



NGHIÊN CỨU LÝ THUYẾT SỰ TƯƠNG TÁC CỦA OXALIPLATIN VỚI GUANINE VÀ GUANOSINE

Phạm Vũ Nhật, Nguyễn Chí Thành, Dương Quốc Đạt và Hồ Thị Yến

Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ

Thông tin chung:

Ngày nhận: 26/04/2016

Ngày chấp nhận: 29/08/2016

Title:

A theoretical study of interactions between oxaliplatin with guanine and guanosine

Từ khóa:

Chống ung thư, cisplatin, oxaliplatin, lý thuyết phiếm hàm mật độ, điện tích NBO

Keywords:

Anticancer, cisplatin, oxaliplatin, density functional theory, NBO charge

ABSTRACT

Search for new derivatives of platinum being more effective in cancer treatment has received much attention in recent times. It is considered that oxaliplatin is an antitumor derivative in cancers, which resist cisplatin, through in vitro and in vivo assays. However, studies on its reaction mechanism have not been elucidated. In this work, quantum chemical calculations are employed to examine interactions of hydrolysis products of oxaliplatin with the base site of DNA using guanine and guanosine as the model reactants. Thermodynamic parameters, electronic structures, bonding characteristics and spectroscopic properties of the resulting complexes are investigated using the B3LYP functional along with correlation-consistent basis sets. The calculated results show that these interactions are dominated by electrostatic effects, namely hydrogen bonding. In addition, there exists a charge flow from H atoms of ligands to O guanine, which stabilizes the resulting structures.

TÓM TẮT

Việc nghiên cứu tìm ra các dẫn xuất mới của platinum có hiệu quả hơn trong điều trị ung thư đã nhận được nhiều sự quan tâm trong thời gian gần đây. Oxaliplatin được đánh giá là dẫn xuất có hoạt tính kháng u trên các loại ung thư đề kháng với cisplatin thông qua các thử nghiệm in vitro và in vivo. Tuy nhiên, các nghiên cứu về cơ chế hoạt động của nó vẫn chưa được làm sáng tỏ. Trong nghiên cứu này, các phương pháp tính toán hóa lượng tử sẽ được sử dụng nhằm khảo sát sự tương tác giữa các sản phẩm thủy phân của oxaliplatin với phân base trong DNA cụ thể là guanine và guanosine. Phiếm hàm B3LYP cùng với các bộ hàm cơ sở thích hợp được sử dụng để khảo sát các tham số nhiệt động, cấu trúc điện tử, đặc điểm liên kết và tính chất quang phổ của các phức này. Kết quả tính toán cho thấy các tương tác này bị chi phối bởi các hiệu ứng có đặc trưng tính điện cụ thể ở đây là liên kết Hydro. Hơn nữa, còn tồn tại một dòng điện tích dịch chuyển từ nguyên tử hydro của các phối tử sang nguyên tử oxy của guanine giúp ổn định các cấu trúc tạo thành.

Trích dẫn: Phạm Vũ Nhật, Nguyễn Chí Thành, Dương Quốc Đạt và Hồ Thị Yến, 2016. Nghiên cứu lý thuyết sự tương tác của oxaliplatin với guanine và guanosine. Tạp chí Khoa học Trường Đại học Cần Thơ. 45a: 110-117.

1 GIỚI THIỆU

Cisplatin (cis -[PtCl₂(NH₃)₂] hay cis -DDP) là một loại thuốc chống ung thư được sử dụng rộng rãi và được xác nhận là đặc biệt hiệu quả trong điều trị ung thư phổi, tinh hoàn và buồng trứng cũng như các khối u ở đầu và cổ (Gordon *et al.*, 1993). Nhưng nó cũng gây ra một số phản ứng phụ rất nghiêm trọng lên thận, tai và hệ thần kinh (Najajreh *et al.*, 2006). Do đó, việc nghiên cứu các dẫn xuất có khả năng thay thế cisplatin nhưng ít độc, ít tác dụng phụ và dễ sử dụng hơn đang là lĩnh vực thu hút nhiều nhóm nghiên cứu về hóa học, dược học, sinh-y học.

Tuy nhiên, đây là nhiệm vụ rất khó khăn, không những do sự đa dạng về thành phần, cấu trúc và tính chất của những phối tử thay thế, mà còn do thiếu những thông tin định lượng ở cấp độ nguyên tử về các yếu tố kiểm soát tương tác Pt-DNA. Thực tế, hàng ngàn hợp chất của Pt đã được tổng hợp trong những thập niên gần đây (Wong *et al.*, 1999), nhưng chỉ một vài chất như oxaliplatin, carboplatin và nedaplatin là được thử nghiệm lâm sàng và đi vào thương mại hóa (Boulikas *et al.*, 2007). Trong bối cảnh đó, một sự hiểu biết hoàn chỉnh về bản chất của tương tác giữa Pt và các thành phần tạo nên DNA là rất hữu ích cho quá trình thiết kế các hợp chất tương tự cisplatin.

