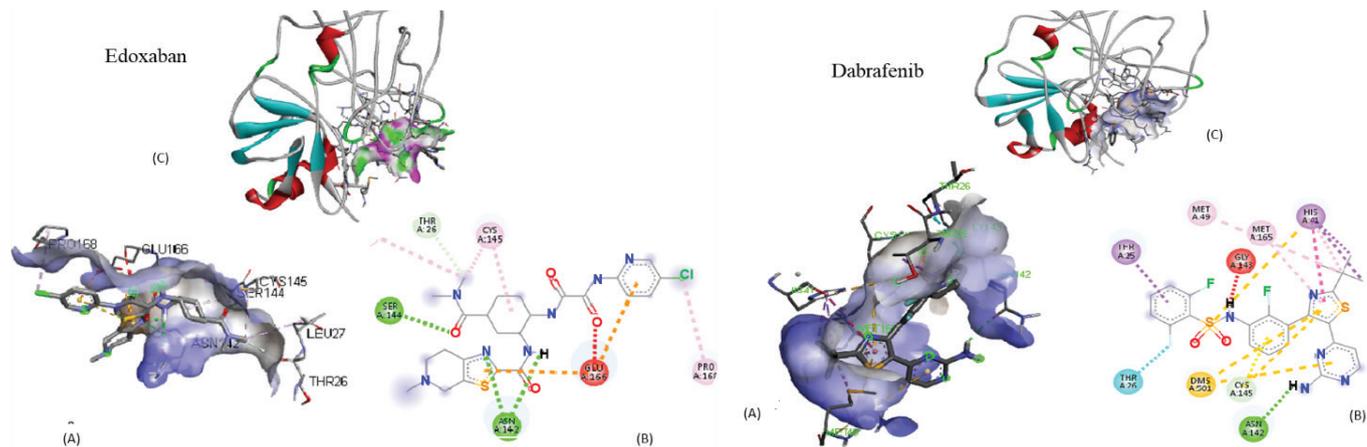
STT	Tên thuốc	E ₁ (kcal/mol)	E ₂ (kcal/mol)	E ₃ (kcal/mol)
1	Mirabegron	-6,0	-6,8	-7,8
2	Alpelisib	-7,7	-7,2	-6,4
3	Cefiderocol	-6,5	-6,5	-4,9
4	Isavuconazole	-6,8	-7,1	-9,0
5	Edoxaban	-8,6	-8,8	-9,7
6	Dabrafenib	-8,7	-9,0	-9,8
7	Febuxostat	-7,1	-8,6	-8,0
8	Ixabepilone	-8,8	-8,7	-8,7
9	Dasatinib	-7,4	-8,8	-8,5
10	Nitazoxanide	-7,2	-7,7	-8,8
11	Pramipexole	-5,2	-6,3	-6,9
12	Ritonavir	-5,3	-4,1	-4,3
13	Aztreonam	-8,4	-8,5	-7,7
14	Famotidine	-7,1	-7,5	-8,3
15	Ceftaroline fosamil	-8,9	-8,5	-9,7
16	Cefotiam	-6,1	-7,7	-8,7
17	Ceftibuten	-7,3	-7,8	-8,8
18	Cefđinir	-7,4	-8,1	-8,3
19	Cefotaxime	-7,1	-8,4	-9,3
20	Ceftizoxime	-8,0	-8,3	-9,6

Kết quả nghiên cứu với các enzyme SARS-CoV-2 3CLpro, SARS-CoV 3CLpro, MERS-CoV 3CLpro có 4 thuốc cho thấy những năng lượng liên kết thấp nhất đó là: Edoxaban, Ixabepilone, Dabrafenib, Ceftaroline fosamil. So sánh với các hợp chất có cấu trúc phân tử nhỏ ở trên, cả 4 thuốc này đều cho thấy khả năng tương tác tốt hơn với enzyme 3CLpro. Trên dữ liệu nghiên cứu, kết quả phân tích cho thấy Edoxaban - một thuốc chống đông máu đường uống có năng lượng tương tác với SARS-CoV-2 3CLpro, SARS-CoV 3CLpro, MERS-CoV 3CLpro lần lượt là -8,6; -8,8; -9,7 (kcal/mol), Sự tương tác phụ thuộc chủ yếu vào lực hút tĩnh điện giữa Edoxaban và các acid amin trong cấu trúc của enzyme như Asparagine và Serine (hình 7).

