

Sàng lọc *in silico* các chất ức chế tiềm năng của enzyme FabI từ *Staphylococcus aureus*

Hoàng Việt Nhâm*

Khoa Dược, Trường Đại học Lạc Hồng, 10 Huỳnh Văn Nghệ, phường Trần Biên, TP. Đồng Nai, Việt Nam

Ngày nhận bài 29/4/2025; ngày chuyển phản biện 5/5/2025; ngày nhận phản biện 4/7/2025; ngày chấp nhận đăng 10/7/2025

Tóm tắt:

Nghiên cứu này nhằm phát hiện các chất ức chế tiềm năng mới của enzyme FabI (enoyl-acyl carrier protein reductase) từ *Staphylococcus aureus* thông qua tích hợp mô hình pharmacophore, docking phân tử và mô phỏng động lực học phân tử (MD). Dựa trên tương tác giữa FabI và chất đối chứng AFN-1252 (N-(2-methylphenyl)-5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolecarboxamide), một mô hình pharmacophore gồm 5 đặc điểm phân tử được xây dựng và sử dụng để sàng lọc trên 13 triệu hợp chất từ thư viện ZINC. Có 2.216 hợp chất thỏa mãn mô hình ($\text{RMSD} \leq 1 \text{ \AA}$) được thực hiện docking giữ nguyên cofactor NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) bằng phần mềm AutoDock Vina. 13 hợp chất có điểm docking bằng hoặc thấp hơn AFN-1252 ($-11,2 \text{ kcal/mol}$), trong đó bốn hợp chất tương tác đồng thời với NADPH và các amino acid quan trọng được chọn để mô phỏng MD và tính toán năng lượng liên kết theo phương pháp MM-PBSA (Cơ học phân tử, diện tích bề mặt Poisson-Boltzmann). Kết quả cho thấy, các phân tử này duy trì tương tác với các gốc amino acid và NADPH. Đặc biệt, ligand 760 thể hiện độ ổn định cao và năng lượng liên kết $-18,99 \text{ kcal/mol}$, cho thấy tiềm năng phát triển thành chất ức chế FabI có hoạt tính kháng khuẩn.

Từ khóa: docking phân tử, FabI, ligand, mô phỏng động lực học phân tử, sàng lọc *in silico*, *Staphylococcus aureus*.

Chỉ số phân loại: 1.6, 1.8, 3.4

In silico screening of potential inhibitors of *Staphylococcus aureus* FabI

Viet Nham Hoang*

Faculty of Pharmacy, Lac Hong University, 10 Huynh Van Nghe Street, Tran Bien Ward, Dong Nai City, Vietnam

Received 29 April 2025; revised 4 July 2025; accepted 10 July 2025

Abstract:

This study aimed to identify novel potential inhibitors of the FabI enzyme (enoyl-acyl carrier protein reductase) from *Staphylococcus aureus* through the integration of pharmacophore modelling, molecular docking, and molecular dynamics (MD) simulations. Based on the interaction between FabI and the reference compound AFN-1252 (N-(2-methylphenyl)-5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolecarboxamide), a pharmacophore model consisting of five molecular features was constructed and used to screen 13 million compounds from the ZINC library. A total of 2,216 compounds satisfying the model criteria ($\text{RMSD} \leq 1 \text{ \AA}$) were subjected to molecular docking using AutoDock Vina while retaining the NADPH cofactor (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate). 13 compounds showed docking scores equal to or lower than that of AFN-1252 (-11.2 kcal/mol), among which four compounds that simultaneously interacted with NADPH and key amino acid residues were selected for MD simulations and binding energy calculation using the molecular mechanics Poisson-Boltzmann surface area (MM-PBSA) method. The results showed that these molecules maintained interactions with amino acid residues and NADPH. In particular, ligand 760 exhibited high stability and a binding energy of -18.99 kcal/mol , indicating its potential for further development as a FabI inhibitor with antibacterial activity.

Keywords: FabI, *in silico* screening, ligand, molecular docking, molecular dynamics simulation, *Staphylococcus aureus*.

Classification numbers: 1.6, 1.8, 3.4

*Email: nhamhoang@lhu.edu.vn

1. Đặt vấn đề

Sự gia tăng nhanh chóng của các chủng vi khuẩn kháng kháng sinh, đặc biệt là *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA), đang trở thành một mối đe dọa nghiêm trọng đối với sức khỏe cộng đồng toàn cầu. Trong bối cảnh đó, enzyme FabI (enoyl-acyl carrier protein reductase) là một enzyme quan trọng trong quá trình tổng hợp acid béo của vi khuẩn, nhưng không có ở tế bào con người, trở thành một mục tiêu tiềm năng trong tìm kiếm các phân tử có hoạt tính kháng khuẩn chọn lọc [1, 2].

Phân tử AFN-1252 (*N*-(2-methylphenyl)-5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolecarboxamide), một chất ức chế chọn lọc FabI, đã cho thấy hiệu quả cao trong các thử nghiệm lâm sàng, đặc biệt với các chủng *S. aureus* [3]. Tuy nhiên, vi khuẩn luôn phát triển đề kháng, nên việc phát triển thêm các chất tương tự hoặc vượt trội AFN-1252 là cần thiết để mở rộng phổ tác dụng, khắc phục khả năng kháng thuốc, cũng như cải thiện được động học của phân tử thuốc.

Phát triển một phân tử thuốc là một quá trình tốn thời gian và tiền bạc. Cùng với sự phát triển của công nghệ tin học, sàng lọc *in silico* trở thành một công cụ tiềm năng giúp khảo sát nhanh một số lượng rất lớn các phân tử, từ đó giúp rút ngắn thời gian cũng như công sức trong việc tìm kiếm phân tử có hoạt tính kháng khuẩn. Trước nhu cầu đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm phát triển một quy trình sàng lọc *in silico* tích hợp từ mô hình dược lý học (pharmacophore) đến mô phỏng động lực học phân tử (MD) và tính toán năng lượng gắn kết (MM-PBSA), với các mục tiêu: phát hiện các chất mới từ thư viện phân tử ZINC thương mại có khả năng bắt chước mô hình tương tác của AFN-1252 với FabI; đánh giá mức độ phù hợp hình học và ái lực gắn kết so với chất đối chứng AFN-1252; xác định các phân tử tiềm năng để tiếp tục phát triển như những ứng viên kháng khuẩn nhắm vào FabI.

