

SÀNG LỌC CÁC FLAVONOIDS GẮN KẾT PROTEIN LIÊN KẾT PENICILLIN 4 ĐÓNG VAI TRÒ ỨC CHẾ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* KHÁNG METHICILLIN

TS. Phạm Trần Vĩnh Phú^{1*}, ThS. Nguyễn Tấn Khanh¹, TS. Trần Mạnh Hùng², TS. Nguyễn Thị
Lệ Thủy³, ThS. Trương Tấn Trung⁴, TS. Trần Thanh Đại⁴,
ThS. Nguyễn Thị Phương Thảo⁴

¹Trường Đại học Đông Á, Đà Nẵng

²Khoa Y Dược, Đại học Đà Nẵng

³Trung Tâm Công nghệ Sinh học thành phố Hồ Chí Minh

⁴Trường Đại học Công nghệ Đồng Nai

*Tác giả liên hệ: Phạm Trần Vĩnh Phú, ptvphu0603biotech@gmail.com

THÔNG TIN CHUNG

Ngày nhận bài: 18/05/2023

Ngày nhận bài sửa: 15/06/2023

Ngày duyệt đăng: 24/06/2023

TỪ KHÓA

Flavonoids;

Mô phỏng tương tác phân tử;

PBP4;

Sàng lọc ảo;

Umbralisib

TÓM TẮT

Staphylococcus aureus kháng methicillin (MRSA) là mầm bệnh nguy hiểm gây ra nhiều bệnh truyền nhiễm nghiêm trọng ở người. Hiện tượng dung nạp thuốc, kháng thuốc và rối loạn vi khuẩn tăng nhanh do lạm dụng kháng sinh đang cản trở hiệu quả của các liệu pháp kháng sinh hiện đại chủ yếu được sử dụng để điều trị mầm bệnh phổ biến trên toàn thế giới này. Protein liên kết penicillin 4 (PBP4) là một loại enzyme vi khuẩn thuộc về họ protein gắn penicillin. Enzyme này đóng một vai trò quan trọng trong quá trình sinh tổng hợp và duy trì thành tế bào vi khuẩn, điều cần thiết cho sự sống của vi khuẩn. Trong nghiên cứu này, chúng tôi áp dụng phương pháp mô phỏng tương tác phân tử để tìm ra các flavonoid có khả năng liên kết với vị trí xúc tác của PBP4. Kết quả cho thấy 39 flavonoid có ái lực liên kết mạnh hơn với PBP4 so với phối tử đồng kết tinh. Trong số đó, năm hợp chất có ái lực gắn kết mạnh nhất là Umbralisib, Quercitrin, Isosilybin, Kaempferol-3-O-rutinoside và Eriocitrin. Đáng chú ý, Umbralisib cho thấy ái lực liên kết mạnh nhất (-11.05 kcal/mol), và tạo thành hai liên kết hydro với các axit amin Ser262, Ser75 và bốn tương tác kỵ nước tại các axit amin Phe241, Ala182, Leu115 và Tyr291. Kết quả đạt được sẽ cung cấp những thông tin cơ bản thiết thực cho những nghiên cứu sâu hơn sau này về việc ứng dụng các hợp chất từ trong điều trị hoặc hỗ trợ điều trị nhiễm khuẩn MRSA trong tương lai.

ABSTRACT

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is a dangerous pathogen that causes various serious infectious diseases in humans. The phenomena of drug uptake, antibiotic resistance, and bacterial disruption are rapidly increasing due to the misuse of antibiotics, which is hindering the effectiveness of modern antibiotic therapies

primarily used to treat this globally prevalent pathogen. Penicillin-binding protein 4 (PBP4) is a bacterial enzyme belonging to the penicillin-binding protein family. This enzyme plays a crucial role in the synthesis and maintenance of bacterial cell walls, which are essential for bacterial survival. In this study, the authors employed a molecular docking method to identify flavonoids capable of binding to the catalytic site of PBP4. The results revealed that 39 flavonoids exhibited stronger binding affinity to PBP4 compared to the co-crystallized ligand. Among them, the top five compounds with the strongest binding affinities were Umbralisib, Quercitrin, Isosilybin, Kaempferol-3-O-rutinoside, and Eriocitrin. Notably, Umbralisib exhibited the highest binding affinity (-11.05 kcal/mol) and formed two hydrogen bonds with the amino acids Ser262, Ser75, as well as four hydrophobic interactions with the amino acids Phe241, Ala182, Leu115, and Tyr291. The obtained results provided valuable foundational information for future in-depth research on the application of these compounds in the treatment or adjunctive therapy of MRSA infections in the future.

