

NGHIÊN CỨU HOẠT TÍNH CỦA MỘT SỐ HỢP CHẤT TỰ NHIÊN ỨC CHẾ VI KHUẨN VÒM HỌNG (*Streptococcus pyogenes*) BẰNG MÔ PHÒNG DOCKING PHÂN TỬ

Trần Quang Huy¹, Phạm Văn Vinh¹, Nguyễn Vĩnh Phú², Phan Tứ Quý³,
Bùi Quang Thành¹, Nguyễn Thị Thanh Hải¹, Nguyễn Thị Ái Nhung^{1,*}

¹Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học, Đại học Huế

²Khoa Khoa học cơ bản, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

³Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Tây Nguyên

*Email: ntanhung@hueuni.edu.vn

Ngày nhận bài: 13/02/2025; ngày hoàn thành phản biện: 27/02/2025; ngày duyệt đăng: 27/02/2025

TÓM TẮT

Một số hợp chất tự nhiên: (C1) Tetradecanoic acid, (C2) 6,10,14-trimethyl-2-pentadecanone, (C3) n-Hexadecanoic acid, (C4) 9,12-Octadecadienoic acid, (C5) Tricosane, (C6) Tricyclo[6.3.1.0(1,5)]dodecan-9-ol, 2-benzoyloxy-4,4,8-trimethyl, (C7) 24-Norursa-3,12-diene, (C8) Spirost-5-en-3-ol, acetate (C9) Cholesta-3,5-dien-7-one và thuốc đối chứng Penicillin G (D) được chọn để khảo sát khả năng ức chế protein P0C0C7 bằng phương pháp mô phỏng docking phân tử. Nghiên cứu đã xác định được vị trí hốc của protein ở 1 và 3 là vị trí tối ưu cho quá trình docking và kết quả chỉ ra rằng protein P0C0C7 bị ức chế bởi các hợp chất C1-C9 và D theo thứ tự: D > C8 > C6 > C4 > C3 > C1 > C9 > C2 > C5 > C7. Các hợp chất C1-C9 có tiềm năng trong việc ức chế protein P0C0C7 của vi khuẩn vòm họng (*Streptococcus pyogenes*) và kết quả mô phỏng này sẽ được dùng để định hướng cho các nghiên cứu thực nghiệm trong tương lai.

Từ khóa: Hợp chất tự nhiên, mô phỏng docking phân tử, protein P0C0C7, *Streptococcus pyogenes*.

1. MỞ ĐẦU

Trong vài thập niên gần đây, các bệnh lý và rối loạn chức năng ở cấp độ tế bào đã trở thành thách thức lớn trong y học, đòi hỏi quá trình chẩn đoán và điều trị phức tạp. Các bệnh nhiễm khuẩn, viêm hay rối loạn chuyển hóa đều cần phương pháp điều trị đặc thù như kháng sinh, kháng virus hoặc thuốc ức chế triệu chứng. Tuy nhiên, lạm

dụng thuốc đã dẫn đến tình trạng kháng thuốc gia tăng, làm giảm hiệu quả điều trị. Trong y học, các cải tiến nhỏ trong các loại thuốc hiện hành thường không đủ hiệu quả để chống lại tốc độ đột biến của mầm bệnh, vi khuẩn, virus [1]. Các phương pháp tổng hợp hóa học và bán tổng hợp các hợp chất kháng khuẩn mới và các chất tương tự gặp phải nhiều khó khăn do tính phức tạp của các phân tử và hiệu suất tổng hợp thấp [1, 2]. Việc phát triển các hợp chất kháng khuẩn và ức chế virus mới gặp nhiều khó khăn, nhưng tìm kiếm các kháng sinh tự nhiên được xem là hướng đi tiềm năng để thay thế và cải tiến thuốc hiện hành.

Streptococcus pyogenes (khuẩn vòm họng) là tác nhân chính gây viêm vòm họng, đặc biệt ở trẻ em [3]. Vi khuẩn này lây lan qua tiếp xúc trực tiếp hoặc hít phải giọt bắn từ người nhiễm bệnh. Viêm vòm họng do *S. pyogenes* gây ra thường có triệu chứng như đau họng, sưng amygdal và có thể dẫn đến các biến chứng nghiêm trọng nếu không được điều trị kịp thời như sốt, thấp khớp và viêm cầu thận [4]. Việc tìm kiếm hợp chất thiên nhiên có hoạt tính kháng vi khuẩn vòm họng để phát triển thuốc dựa trên phương pháp hiện đại kết hợp mô phỏng và thực nghiệm đang trở nên cấp thiết. Đặc biệt, phương pháp mô phỏng hóa học lượng tử và động lực học phân tử được ứng dụng để định hướng thực nghiệm và nghiên cứu được tính các hợp chất thiên nhiên. Quy trình này đòi hỏi sự hỗ trợ của công nghệ máy tính để sàng lọc hợp chất từ cơ sở dữ liệu, nghiên cứu cấu trúc, tính chất và cơ chế tổng hợp thuốc điều trị.

