



Review Article

Potent Natural Inhibitors of Alpha-Glucosidase and the Application of *Aspergillus* spp. in Diabetes type 2 Drugs: a Review

Bui Hong Son, Vu Van Nga, Le Thi Diem Hong, Do Thi Quynh*

VNU University of Medicine and Pharmacy, 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam

Received 21 May 2021

Revised 9 July 2021; Accepted 9 July 2021

Abstract: Diabetes Mellitus has been becoming a disease of the century, and disease incidence is still rising worldwide. It causes many serious complications, especially in the eye, heart, kidneys, brain, and vascular system, such as diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, liver failure, etc. Moreover, the process of controlling this disease is complicated. Meanwhile, the antidiabetic drugs on the market are facing some problems with a wide range of adverse reactions. Therefore, finding new drugs to treat diabetes has always been a topic that many researchers are interested in, especially drugs derived from nature like microorganisms and medicinal plants. This review is to provide knowledge concerning the effects of α -glucosidase inhibitors, which are oral antidiabetic drugs commonly used for diabetes mellitus type 2. Besides, we show readers the variety of active ingredients originating from nature, particularly the secondary metabolites of *Aspergillus* spp., which have many applications in the chemical and medicinal industry.

Keywords: Diabetes, α -glucosidase inhibitors, *Aspergillus*.

* Corresponding author.

E-mail address: dohungquynh@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4334>

Tổng quan về các hợp chất ức chế enzyme α -glucosidase có nguồn gốc tự nhiên và vai trò của các chủng nấm *Aspergillus* ứng dụng trong thuốc điều trị bệnh đái tháo đường tuýp 2

Bùi Hồng Sơn, Vũ Vân Nga, Lê Thị Diễm Hồng, Đỗ Thị Quỳnh*

Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 9 tháng 5 năm 2021

Chỉnh sửa ngày 9 tháng 7 năm 2021; Chấp nhận đăng ngày 9 tháng 7 năm 2021

Tóm tắt: Đái tháo đường (ĐTĐ) đang dần trở thành một trong những vấn đề sức khỏe nghiêm trọng với tỷ lệ mắc bệnh gia tăng trên toàn thế giới. ĐTĐ không chỉ gây nhiều biến chứng nguy hiểm, đặc biệt tại các cơ quan mắt, tim, thận, não và hệ thống mạch máu với các bệnh điển hình như bệnh thận do tiểu đường, bệnh lý võng mạc ĐTĐ, suy gan,... mà quá trình kiểm soát bệnh cũng gặp nhiều khó khăn. Trong khi đó, các thuốc điều trị đái tháo đường trên thị trường đang gặp phải một số tác dụng không mong muốn khi sử dụng. Chính vì vậy việc tìm ra các loại thuốc mới để điều trị bệnh tiểu đường luôn là chủ đề được nhiều nhà nghiên cứu quan tâm, đặc biệt là các loại thuốc có nguồn gốc từ thiên nhiên, dược liệu và nguồn vi sinh vật phong phú. Nghiên cứu tổng quan này nhằm cung cấp kiến thức liên quan đến tác dụng của các hợp chất ức chế α -glucosidase – một nhóm chất được sử dụng phổ biến như một liệu pháp đường uống điều trị bệnh ĐTĐ. Qua đó giúp người đọc thấy được sự đa dạng các hoạt chất có nguồn gốc từ tự nhiên, cụ thể hơn là các hợp chất chuyển hóa thứ cấp của các chủng nấm sợi *Aspergillus*, một chi hiện đang có rất nhiều ứng dụng trong ngành công nghiệp hóa chất, y dược.

Từ khóa: ĐTĐ, hợp chất ức chế α -glucosidase, *Aspergillus*.

1. Mở đầu

ĐTĐ hay còn gọi là tiểu đường là hội chứng các rối loạn chuyển hóa mạn tính, phức tạp được đặc trưng bởi sự tăng glucose máu do tụy không sản xuất đủ insulin hoặc do cơ thể sử dụng insulin không hiệu quả hoặc cả hai [1]. ĐTĐ tuýp 2, hay còn gọi là ĐTĐ không phụ thuộc insulin, ĐTĐ người lớn, chiếm khoảng 90-95% số người mắc ĐTĐ [1]. Bệnh được gây ra trên nền tảng cơ thể giảm tiết insulin tương đối ở tế bào β tuyến tụy và hình thành sự kháng insulin ở tế bào. Hầu

như bệnh nhân không cần điều trị bằng liệu pháp insulin trong cả cuộc đời.

Nồng độ glucose tăng lên trong máu gây nên nhiều biến đổi của các hệ thống cơ quan trong cơ thể, tạo nên nhiều biến chứng của bệnh đái tháo đường: gồm các biến chứng mạch máu lớn và biến chứng vi mạch. Với tốc độ gia tăng nhanh chóng trên toàn cầu, ĐTĐ, đặc biệt là ĐTĐ tuýp 2 đang tạo nên rất nhiều thách thức cho hệ thống y tế của nhiều quốc gia. Vì vậy, có phương pháp điều trị ĐTĐ tuýp 2 hiệu quả là một yêu cầu cấp thiết.