1. GIỚI THIỆU

Trên thế giới, việc sử dụng kháng sinh không đúng cách hoặc lạm dụng các thuốc kháng sinh đã dẫn đến tình trạng kháng kháng sinh ngày càng nghiêm trọng và đang trở thành vấn đề toàn cầu. Nguyên nhân chính của hiện tượng kháng kháng sinh là do sự xuất hiện của các chủng vi khuẩn kháng thuốc kháng sinh (Prestinaci et al., 2015). Các chủng vi khuẩn này có thể kháng thuốc tự nhiên, hoặc do tiếp xúc với thuốc kháng sinh. Khi đó, kháng sinh sẽ không còn hiệu quả trong việc điều trị các bệnh nhiễm khuẩn, người bệnh cần được chữa trị bằng loại kháng sinh phổ rộng hơn, mạnh hơn. Vi khuẩn kháng thuốc kháng sinh tồn tại ở người, động vật, thực vật và cả ở môi trường xung quanh, và gần như không có rào cản nào trong việc lan truyền các gene kháng thuốc giữa các chủng vi khuẩn khác nhau (Jian et al., 2021). Việt Nam hiện có tỷ lệ kháng kháng sinh thuộc hàng cao nhất châu Á, với nhiễm trùng đa kháng thuốc gây ra hàng ngàn ca tử vong mỗi năm, tỷ lệ mắc các bệnh lý nhiễm khuẩn cao thứ hai chỉ sau các bệnh lý tim mạch (Bordier et al., 2018; Torumkuney et al., 2022). Vi khuẩn gram dương *Staphylococcus aureus* là mầm bệnh phổ biến nhất liên quan đến các bệnh nhiễm trùng da trên toàn thế giới, bất kể tuổi tác hay giới tính của bệnh nhân, điều kiện khí hậu hoặc khu vực địa lý, đồng thời chủng vi khuẩn này cũng là tác nhân chính dẫn đến các nhiễm trùng bệnh viện (Del Giudice, 2020). Các biểu hiện lâm sàng chính trên da có thể liên quan đến một số độc tố do vi khuẩn này tạo ra, làm phát sinh các triệu chứng lâm sàng đa dạng và gây khó khăn trong điều trị. Tuy nhiên, một trong những thách thức lớn khi điều trị *S. aureus* ở bệnh nhân có bệnh lý nhiễm trùng da là tình trạng kháng thuốc kháng sinh thuộc nhóm methicillin, nghĩa là nhóm kháng sinh methicillin trở nên vô hiệu đối với *S. aureus*,

vì vậy nhóm vi khuẩn này được gọi là tụ cầu vàng kháng methicillin (MRSA).

PBP4 (protein 4 gắn với penicillin) là một enzyme tham gia vào quá trình sinh tổng hợp thành tế bào ở vi khuẩn (Young et al., 2022). Ở *S. aureus* kháng methicillin (MRSA), PBP4 đã được chứng minh là có vai trò kháng các kháng sinh thuộc nhóm beta-lactam, chẳng hạn như penicillin và cephalosporin. Trong MRSA, PBP4 có ái lực thấp với kháng sinh beta-lactam, cho phép vi khuẩn tiếp tục phát triển và phân chia khi có mặt các kháng sinh này (Young et al., 2022). Ái lực thấp này là do những thay đổi trong trình tự axit amin của PBP4, làm giảm khả năng liên kết của kháng sinh beta-lactam. Sự phát triển của chất ức chế PBP4 đã được khám phá như một chiến lược tiềm năng để điều trị nhiễm trùng MRSA. Một số hợp chất đã được xác định có thể ức chế hoạt động của PBP4 và làm tăng tính nhạy cảm của MRSA đối với kháng sinh beta-lactam (da Costa et al., 2018). Một loại chất ức chế PBP4 là các hợp chất dựa trên boron, chẳng hạn như 6-(2-phenoxyacetamido)-4-(2-aminopyridin-4-yl)-2,4-dioxoborinane, đã được chứng minh là liên kết với vị trí hoạt động của PBP4 và ức chế hoạt động của nó