Các acid béo và dẫn xuất ví dụ như: Tetradecanoic acid, n-Hexadecanoic acid, 9,12-Octadecadienoic acid với đặc tính kháng khuẩn, chống viêm, chống oxy hóa và bảo vệ màng tế bào thường xuất hiện trong các cây dừa, dầu cọ, các loại hạt được ứng dụng trong việc hỗ trợ tim mạch, tăng cường hệ miễn dịch [5, 6]. Các hợp chất như Tricyclo[6.3.1.0(1,5)]dodecan-9-ol, 2-benzoyloxy-4,4,8-trimethyl và 24-Norursa-3,12-diene là các hợp chất thuộc nhóm terpenoid và triterpenoid được tìm thấy trong các loại trái cây và tinh dầu có những hoạt tính như kháng khuẩn, kháng viêm, chống oxy hóa [7]. Các hợp chất steroid như Spirost-5-en-3-ol, acetate và Cholesta-3,5-dien-7-one đóng vai trò quan trọng trong sinh hóa và y học, đặc biệt trong tổng hợp hormone và nghiên cứu về chuyển hóa lipid [8]. Hợp chất 6,10,14-trimethyl-2-pentadecanone là một ketone có mùi thơm, được ghi nhận có hoạt tính kháng khuẩn và kháng nấm mạnh mẽ, thường có mặt trong các loài thực vật chứa tinh dầu như sả và bạc hà, góp phần điều trị nhiễm trùng [9]. Ngoài ra, hợp chất Tricosane, một hydrocarbon no, thường có mặt trong lớp sáp tự nhiên của các loài cây như nha đam và lá trầu không, mang lại khả năng kháng khuẩn tự nhiên [10]. Những hợp chất trên đại diện cho các hợp chất tự nhiên thuộc các nhóm như: acid béo và dẫn xuất của acid béo, steroid, terpenoid, ketone được tìm thấy trong tự nhiên và nguồn cảm hứng cho việc phát triển các loại thuốc từ dược liệu.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sẽ khảo sát khả năng ức chế vi khuẩn vòm họng (*S. pyogenes*) bằng phương pháp mô phỏng docking phân tử và đánh giá khả năng ức chế thông qua các giá trị năng lượng docking (DS); độ lệch bình phương trung bình gốc

(RMSD) và các tương tác khác nhau như liên kết hydro, liên kết cation- π , π - π và tương tác ion, liên kết và tương tác van der Waals giữa các hợp chất nghiên cứu với protein của vi khuẩn vòm họng. Nghiên cứu này là cơ sở khoa học quan trọng cho việc chọn đối tượng cây được liệu cụ thể với các bước nghiên cứu thực nghiệm được định hướng tiếp theo.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Sử dụng cơ sở của các hợp chất hữu cơ từ nền tảng Pubchem được phát triển và duy trì bởi Trung tâm thông tin Công nghệ sinh học (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Các dữ liệu bao gồm cấu tạo hóa học, công thức phân tử và khối lượng phân tử của các hợp chất nghiên cứu sẽ được sử dụng làm dữ liệu trong quá trình mô phỏng docking phân tử.

Sử dụng phương pháp docking phân tử để dự đoán năng lượng docking và tương tác giữa hợp chất (ligand) với enzyme/protein của vi khuẩn từ đó đề nghị cơ chế ức chế vi khuẩn của hệ chất nghiên cứu. Các bước tiến hành mô hình hóa docking phân tử gồm 5 bước thông qua phần mềm MOE 2022.10 [11–14]:

Bước 1. Lựa chọn và chuẩn bị cấu trúc mục tiêu tác động

- Lựa chọn protein.
- Xác định vị trí gắn kết thông qua vùng tác động của protein, được xác định dựa trên vị trí ligand (bán kính 4,5 Å) và sự hiện diện các amino acid quan trọng của protein. Các phân tử nước được loại bỏ và cấu dạng các amino acid được kiểm tra trước khi tái lập vùng tác động của protein.

Bước 2. Chuẩn bị cấu trúc phân tử hợp chất (ligand)

- Xây dựng cấu trúc 2D (cấu trúc phẳng) của các phân tử hợp chất được vẽ chuyển đổi tự động sang cấu trúc hóa học 3D (cấu trúc không gian ba chiều) bằng phần mềm ChemBioOffice 2018.

- Tối ưu hóa năng lượng cấu trúc phân tử 3D của hợp chất nghiên cứu bằng phần mềm SYBYL-X 1.1 để thiết lập lại cấu dạng của chất nghiên cứu, sử dụng phương pháp Conjugate Gradient (gradient liên hợp), lựa chọn điểm dừng là thay đổi năng lượng nhỏ hơn 0,001 kcal.mol⁻¹, diện tích từng phần Gasteiger – Huckel, số bước lặp lại tối đa 10.000 bước. Tính động lực học phân tử với nguyên tắc gia nhiệt mô phỏng (Simulated Annealing) trong phần mềm Sybyl-X 1.1 để thu được cấu dạng có năng lượng toàn phần thấp nhất. Cấu trúc phân tử được gia nhiệt ở nhiệt độ cao (700 K) trong một thời gian nhất định (1000 pico giây) để phân tử tái sắp xếp lại trạng thái hiện tại của nó, sau đó được làm lạnh đến 200 K trong một khoảng thời gian khác (1000 pico giây) về trạng thái ổn định để đưa ra cấu dạng cuối cùng. Chương trình tự động lặp lại 5 lần để tìm ra nhiều cấu

dạng khác nhau cần thiết, sau đó tối ưu hóa năng lượng lại để xác định năng lượng không gian (steric) nhằm đưa ra các cấu dạng bền hơn cấu dạng ban đầu với sự khác biệt về năng lượng.

Bước 3. Mô hình tái lắp ghép phân tử (Re-docking)

Lắp ghép lại cấu trúc ligand đồng kết tinh trong protein, nhằm mục đích đánh giá tính phù hợp của các thông số lắp ghép. Quá trình này được tiến hành với 3 cấu dạng ligand như sau:

- (1)- Tách ligand từ phức chất hợp đồng kết tinh trong protein.
- (2)- Tách ligand từ phức hợp đồng kết tinh.
- (3)- Chuẩn bị phân tử ligand hoàn toàn mới với cấu trúc bền, năng lượng tối ưu và động lực học phân tử.