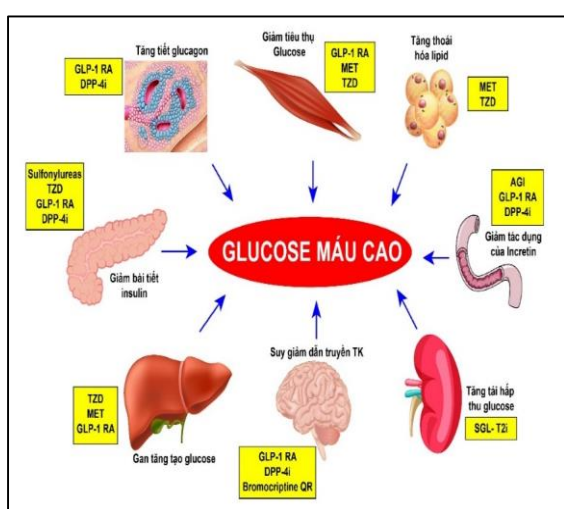
* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: dohungquynh@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4334>

Nguyên tắc điều trị chung đối với ĐTD tuýp 2 là kiểm soát tốt glucose máu, đặc biệt là lượng glucose máu khi đói và glucose máu sau ăn gần như mức độ sinh lý, HbA1c đạt lý tưởng; đồng thời kìm hãm những tiến triển của các biến chứng.

Trong quá trình phát triển của ngành dược phẩm, rất nhiều nhóm thuốc trong điều trị ĐTD tuýp 2 đã được tìm ra phù hợp từng đích phân tử nhất định, góp phần giảm nhẹ diễn biến bệnh sinh của đái tháo đường (Hình 1) [2].



Hình 1. Cơ chế tác dụng của các thuốc điều trị đái tháo đường tuýp 2 [2].

Chú thích: AGI (alpha glucosidase inhibitors): chất ức chế alpha glucose, DPP-4i (Dipeptidyl peptidase-4-inhibitors): chất ức chế enzyme DPP-4, GLP-1 RA (Glucagon-like peptide-1 receptor agonists): chất đồng vận thụ thể GLP-1, TZD: Thiazolidinediones, SGL-T2i (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor): chất ức chế kênh đồng vận chuyên natri-glucose, MET: Metformin

Các hợp chất ức chế α -glucosidase (AGIs) đã được chứng minh khả năng kiểm soát đường huyết sau ăn vào những năm 1970 và chính thức sử dụng để điều trị ĐTD vào những năm 1980. Tuy nhiên cho đến nay, chỉ có một vài chất thuộc nhóm này được sử dụng trên thị trường [3]. Với hoạt tính ức chế cạnh tranh enzyme α -glucosidase, các AGIs giúp nồng độ đỉnh của đường huyết sau ăn giảm và kiểm soát lượng đường trong máu.

Một số chất ức chế α -glucosidase như acarbose và voglibose thu được từ các nguồn vật liệu tự nhiên, chẳng hạn acarbose được phân lập đầu tiên vào năm 1977 từ môi trường nuôi cấy của chủng xạ khuẩn Actinoplanes sp. SE50 [4]. Các hợp chất này có thể kiểm soát hiệu quả lượng đường huyết sau khi ăn và đã được sử dụng trên lâm sàng trong điều trị bệnh đái tháo đường. Tuy nhiên chỉ có một số chất ức chế α -glucosidase được bán trên thị trường do các tác dụng phụ nghiêm trọng về đường tiêu hóa, gan và hệ thống thần kinh [5]. Vì vậy, cần phải tìm kiếm các giải pháp thay thế để ứng dụng hoạt tính ức chế α -glucosidase nhưng không có phản ứng phụ. Trong những năm gần đây, nhiều nghiên cứu đã phát hiện các chất ức chế α -glucosidase không đường với hoạt tính sinh học mạnh và nguồn cung lớn từ các nguồn tự nhiên.

Nghiên cứu này cung cấp thông tin về cơ chế và nguồn gốc của các hợp chất ức chế enzyme α -glucosidase, đặc biệt là các hợp chất có nguồn gốc từ tự nhiên như các chủng nấm sợi *Aspergillus* có định hướng ứng dụng trong chế tạo thuốc điều trị đái tháo đường tuýp 2.

2. Tổng quan về bệnh đái tháo đường tuýp 2

2.1. Cơ chế bệnh sinh của đái tháo đường tuýp 2

Yếu tố di truyền kết hợp với môi trường tác động lên cơ thể gây ra tình trạng kháng insulin và giảm bài tiết insulin, dẫn gây ra ĐTD tuýp 2. Kháng insulin là sự hoạt động kém hiệu quả trong quá trình truyền tín hiệu của insulin từ receptor tới đích phân tử cuối cùng, dẫn tới giảm tác dụng của insulin. Gen mã hóa các enzyme và protein tham gia vào quá trình truyền tín hiệu của insulin như: insulin receptor substrate, phosphatidyl inositol-3-kinase hay tham gia vào quá trình bài tiết insulin như capain 10, yếu tố phiên mã 7-like 2 (the transcription factor 7-like 2) có liên quan tới bệnh ĐTD tuýp 2 [6].

Bên cạnh đó, các yếu tố môi trường có thể làm tăng tiến triển của bệnh như lối sống không lành mạnh gồm việc giảm các hoạt động thể lực; thay đổi chế độ ăn uống theo hướng tăng tinh, giảm chất xơ gây dư thừa năng lượng. Ngoài ra

chất lượng thực phẩm, các stress trong cuộc sống cũng tác động đến tình trạng bệnh. Tuổi thọ càng tăng, nguy cơ mắc bệnh càng cao, đây là yếu tố không thể can thiệp được. Hầu hết bệnh nhân béo phì hoặc thừa cân và béo phì vùng bụng với vòng eo to trong khi đó béo phì vùng bụng có liên quan với tăng acid béo trong máu, mô mỡ cũng tiết ra một số hormon làm giảm tác dụng của insulin ở các cơ quan đích như gan, tế bào mỡ, tế bào cơ (kháng insulin tại các cơ quan đích). Do hiện tượng kháng insulin, ở giai đoạn đầu xảy ra sự “bù” của các tế bào β đảo tụy khiến nó tăng tiết insulin nhiều hơn và dần dần đến sự suy kiệt tế bào β đảo tụy khiến tăng đường huyết và cuối cùng là bệnh nhân bắt đầu có những triệu chứng lâm sàng của ĐTĐ tuýp 2 [7].

