

NGHIÊN CỨU HOẠT TÍNH KHÁNG VI KHUẨN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* CỦA CÁC DẪN XUẤT FLAVONOID TRONG CÂY *OROXYLUM INDICUM LINN BACK*

Bùi Thị Phương Thúy^{1*}, Lại Thị Hiền²

¹Trường Đại học Văn Lang

²Trường Đại học Công Nghệ Đồng Nai

*Tác giả liên hệ: Bùi Thị Phương Thúy, thuy.btp@vlu.edu.vn

THÔNG TIN CHUNG

Ngày nhận bài: 30/10/2023

Ngày nhận bài sửa: 16/11/2023

Ngày duyệt đăng: 08/12/2023

TỪ KHOÁ

Docking simulation;

Flavonoid;

Oroxylum Indicum L.;

PDB-2a;

Staphylococcus Aureus.

TÓM TẮT

Staphylococcus aureus kháng methicillin (MRSA) là một tác nhân vi khuẩn toàn cầu mạnh mẽ gây ra nhiều bệnh nhiễm trùng khác nhau, mang lại thách thức cho y tế toàn thế giới. Để đối phó với mối đe dọa sức khỏe, các nhà nghiên cứu đã hướng tới các hợp chất tự nhiên, như flavonoid có trong một số cây thảo dược. Trong *Oroxylum indicum*, Baicalein, Oroxylin, Chrysin, 6-methoxy luteolin và 6-hydroxy luteolin đã nổi lên như các ứng viên tiềm năng cho thuốc do khả năng tương thích tích cực với các mục tiêu sinh học và sự tiếp cận dễ dàng. Chrysin đã được chọn lọc vì khả năng ức chế đặc biệt đối với MRSA. Từ mô phỏng, Chrysin, Oroxylin và Baicalein là ba hợp chất thể hiện hoạt tính mạnh lớn hơn so với chất đối chứng Methicillin. Chrysin, một hợp chất tự nhiên, gắn kết mạnh với protein và tạo ra một phức hợp ổn định với protein PBP-2a, một nhân tố quan trọng trong cơ chế kháng kháng sinh của MRSA. Sự tương tác này xảy ra khi Chrysin kết hợp với tiền chất của tường tế bào hoặc kháng sinh beta-lactam phù hợp, một trạng thái hoạt động trước đây không thể tiếp cận trên PBP-2a. Việc sử dụng mô phỏng lắp ghép trong nghiên cứu này đã cho phép sàng lọc các flavonoid đối với PBP-2a trong MRSA. Mặc dù những kết quả này có triển vọng, cần bổ sung các nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng trước khi có thể phát triển các liệu pháp tiềm năng. Khám phá flavonoid từ *Oroxylum Indicum L. (OIL)* để chống lại nhiễm trùng MRSA mở ra một hướng mới và khả quan để tìm kiếm các tác nhân kháng kháng sinh.

1. GIỚI THIỆU

Staphylococcus aureus kháng methicillin (MRSA) là một tác nhân gây bệnh vi khuẩn, gây ra nhiều loại bệnh truyền nhiễm nguy hiểm, đe dọa toàn cầu (Zhan & Zhu, 2018). Các đợt bùng phát của MRSA đặc biệt nổi bật trong các cộng đồng bị hạn chế như trường học, nhà tù, các đội thể thao và các cơ sở chăm sóc sức khỏe, nơi nó lây lan qua đồ vật và truyền từ người này sang người khác. Khả năng gây bệnh của vi khuẩn này bao gồm nhiễm trùng da và mô mềm, nhiễm trùng xương và khớp, bọc mủ, viêm phổi và nhiễm trùng máu. Các báo cáo gần đây đã đưa ra lo ngại về việc xuất hiện các biến chủng *Staphylococci* kháng nhiều loại thuốc, không hiệu quả với tất cả các loại kháng sinh beta-lactam.

Cơ chế chính sau sự kháng thuốc kháng sinh trong MRSA liên quan đến việc biểu hiện của enzyme beta-lactamase PC1 và việc tiếp nhận gene *mecA*, mã hóa một protein liên quan đến penicillin, PBP-2a (Cortina & Kasson, 2018). PDB 2A (Protein Data Bank ID: 2A) là một protein mang tên Penicillin-binding protein 2a (PBP-2a) được tìm thấy trong vi khuẩn Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), một loại vi khuẩn kháng thuốc gây ra nhiều vấn đề về sức khỏe cộng đồng. PBP-2a là một protein rất quan trọng trong việc tổng hợp thành tế bào của MRSA, vì nó đóng vai trò là một enzyme nối dính các phân tử peptidoglycan, thành phần chính của thành tế bào vi khuẩn (Cortina & Kasson, 2018). Tìm kiếm các liệu pháp nhằm sự kháng thuốc kháng sinh này và nâng cao hiệu quả của thuốc kháng beta-lactam đối với PBP-2a trong MRSA được quan tâm rộng rãi. Các nghiên cứu gần đây về cấu trúc của PBP-2a và các chất ức chế beta-lactam tiềm năng đã gợi ý rằng trạng thái dừng của enzyme này không cho phép tiếp cận điểm hoạt động của nó, nhưng nó trở nên có thể tiếp cận khi enzyme tương tác với các tiền chất tường tế bào hoặc thuốc kháng beta-lactam phù hợp do tương tác dịch chuyển ở các vùng khác của PBP-2a. Sự xâm nhập ban đầu của MRSA vào hệ thống miễn dịch của cơ thể thường xảy ra thông qua

