

# NGHIÊN CỨU ẢNH HƯỞNG CỦA ĐỘT BIẾN THAY THẾ MỘT ĐIỂM LÊN SỰ ĐỀ KHÁNG $\beta$ -LACTAMASE ĐỐI VỚI KHÁNG SINH CARBAPENEM VÀ CHẤT ỨC CHẾ $\beta$ -LACTAMASE BẰNG PHƯƠNG PHÁP *IN SILICO*

Đỗ Trần Giang Sơn<sup>1</sup>, Nguyễn Đắc Nhân<sup>1</sup>, Võ Thanh Phương<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Thảo Nhung<sup>1</sup>, Trần Thị Diệu<sup>1</sup>, Thái Khắc Minh<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Khoa Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh

\*Tác giả liên hệ: GS. TS. Thái Khắc Minh (✉ [thaikhacminh@ump.edu.vn](mailto:thaikhacminh@ump.edu.vn))

## ĐẶT VẤN ĐỀ

New Delhi-Metallo-beta-lactamase-1 (NDM-1) là enzym thủy phân hầu hết kháng sinh  $\beta$ -lactam và chất ức chế betalactamase gây ra tình trạng đề kháng thuốc nghiêm trọng đặc biệt đối với vi khuẩn thuộc nhóm Enterobacteriaceae [1-2]. Do đó đề tài tiến hành nghiên cứu những đột biến điểm trên NDM-1 có khả năng làm tăng hoặc giảm sự đề kháng của vi khuẩn đối với kháng sinh và các chất ức chế.

## PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thu thập dữ liệu của enzym NMD-1

↓ Phần mềm LeadIT 2.1.8

Re-docking

↓ Phần mềm SybylX-2.0

Tạo đột biến thay thế một điểm trên NDM-1

↓ Phần mềm LeadIT 2.1.8

Sàng lọc bằng docking phân tử

↓ Phần mềm Gromacs 2020.4

Mô phỏng động lực học phân tử

↓ Phần mềm Gromacs 2020.4

Tính toán năng lượng tự do gắn kết ( $\Delta G$ )

## KẾT LUẬN

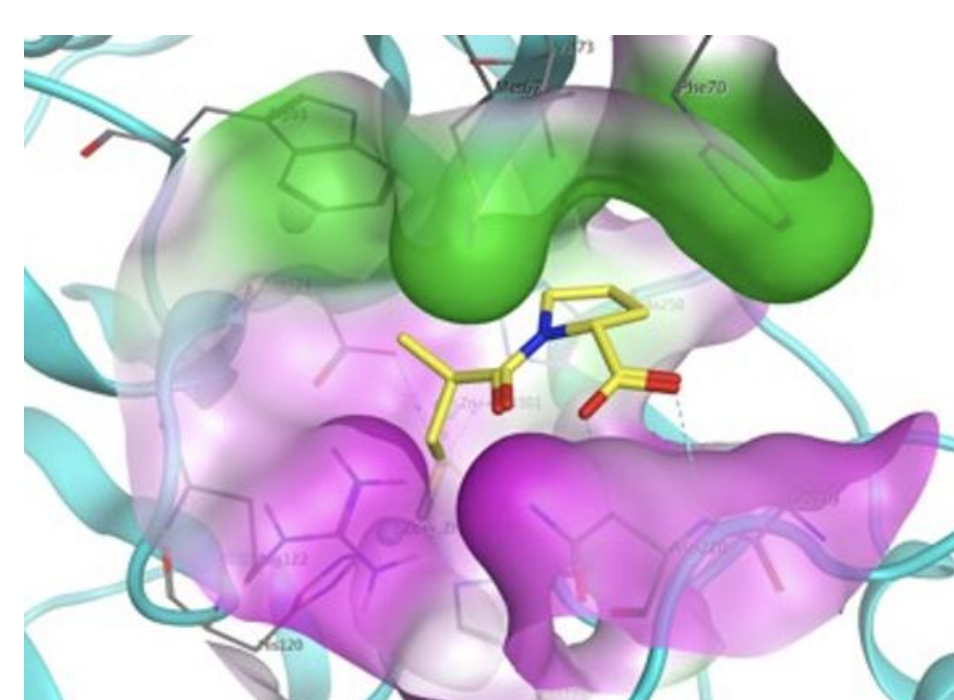
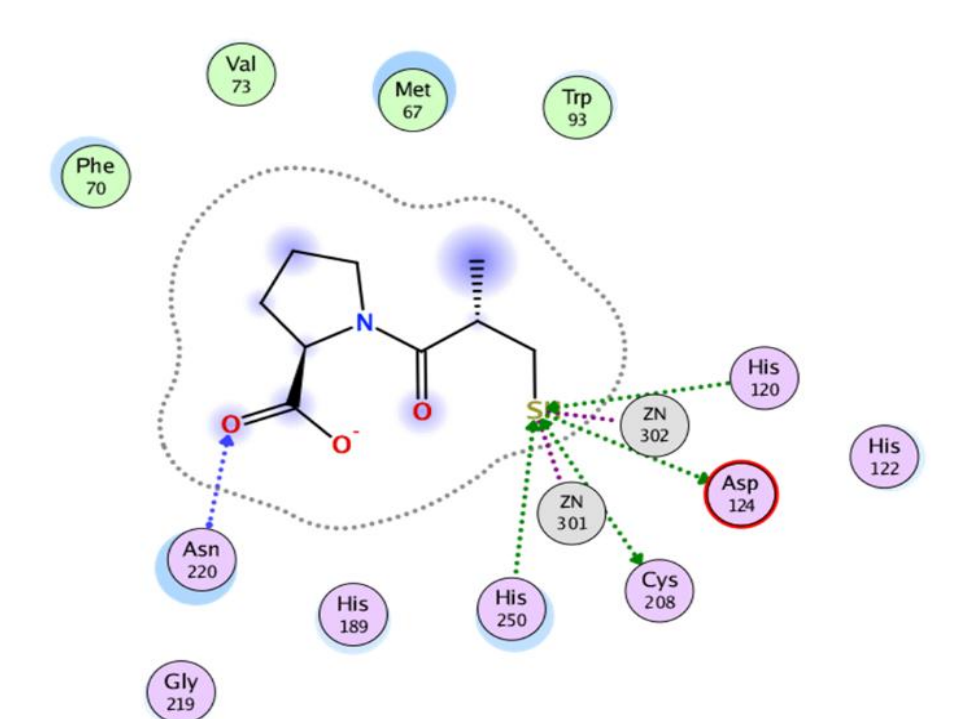
Đột biến H122R làm tăng khả năng kháng lại d-captopril đồng thời tăng sự nhạy cảm đối với thiorphan. Do đó đột biến H122R nên được thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* để xác nhận hoạt tính sinh học được dự đoán từ nghiên cứu *in silico*.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] *Therapeutic advances in infectious disease* vol. (2016); 3(1): 15-21.  
[2] *Infection and drug resistance*. (2015); 8: 297–309.