Oxaliplatin là một thuốc thuộc nhóm các hợp chất platinum mới, trong đó nguyên tử Pt tạo phức với 1,2-diaminocyclohexane (*dach*) và nhóm oxalate (*ox*). Oxaliplatin có phổ tác dụng rộng trong *in vitro* gây độc tế bào và *in vivo* có hoạt tính kháng u trên nhiều loại u bao gồm u đại-trực tràng. Có hiện tượng cộng lực về hoạt tính độc tế bào giữa oxaliplatin với 5-fluorouracil trong cả *in vitro* và *in vivo*. Oxaliplatin cũng có hoạt tính trong *in vitro* và *in vivo* trên các loại ung thư đề kháng với cisplatin. Các nghiên cứu về cơ chế hoạt động của oxaliplatin – mặc dù chưa hoàn toàn sáng tỏ - cho thấy hoạt tính mạnh của nó là kết quả của sự chuyển hóa sinh học do tương tác với DNA tạo ra cả hai loại liên kết giữa và trong các sợi chéo nhau gây ra hiện tượng phá vỡ sự tổng hợp của DNA dẫn đến kết quả kháng u và độc tế bào.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành khảo sát sự tương tác giữa một dẫn xuất chứa O của cisplatin, oxaliplatin, với guanine và guanosine bằng các phương pháp tính toán hóa lượng tử. Mục đích chính của nghiên cứu là tìm hiểu bản chất của sự tương tác, bao gồm các điểm liên kết, năng lượng liên kết và cơ chế liên kết. Dựa trên cơ sở đó, đánh giá khả năng phản ứng của oxaliplatin so với cisplatin. Đây là những thông tin cần thiết cho những nghiên cứu về mối quan hệ định lượng giữa

cấu trúc và hoạt tính của cisplatin cũng như các dẫn xuất của nó.

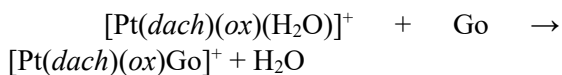
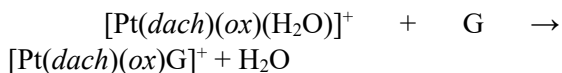
2 PHƯƠNG PHÁP TÍNH TOÁN

Tất cả các tính toán được thực hiện bằng cách sử dụng gói chương trình Gaussian 09 (Frisch *et al.*, 2009) trong khuôn khổ lý thuyết phiếm hàm mật độ DFT (Pierre *et al.*, 1964). Phiếm hàm lai hóa B3LYP cùng với các bộ hàm cơ sở cc-pVTZ và cc-pVTZ-PP được sử dụng để tối ưu hóa hình học cũng như tính toán năng lượng. Bộ hàm cơ sở với thể năng hiệu dụng (effective core potential – ECP) cc-pVTZ-PP (Peterson *et al.*, 2003) được áp dụng cho Pt, trong khi đó, bộ cơ sở electron đầy đủ cc-pVTZ được sử dụng cho các nguyên tố phi kim.

Bộ cơ sở cc-pVTZ-PP đã được kết hợp hiệu ứng tương đối tính (relativistic effects), một tính chất rất quan trọng đối với các kim loại nặng như Pt. Tần số dao động điều hòa (harmonic vibrational frequencies) cũng được tính nhằm xác định dạng hình học tối ưu tương ứng với cực tiểu địa phương (local minima) hay trạng thái chuyển tiếp trên bề mặt thế năng (potential energy surface). Điện tích obitan liên kết thuần túy (NBO – natural bond orbital charges) của các nguyên tử được xác định bằng chương trình NBO5.G (Glendening *et al.*, 2001). Chúng tôi sử dụng điện tích NBO để phân tích sự phân bố electron thay vì sử dụng điện tích Mulliken do điện tích NBO được đánh giá là đáng tin cậy hơn (Joshi *et al.*, 2006).

Giống như cisplatin, khi đi qua màng tế bào, oxaliplatin sẽ bị solvate hóa tạo nên cation phức [Pt(*dach*)(*ox*)(H₂O)]⁺ (Bancroft *et al.*, 1990). Cation này đóng vai trò là tác nhân platinat hóa, có khả năng kết hợp với các nucleotide của DNA thông qua các base purine (Johnson *et al.*, 1991). Sự tương tác Pt-Guanine được dự đoán là ưu tiên nhất ở vị trí N7 (Baik *et al.*, 2003).

Trong nghiên cứu này, chúng tôi khảo sát sự tương tác của [Pt(*dach*)(*ox*)(H₂O)]⁺ với guanine và guanosine tại các vị trí phối trí khác nhau để bị tấn công nhất. Năng lượng trao đổi phối tử của cation phức trên với guanine và guanosine được tính theo các quá trình:



Biến thiên năng lượng càng âm, quá trình càng dễ xảy ra, nhưng tính chọn lọc càng thấp. Bên cạnh đó, giá trị này còn có thể được sử dụng để đánh giá độ bền của tương tác Pt-Guanine và Pt-Guanosine.