Đánh giá thông số RMSD (Root-mean-square deviation), cho biết mức độ sai lệch của các cấu dạng ligand sau lắp ghép so với cấu dạng có sẵn trong cấu trúc tinh thể và so sánh các tương tác ligand có trong cấu trúc tinh thể và tương tác tạo ra sau khi lắp ghép. Kết quả mô phỏng lắp ghép thực sự đáng tin cậy khi giá trị RMSD < 2,0 Å và các tương tác giữa các ligand với protein ban đầu khác nhau không đáng kể.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

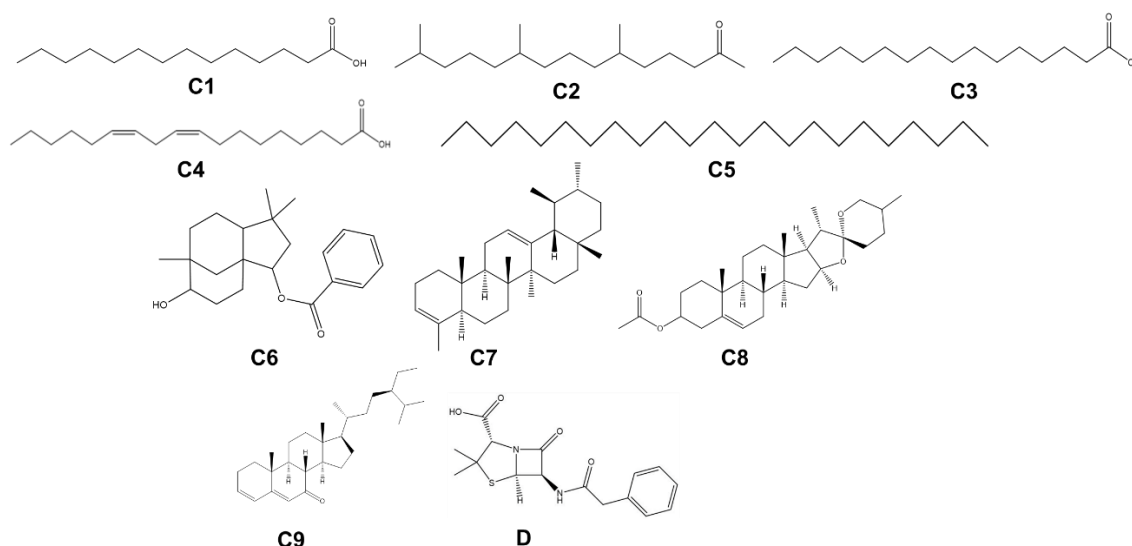
3.1. Dữ liệu protein và các hợp chất nghiên cứu

Trong nghiên cứu này, khả năng kháng vi khuẩn vòm họng (*S. pyogenes*) của 9 hợp chất bao gồm: Tetradecanoic acid; 6,10,14-trimethyl-2-pentadecanone; n-Hexadecanoic acid, 9,12-Octadecadienoic acid; Tricosane; Tricyclo[6.3.1.0(1,5)]dodecan-9-ol, 2-benzoyloxy-4,4,8-trimethyl; 24-Norursa-3,12-diene; Spirost-5-en-3-ol, acetate; Cholesta-3,5-dien-7-one được khảo sát bằng phương pháp docking phân tử. Thuốc kháng sinh Penicillin G ứng dụng trong việc điều trị vi khuẩn *Streptococcus pyogenes* vòm họng nên được sử dụng làm thuốc đối chứng [15]. Dữ liệu về cấu tạo hóa học, công thức phân tử và ký hiệu của các hợp chất nghiên cứu được trình bày trong Bảng 1 và Hình 1.

Bảng 1. Thông tin các hợp chất nghiên cứu.

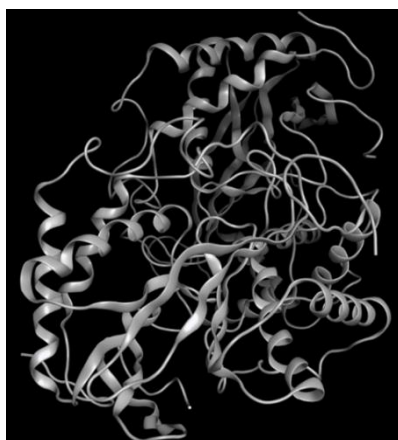
STT	Tên hợp chất	Ký hiệu	Công thức phân tử	Mã Pubchem	số
1	Tetradecanoic acid	C1	C ₁₄ H ₂₈ O ₂	11005	
2	6,10,14-trimethyl-2-pentadecanone	C2	C ₁₈ H ₃₆ O	10408	
3	n-Hexadecanoic acid	C3	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	985	
4	9,12-Octadecadienoic acid	C4	C ₁₉ H ₃₄ O ₂	5284421	
5	Tricosane	C5	C ₂₃ H ₄₈	12534	

6	Tricyclo[6.3.1.0(1,5)]dodecan-9-ol,2-benzoyloxy-4,4,8-trimethyl	C6	C ₁₄ H ₂₈ O ₂	571150
7	24-Norursa-3,12-diene	C7	C ₂₉ H ₄₆	91735342
8	Spirost-5-en-3-ol, acetate	C8	C ₂₉ H ₄₆	101952
9	Cholesta-3,5-dien-7-one	C9	C ₂₇ H ₄₂ O	5283627
10	Penicillin G	D	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	5904



Hình 1. Công thức cấu tạo các hợp chất C1-C9 và thuốc đối chứng Penicillin G (D).

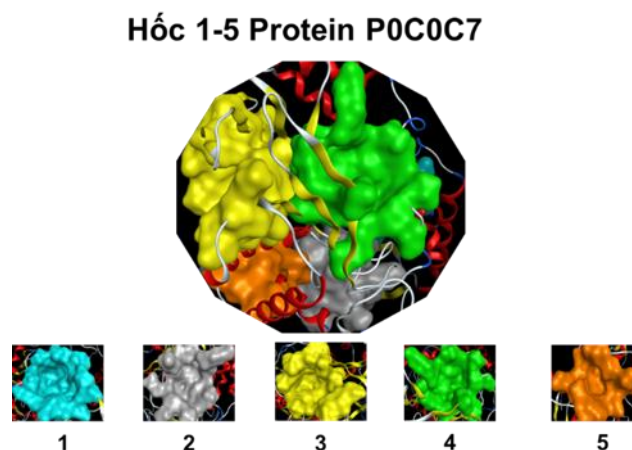
Protein P0C0C7 là một protein của vi khuẩn *S. pyogenes*, thường sống ở vùng họng. Protein này giúp vi khuẩn lấy sắt từ hemoglobin và heme trong cơ thể, một yếu tố cần thiết để vi khuẩn phát triển. Ngoài ra, nó còn hỗ trợ vi khuẩn xâm nhập và né tránh hệ miễn dịch, góp phần gây các bệnh nhiễm trùng vòm họng. Do đó nếu protein P0C0C7 bị ức chế thì có thể ức chế sự phát triển của vi khuẩn vòm họng. Cấu trúc tinh thể của protein P0C0C7 (Hình 2) được xác định dựa vào ngân hàng protein (UniProtKB: P0C0C7 (LUXS_STRPY)).



