



## HƯỚNG TIẾP CẬN *IN SILICO* TRONG QUÁ TRÌNH KHÁM PHÁ KHÁNG SINH MỚI

Lê Anh Vũ<sup>1\*</sup>, Phan Thị Cẩm Quyên<sup>2</sup>, Nguyễn Thúy Hương<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Trường Đại học Bách khoa – ĐHQG TP.HCM

<sup>2</sup> Trung tâm Giống Kiên Giang

\*Tác giả liên hệ: Lê Anh Vũ – Email: lavu68@gmail.com

Ngày nhận bài: 21-02-2019; ngày nhận bài sửa: 02-42019; ngày duyệt đăng: 18-5-2019

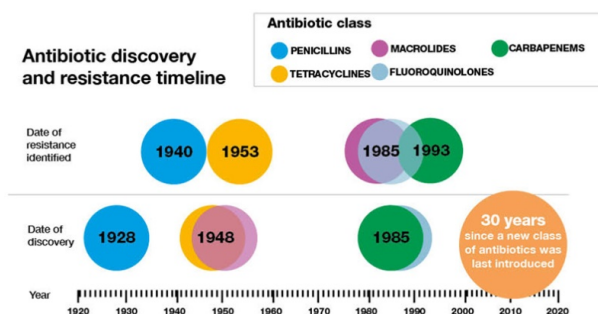
### TÓM TẮT

Khám phá kháng sinh mới là một quá trình khó khăn, tốn kém và mất nhiều thời gian. Với số lượng kháng sinh được phê duyệt ngày càng giảm kết hợp với sự gia tăng đề kháng ở vi khuẩn, cần thiết phải phát triển một cách tiếp cận hợp lý hơn để tạo điều kiện và thúc đẩy quá trình khám phá kháng sinh mới. Hiện nay, hướng tiếp cận sử dụng các phương pháp *in silico* đang đóng vai trò ngày càng quan trọng trong quá trình này và đã trở thành một phần không thể thiếu trong phần lớn các chương trình khám phá thuốc. Bên cạnh đó, sự phát triển của các phương pháp *in silico* ngày càng được hỗ trợ bởi sự phát triển của các thuật toán và cơ sở công nghệ thông tin. Các công cụ *in silico* có thể được áp dụng ở nhiều giai đoạn khác nhau trong quá trình khám phá thuốc: từ lựa chọn mục tiêu cho đến xác định các phân tử khởi nguồn đến tối ưu hóa. Trong tổng quan này, chúng tôi đề cập các phương pháp *in silico* đã được phát triển cho mục đích tìm kiếm các mục tiêu thuốc mới. Ngoài ra, chúng tôi cũng trình bày những tiến bộ gần đây trong việc áp dụng các phương pháp khám phá thuốc với sự hỗ trợ của máy tính để phát triển các phân tử kháng sinh mới.

**Từ khóa:** đề kháng kháng sinh, khám phá kháng sinh mới, khám phá thuốc với sự hỗ trợ của máy tính, phương pháp *in silico*, tìm kiếm mục tiêu thuốc mới.

### 1. Mở đầu

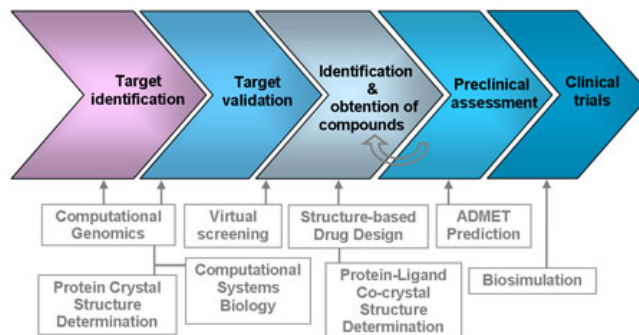
Việc sử dụng các tác nhân hóa trị liệu trong điều trị nhiễm khuẩn vào những năm 1930 đã đánh dấu một trong những đột phá y học quan trọng nhất của thế kỉ XX. Trong những năm tiếp theo, số lượng các loại kháng sinh được phát hiện ngày càng nhiều, đặc biệt là giai đoạn từ 1940-1990 (hay còn được gọi là kỉ nguyên vàng của khám phá kháng sinh), với sự xuất hiện của hầu hết các loại kháng sinh được sử dụng cho đến ngày nay. Việc ứng dụng các tác nhân này trong điều trị đã góp phần giải quyết nhiều vấn đề về y tế (Aminov, 2010). Tuy nhiên, đi kèm với các tiện ích trong điều trị là sự đề kháng kháng sinh đã xuất hiện ở một tốc độ đáng báo động (Ventola, 2015). Vấn đề này ngày càng trở nên quan trọng khi số lượng những nghiên cứu phát triển các nhóm thuốc thay thế mới ngày càng giảm (Public Health England, 2015) (Hình 1). Trong một báo cáo bởi Kmietowicz (2019), hiện chỉ có tám trong số 51 ứng viên kháng sinh đang được thử nghiệm lâm sàng là có khác biệt đáng kể so với các nhóm kháng sinh hiện có. Vì vậy, tình trạng kháng kháng sinh đã làm giảm khả năng điều trị nhiều bệnh nhiễm khuẩn và báo hiệu sự xuất hiện của kỉ nguyên hậu kháng sinh (William, 2016).



**Hình 1.** Các mốc khám phá kháng sinh và thời điểm phát hiện đề kháng tương ứng

Hầu hết các kháng sinh trong quá khứ được phát hiện thông qua hướng tiếp cận sàng lọc và thử nghiệm hệ thống, sau đó thực hiện các biến đổi để tạo các dẫn xuất với nhiều ưu điểm hơn so với phân tử gốc (Coates & Hu, 2007). Ví dụ, các kháng sinh tự nhiên như penicillin đã được phát hiện bằng quan sát khoa học (Pelaez, 2006). Các hợp chất này đã cung cấp các cấu trúc căn bản như acid 6-aminopenicillanic, mà sau đó đã được các nhà hóa dược sử dụng để tạo các dẫn xuất như amoxicillin (Rolinson & Geddes, 2007). Quá trình này thường tốn nhiều thời gian, chi phí và nhân lực. Để giảm thiểu các hạn chế trên trong quá trình khám phá kháng sinh, các nhà nghiên cứu đã sử dụng thành tựu của nhiều lĩnh vực khoa học khác, trong đó có khoa học máy tính và tin sinh học, để đem đến những hướng tiếp cận khám phá thuốc hiện đại (Knowles, 1997). Ưu điểm lớn nhất của khám phá thuốc hiện đại so với các hướng tiếp cận truyền thống là nhà nghiên cứu có thể điều chỉnh hợp chất quan tâm với các đặc tính mong muốn mà có thể được tính toán trước khi thực hiện thí nghiệm cụ thể.

Trong số các hướng tiếp cận khám phá thuốc hiện đại, hướng tiếp cận *in silico* đã nhận được nhiều sự quan tâm trong hai thập kỷ qua (Wadood et al., 2013). *In silico* có thể được định nghĩa là “được thực hiện trên máy tính hoặc thông qua mô phỏng máy tính”. Ngày nay, các phương pháp *in silico* đã trở thành một phần quan trọng của quá trình khám phá thuốc hiện đại do chúng có thể tác động lên nhiều giai đoạn của quy trình này (Allesh Biosciences Labs, 2009) (Hình 2). Ngoài ra, các phương pháp khám phá thuốc *in silico* có vai trò quan trọng trong việc giảm thiểu các thử nghiệm *in vivo*, để hỗ trợ thiết kế các loại thuốc an toàn hơn, để xác định lại tác dụng các loại thuốc đã biết (drug repositioning) và để hỗ trợ các nhà hóa dược ở nhiều bước (thiết kế, phát triển và tối ưu hóa) trong quá trình khám phá thuốc.