2.2. Nguyên tắc điều trị đái tháo đường tuýp 2

Trong quá trình phát triển của ngành dược phẩm, rất nhiều nhóm thuốc trong điều trị tiểu đường đã được tìm ra phù hợp từng đích phân tử nhất định, góp phần giảm nhẹ diễn biến bệnh sinh của đái tháo đường. Một số đích tác dụng chính đã được xác định với nhiều nhóm thuốc khác nhau trong điều trị ĐTĐ (Hình 1) [2].

Căn cứ vào hiệu quả điều trị trên lâm sàng, có sự phối hợp của các nhóm thuốc trong điều trị để đạt được mục tiêu theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị đái tháo đường do Bộ Y tế (2020) [7].

Trong quá trình điều trị và theo dõi bệnh nhân, các nghiên cứu cũng đưa ra khuyến cáo về một số yếu tố cần xem xét khi chọn lựa thuốc điều trị cho bệnh nhân ĐTĐ gồm [7]:

- i) Hiệu quả giảm glucose huyết;
- ii) Nguy cơ hạ glucose máu: sulfonylurea, insulin;
- iii) Tăng cân: Pioglitazon, insulin, sulfonylurea;
- iv) Giảm cân: GLP-1 RA, ức chế SGLT2, ức chế DPP-4 (giảm cân ít);
- v) Không ảnh hưởng nhiều lên cân nặng: ức chế enzyme DPP-4, metformin, ức chế enzyme α -glucosidase;
- vi) Ảnh hưởng lên bệnh lý tim mạch do xơ vữa:
 - Hiệu quả có lợi (bằng chứng rõ ràng: GLP-1 RA và ức chế SGLT-2 trừ lixisenatide trung tính);

- Có thể có lợi pioglitazone và metformin;
- vii) Ảnh hưởng lên các vấn đề về tim mạch, đặc biệt suy tim có phân suất tống máu giảm LVEF<45%:

- Chống chỉ định dùng nhóm TZD trong trường hợp bệnh nhân có suy tim sung huyết;

- viii) Ảnh hưởng lên thận:

- Tác động tốt, giúp phục hồi chức năng thận, giảm tiến triển bệnh thận mạn: AECi, SGLT-2i. Nếu không dung nạp hoặc chống chỉ định với SGLT-2i hoặc mức lọc cầu thận không phù hợp, bổ sung GLP-1 RA;

- Tác động không có lợi hoặc thận trọng, giảm liều khi suy thận: SU, metformin;

- ix) Các đối tượng bệnh nhân đặc biệt:

- Người cao tuổi (> 65 tuổi): Không cần chỉnh liều GLP-1 RA, SGLT-2i;

- Suy thận: Không cần chỉnh liều GLP-1 RA, linagliptin đối với suy thận nhẹ, trung bình hay nặng. SGLT-2i được ưu tiên trên BN có eGFR 30-60 mL/phút/1,73 m² da hoặc albumin niệu > 30 mg/g creatinin để giảm tiến triển bệnh thận mạn;

- Suy gan: Không cần chỉnh liều GLP-1 RA, SGLT-2i đối với suy gan nhẹ hoặc trung bình. Ở bệnh nhân suy gan nặng, dapagliflozin có thể khởi trị với liều 5 mg, nếu dung nạp có thể tăng lên 10 mg. Empagliflozin không khuyến cáo trên bệnh nhân suy gan nặng;

- x) Giá thuốc, tính sẵn có, sự dung nạp và khả năng chi trả của bệnh nhân;

- xi) Phác đồ sử dụng dễ nhớ, dễ thực hiện và khả năng tuân thủ điều trị của người bệnh.

3. Tổng quan về enzyme α -glucosidase

3.1. Giới thiệu về enzyme α -glucosidase

Alpha glucosidase (E.C.3.2.1.20) là một nhóm các enzyme xúc tác thủy phân liên kết α -1,4-glycosid bao gồm một số loại như maltase, glucoinvertase, glucosidosucrase, maltase-glucoamylase, alpha-glucopyranosidase, glucosidoinvertase, α -D-glucosidase, α -glucosid hydrolase, α -1,4-glucosidase, α -D-glucosid glucohydrolase. Đáng chú ý, các enzym này thủy

phân oligosaccharid nhanh hơn so với polysaccharid.

Enzyme α -glucosidase là một enzyme họ exohydrolysis, có hoạt tính thủy phân liên kết α -1,4-glycoside ở đầu tận cùng không khử của carbohydrate giải phóng các phân tử α -D-glucose. Cơ chất phổ biến của enzyme alpha glucosidase là oligosaccharide, disaccharide, các aryl- và alkyl- α -glucopyranoside,... [8]. Alpha glucosidase là một trong những enzyme thuộc lớp glycoside hydrolase (GH), một lớp gồm các enzyme thường tách các liên kết glycoside giữa hai phân tử carbohydrate – một trong những liên kết mạnh nhất được tìm thấy trong các polymer tự nhiên. Tốc độ phân cắt các liên kết glycoside được tăng lên gấp 10¹⁷ lần so với phản ứng thông thường không có enzyme xúc tác [9]. Enzyme α -glucosidase phân bố trong các họ GH khác nhau như GH4, GH13, GH31, GH63, GH97 [10, 11], trong đó GH13 và GH31 là hai nhóm chủ yếu của enzyme α -glucosidase. Những enzyme α -glucosidase thuộc nhóm GH13 được phát hiện nhiều ở vi khuẩn, còn những sinh vật bậc cao hơn thường có enzyme α -glucosidase thuộc nhóm GH31.

