

MẪU 11A-2021/NCCA-HDBCTK

**ĐẠI HỌC QUỐC GIA HÀ NỘI
TRUNG TÂM HỖ TRỢ NGHIÊN CỨU CHÂU Á**



BÁO CÁO TỔNG KẾT

**KẾT QUẢ THỰC HIỆN ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU
NHẬN TÀI TRỢ CỦA TRUNG TÂM HỖ TRỢ NGHIÊN CỨU CHÂU Á**

**Tên đề tài: Nghiên cứu tương tác giữa các Peptit và các đích mục tiêu
bằng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể với độ phân giải cao
nhằm tìm kiếm thuốc mới**

Chủ nhiệm đề tài: Bùi Thái Thanh Thư

PHẦN I. THÔNG TIN CHUNG

1.1. Tên đề tài:

1.2. Danh sách chủ nhiệm, thành viên tham gia thực hiện đề tài

TT	Chức danh, học vị, họ và tên	Đơn vị công tác	Vai trò thực hiện đề tài
1	TS. Bùi Thái Thanh Thu	Khoa Hóa học – Trường ĐHKHTN	Chủ nhiệm đề tài
2	PGS.TS. Mạc Đình Hùng	Khoa Hóa học – Trường ĐHKHTN	Thành viên thực hiện chính
3	PGS.TS. Nguyễn Hùng Huy	Khoa Hóa học – Trường ĐHKHTN	Thành viên thực hiện chính

1.3. Đơn vị chủ trì:

1.4. Thời gian thực hiện:

1.4.1 Theo hợp đồng: từ tháng 7 năm 2020 đến tháng 7 năm 2021

1.4.2 Gia hạn (nếu có): đến tháng..... năm.....

1.4.3 Thực hiện thực tế: từ tháng 7 năm 2020 đến tháng 7 năm 2021

1.5. Những thay đổi so với thuyết minh ban đầu (nếu có):

(Về mục tiêu, nội dung, phương pháp, kết quả nghiên cứu và tổ chức thực hiện; nguyên nhân; ý kiến của cơ quan quản lý)

1.6. Tổng kinh phí được phê duyệt của đề tài: 100 triệu đồng.

PHẦN II. TỔNG QUAN KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

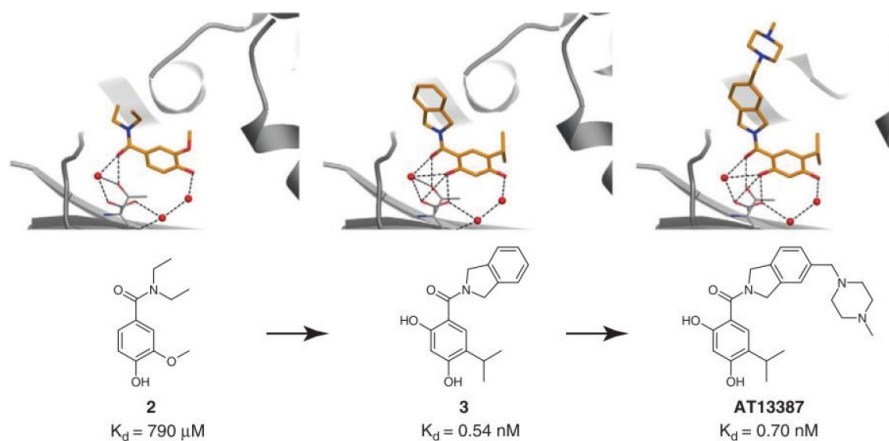
Viết theo cấu trúc một bài báo khoa học tổng quan từ 6-15 trang, nội dung gồm các phần:

1. Đặt vấn đề

Trên thế giới hiện nay, các loại thuốc có cấu trúc peptit đã và đang được phát triển mạnh mẽ để điều trị các bệnh nan y như ung thư, HIV, Alzheimer, tim mạch. Các thuốc peptit được công nhận là có tính chọn lọc và hiệu quả cao, đồng thời tương đối an toàn và dung nạp tốt. Sự phát triển của những thuốc này đã vượt ra ngoài các hoocmon peptit tự nhiên, trở thành các thuốc tổng hợp để điều trị các bệnh nan y và các bệnh về chuyển hóa. Việc tổng hợp, tìm kiếm các loại thuốc peptit mới đang là nhu cầu cấp thiết đối với xã hội. Theo thống kê của Peptide Therapeutics Foundation, tính đến tháng 3 năm 2017 có 484 thuốc peptit được sử dụng và 155 thuốc peptit đang được phát triển trong các phòng thí nghiệm trên toàn thế giới. Sự nghiên cứu tương tác của các hợp chất có hoạt tính sinh học nói chung, cũng như các thuốc dựa trên các cấu trúc peptit nói riêng với các đích mục tiêu luôn là một trong những bước quan trọng nhất trong quá trình phát triển

thuốc. Việc xác định được vị trí, bản chất tương tác giữa hoạt chất và các thụ thể cho phép tối ưu hóa được cấu trúc của hoạt chất. Từ đó đưa ra được những thay đổi về cấu trúc nhằm nâng cao tối đa hiệu quả sinh học của hợp chất. Để quá trình nghiên cứu và tìm kiếm các thuốc mới được đi đúng hướng và đạt hiệu quả cao thì phương pháp tinh thể học tia X đóng một vai trò hết sức quan trọng.

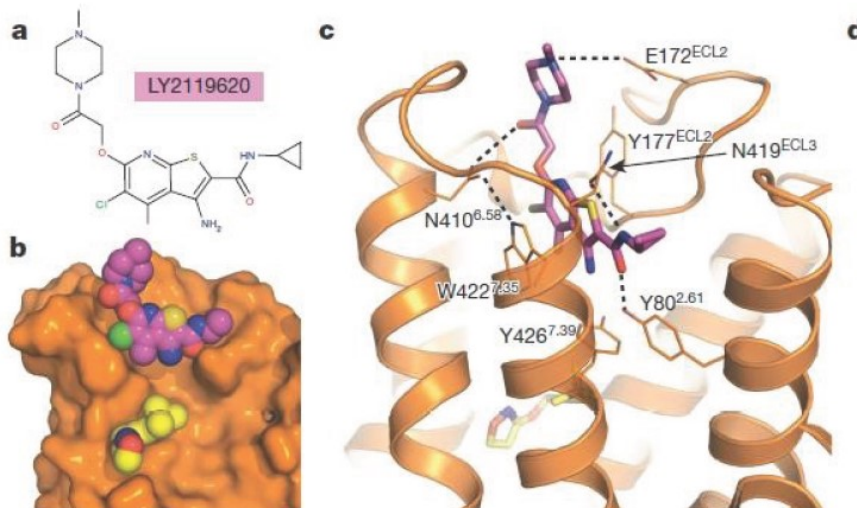
Tinh thể học tia X là phương pháp xác định cấu trúc không gian ba chiều của một phân tử thông qua các dữ liệu thu được từ phép đo nhiễu xạ tia X đơn tinh thể. Tiềm năng ứng dụng của tinh thể học tia X trong lĩnh vực dược học được chứng minh khi phương pháp này cho phép xác định chi tiết cấu trúc của Penicillin vào năm 1949. Trên cơ sở đó các nhà khoa học có thể xác định được cơ chế hoạt động của thuốc lên các đích sinh học. Cho đến ngày nay, nhiễu xạ tia X đã được sử dụng thường xuyên trong ngành dược phẩm để phân tích thuốc, phân loại các thuốc đa hình và những phân tử giống thuốc. Trong quá trình phát triển thuốc, một trong những bước quan trọng nhất là xác định cấu trúc và tương tác của các phức tạo thành do tương tác giữa các tiền chất và protein – đích mục tiêu bằng phương pháp X-ray đơn tinh thể. Các tương tác này sẽ cho phép thiết kế và tối ưu hóa cấu trúc của các tiền chất nhằm tăng tối đa hiệu quả tác dụng cũng như hạn chế tác dụng phụ của thuốc. Trong quá trình thiết kế, tìm kiếm thuốc mới chống các bệnh ung thư do khối u phát triển lớn, dựa vào tương tác giữa tiền chất và đích mục tiêu, dựa vào tương tác của hợp chất **2** với đích mục tiêu, các nhà khoa học đã tổng hợp được Onalespib (AT13387) [3] có tác dụng gấp 1000 lần so với hợp chất ban đầu. (Hình 1)