**Hình 2.** Tiềm năng ứng dụng của các phương pháp *in silico* trong quy trình khám phá thuốc hiện đại

Trong số các phương pháp *in silico* được sử dụng trong khám phá thuốc, mô hình hóa pharmacophore, mối quan hệ định lượng giữa cấu trúc và tác dụng sinh học (Quantitative Structure–Activity Relationship - QSAR) vẫn là những phương pháp dựa trên phối tử được lựa chọn để sàng lọc ảo hoạt tính của một tập hợp các phối tử. Khi thông tin về cấu trúc ba chiều (3D) của mục tiêu đã được mô tả, các phương pháp thiết kế thuốc dựa trên cấu trúc được chọn. Ngược lại, khi chỉ có trình tự acid amin, kỹ thuật mô hình tương đồng có thể được sử dụng để xây dựng cấu trúc 3D của protein. Một trong những ví dụ đầu tiên của ứng viên kháng sinh được phát triển theo hướng tiếp cận *in silico* là mô hình cấu trúc hợp chất ECO-0501 có hiệu quả chống lại một số vi khuẩn Gram dương (Banskota et al., 2006). Gần đây, nhiều hợp chất khác được phát triển theo hướng *in silico* cũng được đề xuất là các ứng viên kháng sinh đầy hứa hẹn như các chất ức chế quorum sensing (Kalia, 2013), các chất ức chế yếu tố độc lực (Baron, 2010) và các chất ngăn cản sự bám dính và tạo khuẩn lạc của vi khuẩn (Cusumano & Hultgren, 2009). Điều này cho thấy tiềm năng của hướng tiếp cận *in silico* để phát triển các kháng sinh một cách hiệu quả. Trong khi sàng lọc thông lượng cao (High-Throughput Screening - HTS) vẫn là nền tảng chính của nghiên cứu dược phẩm, tỉ lệ thành công của nó trong lĩnh vực phát triển thuốc kháng khuẩn hiện vẫn chưa đáp ứng được yêu cầu (Overbye & Barrett, 2005). Vì vậy, khi những thành tựu công nghệ về tài nguyên phần cứng và phần mềm, thiết kế thuật toán, cũng như những tiến bộ sinh học trong việc xác định các đối tượng tác động (hay mục tiêu thuốc) mới đã làm cho các phương pháp *in silico* trở thành những phương pháp có giá trị trong giai đoạn đầu của quá trình khám phá thuốc hiện đại.

Trong tổng quan này, chúng tôi trình bày tiềm năng ứng dụng của hướng tiếp cận *in silico* trong việc khám phá các kháng sinh mới, trong đó nhấn mạnh vào nội dung tìm kiếm mục tiêu thuốc (drug target) bằng các công cụ *in silico* và thiết kế phân tử khởi nguồn (lead molecule) với sự hỗ trợ của máy tính.

## 2. Xác định mục tiêu thuốc ở vi khuẩn bằng các phương pháp *in silico*

Khi cơ sở phân tử của sinh lý bệnh được giải mã, các nghiên cứu khám phá thuốc cũng đang ngày càng được tập trung vào hướng tiếp cận dựa trên mục tiêu (Lindsay,

2003). Cách tiếp cận này phản ánh sự thay đổi mô hình từ phương pháp dựa trên phối tử sang phương pháp dựa trên mục tiêu. Xác định mục tiêu hợp lí là bước đầu tiên trong quy trình khám phá thuốc. Tuy nhiên, bản thân việc xác định mục tiêu không phải lúc nào cũng tận dụng những dữ liệu nghiên cứu một cách hợp lí. Nhiều mục tiêu khi đi vào quy trình nghiên cứu được chọn dựa trên dữ liệu về vai trò của chúng trong một bệnh lí nhất định. Sau đó, chúng thường được xác nhận thông qua các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* tốn công, tốn thời gian và có tỉ lệ hao hụt cao. Vì vậy, các phương pháp hiện đại hơn là cần thiết để lựa chọn được các mục tiêu có nhiều khả năng thành công hơn. Hướng tới mục đích này, các phương pháp *in silico* có tiềm năng cao trong xác định mục tiêu thuốc đang được chú ý (Yang, Adelstein, & Kassis, 2009).

### 2.1. Mục tiêu thuốc tiềm năng

Mục tiêu thuốc có thể định nghĩa là một đại phân tử, thường là một protein, mà thao tác trên chúng có thể dẫn đến loại bỏ nguyên nhân hoặc làm giảm các triệu chứng gây ra bởi sinh lí bệnh. Các thao tác chủ yếu đạt được bởi các phân tử nhỏ, mặc dù việc sử dụng các chất có nguồn gốc sinh học (peptide và kháng thể) đang tăng lên nhanh chóng. Kết quả của thao tác có thể dẫn đến sự ức chế hoặc tăng cường chức năng tự nhiên của protein mục tiêu. Mặc dù sự liên quan sinh học là một tiêu chí thiết yếu, nhưng để trở thành một mục tiêu thuốc tiềm năng, một protein của vi khuẩn thường phải đáp ứng thêm một số tiêu chí: a) Nó cần thiết cho sự tồn tại của vi khuẩn (ví dụ như chịu trách nhiệm cho sự phân chia tế bào, trao đổi chất...); b) Mức độ bảo tồn của mục tiêu giữa các loài phải đủ cao, để nó có thể được sử dụng như một mục tiêu trị liệu phổ rộng; c) Mục tiêu không nên có sự tương đồng với các protein ở vật chủ với chức năng tương tự để tránh tác động không mong muốn; d) Mục tiêu phải có thể “dùng thiết kế thuốc” (druggability), nghĩa là một phân tử phối tử có thể tương tác với vị trí hoạt động và có khả năng thay đổi chức năng sinh học của nó. Đồng thời, các phân tử phối tử nên có tính chọn lọc cao đối với mục tiêu để giảm thiểu những tương tác không cần thiết; e) Phân tử mục tiêu phải ổn định về mặt di truyền và e) Mục tiêu phải hòa tan và đủ ổn định để tạo ra các tinh thể chất lượng cao và nhiễu xạ tốt, nhằm đáp ứng cho nghiên cứu về tương tác mục tiêu của thuốc. Các yếu tố này là hết sức quan trọng khi lựa chọn một mục tiêu thuốc phù hợp (Chandra, 2011).

### 2.2. Ứng dụng của các phương pháp *in silico* trong xác định mục tiêu thuốc tiềm năng

Hiện nay, thông tin sinh học được lưu trữ trong các tài liệu và cơ sở dữ liệu (CSDL) trải rộng trên nhiều mức độ khác nhau của tổ chức sinh học. Vì vậy, thông tin dùng để xác định mục tiêu thuốc có thể đến từ nhiều mức độ (Hình 3). Đối với các vi sinh vật gây bệnh, so sánh trình tự của chúng gây bệnh với những chủng có trong CSDL trình tự sẽ dễ dàng xác định được họ và bộ genome/proteome của chúng. Ngoài ra, việc so sánh với các bộ dữ liệu trình tự giữa các chủng gây bệnh và không gây bệnh sẽ dẫn đến việc xác định các protein duy nhất có ở chủng gây bệnh (hoặc ít nhất là đủ khác biệt so với các protein có ở các chủng không gây bệnh), từ đó cung cấp danh sách sơ bộ về các mục tiêu thuốc tiềm

năng. Do đó, tính đặc hiệu có thể được giải quyết dễ dàng thông qua các phân tích trình tự bộ gen/protein. Để thiết kế các chất kháng khuẩn phổ rộng, dữ liệu về tính đặc hiệu của nhóm vi khuẩn thông qua phân tích cây phát sinh loài sẽ cực kì hữu ích để xác định các mục tiêu thích hợp. Khi có cấu trúc ba chiều hoặc mô hình cấu trúc với độ chính cao, tính đặc hiệu có thể được giải quyết ở mức độ sâu hơn bằng cách so sánh cấu trúc ba chiều của protein mục tiêu với các protein khác trong tế bào của chính nó (Blundell et al., 2006).