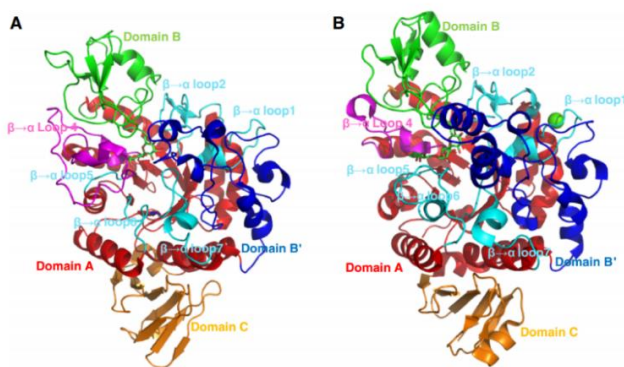
Enzyme α -glucosidase có nguồn gốc rất phong phú, từ nhiều loài sinh vật (vi khuẩn, nấm mốc, động vật và thực vật) nên tính đặc hiệu cơ chất của họ enzyme cũng đa dạng hơn. Các

enzyme α -glucosidase được phân chia thành ba loại chính dựa trên tính đa dạng đặc hiệu cơ chất này. Loại I là các enzym α -glucosidase ưu tiên thủy phân các liên kết heteroside (glycoside) chẳng hạn sucrose và các aryl α -glucoside (ví dụ như p-nitrophenyl α -D-glucopyranoside - pNPG), hơn là các liên kết holoside, chẳng hạn như các α -glucobiose, malto-oligosaccharide, and α -glucan). Enzyme loại II và III thì ngược lại, hoạt động mạnh hơn trên các holoside và có hoạt tính thấp đối với các heteroside. Enzyme loại III giống loại II, nhưng khác nhau trong quá trình thủy phân polysaccharide: enzyme loại II có hoạt tính khá thấp trên α -glucan, trong khi loại III lại có hoạt tính cao [8].

Trong công nghiệp ứng dụng, sinh vật sản xuất chính enzyme α -glucosidase là vi khuẩn và nấm (Lactobacillus, Bacillus và Aspergillus) [12, 13]. Vi khuẩn ưa nhiệt tạo ra các chất có hoạt tính α -glucosidase hoạt động ngay cả ở các môi trường pH trung tính và kiềm, và ở nhiệt độ từ 20 – 40 °C [14].

3.2. Cấu trúc của Enzyme α -glucosidase

Enzyme α -glucosidase nhóm GH13 và GH31 có những đặc điểm về cấu trúc, hình thái không gian và hoạt tính sinh học khác nhau, do chúng có sự khác biệt về nguồn gốc và tính đặc hiệu cơ chất.



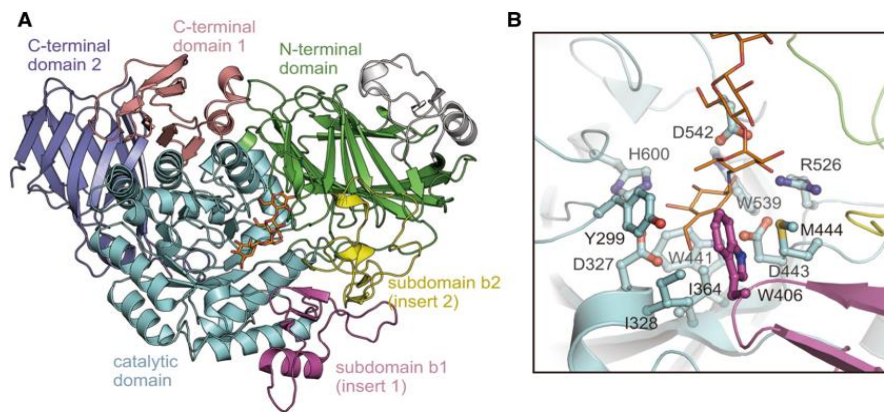
Hình 2. Cấu trúc không gian 3D của enzym α -glucosidase GH13 [6].

Chú thích: A. Cấu trúc tổng quan của phức hợp *Halomonas* sp. α -glucosidase và maltose; B. Cấu trúc tổng quan của phức hợp *Streptococcus mutans* DG và isomaltotriose

Đối với các enzyme α -glucosidase GH13, chúng có cấu trúc tương đối giống với oligo-1,6-glucosidase (EC 3.2.1.10; O16G) và dextran glucosidase (glucan 1,6- α -glucosidase; EC 3.2.1.70; DG). Cho đến nay, cấu trúc không gian của enzyme α -glucosidase GH13 đã được xác định qua nhiều nghiên cứu, và cấu trúc tổng thể của chúng tương tự nhau, chủ yếu được hình thành từ 3 domain A, B và C [8] (Hình 2).