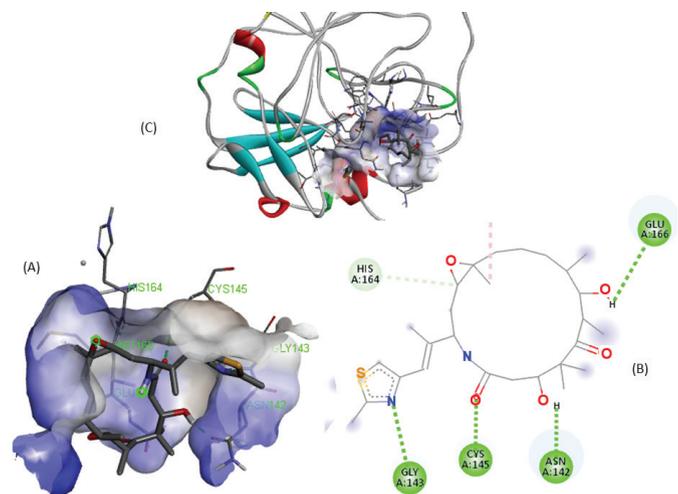
Trong số các thuốc có tương tác tốt với enzyme 3CLPro, Dabrafenib có năng lượng tương tác với enzyme SARS-CoV-2 3CLpro, SARS-CoV 3CLpro, MERS-CoV 3CLpro lần lượt là -8,7; -9,0; -9,8 kcal/mol. Cấu trúc của phân tử

cũng như sự có mặt của một số nhóm có khả năng tạo liên kết hydro cũng làm tăng năng lượng liên kết với enzyme SARS-CoV-2 3CLpro (-8,7 kcal/mol trong hình 7). Bên cạnh các tương tác yếu như π - π , π - σ , π -alkyl chú ý hơn cả là liên kết hydro giữa NH proton với O trong Asn142 ngoài ra có liên kết giữa nguyên tử halogen flo với acid amin threonin 26.

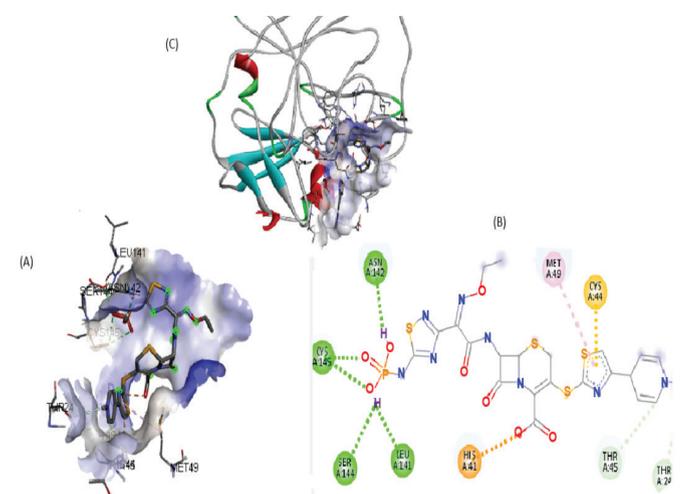
Trong nghiên cứu tương tác của Ixabepilone với 3 loại enzyme SARS-CoV-2 3CLpro, SARS-CoV 3CLpro, MERS-CoV 3CLpro, kết quả mô phỏng cho thấy, năng lượng liên kết lần lượt là -8,8; -8,7; -8,7 kcal/mol. Như vậy, Ixabepilone tương tác tốt với cả 3 loại enzyme Corona protease này. Các tương tác mạnh của Ixabepilone với enzyme SARS-CoV-2 3CLpro được thể hiện trên hình 8. Trong đó có liên kết hydro giữa oxy trong nhóm CHO và cystein 145, bên cạnh đó còn có 3 liên kết hydro của Glu166, Gly143 và Cys145.