Trình tự gene/protein, đa hình đơn nucleotide (SNP)	• Đặc điểm trình tự; gene ontologies; mô hình trình tự - chức năng; SNP và các đột biến
Genome/proteome	• So sánh trình tự bộ gene; sắp giống cột đa trình tự; cây phát sinh phylogenetic
Cấu trúc protein	• Mô hình cấu trúc protein; so sánh cấu trúc đặc trưng; căn chỉnh cấu trúc
Phức hợp phân tử	• Phân tích kết cấu, vai trò, chiến lược có thể để ngăn chặn hình thành phức hợp
Con đường chuyển hóa	• Mô hình động học; phân tích cân bằng flux; xác định các enzyme quan trọng và phân ứng flux
Mạng lưới phân tử	• Tương tác protein-protein, ảnh hưởng và sự phụ thuộc của các phân tử sinh học
Quá trình tế bào	• Tương quan kiểu gen-kiểu hình; quá trình điều tiết và truyền tín hiệu

**Hình 3.** Các mức độ thông tin sinh học có thể được sử dụng để xác định mục tiêu thuốc

Bên cạnh tính đặc hiệu, các mô hình cấu trúc có thể được sử dụng để phân tích một tham số quan trọng khác, đó là tính “dùng thiết kế thuốc” (Al-Lazikani et al., 2008). Dữ liệu về cấu trúc của protein đích giúp chúng ta ước tính liệu nó có thể liên kết đặc hiệu và liệu chức năng của nó có thể được thao tác với các phối tử phù hợp hay không. Để thực hiện điều này, (các) vị trí ràng buộc được xác định và bản chất của vị trí được mô tả. Những cấu trúc khoang đủ lớn (có khả năng tương tác) và có vị trí ràng buộc ảnh hưởng đến chức năng của protein sẽ là các mục tiêu tác động tiềm năng của phối tử (Perot, Sperandio, Miteva, Camproux, & Villoutreix, 2010). Các phương pháp *in silico* bao gồm docking phân tử khi đó sẽ có giá trị trong việc ước tính khả năng liên kết protein – phối tử (Chandra, 2011). Một nghiên cứu về proteome vi khuẩn Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA) chỉ ra sự hữu ích của các phương pháp *in silico* cho mục đích này (Hasan, Alauddin, Al-Amin, Nur, & Mannan, 2016). Bằng cách sử dụng các mô hình cấu trúc protein của cả tế bào chủ và mầm bệnh, các vị trí tác động có thể được phát hiện bằng thuật toán dự đoán vị trí ràng buộc và sau đó được so sánh với nhau, từ đó xác định các protein duy nhất ở VRSA. Cuối cùng, việc kiểm tra tính “dùng thiết kế thuốc”

được thực hiện tự động bằng các phân tích trình tự. Một phương pháp tương tự cũng đã được báo cáo, được gọi là phương pháp hóa tin học hệ thống, giúp xác định các mục tiêu “off-targets” thông qua các vị trí liên kết phối tử (Xie, Xie, & Bourne, 2011).

Sự xuất hiện kháng thuốc là một vấn đề lớn trong điều trị nhiều bệnh, đặc biệt là với các tác nhân kháng khuẩn. Các chiến lược được đề xuất để chống lại điều này bao gồm việc sử dụng các protein mục tiêu ít khả năng đột biến và do đó ít bị kháng thuốc hơn (Tan, Tillett, & McKay, 2000). Các yếu tố độc lực ở vi khuẩn thuộc nhóm này và có thể sử dụng như các mục tiêu tiềm năng. Ví dụ, bằng cách sử dụng thuật toán để phân tích mạng lưới chuyển hóa ở vi khuẩn *Mycobacterium tuberculosis*, các nhà nghiên cứu đã đưa ra giả thuyết rằng một số protein nhất định có thể đóng vai trò là điểm trung tâm trong việc kích hoạt sự xuất hiện của kháng thuốc và do đó có thể được nhắm mục tiêu cùng với mục tiêu chính để ngăn chặn cơ chế kháng thuốc (Raman & Chandra, 2008).

Theo hướng tiếp cận truyền thống, vấn đề an toàn dược phẩm được giải quyết từ đầu bằng cách biến đổi chính phân tử thuốc đã được phê duyệt. Tuy nhiên, việc lựa chọn cẩn thận mục tiêu có thể hữu ích trong việc giải quyết vấn đề trên ngay khi bắt đầu quá trình khám phá thuốc. Ví dụ, để giải quyết vấn đề độc tính, các nhà nghiên cứu có thể so sánh sự tương đồng của protein mục tiêu ở mầm bệnh với các protein có ở hệ vi sinh vật đường ruột. Cụ thể, nhóm các mục tiêu tiềm năng có thể được so sánh bằng phương pháp so sánh trình tự với các protein có CSDL bộ protein của hơn 100 vi sinh vật đường ruột (Raman, Yeturu, & Chandra, 2008). Những protein có trình tự tương đồng với protein của vi sinh vật đường ruột sau đó có thể được loại bỏ khỏi quy trình khám phá thuốc. Điều này giúp cho nhà nghiên cứu tránh thiết kế một loại thuốc sẽ vô tình ức chế protein trong hệ sinh vật đường ruột mà cần thiết để duy trì chức năng hệ đường ruột bình thường. Một vấn đề quan trọng khác được giải quyết thông qua so sánh trình tự protein là sự xuất hiện của độc tính do vô tình ràng buộc với các “anti-targets”. Các protein như chất vận chuyển và bơm, làm thay đổi tính khả dụng sinh học của thuốc bằng tác động “efflux” của chúng hoặc các protein gây ra tác dụng phụ nguy hiểm, như protein hERG được xem là “anti-targets” (Vaz & Klabunde, 2008). Do đó, có thể sử dụng phương pháp phân tích *in silico* để chọn một mục tiêu sao cho nó đủ khác biệt so với các protein thuộc nhóm “anti-targets”. Bằng cách xem xét các khía cạnh này, nguy cơ thất bại của các ứng viên thuốc trong các giai đoạn khám phá thuốc sau đó có thể được giảm thiểu.

Đã có đề xuất rằng cách tiếp cận hợp lý hơn cho khám phá mục tiêu thuốc sẽ là xác định các tổ hợp protein thường thấy trong các kiểu hình bệnh, thay vì cách tiếp cận thông thường là tác động một mục tiêu – một thời điểm (Hopkins, 2008). Ví dụ thực tế cho cách tiếp cận này là thực hành lâm sàng rộng rãi trong việc kê đơn phối hợp kháng sinh cho nhiều bệnh nhiễm khuẩn. Vì vậy, các phân tích ở cấp độ hệ thống rất hữu ích trong việc xác định các kết hợp mục tiêu thuốc tối ưu (Raman, Vashisht, & Chandra, 2009). Các CSDL chứa các thông tin như vậy đang chứng minh là tài nguyên hữu ích cho các nhà

khoa học trong lĩnh vực này. CSDL Tropical Disease Research (Agüero et al., 2008) dùng để dự đoán khả năng “dùng thiết kế thuốc” của protein mục tiêu ở vi khuẩn là một ví dụ như vậy.

### 3. Khám phá kháng sinh với sự hỗ trợ của máy tính

Những đột phá khoa học trong hai thập kỉ qua đã cách mạng hóa lĩnh vực nghiên cứu và phát triển dược phẩm. Các phương pháp truyền thống như HTS ngày càng được sử dụng kết hợp với các chiến lược mới dựa vào các lĩnh vực như hóa sinh học, mô hình hóa phân tử và đặc biệt là các lĩnh vực “omic” (genomic, transcriptomic, proteomic và methablonic). Những cách kết hợp này đã thúc đẩy đáng kể các khám phá về những quá trình sinh học quan trọng và hỗ trợ định hình tương lai ngành dược phẩm. Bên cạnh đó, việc tích hợp các phương pháp này đã dẫn đến sự tăng trưởng theo cấp số nhân của dữ liệu hóa học và sinh học (Bảng 1), dẫn đến sự gia tăng về mức độ phức tạp của quy trình nghiên cứu và phát triển thuốc. Do đó, các nghiên cứu và phát triển thuốc hiện đã tập trung vào việc phát triển các phương pháp tính toán để rút ra ý nghĩa từ những dữ liệu này và mô phỏng các hiện tượng quan trọng liên quan đến hoạt tính của thuốc, tính chất dược động học (Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion - ADME) cũng như độc tính.