Mặc dù nhiều loại thuốc kháng sinh mới đã và đang được sản xuất để đưa vào điều trị nhiễm khuẩn tụ cầu vàng, MRSA vẫn tiếp tục gia tăng và đang trở thành mối quan tâm toàn cầu khi chúng ta đang nhanh chóng hết các lựa chọn điều trị. Hầu hết các loại thuốc kháng sinh hiện nay đều có nguồn gốc từ vi sinh vật hoặc được tổng hợp hóa học, trong khi các loại thuốc kháng sinh có nguồn gốc từ thực vật tự nhiên thường bị bỏ qua. Với sự gia tăng các nghiên cứu khám phá các chất kháng khuẩn có nguồn gốc từ thực vật trong những năm gần đây, một số hợp chất tiềm năng đã cho thấy các hoạt tính kháng khuẩn đầy hứa hẹn có thể được phát triển hơn nữa thành

phương pháp trị liệu lâm sàng (YERER, 2019). Với sự phát triển của khoa học công nghệ, các phương pháp in silico ngày càng được ứng dụng rộng rãi trong nghiên cứu và phát triển thuốc mới (Brogi et al., 2020). Trong đó, phương pháp mô phỏng và sàng lọc ảo đã góp phần rút ngắn đáng kể thời gian nghiên cứu, tiết kiệm một phần công sức và chi phí, cũng như tăng tỉ lệ thành công của các quá trình phát triển. Cùng với xu thế thời đại là ưa chuộng các sản phẩm từ tự nhiên, các loại thuốc phát triển từ dược liệu ngày càng khẳng định vai trò của mình trong bảo vệ sức khỏe con người (Atanasov et al., 2021). Đây cũng chính là nguồn động lực để thực hiện nhiều hơn nữa các công trình tìm kiếm và nghiên cứu hóa học cũng như dược lực học của các hợp chất phân lập từ thực vật, đặc biệt là các chất có tiềm năng trong điều trị nhiễm khuẩn. Do đó, mục đích của nghiên cứu này là dựa vào phương pháp mô phỏng phân tử nhằm tìm ra các flavonoids có tiềm năng ức chế hoạt động của enzyme PBP4, qua đó định hướng cho việc phát triển một loại thuốc có khả năng điều trị nhiễm khuẩn do MRSA gây ra.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chuẩn bị cấu trúc protein

Cấu trúc tinh thể của protein *S. aureus* penicillin binding protein 4 (PBP4) được tải từ Thư viện cấu trúc dữ liệu tin sinh (www.rcsb.org) với PDB ID: 5TXI. Độ phân giải của tinh thể protein là 1,6 Å. Cấu trúc protein sau khi được tải về ở định dạng pdb. Các phân tử nước và các hợp chất trong tinh thể được loại bỏ bằng phần mềm Discovery Studio 2020. Cấu trúc của protein được tối ưu hóa năng lượng bằng phần mềm SwissPDB (Makarov, n.d.). Sau đó, tiến hành gắn thêm các phân tử hydro phân cực bằng phần mềm Autodock tool phiên bản 1.5.6 (Morris et al., 2009). Cuối cùng, cấu trúc của protein được lưu dưới dạng pdbqt chuẩn bị cho quá trình sàng lọc.

Tinh thể của hợp chất gắn kết, ceftobiprole, được sử dụng là hợp chất so sánh trong ái lực liên kết trong nghiên cứu này.

2.2. Chuẩn bị cấu trúc các flavonoids

Thư viện cấu trúc các flavonoids phổ biến được tải từ website của Selleck Chemicals LLC (Huston, TX, USA, www.selleckchem.com). Đầu tiên, các hợp chất được lưu giữ ở định dạng SMILES. Các hợp chất bị lỗi về mặt cấu trúc hay chứa các thông tin không đầy đủ được loại bỏ ra khỏi tập dữ liệu. Sau đó, các hợp chất đáp ứng nguyên tắc Lipinski về các tiêu chí làm thuốc được lựa chọn cho quá trình sàng lọc. Dữ liệu cuối cùng gồm 187 flavonoid được chuyển về định dạng 3D và lưu ở dạng pdbqt để sử dụng cho quá trình sàng lọc bằng phần mềm Open Babel 3.1.1 (O'Boyle et al., 2011).

2.3. Quá trình sàng lọc ảo

Quá trình sàng lọc bằng cách gắn các hợp chất tự nhiên vào protein PBP4 sử dụng phần mềm AutoDock Vina 1.2 (Trott & Olson, 2009). Cấu trúc và vị trí xúc tác của protein PBP4 được mô tả ở Hình 1. Tham số của vị trí xúc tác gồm có center_x = 20.5, center_y = -65.5, center_z = 40.0, size_x = 26.25, size_y = 22.5, size_z = 22.5. Các tham số khác được thiết lập mặc định theo phần mềm AutoDock Vina 1.1.2. Kết quả của quá trình sàng lọc được báo cáo dưới đơn vị kcal/mol (năng lượng liên kết). Các hợp chất được xếp hạng theo thứ tự năng lượng từ mạnh đến yếu. Kết quả tương tác giữa các hợp chất và protein PBP4 được mô phỏng bằng phần mềm Discovery Studio Visualizer 2020.