2. Phương pháp nghiên cứu

Trong nghiên cứu này, nhóm nghiên cứu triển khai quy trình sàng lọc *in silico* nhằm phát hiện các chất ức chế tiềm năng của enzyme FabI của *S. aureus*. Phương pháp kết hợp mô hình pharmacophore, docking phân tử và mô phỏng MD, cụ thể gồm các bước sau:

2.1. Cơ sở dữ liệu nghiên cứu

Cấu trúc đồng kết tinh enzyme FabI, NADPH và chất ức chế AFN-1252 có mã 4FS3 (phiên bản 1.2 được cập nhật ngày 13/9/2023) được lấy từ ngân hàng dữ liệu protein

<https://www.rcsb.org/> [4]. Cấu trúc này được xác định từ chủng MRSA252 của vi khuẩn *S. aureus* có độ phân giải 1,8 Å. Cấu trúc này gồm 256 amino acid cùng 2 phân tử nhỏ là NADPH (ID: 0WD) và AFN-1252 (ID: 0WE). Cấu trúc này được sửa lỗi bằng phần mềm MOE 2024.06 [5] và được sử dụng trong xây dựng mô hình pharmacophore, docking phân tử và động lực học phân tử.

Cơ sở dữ liệu sàng lọc: Tập dữ liệu ZINC thương mại (ZINC purchasable subset) gồm 13.127.550 chất, sử dụng thông qua <https://zincpharmer.csb.pitt.edu> [6]. Đây là một server online chứa sẵn các cấu dạng của nhiều tập dữ liệu, thuận lợi cho sàng lọc các tập dữ liệu lớn qua mô hình pharmacophore.

2.2. Xây dựng mô hình pharmacophore

Mô hình được xây dựng dựa trên các đặc trưng tương tác phân tử của chất đối chứng AFN-1252 với FabI (4FS3), bao gồm: nhóm nhận và cho liên kết hydro, vùng kỵ nước/vòng thơm. Sử dụng chức năng Ligand Interactions trong phần mềm MOE 2024.06 để tìm tương tác của các nhóm chức trên AFN-1252 và enzyme FabI (amino acid, NADPH), các tương tác chính sẽ được tính toán và cho giá trị năng lượng liên kết. Mô hình pharmacophore được xây dựng dựa trên các tiêu chí: tương tác tĩnh điện, năng lượng liên kết lớn (càng âm càng tốt); tương tác với cofactor.

2.3. Sàng lọc thư viện phân tử

Thư viện gồm 13.127.550 hợp chất từ cơ sở dữ liệu ZINC thông qua <https://zincpharmer.csb.pitt.edu> được sàng lọc theo mô hình pharmacophore đã xây dựng với tiêu chí RMSD ≤ 1 Å, để đảm bảo độ tương đồng hình học với AFN-1252. Các phân tử đạt tiêu chí được giữ lại để thực hiện bước tiếp theo.

2.4. Docking phân tử với enzyme FabI giữ lại cofactor NADPH

Docking được thực hiện bằng phần mềm AutoDock Vina [7], trong đó enzyme FabI được giữ lại cofactor NADPH, nhằm mô phỏng đúng điều kiện sinh học tự nhiên, và cho phép phát hiện các tương tác phối hợp ligand - enzyme - cofactor. Kết quả được đánh giá dựa trên điểm số docking (kcal/mol), so sánh với chất đối chứng AFN-1252. Các bước tiến hành docking bao gồm:

Chuẩn bị phân tử protein: Phân tử 4FS3 sau khi được làm sạch (xóa phân tử nước, ligand) bằng phần mềm ChimeraX còn lại chuỗi A gồm 256 amino acid và cofactor NADPH [8]. Tiến hành chuẩn bị phân tử protein cho docking bằng công cụ DockPrep trong AutoDock Tool bao gồm quá trình proton hóa, gán điện tích, thiết lập phân tử cho AutoDock.

Chuẩn bị ligand: Các ligand sau khi sàng lọc được chuẩn bị lại bằng phần mềm MOE 2024.06 bao gồm quá trình sửa lỗi cấu trúc, tích điện, proton hóa ở pH 7.

Docking: Tiến hành docking phân tử bằng AutoDock vina với thông số: Vị trí hộp được xác định với hệ trục tọa độ $x=112, y=55, z=36$. Kích thước hộp $20 \times 20 \times 20$ Å. Các thông số này dựa trên vị trí của AFN-1252 trong khoang gắn kết và được xác định bằng phần mềm Chimera.

Phân tích kết quả: Các hợp chất có điểm docking tốt hơn AFN-1252 được chọn để phân tích tương tác protein-ligand. Những hợp chất có tương tác với các amino acid quan trọng trong khoang gắn kết hoặc với NADPH được tiếp tục mô phỏng động học phân tử nhằm đánh giá độ ổn định, sự duy trì tương tác và năng lượng tự do gắn kết.

2.5. Mô phỏng động lực học phân tử

Quá trình docking bằng phần mềm AutoDock Vina được thực hiện trong trạng thái phân tử protein ở trạng thái tĩnh. Do đó, để mô tả chính xác hơn tương tác giữa protein và ligand được thực hiện qua quá trình mô phỏng MD (bảng 1).

Mô phỏng MD được thực hiện trong điều kiện môi trường nước (explicit solvent) bằng phần mềm GROMACS 2024.04 trên hệ điều hành Linux (Ubuntu 24.04). Quá trình mô phỏng sử dụng các thông số: trường lực (Force field): CHARMM27, hệ thống được đặt trong hộp ba chiều (triclinic) khoảng cách tối thiểu từ protein tới thành hộp 1 nm được thiết lập ở điều kiện tuần hoàn; thời gian mô phỏng 100 ns [9, 10].

Bảng 1. Một số thông số đánh giá kết quả mô phỏng động lực học phân tử.