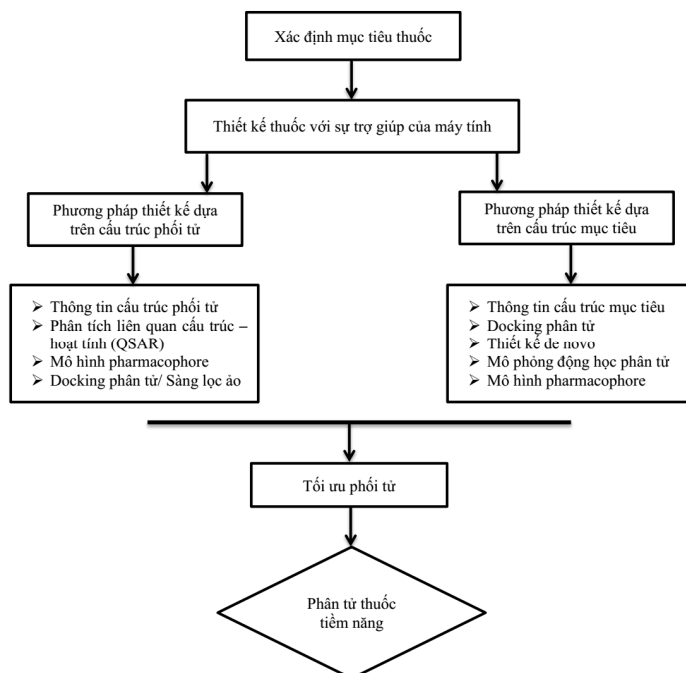
*Bảng 1. Các cơ sở dữ liệu sử dụng cho mục đích sàng lọc ảo*

Cơ sở dữ liệu	Mô tả	Địa chỉ truy cập
BindingDB	CSDL của các phân tử nhỏ có chứa 910.836 dữ liệu liên kết cho 6263 mục tiêu protein và 378.980 phân tử nhỏ	<a href="http://www.bindingdb.org/bind/index.jsp">http://www.bindingdb.org/bind/index.jsp</a>
ChEMBL	CSDL này cung cấp thông tin toàn diện về 1 triệu hợp chất hoạt tính sinh học (phân tử nhỏ như thuốc) với 8200 mục tiêu thuốc	<a href="https://www.ebi.ac.uk/chembl/db/">https://www.ebi.ac.uk/chembl/db/</a>
ChemSpider	Chứa hơn 28 triệu thực thể hóa học được thu thập từ hơn 400 nguồn dữ liệu đa dạng	<a href="http://www.chemspider.com/">http://www.chemspider.com/</a>
DrugBank	CSDL chứa 8312 mục thuốc bao gồm 2036 loại thuốc phân tử nhỏ được FDA phê chuẩn, 233 loại thuốc công nghệ sinh học (protein/peptide) được FDA phê chuẩn, 93 loại dược phẩm và hơn 6000 loại thuốc thử nghiệm	<a href="http://www.drugbank.ca/">http://www.drugbank.ca/</a>
HIT	HIT là một CSDL toàn diện cho các mục tiêu protein cho các loại thuốc được FDA chấp thuận cũng như các tiền chất đầy hứa hẹn. Hiện tại nó chứa khoảng 1301 mục tiêu protein đã biết	<a href="http://lifecenter.sgst.cn/hit/">http://lifecenter.sgst.cn/hit/</a>

	(221 protein được mô tả là mục tiêu trực tiếp)	
HMDB	CSDL chứa thông tin chi tiết về các chất chuyển hóa được tìm thấy trong cơ thể con người	<a href="http://www.hmdb.ca/">http://www.hmdb.ca/</a>
PDBeChem	CSDL cung cấp thông tin toàn diện về phối tử, phân tử nhỏ và monome. Hiện tại nó bao gồm 15.502 phối tử.	<a href="http://www.ebi.ac.uk/pdbesrv/pdbechem/">http://www.ebi.ac.uk/pdbesrv/pdbechem/</a>
PharmGKB	CSDL chứa thông tin lâm sàng của thuốc	<a href="https://www.pharmgkb.org/">https://www.pharmgkb.org/</a>
Pubchem	CSDL thông tin các phân tử hóa học	<a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/</a>
SuperDrug	CSDL này chứa khoảng 2500 cấu trúc 3D của các thuốc thiết yếu	<a href="http://bioinf.charite.de/superdrug/">http://bioinf.charite.de/superdrug/</a>
SuperNatural	CSDL về các sản phẩm tự nhiên chứa 50.000 hợp chất tự nhiên.	<a href="http://bioinfapplied.charite.de/supernatural_new/index.php">http://bioinfapplied.charite.de/supernatural_new/index.php</a>
TDR	CSDL dùng để xác định và ưu tiên các mục tiêu thuốc và/hoặc thuốc ở vi khuẩn.	<a href="http://tdrtargets.org/">http://tdrtargets.org/</a>
ZINC	CSDL này chứa 21 triệu hợp chất và tính chất hóa lí của chúng	<a href="http://zinc.docking.org/">http://zinc.docking.org/</a>

Giá trị của việc sử dụng các chiến lược *in silico* đã được chứng minh bằng số lượng báo cáo ngày càng tăng về phát hiện ra các phân tử khởi nguồn đầy triển vọng; nhiều phân tử trong đó đã được đưa vào thử nghiệm lâm sàng và một số đã tiếp cận thị trường. Thông thường, các chiến lược *in silico* trong khám phá thuốc (hay còn gọi là khám phá thuốc với sự hỗ trợ của máy tính) kết hợp các phương pháp khám phá thuốc dựa trên phối tử và cấu trúc với rất nhiều kỹ thuật phân tích được áp dụng (Hình 4). Phương pháp được sử dụng rộng rãi hơn là khám phá thuốc dựa trên cấu trúc, bao gồm docking phân tử, mô hình tương đồng, động lực phân tử và sàng lọc ảo dựa trên cấu trúc đã cung cấp những dữ liệu về tương tác thụ thể -- phối tử. Quan trọng không kém là các phương pháp dựa trên phối tử như mô hình hóa pharmacophore, QSAR và sàng lọc ảo dựa trên phối tử đã được sử dụng để khám phá CSDL phân tử và xác định mối tương quan giữa tính chất hóa học và hoạt tính dược lí của các phân tử này.

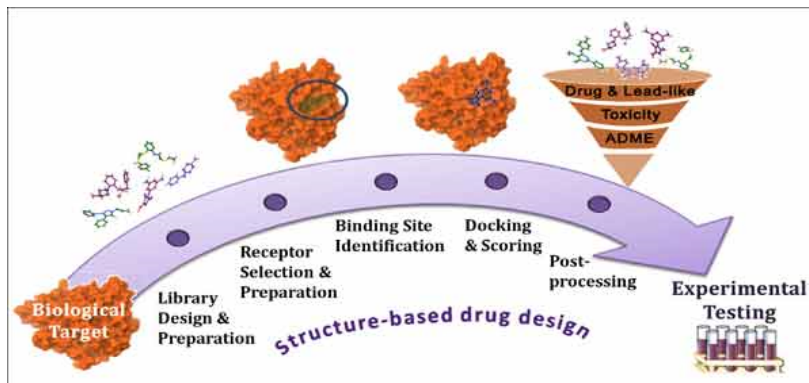




**Hình 4.** Tổng quan quy trình thiết kế thuốc với sự hỗ trợ của máy tính

### 3.1. Các phương pháp khám phá thuốc dựa trên cấu trúc

Ứng dụng chính của cấu trúc protein trong phát triển thuốc là xác định cấu trúc của protein trong phức hợp với một hợp chất (phối tử), nhằm cải thiện ái lực của phối tử với những biến đổi hóa học dựa trên phối tử hiện có. Điều này thường được thực hiện với thông tin cấu trúc ba chiều của protein bao quanh phối tử, bao gồm các gốc cho và nhận hydro, lõi kỵ nước và các túi (pocket) lân cận gần vị trí liên kết phối tử. Các nhà hóa dược sử dụng những thông tin này để thiết kế và tổng hợp các dẫn xuất của phối tử ban đầu, sau đó thử nghiệm hoạt tính ức chế (hoặc tăng cường). Cách tiếp cận này được gọi là thiết kế thuốc dựa trên cấu trúc (Structure-Based Drug Design - SBDD) và là cách tiếp cận sử dụng cấu trúc protein được biết đến nhiều nhất (Hình 5). Ngoài ra, còn có nhiều phương pháp và biến thể khác sử dụng cấu trúc protein trong việc phát hiện và phát triển các hợp chất mới, bao gồm sàng lọc dựa trên kỹ thuật tinh thể tia X và/hoặc cộng hưởng từ hạt nhân (Nuclear Magnetic Resonance – NMR) (Grinter & Zou, 2014). Đã có những nghiên cứu thảo luận về các kỹ thuật và công nghệ của SBDD, cũng như việc áp dụng phương pháp SBDD đối với sự phát triển của các phân tử thuốc mới (Ferreira, Dos Santos, Oliva, & Andricopulo, 2015; Wang, Song, Li, & Chen, 2018). Một số ứng dụng gần đây của các phương pháp dựa trên cấu trúc để phát triển các tác nhân kháng khuẩn được thảo luận dưới đây.