2.4. Dự đoán độ tan và độc tính

Độ hòa tan của các hợp chất được tính toán bằng website SwissADME (Daina et al., 2017). Độc tính cấp tính qua đường miệng được dự đoán

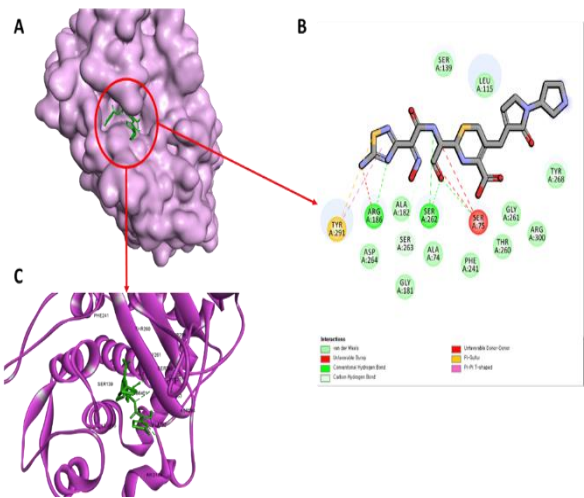
bằng cách sử dụng server DL-AOT (Xu et al., 2017).

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

TT	Tên hợp chất	Liên kết Hydro	Liên kết Hydrophobic	Năng lượng liên kết (kcal/mol)
	Umbralisib	Ser 262, Ser75	Phe241, Ala182, Leu115, Tyr291	-11.05
	Quercitrin	Ser 139, Thr180, Ser75, Thr260	Ala182, Leu115, Lys78, Asn141	-10.61
	Isosilybin	Ser 75, Lys78, Glu114, Thr260	Ala182, Ala74, Leu115, Phe241	-10.58
	Kaempferol-3-O-rutinoside	Ser 262, Ser75, Asn141, Pro113	Leu115, Tyr291, Glu114, Phe241	-10.44
	Eriocitrin	Ser 139, Ser75, Leu115	Tyr291, Phe241	-10.38

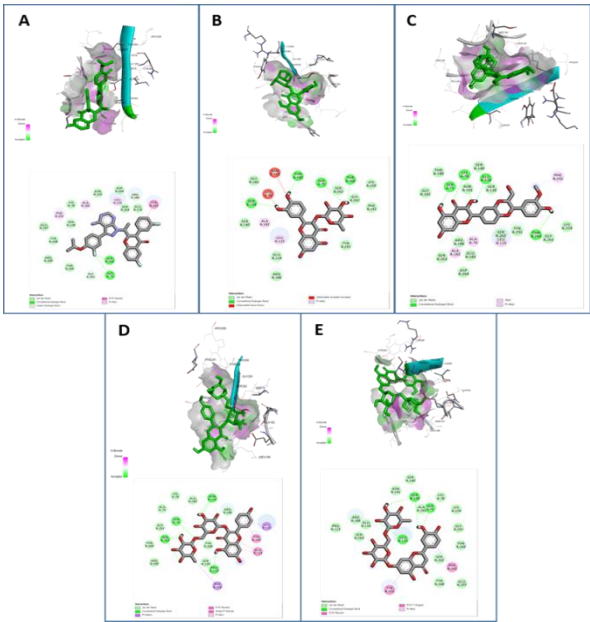
Nhằm tìm kiếm các flavonoid có nguồn gốc từ tự nhiên để phát triển các phương pháp hỗ trợ điều trị nhiễm khuẩn MRSA, chúng tôi tiến hành mô phỏng tương tác phân tử các flavonoid với protein PBP4, một protein đóng vai trò kháng các kháng sinh beta-lactam ở chủng MRSA. Vị trí tương tác của PBP4 là nằm ngoài bề mặt protein (Alexander et al., 2018). Do đó, việc thiết kế các phân tử có cấu trúc nhỏ dễ dàng gắn kết vào vị trí tương tác được xem là một giải pháp hợp lý. Trong nghiên cứu này, ceftobiprole, tinh thể phân tử gắn kết với protein PBP4 (PDB ID: 5TXI) được lựa chọn làm chất so sánh trong quá trình sàng lọc các chất có khả năng gắn kết với vị trí xúc tác của PBP4. Ceftobiprole là một cephalosporine thế hệ thứ 5 được sử dụng điều trị bệnh viêm phổi bệnh viện. Nhiều nghiên cứu cho thấy kháng sinh này có khả năng gắn kết trực tiếp

vào các protein liên kết penicillin trên màng vi khuẩn (Davies et al., 2007; Lazzaro et al., 2022).