Đối với các enzyme alpha glucosidase nhóm GH31, hầu hết chúng phổ biến ở các sinh vật phụ thuộc vào năng lượng lấy từ tinh bột. Ví dụ, sucrase-isomaltase (SI) và maltase – glucoamylase (MGAM), được tiết ra tại ruột non

của động vật có vú, có liên quan đến sự phân hủy tinh bột trong khẩu phần ăn. SI và MGAM chịu trách nhiệm thủy phân các oligo-saccharide thu được thành glucose. Mỗi polypeptit MGAM và SI bao gồm 2 thành phần enzyme khác nhau, tạo ra tổng số 4 α -glucosidase trong cấu trúc 2 enzyme này. 4 enzym có cấu trúc liên quan chặt chẽ với nhau do phát triển từ một nguồn gốc chung, đều được xếp vào họ glycoside hydrolase GH31 và có quan hệ mật thiết với nhau theo cấu trúc nếp gấp. Về danh pháp, vùng maltase của MGAM được gọi là NtMGAM (Hình 3) và vùng glucoamylase được gọi là CtMGAM.



Hình 3. Cấu trúc không gian 3D của enzym α -glucosidase GH31 [8].
A. Mô hình cấu trúc của NtMGAM; B. Vùng hoạt động của NtMGAM

Đối với SI, vùng isomaltase là NtSI và vùng sucrase là CtSI [15]. NtMGAM và CtMGAM giống nhau đều chịu trách nhiệm chính trong việc thủy phân các liên kết α -(1 \rightarrow 4) nhưng khác nhau ở chỗ chúng thể hiện các ưu tiên khác nhau đối với các cơ chất có mức độ polyme hóa (DP) khác nhau: CtMGAM thích thủy phân các cơ chất có giá trị DP cao hơn NtMGAM [16]. NtSI có xu hướng thủy phân của các liên kết α -(1-6)-glucosidic [17]. CtSI có thể thủy phân các liên kết α (1 \leftrightarrow 2) β trong sucrose [18].

3.3. Cơ chế hoạt động của enzyme α -glucosidase trong cơ thể

Khi con người đưa thức ăn vào đường tiêu hóa, các phân tử cacbohydrate trong thức ăn sẽ

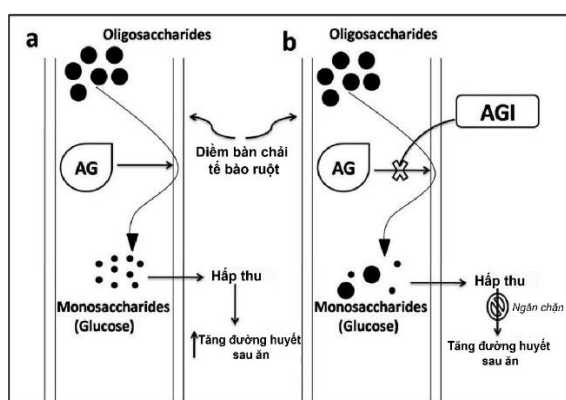
được thủy phân, chia cắt thành các phân tử nhỏ bởi hệ enzyme trong ống tiêu hóa. Cụ thể, các sản phẩm giàu tinh bột, dạng glucid chính trong khẩu phần ăn sau khi qua dạ dày sẽ được enzyme α -amylase tiết từ tuyến tụy và nước bọt thủy phân thành các malto-oligosaccharid (Maltose, maltotriose, và các malto-oligosaccharid mạch ngắn có các nhánh α -(1-6) glucosidic) [8]. Enzym α -glucosidase được tiết ra từ niêm mạc ruột non, lại tiếp tục phân hóa các oligosaccharide thành các phân tử đường glucose nhỏ hơn rồi mới thẩm thấu qua màng ruột vào hệ tuần hoàn.

Chính nhờ cơ chế này, việc ức chế hoạt động của enzyme α -glucosidase có thể làm hạn chế quá trình thủy phân carbohydrate và làm giảm, làm chậm sự thẩm thấu glucose vào máu [19]

4. Chất ức chế enzyme α -glucosidase

4.1. Giới thiệu và cơ chế hoạt động của chất ức chế enzyme α -glucosidase

Chất ức chế enzyme α -glucosidase (α glucosidase inhibitors-AGIs) là các chất làm giảm hoạt tính của enzyme α -glucosidase dẫn đến làm chậm quá trình tiêu hóa các chất carbohydrate thành đường đơn glucose ở ruột non, từ đó ngăn hiện tượng tăng đường huyết sau ăn.



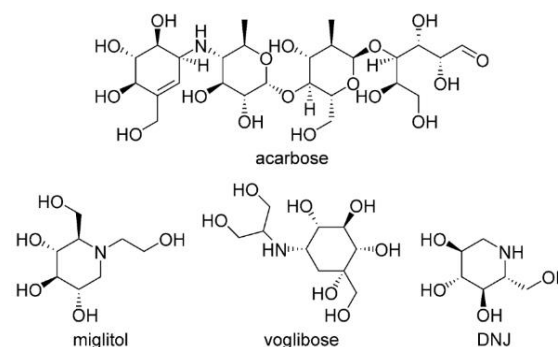
Hình 4. Cơ chế hoạt động của các chất ức chế enzyme α -glucosidase tại niêm mạc ruột non [20].

AG: α -glucosidase; AGI: chất ức chế enzyme α -glucosidase.

Phần lớn AGIs có khả năng gắn vào vùng liên kết với carbohydrate của enzyme α -glucosidase vì chúng có cấu trúc tương tự với các disaccharide hoặc oligosaccharide. Các phức hợp này có ái lực lớn hơn phức hợp thông thường carbohydrate-glucosidase vì vậy hình thành cơ chế ức chế cạnh tranh enzyme. Do vậy, hoạt động của α -glucosidase trong màng nhầy của ruột non bị ức chế. Khi carbohydrate không được hấp thụ qua các lớp niêm mạc đường ruột, bị thủy phân dần dần ở tá tràng, hồi tràng và hồi tràng, làm giảm sự hấp thụ đường tại niêm mạc ruột non [21].