da và màng nhầy, với các peptide kháng khuẩn đóng vai trò quan trọng trong hệ thống miễn dịch bẩm sinh của cơ thể (Cortina & Kasson, 2018). Tuy nhiên, các biến chủng MRSA đã phát triển kháng thuốc kháng sinh truyền thống, trở thành siêu vi khuẩn kháng nhiều loại thuốc, điều này yêu cầu khám phá các phương án điều trị thay thế.

Việc sử dụng các phương pháp hỗ trợ máy tính đã trở nên nổi bật trong việc tìm kiếm các tác nhân điều trị mới, đơn giản hóa quá trình phát triển thuốc bằng cách tạo điều kiện thuận lợi cho việc sàng lọc các phân tử có tính chất dược lý phù hợp và đặc tính giống thuốc, và dự đoán tương tác giữa protein và dược chất thông qua mô phỏng (Liu et al., 2023). Các sản phẩm tự nhiên từ cây cỏ có thể phục vụ làm ứng viên tiềm năng trong việc chống lại vi khuẩn khi được phân tích bằng các công cụ sàng lọc hỗ trợ máy tính tiên tiến. Nghiên cứu gần đây đã làm nổi bật tiềm năng của các flavonoid có nguồn gốc từ cây cỏ khác nhau như các tác nhân chống MRSA bằng cách tác động vào các phân tử PBP-2a (Fadhlina et al., 2023).

Một trong những loại cây đáng quan tâm là *Oroxylum indicum* L. còn gọi là cây núc nác hay mọc hồ điệp là một loại thảo dược quý giá được tìm thấy ở nhiều khu vực Tây Nguyên của Việt Nam. Với tác dụng dược lý như kháng vi khuẩn, chống viêm, chống dị ứng và giảm sự thấm qua của mạch máu, *OIL* đã được sử dụng trong phương pháp truyền thống để điều trị nhiều bệnh tật khác nhau. Các phần của cây này, chủ yếu là vỏ cây và hạt, được sử dụng ở nhiều hình thức khác nhau, bao gồm chiết nóng hay đun sôi, tán bột hoặc chiết xuất bằng dung môi. *OIL* có ý nghĩa trong y học truyền thống, sinh thái học và bảo tồn môi trường. Loại cây này chứa nhiều hợp chất quý giá, đặc biệt là dẫn xuất flavonoid. Flavonoid tạo thành một nhóm hợp chất đa dạng với nhiều hoạt tính sinh học khác nhau, đặc biệt trong lĩnh vực y học và dược phẩm (Fadhlina et al., 2023). Chúng có thể trung hòa các chất oxy hóa như O_2^- , radical $OH\cdot$ và radical $ROO\cdot$ (Dinda et al., 2015; Tajammal et al., 2022). Cấu trúc hóa học của flavonoid thể

hiện một mối quan hệ định lượng với hoạt tính chống oxi hóa của chúng.

Hơn nữa, flavonoid và polyphenol đã có khả năng bảo vệ cây cỏ khỏi mối đe dọa của vi khuẩn, và một số flavonoid đã thể hiện khả năng ức chế các loại virus như HIV. Flavonoid cũng có khả năng ức chế các enzyme quan trọng tham gia vào quá trình oxi hóa và các con đường trao đổi chất, bao gồm NADH-oxidase và xanthine oxidase. Chúng đã được chứng minh ức chế các enzyme cyclo-oxygenase và 5-lipoxygenase trong con đường acid arachidonic, giúp giảm viêm nhiễm và các triệu chứng liên quan trong cơ thể. Ngoài ra, một số flavonoid có khả năng ức chế sự phát triển của tế bào sợi mô, quá trình quan trọng trong quá trình hình thành sẹo và tương tác với hệ thống miễn dịch trong quá trình viêm nhiễm. Flavonoid thậm chí đã thể hiện khả năng ức chế ung thư và tính chất gây tử vong cho tế bào, ảnh hưởng đến sự phát triển của tế bào ung thư. Một số flavonoid đã thể hiện khả năng tác động vào tubulin và kết dính microtubule, ức chế sự phát triển của tế bào ung thư.