Thông số	Tên đầy đủ	Ý nghĩa	Đơn vị
RMSD	Root Mean Square Deviation	Mức độ thay đổi nguyên tử so với cấu trúc tham chiếu	nm
RMSF	Root Mean Square Fluctuation	Độ dao động trung bình	nm
MM-PBSA/GBSA	Molecular Mechanics Poisson-Boltzmann/Generalized Born Surface Area	Ước tính năng lượng liên kết ligand-protein	kcal/mol

2.6. Tính toán năng lượng tự do gắn kết MM-PBSA

Phương pháp Cơ học Phân tử - Diện tích bề mặt Poisson-Boltzmann (MM-PBSA) và Cơ học Phân tử -

Diện tích bề mặt Born tổng quát tính toán năng lượng tự do gắn kết bằng cách tính chênh lệch năng lượng tự do giữa trạng thái gắn kết và không gắn kết của hai phân tử được solvat hóa.

Năng lượng tự do liên kết giữa protein và ligand được tính bằng công thức:

$$\Delta G_{\text{gắn kết}} = G_{\text{phức hợp}} - (G_{\text{protein}} + G_{\text{ligand}}) \quad (1)$$

trong đó: $\Delta G_{\text{gắn kết}}$ là chênh lệch năng lượng tự do giữa trạng thái gắn kết và không gắn kết; $G_{\text{phức hợp}}, G_{\text{protein}}, G_{\text{ligand}}$ lần lượt là năng lượng tự do trạng thái gắn kết và solvat hóa của phức hợp protein-ligand, protein và ligand, được tính toán dựa vào công thức (2).

$$G_x = E_{MM} + G_{\text{solvat hóa}} - TS \quad (2)$$

trong đó: x là protein, ligand và phức hợp protein-ligand E_{MM} là năng lượng cơ học phân tử trong chân không được tính toán dựa vào trường lực. S là entropy, trong phương pháp MM-PBSA bỏ qua đóng góp này. $G_{\text{solvat hóa}}$ là năng lượng tự do solvat hóa bằng tổng các đóng góp tĩnh điện được ước tính từ các mô hình như phương trình Poisson - Boltzmann và đóng góp không tĩnh điện được ước tính từ diện tích bề mặt phân tử tiếp xúc với dung môi [11].

Nghiên cứu này sử dụng công cụ g_mmpbsa của phần mềm GROMACS để tính chênh lệch năng lượng tự do gắn kết theo phương pháp MM-PBSA. Giá trị này càng âm, chứng tỏ hệ sinh ra càng bền. Dựa trên kết quả được so sánh với AFN-1252 có thể xác định được các phân tử có tiềm năng phát triển.

2.7. Phân tích ADME (Hấp thu - Phân bố - Chuyển hóa - Thải trừ) của các chất tiềm năng

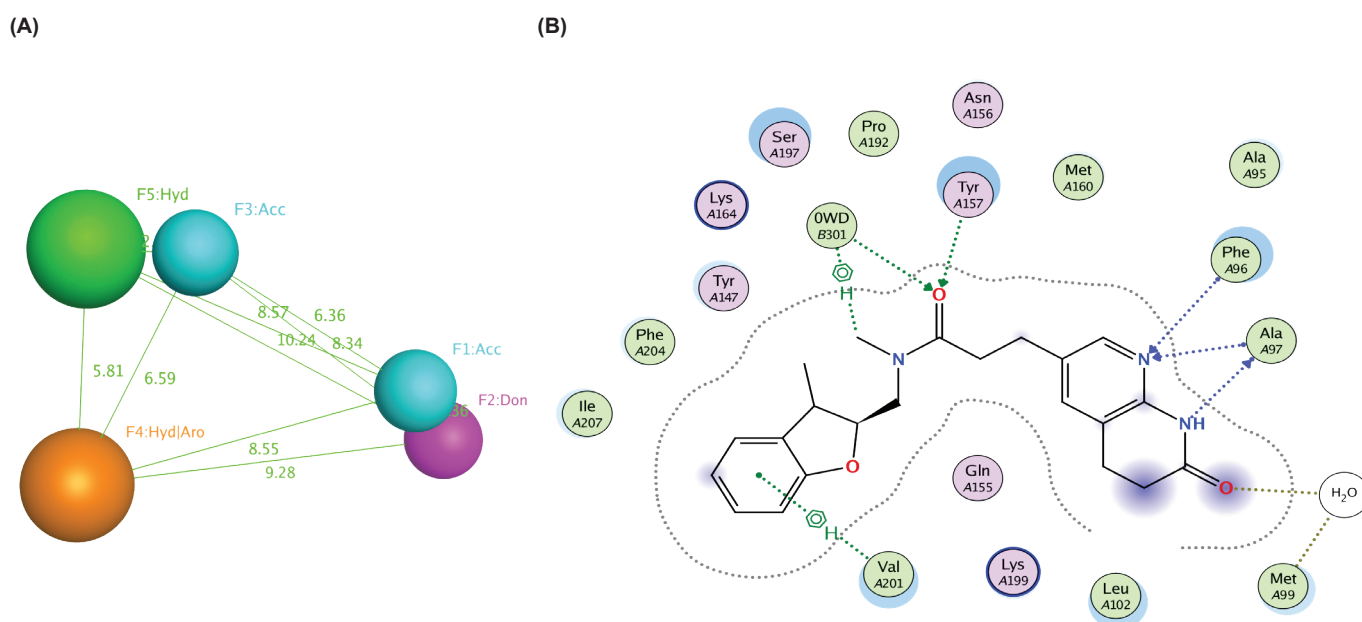
Trong nghiên cứu này, các thông số ADME của bốn hợp chất tiềm năng được dự đoán bằng công cụ SwissADME (<https://www.swissadme.ch>). Cấu trúc SMILES của các hợp chất được nhập vào để phân tích các đặc tính dược động học như khả năng hấp thu qua đường tiêu hóa, khả năng vượt hàng rào máu não và tương tác với enzyme CYP450. Kết quả thu được hỗ trợ quá trình chọn lọc các ứng viên phù hợp để phát triển thành thuốc tiềm năng [12].

3. Kết quả và bàn luận

Kết quả quá trình sàng lọc tập ZINC qua các mô hình sàng lọc được tóm tắt như hình 1.



Hình 1. Sơ đồ quy trình sàng lọc các chất tiềm năng ức chế FabI trên vi khuẩn *S. aureus*.



Hình 2. (A) Mô hình pharmacophore các chất ức chế FabI. (B) Tương tác của AFN-1252 và FabI. F1, F3: Acc: nhóm nhận liên kết hydro; F2: Don: nhóm cho liên kết hydro; F4: Hyd|Aro nhóm kỵ nước hoặc vòng thơm; F5: Hyd: nhóm kỵ nước.