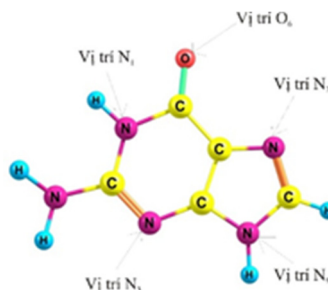
3 KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1 Sự tương tác giữa $[Pt(dach)(ox)(H_2O)]^+$ với guanine

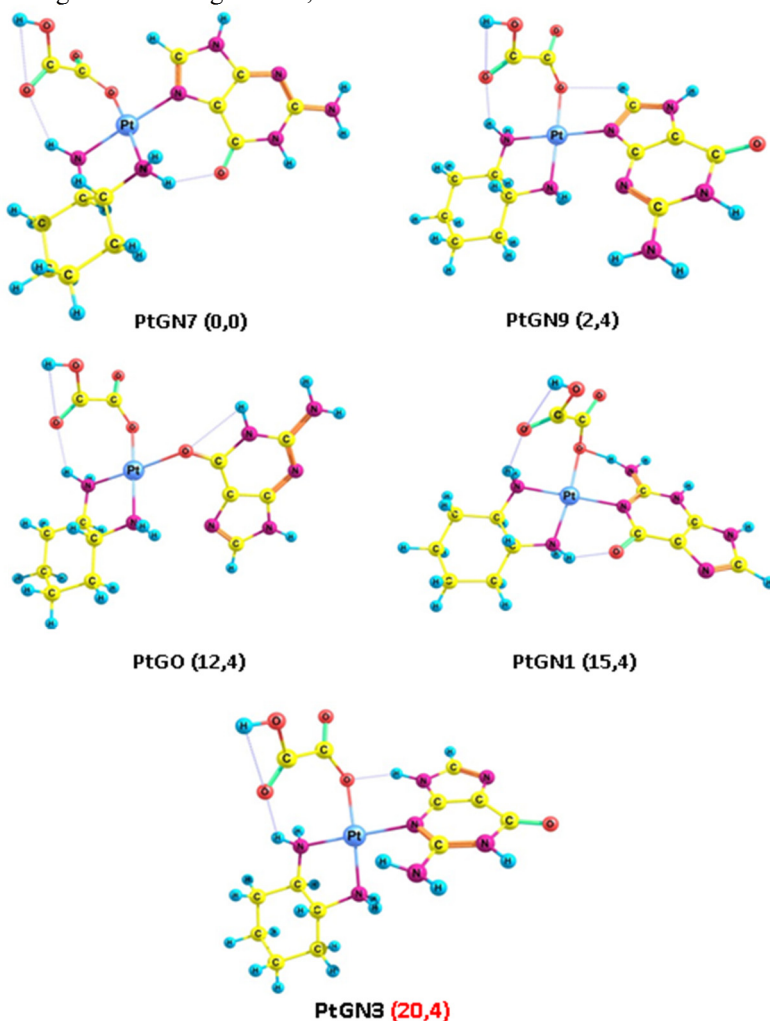
Guanine là một loại nucleobase hiện diện trong cả DNA và RNA, thuộc nhóm base purine, cấu trúc gồm có vòng pyrimidine và vòng imidazol 5 cạnh (Hình 1). Oxaliplatin có thể hình thành liên kết với phân tử guanine tại các vị trí N₁, N₃, N₇, N₉ và O₆. Sự hình thành liên kết giữa oxaliplatin với guanine tại những vị trí này lần lượt được ký hiệu là PtGN1, PtGN3, PtGN7, PtGN9 và PtGO. Có 5 cấu trúc của phức $[Pt(dach)(ox)Aq]^+$ thu được tại mức lý thuyết B3LYP/cc-pVTZ-(PP) (Hình 2). Tất cả các cấu trúc đều có liên kết hydro giữa guanine và các phối tử khác ngoại trừ PtGO.

Cấu trúc có năng lượng thấp của $[Pt(dach)(ox)Aq]^+$ là PtGN7. Dạng này được ổn định nhờ liên kết hydro giữa N-H trên phối tử *dach* với nguyên tử O của guanine. Trong khi đó, cấu

trúc PtGN3 có năng lượng cao nhất nên kém ổn định nhất. Chênh lệch năng lượng của hai dạng này tại mức lý thuyết B3LYP/cc-pVTZ-(PP) là 20,4 kcal/mol và do đó giá trị này có thể được xem là năng lượng liên kết hydro trong ion phức $[Pt(dach)(ox)G]^+$. Các cấu trúc PtGN9 và PtGN1 cũng hình thành liên kết hydro nhưng chúng kém bền hơn PtGN7.



Hình 1: Guanine và các vị trí có thể hình thành liên kết với oxaliplatin



Hình 2: Cấu trúc của $[Pt(dach)(ox)G]^+$ được tối ưu tại B3LYP/cc-pVTZ-(PP). Giá trị trong dấu ngoặc đơn là năng lượng tương đối giữa các đồng phân (kcal/mol)

Bảng 1 trình bày một số kết quả thu được cho phức $[Pt(dach)(ox)G]^+$. Năng lượng trao đổi phối tử tính tại mức lý thuyết B3LYP/cc-pVTZ-(PP) thay đổi từ -275,26 (PtGN7) đến -254,84 (PtGN3). Kết quả cho thấy sự thay thế một phân tử H_2O trong $[Pt(dach)(ox)G]^+$ bởi phối tử guanine là quá trình giải phóng năng lượng và tương tác giữa phức Pt(II)-G mang bản chất hóa học.