Các flavonoid đại diện cho một nhóm hợp chất đa dạng và có hoạt tính sinh học có tiềm năng lớn trong lĩnh vực y học và dược phẩm (Dinda et al., 2015; Tajammal et al., 2022). Khả năng của chúng trong kháng oxi hóa, kháng vi khuẩn và viêm nhiễm, cũng như tiềm năng của chúng làm tác nhân chống ung thư, khiến chúng trở thành các ứng viên quý báu để khám phá thêm trong thời đại sau thời kỳ kháng kháng sinh (Jin et al., 2023). Các phương pháp sàng lọc hỗ trợ máy tính cung cấp một lối đi hứa hẹn để xác định các hợp chất có tính chất giống thuốc.

Nghiên cứu này nhằm mục tiêu sàng lọc flavonoid tiềm năng từ *Oroxylum indicum*, kháng PBP-2a, một mục tiêu quan trọng trong MRSA. Nghiên cứu sử dụng các công cụ tính toán bao gồm mô phỏng docking và phân tích tính chất dược lý. Mặc dù việc xác thực trước lâm sàng và lâm sàng cần thiết trước khi áp dụng vào lâm sàng, việc sử dụng phương pháp sàng lọc in silico hứa hẹn trong việc xác định

các ứng viên giúp đối phó với cuộc khủng hoảng toàn cầu do các tác nhân gây bệnh kháng kháng sinh (Cortina & Kasson, 2018; Ursu, 2011).

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đặc tính giống thuốc

Đặc tính giống thuốc của các hợp chất đã được xem xét trong nghiên cứu này bằng cách sử dụng phương pháp ADME silico (Tran et al., 2023; Tran et al., 2022). Chúng ta đã tập trung vào các thông số như trọng lượng phân tử, tính ưa mỡ, số lượng nguyên tử cho và chấp nhận liên kết hydro, số lượng liên kết cứng và số liên kết xoay (nRB) để đánh giá tính chất sinh học của các dược chất. Phương pháp này đã được phát triển và sử dụng rộng rãi trong việc sàng lọc các hợp chất có tiềm năng. Các bộ lọc tính toán như bộ lọc Ghose, Egan, Veber và Mudgee để đánh giá tính giống thuốc của các phân tử. Ngoài ra, chúng ta đã xem xét khả năng tương tác của các hợp chất với isoenzym CYP, một yếu tố quan trọng quyết định tác động của thuốc. Chúng ta đã đánh giá sự hấp thu qua đường tiêu hóa của con người (HIA) và sự xâm nhập hàng rào máu não (BBBP), cả hai đều liên quan đến động học của enzyme P-gp và CYP. Các đặc tính giống thuốc của các hợp chất, như khả năng tương tác với các mục tiêu thuốc quan trọng, đã được dự đoán bằng cách sử dụng các công cụ mô phỏng trên hệ thống QSARIS (Butler & Riley, 2021; QSARIS1.0, 2001), phương pháp Gasteiger-Hückel dựa trên điện tích toàn phần và các tham số cấu trúc 2D, 23 kết hợp với cơ sở dữ liệu dược chất nhóm luyện, nhóm kiểm tra trong cơ sở dữ liệu. Các thông số phân tử như logP, nHBDs, HBAs, khối lượng phân tử, TPSA, nRB và vi phạm quy tắc Lipinski đã được đo lường và xem xét trong nghiên cứu này.

2.2. Mô phỏng docking

2.2.1 Chuẩn bị phối tử

Các cấu trúc dựa trên chuỗi hợp chất Flavonoid đã được trích xuất dưới định dạng SDF. Tổng cộng có 10 hợp chất được thu thập

thông qua quá trình thử nghiệm, các hợp chất được phân lập và xác định cấu trúc (Joshi et al., 2011; Karnati et al., 2013; Moirangthem et al., 2013; Nik Salleh et al., 2020; Trang et al., 2018), Bảng 1. Để dự đoán tính chất phân tử, một công cụ chuyển đổi định dạng phân tử đã được sử dụng để chuyển đổi cấu trúc 2D và 3D sang định dạng tệp SDF, sử dụng ChemBioOffice 2018. Năng lượng phân tử đã được tối ưu hóa bằng cách sử dụng phương pháp MMFF94 (Sahihi & Ghayeb, 2014; Tajammal et al., 2022). Tối thiểu hóa năng lượng của các phân tử bằng phần mềm SYBYL-X 1.1, với mục đích chỉnh sửa các giá trị không phù hợp (độ dài liên kết, góc liên kết, góc xoắn, tương tác không liên kết bất thường do nguyên tử ở các phần khác nhau của phân tử chiếm cùng một khoảng trống không gian) và dùng phương pháp ConJGrad, lựa chọn điểm dừng khi năng lượng thay đổi nhỏ hơn $0,001 \text{ kcal.mol}^{-1}$, điện tích từng phần Gasteiger – Huckel, lặp lại tối đa 10000 bước.