Hình 1

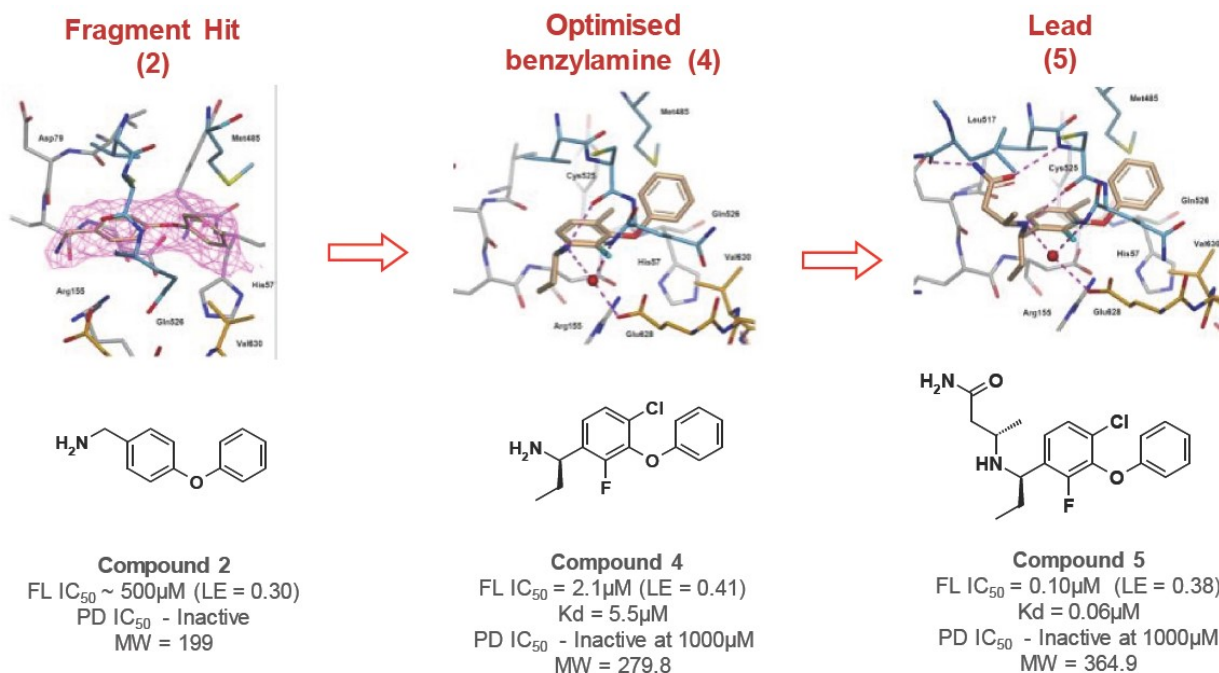
Với sự phát triển của thế hệ máy X-Ray mới cũng như các phương pháp đo mới, việc thực hiện các nghiên cứu cấu trúc tinh thể của phức hợp phân tử thuốc-protein đích mục tiêu có thể được tiến hành dễ dàng và hiệu quả hơn. Từ mỗi cấu trúc của đích mục tiêu được khám phá thông qua ứng dụng tinh thể học tia X, việc nghiên cứu tổng hợp các tiền chất có khả năng ứng dụng thành dược phẩm sẽ trở nên dễ dàng hơn do có thể đánh giá được khả năng tác dụng cũng như hiệu quả dựa vào các tương tác của tiền chất và đích mục tiêu. Ví dụ như một công trình được công bố trên tạp chí Nature năm 2013, từ cấu trúc tinh thể của hợp chất LY2119620 với thụ thể M2 cho phép xác định được bản chất của việc thay đổi các tính chất sinh học do tác dụng của

thuốc từ đó có thể tối ưu hóa được cấu trúc của thuốc để giảm các phản ứng phụ sinh ra [4].
(Hình 2)



Hình 2

Việc xác định chính xác các tương tác giữa tiền chất và đích sinh học cho phép thay đổi được rất đáng kể khả năng tác dụng của thuốc. Một ví dụ khác được mô tả trên **hình 3**. Từ cấu trúc đơn giản của dẫn xuất benzylamine ban đầu, hợp chất 5 đã được tổng hợp và có chỉ số ức chế IC_{50} hơn 5000 lần so với chất đầu.



Hình 3

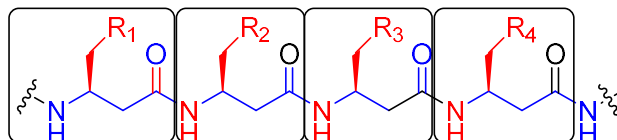
Việc xác định chính xác các tương tác giữa tiền chất và đích sinh học cho phép thay đổi được rất đáng kể khả năng tác dụng của thuốc. Đây là một hướng nghiên cứu hiện đại, đang được

phát triển mạnh mẽ trên thế giới và hoàn toàn mới tại Việt Nam. Vì vậy các kết quả thu được của nghiên cứu sẽ góp phần bổ sung vào cơ sở dữ liệu khoa học làm định hướng cho các nghiên cứu khác cùng quan tâm phát triển. Việc nghiên cứu các liên kết và tương tác của phân tử có hoạt tính sinh học nói chung và các chuỗi peptit ngắn nói riêng, thông qua giản đồ mật độ điện tử của phân tử là một hướng nghiên cứu đang được phát triển mạnh mẽ trên thế giới. Bởi nó giúp các nhà khoa học hiểu rõ về bản chất phân tử ở cấp độ nguyên tử, trên cơ sở đó định hướng cho các nghiên cứu tiếp theo và rút ngắn được thời gian nghiên cứu thực nghiệm.

2. Mục tiêu

Mục tiêu của nghiên cứu này là sử dụng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể ở độ phân giải cao nhằm nghiên cứu cấu trúc, mô hình mật độ điện tử và tương tác của một số hợp chất giả peptit có hoạt tính sinh học có cấu trúc tương tự peptit, từ đó định hướng tìm kiếm các thuốc mới.