Hình 2. Cấu trúc protein P0C0C7 của vi khuẩn vòm họng *S. pyogenes*.

3.2. Khảo sát khả năng ức protein P0C0C7 bằng mô phỏng docking phân tử

Phương pháp docking phân tử được sử dụng để mô phỏng và dự đoán năng lượng tương tác giữa các hợp **C1-C9** và thuốc đối chứng Penicillin G (**D**) với protein P0C0C7 của vi khuẩn vòm họng (*S. pyogenes*). Quá trình nghiên cứu được thực hiện bằng phần mềm MOE 2022.10, tập trung vào khảo sát và sàng lọc các vị trí tiếp cận của hợp chất với protein để xác định vị trí tối ưu cho khả năng ức chế.



Hình 3. Cấu trúc protein P0C0C7 của vi khuẩn vòm họng (*S. pyogenes*) với các vị trí tiếp cận (hốc) của chúng bởi các dẫn xuất của các hợp chất **C1-C9** và **D**: vị trí 1 (màu xanh dương), vị trí 2 (màu xám), vị trí 3 (màu vàng), vị trí 4 (màu xanh lá cây) và vị trí 5 (màu cam).

Cấu trúc bậc hai protein P0C0C7, cùng với các vị trí tiếp cận (hốc) tương tác với các hợp chất **C1-C9** và **D** được trình bày trong Hình 3. Các hốc này được xác định và minh họa bằng bốn màu sắc khác nhau để dễ dàng phân biệt: vị trí 1 (màu xanh dương), vị trí 2 (màu xám), vị trí 3 (màu vàng), vị trí 4 (màu xanh lá cây) và vị trí 5 (màu cam). Những vị trí tiếp cận này đóng vai trò quan trọng trong việc xác định khả năng tương tác và ức chế của các hợp chất đối với protein. Khả năng ức chế của các hợp chất được đánh giá thông qua hai chỉ số chính: năng lượng docking DS (kcal.mol^{-1}) và số lượng tương tác hình thành giữa các hợp chất với các vị trí tiếp cận. Cụ thể, năng lượng docking càng thấp và số lượng tương tác càng lớn thì khả năng ức chế của hợp chất tại vị trí đó càng cao. Kết quả sàng lọc các hợp chất tại bốn vị trí tiếp cận được tổng hợp trong Bảng 2.

Bảng 2. Kết quả sàng lọc về khả năng ức chế lên các vị trí tiềm năng trên protein P0C0C7 của các hợp chất **C1-C9** và thuốc Penicillin G (**D**).

Hợp chất	Protein P0C0C7									
	Vị trí 1		Vị trí 2		Vị trí 3		Vị trí 4		Vị trí 5	
	E	N	E	N	E	N	E	N	E	N
C1	-9,1	1	-9,0	1	-11,0	2	-8,3	0	-8,0	0
C2	- 9,0	1	-8,3	0	-8,1	0	-7,7	0	-7,2	0
C3	-8,9	1	-8,1	1	-11,3	2	-8,0	0	-7,6	0

C4	-11,8	3	-10,3	2	-8,8	1	-9,0	1	-7,9	0
C5	-8,9	1	-8,2	1	-7,4	0	-7,1	0	-6,8	0
C6	-12,0	3	-10,2	2	-9,2	1	-9,0	1	-8,9	1
C7	-8,7	1	-7,8	0	-7,1	0	-6,9	0	-6,7	0
C8	-13,0	4	-10,9	2	-10,3	2	-9,0	1	-8,8	1
C9	-10,8	2	-9,2	1	-8,8	1	-9,0	1	-7,9	0
D	-13,2	4	-11,0	2	-10,8	2	-9,9	2	-9,3	1

E: năng lượng docking; DS (kcal.mol⁻¹); N: số tương tác

Sau khi sàng lọc tại các vị trí docking, nhận thấy rằng các vị trí 1 và 3 thuận lợi cho quá trình docking protein P0C0C7. Đây là những vị trí có năng lượng docking thấp và số lượng tương tác lớn từ đó hỗ trợ cho quá trình docking của protein. Cụ thể: Hợp chất **C2**, **C4**, **C5**, **C6**, **C7**, **C8**, **C9** và **D** thuận lợi docking vào vị trí 1. Hợp chất **C1** và **C3** thuận lợi docking vào vị trí 3 (màu vàng). Với năng lượng docking từ -13,2 kcal.mol⁻¹ đến -8,7 kcal.mol⁻¹ và số tương tác từ 1 đến 4 tương tác. Ngoài ra, thông số kích thước các vị trí và dư lượng các amino acid cũng ảnh hưởng đến quá trình sàng lọc vị trí tối ưu. Từ Bảng 3, vị trí 1 và 3 có kích thước lớn (98 Å và 85 Å) và chứa nhiều dư lượng amino acid quan trọng như His 14, Arg 43, Gly 81, ... Những amino acid này tham gia vào tương tác tĩnh điện, liên kết hydro và liên kết van der Waals nên cũng tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình docking. Vị trí 5 có kích thước nhỏ nhất (49 Å) và ít dư lượng amino acid nên đây là vị trí không thuận lợi nhất cho quá trình docking.

Nghiên cứu mô phỏng quá trình docking các hợp chất **C1-C9** và thuốc Penicillin G (**D**) lên protein P0C0C7. Kết quả về thông số quá trình docking như năng lượng docking (DS), chỉ số RMSD, các tương tác van der Waals, liên kết hydro được trình bày trong Bảng 4 và hình ảnh mô phỏng 2D-3D quá trình ức chế được chỉ ra trong Hình 5. Các kết quả mô phỏng đều có giá trị độ lệch bình phương trung bình gốc (RMSD) đều nhỏ hơn 2Å trong tất cả kết quả nên kết quả docking là đáng tin cậy [16].