3.1. Mô hình pharmacophore

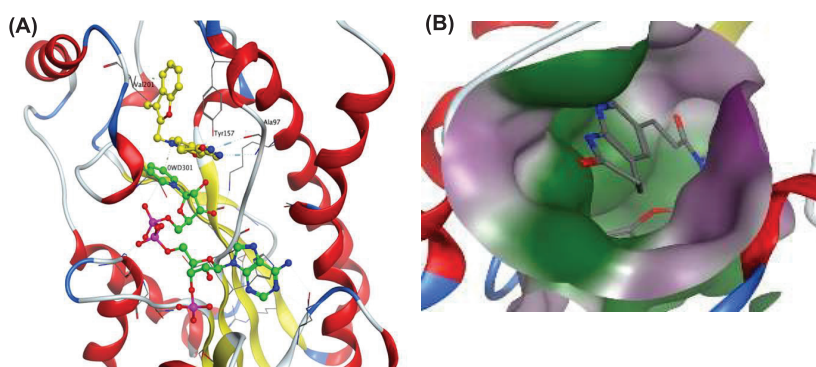
Phân tích tương tác phân tử (bảng 2) cho thấy AFN-1252 tạo liên kết hydro và tương tác π -H với cả các amino acid của enzyme FabI và cofactor NADPH (0WD301). Cụ thể, phân tử AFN-1252 tạo liên kết hydro mạnh với alanin 97 (Ala 97) bao gồm cả tương tác cho hydro và tương tác nhận hydro trên mô hình pharmacophore được xây dựng thể hiện qua yếu tố F1:Acc, F2:Don. Phân tử AFN-1252 tạo liên kết hydro với Tyrosine (Tyr) 157, giúp cố định phân tử trong khoang gắn kết của FabI, được thể hiện qua yếu tố F3:Acc trên mô hình pharmacophore (hình 2).

Hai tương tác với cofactor NADPH: Một liên kết hydro giữa nhóm -OH của NADPH (2.61 Å) được thể hiện qua yếu tố F3:Acc trên mô hình pharmacophore đồng thời một tương tác π -H giữa vòng thơm trên AFN-1252 với NADPH thể hiện qua yếu tố F5:Hyd giúp tăng cường độ

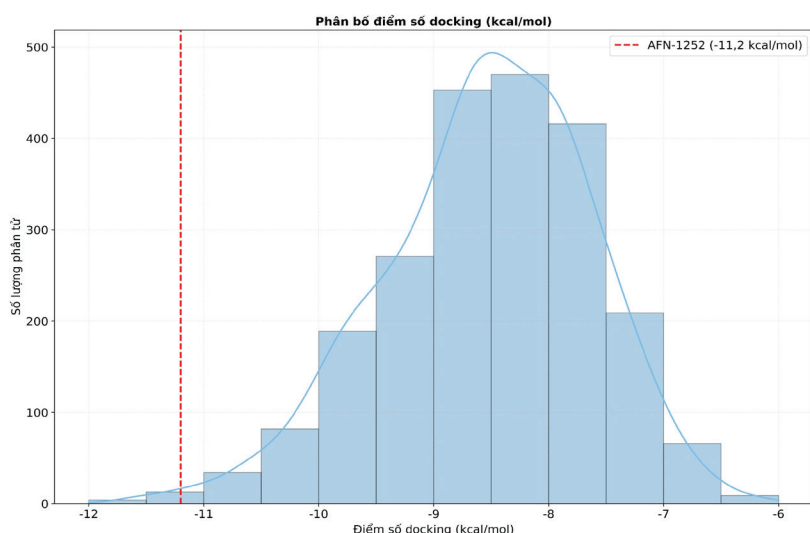
Bảng 2. Các tương tác chính của FabI và AFN-1252 tính toán bằng MOE 2024.06.

Amino acid	Năng lượng liên kết (kcal/mol)	Khoảng cách (Å)	Loại tương tác (vai trò của AFN-1252)
Alanin 97	-3,7	2,83	Cho hydro
Alanin 97	-3,2	2,97	Nhận hydro
Tyrosine 157	-2,0	2,77	Nhận hydro
NADPH (0WD301)	-1,2	2,61	Nhận hydro
NADPH (0WD301)	-0,7	3,37	H- π
Valin 201	-0,6	3,67	π -H

ổn định. Cuối cùng vòng thơm trên AFN-1252 cho tương tác π -H với nhóm kỵ nước trên Val 201, được thể hiện qua nhóm F4:Aro|Hyd trên mô hình pharmacophore (hình 3A). Hình 3B cho thấy, phân tử AFN-1252 nằm gọn trong khoang gắn kết các nhóm chức thân dầu như 2 vòng thơm và chuỗi alkyl tương ứng với các vùng acid amin thân dầu như alanin, valin, phenylalanin, leucin.



Hình 3. (A) Phân tử AFN-1252 (màu vàng), cofactor NADPH (màu xanh) trong khoang gắn kết của FabI từ phần mềm MOE 2024.06; (B) AFN-1252 trong khoang gắn kết màu xanh biểu thị tính thân dầu, màu tím thể hiện tính thân nước từ phần mềm MOE 2024.06.



Hình 4. Phân bố điểm số docking 2.216 chất, đường màu đỏ thể hiện giá trị -11,2 kcal/mol, tương ứng với điểm số docking của AFN-1252.

Bảng 3. Điểm số docking, số lượng liên kết tính điện với FabI và một số tính chất của 13 phân tử có điểm số docking tốt nhất.

STT	Ligand	Điểm số docking (kcal/mol)	Số lượng tương tác tính điện với FabI	Công thức phân tử
1	796	-11,7	2*	$C_{29}H_{24}N_4O_2$
2	760	-11,6	2*	$C_{27}H_{38}N_4O$
3	1723	-11,6	3*	$C_{24}H_{21}N_7OS_2$
4	169	-11,6	1*	$C_{25}H_{30}ClN_5O_2$
5	925	-11,5	1	$C_{26}H_{25}N_5O$
6	1615	-11,5	0*	$C_{30}H_{32}N_4O_3$
7	1623	-11,4	1	$C_{30}H_{32}N_4O_3$
8	1228	-11,3	1	$C_{28}H_{30}N_4O_3$
9	1233	-11,3	0	$C_{27}H_{28}N_4O_3$
10	1456	-11,2	2	$C_{22}H_{16}N_8$
11	1699	-11,2	1	$C_{30}H_{32}N_4O_3$
12	1627	-11,2	2	$C_{25}H_{24}N_6O_2S$
13	1607	-11,2	1	$C_{25}H_{24}N_6O_2S$

*: ligand có tương tác với cofactor NADPH.