**Hình 5.** Tóm tắt quy trình sàng lọc ảo dựa trên cấu trúc (Lionta, Spyrou, Vassilatis, & Cournia, 2014)

- *Avibactam, chất ức chế enzyme  $\beta$ -lactamase mới*

Một trong những nhóm kháng sinh được sử dụng phổ biến nhất là  $\beta$ -lactam – ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn – bao gồm các dẫn xuất penicillin (penam), cephalosporin (cephem), monobactam và carbapenem. Sự phát triển của tình trạng kháng kháng sinh đã thúc đẩy nghiên cứu các phân tử mới nhằm hạn chế sự đề kháng. Cơ chế chính của sự kháng  $\beta$ -lactam là biểu hiện quá mức của  $\beta$ -lactamase làm phân hủy các kháng sinh. Theo đó, một chiến lược được sử dụng để hạn chế sự kháng thuốc gây ra bởi  $\beta$ -lactamase là phối hợp thuốc ức chế  $\beta$ -lactamase cùng với kháng sinh  $\beta$ -lactam để ngăn chặn sự thoái hóa của kháng sinh (Harris, Tambyah, & Paterson, 2015). Sự kết hợp mới của chất ức chế  $\beta$ -lactamase/ $\beta$ -lactam đang được phát triển và sáu loại thuốc mới có chứa chất ức chế  $\beta$ -lactamase đã được báo cáo. Nổi bật trong số này là avibactam, với cơ chế hoạt động đã được mô tả trong nhiều nghiên cứu *in silico* cấu trúc của avibactam liên kết với  $\beta$ -lactamase nhóm A, C và D (Lahiri et al., 2015). Avibactam liên kết với vị trí hoạt động được bảo tồn cao của  $\beta$ -lactamase với vòng bicyclic có cấu dạng giống vòng  $\beta$ -lactam. Trong cấu trúc lớp C, hợp chất sulfamite của avibactam được xem là thay thế một phân tử nước chịu trách nhiệm cho quá trình thủy phân  $\beta$ -lactam. Các cấu trúc trong cấu dạng đóng – mở vòng của avibactam cho thấy vòng mở duy trì vị trí gần với trung tâm phản ứng cho phép tái đóng vòng và giải phóng kháng sinh được tái hoạt hóa khỏi  $\beta$ -lactamase. Cơ chế này tạo ra hiệu quả và thời gian bán hủy kéo dài của avibactam (Karpiuk & Tyski, 2013).

- *Phát hiện các chất ức chế enzyme gyrase mới*

Các kháng sinh nhóm fluoroquinolone đã được sử dụng trong điều trị nhiễm khuẩn từ lâu bằng cách nhắm mục tiêu vào DNA gyrase của vi khuẩn. Tuy nhiên, sự xuất hiện của tình trạng kháng kháng sinh đã thúc đẩy những khám phá mới trong việc xác định các hợp chất không chứa quinolone và 5 hợp chất như vậy hiện đang được thử nghiệm lâm sàng (Staker, Buchko, & Myler, 2015). Những nghiên cứu dựa trên mảnh (fragment-based) đã được tiến hành để đưa “scaffold-hop” ra khỏi lõi quinolone hoặc nhắm vào các phần khác của enzyme, ví dụ như miền ATPase. AstraZeneca (Basarab et al., 2013) gần đây đã

sử dụng phương pháp SBDD dựa trên cấu trúc của một mảnh để phát triển một phân tử khởi nguồn mà đã thể hiện hoạt tính kháng khuẩn trên động vật thử nghiệm. Hợp chất này khắc phục các đột biến kháng thuốc ở *Streptococcus pneumoniae* bằng cách liên kết trong miền ParE ATPase của enzyme gyrase. Một số nghiên cứu trước đó của AstraZeneca cũng đã công bố sự phát triển của các “scaffold” bổ sung thông qua sàng lọc dựa trên NMR và cấu trúc tinh thể tia X của các mảnh liên kết với miền GyrB ATPase ở *Staphylococcus aureus* (Eakin, 2012). Brvar et al. (2012) cũng đã sử dụng các phương pháp *in silico* để xác định một số phân tử khởi nguồn dựa trên cấu trúc miền GyrB ATPase của *Escherichia coli* trong tổ hợp với clorobiocin (một hợp chất tự nhiên). Các phương pháp SBDD sau đó đã được sử dụng để làm sáng tỏ cơ chế liên kết và xác nhận cơ chế liên kết giả thuyết của phân tử khởi nguồn.

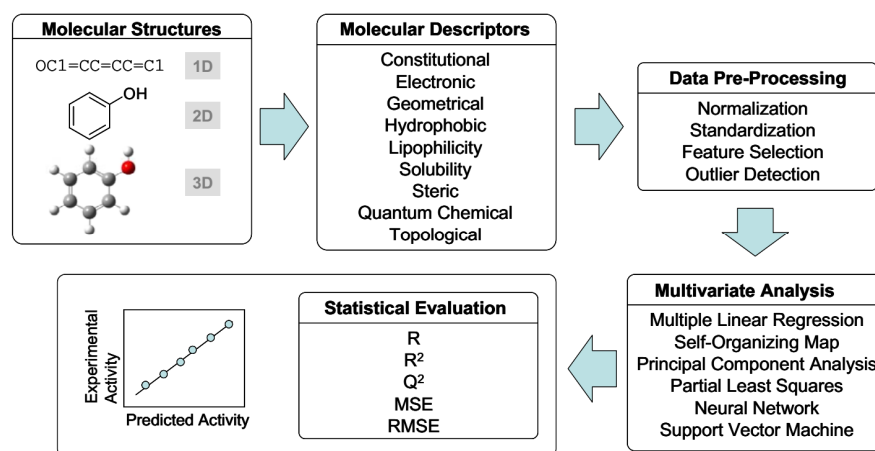
- *Cấu trúc từ các loài ortholog có thể được sử dụng làm cấu trúc thay thế khi áp dụng SBDD*

Việc phát hiện ra các loại thuốc mới và “scaffold” hóa học mới thường được thực hiện bằng các cấu trúc có sẵn; tuy nhiên, nhiều cấu trúc được quan tâm (nhất là các protein màng) thường không có sẵn trong các CSDL. Trong trường hợp đó, các nhà nghiên cứu có thể sử dụng dữ liệu cấu trúc của mục tiêu từ một loài ortholog làm mô hình thay thế. Trong một nghiên cứu như vậy, Baugh et al. (2014) đã tiến hành so sánh 106 cặp cấu trúc protein giữa *M. tuberculosis* với các loài mycobacteria không điển hình (NTM - nontuberculous mycobacteria). Các cấu trúc có ở NTM với độ tương đồng trình tự >55% đã cho thấy cấu dạng hoạt động tương tự. Trong khi đó, các cấu trúc ở mức độ tương đồng >85% cho thấy sự giống nhau trong vị trí hoạt động của enzyme. Trong một nghiên cứu khác, Kling et al. (2015) đã phân tích cấu trúc liên kết phối tử của griselimycin (một hợp chất tự nhiên) liên kết với DnaN ở cả *M. tuberculosis* và *M. smegmatis* theo cấu dạng giống hệt nhau. Ngoài ra, Shirude et al. (2013) cũng đã sử dụng cấu trúc protein GyrB từ *M. smegmatis* để xác nhận cấu dạng liên kết của các phối tử tiềm năng thu được từ quá trình sàng lọc thông lượng cao (HTS) và sau đó phát triển phân tử khởi nguồn có hoạt tính chống *M. tuberculosis*.