Điểm đặc biệt trong nghiên cứu này là các peptit sẽ được tổng hợp thông qua việc kết hợp của các beta-amino axit. Sử dụng các beta-amino axit sẽ cho phép tăng độ bền trước các enzyme phân hủy peptit thường thấy trong các quá trình sinh học, đồng thời sẽ đem lại các hoạt tính sinh học cũng như các vị trí tương tác mới so với peptit thông thường từ đó làm tiền đề cho việc phát triển các tiền chất mới có khả năng ứng dụng làm thuốc. (hình 4)



Hình 4: Cấu trúc peptit được tổng hợp từ các beta-amino axit

Cụ thể hơn, trong nghiên cứu này, mục tiêu của nhóm nghiên cứu là tổng hợp và tạo tinh thể của các chuỗi peptit ngắn (từ 3 đến 6 amino axit tự nhiên và amino axit tổng hợp). Sau đó các chuỗi peptit tổng hợp được sẽ được đặc trưng cấu trúc bằng phương pháp cộng hưởng từ hạt nhân và nhiễu xạ tia X đơn tinh thể. Từ các cấu trúc thu được, chúng tôi tiếp tục nghiên cứu sâu hơn về phân tử để đưa ra được hình ảnh về mật độ điện tích của phân tử, các đánh giá về tương tác nội, ngoại phân tử.

3. Phương pháp nghiên cứu

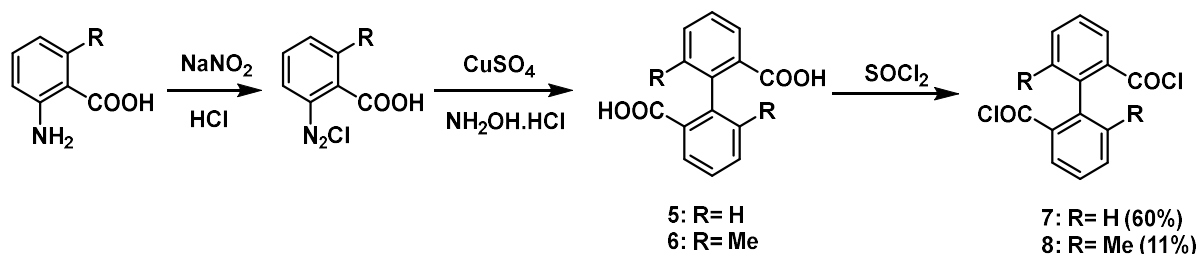
Trong nghiên cứu này, chúng tôi áp dụng các phản ứng amid hóa từ các axit amin có nguồn gốc tự nhiên và các beta-amino axit tổng hợp để tổng hợp các chuỗi peptit ngắn và làm tăng độ bền của peptit.

Sau khi tổng hợp thành công, cấu trúc của các chuỗi peptit được nghiên cứu bằng phổ $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ và nhiễu xạ tia X đơn tinh thể. Ngoài ra, các hợp chất được tổng hợp còn được thử nghiệm trên các dòng tế bào thích hợp để đánh giá hoạt tính sinh học của chúng. Sau đó, các nghiên cứu về mật độ điện tích và tương tác ngoại phân tử được thực hiện để bước đầu đánh giá các tương tác của các phân tử.

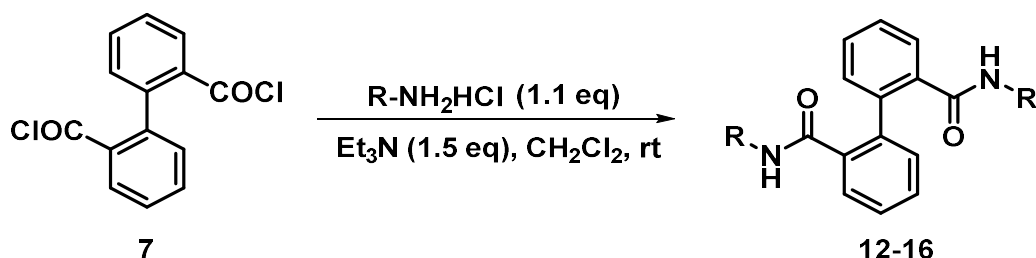
4. Tổng kết kết quả nghiên cứu

Để tiến hành tổng hợp các peptit chúng tôi thực hiện phản ứng amid hóa từ các axit amin có nguồn gốc tự nhiên và các beta-axit amin tổng hợp nhằm làm tăng độ bền của các peptit.

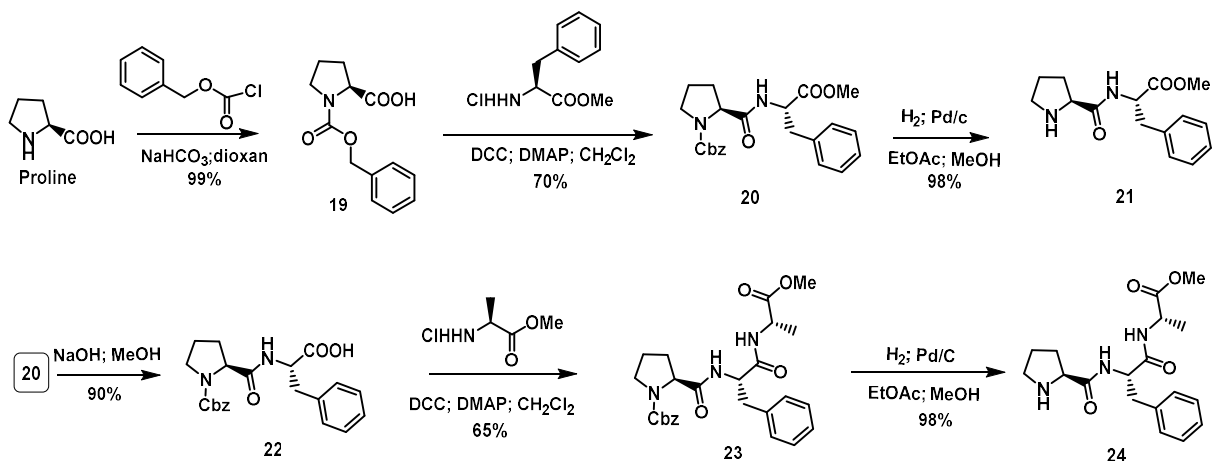
Tổng hợp các peptit-2-2'-biphenyl đối xứng



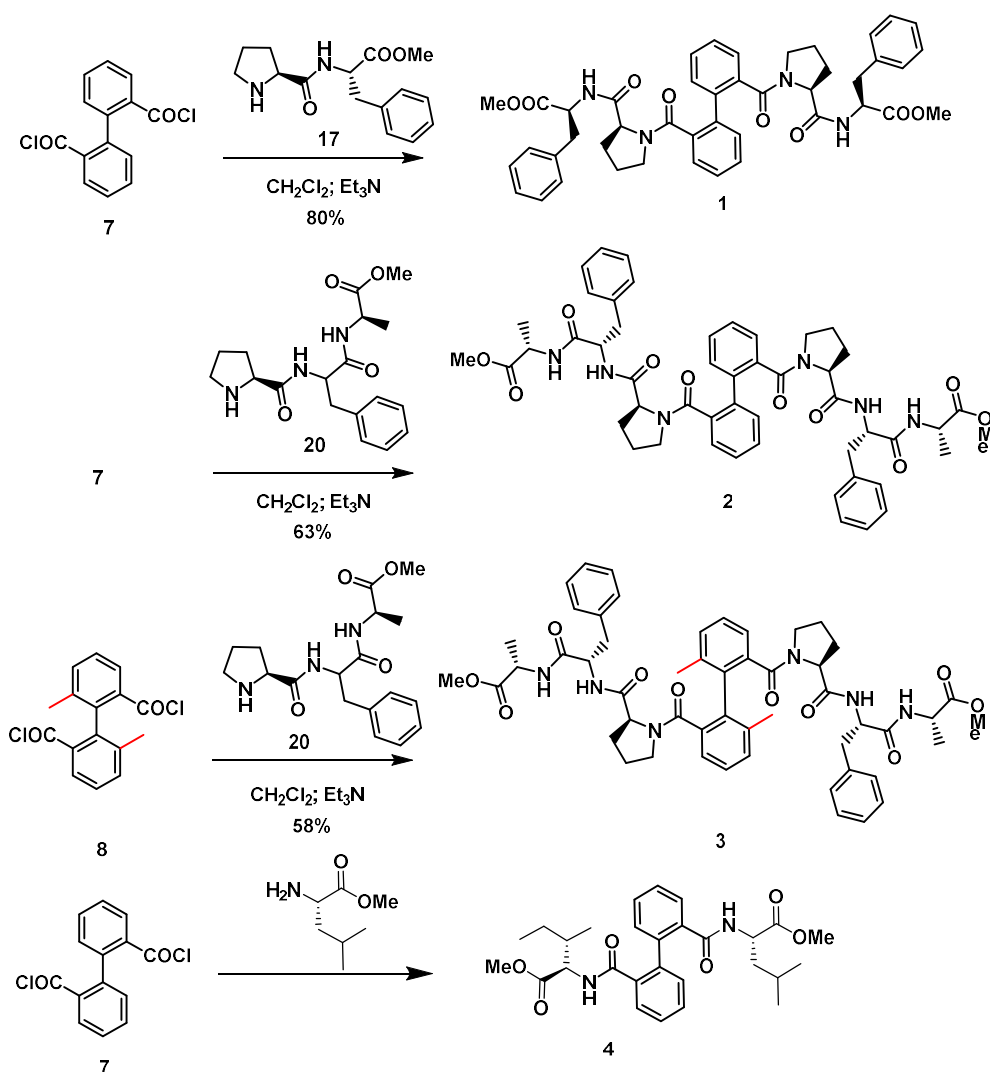
Sơ đồ 1 : Sơ đồ tổng hợp 2,2-biphenyl diclorua acid