Bảng 1: Năng lượng tương đối giữa các cấu trúc (RE), năng lượng trao đổi phối tử (E^T) và độ dài liên kết hydro cũng như độ dài liên kết giữa Pt với guanine (r_{Pt-G})

	RE (kcal/mol)	E^T (kcal/mol)	Độ dài liên kết hydro r_{Pt-G} (Å)	
PtGN7	0,0	-275,26	1,94	2,05
PtGN9	2,4	-273,01	2,37	2,04
PtGO	12,4	-262,88	-	2,06
PtGN1	15,4	-259,89	1,84	2,11
PtGN3	20,4	-254,84	2,02	2,08

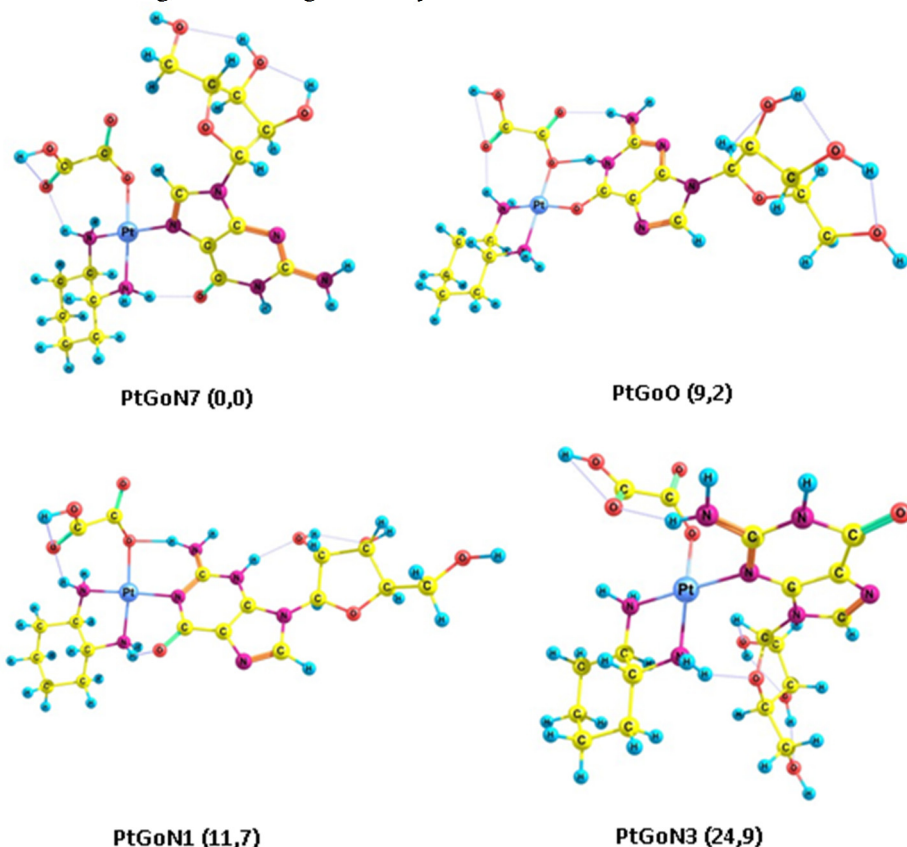
Từ kết quả này ta có thể nhận xét rằng cả độ dài liên kết hydro giữa oxaliplatin với guanine và độ dài liên kết Pt-G đều có ảnh hưởng đến độ bền của các cấu trúc. Nhìn chung, các khoảng cách này

càng ngắn thì hệ càng bền. Hai cấu trúc bền nhất chính là PtGN7 và PtGN9 đều có r_{Pt-G} ngắn nhất (lần lượt là 2,05 và 2,04 Å), tuy nhiên PtGN7 bền hơn do có độ dài liên kết hydro ngắn hơn nhiều (1,94 so với 2,37 Å). Điều này có thể do trong phân tử PtGN7 liên kết hydro là N-H...O nên nguyên tử H linh động hơn so với H trong C-H...O của PtGN9.

3.2 Sự tương tác giữa $[Pt(dach)(ox)(H_2O)]^+$ với guanosine

Sự thay thế guanine bởi guanosine cho ta ion phức $[Pt(dach)(ox)Go]^+$ với các cấu trúc được dự đoán như trên Hình 3. Tất cả đều được ổn định bởi liên kết hydro.

Cấu trúc có năng lượng thấp nhất của $[Pt(dach)(ox)Go]^+$ là PtGoN7. Dạng này được ổn định nhờ liên kết hydro giữa H của nhóm N-H trên phối tử *dach* với nguyên tử O trên vòng pyrimidine của guanosine. Trong khi đó, cấu trúc PtGoN3 có năng lượng cao nhất với mức chênh lệch so với PtGoN7 là 24,9 kcal/mol nên kém ổn định nhất. Các cấu trúc PtGoO và PtGoN1 cũng hình thành liên kết hydro nhưng chúng kém bền hơn PtGoN7.



Hình 3: Cấu trúc của $[Pt(dach)(ox)Go]^+$ được tối ưu tại B3LYP/cc-pVTZ-(PP). Giá trị trong dấu ngoặc đơn là năng lượng tương đối giữa các đồng phân (kcal/mol)

Bảng 2: Năng lượng trao đổi phối tử (E^T) và độ dài liên kết Pt-Go; NH...O trong phức [Pt(*dach*)(ox)Go]⁺

	E^T (kcal/mol)	r_{Pt-G} (Å)	$r_{NH...O}$ (Å)
PtGoN7	-280,45	2,05	1,89
PtGoO	-271,22	2,04	1,98
PtGoN1	-268,75	2,10	1,82
PtGoN3	-255,56	2,07	1,96

Bảng 2 trình bày một số kết quả thu được cho phức [Pt(*dach*)(ox)Go]⁺. Năng lượng trao đổi phối tử tính tại mức lý thuyết B3LYP/cc-pVTZ-(PP) thay đổi từ -280,45 (PtGoN7) đến -255,56 (PtGoN3). Kết quả cho thấy có mối tương quan giữa E^T với độ dài của liên kết hydro NH...O. Phức bền nhất PtGoN7 có giá trị E^T âm nhất tương thích với khoảng cách của liên kết $r_{NH...O}$ ngắn nhất.

