THÔNG TIN LUẬN ÁN TIẾN SĨ ĐƯA LÊN MẠNG

Tên đề tài luận án: "Xây dựng mô hình phân loại và dự đoán các chất ức chế bơm ngược P-glycoprotein, NorA và ứng dụng trong việc sàng lọc các chalcon có khả năng ức chế bơm NorA của *Staphylococcus aureus* đa đề kháng thuốc"

Chuyên ngành: Hóa Dược Mã số: 62720403

Họ và tên nghiên cứu sinh: Ngô Triều Dủ

Họ và tên người hướng dẫn: PGS. TS. Thái Khắc Minh (HDC); PGS. TS. Trần Thành Đạo (HDP)

Tên cơ sở đào tạo: Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

TÓM TẮT NHỮNG KẾT LUẬN MỚI CỦA LUẬN ÁN

Luận án đã góp phần xây dựng các mô hình phân loại và dự đoán máy tính các chất ức chế bơm ngược P-glycoprotein (P-gp), giúp giải quyết các vấn đề được nhìn nhận từ các nghiên cứu *in silico* đã được công bố trước đó, bao gồm: (i) những nghi vấn về khả năng ngoại suy (bằng cách sử dụng các tập dữ liệu lớn, đa dạng về cấu trúc với hơn 2000 phân tử cho mục đích phân loại và xấp xỉ 500 phân tử cho mục đích dự đoán) và (ii) những hạn chế của các mô hình học máy đơn lẻ được báo cáo trong các nghiên cứu này (bằng cách tạo ra mô hình kết hợp từ các mô hình đơn lẻ).

Nghiên cứu này cũng đã kết hợp hai phương pháp: (i) dựa vào phối tử (các mô hình học máy giúp phân loại và dự đoán hoạt tính ức chế P-gp; các bản đồ nhận thức về sự chồng phủ phối tử giữa P-gp và NorA; các mô hình pharmacophore cho chất ức chế P-gp mạnh và chất ức chế chọn lọc NorA; mô hình hồi quy tuyến tính D dự đoán hoạt tính ức chế NorA) và (ii) dựa vào cấu trúc (các mô hình tương đồng P-gp, NorA; docking phân tử) để tăng cường hiệu quả sàng lọc *in silico*. Các phương pháp máy tính đồng thuận cho thấy 03 chalcon nội bộ F89, F90, F91 và 17 hợp chất Ngân hàng Thuốc là các ứng viên ức chế P-gp tiềm năng; trong khi 03 dẫn xuất chalcon F88, F90 và F91 là các ứng viên ức chế NorA hiệu quả.

Ngoài đánh giá thông kê, khả năng ứng dụng của các công cụ máy tính thu được trong nghiên cứu này còn được kiểm chứng bằng các thử nghiệm *in vitro* trên chủng vi khuẩn *Staphylococcus aureus* chuẩn SA-1199B biểu lộ quá mức NorA cũng như trên 10 chủng SA đề kháng phân lập từ lâm sàng được chọn lọc. Đồng thời qua đó, hai chalcon dị vòng F88 (nhóm thế halogen) và F90 (các nhóm thế methoxy) được xác định là các ứng viên ức chế bơm ngược NorA tiềm năng do chúng giúp làm giảm giá trị MIC của kháng sinh ciprofloxacin từ 2 - 4 lần.

TP. Hồ Chí Minh, ngày 26 tháng 08 năm 2019

NGƯỜI HƯỚNG DẪN **NGHIÊN CỨU SINH**

HIỆU TRƯỞNG

ONLINE Ph.D. DISSERTATION INFORMATION

The Ph.D. Dissertation title: "Computational classification and prediction models for P-glycoprotein, NorA efflux pump inhibitors and their applications in screening chalcones having inhibitory activity on multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* NorA"

Specialty: Pharmaceutical Chemistry Code: 62720403

Ph.D. candidate: Ngo Trieu Du

Supervisor 1: Assoc. Prof. PhD. Thai Khac Minh

Supervisor 2: Assoc. Prof. PhD. Tran Thanh Dao

Academic institute: University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City

SUMMARY OF NEW FINDINGS

The dissertation contributed to generate computational classification and prediction models for P-glycoprotein (P-gp) efflux pump inhibitors, solving the problems seen from previously published *in silico* studies, including: (i) questions about extrapolation capacity (by using large, structurally diverse data sets with more than 2000 molecules for classification purpose and approximately 500 molecules for predictive purpose, respectively) and (ii) limitations of individual machine learning models reported in these works (by creating an ensemble model combining individual ones).

This study also combined two approaches: (i) ligand-based (machine learning models for P-gp inhibitory activity classification and prediction; perceptual maps of ligand promiscuity between P-gp and NorA; pharmacophores for strong P-gp inhibitors and for selective NorA inhibitors; linear regression model D for NorA inhibitory activity prediction) and (ii) structure-based (P-gp and NorA homology models; molecular docking) to enhance the *in silico* screening effectiveness. The consensus of computational methods showed that 03 in-house chalcones F89, F90, F91 and 17 Drug-Bank compounds were potential candidates for inhibiting P-gp; while 03 chalcone derivatives F88, F90 and F91 were effective candidates for inhibiting NorA.

In addition to statistical evaluation, the applicability of computational tools obtained in this work was verified by *in vitro* experiments on NorA-overexpressed *Staphylococcus aureus* SA-1199B as well as on 10 chosen drug-resistant SA clinical isolates. As a result, two heterocyclic chalcones F88 (halogen substituent) and F90 (methoxy substituents) were identified as potential NorA efflux pump inhibitors because they helped reduce MIC values of ciprofloxacin from 2 to 4 times.

Ho Chi Minh City, 26th August 2019

Supervisor **Ph.D. candidate**

President