Hình 1. Tương tác giữa Ceftobiprole và PBP4 trong tinh thể cấu trúc PDB ID: 5TXI (A) Vị trí tương tác (B) Vị trí các amino acid tương tác với Ceftobiprole (C) Các amino acid tương tác Ceftobiprole

Bảng 1. Năng lượng liên kết của 5 flavonoid có ái lực mạnh nhất với PBP4



Hình 2. Tương tác 2D và 3D giữa phân tử và PBP4 (A) Umbralisib (B) Quercitrin (C) Isosilybin (D) Kaempferol-3-O-rutinoside (E) Eriocitrin

Kết quả mô phỏng cho thấy năng lượng liên kết giữa Ceftobiprole và PBP4 là -8.538 kcal/mol. So với Ceftobiprole, có 39 flavonoid có ái lực liên kết mạnh hơn. Trong đó, năm flavonoid có ái lực liên kết mạnh nhất là Umbralisib, Quercitrin, Isosilybin, Kaempferol-3-O-rutinoside và Eriocitrin (**Bảng 1**). Kết quả mô phỏng cho thấy, hợp chất có ái lực mạnh nhất, Umbralisib (-11.05 kcal/mol) tạo hai liên kết hydro với các amino acid Ser262 và Ser75 và bốn liên kết Liên kết Hydrophobic với các amino acid Phe241, Ala182, Leu115, Tyr291 tại vị trí xúc tác của PBP4 (**Hình 2A**). Trong khi đó, Quercitrin hình thành bốn liên kết hydro với PBP4 tại các amino acid Ser139, Thr180, Ser75 và Thr260 cùng với bốn tương tác hydrophobic tại amino acid Ala182, Leu115, Lys78, Asn141 (**Hình 2B**). Tiếp theo, Isosilybin, một flavonolignan, cũng hình thành bốn liên kết hydro và bốn liên kết hydrophobic lần lượt tại amino acid Ser75, Lys78, Glu114, Thr260, Ala182, Ala74, Leu115 và Phe241 (**Hình 2C**). Hai flavonoid khác bao gồm kaempferol-3-O-rutinoside và eriocitrin cũng cho thấy ái lực liên kết mạnh với PBP4, với giá trị lần lượt là -10.44 kcal/mol và -10.38 kcal/mol. Tương tác giữa hai phân tử này và protein được thể hiện ở (**Hình 2D** và **2E**). Về mặt cấu trúc, các nhóm hydroxyl xuất hiện trong khung cấu trúc chung của các flavonoid giúp hình thành các liên kết mạnh với các amino acid của các protein đích. Tuy nhiên, điều này cũng là lý do làm giảm tính chọn lọc về hoạt tính của các hợp chất có khung flavonoid nói chung.

Bảng 2. Độ tan và độc tính của các flavonoid được dự đoán bằng công cụ tin sinh học

S TT	Tên hợp chất	Độ tan	Độc tính
1	Umbralisib	Ít tan	Cảnh báo
2	Quercitrin	Tan tốt	Thận trọng
	Isosilybin	Trung bình	Thận trọng

Kaempfero 1-3-O-rutinoside	Tan tốt	Thận trọng
Eriocitrin	Tan tốt	Thận trọng

Độ tan của các hợp chất được dự đoán bằng website SwissADME. Hệ số LogS được tính toán nhằm đánh giá độ tan trong nước của các hợp chất. Dựa theo kết quả phân loại của công cụ, trong 5 hợp chất có ái lực mạnh nhất với PBP4, có 3 hợp chất bao gồm Quercitrin, Kaempferol-3-O-rutinoside và Eriocitrin được cho là có khả năng tan tốt trong nước. Trong khi đó, Umbralisib được dự đoán là ít tan và Isosilybin có độ tan trung bình trong nước. Độc tính đường uống của các phân tử được dự đoán bằng server DL-AOT. Mức độ độc tính của các phân tử được chia làm bốn mức độ bao gồm “nguy hiểm”, “cảnh báo”, “cần thận trọng” và “không độc tính”. Có thể thấy rằng, umbralisib có mức độ gây độc được dự đoán nằm ở mức “cảnh báo”. Điều này có thể giải thích bằng việc xuất hiện các nguyên tử halogen trong cấu tạo hóa học của Umbralisib. Trong khi đó, bốn hợp chất còn lại được dự đoán có độc tính ở mức thấp hơn, nằm ở mức cần “thận trọng” khi sử dụng bằng đường uống. Kết quả nghiên cứu này cho thấy rằng mặc dù Umbralisib có ái lực liên kết mạnh đối với PBP4, tuy nhiên, cần có thêm các nghiên cứu về mặt cấu trúc nhằm tăng độ tan cũng như giảm độc tính của hợp chất này để có thể sử dụng phù hợp trong lâm sàng. Ngoài ra, 4 flavonoid còn lại đều là các hợp chất được phân lập từ thiên nhiên. Do đó, kết quả này có thể là bằng chứng cho việc nghiên cứu khả năng kháng khuẩn bằng các sản phẩm có nguồn gốc từ tự nhiên chứa thành phần là các flavonoid đã nêu trên.