### 3.2. Phương pháp QSAR dựa trên phối tử

Mối quan hệ định lượng giữa cấu trúc và tác dụng sinh học (QSAR) là một phương pháp thiết kế thuốc dựa trên phối tử được phát triển hơn 50 năm trước bởi Hansch và Fujita (Neves et al., 2018). Từ đó đến nay, QSAR vẫn là một phương pháp hiệu quả để xây dựng các mô hình toán học nhằm cố gắng tìm mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa cấu trúc hóa học và thuộc tính sinh học/độc tính bằng cách sử dụng kỹ thuật hồi quy và phân loại (Cherkasov et al., 2014). Trong hai thập kỷ qua, QSAR đã trải qua một số biến đổi, từ số chiều của các mô tả phân tử (từ 1D đến nD) và các phương pháp khác nhau để tìm mối tương quan giữa cấu trúc hóa học và tính chất sinh học. Ban đầu, mô hình QSAR được giới hạn trong một số nhỏ các hợp chất có cùng tính chất và phương pháp hồi quy đơn giản.

Ngày nay, mô hình QSAR đã được đa dạng hóa và phát triển từ các bộ dữ liệu rất lớn bao gồm hàng ngàn cấu trúc hóa học đa dạng và sử dụng nhiều kỹ thuật học máy (machine learning) khác nhau (Hình 6) (Cherkasov et al., 2014; Goh, Hodas, & Vishnu, 2017). Dưới đây, chúng tôi thảo luận về một số ứng dụng thành công của sàng lọc ảo dựa trên QSAR để khám phá các phân tử khởi nguồn mới trong điều trị nhiễm khuẩn và tối ưu hóa các hợp chất này.



**Hình 6.** Tổng quát quy trình thực hiện QSAR

(Nantasenamat, Isarankura-Na-Ayudhya, Naenna, & Prachayasittikul, 2009)

- **Dẫn xuất heteroaryl chalcone**

*Mycobacterium tuberculosis*, tác nhân gây bệnh lao và là nguyên nhân gây ra cái chết của khoảng 1,6 triệu người mỗi năm (WHO, 2018). Phác đồ điều trị bệnh này kéo dài trong 9 tháng, điều này thường dẫn đến sự không tuân thủ và do đó, xuất hiện vi khuẩn đa kháng thuốc (AlMatar, AlMandea, Var, Kayar, & Köksal, 2017). Nhằm mục đích thiết kế các hợp chất chống lao mới, nhóm nghiên cứu của Gomes et al. (2017) đã sử dụng các mô hình QSAR để thiết kế loạt dẫn xuất chalcone. Đầu tiên, dữ liệu tất cả các hợp chất chalcone có hoạt tính *in vitro* chống lại chủng *M. tuberculosis* H37Rv được trích xuất từ các CSDL. Sau khi tiền xử lý, các dữ liệu này đã được sử dụng để phân tích mối quan hệ cấu trúc – hoạt tính (Structure-Activity Relationship - SAR). Dựa trên các quy tắc SAR, các thay đổi “bioisosteric” đã được áp dụng để thiết kế các dẫn xuất chalcone mới với hoạt tính chống vi khuẩn lao được tối ưu hóa. Song song đó, các mô hình 2D-QSAR được tạo ra bằng cách sử dụng một số phương pháp học máy. Sử dụng các mô hình này, một số dẫn xuất chalcone với dự đoán hoạt tính tốt nhất đã được tổng hợp và đánh giá hoạt tính sinh học. Kết quả cho thấy năm heteroaryl chalcone với nhóm thế 5-nitro thể hiện giá trị MIC ở nồng độ nM chống lại vi khuẩn mycobacteria có sao chép, cũng như hoạt tính ở nồng độ  $\mu\text{M}$  chống lại vi khuẩn mycobacteria không sao chép. Ngoài ra, bốn trong số các hợp chất này có hoạt tính mạnh hơn kháng sinh isoniazid tiêu chuẩn. Các hợp chất trên cũng cho thấy độc tính tế bào thấp đối với các vi khuẩn hội sinh và tế bào động vật có vú. Những kết

qua này cho thấy rằng heteroaryl chalcone được thiết kế với sự trợ giúp của các mô hình QSAR là những ứng viên đầy tiềm năng trong phát triển hợp chất điều trị lao.

- *Dẫn xuất benzimidazole*

Benzimidazole là một cấu trúc hữu ích để nghiên cứu và phát triển các phân tử dược phẩm mới. Do hoạt tính kháng khuẩn của chúng, các dẫn xuất benzimidazole đã được tổng hợp và nghiên cứu cho các ứng dụng y tế. Nhiều dẫn xuất của benzimidazole nổi tiếng là tác nhân kháng khuẩn chống lại cả vi khuẩn Gram dương và Gram âm. Vị trí và loại của các nhóm thế trên vòng benzimidazole chịu trách nhiệm cho sự đa dạng của hoạt tính sinh học. Vì vậy, nghiên cứu sự kết hợp của hạt nhân benzimidazole là một chiến lược quan trọng trong khám phá kháng sinh (Sukhbir & Deepika, 2011; Prajapat et al., 2018). Một nghiên cứu QSAR đã được thực hiện cho một tập hợp 12 dẫn xuất của benzimidazole để dự đoán tương quan hoạt tính kháng khuẩn chống lại vi khuẩn *Pseudomonas aeruginosa*. Phương pháp hồi quy tuyến tính đa biến được sử dụng để chọn các đặc điểm cấu trúc phân tử và tạo ra mô hình tương quan tốt nhất với hoạt tính ức chế. Khả năng dự đoán của mô hình được ước tính bằng xác nhận chéo với phương pháp leave-one-out (Sammut & Webb, 2011). Kết quả của nghiên cứu cho thấy một mô hình QSAR dựa trên các đặc điểm gồm tính ưa nước và năng lượng hydrat hóa cho thấy chất lượng tốt nhất của mô hình QSAR được tạo. Đồng thời, mức độ tương quan cao giữa các giá trị ức chế dự đoán và thử nghiệm đã chứng minh các dẫn xuất 1-benzylbenzimidazole xây dựng theo phương pháp QSAR có hiệu quả *in vitro* chống lại vi khuẩn gram âm *P. aeruginosa* (Podunavac-Kuzmanović Sanja & Cvetković Dragoljub, 2011).

#### 4. Kết luận

Khi sự đề kháng của vi khuẩn đối với các loại kháng sinh truyền thống tiếp tục gia tăng, nhu cầu về các lựa chọn thay thế mới ngày càng trở nên cấp thiết. Các chương trình sàng lọc thông lượng cao tìm kiếm các loại kháng sinh mới ngày càng ít được thực hiện, và do đó các hướng tiếp cận mới là cần thiết để cung cấp các hoạt chất sử dụng trong điều trị nhiễm khuẩn. Hướng tiếp cận sử dụng các phương pháp *in silico* là một trong những cách tiếp cận như vậy, và hoạt động nghiên cứu sử dụng các phương pháp *in silico* đã tăng trưởng mạnh trong hai thập kỷ qua. Tương tự, việc sử dụng các phương pháp *in silico* trong giai đoạn đầu của quy trình khám phá thuốc đã trải qua sự phát triển tương tự trong những năm gần đây. Sự gia tăng cấu trúc với độ phân giải cao của protein vi khuẩn, cùng với các chương trình máy tính nhanh hơn, chính xác hơn, đã kết hợp lại để tạo điều kiện thuận lợi cho việc thiết kế hợp lý các hợp chất kháng khuẩn như đã đề cập trong tổng quan này.