Hình 7. Edoxaban và Dabrafenib tương tác (A), (B) trong trung tâm hoạt động protein SARS-CoV-2 3CLpro (C).



Hình 8. Ixabepilone tương tác (A), (B) trong trung tâm hoạt động protein SARS-CoV-2 3CLpro (C).



Hình 9. Ceftaroline fosamil tương tác (A), (B) trong trung tâm hoạt động protein SARS-CoV-2 3CLpro (C).

Ceftaroline fosamil, một thuốc kháng sinh nhóm cephalosporin cho thấy khả năng tương tác mạnh với protein 3CLpro. Năng lượng liên kết với 3 enzyme SARS-CoV-2 3CLpro, SARS-CoV 3CLpro, MERS-CoV 3CLpro lần lượt là: -8,9; -8,5; -9,7 kcal/mol. Với năng lượng liên kết -8,9 kcal/mol, Ceftaroline fosamil là thuốc có tương tác tốt nhất trong tất cả các thuốc được sàng lọc đối với enzyme SARS-CoV-2 3CLpro gây bệnh COVID-19. Trong cấu trúc của Ceftaroline fosamil vòng 1,3-thiazole gắn vào vị trí 3 của nhân cephalosporin và nhóm oxime trong gốc acyl C7 chịu trách nhiệm cho các hoạt tính. Tương tác mạnh của Ceftaroline fosamil được thể hiện rõ bằng liên kết hydro giữa PO với H của NH của cystein 145. Nguyên tử oxy của asparagine 142 tạo liên kết hydro với hydro của Ceftaroline fosamil. Ngoài ra còn có các liên kết hydro với leucine 141 và serine 144 (hình 9).

Kết quả phân tích cho thấy, bằng cách sàng lọc các thuốc chứa thiazole được FDA cấp phép lưu hành, chúng tôi đã xây dựng được một số thuốc có khả năng tương tác tốt với SARS-CoV-2 3CLpro. Một số cấu trúc có năng lượng liên kết trong khoảng -8,6 đến -8,9 kcal/mol. Năng lượng này lớn hơn so với một số cấu trúc được công bố gần đây, cho thấy tiềm năng sử dụng các hợp chất có khung dị vòng thiazole với tác dụng ức chế enzyme 3CLpro của SARS-CoV-2. Các thuốc được FDA cấp phép lưu hành trên thị trường cho thấy, ái lực với enzyme SARS-CoV-2 3CLpro tốt hơn các mảnh phân tử nhỏ dẫn chất của thiazole được nghiên cứu, có lẽ do các thuốc này ngoài các liên kết tương tác nổi bật giữa dị vòng thiazole với trung tâm hoạt động của protein, còn có sự hỗ trợ tương tác của một số nhóm chức khác trong cấu trúc. Mặt khác, enzyme 3CLpro là một protease chỉ có ở virus và không tương đồng với protease nào của người nên các hợp chất hướng ức chế enzyme 3CLpro vừa được đánh giá trong nghiên cứu này được kỳ vọng sẽ có tác dụng chọn lọc đặc hiệu, giảm tác dụng không mong muốn khi sử dụng. Mô hình docking phân tử dự đoán được xây dựng cho thấy, độ chính xác cao trong khả năng phân loại các hợp chất có “hoạt tính” ức chế và không có hoạt tính ức chế enzyme này, là tiền đề cho các nghiên cứu sâu hơn trong việc thiết kế các hợp chất làm thuốc điều trị COVID-19, cũng như các bệnh liên quan đến các dòng virus Corona khác.