Flavonoid là một nhóm các hợp chất tự nhiên được tìm thấy trong nhiều loại thực vật, trái cây và rau quả, và đã được chứng minh là có một loạt các hoạt động sinh học, bao gồm tác dụng chống oxy hóa, chống viêm và kháng khuẩn (Baharfar et al., 2015). Một nghiên cứu được công bố trên tạp chí Molecules và International Journal of Molecular

Science cho thấy một số flavonoid, bao gồm Quercetin, Naringenin và Catechin, thể hiện hoạt tính kháng khuẩn mạnh chống lại MRSA (Amin et al., 2016; Veiko et al., 2023). Các flavonoid này được phát hiện có tác dụng ức chế sự phát triển và tồn tại của MRSA bằng tác động vào màng tế bào và can thiệp vào quá trình phân chia tế bào của vi khuẩn. Thêm vào đó, Hani A. Alhadrami và cộng sự đã chỉ ra vai trò của các flavonoid trong việc gắn kết trực tiếp vào protein PBP2a (penicillin-binding protein 2a) trong việc ức chế sự phát triển của MRSA (Alhadrami et al., 2020). Nhìn chung, trong khi một số flavonoid đã cho thấy hoạt tính kháng khuẩn tiềm năng chống lại MRSA trong các nghiên cứu trong phòng thí nghiệm, thì vẫn cần nghiên cứu thêm để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của chúng trên cơ thể sống cũng như để xác định liều lượng và chiến lược phân phối tối ưu. Ngoài ra, flavonoid thường có khả dụng sinh học kém và chuyển hóa nhanh, điều này có thể hạn chế tiềm năng điều trị của chúng.

Umbralisib là một chất ức chế phân tử nhỏ nhắm vào phosphoinositide 3-kinase (PI3Ks), là những enzyme tham gia vào các con đường truyền tín hiệu tế bào đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển, biệt hóa và sống sót của tế bào (Fowler et al., 2021). Umbralisib đã được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) chấp thuận để điều trị một số loại ung thư máu. Tuy nhiên, có rất ít nghiên cứu về tác dụng kháng khuẩn tiềm ẩn của nó, bao gồm cả tác dụng chống lại MRSA. Isosilybin là một flavonolignan, một loại flavonoid, được tìm thấy trong cây *Silybum marianum* (Bijak, 2017). Trong nghiên cứu gần đây, các flavonolignan bao gồm isosilybin A và isosilybin B cho thấy khả năng ức chế sự phát triển của chủng MRSA được phân lập từ các bệnh phẩm lâm sàng (Kang et al., 2011). Trong khi đó, kaempferol-3-O-rutinoside, còn được gọi là nicotiflorin, là một flavonoid glycoside được tìm thấy trong một số cây thuốc. Nicole J Yang và cộng sự đã chỉ ra kaempferol-3-O-rutinoside có khả năng ức chế enzyme ở màng tế bào sortase A,

đóng vai trò quan trọng trong sự xâm nhập tế bào chủ của chủng vi khuẩn tụ cầu vàng (Yang & Hinner, 2015). Mặt khác, nhiều nghiên cứu cho thấy Eriocitrin có khả năng ức chế sự phát triển của nhiều chủng vi khuẩn khác nhau, đặc biệt là chủng MRSA được phân lập từ lâm sàng. Tuy nhiên, cơ chế về kháng khuẩn của hợp chất này vẫn cần phải làm rõ. Nhìn chung, chúng tôi cho rằng kết quả nghiên cứu này là cơ sở rất quan trọng cho các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* gắn kết trực tiếp vào PBP4 nhằm phát triển phương pháp điều trị mới chống lại nhiễm trùng do MRSA trong lâm sàng.