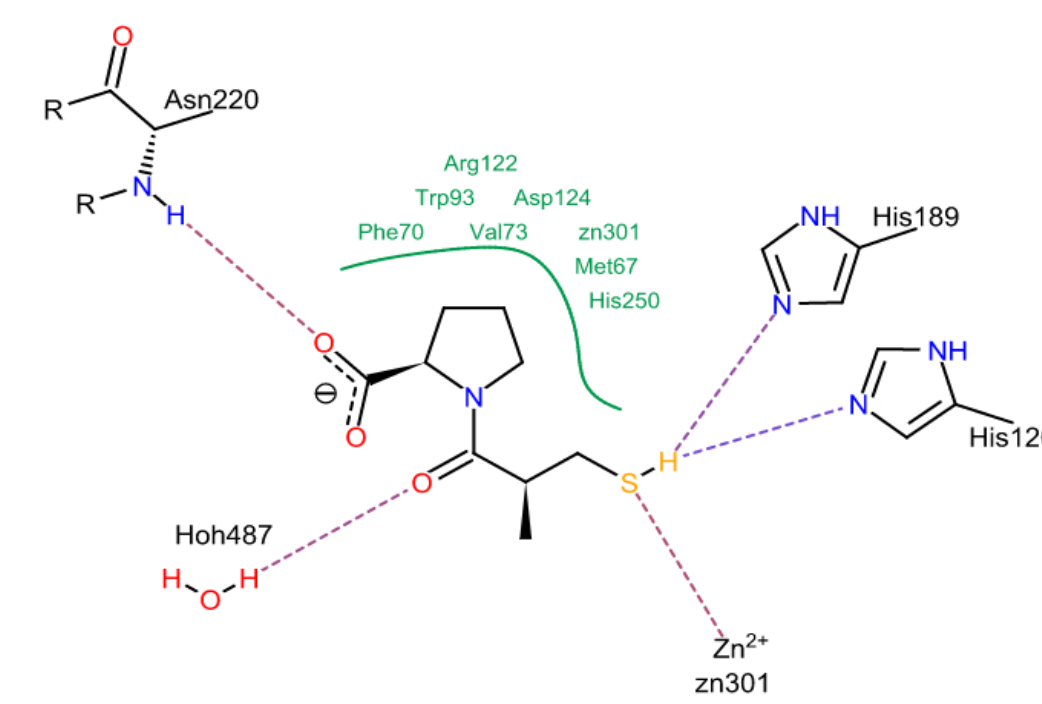
## KẾT QUẢ

### RE-DOCKING

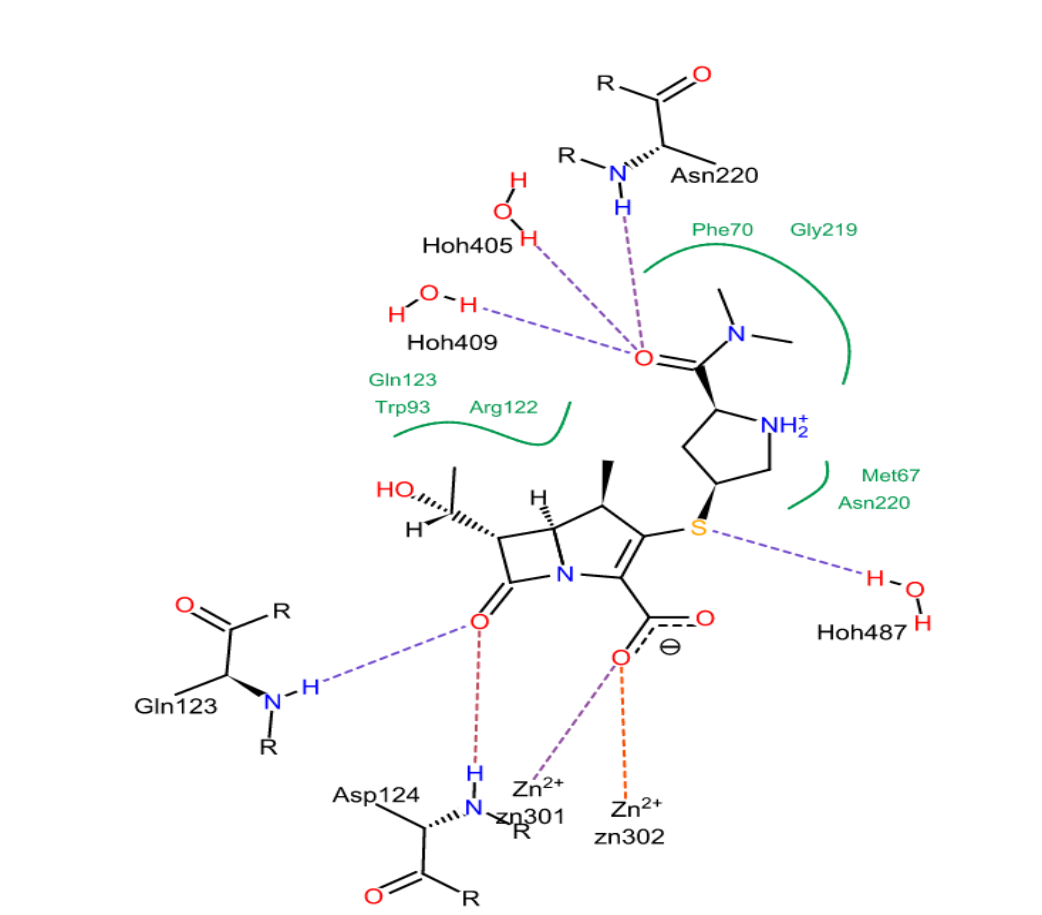


Các acid amin tương tác trong vị trí liên kết của NDM-1 (5ZJ2) và phức hợp d-captopril.