4. Kết luận

Nghiên cứu sàng lọc ảo mô phỏng tương tác giữa các dẫn chất có khung dị vòng thiazole với 3 enzyme 3CLpro của virus Corona, thông qua phương pháp 3D docking phân tử đã được thực hiện, với 40 dẫn chất khác nhau, bao gồm các thuốc đã được lưu hành cũng như các hợp chất đang trong quá trình nghiên cứu tiền lâm sàng. Nhóm nghiên

cứu đã xây dựng được một số khung thiazole có khả năng tương tác tốt với SARS-CoV-2 3CLpro, trong đó một số cấu trúc có năng lượng liên kết trong khoảng -7,3 đến -9 kcal/mol. Các hợp chất dị vòng thiazole T₁₆-T₂₀ và đặc biệt là các thuốc có khung thiazole đã được FDA cấp phép lưu hành là Edoxaban, Ixabepilone, Dabrafenib, Ceftaroline fosamil thể hiện tương tác mạnh nhất với enzyme 3CLpro của 3 loại virus Corona được nghiên cứu, góp phần khẳng định khung dị vòng thiazole là một trong các khung dị vòng có tương tác tốt, có ái lực mạnh, khả năng gắn kết ổn định vào vị trí xúc tác của protein. Nghiên cứu cho thấy, tiềm năng để phát triển các dẫn chất mang khung dị vòng thiazole hướng ức chế 3CLpro và ức chế sự phát triển của virus Corona. Kết quả này đóng vai trò quan trọng trong việc nghiên cứu và phát triển các thuốc kháng virus và điều trị COVID-19 thông qua ức chế enzyme 3CLpro của virus. Tuy nhiên, nghiên cứu docking phân tử còn một số hạn chế, như việc chưa đánh giá được tương tác giữa các hợp chất có tiềm năng với trung tâm hoạt động của protein khi protein ở dạng linh động. Do vậy, cần tiến hành thêm các nghiên cứu mô phỏng ADMET *in silico*, nghiên cứu thử nghiệm mô phỏng động lực học phân tử (molecular dynamics simulations) và các nghiên cứu thực nghiệm *in vitro*, *in vivo* để đánh giá lại kết quả sàng lọc, chứng minh hoạt tính một cách chính xác hơn. Đồng thời nhóm nghiên cứu đề xuất nghiên cứu, phát triển các dẫn xuất mang khung dị vòng thiazole với các nhóm chức khác nhau để tăng cường hoạt tính, với mục đích phát triển thuốc mới điều trị COVID-19 trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] C. Drosten, S. Günther, W. Preiser, et al. (2003), “Identification of a novel Coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome”, *N. Engl. J. Med.*, **348**, pp.1967-1976, DOI: 10.1056/NEJMoa030747.
- [2] J.S. Peiris, S.T. Lai, P. Poon, et al. (2003), “Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome”, *The Lancet*, **361(9366)**, pp.1319-1325, DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13077-2.
- [3] R. Lu, X. Zhao, J. Li, et al. (2020), “Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel Coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding”, *Lancet*, **395(10224)**, pp.565-574, DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- [4] W. Dai, B. Zhang, X.M. Jiang, et al. (2020), “Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease”, *Science*, **368**, pp.1331-1335, DOI: 10.1126/science.abb4489.
- [5] V.M.F. Amorim, E.P. Soares, A.S. Al Ferrari, et al. (2024), “3-chymotrypsin-like protease (3CLpro) of SARS-CoV-2: Validation as a molecular target, proposal of a novel catalytic mechanism, and inhibitors in preclinical and clinical trials”, *Viruses*, **16(6)**, DOI: 10.3390/v16060844.