4. KẾT LUẬN

Staphylococcus aureus kháng methicillin (MRSA) là mầm bệnh có thể gây ra các bệnh truyền nhiễm nghiêm trọng ở người. Protein liên kết penicillin 4 (PBP4) là một loại enzyme vi khuẩn thuộc về họ protein liên kết penicillin. Enzyme này đóng một vai trò quan trọng trong quá trình sinh tổng hợp và duy trì thành tế bào vi khuẩn. Nghiên cứu chúng tôi chỉ ra rằng 39 flavonoid thể hiện ái lực liên kết mạnh hơn với PBP4 so với phối tử đồng kết tinh. Trong số đó, Umbralisib, Quercitrin, Isosilybin, Kaempferol-3-O-rutinoside và Eriocitrin là năm ứng cử viên triển vọng nhất, với Umbralisib thể hiện mối quan hệ ràng buộc mạnh nhất. Umbralisib hình thành hai liên kết hydro với các axit amin Ser262, Ser75 và bốn tương tác kỵ nước tại các axit amin Phe241, Ala182, Leu115 và Tyr291. Những phát hiện này cho thấy Umbralisib và các flavonoid khác có tiềm năng phát triển thành thuốc kháng khuẩn hiệu quả để điều trị nhiễm trùng MRSA.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Alexander, J. A. N., Chatterjee, S. S., Hamilton, S. M., Eltis, L. D., Chambers, H. F., & Strynadka, N. C. J. (2018). Structural and kinetic analyses of penicillin-binding protein 4 (PBP4)-mediated antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Biological Chemistry*, 293(51), 19854–19865.

<https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.004952>

Alhadrami, H. A., Hamed, A. A., Hassan, H. M., Belbahri, L., Rateb, M. E., & Sayed, A. M. (2020). Flavonoids as potential anti-MRSA agents through modulation of PBP2A: A computational and experimental study. *Antibiotics*, 9(9), 1–16. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9090562>

Amin, M. U., Khurram, M., Khan, T. A., Faidah, H. S., Shah, Z. U., Ur Rahman, S., Haseeb, A., Ilyas, M., Ullah, N., Khayam, S. M. U., & Iriti, M. (2016). Effects of luteolin and quercetin in combination with some conventional antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(11). <https://doi.org/10.3390/ijms17111947>

Atanasov, A. G., Zotchev, S. B., Dirsch, V. M., Orhan, I. E., Banach, M., Rollinger, J. M., Barreca, D., Weckwerth, W., Bauer, R., Bayer, E. A., Majeed, M., Bishayee, A., Bochkov, V., Bonn, G. K., Braid, N., Bucar, F., Cifuentes, A., D'Onofrio, G., Bodkin, M., ... Supuran, C. T. (2021). Natural products in drug discovery: advances and opportunities. In *Nature Reviews Drug Discovery* (Vol. 20, Issue 3, pp. 200–216). *Nature Research*. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00114-z>

Baharfar, R., Azimi, R., & Mohseni, M. (2015). Antioxidant and antibacterial activity of flavonoid-, polyphenol- and anthocyanin-rich extracts from *Thymus kotschyianus* boiss & hohen aerial parts. *Journal of Food Science and Technology*, 52(10), 6777–6783. <https://doi.org/10.1007/s13197-015-1752-0>

Bijak, M. (2017). Silybin, a Major Bioactive Component of Milk Thistle (*Silybum marianum* L. Gaertn.)—Chemistry, Bioavailability, and Metabolism. In *Molecules* (Vol. 22, Issue 11). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules22111942>

Bordier, M., Binot, A., Pauchard, Q., Nguyen, D. T., Trung, T. N., Fortané, N., & Goutard, F. L. (2018). Antibiotic resistance in Vietnam: Moving towards a One Health surveillance system. *BMC Public Health*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12889-018-6022-4>

Brogi, S., Ramalho, T. C., Kuca, K., Medina-Franco, J. L., & Valko, M. (2020). Editorial: In silico Methods for Drug Design and Discovery. In *Frontiers in Chemistry* (Vol. 8). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00612>

da Costa, T. M., de Oliveira, C. R., Chambers, H. F., & Chatterjee, S. S. (2018). Pbp4: A new perspective on *Staphylococcus aureus* β -lactam resistance. In *Microorganisms* (Vol. 6, Issue 3). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/microorganisms6030057>

Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7. <https://doi.org/10.1038/srep42717>

Davies, T. A., Page, M. G. P., Shang, W., Andrew, T., Kania, M., & Bush, K. (2007). Binding of ceftobiprole and comparators to the penicillin-binding proteins of *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, and *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(7), 2621–2624. <https://doi.org/10.1128/AAC.00029-07>