### DOCKING PHÂN TỬ

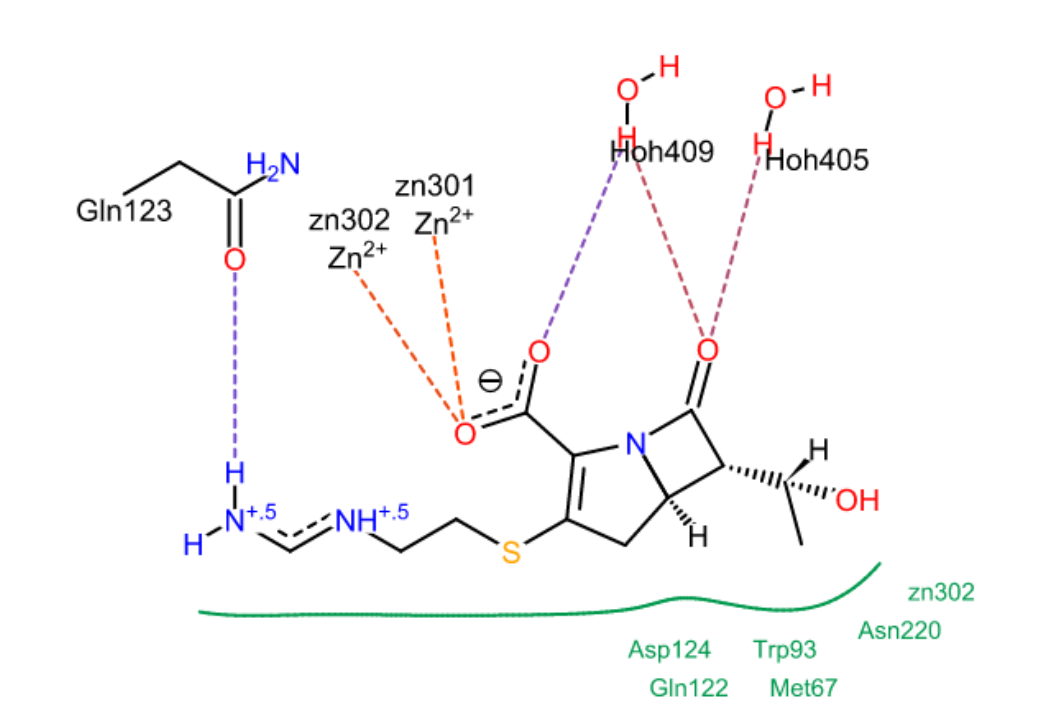


**D-captopril và H122R**  
Phần trăm tăng điểm số gắn kết: 57,67%

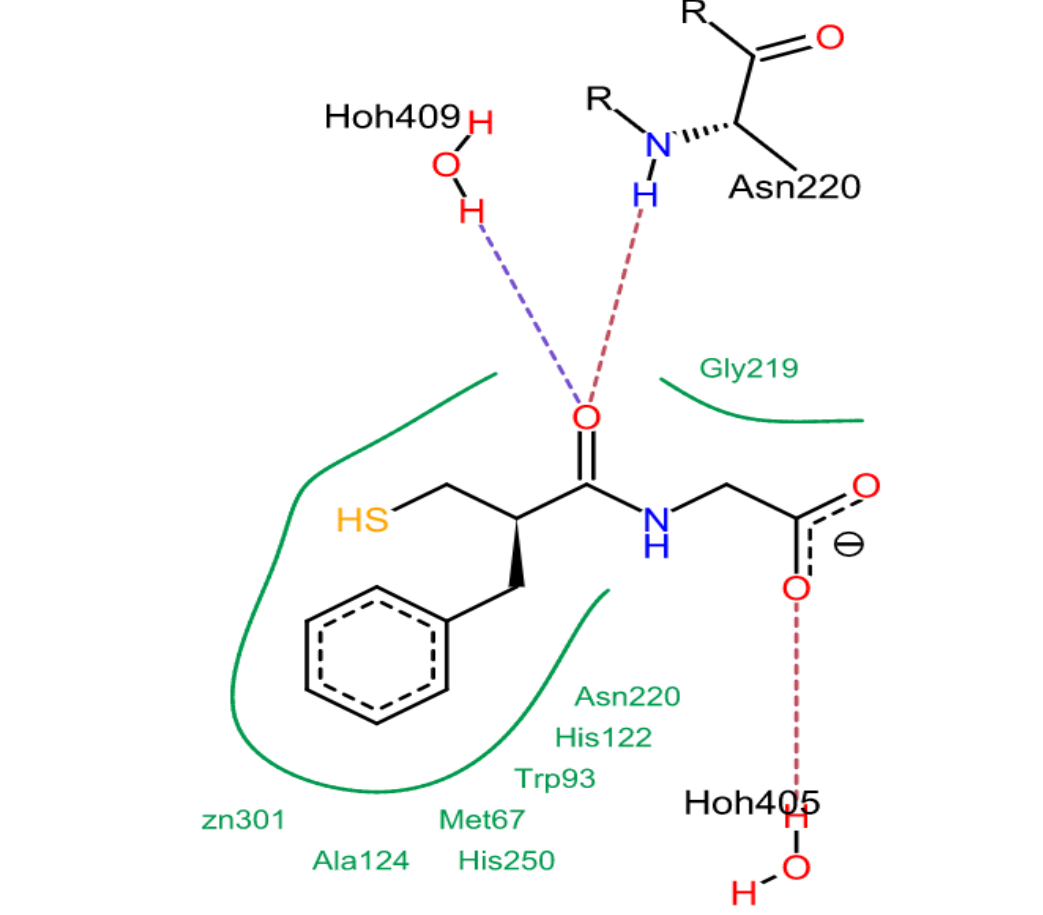


**Meropenem và H122R**  
Phần trăm tăng điểm số gắn kết: 54,43%