Sơ đồ 2: Phản ứng tổng hợp peptit-2-2'-biphenyl



Sơ đồ 3 : Sơ đồ tổng hợp chuỗi peptit

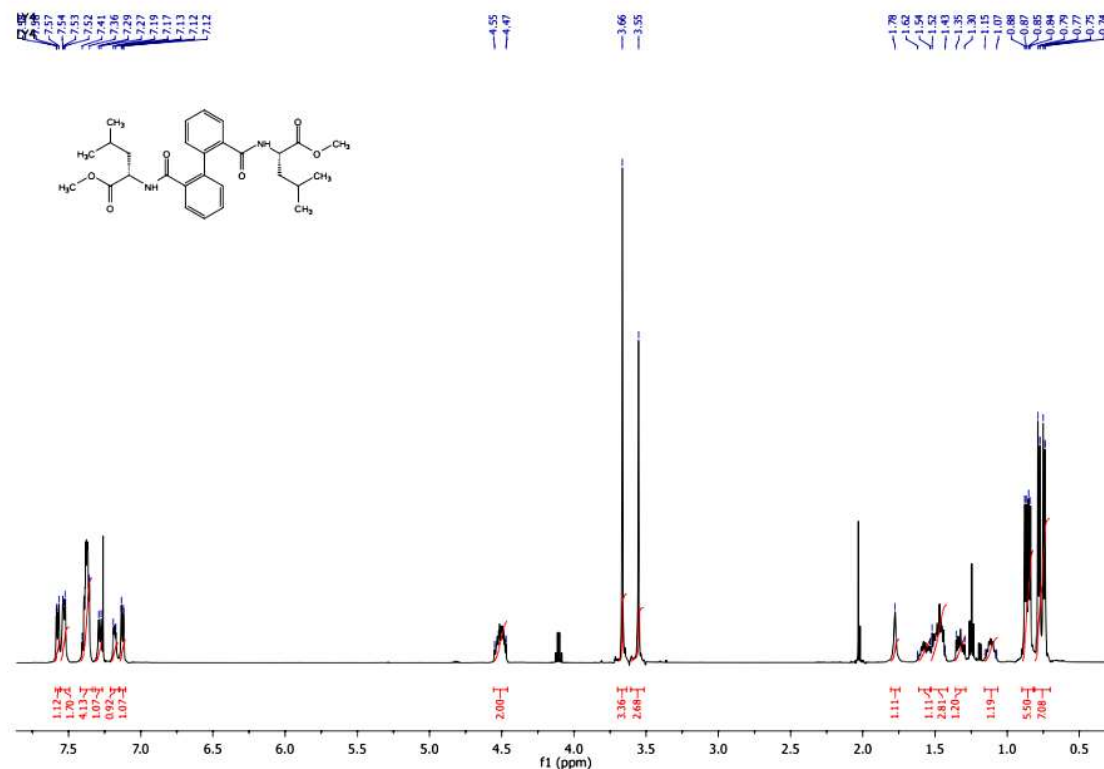


Sơ đồ 4: Sơ đồ tổng hợp các dẫn xuất peptide-2-2'-biphenyl (1-4)

Khung biaryl đã được điều chế một cách hiệu quả bằng việc sử dụng phản ứng Sandmeyer. 2 dicarboxylic acid 5 và 6 thu được từ phương pháp trên đã được chuyển hóa thành các dẫn xuất chloride acid tương ứng dưới tác dụng của SOCl_2 nhằm chuẩn bị cho phản ứng tạo amide với các amino acid. Các peptide-2-2'-biphenyl (12-16) được tổng hợp thành công bằng việc ghép cặp các acid amin và chlorua acid 7 trong dung môi CH_2Cl_2 và triethylamine ở nhiệt độ phòng trong cho hiệu suất trung bình khoảng 50-70%, riêng chỉ có phản ứng với Threonin thu được hiệu suất thấp (16%).

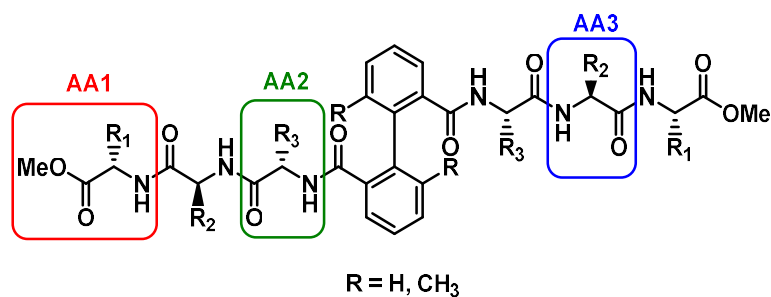
Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton của peptide-biphenyl 4 cho thấy các vùng tín hiệu đặc trưng cho từng nhóm proton của hai đồng phân diastereomer. Proton thuộc nhóm CH_3 của Leucin có độ chuyển dịch hóa học đặc trưng tại các vùng $\delta = 0.87$ (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) và 0.74 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). Proton thuộc nhóm CH của Leucin có độ chuyển dịch hóa học tại $\delta = 1.37 - 1.29$ (m, 1H), $1.16 - 1.07$ (m, 1H). Proton thuộc nhóm CH_2 của

Leucin có độ chuyển dịch hóa học 1.65 – 1.53 (m, 1H), 1.53 – 1.42 (m, 3H). Tín hiệu singlet ở vị trí $\delta = 3.66$ và 3.55 ppm tương ứng với 3H của nhóm $-\text{OCH}_3$. Proton của nhóm CH_α cho tín hiệu multiple ở $\delta = 4.55$ - 4.77 ppm. Các tín hiệu cộng hưởng của $\text{H}_{\text{thơm}}$ nằm trong khoảng từ $\delta = 7.1$ - 7.59 ppm (Hình 5)



