



nóng và khe hẹp gần tâm hoạt động đóng vai trò đặc biệt, nên được quan tâm khi nghiên cứu tìm kiếm thuốc  $\beta$ -lactam mới có tiềm năng tốt hơn trong việc giảm tính kháng thuốc.

+ Những kết quả của luận án góp phần làm sáng tỏ hơn về cơ chế phản ứng thông qua việc đánh giá hàng rào năng lượng phản ứng giữa NC1, MC1, các mô hình của NC1, MC1 với enzym PBP2a.

+ Luận án cũng đã giải thích được nguyên nhân khác nhau về mặt cơ chế và khả năng phản ứng dễ dàng hơn của NC1 so với MC1 trong phản ứng với enzym PBP2a là do sức căng của vòng 4 cạnh khi liên kết với vòng 6 cạnh của NC1 lớn hơn sức căng của vòng 4 cạnh khi liên kết với vòng 5 cạnh MC1. Ngoài ra luận án đưa ra một nhận xét quan trọng là có thể tìm được kháng sinh  $\beta$ -lactam hiệu quả cao hơn nhờ những “nhóm thế dài hơn” qua việc phân tích các tương tác yếu và các electron liên hợp.

+ Luận án đề xuất dùng 2 phương pháp hóa tin hiện đại MM/MD và QM/MM để nghiên cứu cơ chế kháng thuốc  $\beta$ -lactam của vi khuẩn tụ cầu vàng, mở ra một cách tiếp cận nghiên cứu mới ở Việt Nam cập nhật với thế giới, và chúng tôi tin rằng phương pháp này sẽ là cách tìm ra thuốc mới trong tương lai.

## 12. Khả năng ứng dụng trong thực tiễn:

Kháng thuốc là một vấn đề thời sự, cấp bách, thực tiễn có tầm quan trọng hàng đầu, thu hút sự quan tâm lớn của các nhà khoa học trong các lĩnh vực hoá dược, hoá sinh, sinh lý, vi trùng học và y học. Chủ đề của đề tài này nhằm đi đến có đóng góp vào vào việc giải quyết vấn đề nan giải nói trên, tức là nghiên cứu lý giải cơ chế kháng sinh  $\beta$ -lactam liên tục bị các vi khuẩn làm mất hiệu quả. Phương pháp giải quyết vấn đề đặt ra là bằng các phương pháp tính toán. Một hướng nghiên cứu như thế có thể hứa hẹn những đóng góp khoa học độc đáo, vì những vấn đề về cơ chế phản ứng, nhất là các phản ứng có enzym tham gia, khó có thể giải quyết được cặn kẽ bằng các phương pháp thực nghiệm. Đồng thời với việc giải quyết vấn đề đặt ra bằng các phương pháp tính toán có thể đóng góp vào sự định hướng cho việc thiết kế các kháng sinh mới có đủ hiệu quả đối phó được những vi khuẩn đã kháng những kháng sinh có trước.

## 13. Những hướng nghiên cứu tiếp theo:

Đề tài sẽ được tiếp tục triển khai nghiên cứu mở rộng để đề xuất được mô hình có các tính chất ưu việt hơn các thuốc kháng sinh  $\beta$ -lactam đã biết. Mục tiêu xa hơn của đề tài là việc thiết kế những dược phẩm chống kháng thuốc có hiệu lực trên nhiều loại bệnh khác nhau.

## 14. Các công trình đã công bố có liên quan đến luận án:

1, Dang Ung Van, Nguyen Hoa Mi (2009), “Tính năng lượng tự do hydrat hoá của chất tương tự axit amin bằng phương pháp động lực phân tử”, *Tạp chí Hóa học* T47(6), tr. 709-715.

2, Nguyen Hoa Mi, Dang Ung Van (2010), “Study on The Mechanism for The Reaction of PBP2a with beta-lactam Inhibitors by ONIOM Method”, *Journal of Chemistry*, Vol.48.(4B), pp. 544-548.

3, Nguyen Hoa Mi, Dang Ung Van, Le Kim Long, Truong Nguyen Thanh (2010), “Binding Free Energy Calculation of beta-lactam Inhibitors in The Covalent Complex With Methicillin Resistance S.Aureus”, *Journal of Chemistry* Vol.48.(4B), pp. 532-537.

- 4, Dang Ung Van, Nguyen Hoa Mi (2011), "Về sự tồn tại của khe hẹp hoạt động gần tâm SER403 của SauPPB2a kháng metixilin (MRSA)", *Tạp chí Hóa học* T49(4), tr. 421-425.
- 5, Đặng Ứng Vận, Nguyễn Hòa Mi (2011), "Về tính linh động của phối tử và các axit amin vùng hoạt động trong các phức acyl và michaelis của nitroxefin và metixilin với PBP2a kháng metixilin (MRSA)", *Tạp chí Hóa học* T49(3), tr. 342-346.
- 6, Nguyen Hoa Mi, Hirao Hajime, Dang Ung Van, Keiji Morokuma (2011), "Study on the Mechanism for the Reaction of PBP2a with beta-lactam Inhibitors by Oniom Method", *7<sup>th</sup> Congress of the international Society for Theoretical Chemical Physics September 2-8<sup>th</sup>*, pp. 380.
- 7, Nguyễn Hòa Mi, Đặng Ứng Vận (2011), "Tính toán năng lượng tự do gắn kết nitroxefin và metixilin lên các cấu trúc khác nhau của PBP2a", *Tạp chí Hóa học*, T.49(2ABC), tr. 467-471.
- 8, Nguyen Hoa Mi, Hirao Hajime, Dang Ung Van, Keiji Morokuma (2011), "Computational Studies of Bacterial Resistance to  $\beta$ -Lactam Antibiotics: Mechanism of Covalent Inhibition of the Penicillin-Binding Protein 2a (PBP2a)", *J. Chem. Inf. Model*, 51, DOI: 10.1021/ci2004175, pp. 3226-3234.
- 9, Nguyen Hoa Mi, Hajime Hirao, Dang Ung Van, Thanh Nguyen Truong, Keiji Morokuma (2011), "Computational Studies of Bacterial Resistance to  $\beta$ -Lactam Antibiotics: Mechanism of non-Covalent and Covalent Inhibitions of the Penicillin-Binding Protein 2a (PBP2a)", *1st International Conference on Computational Science and Engineering in Ho-Chi-Minh City Vietnam on December 19-21th*, pp. 76.