Bảng 3. Bảng dư lượng amino acid của protein P0C0C7 của vi khuẩn vòm họng.

Vị trí (Hốc)	Kích thước (Å)	Dư lượng amino acid
1	98	Leu12 His14 Arg23 Ile25 Ser26 Glu28 Asn38 Asp40 Arg42 Phe80 Gly81 Cys82 His87 His57 Glu60 His61 Ala64 Lys65 Arg68 Leu74 Ile75 Asp76 Cys77 Ser78 Pro120 Gly121 Ser126 Cys127 Gly128
		His57 Glu60 His61 Ala64 Arg68 Asp76 Cys77 Ser78 Pro120 Gly121 Ser126 Cys127 Gly128 Asn129 His14 Ile25 Arg42 Phe80 Gly81 Cys82 His87
2	55	His57 Glu60 His61 Ala64 Arg68 Leu74 Ile75 Asp76 Cys77 Ser78 Pro120 Gly121 Ser126 Cys127 Gly128 Asn129 Leu12 His14 Arg23 Ile25 Asp40 Arg42 Phe80 Gly81 Cys82 His87
		His14 Ile25 Arg42 Phe80 Gly81 Cys82 His87 His57 Glu60 His61 Ala64 Arg68 Asp76 Cys77 Ser78 Pro120 Gly121 Ser126 Cys127 Gly128 Asn129
3	85	His57 Glu60 His61 Ala64 Arg68 Leu74 Ile75 Asp76 Cys77 Ser78 Pro120 Gly121 Ser126 Cys127 Gly128 Asn129 Leu12 His14 Arg23 Ile25 Asp40 Arg42 Phe80 Gly81 Cys82 His87
		His14 Ile25 Arg42 Phe80 Gly81 Cys82 His87 His57 Glu60 His61 Ala64 Arg68 Asp76 Cys77 Ser78 Pro120 Gly121 Ser126 Cys127 Gly128 Asn129
4	56	His57 Glu60 His61 Ala64 Arg68 Asp76 Cys77 Ser78 Pro120 Gly121 Ser126 Cys127 Gly128 Asn129 Leu12 His14 Arg23 Ile25 Asp40 Arg42 Phe80 Gly81 Cys82 His87
		His14 Ile25 Arg42 Phe80 Gly81 Cys82 His87 His57 Glu60 His61 Ala64 Arg68 Asp76 Cys77 Ser78 Pro120 Gly121 Ser126 Cys127 Gly128 Asn129

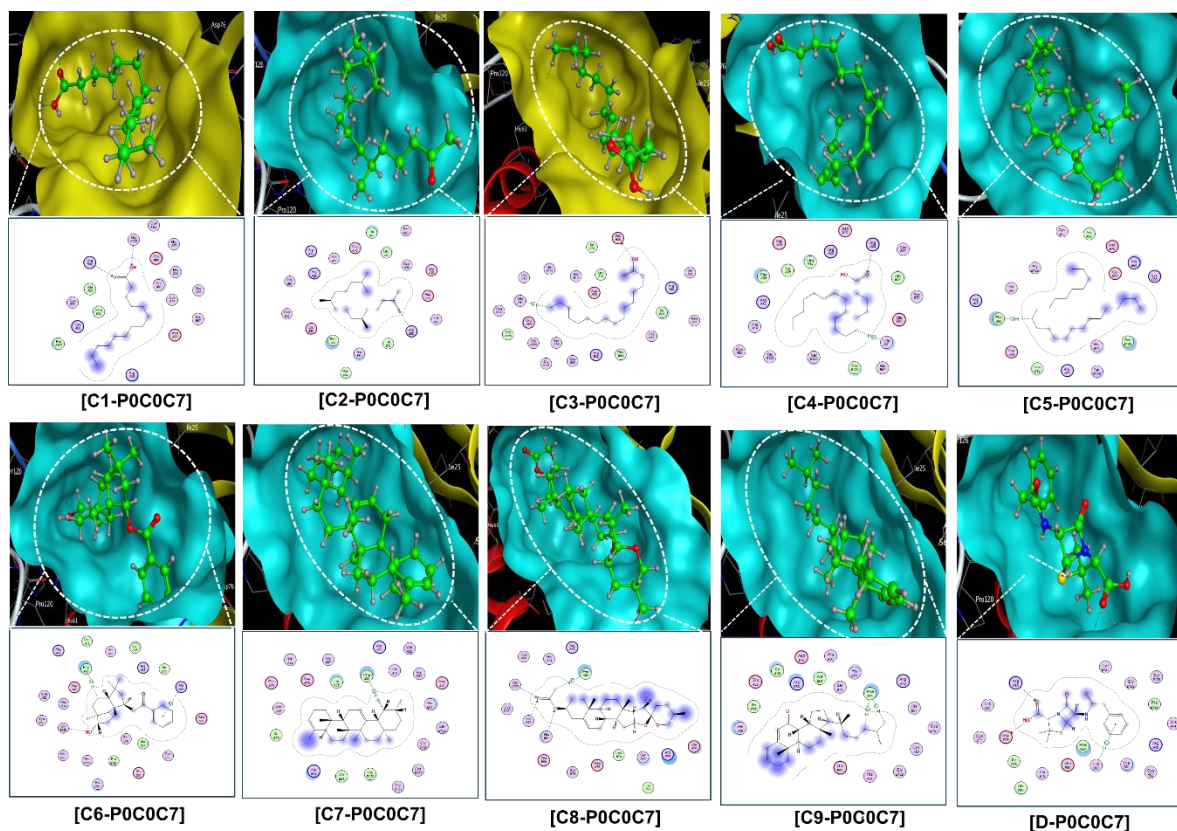
5	49	Trp116 His133 Ser134 Leu135 His136 Lys139 Trp116 His133 Ser134 Leu135 His136 Lys139
---	----	--

Bảng 4. Các thông số trong tương tác thông qua mô phỏng docking phân tử giữa các hợp chất nghiên cứu **C1-C9** và thuốc Penicillin G (**D**) lên protein P0C0C7.