Hình 5 : Phổ ^1H NMR của (500 MHz, CDCl_3) của peptit-biphenyl 4

Chuỗi peptid chứa 3 nhóm amino acid đã được chúng tôi tổng hợp thông qua loạt các phản ứng bảo vệ-ghép cặp peptide lần lượt để có thể tạo được amine 24. Phản ứng giữa amine 24 và các dẫn xuất chloride acid tương ứng 7-8 đã được chuẩn bị từ trước cho phép thu được các chuỗi peptide mục tiêu 1-4 với hiệu suất tốt. (Hình 6)



Hình 6: Dẫn xuất peptide-2-2'-biphenylchứa chuỗi peptit ngắn

Chuỗi peptit mục tiêu được thiết kế bằng việc thực hiện ghép cặp ba acid amin cơ bản là Proline, Phenylalanine và Alanine. Chúng tôi lựa chọn Prolin làm acid amin đầu tiên trong chuỗi peptit nhằm giảm các cấu hình của chuỗi do cấu trúc vòng đặc biệt của Prolin giúp cản trở sự quay xung quanh chuỗi peptit. **(Sơ đồ 3)**

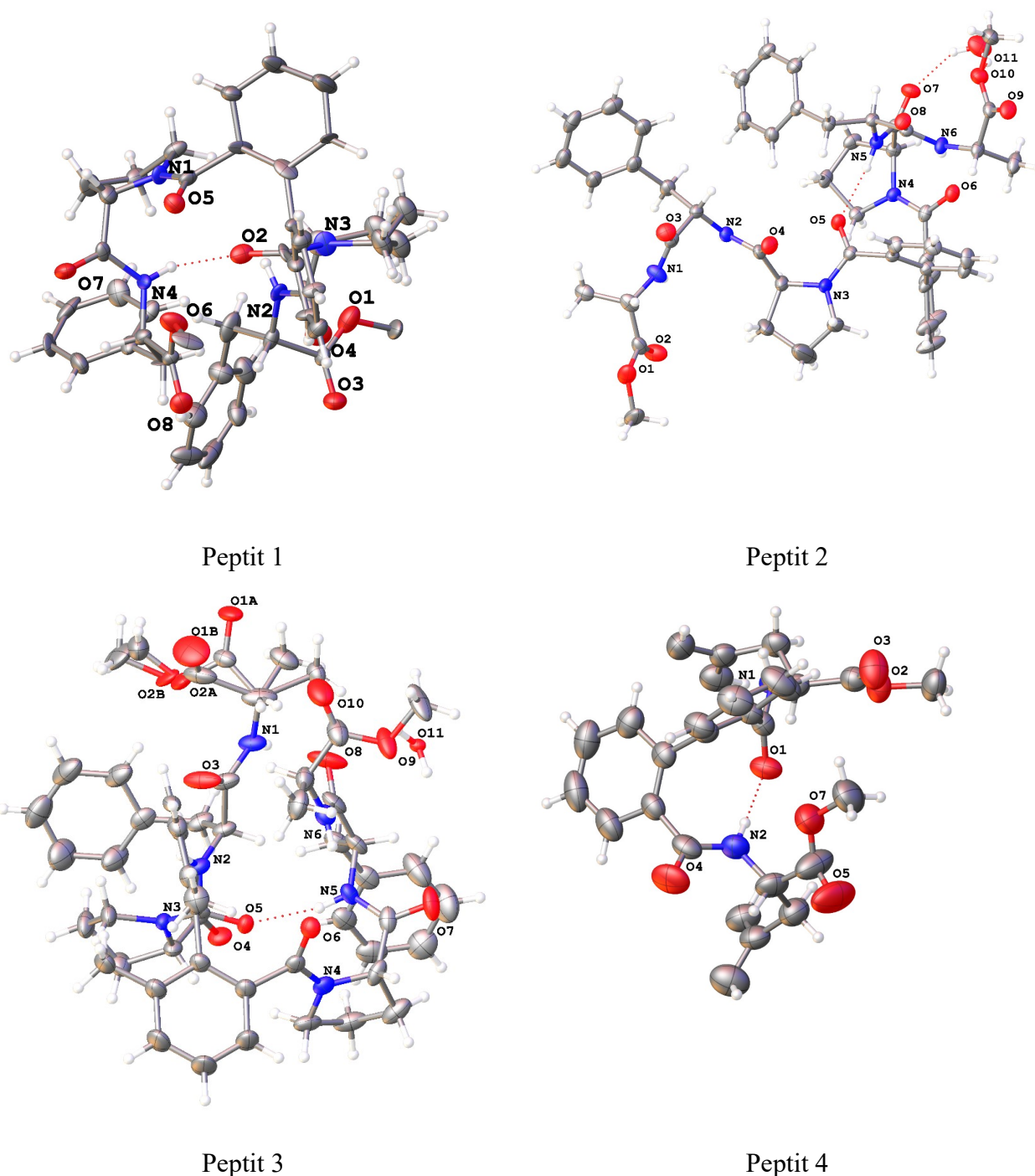
Từ Proline tự nhiên, nhóm chức amin được bảo vệ dưới dạng cacbammat bằng nhóm bảo vệ Cbz trong sự có mặt của NaHCO_3 , dung môi dioxan, phản ứng thu được acid **(19)** với hiệu suất cao 98%. Từ acid **(19)** thực hiện phản ứng amide hóa với HCl.L-PheAla-OMe theo điều kiện phản ứng được phát triển bởi Steglich (DCC/DMAP) thu được sản phẩm **(20)** với hiệu suất 70%. Phản ứng phá bảo vệ chọn lọc nhóm N-CBz sử dụng H_2 , Pd/C trong dung môi EtOAc/MeOH (4:1) ở nhiệt độ phòng thu được chuỗi peptit ngắn **(21)** với hiệu suất cao (85%). Nhóm chức ester của phenylalanine **(20)** được phá bảo vệ dễ dàng trong môi trường kiềm (NaOH/MeOH) sau đó tiếp tục thực hiện phản ứng amide hóa với HCl.Ala.OMe trong sự có mặt của DCC/DMAP/, dung môi DCM tại nhiệt độ phòng thu được chuỗi 3 acid amin **(23)** với hiệu suất 65%. Phá bảo vệ chọn lọc nhóm N-Cbz thu được chuỗi peptit ngắn có chứa ba acid amin **(24)** với hiệu suất (27%)

Với việc thu được chuỗi peptit ngắn **(21)** và **(24)**, biphenyl peptit mục tiêu được tổng hợp thành công bằng việc ghép cặp peptit **(21)** và **(24)** với chlorua acid **(7)** và **(8)** trong sự có mặt của triethylamin, dung môi CH_2Cl_2 , tại nhiệt độ phòng thu được các dẫn xuất **(1-4)** với hiệu suất trung bình (60%)

Dữ liệu phổ $^1\text{HNMR}$ của dẫn xuất peptide-2-2'-biphenyl có chứa chuỗi peptit ngắn **(1-3)** vẫn cho thấy sự xuất hiện tín hiệu của hai đồng phân diastereomer có thể là do sự quay xung quanh các liên kết peptit nhưng sự giải thích phù hợp hơn là do sự quay quanh liên kết aryl- aryl giữa hai dạng đồng phân atropisomer của bisphenyl. Sự chuyển đổi chậm giữa hai dạng đồng phân aS và aR này có thể cho rằng là do có liên kết Hidro giữa các chuỗi peptit trong phân tử.