Tóm lại, mô hình tương tác cho thấy, AFN-1252 không chỉ tương tác với enzyme, mà còn tận dụng tương tác với NADPH để tăng cường ái lực và tính chọn lọc. Cơ chế này mang ý nghĩa dược lý quan trọng, gợi ý rằng các ligand được thiết kế trong mô hình có thể tương tác cạnh tranh với cơ chất tại vị trí tác động. Việc cải thiện tương tác giữa ligand và enzyme, ligand và NADPH có thể giúp ligand ổn định hơn trong khoang gắn kết. Tương tác với NADPH hoặc Tyrosine 157 có thể là một chỉ dấu trong xác định các chất ức chế tương tự AFN-1252. Như vậy, dựa trên kết quả tương tác phân tử giữa AFN-1252 và enzyme FabI (trong điều kiện có mặt cofactor NADPH), một mô hình pharmacophore gồm 5 đặc trưng chính đã được xây dựng nhằm mô tả các điểm tương tác quan trọng, góp phần tạo nên các chất có ái lực gắn kết cao.

Tiến hành sàng lọc tập ZINC qua mô hình pharmacophore bằng server với $RMSD \leq 1$ Å thu được 2.216 chất thoả mãn mô hình.

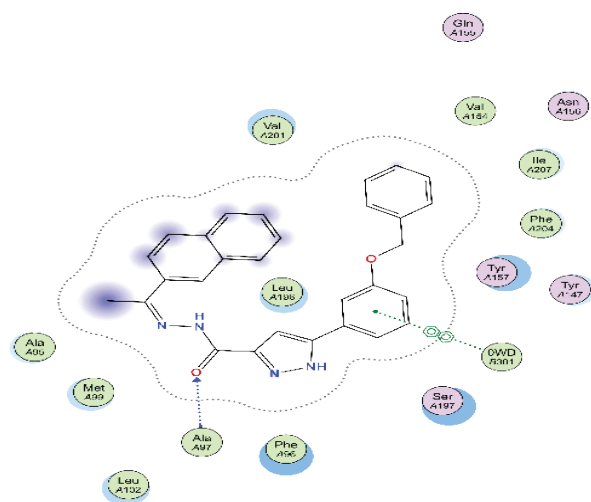
3.2. Kết quả docking bằng phần mềm AutoDock Vina

Trong tổng số 2.216 chất được sàng lọc qua mô hình pharmacophore, tất cả đều được docking thành công, điểm số docking trong khoảng từ -11,7 đến -6,1 kcal/mol. Đa số các chất có điểm số docking trong khoảng từ -10,0 đến -7,0 kcal/mol. Biểu đồ biểu diễn điểm số docking của các chất thể hiện qua hình 4.

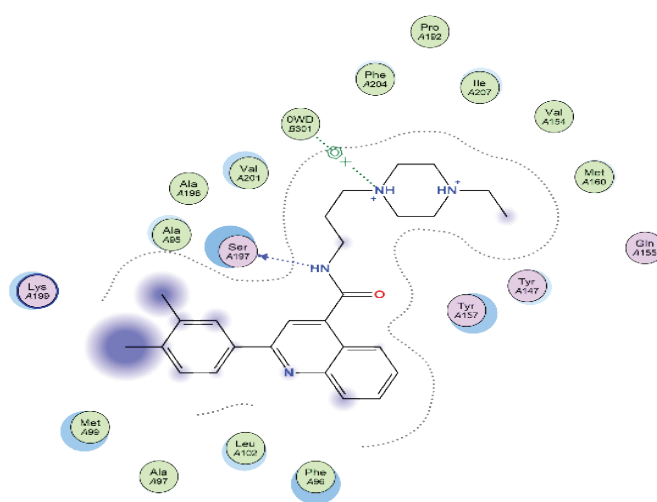
Trong đó, 13 phân tử (bảng 3) trong số 2.216 hợp chất sàng lọc có điểm docking thấp hơn, hoặc bằng phân tử đối chứng AFN-1252 (-11,2 kcal/mol). Điều này cho thấy tiềm năng tương tác mạnh hơn, hoặc gắn kết ổn định hơn. Các phân tử này thể hiện năng lượng gắn kết dự đoán tốt hơn AFN-1252 và có xu hướng tương tác quan trọng với các gốc như Ala 97, Tyr 157 và NADPH, vốn là các vị trí neo chính được xác định từ dữ liệu phân tích tương tác trước đó (bảng 2). Việc giữ lại cofactor NADPH trong mô hình docking được đánh giá là một điểm mạnh, vì cho phép phát hiện các tương tác tĩnh điện và tương tác bề mặt quan trọng có thể bị bỏ sót nếu chỉ xét protein

đơn thuần. Nhờ vậy, các phân tử được lựa chọn có khả năng phản ánh được toàn bộ những tương tác sinh học quan trọng như trong mô hình của AFN-1252.

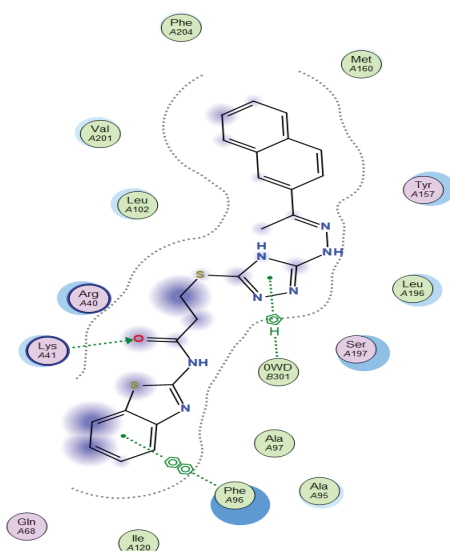
Trong số 13 phân tử trên, phân tử có nhiều tương tác tĩnh điện với các amino acid, đồng thời có tương tác với cofactor NADPH sẽ được lựa chọn để tiến hành mô phỏng động lực học phân tử. 4 ligand (hình 5) được xác định có khả năng ức chế FabI hơn cả sẽ được chạy động lực học phân tử để xác định lại khả năng, bao gồm: ligand 1723: ái lực -11,6 kcal/mol, ligand 796: ái lực -11,7 kcal/mol, ligand 760: ái lực -11,6 kcal/mol, ligand 169: -11,6 kcal/mol. Các ligand này đều có các tương tác tĩnh điện và đều