3.3 Sự thay đổi các tham số hình học và tần số dao động

Khi liên kết hydro XH...O được hình thành, độ dài và tần số dao động của liên kết XH có sự thay đổi đáng kể (Bảng 3). Kết quả tính tại mức lý thuyết B3LYP/cc-pVTZ/cc-pVTZ-PP cho thấy, do tạo liên kết hydro, độ dài các liên kết X-H được kéo dài ra (0,002 - 0,012 Å), ứng với sự giảm tần số dao động X-H (88,59 - 255,23 cm⁻¹).

Bảng 3: Sự thay đổi độ dài (Δr , Å), tần số dao động ($\Delta \nu$, cm⁻¹) của các liên kết X-H tham gia liên kết hydro

Phức	Liên kết	Δr	$\Delta \nu$
PtGN1	HN-H	0,009	-118,89
PtGN3	N-H	0,009	-136,22
PtGN7	HN-H	0,007	-88,59
PtGN9	C-H	0,002	34,35
PtGoN1	HN-H	0,010	44,18
PtGoN3	HN-H	0,009	-138,94
PtGoN7	HN-H	0,008	-118,85
PtGoO	N-H	0,012	-255,23

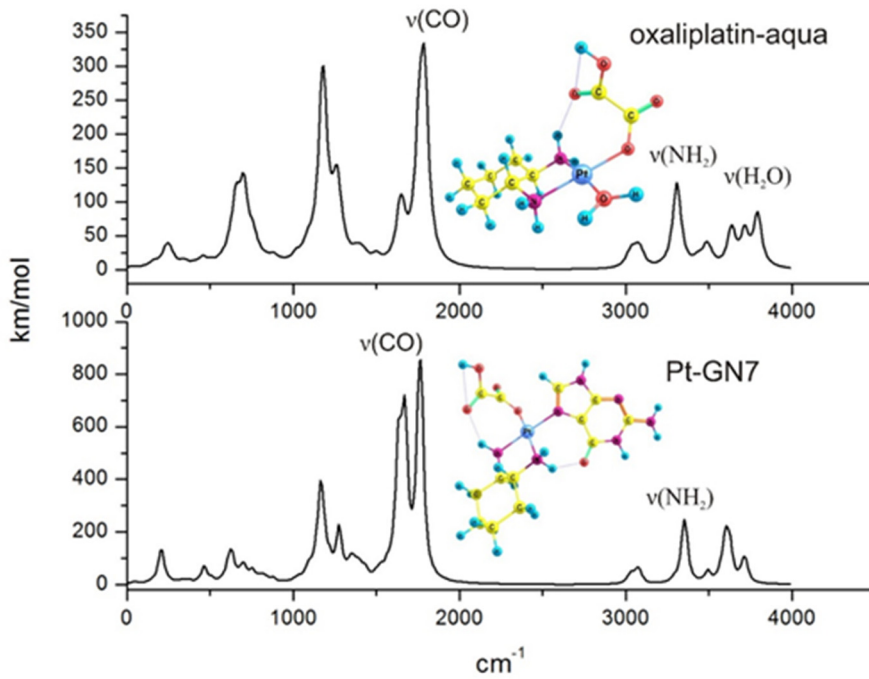
Ví dụ, độ dài liên kết HN-H của nhóm *dach* trong phức [Pt(*dach*)(ox)Aq]⁺ là 1,019 Å so với 1,026 Å trong cấu trúc PtGN7. Phù hợp với sự thay đổi về độ dài liên kết, sự dao động co giãn liên kết HN-H bị chuyển dịch đỏ đáng kể. Dao động này trong PtGN7 xuất hiện tại 3348,08 cm⁻¹ so với giá trị 3436,67 cm⁻¹ trong phức monoaqua [Pt(*dach*)(ox)Aq]⁺.