Phức hợp có điểm số gắn kết tăng hơn 50% sẽ được mô phỏng động lực học phân tử



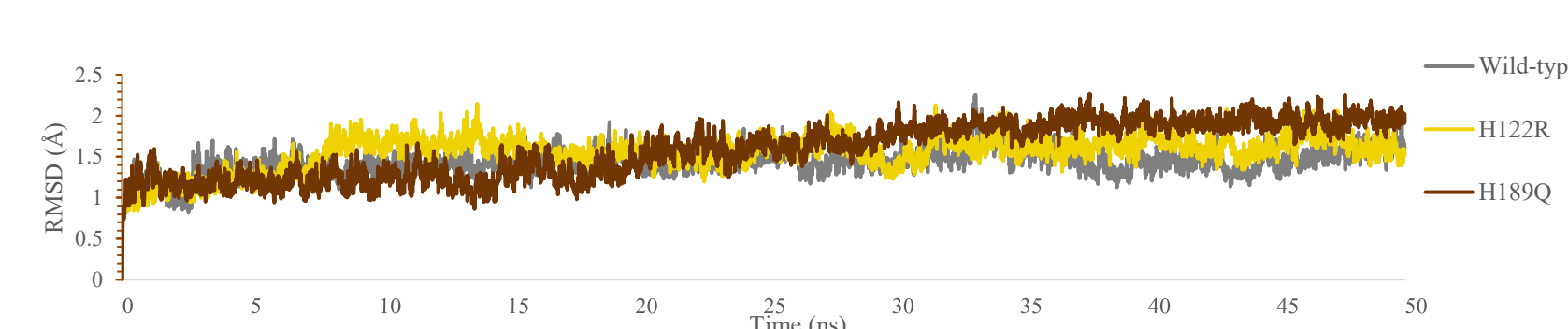
**Imipenem và H122Q**  
Phần trăm tăng điểm số gắn kết: 55,98%



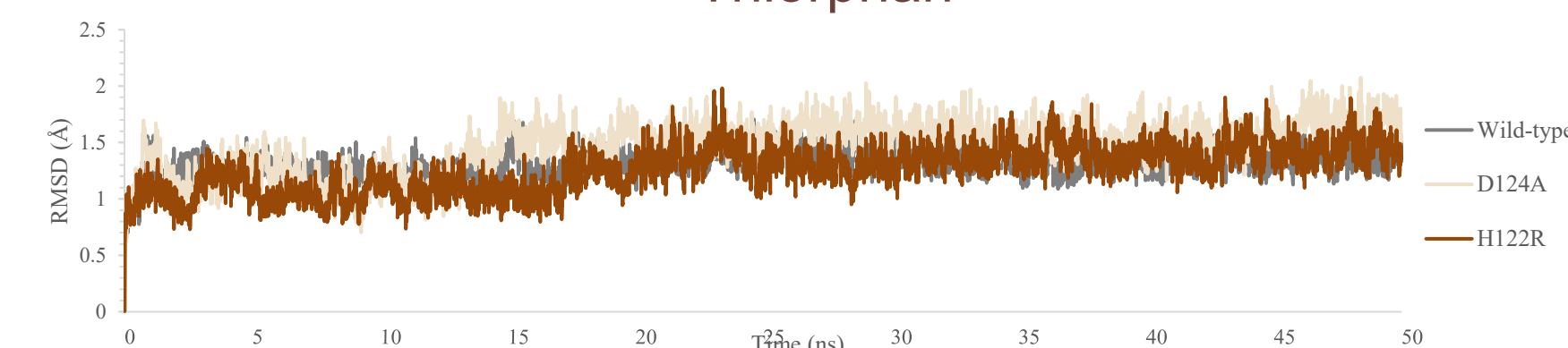
**Thiorphan và D124A**  
Phần trăm tăng điểm số gắn kết: 50,35%