- [6] United States Food and Drug Administration (2021), “FDA authorizes first oral antiviral for treatment of COVID-19”, *FDA* (Press release), <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-first-oral-antiviral-treatment-covid-19>, accessed 2 June 2025.
- [7] S. Reis, M.I. Metzendorf, R. Kuehn, et al. (2023), “Nirmatrelvir combined with ritonavir for preventing and treating COVID-19”, *Cochrane Database Syst. Rev.*, **11**, DOI: 10.1002/14651858.CD015395.pub3.
- [8] I. Yavari, T. Sanaeishoar, M. Ghazvini, et al. (2010), “Solvent-free synthesis of functionalized 2,3-dihydrothiazole from isothiocyanate, primary alkylamines and 2-chloro-1,3-dicarbonyl compound”, *J. Sulfur Chem.*, **31(3)**, pp.169-176, DOI:10.1080/17415993.2010.485645.
- [9] S. Hosseinezhad, A. Ramazani (2023), “Thiazole ring - the antimicrobial, anti-inflammatory, and anticancer active scaffold”, *Arab. J. Chem.*, **16(11)**, DOI: 10.1016/j.arabjc.2023.105234.
- [10] A. Shafiee, M. Dolatabadi, F. Kamal (1990), “Synthesis and antibacterial and antifungal activities of 4-substituted-2-thiazolyldrazones”, *J. Sci. I. R. Iran*, **1(2)**, pp.107-110.
- [11] K.H. Narasimhamurthy, T.R. Swaroop, K.S. Rangappa (2024), “A review on progress of thiazole derivatives as potential anti-inflammatory agents”, *Eur. J. Med. Chem. Rep.*, **12**, DOI:10.1016/j.ejmcr.2024.100225.
- [12] A. Hsu, G.R. Granneman, G. Witt, et al. (1997), “Multiple-dose pharmacokinetics of ritonavir in human immunodeficiency virus-infected subjects”, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **41(5)**, pp.898-905.
- [13] A.B. Gurung, M.A. Ali, J. Lee, et al. (2020), “Structure-based virtual screening of phytochemicals and repurposing of FDA approved antiviral drugs unravels lead molecules as potential inhibitors of Coronavirus 3C-like protease enzyme”, *J. King Saud Univ. Sci.*, **32(6)**, pp.2845-2853, DOI: 10.1016/j.jksus.2020.07.007.
- [14] M.A. Alam (2023), “Thiazole, a privileged scaffold in drug discovery”, *Privileged Scaffolds in Drug Discovery*, pp.1-19, DOI: 10.1016/B978-0-443-18611-0.00027-9.
- [15] M. Proj, M. Hrast, D. Knez, et al. (2022), “Fragment-sized thiazoles in fragment-based drug discovery campaigns: Friend or foe”, *ACS Med. Chem. Lett.*, **13(12)**, pp.1905-1910, DOI: 10.1021/acsmchemlett.2c00429.
- [16] Y. Wang, W.K. Law, J.S. Hu, et al. (2014), “Discovery of FDA-approved drugs as inhibitors of fatty acid binding protein 4 using molecular docking screening”, *J. Chem. Inf. Model.*, **54(11)**, pp.3046-3050, DOI: 10.1021/ci500503b.
- [17] E.M. Sharshira, M. Hamada (2012), “Synthesis, characterization and antimicrobial activities of some thiazole derivatives”, *Am. J. Org. Chem.*, **2(3)**, pp.69-73, DOI: 10.5923/j.ajoc.20120203.06.
- [18] S.R. Pattan, N. Dighe, A. Nirmal, et al. (2009), “Synthesis and biological evaluation of some substituted amino thiazole derivatives”, *Asian J. Res. Chem.*, **2(2)**, pp.196-201.
- [19] A. Sudhakar, A. Pati, M. Baburao, et al. (2010), “An efficient, uncatalyzed, and rapid synthesis of thiazoles and aminothiazoles under microwave irradiation and investigation of their biological activity”, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **185**, pp.103-109.

Nghiên cứu lý thuyết sự hấp phụ các phân tử hữu cơ dễ bay hơi trên bề mặt MoSe_2

Nguyễn Ngọc Trí*, Cao Thị Hương

Phòng Thí nghiệm Hóa học Tính toán và Mô phỏng, Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Quy Nhơn,
70 An Dương Vương, phường Nguyễn Văn Cừ, TP Quy Nhơn, tỉnh Bình Định, Việt Nam

Ngày nhận bài 23/1/2024; ngày chuyển phân biện 25/1/2024; ngày nhận phân biện 4/4/2024; ngày chấp nhận đăng 14/2/2025

Tóm tắt:

Việc hiểu cơ chế hấp phụ các phân tử trên bề mặt vật liệu như dichalcogenide kim loại chuyển tiếp có ý nghĩa quan trọng để đánh giá đầy đủ các hiện tượng bề mặt cũng như tính chất điện tử của vật liệu. Trong nghiên cứu này, tác giả sử dụng các tính toán hóa học lượng tử để khảo sát chi tiết sự tương tác giữa các hợp chất hữu cơ dễ bay hơi (VOC) trên bề mặt MoSe_2 . Các cấu hình hấp phụ được làm bền bởi tương tác $\text{Se} \cdots \text{H/C/O}$. Kết quả cho thấy, sự hấp phụ các phân tử trên bề mặt MoSe_2 được đánh giá là hấp phụ vật lý yếu. Khả năng hấp phụ của các phân tử trên MoSe_2 giảm dần theo thứ tự $\text{C}_3\text{H}_7\text{OH} > \text{C}_5\text{H}_{12} > \text{C}_2\text{H}_3\text{CHO} > \text{H}_3\text{COCH}_3 > \text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2$. Các phân tích nguyên tử trong phân tử (AIM) và orbital liên kết thích hợp (NBO) chỉ ra rằng, các tương tác ngoại phân tử $\text{Se} \cdots \text{H/C/O}$ đều thuộc loại tương tác yếu và có bản chất không cộng hóa trị. Kết quả đạt được cho thấy, MoSe_2 dạng đơn lớp có khả năng cảm biến tốt đối với các VOC. Thời gian tái tạo bề mặt MoSe_2 trong các hệ khảo sát ở nhiệt độ phòng rất nhanh. Như vậy, MoSe_2 đơn lớp được mong đợi có tiềm năng trong ứng dụng cảm biến các hợp chất VOC.

Từ khóa: hợp chất hữu cơ dễ bay hơi, lý thuyết phiếm hàm mật độ, MoSe_2 , sự hấp phụ, tương tác bề mặt.

Chỉ số phân loại: 1.4, 2.4, 2.5

Theoretical study on the adsorption of volatile organic compounds on MoSe_2 surface

Ngoc Tri Nguyen*, Thi Huong Cao

Lab of Computational Chemistry and Modelling, Faculty of Natural Sciences, Quy Nhon University,
70 An Duong Vuong Street, Nguyen Van Cu Ward, Quy Nhon City, Binh Dinh Province, Vietnam

Received 23 January 2024; revised 4 April 2024; accepted 14 February 2025

Abstract:

Understanding the adsorption mechanism of molecules on material surfaces, such as transition metal dichalcogenides, is of great significance for fully evaluating insights into phenomena and electronic properties on material surfaces. In this work, we conducted quantum chemical calculations to investigate the interaction between volatile organic compounds (VOC) and MoSe_2 surface in detail. The $\text{Se} \cdots \text{H/C/O}$ intermolecular interactions contribute to stable adsorption configurations. Results indicate that the process of molecules adsorbed onto MoSe_2 is evaluated as weak physical adsorption. The adsorption ability of molecules on MoSe_2 decreases in the order of $\text{C}_3\text{H}_7\text{OH} > \text{C}_5\text{H}_{12} > \text{C}_2\text{H}_3\text{CHO} > \text{H}_3\text{COCH}_3 > \text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2$. The atoms in molecules (AIM) and natural bond orbital (NBO) analyses reveal that the $\text{Se} \cdots \text{H/C/O}$ intermolecular contacts are weak interactions and are non-covalent in nature. The obtained results indicate that the MoSe_2 monolayer has good sensitivity for volatile organic compounds. The recovery time for the MoSe_2 surface in the investigated systems is speedy after adsorption at room temperature. Therefore, monolayer MoSe_2 is anticipated to be a promising candidate for sensing applications involving VOC.

Keywords: adsorption, density functional theory, MoSe_2 , surface interaction, volatile organic compounds.

Classification numbers: 1.4, 2.4, 2.5

*Tác giả liên hệ: Email: nguyennngoctri@qnu.edu.vn