Theo nhiều nghiên cứu, các loại thuốc AGIs điển hình, chẳng hạn như miglitol và acarbose, còn có thể tăng cường bài tiết GLP-1 (glucagonlike peptide-1), làm giảm cơn đói cũng như nhu cầu ăn [22, 23]. Bên cạnh đó, cũng có

bằng chứng cho thấy rằng AGIs không ảnh hưởng đến bài tiết insulin. Ngày nay, có bốn loại thuốc AGIs trên thị trường: acarbose, miglitol, voglibose và DNJ (Hình 5).



Hình 5. Cấu trúc của acarbose, miglitol, voglibose và DNJ [19].

Tất cả các loại thuốc trên đều đã được đưa vào thị trường từ nhiều năm trước, nhưng từ những năm 1990 thì không có thuốc AGI nào được chấp thuận sử dụng trên lâm sàng. Các nghiên cứu lâm sàng về acarbose và miglitol chỉ ra rằng AGIs có nhiều ưu điểm hơn các loại thuốc điều trị ĐTDĐ dùng đường uống khác. Chúng không có tác dụng đối với những kênh vận chuyển glucose phụ thuộc natri hay sự bài tiết insulin, do đó không ảnh hưởng đến việc tiêu thụ glucose cũng như gây hạ đường huyết. Hơn nữa, AGIs không có ảnh hưởng đáng kể đến trọng lượng cơ thể. Tuy nhiên, chúng cũng có một số tác dụng phụ (chủ yếu trên đường tiêu hóa), chẳng hạn như đầy hơi, co thắt ruột và đau bụng. Vì vậy, cần tìm một thuốc AGIs mới có hiệu quả điều trị ĐTDĐ và có ít phản ứng phụ hơn.

4.2. Phân loại chất ức chế enzyme α -glucosidase

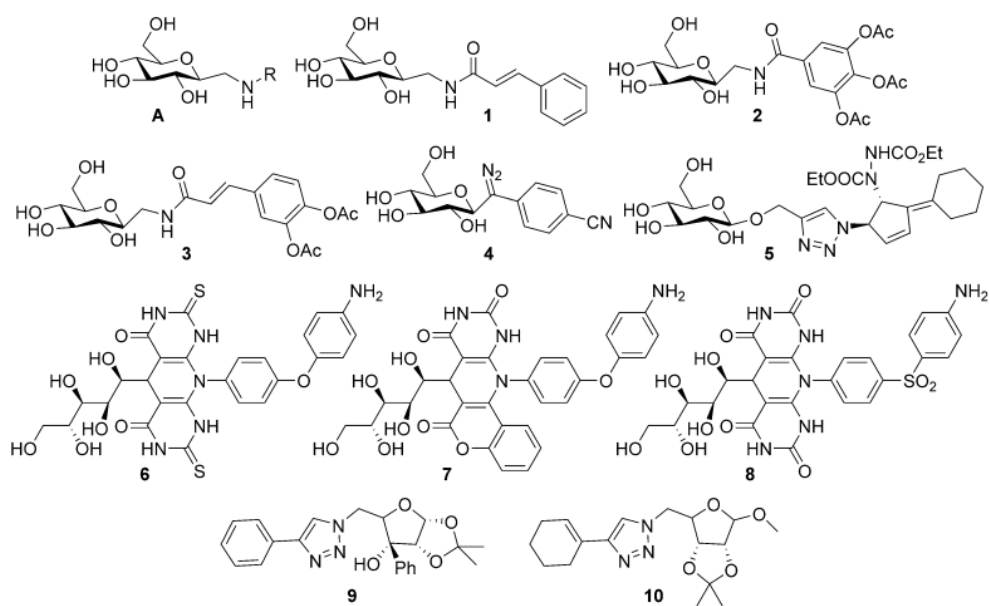
Dựa vào cấu trúc cấu tạo của các AGIs, chúng được chia thành 2 loại chính là các hợp chất có cấu trúc giả đường và các hợp chất khác.

Với các hợp chất có cấu trúc giả đường, chúng thường là các dẫn xuất của mono-saccharide như glucose, galactose,... Có nhiều phương pháp để thiết kế các dẫn chất mới của mono-saccharide như biến đổi cấu trúc tại vị trí

C1 hay gốc C1-OH, mở vòng monosaccharide hoặc sự tái cấu trúc của glucose. Ngoài ra các cấu trúc azasugar giống glucose hay các hợp chất thio-sugar cũng được xác định là nguồn nguyên liệu tiềm năng để tạo ra các chất có hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase. Năm 2013, Bian cùng cộng sự [24] đã thiết kế một chuỗi các dẫn xuất từ monosaccharide với cấu trúc chung như hợp chất A (Hình 6). Trong số đó, hợp chất 1

được xác định là chất ức chế men alpha glucosidase tiềm năng nhất ($IC_{50} = 2.3 \mu\text{mol}$) so với đối chứng là acarbose ($IC_{50} = 235,1 \mu\text{mol}$).

Với các hợp chất có cấu trúc khác, các nghiên cứu cũng đã tìm ra nhiều hợp chất không có cấu trúc glycosyl nhưng cũng cho hoạt tính ức chế α -glucosidase tốt. Các hợp chất này được phân loại thành các nhóm nổi bật: imidazoles và pyrazole, chromones và macrocyclic [21].