Sự hình thành liên kết hydro ảnh hưởng không

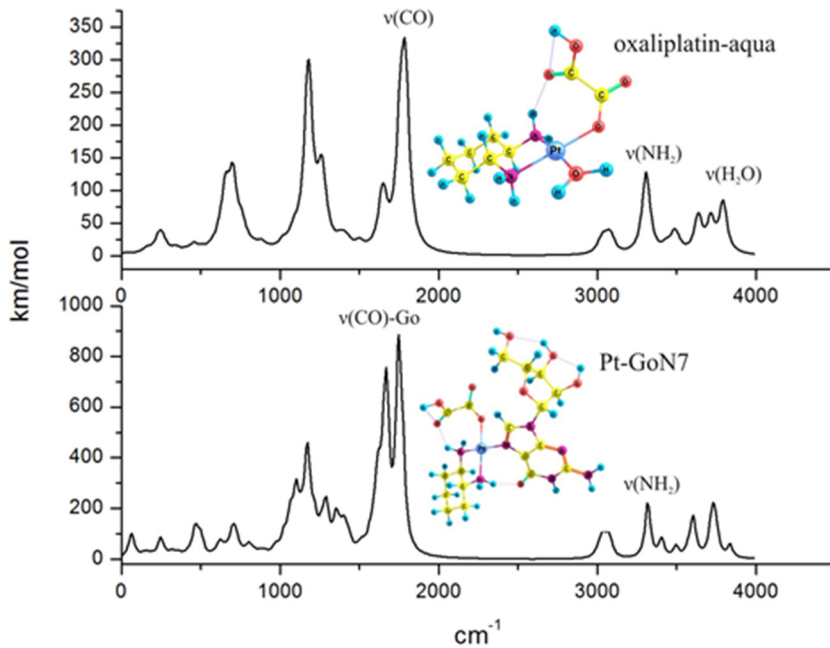
chỉ đến liên kết X-H mà còn đến nhóm cacbonyl của guanine và guanosine. Dao động hóa trị của liên kết C=O trong guanine và guanosine được dự đoán là xuất hiện tại 1797,26 và 1796,07 cm⁻¹. Do ảnh hưởng của liên kết hydro, tần số dao động C=O trong phức PtGN7 và PtGoN7 bị chuyển dịch đỏ lần lượt đến 1751,03 và 1742,47 cm⁻¹. Sự thay đổi này được giải thích là do sự hình thành liên kết hydro đã làm yếu đi liên kết đôi C=O, bên cạnh sự tác dụng của quá trình platinat hóa.

Mặc dù cho đến thời điểm này, phổ thực nghiệm của những hệ nghiên cứu chưa được công bố, nhưng phổ lý thuyết của chúng vẫn được trình bày trong bài báo này như là những dự đoán mà có thể cho phép xác định cấu trúc tối ưu khi những thông tin thực nghiệm về quang phổ xuất hiện. Hình 4 và 5 minh họa phổ dao động (IR) của phức monoaqua oxaliplatin và các cấu trúc bền nhất của nó khi tạo liên kết với guanine và guanosine cụ thể là PtGN7 và PtGoN7.

Xem qua Hình 4 ta có thể thấy có 3 vùng phổ đặc trưng là vùng dao động trước 1500 cm⁻¹, vùng từ 1650-1850 cm⁻¹ và vùng từ 3000-4000 cm⁻¹. Với các dao động nhỏ hơn 1500 cm⁻¹ thuộc vùng phổ có các kiểu dao động phức tạp với các loại dao động biến dạng của các liên kết C-C, C-H,... và các dao động hóa trị C-N, C-O,... Chúng tương tác và dẫn đến kết quả là tạo ra nhiều dao động khung, đặc trưng cho sự chuyển động của toàn bộ phân tử chứ không riêng của một nhóm chức nào. Chính vì vậy, khi khảo sát thường bỏ qua vùng dao động vân tay này. Tiếp đến từ 1650-1850 cm⁻¹ là vùng dao động đặc trưng cho nhóm C=O, phổ đỏ của oxaliplatin-aqua chứa nhóm C=O có mũi cao với cường độ mạnh tại 1790,19 cm⁻¹, trong khi đó mũi C=O của guanine xuất hiện tại 1797,26 cm⁻¹. Sau khi tương tác với guanine lại cho ta đỉnh chệch đôi sâu có cường độ mạnh hơn tại vị trí 1770,92 cm⁻¹. Như vậy, có thể thấy quá trình giảm số sóng và cường độ dao động tăng lên là do sau khi tương tác đã hình thành liên kết hydro trong ion phức. Vùng dao động từ 3000-4000 cm⁻¹ của oxaliplatin-aqua xuất hiện mũi dao động hóa trị có cường độ nhỏ tại 3636,85 cm⁻¹. Tại 2 mũi ở vị trí 3436,67 và 3348,08 cm⁻¹ được quy kết là dao động N-H không tạo liên kết hydro và mũi có tạo liên kết hydro của nhóm *dach* trong oxaliplatin, vì quá trình tạo liên kết hydro sẽ làm cho số sóng dao động hóa trị bị giảm đi. Ngoài ra, vân hấp thụ còn bị trải rộng ra hơn và số sóng dao động biến dạng lại tăng lên.



Hình 4: Phổ IR của [Pt(*dach*)(*ox*)Aq]⁺ (trên) và của [Pt(*dach*)(*ox*)G]⁺ dạng bền nhất (dưới) tại mức lý thuyết B3LYP/cc-pVTZ/cc-pVTZ-PP



Hình 5: Phổ IR của [Pt(*dach*)(*ox*)Aq]⁺ (trên) và của [Pt(*dach*)(*ox*)Go]⁺ dạng bền nhất (dưới) tại mức lý thuyết B3LYP/cc-pVTZ/cc-pVTZ-PP

Gần như tương tự Hình 4 với 3 vùng phổ đặc trưng và các vị trí dao động hóa trị. Tuy nhiên, vẫn có một số nét đặc trưng riêng. Mũi C=O của guanosine tại vị trí 1796,07 cm^{-1} gần như tương đương với guanine (1797,26 cm^{-1}) nhưng sau khi tương tác cho mũi C=O mạnh hơn, mũi chệch đôi sâu hơn và có số sóng giảm đi nhiều hơn. Cụ thể mũi C=O của PtGoN7 là 1742,47 so với PtGN7 là 1770,92 cm^{-1} như đã xét ở trên. Ngoài ra, tín hiệu ở các vị trí 3436,67; 3348,08; 3317,82 cm^{-1} được cho là các dao động co giãn, dao động không đối xứng (bung dù) của liên kết N-H của nhóm *dach* trong oxaliplatin cho thấy sự tương tác mạnh mẽ sau khi vào cơ thể của oxaliplatin, mà cụ thể là do các liên kết thay đổi và hình thành liên kết hydro.