Phức Ligand-protein			Liên kết hydro					Tương tác van der Waals	
Phức	DS	RMS D	L	P	T	D	E		
C1- P0C0C7	-11,0	0,94	O	N	Arg 42	H-acceptor	3,23	-2,2	Pro 120, Lys 65, Phe 80, Cys 82, Ala 64, Cys 127, His 57, Glu 60, His 14, His 61, Cys 77, Ser 78, His 87, Asp 76, Arg 68
			O	N	Gly 128	H-acceptor	3,05	-0,8	
C2- P0C0C7	-9,0	1,03	O	N	Arg 68	H-acceptor	2,88	-4,5	Ile 75, His 61, Ala 64, Phe 80, Glu 60, Cys 82, His 57, Arg 23, Arg 42, His 14, Asp 40, Ile 25, Leu 12, Ser 26, Asn 38, Glu 28, Asp 76, His 87
			O	O	Glu 28	H-donor	2,96	-3,2	
C3- P0C0C7	-11,3	1,35	C	5-ring	His 61	H- π	4,30	-0,9	His 57, Ser 126, His 14, Asp 76, Leu 74, Ile 75, Ser 26, Arg 68, Ile 25, Asn 38, His 87, Phe 80, Arg 42, Cys 82, Ser 78, Gly 121, Gly 128, Glu 60, Pro 120, Cys 127
			O	N	Arg 68	H-acceptor	3,03	-2,5	
C4- P0C0C7	-11,8	1,90	O	N	Arg 68	H-acceptor	3,24	-1,8	His 57, Pro 120, Ser 126, Gly 128, Cys 82, His 14, Arg 42, Phe 80, Ile 25, Leu 12, Arg 23, Asp 40, Asp 76, Cys 77, Ala 64, Ser 78, Glu 60
			C	5-ring	His 61	H- π	4,15	-0,6	
C5- P0C0C7	-8,9	1,31	C	6-ring	Phe 80	H- π	4,06	-0,6	His 14, Gly 128, Cys 77, Ala 64, Asp 76, Arg 68, Glu B60, Lys 65, Pro 120, His 61, Ser 126, Arg 23, Leu 12, Asp 40
			O	N	Gly 128	H-acceptor	3,37	-0,7	
C6- P0C0C7	-12,0	0,77	C	6-ring	Phe 80	H- π	4,17	-0,8	Arg 42, Leu 12, His 87, Ile 25, Arg 23, Ile 75, Asp 76, Cys 77, Ala 64, Ser 78, Pro 120, Glu 60, His 61, Ser 126, His 57, Cys 127, His 14, Cys 82, Asp 40
			6-ring	N	Arg 68	π -cation	4,53	-0,8	
C7- P0C0C7	-8,7	1,45	C	6-ring	Phe 80	H- π	4,44	-0,6	Ile 25, His 87, Asp 76, Ser 26, Glu 28, Asn 38, Ile 75, Arg 68, Ala 64, Pro 120,

										Gly 121, Cys 127, Gly 128, Ser 126, His 61, Asp 40, His 57, His 14, Cys 82, Arg 42
C8-P0C0C7	-13,0	1,02	O	N	His 61	H-acceptor	3,23	-0,5	Arg 42, His 14, Cys 82, Cys 127, Glu 60, Ser 78, Asp 76, Leu 74, Ser 26, Arg 68, Ile 75, Glu 28	
			O	N	His 57	H-acceptor	2,90	-2,0		
			O	N	Gly 128	H-acceptor	3,07	-2,1		
			C	6-ring	Phe 80	H- π	4,31	-0,8		
C9-P0C0C7	-10,8	1,02	C	6-ring	Phe 80	H- π	4,34	-0,7	Arg 42, His 57, Cys 127, Cys 82, Gly 128, His 14, Glu 60, Ser 26, Ile 75, Glu 28, Ile 25, Arg 68, Asp 76, Ala 64, Ser 78, His 87, His 61	
			C	6-ring	Phe 80	H- π	4,60	-0,6		
D-P0C0C7	-13,2	1,35	O	O	Asp 76	H-donor	2,77	-5,6	His 87, Cys 77, Ile 75, Ala 64, Ser 78, Glu 60, Phe 80, His 61, Cys 82, Arg 42, His A14, Pro 120, Ser 126, Gly 128, Cys 127	
			O	N	Arg 68	H-acceptor	3,10	-1,2		
			O	N	Arg 68	H-acceptor	2,93	-3,3		
			6-ring	N	His 57	H- π	4,25	-0,9		
DS: năng lượng docking (kcal.mol ⁻¹);										
RMSD: Độ lệch bình phương trung bình gốc (Root-mean-square deviation) (Å)										
L: Ligand; P: Protein; T: loại tương tác; D: khoảng cách tương tác (Å); E: năng lượng (kcal.mol ⁻¹)										

Dựa vào kết quả docking có thể thấy các hợp chất nghiên cứu **C1-C9** tương tác với protein P0C0C7 bằng các phối tử -C-, -O- thông qua các tương tác như H-acceptor, H-donor, H- π với các amino acid có trong protein P0C0C7. Các hợp chất từ **C1-C9** di chuyển vào các hốc tiềm năng của protein P0C0C7 để hình thành các liên kết với các amino acid. Do đó, có thể thấy rằng hầu hết các giá trị docking đều cho kết quả tốt từ -8,7 kcal.mol⁻¹ đến -13,0 kcal.mol⁻¹. Trong đó, hợp chất **C8** (Spirost-5-en-3-ol, acetate) ức chế mạnh đối với protein P0C0C7 với giá trị DS -13,0 kcal.mol⁻¹ với 4 liên kết hydro (3 liên kết H-acceptor và 1 liên kết H- π). Các liên kết hydro hình thành thông qua sự liên kết giữa các nguyên tử carbon và oxygen với các amino acid His 61, His 57, Gly 128, Phe 80 và khả năng ức chế protein P0C0C7 của hợp chất **C8** được tăng cường thông qua 12 tương tác van der Waals. Bằng cách so sánh năng lượng docking và số liên kết hydro có thể xác định được dãy sắp xếp theo chiều giảm dần khả năng ức chế protein P0C0C7: **D** > **C8** > **C6** > **C4** > **C3** > **C1** > **C9** > **C2** > **C5** > **C7**. Thông qua phương pháp docking phân tử có thể bước đầu xác định các hợp chất nghiên cứu **C1-C9** có khả năng ức chế được protein P0C0C7 của vi khuẩn vòm họng (*S. pyogenes*) và định hướng để phát triển các hợp chất tương tự có khả năng ức chế protein P0C0C7.