Mặc dù có rất nhiều mục tiêu có thể sử dụng để mang lại triển vọng trong phát triển các loại kháng sinh mới, nhưng cần có những nghiên cứu cơ bản về con đường chuyển hóa, mô hình gây bệnh và cơ chế kháng thuốc để có thể lựa chọn được một mục tiêu phù hợp từ những bước đầu tiên. Bên cạnh đó, việc đánh giá hiệu quả của các hợp chất mới này đôi khi cần phải có các điều kiện gần giống với điều kiện sinh lý của mầm bệnh, trái ngược với

các thử nghiệm ức chế tăng trưởng đơn giản vốn sử dụng cho khám phá kháng sinh truyền thống, và vì vậy sẽ làm gia tăng chi phí và thời gian đánh giá. Tuy nhiên, lĩnh vực nghiên cứu thuốc kháng khuẩn sử dụng các phương pháp *in silico* vẫn sẽ là công cụ không thể thiếu trong khám phá kháng sinh hiện đại và chắc chắn sẽ có những đột phá trong thời gian tới cùng với sự phát triển không ngừng của công nghệ thông tin hiện đại.

- ❖ **Tuyên bố về quyền lợi:** Các tác giả xác nhận hoàn toàn không có xung đột về quyền lợi.
- ❖ **Lời cảm ơn:** Bài viết này được tài trợ bởi Trường Đại học Bách khoa – Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh trong khuôn khổ đề tài mã số TNCS-KTHH-2017-12.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Agüero, F., Al-Lazikani, B., Aslett, M., Berriman, M., Buckner, F. S., Campbell, R. K.,... Verlinde, C. L. (2008). Genomic-scale prioritization of drug targets: the TDR Targets database. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 7(11), 900-907. doi:10.1038/nrd2684
- Al-Lazikani, B. , Gaulton, A. , Paolini, G. , Lanfear, J. , Overington, J. & Hopkins, A. (2008). The Molecular Basis of Predicting Druggability. In *Bioinformatics-From Genomes to Therapies*, T. Lengauer (Ed.). doi:10.1002/9783527619368.ch36
- Allesh Biosciences Labs. (2009). Discovery solutions. Retrieved May 15, 2019, from <http://www.allesh.com/solutions.html>
- AlMatar, M., AlMandea, H., Var, I., Kayar, B., & Köksal, F. (2017). New drugs for the treatment of Mycobacterium tuberculosis infection. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 91, 546-558. doi:10.1016/j.biopha.2017.04.105
- Aminov, R. I. (2010). A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Frontiers in Microbiology*, 1, 134. doi:10.3389/fmicb.2010.00134
- Banskota, A. H., McAlpine, J. B., Sørensen, D., Ibrahim, A., Aouidate, M., Pirae, M., ... Zazopoulos, E. (2006). Genomic analyses lead to novel secondary metabolites. *The Journal of Antibiotics*, 59, 533-542. doi:10.1038/ja.2006.74
- Baron, C. (2010). Antivirulence drugs to target bacterial secretion systems. *Current Opinion in Microbiology*, 13, 100-105. doi:10.1016/j.mib.2009.12.003
- Basarab, G. S., Manchester, J. I., Bist, S., Boriack-Sjodin, P. A., Dangel, B., Illingworth, R., ... Eakin, A. E. (2013). Fragment-to-hit-to-lead discovery of a novel pyridylurea scaffold of ATP competitive dual targeting type II topoisomerase inhibiting antibacterial agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 56(21), 8712-8735. doi:10.1021/jm401208b
- Baugh, L., Phan, I., Begley, D. W., Clifton, M. C., Armour, B., Dranow, D. M., ... Myler, P. J. (2014). Increasing the structural coverage of tuberculosis drug targets. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, 95(2), 142-148. doi:10.1016/j.tube.2014.12.003
- Blundell, T. L., Sibanda, B. L., Montalvão, R. W., Brewerton, S., Chelliah, V., Worth, C. L., ... Burke, D. (2006). Structural biology and bioinformatics in drug design: opportunities and challenges for target identification and lead discovery. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 361(1467), 413-423. doi:10.1098/rstb.2005.1800

- Brvar, M., Perdih, A., Renko, M., Anderluh, G., Turk, D., & Solmajer, T. (2012). Structure-based discovery of substituted 4,5'-bithiazoles as novel DNA gyrase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55(14), 6413-6426. doi:10.1021/jm300395d
- Chandra, N. (2011). Computational approaches for drug target identification in pathogenic diseases. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 6(10), 975-979. doi:10.1517/17460441.2011.611128
- Chandra, N., Anand, P., & Yeturu, K. (2010). Structural bioinformatics: deriving biological insights from protein structures. *Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences*, 2, 347-366. doi:10.1007/s12539-010-0045-6
- Cherkasov, A., Muratov, E. N., Fourches, D., Varnek, A., Baskin, I. I., Cronin, M.,... Tropsha, A. (2014). QSAR modeling: where have you been? Where are you going to?. *Journal of medicinal chemistry*, 57(12), 4977-5010. doi:10.1021/jm4004285
- Coates, A. R., & Hu, Y. (2007). Novel approaches to developing new antibiotics for bacterial infections. *British Journal of Pharmacology*, 152(8), 1147-1154. doi:10.1038/sj.bjp.0707432
- Cusumano, C. K., & Hultgren, S. J. (2009). Bacterial adhesion—A source of alternate antibiotic targets. *IDrugs - The Investigational Drugs Journal*, 12, 699-705.
- Eakin, A. E., Green, O., Hales, N., Walkup, G. K., Bist, S., Singh, A.,... Sherer, B. (2012). Pyrrolamide DNA gyrase inhibitors: fragment-based nuclear magnetic resonance screening to identify antibacterial agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(3), 1240-1246. doi:10.1128/AAC.05485-11
- Ferreira, L. G., Dos Santos, R. N., Oliva, G., & Andricopulo, A. D. (2015). Molecular docking and structure-based drug design strategies. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 20(7), 13384-13421. doi:10.3390/molecules200713384
- Goh, G. B., Hodas, N. O., & Vishnu, A. (2017). Deep learning for computational chemistry. *Journal of Computational Chemistry*, 38, 1291-1307. doi:10.1002/jcc.24764
- Gomes, M. N., Braga, R. C., Grzelak, E. M., Neves, B. J., Muratov, E., Ma, R.,... Andrade, C. H. (2017). QSAR-driven design, synthesis and discovery of potent chalcone derivatives with antitubercular activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 137, 126-138. doi:10.1016/j.ejmech.2017.05.026
- Grinter, S. Z., & Zou, X. (2014). Challenges, applications, and recent advances of protein-ligand docking in structure-based drug design. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 19(7), 10150-10176. doi:10.3390/molecules190710150
- Harris, P. N., Tambyah, P. A., & Paterson, D. L. (2015).  $\beta$ -lactam and  $\beta$ -lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options? *The Lancet Infectious Diseases*, 15(4), 475-485. doi:10.1016/S1473-3099(14)70950-8
- Hasan, M. A., Alauddin, S. M., Al-Amin, M., Nur, S. M., & Mannan, A. (2016). Identification of putative drug targets in Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus (VRSA) using computer aided protein data analysis. *Gene*, 575(1), 132-143. doi:10.1016/j.gene.2015.08.044
- Hopkins, A. L. (2008). Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery. *Nature Chemical Biology*, 4, 682-690. doi:10.1038/nchembio.118