2.2.2. Chuẩn bị protein

PDB 2A (ID Cơ sở dữ liệu Protein: 2A) là một protein được biết đến với tên Penicillin-binding protein 2a (PBP-2a) được tìm thấy trong Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), một vi khuẩn kháng thuốc kháng sinh gây ra những thách thức lớn cho sức khỏe cộng đồng. Cấu trúc tinh thể của Penicillin-binding protein 2A (PBP-2a) (mã PDB: 1VQQ; với các tham số như độ phân giải 1.80 Å, R-value Free: 0.274, R-value work: 0.237, và R-value Observed: 0.237) đã được tải về từ cơ sở dữ liệu protein. Xác định cấu trúc của protein và khu vực hoạt động.

2.2.3. Quy trình docking

Sau khi chuẩn bị ligand và protein, tiến hành đánh giá độ chính xác của mô hình bằng cách so sánh nó với cấu trúc thực tế của phức hợp ligand-protein. Tìm kiếm cấu hình tối ưu cho ligand trong protein mục tiêu và tính toán năng lượng đóng góp giữa ligand và protein, sử dụng các phần mềm FlexX, LeadIT 2.1.8, Sybyl-X 2.0, MOE 2008.10 (Cortina & Kasson,

2018; Hess et al., 2008). Protein được truy xuất từ PDB đã được ion hóa ở pH 7.4, thiết lập như các cấu trúc cứng và chuẩn bị cho các ligand cho lắp ghép; các nguyên tử hydro không phân cực đã được hợp nhất. Kích thước trung tâm của lưới là 100 điểm lưới trong các tọa độ X, Y và Z với khoảng cách 0.2 Å cho enzyme được nghiên cứu (Morris, 1998).

Quá trình docking phân tử bao gồm 2 bước cơ bản: tìm kiếm cấu dạng của phối tử trong vị trí gắn kết với thụ thể, sau đó xếp hạng các cấu dạng thông qua chức năng chấm điểm. Các thuật toán tìm kiếm cấu dạng được sử dụng gồm matching algorithms, incremental construction algorithms, MCSS – multiple copy simultaneous search, LUDI, Monte Carlo và Genetic algorithms (Dias & de Azevedo, 2008). Số cấu dạng chọn lựa 5 trong 50000, số bước lặp 10000 (Gasteiger-Huckel), số lần phân mảnh 200. Mô hình docking được phân tích các tham số liên kết hydro, liên kết ion, tương tác π - π , tương tác cation- π , Van der Waals, khoảng cách và năng lượng tương tác (Fadhilina et al., 2023).

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Đặc tính giống thuốc

Các thông số về độ tan, độ phân cực, tương tác kỵ nước, ưa nước và các thông số của Quy tắc Năm của Lipinski cho các ligand đã được tính toán bằng cách sử dụng phương pháp tính toán hóa lượng tử trong các hệ thống QSARIS (QSARIS1.0, 2001) và ADME (Butler & Riley, 2021; Thuy et al., 2016). Tổng cộng có 5 hợp chất đã được xem xét, bao gồm Baicalein, Oroxylin, Chrysin, 6-methoxy luteolin, 6-hydroxy luteolin và hợp chất đối chứng Methicillin. Baicalein, Oroxylin, Chrysin, 6-methoxy luteolin và 6-hydroxy luteolin đều tuân thủ các tiêu chuẩn lựa chọn được chất, bao gồm Quy tắc Năm của Lipinski. Tuy nhiên, một số hợp chất vi phạm đặc tính giống thuốc và quy tắc chọn lọc thuốc như 8,8'-bis baicalein, baicalein-7-O-cafeate và baicalein-7-O-glucoside. Baicalein, Oroxylin, Chrysin, 6-methoxy luteolin, 6-hydroxy luteolin và Methicillin đều đáp ứng các điều kiện về

ADMR, Druglikeness và Lipinski như sau: Trọng lượng phân tử (MW): $MW < 500$. Số lượng nhóm NH hoặc OH (NHorOH): $NHorOH < 5$. Chỉ số Ghose: $MW < 480$, $MR > 130$. Chỉ số Veber: $TPSA < 140$. Chỉ số Egan: $TPSA < 131.6$. Chỉ số Muegge: $XLOGP3 < 5$, số liên kết hydro cho và nhận nhỏ hơn 5 (Lagorce et al., 2008). Điều này cho thấy rằng chúng có tiềm năng trở thành các hợp chất được phẩm có tính tương thích tốt và có khả năng tiếp cận các mục tiêu sinh học.