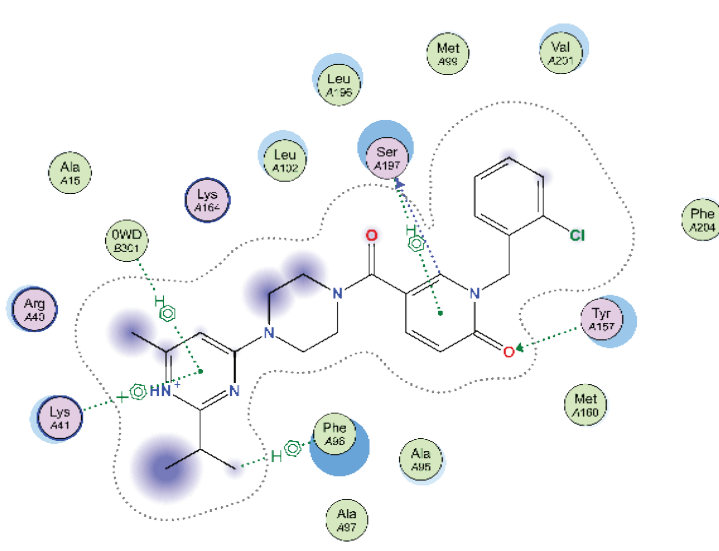
Ligand 796



Ligand 1723

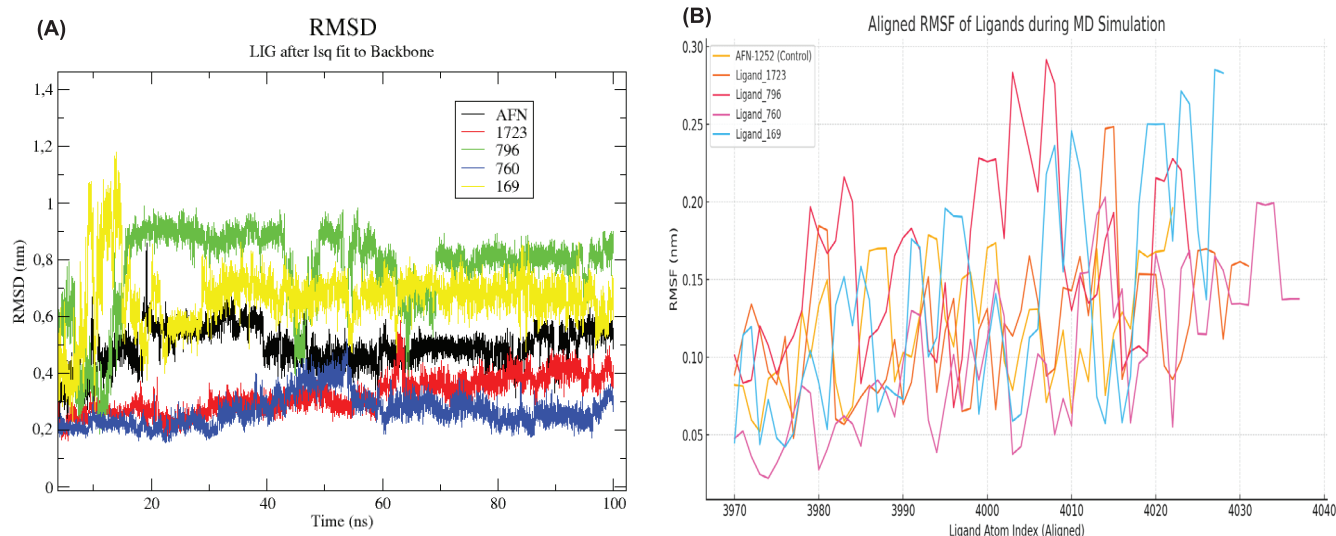


Ligand 169



Ligand 760

Hình 5. Tương tác của các phân tử ligand: 796, 1723, 169, 760 trong khoang gắn kết.



Hình 6. Kết quả mô phỏng động lực học phân tử (MD). (A) RMSD của các ligand so với khung (backbone) của protein; (B) RMSF của các nguyên tử trên ligand trong thời gian mô phỏng.

tương tác với NADPH bằng tương tác H- π , π - π tương tự như AFN-1252 (hình 5). Việc có các nhóm thân dầu như vòng thơm, nhóm alkyl tương ứng với vùng chứa các amino acid thân dầu trong khoang gắn kết giúp các phân tử này cải thiện tương tác với FabI thông qua tương tác Van der Waals với các amino acid kỵ nước trong phân tử FabI như alanin, phenylalanin, leucin.

3.3. Mô phỏng động lực học phân tử

Phân tích tổng hợp từ mô phỏng động lực học phân tử (MD) (hình 6) và tính toán MM-PBSA (bảng 4) cho thấy, ligand AFN-1252 giữ vai trò đối chứng với độ ổn định cấu trúc cao (RMSD $\sim$ 0,4 nm, RMSF thấp, năng lượng tự do liên kết thấp $=$ -26,64 kcal/mol). Điều này giúp khẳng định khả năng liên kết bền vững với đích tác động. Kết quả này cho thấy, AFN-1252 có thể là chất đối chứng tốt.

Bảng 4. Năng lượng tự do liên kết tính bằng phương pháp MM-PBSA.