### MÔ PHỎNG ĐỘNG LỰC HỌC PHÂN TỬ

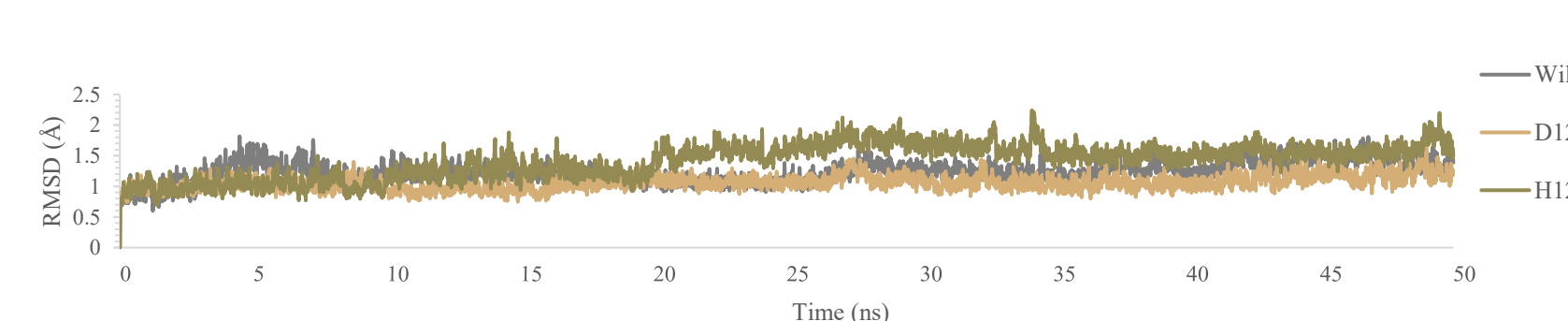
D-captopril



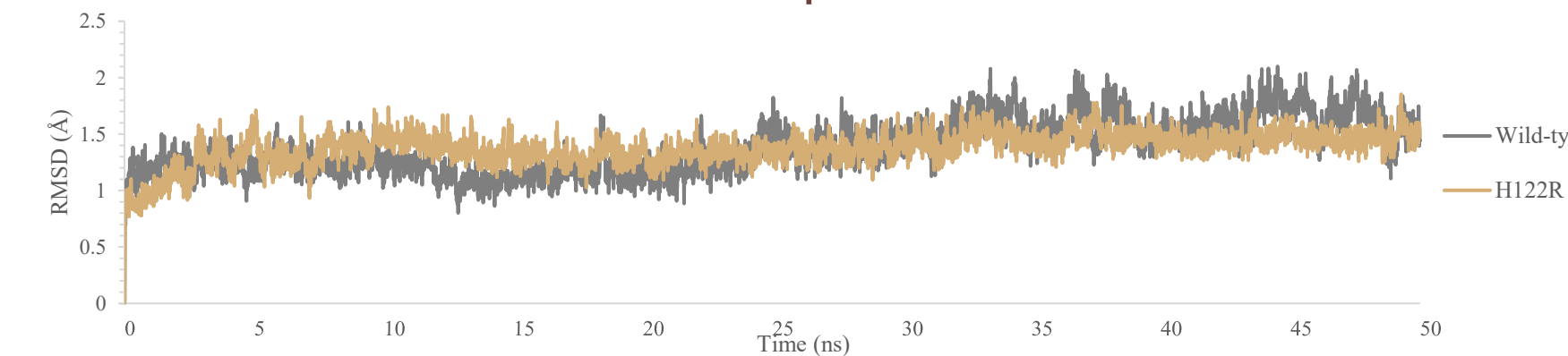
Thiorphan



Imipenem

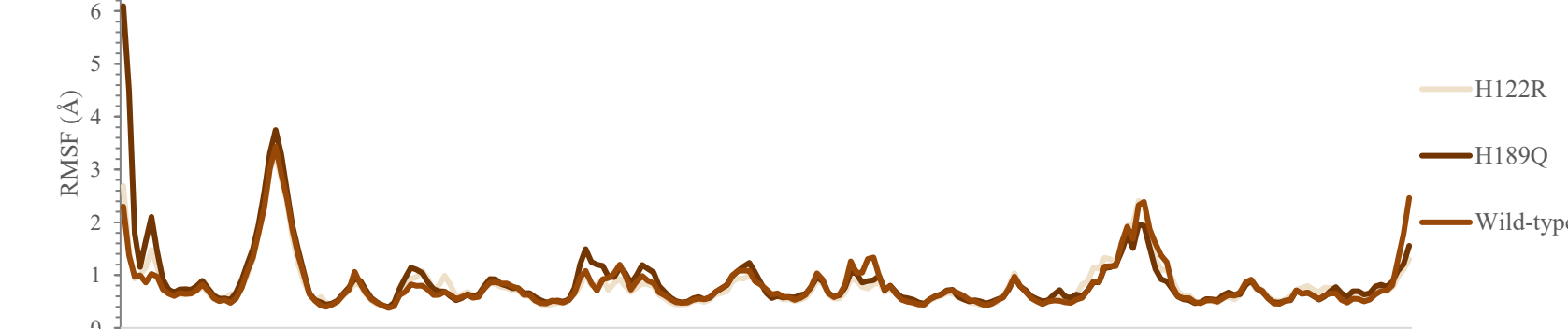


Meropenem

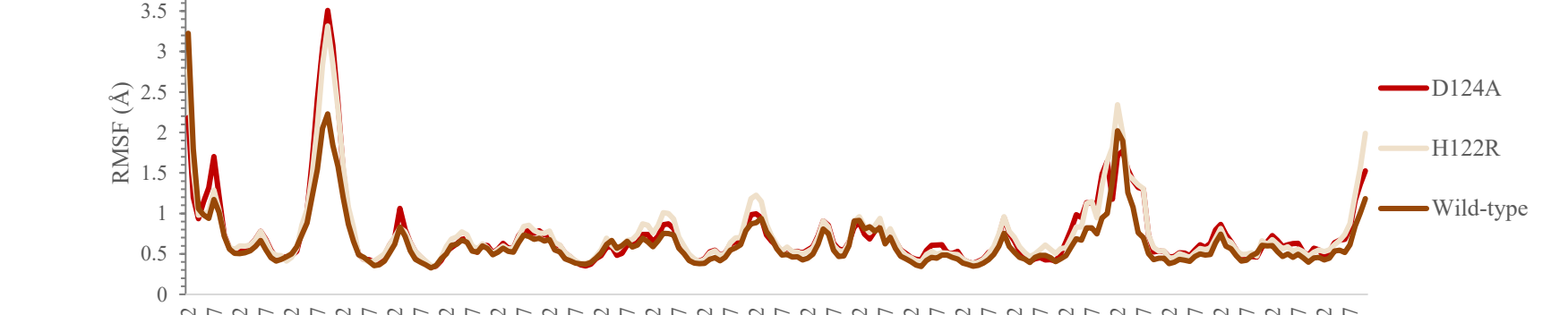


Kết quả RMSD của thể đột biến với 4 phối tử: RMSD cho thấy hầu hết các phối tử đều ổn định trong quá trình mô phỏng (duy trì 0,1 đến 0,2 Å). Ngoại trừ RMSD của H189Q và H122Q dao động một phạm vi rộng hơn so với các đột biến khác