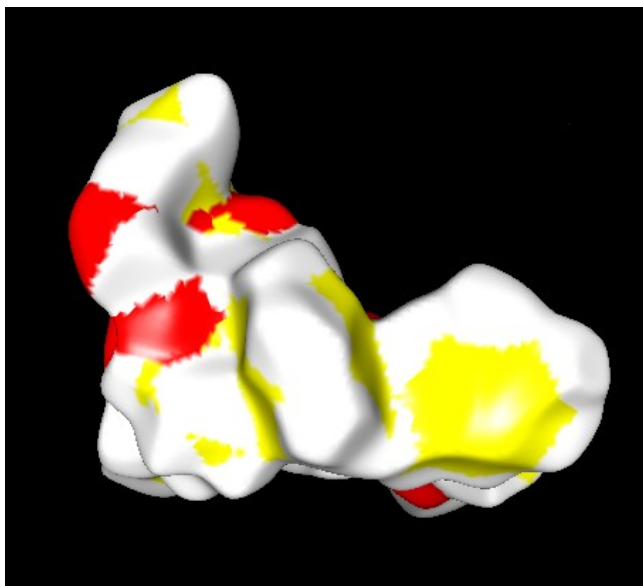
Các kết quả thử nghiệm hoạt tính sinh học được thực hiện dựa trên phương pháp dây nồng độ trên môi trường lỏng. Đây là phương pháp thử hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định và nắm nhằm đánh giá muwacs độ kháng khuẩn mạnh yếu của các mẫu thử thông qua các giá trị thể hiện hoạt tính là MIC (minimum inhibitor concentration – nồng độ tối thiểu ức chế), IC_{50} (50% inhibitor concentration- nồng độ ức chế 50%), MBC (minimum bactericidal concentration- nồng độ tối thiểu diệt khuẩn). Kết quả cho thấy các peptit mới được tổng hợp có hoạt tính kháng sinh, tuy nhiên hoạt tính đó còn hơi yếu (bảng phụ lục).

Đơn tinh thể của các hợp chất **(1-3)** thu được bằng cách làm bay hơi chậm tại nhiệt độ phòng trong dung môi methanol. Đơn tinh thể của các peptit **4** thu được bằng cách cho bay hơi chậm tại nhiệt độ phòng trong dung môi dichloromethane. Cấu trúc phân tử của các Peptit được xác định bằng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể (Single X-ray diffraction). Phần mềm Olex2 cho phép giải được cấu trúc tinh thể từ các dữ liệu nhiễu xạ X-ray. Cả 4 cấu trúc tinh thể Peptit đều cho thấy có sự xuất hiện của liên kết Hydro nội phân tử (**Hình 7**).

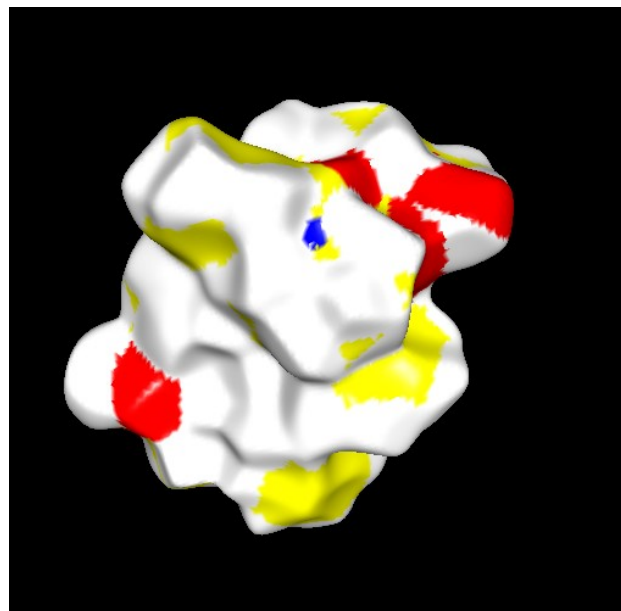


Hình 7 : Cấu trúc tinh thể của các Peptit tổng hợp được

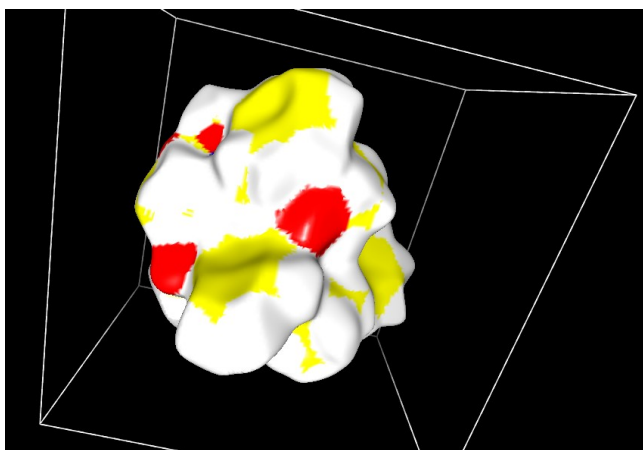
Các cấu trúc tinh thể thu được hoàn toàn trùng khớp với cấu trúc thu được từ phổ cộng hưởng từ hạt nhân. Sau đó, các cấu trúc phân tử của peptit tiếp tục được nghiên cứu trong phần mềm Mopro, kết quả thu được các hình ảnh mật độ điện tích của phân tử (**Hình 8**)



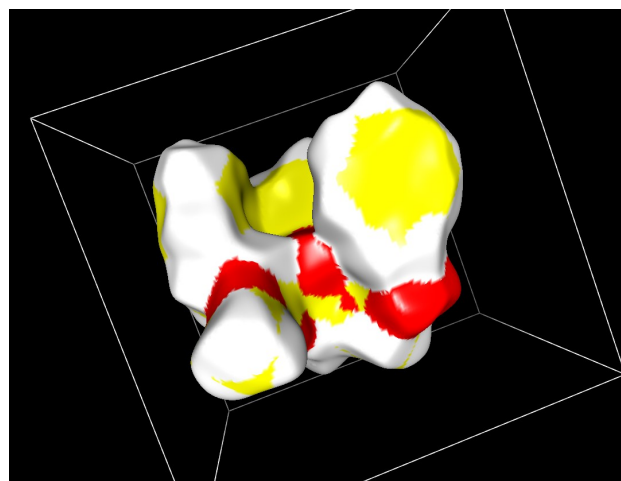
Peptit 1



Peptit 2



Peptit 3



Peptit 4

Hình 8 : Hình ảnh điện tích của các phân tử Peptit

Từ hình ảnh điện tích của các phân tử, chúng tôi có thể dự đoán sơ bộ được các tương tác ngoại phân tử có thể có của phân tử nghiên cứu. Các tương tác của các phân tử được thống kê trong các

bảng trong phần phụ lục. Các tương tác ngoại phân tử trong cấu trúc tinh thể của các Peptit đều là các liên kết Hidro. Thông qua các phân tích về độ dài và góc liên kết, chúng tôi nhận thấy các tương tác này có cả tương tác mạnh và tương tác yếu. Các tương tác hydro có nguyên tử cho (Donor) là nguyên tử O hoặc N thì có độ dài ngắn hơn (hay tương tác mạnh hơn) rất nhiều so với các tương tác có nguyên tử cho là C.

5. Đánh giá về các kết quả đã đạt được và kết luận

Đề tài đã thực hiện tổng hợp thành công các chuỗi peptit ngắn, thử nghiệm hoạt tính kháng sinh và nghiên cứu cấu trúc cũng như các tương tác ngoại phân tử của các peptit nhằm ứng dụng trong việc tìm kiếm thuốc mới.