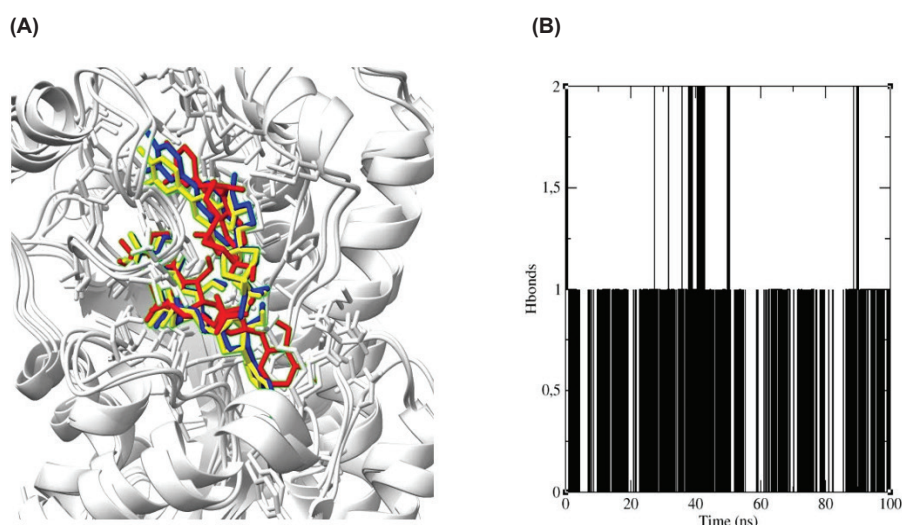
Ligand	AFN-1252	Ligand 796	Ligand 760	Ligand 1723	Ligand 169
Năng lượng tự do liên kết (kcal/mol)	-26,64	-10,32	-18,99	-7,18	-14,07

Ligand 169: Mặc dù có RMSD không ổn định ở 20 ns đầu tiên nhưng sau đó dao động ổn định và mức dao động khoảng 0,6 nm, năng lượng tự do liên kết -14,07 kcal/mol. Điều này cho thấy, ligand 169 có thể duy trì vị trí tại khoang gắn kết, tuy nhiên phân tử tạo ít tương tác tĩnh điện với protein hoặc NADPH nên năng lượng liên

kết yếu hơn và có xu hướng dao động mạnh. Vì vậy, phân tử này có thể đi vào khoang gắn kết, có tương tác nhưng còn yếu, có thể cải tiến cấu trúc này bằng cách thêm các nhóm chức để tạo ra hợp chất tương tác tốt hơn.

Ligand 1723: Mặc dù có RMSD ban đầu thấp nhưng không ổn định, có xu hướng tăng dần, chứng tỏ ligand đang ngày càng xa vị trí gắn kết, năng lượng liên kết yếu chỉ khoảng -7,18 kcal/mol. Trong khi đó, ligand 796 có mức độ dao động RMSD lớn, xảy ra nhiều khoảng bất thường, chứng tỏ đã có sự định vị lại vị trí gắn kết trên protein. Do đó, ligand 1723 và 796 không phải là chất có tiềm năng ức chế FabI tốt.

Ligand 760: Với RMSD thấp, dao động trung bình khoảng 0,25 nm, ở khoảng 50 ns có sự dao động lớn hơn nhưng vẫn ở khoảng 0,4 nm. Hình 7A mô tả vị trí của ligand 760 trong khoang gắn kết tại điểm đầu, giữa và cuối quá trình mô phỏng, cho thấy ligand 760 hầu như không dịch chuyển nhiều trong khoang gắn kết. Điều này chứng tỏ ligand 760 có sự định vị tốt trong khoang gắn kết, không rời khỏi khoang gắn kết trong suốt quá trình mô phỏng. Giá trị RMSF của ligand 760 thường nằm dưới 0,15 nm. Điều này cho thấy, các nguyên tử trong ligand 760 ít có sự thay đổi vị trí hay sự thay đổi về mặt cấu dạng (hình 6B). Mặc dù chỉ có 1 hoặc 2 liên kết cho nhận hydro được hình thành giữa ligand 760 và FabI, nhưng liên kết này được duy trì gần như ổn định suốt quá trình mô phỏng (hình 7B).



Hình 7. (A) Ligand 760 (phía trên) và NADPH trong khoang gắn kết tại 0 ns (màu đỏ), 50 ns (màu vàng), 100 ns (màu xanh); (B) Sự thay đổi số liên kết hydro của ligand 760 trong quá trình mô phỏng động lực học.

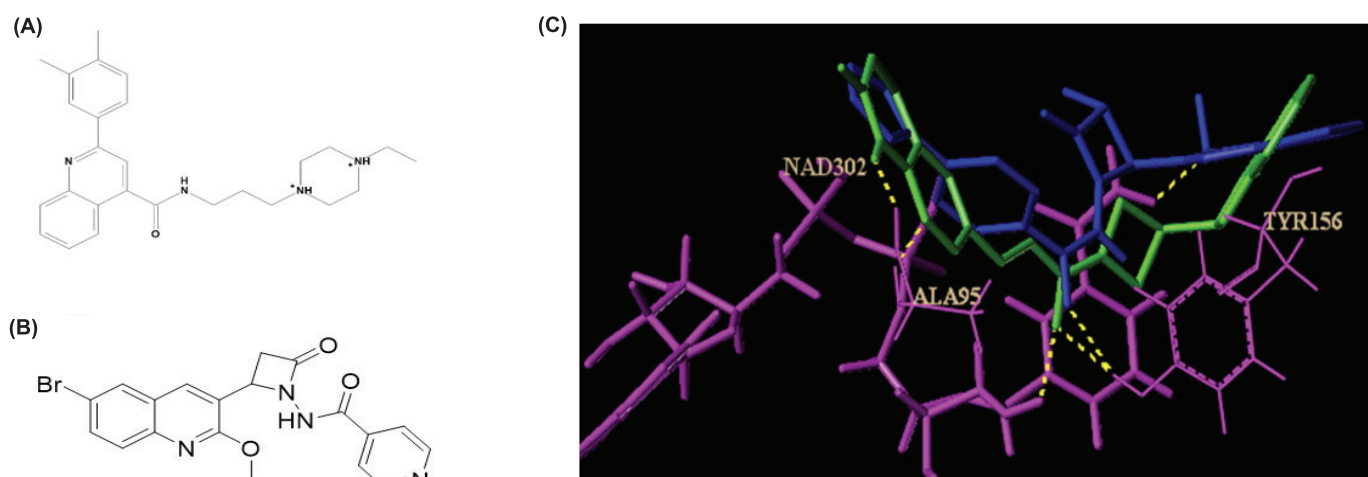
Bảng 5. Một số thông số ADME của ligand 169, 760, 796 và 1723.