Hình 6. Cấu trúc của các dẫn xuất monosaccharide [22].

4.3. Nguồn gốc chất ức chế enzyme α -glucosidase

Chất ức chế enzyme α -glucosidase đã được phát hiện ở nhiều loài sinh vật khác nhau từ động vật, thực vật đến vi sinh vật. Tuy nhiên, nguồn phong phú cho các hợp chất AGIs vẫn là thực vật [25, 26], nấm [27-31] và vi khuẩn [32, 33].

Các chất ức chế enzyme α -glucosidase có nguồn gốc từ thực vật

Năm 2017, 2 chất gồm một stilbene glucoside mới (polygonumolide D) và một glycoside dianthrone mới (polygonumolide E) đã được phân lập từ dịch chiết EtOH 70% của rễ khô của cây hà thủ ô đỏ, tên khoa học là *Polygonum multiflorum* Thunb [25]. Cấu trúc

của chúng đã được làm sáng tỏ bằng phương pháp đọc phổ NMR 1D và 2D cũng như dữ liệu khối phổ. Các hợp chất phân lập được đánh giá về các hoạt động ức chế α -glucosidase trong ống nghiệm. Hai hợp chất trên cho thấy hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase với các giá trị IC_{50} tương ứng là 2,4, 2,7 μM .

Bốn pyrole alkaloid, tức là plicatanins A – D cũng được phân lập từ loài *Chrozophora plicata*, và cho thấy hoạt tính ức chế chống lại α -glucosidase với giá trị IC_{50} lần lượt $202,3 \pm 0,33$; $178,62 \pm 0,78$; $27,85 \pm 0,75$ và $57,15 \pm 0,44 \mu\text{mol/L}$, hợp chất C cho thấy hoạt tính ức chế mạnh nhất, mạnh hơn acarbose ($IC_{50} = 38,25 \pm 0,12 \mu\text{mol/L}$) [26]. β -Sitosterol và β -sitosterol-3-

O- β -D-glucopyranoside được phân lập từ *Chrozophora plicata* đã cho thấy hiệu quả ức chế enzyme α -glucosidase (tương ứng IC₅₀ = 277,7 \pm 0,003 và 258,71 \pm 0,07 μ mol/L), nhưng hoạt tính ức chế thấp hơn acarbose (IC₅₀ = 38,25 \pm 0,12 μ mol/L) [34].

Trong các thuốc điều trị ĐTĐ trên thị trường, các thuốc có nguồn gốc từ 1-Deoxynojirimycin (1-DNJ) hay dẫn xuất, đang trở nên rất thông dụng, bởi hoạt tính sinh học độc đáo. 1-DNJ lần đầu tiên được phân lập từ rễ của dâu tằm bởi Yagi (1976) [35], ngoài ra chất này có nồng độ cao nhất trong lá dâu tằm, cũng như được tìm thấy trong các chất chuyển hóa của một số vi sinh vật, bao gồm cả *Streptomyces* và *Bacillus*. 1-DNJ là một chất ức chế α -glucosidase mạnh và có các tác dụng sinh học khác như chống tăng đường huyết, chống béo phì, chống virus và chống khối u. Một số dẫn xuất của 1-DNJ, như miglitol, miglustat và migalostat, đã được ứng dụng trên lâm sàng để điều trị các bệnh như tiểu đường và rối loạn lưu trữ lysosome.

Ngày nay, nhiều nghiên cứu tách chiết các hợp chất ức chế enzyme α -glucosidase từ thực vật đang được tiến hành nhưng còn gặp nhiều khó khăn để tạo sản phẩm cuối cùng do tính chất phức tạp của thực vật, phụ thuộc vào thời vụ, môi trường và chi phí cao khi sản xuất công nghiệp.

Các chất ức chế enzyme α -glucosidase có nguồn gốc từ vi sinh vật

Nguồn nguyên liệu vô cùng phong phú đến từ tự nhiên, phục vụ rất lớn cho lĩnh vực Công nghệ sinh học chính là vi sinh vật bởi lẽ chúng có một quần thể vô cùng rộng lớn, sức sống và phát triển mạnh và không gây ô nhiễm môi trường. Chính vì vậy, hướng phát triển các AGIs từ vi sinh vật là một hướng phát triển tiềm năng đã và đang được rất nhiều nhà nghiên cứu chọn lựa và đã có rất nhiều thành tựu trên thị trường.

Acarbose, cấu trúc O-[4,6-dideoxy-4[1s-(1,4,6/5)-4,5,6-trihydroxy-3-hydroxymethyl-2-cyclohexen-1-yl]-amino-alpha-D glucopyranosyl] - (1 \rightarrow 4) - O-alpha-D-glucopyranosyl- (1 \rightarrow 4) -D-glucopyranose, được tách chiết lần đầu từ hỗn hợp hoạt chất chuyển hóa thứ cấp trong môi