Del Giudice, P. (2020). Skin infections caused by *Staphylococcus aureus*. *Acta Dermato-Venereologica*, 100(100-year theme Cutaneous and genital infections), 208–215. <https://doi.org/10.2340/00015555-3466>

Fowler, N. H., Samaniego, F., Jurczak, W., Ghosh, N., Derenzini, E., Reeves, J. A., Knopí Nska-Posłuszny, W., Chan, J., Cheah, Y., Phillips, T., Lech-Maranda, E., Bruce, J., Cheson, D.,

- Caimi, P. F., Grosicki, S., Leslie, L. A., Chavez, J. C., Fonseca, G., Sunil Babu, ;, ... Zinzani, P. L. (2021). Umbralisib, a Dual PI3Kd/CK1« Inhibitor in Patients With Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. In *communications J Clin Oncol* (Vol. 39). <https://doi.org/10.1186/1758-2946-3-33>
- Jian, Z., Zeng, L., Xu, T., Sun, S., Yan, S., Yang, L., Huang, Y., Jia, J., & Dou, T. (2021). Antibiotic resistance genes in bacteria: Occurrence, spread, and control. In *Journal of Basic Microbiology* (Vol. 61, Issue 12, pp. 1049–1070). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/jobm.202100201>
- Kang, H. K., Kim, H. Y., & Cha, J. D. (2011). Synergistic effects between silibinin and antibiotics on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from clinical specimens. *Biotechnology Journal*, 6(11), 1397–1408. <https://doi.org/10.1002/biot.201000422>
- Lazzaro, L. M., Cassisi, M., Stefani, S., & Campanile, F. (2022). Impact of PBP4 Alterations on β -Lactam Resistance and Ceftobiprole Non-Susceptibility Among *Enterococcus faecalis* Clinical Isolates. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.816657>
- Makarov, V. A. (n.d.). Software review Computer programs for eukaryotic gene prediction. <https://academic.oup.com/bib/article/2/2/195/239857>
- Morris, G. M., Ruth, H., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). Software news and updates AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 30(16), 2785–2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>
- O’Boyle, N. M., Banck, M., James, C. A., Morley, C., Vandermeersch, T., & Hutchison, G. R. (2011). Open Babel: An Open chemical toolbox. *Journal of Cheminformatics*, 3(10). <https://doi.org/10.1186/1758-2946-3-33>
- Prestinaci, F., Pezzotti, P., & Pantosti, A. (2015). Antimicrobial resistance: A global multifaceted phenomenon. In *Pathogens and Global Health* (Vol. 109, Issue 7, pp. 309–318). Maney Publishing. <https://doi.org/10.1179/2047773215Y.0000000030>
- Torumkune, D., Kundu, S., Vu, G. Van, Nguyen, H. A., Pham, H. Van, Kamble, P., Truong Ha Lan, N., & Keles, N. (2022). Country data on AMR in Vietnam in the context of community-acquired respiratory tract infections: links between antibiotic susceptibility, local and international antibiotic prescribing guidelines, access to medicines and clinical outcome. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 77(1), i26–i34. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac214>
- Trott, O., & Olson, A. J. (2009). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, NA-NA. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
- Veiko, A. G., Olchowik-Grabarek, E., Sekowski, S., Roszkowska, A., Lapshina, E. A., Dobrzynska, I., Zamaraeva, M., & Zavodnik, I. B. (2023). Antimicrobial Activity of Quercetin, Naringenin and Catechin: Flavonoids Inhibit *Staphylococcus aureus*-Induced Hemolysis and Modify Membranes of Bacteria and Erythrocytes. *Molecules*, 28(3). <https://doi.org/10.3390/molecules28031252>
- Xu, Y., Pei, J., & Lai, L. (2017). Deep Learning Based Regression and Multiclass Models for Acute Oral Toxicity Prediction with Automatic Chemical Feature Extraction. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 57(11), 2672–2685. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.7b00244>

Yang, N. J., & Hinner, M. J. (2015). Getting across the cell membrane: an overview for small molecules, peptides, and proteins. In *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.) (Vol. 1266, pp. 29–53). https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2272-7_3

YERER, M. B. (2019). Natural Products in Clinical Trials. 32. <https://doi.org/10.3390/proceedings2019040032>

Young, M., Walsh, D. J., Masters, E., Gondil, V. S., Laskey, E., Klaczko, M., Awad, H., McGrath, J., Schwarz, E. M., Melander, C., & Dunman, P. M. (2022). Identification of *Staphylococcus aureus* Penicillin Binding Protein 4 (PBP4) Inhibitors. *Antibiotics*, 11(10). <https://doi.org/10.3390/antibiotics11101351>.