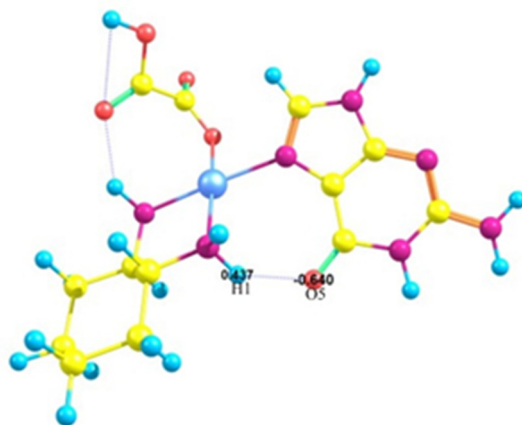
3.4 Phân tích NBO

Để có cái nhìn sâu hơn về bản chất của liên kết hydro trong các phức thu được, chúng tôi thực hiện các phân tích NBO ở cùng mức lý thuyết B3LYP/cc-pVTZ-(PP) cho các cấu trúc bền nhất. Trong phân tích NBO để đánh giá liên kết hydro ta cần quan tâm đặc biệt đến năng lượng nhiễu loạn bậc hai E(2) (Weinhold et al., 2012). Năng lượng E(2) càng lớn, tương tác của liên kết hydro càng mạnh. Bảng 4 liệt kê các giá trị E(2) liên quan đến liên kết hydro trong các phức PtGN7 và PtGoN7.

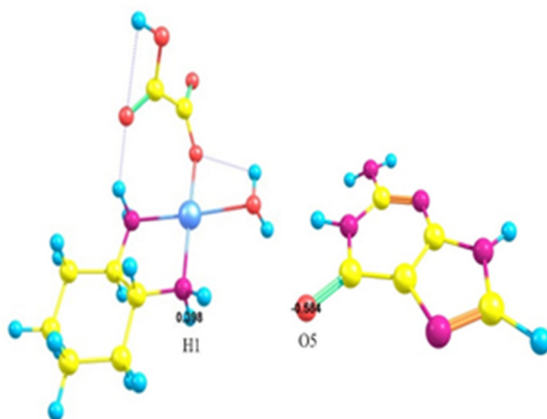
Bảng 4: Năng lượng nhiễu loạn bậc hai E(2) và điện tích NBO của các nguyên tử tham gia vào liên kết H tính tại mức lý thuyết B3LYP/cc-pVTZ-(PP)

Cấu trúc	Năng lượng (kcal/mol)	Điện tích NBO (au)
PtGN7		
LP(1) O5 → σ^* (N2H1)	2,76	O5 -0,640
LP(2) O5 → σ^* (N2H1)	4,03	H1 +0,437
PtGoN7		
LP(1) O5 → σ^* (N2H1)	3,39	O5 -0,651
LP(2) O5 → σ^* (N2H1)	5,24	H1 +0,440

Các giá trị năng lượng nhiễu loạn bậc hai được liệt kê trong Bảng 4 cho thấy sự hiện diện của những tương tác xuất phát từ các cặp electron tự do LP(1) và LP(2) của nhóm cacbonyl với các orbital phân liên kết σ^* (N-H). Dựa vào Bảng 4, ta thấy rõ ràng liên kết hydro trong PtGoN7 mạnh hơn trong PtGN7. Các giá trị E(2) của PtGN7 lần lượt là 2,76 và 4,04 so với 3,39 và 5,24 kcal/mol của PtGoN7.



Hình 6: Điện tích NBO của nguyên tử H1 và O5 trong PtGN7 (có liên kết H)



Hình 7: Điện tích NBO của nguyên tử H1 và O5 khi chưa tạo liên kết H

Vì liên kết hydro có liên quan đến sự phân bố lại điện tích nên chúng tôi tiến hành khảo sát thêm điện tích NBO của các nguyên tử tham gia vào liên kết hydro. Các giá trị điện tích này tính lại cùng mức lý thuyết và được trình bày trong Bảng 4 cùng với E(2). Những kết quả thu được từ điện tích NBO cho thấy do sự hình thành liên kết hydro, nguyên tử H trở nên dương điện hơn. Thật vậy, điện tích của H1 trong PtGN7 là +0,437 au so với +0,398 au trong phân tử oxaliplatin-aqua (H của nhóm *dach*). Ngược lại, nguyên tử O trở nên âm điện hơn. Điện tích NBO của O5 trong PtGN7 là -0,640 và trong phân tử guanine là -0,584 au (Hình 6 và 7).

4 KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, sự tương tác giữa các sản phẩm thủy phân của oxaliplatin tại những vị trí tương tác khác nhau trên nucleobase guanine và guanosine được khảo sát một cách hệ thống bằng các phương pháp tính toán hóa học lượng tử. Lý thuyết phiếm hàm mật độ (B3LYP) kết hợp với các bộ hàm cơ sở phù hợp tương quan (cc-pVTZ và cc-pVTZ-PP) được sử dụng để khảo sát các tham số nhiệt động, cấu trúc điện tử, đặc điểm liên kết, tính chất quang phổ,... trên một loạt các cấu trúc khác nhau, thay vì sử dụng các phương pháp thực nghiệm truyền thống.