3.2. Mô hình docking

Chọn năm hợp chất từ OIL và một hợp chất đối chứng để sàng lọc tính chất và các thông số giống thuốc của chúng (Baicalein, Oroxylin, Chrysin, 6-methoxy luteolin, 6-hydroxy luteolin, Methicillin). Cấu trúc phân tử 2D và 3D của chúng đã được xây dựng tối ưu hóa cấu trúc. Cấu trúc protein 1VQQ đã được xác định cho vị trí hoạt động. Sau đó, sự tương tác giữa các ligand và các axit amin tại vị trí hoạt động đã được đánh giá thông qua việc phân tích các liên kết hydrogen, liên kết π , lực Van der Waals và khoảng cách giữa các liên kết. Kết quả của các mô phỏng docking để đánh giá khả năng ức chế của sáu hợp chất trong cây dầu (Baicalein, Oroxylin, Chrysin, 6-methoxy luteolin, 6-hydroxy luteolin) cho thấy rằng năng lượng (DS) nhỏ hơn -4 kcal/mol, và khoảng cách giữa ligand và protein (RMSD) đều nhỏ hơn 2 Å, Bảng 1, Hình 3. Dựa trên thứ tự ưu tiên được xác định bằng năng lượng đóng ghép, Chrysin, Oroxylin và Baicalein là ba hợp chất có hiệu quả lớn hơn so với hợp chất đối chứng Methicillin, xem trong Bảng 1. Do đó, việc ưu tiên nghiên cứu và khám phá về Chrysin, Oroxylin và Baicalein là điều quan trọng, và dữ liệu này có thể cung cấp cái nhìn quý báu cho các nghiên cứu tương lai.

Các dữ liệu về thực nghiệm cũng đáng để xem xét về hoạt tính của dược chất, tuy nhiên cũng cần chú ý mỗi dược chất tác động trên các dòng nấm, vi khuẩn, virus đều có thể có những tác động khác nhau. Các hợp chất đã được phân lập từ cây *S. baicalensis* baicalein ($7,5 \mu\text{M}$),

chrysin ($7,7 \mu\text{M}$) và oroxylin A ($12,8 \mu\text{M}$) đã cho thấy hoạt tính chống H1N1 mạnh mẽ, mạnh hơn đáng kể so với thuốc dương tính Osv-P (oseltamivir phosphate, $\text{IC}_{50} 45.6 \mu\text{M}$) HIV, (Ji et al., 2015). Kết quả tác động của 3 hoạt chất này với OIL cũng khá tương đồng.

Chrysin, một hợp chất tự nhiên, có thể tạo thành phức với protein 1VQQ với năng lượng ổn định là $DS = -7.612$ kcal/mol và RMSD là 1.089 Å. Trong quá trình hình thành phức, Chrysin tương tác với hydro với Lys-285 của protein 1VQQ, trong đó nguyên tử oxy thứ năm của Chrysin tạo liên kết với nguyên tử N của Lys-285 với khoảng cách là 3.27 Å và năng lượng tương ứng là -6.1 kcal/mol. Chrysin cũng có sự tương tác vững chắc với các axit amin cụ thể bên trong protein 1VQQ, bao gồm Leu 391, Ser 250, Gln 396, Gly 254, His 251, Tyr 396, Asn 393, Pro 4p7, Tyr 496, Gly 282, Leu 286, Lys 285, và Lys 281, xem trong Hình 1. Sự tham gia của những axit amin này rất quan trọng trong vị trí hoạt động của protein 1VQQ. Kết hợp giữa mô phỏng đóng ghép và tính toán tính giống thuốc sẽ nâng cao độ chính xác của kết quả và mang lại dự báo tốt hơn về tương tác giữa protein và các phân tử ligand, cũng như các đặc điểm dược lý của các phân tử này. Kết quả phân tích ADME (Hấp thụ, Phân phối, Chuyển hóa, bài tiết) cho Chrysin như sau: Chrysin được dự đoán có khả năng hấp thụ với giá trị cường độ hấp thụ là 1.10 mg/cm² và khả năng hấp thụ qua đường uống tốt với xác suất là 93.45%. Chrysin được dự đoán có khả năng phân phối tốt với giá trị logP (hệ số phân cực/không phân cực) là 3.07, cho thấy khả năng tan tốt trong dầu. Chrysin có thể được chuyển hóa bởi các enzyme CYP450 trong gan. Chrysin có thể được tiết ra qua đường tiêu và đường phân, với giá trị dự đoán cho khả năng tiết ra là 6.31 và 71.98, tương ứng cho tiết ra qua đường tiêu và đường phân.

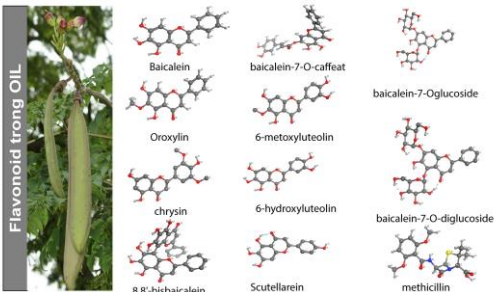
Tóm lại, Chrysin có tiềm năng về khả năng hấp thụ qua đường uống, phân phối trong dầu,

chuyển hóa bởi enzym gan, và có thể tiết ra qua đường tiểu và đường phân. Chrysin, một hợp chất flavonoid tự nhiên có trong cây cỏ như mật ong, Passiflora và Camellia sinensis, thể hiện tiềm năng đáng kể trong các ứng dụng y tế và dược phẩm (Mani & Natesan, 2018). Phân tích tính giống thuốc của nó, dựa trên các tham số như trọng lượng phân tử, tính tan, và tuân thủ các quy tắc đã được thiết lập như Quy tắc Năm của Lipinski, Bộ lọc Ghose và Bộ lọc Muegge, cho thấy rằng Chrysin có các đặc điểm thuận lợi cho việc phát triển dược phẩm. Mặc dù tan trong nước kém, cấu trúc phân tử đơn giản của