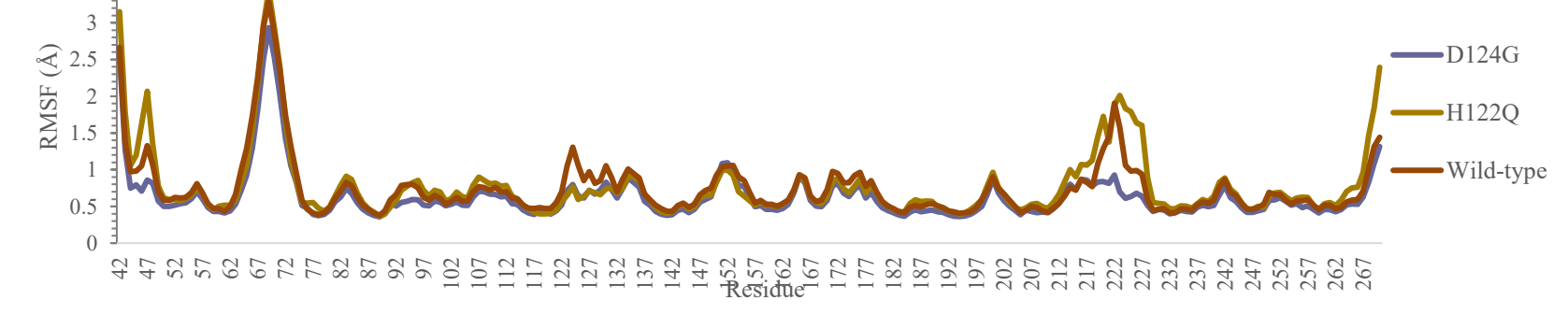
D-captopril



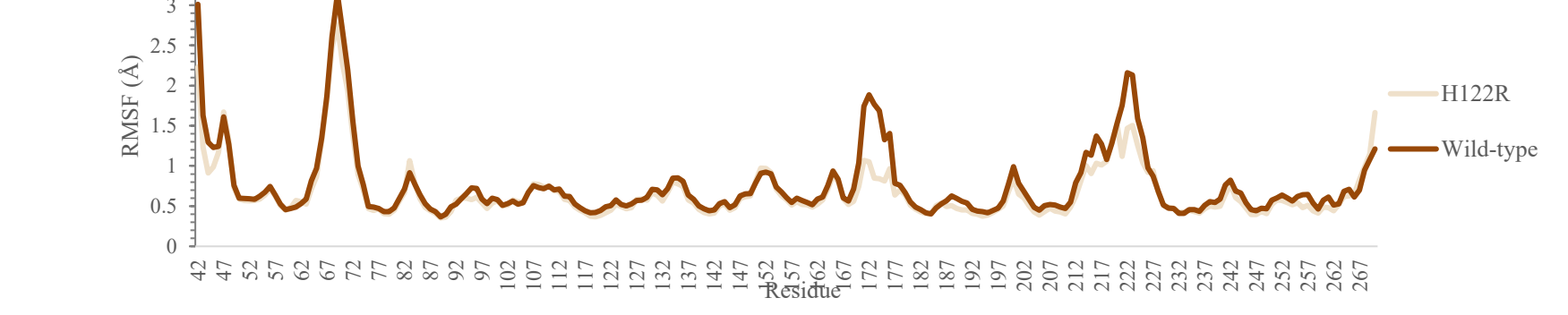
Thiorphan



Imipenem



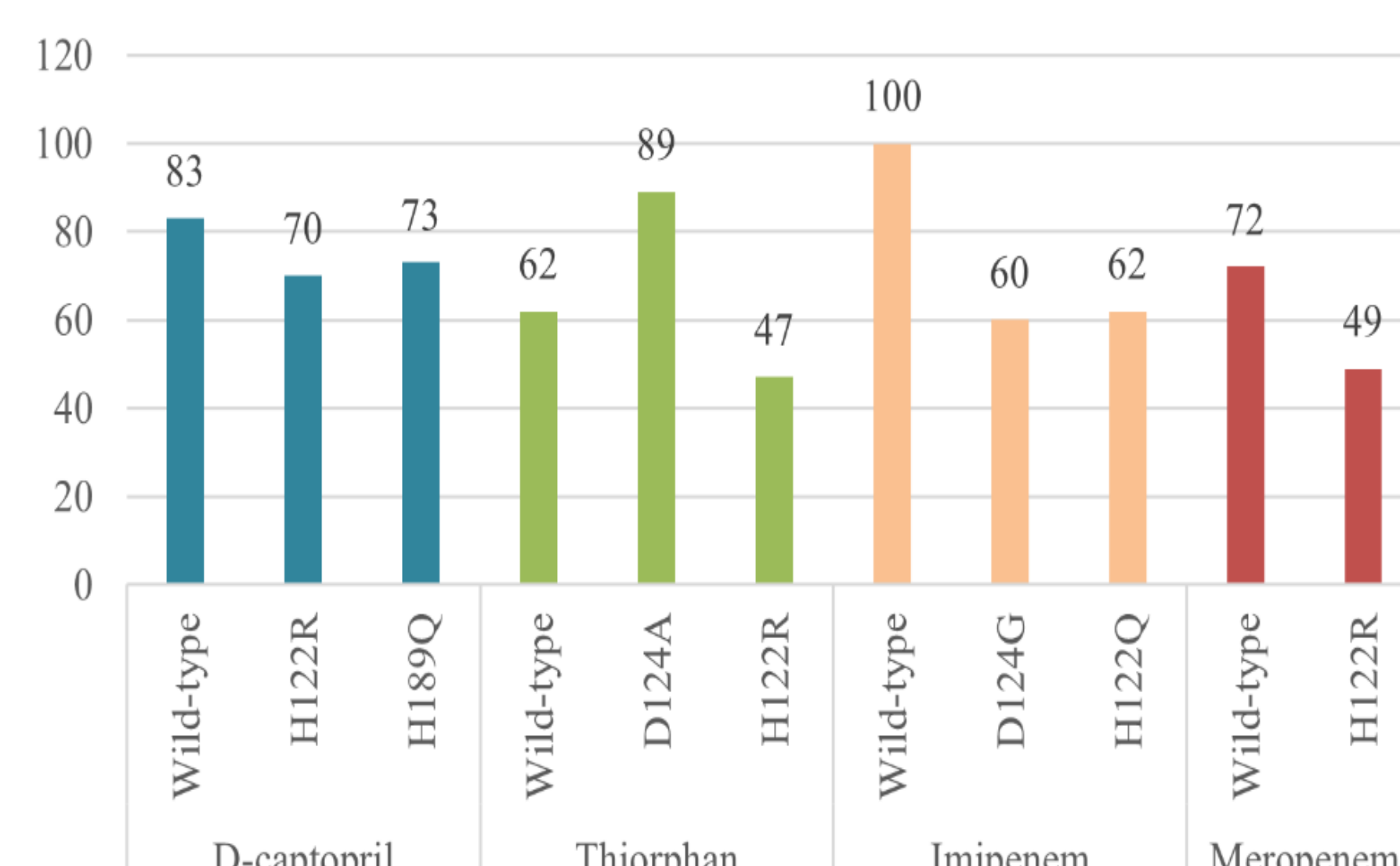
Meropenem



Kết quả RMSF của thể đột biến với 4 phối tử: Trong hầu hết các phức hợp, phối tử có thể liên kết chặt chẽ và ổn định với các protein. Tuy nhiên, RMSF vẫn cho thấy sự không ổn định của phức hợp trong một số vùng axit amin (vùng 170-177 của phức hợp meropenem / H122R và vùng 218-228 của phức hợp imipenem / D124G)

### TÍNH NĂNG LƯỢNG GẮN KẾT TỰ DO

Ligand	Đột biến	$\Delta G$ (kJ / mol )
D-captopril	H122R	144,404 $\pm$ 75,914
	H189Q	46,270 $\pm$ 183,341
Thiorphan	H122R	76,083 $\pm$ 164,236
	D124A	-59,492 $\pm$ 126,395
Imipenem	H122Q	-162,672 $\pm$ 165,792
	D124G	-398,543 $\pm$ 86,196
Meropenem	H122R	-200,489 $\pm$ 84,547



Tổng số liên kết H hình thành trong phức hợp nguyên thủy và đột biến

Năng lượng tự do liên kết của imipenem và meropenem có giá trị âm rất cao nên giữa phối tử và protein đột biến có khả năng liên kết bền vững và mạnh mẽ