Hình 5. Mô phỏng trực quan 2D-3D ức chế protein P0C0C7 thông qua tương tác của các nhóm chức trong hợp chất nghiên cứu C1-C9 và thuốc Penicillin G (D).

4. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã đánh giá khả năng ức chế protein P0C0C7 của các hợp chất (C1) Tetradecanoic acid, (C2) 6,10,14-trimethyl-2-pentadecanone, (C3) n-Hexadecanoic acid, (C4) 9,12-Octadecadienoic acid, (C5) Tricosane, (C6) Tricyclo[6.3.1.0(1,5)]dodecan-9-ol, 2-benzoyloxy-4,4,8-trimethyl, (C7) 24-Norursa-3,12-diene, (C8) Spirost-5-en-3-ol, acetate (C9) Cholesta-3,5-dien-7-one và thuốc đối chứng Penicillin G (D) bằng phương pháp mô phỏng docking phân tử. Đã tiến hành xác định vị trí tiếp cận tối ưu của các hợp chất C1-C9 và thuốc Penicillin G (D) với protein P0C0C7. Giá trị độ lệch bình phương trung bình gốc (RMSD) của phối tử với protein trong các phức hợp nghiên cứu nhỏ hơn 2Å cho kết quả docking đáng tin cậy. Kết quả mô phỏng docking phân tử chỉ ra các hợp chất nghiên cứu ức chế tốt protein P0C0C7 với chiều giảm dần khả năng ức chế protein P0C0C7: D > C8 > C6 > C4 > C3 > C1 > C9 > C2 > C5 > C7.

LỜI CẢM ƠN

Nguyễn Thị Ái Nhung ghi nhận sự hỗ trợ một phần cho nghiên cứu của Đại học Huế trong Chương trình Nhóm nghiên cứu tiêu biểu [Mã số: NCTB.DHH.2024.04]. Nghiên cứu này cũng là kết quả của “Giải thưởng Quốc gia dành cho Phụ nữ trong Khoa học L’Oreal-UNESCO năm 2023”.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Breitling R, Takano E. 2016. Synthetic biology of natural products. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 8(10):a023994
- [2]. Kunakom S, Eustáquio AS. 2019. Natural products and synthetic biology: where we are and where we need to go. *Msystems.* 4(3):e00113-19
- [3]. Obanla TO. 2017. Exposure effects of aspirin on growth and functionality of lactobacillus rhamnosus and the development of a mutant strain using chemical mutagenesis
- [4]. Avire NJ, Whiley H, Ross K. 2021. A review of streptococcus pyogenes: public health risk factors, prevention and control. *Pathogens.* 10(2):248
- [5]. Chen X, Zhao X, Deng Y, Bu X, Ye H, Guo N. 2019. Antimicrobial potential of myristic acid against listeria monocytogenes in milk. *J. Antibiot. (Tokyo).* 72(5):298–305
- [6]. Krishnaveni M, Dhanalakshmi R, Nandhini N. 2014. GC-ms analysis of phytochemicals, fatty acid profile, antimicrobial activity of gossypium seeds. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 27(1):273–76
- [7]. Aharoni A, Jongsma MA, Kim T-Y, Ri M-B, Giri AP, et al. 2006. Metabolic engineering of terpenoid biosynthesis in plants. *Phytochem. Rev.* 5:49–58
- [8]. Donova M V. 2017. Steroid bioconversions. *Microb. steroids Methods Protoc.*, pp. 1–13
- [9]. Essien EE, Walker TM, Ogunwande IA, Bansal A, Setzer WN, Ekundayo O. 2011. Volatile constituents, antimicrobial and cytotoxicity potentials of three senna species from nigeria. *J. Essent. Oil Bear. Plants.* 14(6):722–30
- [10]. Radulovic N, Dekic M, Stojanovic-Radic Z, Palic R. 2011. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils of geranium columbinum l. and g. lucidum l.(geraniaceae). *Turkish J. Chem.* 35(3):499–512
- [11]. Tarasova O, Poroikov V, Veselovsky A. 2018. Molecular docking studies of hiv-1 resistance to reverse transcriptase inhibitors: mini-review. *Molecules.* 23(5):1233
- [12]. Thai K-M, Le D-P, Tran T-D, Le M-T. 2015. Computational assay of zanamivir binding affinity with original and mutant influenza neuraminidase 9 using molecular docking. *J. Theor. Biol.* 385:31–39
- [13]. Ngo T-D Du, Tran T-DD, Le M-TT, Thai K-MM. 2016. Computational predictive models for p-glycoprotein inhibition of in-house chalcone derivatives and drug-bank compounds. *Mol. Divers.* 20(4):945–61
- [14]. Babu TMC, Rajesh SS, Bhaskar BV, Devi S, Rammohan A, et al. 2017. Molecular docking,

- molecular dynamics simulation, biological evaluation and 2d qsar analysis of flavonoids from *syzygium alternifolium* as potent anti-helicobacter pylori agents. *RSC Adv.* 7(30):18277–92
- [15]. COCCI AG-P. 2017. Benzylpenicillin (penicillin g). *Kucers' Use Antibiot. A Clin. Rev. Antibacterial, Antifung. Antiparasit. Antivir. Drugs, -Three Vol. Set*, p. 23
- [16]. Ding Y, Fang Y, Moreno J, Ramanujam J, Jarrell M, Brylinski M. 2016. Assessing the similarity of ligand binding conformations with the contact mode score. *Comput. Biol. Chem.* 64(1):403–13

STUDY ON THE ACTIVITY OF SOME NATURAL COMPOUNDS AGAINST *Streptococcus pyogenes* USING MOLECULAR DOCKING SIMULATION