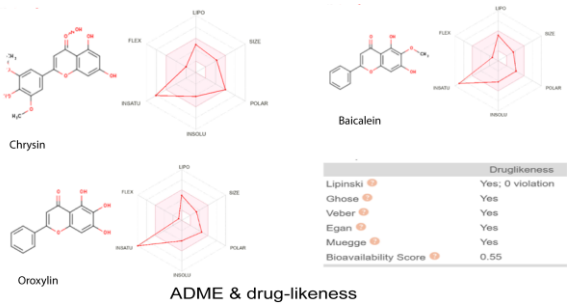
Chrysin cho phép chuyển hóa hóa học, từ đó tạo điều kiện để cải thiện các tính chất sinh học mong muốn. Hơn nữa, khả năng tương tác của Chrysin với các mạng lưới tế bào và hệ thống sinh học khác trong cơ thể đã thúc đẩy sự quan tâm nghiên cứu đối với tiềm năng chống viêm, chống oxy hóa và ức chế enzym của nó trong việc giải quyết các tình trạng như viêm nhiễm và ung thư (Khoo et al., 2010; Shahbaz et al., 2023). Có thể cần thêm nghiên cứu để khám phá toàn bộ tiềm năng về tính giống thuốc và tính khả thi trong điều trị của Chrysin.

Bảng 1. Mô hình docking của 5 flavonoids và methicillin

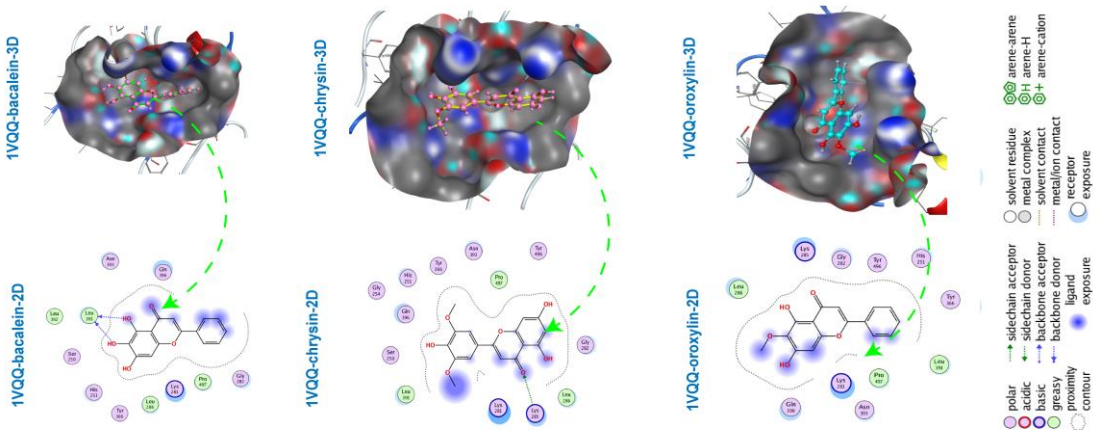
Copound	DS	RMSD	Compounds	DS	RM
Baicalei	-6,315	1,003	6-metoxyluteolin	-5,498	1,75
Oroxylin	-7,003	2,016	6-hydroxyluteolin	-5,897	1,86
Chrysin	-7,612	1,089	Methicillin	-6,534	1,40



Hình 1. Flavonoid trong OIL



Hình 2. Mô hình drug-likeness và ADME



Hình 3. Vị trí của ligand trong khoang và mô thức liên kết của ligand với acid amin của protein

4. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, các hợp chất được phân lập từ cây *OIL* đã được nghiên cứu khả năng ức chế PBP-2a trong MRSA. Các mô phỏng docking ghép phân tử đã đánh giá sự gắn kết giữa các hợp chất này và protein PBP-2a. Hơn nữa, phân tích tính giống thuốc đã được tiến hành để đánh giá tính thích hợp của chúng cho các ứng dụng dược phẩm. Những kết quả này cho thấy tiềm năng của Chrysin, Oroxylin và Baicalein như các dược chất dược phẩm, xem xét khả năng hấp thu, độ tan, bài tiết. Kết quả nghiên cứu đã làm nổi bật Chrysin là hợp chất có hoạt tính ức chế tiềm năng nhất. Chrysin, một hợp chất tự nhiên, đã thể hiện khả năng tạo thành một phức ổn định với protein PBP-2a, như được chứng minh bằng năng lượng gắn kết là $DS = -7.612$ kcal/mol và giá trị RMSD tối thiểu là 1.089 Å. Sự kết hợp giữa mô phỏng lắp ghép và phân tích tính giống thuốc đã cải thiện đáng kể độ chính xác của kết quả, cung cấp dự đoán chính xác hơn về tương tác giữa protein và các phân tử flavonoid. Nghiên cứu này mở ra các cơ hội thú vị để tiếp tục khám phá một số flavonoid trong *OIL* như một tác nhân điều trị tiềm năng trong việc giải quyết các tình trạng liên quan đến hoạt động của PBP-2a.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Butler, P., & Riley, R. J. (2021). In Vitro ADME Assays and In Vivo Extrapolations. In *The ADME Encyclopedia: A Comprehensive Guide on Biopharmacy and Pharmacokinetics* (pp. 1-11). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-51519-5_141-1
- Cortina, G. A., & Kasson, P. M. (2018). Predicting allostery and microbial drug resistance with molecular simulations. *Current Opinion in Structural Biology*, 52, 80-86. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.sbi.2018.09.001>
- Dias, R., & de Azevedo, W. F., Jr. (2008). Molecular docking algorithms. *Curr Drug Targets*, 9(12), 1040-1047.
- Dinda, B., SilSarma, I., Dinda, M., & Rudrapaul, P. (2015). Oroxylin indicum (L.) Kurz, an important Asian traditional medicine: From traditional uses to scientific data for its commercial exploitation. *Journal of Ethnopharmacology*, 161, 255-278. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.12.027>
- Fadhlina, A., Sheikh, H. I., & Lestari, W. (2023). Molecular Docking Studies of an Isolated Angucycline of *Stereospermum fimbriatum*, a Novel Anti-MRSA Agent. *Malaysian Journal of Fundamental and Applied Sciences*, 19(4), 553-562.
- Hess, B., Kutzner, C., van der Spoel, D., & Lindahl, E. (2008). GROMACS 4: Algorithms for Highly Efficient, Load-Balanced, and Scalable Molecular Simulation. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 4(3), 435-447. <https://doi.org/10.1021/ct700301q>
- Ji, S., Li, R., Wang, Q., Miao, W. J., Li, Z. W., Si, L. L., . . . Ye, M. (2015). Anti-H1N1 virus, cytotoxic and Nrf2 activation activities of chemical constituents from *Scutellaria baicalensis*. *J Ethnopharmacol*, 176, 475-484. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.11.018>
- Jin, M., Zhu, S., Tang, Y., Kong, X., Wang, X., Li, Y., . . . Wang, B. (2023). Ayanin, a natural flavonoid inhibitor of Caseinolytic protease, is a promising therapeutic agent to combat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Biochemical Pharmacology*, 217, 115814.
- Joshi, S. V., Vyas, B. A., Shah, P. D., Shah, D. R., Shah, S. A., & Gandhi, T. R. (2011). Protective effect of aqueous extract of *Oroxylum indicum* Linn. (root bark) against DNBS-induced colitis in rats.

- Indian J Pharmacol*, 43(6), 656-661. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.89821>
- Karnati, M., Chandra, R. H., Veeresham, C., & Kishan, B. (2013). Anti-arthritis activity of root bark of *Oroxylum indicum* (L.) vent against adjuvant-induced arthritis. *Pharmacognosy Res*, 5(2), 121-128. <https://doi.org/10.4103/0974-8490.110543>
- Khoo, B. Y., Chua, S. L., & Balaram, P. (2010). Apoptotic effects of chrysin in human cancer cell lines. *International journal of molecular sciences*, 11(5), 2188-2199.
- Lagorce, D., Sperandio, O., Galons, H., Miteva, M. A., & Villoutreix, B. O. (2008). FAF-Drugs2: Free ADME/tox filtering tool to assist drug discovery and chemical biology projects. *BMC Bioinformatics*, 9(1), 396.
- Liu, J., Li, B., Li, Z., Yang, F., Chen, B., Chen, J., . . . Jiang, Z. (2023). Deciphering the alkaline stable mechanism of bacterial laccase from *Bacillus pumilus* by molecular dynamics simulation can improve the decolorization of textile dyes. *Journal of Hazardous Materials*, 443, 130370. <https://doi.org/DOI:10.1016/j.jhazmat.2022.130370>
- Mani, R., & Natesan, V. (2018). Chrysin: Sources, beneficial pharmacological activities, and molecular mechanism of action. *Phytochemistry*, 145, 187-196.
- Moirangthem, D. S., Talukdar, N. C., Bora, U., Kasoju, N., & Das, R. K. (2013). Differential effects of *Oroxylum indicum* bark extracts: antioxidant, antimicrobial, cytotoxic and apoptotic study. *Cytotechnology*, 65(1), 83-95. <https://doi.org/10.1007/s10616-012-9463-0>
- Morris, G. M., Goodsell, D. S., Halliday, R. S., Huey, R., Hart, W. E., Belew, R. K., & Olson, A. J. . (1998). Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *Journal of Computational Chemistry*, 19(14).
- Nik Salleh, N. N., Othman, F. A., Kamarudin, N. A., & Tan, S. C. (2020). The Biological Activities and Therapeutic Potentials of Baicalein Extracted from *Oroxylum indicum*: A Systematic Review. *Molecules*, 25(23).
- QSARIS1.0. (2001). QSARIS1.0 (2001), Statistical Solutions Ltd.,USA.
- Sahihi, M., & Ghayeb, Y. (2014). An investigation of molecular dynamics simulation and molecular docking: Interaction of citrus flavonoids and bovine β -lactoglobulin in focus. *Computers in Biology and Medicine*, 51, 44-50. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2014.04.022>
- Shahbaz, M., Naeem, H., Imran, M., Ul Hassan, H., Alsagaby, S. A., Al Abdulmonem, W., . . . Ghoneim, M. M. (2023). Chrysin a promising anticancer agent: recent perspectives. *International Journal of Food Properties*, 26(1), 2294-2337.
- Tajammal, A., Siddiq, A., Irfan, A., Azam, M., Hafeez, H., Munawar, M. A., & Basra, M. A. R. (2022). Antioxidant, molecular docking and computational investigation of new flavonoids. *Journal of Molecular Structure*, 1254, 132189.
- Thuy, B. T. P., Nhung, N. T. A., Duong, T., Van Trung, P., Nguyen, M. Q., Dung, H. T. K., & Van Tat, P. (2016). Prediction of anticancer activities of cynaroside and quercetin in leaf of plants *Cynara scolymus* L and *Artocarpus incisa* L using structure-activity relationship. *Cogent Chemistry*, 2(1).
- Tran, T.-T.-N., Tran, Q.-H., Duong, C. Q., Nguyen, Q.-T., Tran, V.-T., Le, M.-T., . . . Thai, K.-M. (2023). In silico approach to identify novel allosteric intracellular antagonist for blocking the interleukin-8/CXCR2 receptor signaling pathway.

Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, 1-14.

Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 54.

Tran, T.-T.-N., Tran, Q.-H., Nguyen, Q.-T., Le, M.-T., Trinh, D.-T. T., & Thai, K.-M. (2022). Identification of potential interleukin-8 inhibitors acting on the interactive site between chemokine and CXCR2 receptor: A computational approach. *Plos one*, 17(2), e0264385.

Ursu, O., Rayan, A., Goldblum, A., & Oprea, T. I. (2011). Understanding drug-likeness. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Computational Molecular Science*, 1(5), 760-781.

Trang, D. H. T., Son, H. L., & Trung, P. V. (2018). Investigation on the *in vitro* antioxidant capacity of methanol extract, fractions and flavones from *Oroxylum indicum* Linn bark.

Zhan, X.-Y., & Zhu, Q.-Y. (2018). Evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Evidence of positive selection in a penicillin-binding protein (PBP) 2a coding gene *mecA*. *Infection, Genetics and Evolution*, 59, 16-22. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.01.018>

THE STUDY ON STAPHYLOCOCCUS AUREUS ANTI-BACTERIAL ACTIVITY OF FLAVONOID DERIVATIVES IN OROXYLUM INDICUM LINN BACK

Bui Thi Phuong Thuy^{1*}, Lai Thi Hien²

¹Van Lang University

²Dong Nai Technology University

* Corresponding author: Bui Thi Phuong Thuy, thuy.btp@vlu.edu.vn

GENERAL INFORMATION

Received date: 30/10/2023

Revised date: 16/11/2023

Published date: 08/12/2023

KEYWORD

Docking simulation;

Flavonoid;

Oroxylum Indicum L.;

PDB-2a;

Staphylococcus Aureus.

ABSTRACT

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is a formidable global bacterial pathogen responsible for various infectious diseases, posing a significant healthcare challenge worldwide. In response to this urgent health threat, researchers have turned to natural compounds, particularly flavonoids found in some plants, a medicinal plant native to Vietnam. Within *Oroxylum indicum*, Baicalein, Oroxylin, Chrysin, 6-methoxy luteolin, and 6-hydroxy luteolin have emerged as potential drug candidates due to their favorable compatibility with biological targets and accessibility. Chrysin has been singled out for its exceptional inhibitory activity against MRSA. In the simulation results, Chrysin, Oroxylin, and Baicalein are three compounds that exhibit greater potency than the reference compound Methicillin. Chrysin, a natural compound, has demonstrated a remarkable ability to form a stable complex with the protein PBP-2a, a key player in MRSA's antibiotic resistance

mechanism. This interaction occurs when Chrysin binds to cell wall precursors or suitable beta-lactam antibiotics, revealing a previously inaccessible active site on PBP-2a. The use of molecular docking and simulations in this study has enabled the screening of various flavonoids against PBP-2a in MRSA. While these findings are promising, further validation through preclinical and clinical studies is required before potential treatments can be developed. Exploring flavonoids from *Oroxylum indicum* L. to combat MRSA infections presents a novel and hopeful avenue for addressing antibiotic-resistant pathogens.