Bằng phương các phương pháp hiện đại như phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân và nhiễu xạ tia X đơn tinh thể, chúng tôi đã xác định được cấu trúc phân tử và cấu trúc tinh thể của các peptit. Cùng với các phần mềm chuyên dụng ứng dụng trong khoa học tinh thể, chúng tôi đã có những nghiên cứu sâu hơn về cấu trúc tinh thể của peptit để đưa ra được các thông tin về tương tác nội, ngoại phân tử của các peptit. Các thông tin này được ứng dụng trong quá trình tìm kiếm và phát triển các phân tử thuốc.

6. Tóm tắt kết quả (tiếng Việt và tiếng Anh)

Chúng tôi đã tổng hợp thành công 4 peptit gắn trên khung biaryl. Các hợp chất này đã được tiến hành xác định cấu trúc bằng các phương pháp phổ như cộng hưởng từ hạt nhân và nhiễu xạ tia X đơn tinh thể. Cấu trúc thu được của các hợp chất cho phép tiến hành nghiên cứu chi tiết hơn về phân tử như thông tin về điện tích và các tương tác nội, ngoại phân tử. Các kết quả này làm tiền đề cho những nghiên cứu sâu hơn ở những giai đoạn tiếp theo về cấu trúc tinh thể và được ứng dụng trong quá trình tìm kiếm và phát triển các phân tử thuốc.

We have successfully synthesized 4 peptides based on biaryl structure. The structure of these compounds was determined by NMR and X-Ray structure. The obtained crystallographic data permit to study the electron density, inter and/or intramolecular interactions. Further study in crystallographic structure and drug discovery based on the results are undergoing in our group.

PHẦN III. SẢN PHẨM, CÔNG BỐ VÀ KẾT QUẢ ĐÀO TẠO CỦA ĐỀ TÀI

3.1. Kết quả nghiên cứu

TT	Tên sản phẩm	Yêu cầu khoa học hoặc/và chỉ tiêu kinh tế - kỹ thuật	
		Đăng ký	Đạt được
1	Quy trình tổng hợp Peptit	Qui trình tổng hợp của 4 peptit	Qui trình tổng hợp của 4 peptit
2	Dữ liệu cấu trúc tinh thể peptit	Bộ dữ liệu phổ ^1H , ^{13}C , X-Ray tương ứng cho từng chất	Bộ dữ liệu phổ ^1H , ^{13}C , X-Ray tương ứng cho từng chất
3	Sơ đồ mật độ điện tử của phân tử peptit	Bộ dữ liệu mật độ điện tử tương ứng cho từng peptit	Bộ dữ liệu mật độ điện tử tương ứng cho từng peptit
4	Bảng dữ liệu hoạt tính kháng sinh		Bảng dữ liệu hoạt tính kháng sinh

3.2. Hình thức, cấp độ công bố kết quả

TT	Sản phẩm	Tình trạng (Đã in/ chấp nhận in/ đã nộp đơn/ đã được chấp nhận đơn hợp lệ/ đã được cấp giấy xác nhận SHTT/ xác nhận sử dụng sản phẩm)	Ghi địa chỉ và cảm ơn sự tài trợ của Trung tâm Hỗ trợ NCCÁ đúng quy định	Đánh giá chung (Đạt, không đạt)
1	Công trình công bố trên tạp chí khoa học quốc tế theo hệ thống ISI/Scopus			
1.1	Synthesis and crystal structure of peptide dimethyl biphenyl hybrid $\text{C}_{52}\text{H}_{60}\text{N}_6\text{O}_{10} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ Acta Cryst. (2020). E76, 1675-1678	Đã in	Có	Đạt
1.2				
2	Sách chuyên khảo được xuất bản hoặc ký hợp đồng xuất bản			
2.1				
2.2				
3	Đăng ký sở hữu trí tuệ			
3.1				
3.1				
4	Bài báo quốc tế không thuộc hệ thống ISI/Scopus			
4.1				
4.2				
5	Bài báo trên các tạp chí khoa học của ĐHQGHN, tạp chí khoa học chuyên ngành quốc gia hoặc báo cáo khoa học đăng trong kỷ yếu hội nghị quốc tế			
5.1	Tổng hợp beta-peptit từ các beta-amino acid, Tạp chí phân tích	Đã in	Có	Đạt

	Hóa, Lý và Sinh học, (2021) 26(số đặc biệt), 112 – 115			
5.2				
6	Báo cáo khoa học kiến nghị, tư vấn chính sách theo đặt hàng của đơn vị sử dụng			
6.1				
6.2				
7	Kết quả dự kiến được ứng dụng tại các cơ quan hoạch định chính sách hoặc cơ sở ứng dụng KH&CN			
7.1				
7.2				

Ghi chú:

- Cột sản phẩm khoa học công nghệ: Liệt kê các thông tin các sản phẩm KHCN theo thứ tự <tên tác giả, tên công trình, tên tạp chí/nhà xuất bản, số phát hành, năm phát hành, trang đăng công trình, mã công trình đăng tạp chí/sách chuyên khảo (DOI), loại tạp chí ISI/Scopus...,>
- Gửi kèm toàn văn các kết quả khoa học công nghệ.

3.3. Kết quả đào tạo

STT	Họ và tên	Thời gian và kinh phí tham gia đề tài/dự án (số tháng/số tiền)	Công trình công bố liên quan (Sản phẩm KHCN, luận án, luận văn)
Nghiên cứu sinh			
1			
2			
Cử nhân			
1	Trần Thị Thu Hà		
2	Bùi Thị Trà My		01 bài báo quốc tế; 01 báo quốc gia

Ghi chú:

- Gửi kèm bản photo trang bìa luận án/luận văn và bằng hoặc giấy chứng nhận nghiên cứu sinh/thạc sỹ nếu học viên đã bảo vệ thành công luận án/luận văn;
- Cột công trình công bố ghi như mục III.1.

PHẦN IV. TỔNG HỢP KẾT QUẢ CÁC SẢN PHẨM KH&CN VÀ ĐÀO TẠO CỦA ĐỀ TÀI

TT	Sản phẩm	Số lượng đăng ký	Số lượng đã hoàn thành
1	Bài báo công bố trên tạp chí khoa học quốc tế theo hệ thống ISI/Scopus	01	01
2	Sách chuyên khảo được xuất bản hoặc ký hợp đồng xuất bản		

3	Đăng ký sở hữu trí tuệ		
4	Bài báo quốc tế không thuộc hệ thống ISI/Scopus		
5	Số lượng bài báo trên các tạp chí khoa học của ĐHQGHN, tạp chí khoa học chuyên ngành quốc gia hoặc báo cáo khoa học đăng trong kỷ yếu hội nghị quốc tế	01	01
6	Báo cáo khoa học kiến nghị, tư vấn chính sách theo đặt hàng của đơn vị sử dụng		
7	Kết quả dự kiến được ứng dụng tại các cơ quan hoạch định chính sách hoặc cơ sở ứng dụng KH&CN		
8	Đào tạo/hỗ trợ đào tạo NCS		
9	Đào tạo thạc sĩ		