Kết quả tính toán cho thấy tương tác giữa Pt(II) với guanine và guanosine đều được ưu tiên xảy ra tại vị trí N7. Hình thành được ổn định nhờ các liên kết hydro trong phân tử. Như vậy, liên kết hydro có vai trò quan trọng trong việc ổn định liên kết giữa oxaliplatin với các nucleobase.

Điểm đáng chú ý là so với cisplatin, oxaliplatin cho thấy khả năng tương tác với guanine và guanosine mạnh liệt hơn nhiều. Năng lượng trao đổi phối tử aqua của $[Pt(NH_3)_2(H_2O)Cl]^+$ với guanine được dự đoán là -39,3 kcal/mol, so với giá trị từ -275,26 đến -254,84 kcal/mol của $[Pt(dach)(ox)(H_2O)]^+$. Điều này cho thấy oxaliplatin có hiệu quả điều trị cao, có khả năng kháng nhiều loại ung thư để kháng với cisplatin.

Sự phân tích NBO được tiến hành nhằm đánh giá sâu hơn về bản chất của liên kết hydro trong các hệ nghiên cứu. Kết quả cho thấy khi liên kết hydro được hình thành thì nguyên tử H tham gia liên kết trở nên dương điện hơn. Ngược lại, nguyên tử O tham gia hình thành liên kết trở nên âm điện hơn. Vậy đã có sự dịch chuyển điện tích từ nguyên tử H sang nguyên tử O khi liên kết hydro được hình thành.

Khi liên kết hydro $XH \cdots O$ được hình thành, độ dài và tần số dao động hóa trị của liên kết X-H (X=N, C) thay đổi đáng kể. Kết quả tính toán cho thấy khoảng cách của liên kết X-H được kéo dài ra từ 0,002 đến 0,012 Å, tương ứng với sự giảm tần số dao động X-H từ 88,59 đến 255,23 cm^{-1} so với ban đầu. Phổ hồng ngoại lý thuyết của những hệ nghiên cứu được công bố như là những dự đoán qua đó cho phép xác định cấu trúc tối ưu khi những thông tin thực nghiệm về quang phổ xuất hiện.

LỜI CẢM ƠN

Xin chân thành cảm ơn Trung tâm tính toán Đại học Jackson States, Hoa Kỳ đã cho phép chúng tôi

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

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Baik, M.H., Friesner R.A., Lippard S.J., 2003. Theoretical study of cisplatin binding to purine bases: why does cisplatin prefer guanine over adenine? *Journal of the American Chemical Society*. 125: 14082-14092.
- Bancroft, D.P., Lepre C.A., Stephen J.L., 1990. Platinum-195 NMR kinetic and mechanistic studies of cis and trans-diamminedichloro-platinum (II) binding to DNA. *Journal of the American Chemical Society*. 112: 6860-6871.
- Boulikas, T., Pantos A., Bellis E., Christofis P., 2007. Designing platinum compounds in cancer: structures and mechanisms. *Cancer Ther.* 5: 537-583.
- Frisch, M., Trucks G., Schlegel H.B., Scuseria G., Robb M., Cheeseman J., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., and Petersson G. E., 2009. *Gaussian 09*: Gaussian, Inc. Wallingford, CT.
- Gordon, M., Hollander, S., 1993. Review of platinum anticancer compounds. *J. Med.* 24: 209-265.
- Johnson N.P., Butour J.L., Alvinerie P., Souchard J.P., Colson P., Houssier C., 1991. Effect of the amine non-leaving group on the structure and stability of DNA complexes with cis-[Pt(R-NH₂)₂(NO₃)₂]. *European Journal of Biochemistry*. 202: 975-980.
- Joshi, A. M., Tucker M. H., Delgass W. N., and Thomson K. T., 2006. CO adsorption on pure and binary-alloy gold clusters: a quantum chemical study. *The Journal of chemical physics*. 125: 194707-194720.
- Najajreh, Y., Ardeli-Tzaraf Y., Kasparkova J., Heringova P., Prilutski D., Balter L., Jawbry S., Khazanov E., Perez J.M, Barenholz Y., Brabec V., Gibson D., 2006. Interactions of Platinum Complexes Containing Cationic, Bicyclic, Nonplanar Piperridino-piperidine Ligands with Biological Nucleophiles. *Journal of Medicinal Chemistry*. 49: 4674-4683.
- Peterson, K. A., Figgen D., Goll E., Stoll H., and Dolg M., 2003. Systematically convergent basis sets with relativistic pseudopotentials. II. Small-core pseudopotentials and correlation consistent basis sets for the post-d group 16–18 elements. *The Journal of chemical physics*. 119: 11113-11123.
- Pierre, H.; Kohn, W., 1964. Inhomogeneous Electron Gas. *Physical Review B*. 136: 864-871.
- Weinhold, F., 2012. Natural Bond Orbital Analysis: A Critical Overview of its Relationship to Alternative Bonding Perspectives. *Journal of Computational Chemistry*. 33: 2363-2379.
- Wong, E., and Giandomenico C. M., 1999. Current status of platinum-based antitumor drugs. *Chemical reviews*. 99: 2451-2466.