Tran Quang Huy¹, Pham Van Vinh¹, Nguyen Vinh Phu², Phan Tu Quy³,
Bui Quang Thanh¹, Nguyen Thi Thanh Hai¹, Nguyen Thi Ai Nhung^{1,*}

¹Faculty of Chemistry, University of Sciences, Hue University

²Faculty of Basic Sciences, University of Medicine and Pharmacy, Hue University

³Faculty of Natural Sciences, Tay Nguyen University

*Email: ntanhung@hueuni.edu.vn

ABSTRACT

Some natural compounds: (C1) Tetradecanoic acid, (C2) 6,10,14-trimethyl-2-pentadecanone, (C3) n-Hexadecanoic acid, (C4) 9,12-Octadecadienoic acid, (C5) Tricosane, (C6) Tricyclo[6.3.1.0(1,5)]dodecan-9-ol,2-benzoyloxy-4,4,8-trimethyl, (C7) 24-Norursa-3,12-diene, (C8) Spirost-5-en-3-ol, acetate (C9) Cholesta-3,5-dien-7-one and the control drug Penicillin G (D) were studied for their ability to inhibit the protein P0C0C7 by molecular docking simulation method. Positions 1 and 3 have been identified as the optimal sites for the docking process, and the results show that protein P0C0C7 is inhibited by compounds C1-C9 and D with the order of inhibitory effectiveness: D > C8 > C6 > C4 > C3 > C1 > C9 > C2 > C5 > C7. The theoretical investigation suggests all compounds have the potential to inhibit the P0C0C7 protein and apply it in the treatment of throat diseases caused by *Streptococcus pyogenes*. These simulation results will be used to guide experimental studies.

Keywords: Natural compounds, molecular docking simulation, protein P0C0C7, *Streptococcus pyogenes*.



Trần Quang Huy sinh ngày 27/11/1999 tại Bình Định. Ông tốt nghiệp Dược sĩ chuyên ngành Dược học tại Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế năm 2022. Ông công tác tại Viện Nghiên cứu và Ứng dụng Khoa học Công nghệ, Trường Đại học Khoa học, Đại học Huế từ năm 2022.

Lĩnh vực nghiên cứu: Dược bào chế, Dược lý thực nghiệm và Hợp chất tự nhiên.



Phạm Văn Vinh sinh năm 1984. Ông tốt nghiệp cử nhân chuyên ngành Hóa học tại Trường Đại học Đà Lạt; nhận bằng Thạc sĩ chuyên ngành Lý luận và phương pháp dạy học bộ môn Hóa học tại Trường Đại học Sư phạm Hà nội. Hiện nay, ông giảng dạy và nghiên cứu tại Trường THPT Lê hữu trác, tỉnh Đắklăk.

Lĩnh vực nghiên cứu: Hóa lý và hóa lý thuyết.



Nguyễn Vĩnh Phú sinh năm 1996. Ông tốt nghiệp cử nhân Hóa học tại trường Đại học Khoa học, Đại học Huế; Hiện đang theo học chương trình thạc sĩ chuyên ngành Hóa lý thuyết và Hóa lý tại trường Đại học Khoa học, Đại học Huế. Hiện nay, ông giảng dạy và nghiên cứu tại trường Đại học Y Dược, Đại học Huế.

Lĩnh vực nghiên cứu: Hóa hữu cơ và Hóa vật liệu.



Phan Tứ Quý sinh năm 1982. Ông tốt nghiệp cử nhân Hóa học tại trường Đại học Sư phạm, Đại học Huế; nhận bằng thạc sĩ chuyên ngành Hóa lý tại trường Đại học Sư phạm, Đại học Huế; nhận bằng tiến sĩ ngành Hóa lý thuyết và Hóa lý tại trường Đại học Khoa học, Đại học Huế. Hiện nay, ông giảng dạy và nghiên cứu tại trường Đại học Tây Nguyên.

Lĩnh vực nghiên cứu: Hóa lý và hóa lý thuyết.



Bùi Quang Thành tốt nghiệp cử nhân chuyên ngành Hóa học tại Trường Đại học Sư phạm, Đại học Đà Nẵng; nhận bằng Thạc sĩ chuyên ngành Hóa lý thuyết và hóa lý tại Trường Đại học Khoa học, Đại học Huế năm 2013, bảo vệ luận án tiến sĩ năm 2021 ngành hóa lý thuyết và hóa lý tại Trường Đại học Khoa học, Đại học Huế năm 2024. Hiện nay, ông giảng dạy và nghiên cứu tại Trường Đại học Khoa học, Đại học Huế.

Lĩnh vực nghiên cứu: Hóa học vật liệu và vật liệu nano.



Nguyễn Thị Thanh Hải sinh ngày 17/04/1982 tại Thừa Thiên Huế. Bà tốt nghiệp kỹ sư chuyên ngành Công nghệ thực phẩm và sinh học tại trường Đại học Bách khoa, Đại học Đà Nẵng năm 2005; thạc sĩ chuyên ngành hóa lý thuyết và hóa lý tại trường Đại học Khoa Học, Đại học Huế năm 2011; bảo vệ luận án tiến sĩ năm 2021 ngành hóa lý thuyết và hóa lý tại Trường Đại học Khoa học, Đại học Huế. Hiện nay bà công tác tại Trường Đại học Khoa học Huế.

Lĩnh vực nghiên cứu: vật liệu nano, hóa dược.



Nguyễn Thị Ái Nhung sinh năm 1980. Bà tốt nghiệp cử nhân Hóa học tại trường Đại học Khoa học, Đại học Huế; nhận bằng thạc sĩ chuyên ngành Hóa lý thuyết và Hóa lý tại trường Đại học Sư phạm, Đại học Huế; nhận bằng tiến sĩ ngành Hóa lý thuyết tại trường Đại học tổng hợp Philipps, Marburg, Cộng Hòa Liên Bang Đức. Bà được phong học hàm phó giáo sư năm 2018. Hiện nay, bà giảng dạy và nghiên cứu tại trường Đại học Khoa học, Đại học Huế.

Lĩnh vực nghiên cứu: Hóa lượng tử và hóa lý thuyết