PHẦN V. TÌNH HÌNH SỬ DỤNG KINH PHÍ

TT	Nội dung chi	Kinh phí được duyệt (triệu đồng)	Kinh phí thực hiện (triệu đồng)	Ghi chú
A	<i>Chi phí trực tiếp</i>	95.000	95.000	
1	Thuê khoán chuyên môn	47.516	47.516	
2	Nguyên, nhiên vật liệu, cây con..	39.410	39.410	
3	Thiết bị, dụng cụ			
4	Công tác phí			
5	Dịch vụ thuê ngoài			
6	Hội nghị, Hội thảo, kiểm tra tiến độ, nghiệm thu	4.900	4.900	
7	In ấn, Văn phòng phẩm	3.174	3.174	
8	Chi phí khác			
B	<i>Chi phí gián tiếp</i>	5.000	5.000	
1	Quản lý phí	5.000	5.000	
2	Chi phí điện, nước			
	Tổng số	100.000	100.000	

PHẦN V. KIẾN NGHỊ (về phát triển các kết quả nghiên cứu của đề tài; về quản lý, tổ chức thực hiện ở các cấp)

Hướng nghiên cứu về cấu trúc peptit dựa trên phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể là một hướng nghiên cứu hiện đại và có tính ứng dụng cao trong quá trình tìm kiếm và phát triển các phân tử thuốc. Nhóm nghiên cứu sẽ tiếp tục phát triển hướng các nghiên cứu sâu hơn về lĩnh vực này. Nhóm nghiên cứu hy vọng sẽ tiếp tục nhận được sự hỗ trợ của Trung tâm hỗ trợ nghiên cứu Châu Á.

PHẦN VI. PHỤ LỤC (minh chứng các sản phẩm nêu ở Phần III)

- Hình ảnh các peptit tổng hợp được
- Bộ dữ liệu cấu trúc phân tử (phổ NMR)
- Bộ dữ liệu hoạt tính sinh học

- Bộ dữ liệu cấu trúc tinh thể (X ray)
- Bảng dữ liệu và các đánh giá về các tương tác
- Kết quả công bố
- Kết quả đào tạo

Hà Nội, ngày tháng..... năm

Đơn vị chủ trì đề tài
(Thủ trưởng đơn vị ký tên, đóng dấu)

Chủ nhiệm đề tài
(Họ tên, chữ ký)

**TÓM TẮT BẰNG TIẾNG ANH KẾT QUẢ CỦA ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU NHẬN
TÀI TRỢ CỦA TRUNG TÂM HỖ TRỢ NGHIÊN CỨU CHÂU Á**

SUMMARY

Project Title: Study on interaction between peptide and target by using a high-resolution X-ray diffraction for drug discovery

Project Leader: Bui Thai Thanh Thu

Code number: CA. 20. 7A

Managing Institution: Vietnam National University, University of Science

Cooperating Institution(s):

Duration: from 07/2020 To 07/2021

1. Objectives:

- Synthesis of short peptide chain (from 3 to 6 amino acid unit)
- Determine the structure of synthesized peptide by Xray crystallography
- Modulate the electronic density of synthesized peptide by high resolution Xray crystallography
- Evaluate the Structure-activity relationship and optimize lead structure.

2. Main contents and Results obtained:

- We have synthesized short peptid chain.
- We have determined the structure of synthesized peptit by NMR spectre and X ray crystallography.
- We have modulated the electronic density of synthesized peptide by high resolution Xray crystallography.
- We have evaluated the structure-activity relationship and optimize lead structure.

3. Significant scientific and technological products:

01 articles published in international journals (ISI/Scopus)

01 articles published in VNU Journal of Science, national disciplinary journal

Training: 02 bachelor students

Signature

MẪU 11B-2013/NCCA

**PHIẾU ĐĂNG KÝ KẾT QUẢ CỦA ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU
NHẬN TÀI TRỢ CỦA TRUNG TÂM HỖ TRỢ NGHIÊN CỨU CHÂU Á**

Tên đề tài: Nghiên cứu tương tác giữa các Peptit và các đích mục tiêu bằng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể với độ phân giải cao nhằm tìm kiếm thuốc mới Chủ nhiệm đề tài: Bùi Thái Thanh Thụ
Cơ quan chủ trì đề tài: Trường Đại học Khoa học Tự nhiên – Đại học Quốc gia Hà Nội Địa chỉ: 334 Nguyễn Trãi, Thanh Xuân, Hà Nội Điện thoại: 02438584615
Cơ quan quản lý đề tài/dự án: Trường Đại học Khoa học Tự nhiên – Đại học Quốc gia Hà Nội Địa chỉ: 334 Nguyễn Trãi, Thanh Xuân, Hà Nội Điện thoại: 02438584615
Tổng kinh phí được cấp: 100 triệu đồng Trong đó: - Từ kinh phí nhận tài trợ của Trung tâm Hỗ trợ NCCA: 100 triệu đồng - Từ nguồn kinh phí khác: 0 - Kinh phí tự có: 0 - Kinh phí thu hồi: 0
Thời gian nghiên cứu: - Thời gian bắt đầu: 7/ 2020 - Thời gian kết thúc: 7/2021
Tên các cán bộ tham gia đề tài/dự án: - TS. Bùi Thái Thanh Thụ - PGS. TS. Mạc Đình Hùng - PGS. TS. Nguyễn Hùng Huy
Tóm tắt kết quả đăng ký: 1. Các kết quả nổi bật (mô tả ngắn gọn kết quả nổi bật) Chúng tôi đã tổng hợp thành công 4 peptit gắn trên khung biaryl. Các hợp chất này đã được tiến hành xác định cấu trúc bằng các phương pháp phổ như cộng hưởng từ hạt nhân và nhiễu xạ tia X đơn tinh thể. Cấu trúc thu được của các hợp chất cho phép tiến hành nghiên cứu chi

tiết hơn về phân tử như thông tin về điện tích và các tương tác nội, ngoại phân tử.

2. Các kết quả công bố (ghi rõ tên tác giả, tên bài báo/báo cáo khoa học, tên tạp chí/kỷ yếu hội nghị/nơi xuất bản/tổ chức hội nghị, năm, tập, số trang):

- X.T. Nguyen, T.Q. Le, T.M. Bui Thi, D.H. Mac, T.T.T. Bui, *Synthesis, and crystal structure of peptide dimethyl biphenyl hybrid $C_{52}H_{60}N_6O_{10}.0.25H_2O$* . Acta Cryst. (2020). E76, 1675-1678.

- Bùi T.T. My, Lương T.M. Hạnh, Mạc Đ. Hùng, Bùi T.T. Thư, *Tổng hợp beta-Peptit từ các beta-amino acid*. Tạp chí phân tích Hóa, Lý và Sinh học (2021) 26(số đặc biệt), 112 – 115.

3. Các kết quả đào tạo (ghi rõ tên HVCH/NCS, tên luận văn/ luận án, năm bảo vệ):

Trần Thị Thu Hà, Mô hình hóa cấu trúc tinh thể và mật độ điện tích của phân tử $C_{14}H_{19}NO_4$, tháng 6 năm 2021

Bùi Thị Trà My, Tổng hợp dẫn xuất Peptidometic từ α -amino acid, tháng 6 năm 2021

4. Các sản phẩm khác (nếu có):

.....
.....

Kiến nghị về qui mô và đối tượng áp dụng nghiên cứu:

.....

Chủ nhiệm đề tài	Thủ trưởng cơ quan chủ trì đề tài	Chủ tịch hội đồng nghiệm thu	Thủ trưởng cơ quan quản lý đề tài (Trung tâm Hỗ trợ NCCÁ)
Họ và tên: Bùi Thái Thanh Thư	Trường Đại học Khoa học Tự nhiên		
Chức danh, học vị: Tiến sĩ	Hiệu trưởng PGS. TSKH. Vũ Hoàng Linh		
Ký tên:	Đóng dấu		Đóng dấu