Ligand	Hấp thu qua đường tiêu hóa	Thấm qua hàng rào máu não	Cơ chất của P-gp	Ức chế CYP
169	Tốt	Không	Không	CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4
760	Tốt	Có	Có	Không
796	Kém	Không	Không	CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4
1723	Tốt	Có	Có	CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4

Năng lượng tự do liên kết của ligand 760 là -18,99 kcal/mol, kém âm hơn so với AFN-1252 (-26,64 kcal/mol), nhưng vẫn cho thấy ái lực gắn kết tương đối tốt. Dự đoán tính chất dược động học ADME của ligand 760 (bảng 5) cho thấy đây là một chất dễ hấp thu qua đường tiêu hóa, thấm qua hàng rào máu não và không có tương tác với hệ cytochrom P450. Tất cả những dữ liệu trên cho thấy, ligand 760 có tên hóa học 2-(3,4-dimethylphenyl)-N-[3-(4-ethylpiperazin-1-yl)propyl]quinoline-4-carboxamide là một dẫn chất của quinoline có tiềm năng ức chế FabI có thể thử *in vitro* để nghiên cứu sâu hơn.

4. Kết luận

Nghiên cứu đã xây dựng thành công một mô hình pharmacophore gồm 5 đặc trưng bao gồm hai nhóm kỵ nước, hai nhóm nhận liên kết hydro và một nhóm cho liên kết hydro dựa trên phân tích tương tác giữa hợp chất đối chiếu AFN-1252 và enzyme FabI (PDB: 4FS3) từ vi



Hình 8. (A) Cấu trúc ligand 760, (B) hợp chất có cấu trúc tương tự được báo cáo có hoạt tính kháng *S. aureus* với MIC = 3,125 µg/ml, (C) các tương tác quan trọng của hợp chất này (màu xanh lá) trong nghiên cứu của S.D. Joshi và cs (2015) [13].

khuẩn *S. aureus*. Mô hình này được ứng dụng để sàng lọc thư viện gồm hơn 13 triệu hợp chất từ cơ sở dữ liệu ZINC, qua đó thu được 2.216 phân tử phù hợp. Các hợp chất này được đánh giá docking với FabI và bốn ligand có điểm docking tốt nhất được chọn để mô phỏng MD và phân tích các thông số ADME. Kết quả cho thấy, ligand 760 thể hiện tiềm năng cao trong việc ổn định tại vị trí gắn kết và có đặc tính dược động học thuận lợi. Đáng chú ý, ligand 760 có khung cấu trúc quinoline tương đồng với các dẫn xuất được báo cáo trong nghiên cứu của S.D. Joshi và cs (2015) [13], trong đó một số hợp chất cho thấy hoạt tính ức chế FabI đáng kể với MIC lên đến 3,125 µg/ml trên *S. aureus*. Bên cạnh đó, tương tác của ligand 760 với các vị trí quan trọng như cofactor NADPH (NAD 302), Tyr 156 (tương ứng Tyr 157 trong nghiên cứu này) và Ala 95 (tương ứng Ala 97) (hình 8), vốn cũng được nhấn mạnh trong nghiên cứu trước - càng củng cố tiềm năng của phân tử này như một chất ức chế FabI đầy triển vọng. Do đó, ligand 760 là ứng viên đáng được tiếp tục thử nghiệm *in vitro* nhằm phát triển các tác nhân kháng khuẩn mới hiệu quả hơn trong bối cảnh kháng thuốc ngày càng gia tăng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] J.W. Campbell, J.E. Cronan (2001), "Bacterial fatty acid biosynthesis: Targets for antibacterial drug discovery", *Annual Review of Microbiology*, **55**(1), pp.305-332, DOI: 10.1146/annurev.micro.55.1.305.
- [2] P. Rana, S.M. Ghouse, R. Akunuri, et al. (2020), "FabI (enoyl acyl carrier protein reductase) - A potential broad spectrum therapeutic target and its inhibitors", *European Journal of Medicinal Chemistry*, **208**, DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112757.
- [3] K.N. Albert, M. Awrey, D. Bardouniotis, et al. (2012), "Mode of action, *in vitro* activity, and *in vivo* efficacy of AFN-1252, a selective antistaphylococcal FabI inhibitor", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **56**(11), pp.5865-5874, DOI: 10.1128/AAC.01411-12.
- [4] Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank (2024), *The Protein Data Bank (PDB)*, <https://www.rcsb.org/>, accessed 17 December 2024.
- [5] Chemical Computing Group ULC (2024), *Molecular Operating Environment (MOE) (Version 2024.06)*, Montreal, QC, Canada.
- [6] D.R. Koes, C.J. Camacho (2012), "ZINCPharmer: Pharmacophore search of the ZINC database", *Nucleic Acids Research*, **40**(W1), pp.W409-W414, DOI: 10.1093/nar/gks378.
- [7] J. Eberhardt, D.S. Martins, A.F. Tillack, et al. (2021), "AutoDock Vina 1.2.0: New docking methods, expanded force field, and Python bindings", *Journal of Chemical Information and Modeling*, **61**(8), pp.3891-3898, DOI: 10.1021/acs.jcim.1c00203.
- [8] E.F. Pettersen, T.D. Goddard, C.C. Huang, et al. (2021), "UCSF ChimeraX: Structure visualization for researchers, educators, and developers", *Protein Science*, **30**(1), pp.70-82, DOI: 10.1002/pro.3943.
- [9] J.D. Durrant, J.A. McCammon (2011), "Molecular dynamics simulations and drug discovery", *BMC Biology*, **9**, DOI: 10.1186/1741-7007-9-71.
- [10] M.J. Abraham, T. Murtola, R. Schulz, et al. (2024), *GROMACS Documentation Release 2024.04*, <http://manual.gromacs.org>, accessed 19 January 2025.
- [11] R. Kumari, R. Kumar, Open Source Drug Discovery Consortium, et al. (2014), "g_mmpbsa: A GROMACS tool for high-throughput MM-PBSA calculations", *Journal of Chemical Information and Modeling*, **54**(7), pp.1951-1962, DOI: 10.1021/ci500020m.
- [12] A. Daina, O. Michielin, V. Zoete (2017), "SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules", *Scientific Reports*, **7**, DOI: 10.1038/srep42717.
- [13] S.D. Joshi, U.A. More, D. Parkale, et al. (2015), "Design, synthesis of quinolinyl Schiff bases and azetidinones as enoyl ACP-reductase inhibitors", *Medicinal Chemistry Research*, **24**(11), pp.3892-3911, DOI: 10.1007/s00044-015-1432-7.