- Kalia, V. C. (2013). Quorum sensing inhibitors: An overview. *Biotechnology Advances*, 31, 224-245. doi:10.1016/j.biotechadv.2012.10.004.
- Karpiuk, I., & Tyski, S. (2013). Looking for the new preparations for antibacterial therapy. II. Clinical trials; new beta-lactam antibiotics and beta-lactamase inhibitors. *Przegląd Epidemiologiczny*, 67(1), 51-56.
- Kling, A., Lukat, P., Almeida D. V., Bauer, A., Fontaine, E., Sordello, S.,... Müller, R. (2015). Antibiotics. Targeting DnaN for tuberculosis therapy using novel griselimycins. *Science*, 348(6239), 1106-1112. doi:10.1126/science.aaa4690
- Kmietowicz, Z. (2017). Few novel antibiotics in the pipeline, WHO warns. *BMJ*, 358, j4339. doi:10.1136/bmj.j4339
- Knowles, D. J. C. (1997). New strategies for antibacterial drug design. *Trends in Microbiology*, 5, 379-383. doi:10.1016/S0966-842X(97)01128-1
- Lahiri, S. D., Mangani, S., Jahić, H., Benvenuti, M., Durand-Reville, T. F., De Luca, F.,... Docquier, J. D. (2015). Molecular basis of selective inhibition and slow reversibility of avibactam against class D carbapenemases: a structure-guided study of OXA-24 and OXA-48. *ACS Chemical Biology*, 10(2), 591-600. doi:10.1021/cb500703p
- Lindsay, M. A. (2003). Target discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 6, 831-838. doi:10.1038/nrd1202
- Lionta, E., Spyrou, G., Vassilatis, D. K., & Cournia, Z. (2014). Structure-based virtual screening for drug discovery: principles, applications and recent advances. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 14, 1923. doi:10.2174/1568026614666140929124445
- Nantasenamat, C., Isarankura-Na-Ayudhya, C., Naenna, T., & Prachayasittikul, V. (2009). A practical overview of quantitative structure-activity relationship. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(2), 427-437. doi:10.17877/DE290R-690
- Neves, B. J., Braga, R. C., Melo-Filho, C. C., Moreira-Filho, J. T., Muratov, E. N., & Andrade, C. H. (2018). QSAR-Based Virtual Screening: Advances and Applications in Drug Discovery. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 1275. doi:10.3389/fphar.2018.01275
- Overbye, K. M., & Barrett, J. F. (2005). Antibiotics: Where did we go wrong? *Drug Discovery Today*, 10, 45-52. doi:10.1016/S1359-6446(04)03285-4
- Pelaez, F. (2006). The historical delivery of antibiotics from microbial natural products—can history repeat. *Biochemical Pharmacology*, 71, 981-990. doi:10.1016/j.bcp.2005.10.010
- Perot, S., Sperandio, O., Miteva, M. A., Camproux, A. C., & Villoutreix, B. O. (2010). Druggable pockets and binding site centric chemical space: a paradigm shift in drug discovery. *Drug Discovery Today*, 15, 656-667. doi:10.1016/j.drudis.2010.05.015
- Podunavac-Kuzmanović Sanja, O., & Cvetković Dragoljub, D. (2011). QSAR modeling of antibacterial activity of some benzimidazole derivatives. *Chemical Industry & Chemical Engineering Quarterly*, 17(1), 33-38.
- Prajapat, P., Kumawat, M., Talesara, G. L., Kalal, P., Agarwalb, S., & Kapoor, C. S. (2018). Benzimidazole scaffold as a versatile biophore in drug discovery: A review. *Chemistry & Biology Inteface*, 8(1), 1-10.
- Public Health England. (2015). Health matters: antimicrobial resistance. Retrieved May 15, 2019, from <https://www.gov.uk/government/publications/health-matters-antimicrobial-resistance>



- Raman, K., & Chandra, N. (2008). Mycobacterium tuberculosis interactome analysis unravels potential pathways to drug resistance. *BMC Microbiology*, 8, 234. doi:10.1186/1471-2180-8-234
- Raman, K., Vashisht, R., & Chandra, N. (2009). Strategies for efficient disruption of metabolism in Mycobacterium tuberculosis from network analysis. *Molecular Omics*, 5, 1740-1751. doi:10.1039/B905817F
- Raman, K., Yeturu, K., & Chandra, N. (2008). targetTB: a target identification pipeline for Mycobacterium tuberculosis through an interactome, reactome and genome-scale structural analysis. *BMC Systems Biology*, 2, 109. doi:10.1186/1752-0509-2-109.
- Rolinson, G. N., & Geddes, A. M. (2007). The 50th anniversary of the discovery of 6-aminopenicillanic acid (6-APA). *International Journal of Antimicrobial Agents*, 29, 3–8. doi:10.1016/j.ijantimicag.2006.09.003
- Sammur C., & Webb, G. I. (2011). Leave-One-Out Cross-Validation. *Encyclopedia of Machine Learning*. Springer, Boston, MA. doi:10.1007/978-0-387-30164-8\_469
- Shirude, P. S., Madhavapeddi, P., Tucker, J. A., Murugan, K., Patil, V., Basavarajappa, H.,... Sambandamurthy, V. K. (2013). Aminopyrazinamides: novel and specific GyrB inhibitors that kill replicating and non-replicating Mycobacterium tuberculosis. *ACS Chemical Biology*, 8(3), 519-523. doi:10.1021/cb300510w
- Staker, B. L., Buchko, G. W., & Myler, P. J. (2015). Recent contributions of structure-based drug design to the development of antibacterial compounds. *Current Opinion in Microbiology*, 27, 133-138. doi:10.1016/j.mib.2015.09.003
- Sukhbir, K., & Deepika, C. (2011). Benzimidazole an important scaffold in drug discovery. *Asian Journal of Biochemical and Pharmaceutical Research*, 3(1), 476-486.
- Tan, Y. T., Tillett, D. J., & McKay, I. A. (2000). Molecular strategies for overcoming antibiotic resistance in bacteria. *Molecular Medicine Today*, 6, 309-314.
- Vaz, R. J., & Klabunde, T. (2008). *Antitargets: prediction and prevention of drug side effects*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA, Weinheim, Germany.
- Ventola, C. L. (2015). The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P & T : a Peer-Reviewed Journal for Formulary Management*, 40(4), 277-283.
- Wadood, A., Ahmed, N., Shah, L., Ahmad, A., Hassan, H., & Shams, S. (2013). In silico drug design: An approach which revolutionarised the drug discovery process. *OA Drug Design and Delivery*, 1(1), 3. doi:10.13172/2054-4057-1-1-1119
- Wang, X., Song, K., Li, L., & Chen, L. (2018). Structure-based drug design strategies and challenges. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 18, 998. doi:10.2174/1568026618666180813152921
- WHO. (2018). Tuberculosis. Retrieved May 15, 2019, from <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
- Williams, D. N. (2016). Antimicrobial resistance: are we at the dawn of the post-antibiotic era? *The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*, 46(3), 150-156. doi:10.4997/JRCPE.2016.302
- Xie, L., Xie, L., & Bourne, P. E. (2011). Structure-based systems biology for analyzing off-target binding. *Current Opinion in Structural Biology*, 21, 189-199. doi:10.1016/j.sbi.2011.01.004
- Yang, Y., Adelstein, S. J., & Kassis, A. I. (2009). Target discovery from data mining approaches. *Drug Discovery Today*, 14, 147-154. doi:10.1016/j.drudis.2008.12.005

**IN SILICO APPROACH IN NOVEL ANTIBIOTIC DISCOVERY PROCESS****Le Anh Vu<sup>1\*</sup>, Phan Thi Cam Quyen<sup>2</sup>, Nguyen Thuy Huong<sup>1</sup>**<sup>1</sup> *Hochiminh City University of Technology – VNUHCM*<sup>2</sup> *KienGiang Seed Research Center*\* *Corresponding author: Le Anh Vu – Email: lavu68@gmail.com*

Ngày nhận bài: 21-02-2019; ngày nhận bài sửa: 02-4-2019; ngày duyệt đăng: 18-5-2019

**ABSTRACT**

*Discovering new antibiotic candidates is a very challenging, expensive, and time consuming process. Due to the steady decline in the number of approved antibiotics and the increase antibiotic resistance, a rational approach is needed to facilitate and expedite the antibiotic discovery process. Nowadays, in silico approach plays an increasingly important role in this process and has become an integral part of most drug discovery programs. In addition, the development of in silico methods is increasingly supported by the development of algorithms and information technology infrastructures. In silico tools can be applied at different stages: from target selection to hit identification and optimization. In this review the authors aim to provide an overview of major in silico methods that have been developed for the search of novel drug. In addition, the authors also present recent advance in the application of computer aided drug discovery methods in the development of antibiotic lead molecules.*

**Keywords:** antibiotics resistance, computer-aided drug discovery, drug targets identification, in silico methods, new antibiotics development.