trường nuôi cấy xạ khuẩn *Actinoplanes* sp. SE50 năm 1977 [36]. Sau đó, các nhà khoa học tiếp tục tìm thấy trong nhiều loài xạ khuẩn khác như: *Actinoplanes* sp. CKD485-1, *Actinoplanes utahensis* ZJB-08196, *Actinoplanes* sp. A56. Về cấu trúc, Acarbose có bản chất tương tự một oligosaccharid gồm 4 phân tử carbohydrate trong đó 2 phân tử đầu tiên kết nối bởi liên kết N-glycosid thay vì liên kết O-glycosid. Về cơ chế gây tác dụng sinh học, Acarbose có cấu trúc tương tự như phân tử oligosaccharid – sản phẩm thủy phân của tinh bột trong đường tiêu hóa nhưng có ái lực với α -glucosidase cao hơn 104-105 lần. Do đó, acarbose cạnh tranh thuận nghịch với phân tử oligosaccharid từ tinh bột tại trung tâm hoạt động của enzym α -glucosidase dẫn tới ức chế enzym. Ngoài ức chế enzym α -glucosidase theo cơ chế cạnh tranh thì acarbose còn ức chế enzym α -amylase từ *Aspergillus oryzae* [20] và α -amylase từ tụy người. Acarbose lần đầu tiên được đưa ra thị trường tại Đức bởi hãng Bayer vào năm 1990 và được FDA của Mỹ cấp phép năm 1995 để điều trị ĐTĐ tuýp 2. Hiện nay trên thị trường Việt Nam, thuốc được bán với tên biệt dược là Dorobay hay Glucarbose (100mg).

Valiolamine, một aminocyclitol đã được phân lập từ môi trường lên men của *Streptomyces hygroscopicus* subsp. *limoneus* và cấu trúc của nó đã được xác định là (1(OH),2,4,5/1,3)-5-amino-1-C-(hydroxymethyl) - 1,2,3,4-cyclohexalitetrol. Valiolamine được nhận thấy thể hiện hoạt tính ức chế men α -glucosidase, chống lại sucrase, maltase và isomaltase; mạnh hơn khi so với valienamine, validamine và hydroxyvalidamine – những hợp chất có hoạt tính ức chế men α -glucosidase cũng được phân lập từ dịch lên men vi sinh vật [38].

Tại Hội nghị khoa học Công nghệ sinh học Toàn quốc năm 2013, Đỗ Thị Tuyên cùng các cộng sự đã công bố nghiên cứu tách chiết và tinh sạch hoạt chất DNJ 1-deoxynojirimycin (C₆H₁₃NO₄) từ chủng *Bacillus subtilis* VN9 phân lập tại Việt Nam có thể ức chế enzyme α -glucosidase [39]. Với dịch lên men nuôi cấy chủng vi khuẩn trên, các nhà khoa học đã tiến hành tủa cồn, cô đặc, chạy qua cột than hoạt tính và cột sephadex G75 thu được hợp chất với hiệu

suất tinh sạch là 39,7%. Hợp chất cuối cùng này được đem đi thử hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase đạt 93% và bền với nhiệt. Bên cạnh đó, hợp chất này cũng được chạy sắc ký bản mỏng cùng với mẫu chuẩn DNJ và cho kết quả tương đồng với $R_f = 0,34$, kết quả phù hợp với số liệu được công bố quốc tế [40].

Nhìn chung, có rất nhiều các nghiên cứu đã cho thấy được hiệu quả của việc khai thác, tách

chiết tinh sạch các hợp chất có hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase có sẵn trong tự nhiên. Tạo tiền đề để các nhóm nghiên cứu tiếp tục tìm hiểu các điều kiện phù hợp cho quá trình tách chiết, tinh sạch hoạt chất ức chế enzyme α -glucosidase từ các chủng nấm *Aspergillus* - chủng nấm mốc với nhiều tiềm năng ứng dụng trong sản xuất ở quy mô công nghiệp.

Bảng 1. Một số hoạt chất ức chế α -glucosidase từ vi sinh vật [37]

Nguồn sinh vật	Bản chất	Tính đặc hiệu
Actinomycetes	Pseudo-tetrasaccharide (acarbose)	α -glucosidase trong nước bọt, tụy, ruột
Streptomyces flavochromogenes	Pseudo-oligosaccharide	α -glucosidase trong nước bọt, tụy, ruột, α -glucosidase của vi sinh vật
Streptomyces fradiae	Polypeptide (có tính axit)	α -glucosidase của động vật
Streptomyces calidus	Glycopeptide	α -glucosidase ở tụy và ruột
Bacillus sp.50	Monosaccharide (Nojirimycin)	α -glucosidase ở ruột
Streptomyces hygroscopicus	Pseudo-oligosaccharide (Valiolamide)	α -glucosidase ở ruột
Cladosporium cladosporioides	Glycopeptide (tomastachin)	α -glucosidase ở động vật có vú
Cladosporium herbarum	Glycopeptide	α -glucosidase trong nước bọt và tụy
Aspergillus niger	Glycopeptide	α -glucosidase của <i>Aspergillus</i>

5. Nấm sợi *Aspergillus* spp.

5.1. Giới thiệu chủng nấm sợi *Aspergillus* spp.

Chi *Aspergillus* bao gồm hơn 340 loài nấm sợi phổ biến và phân bố khắp nơi trên toàn thế giới [41]. Trong tự nhiên, các chủng nấm *Aspergillus* là tác nhân chính gây ra sự phân hủy các chất hữu cơ khác nhau. Nấm *Aspergillus* cũng gây ra một số bệnh cho thực vật và tạo ra các độc tố có thể gây ô nhiễm cho thực phẩm từ thực vật khác nhau [42]. Nấm *Aspergillus* sinh sản chủ yếu bằng cách hình thành bào tử vô tính, cấu trúc được tạo ra trong các cấu trúc đa bào chuyên biệt được gọi là conidiophores. Dựa trên sự tương đồng về hình thái của các conidiophores này với aspergillum (vòi phun nước thánh), chi *Aspergillus* đã được đặt tên bởi một nhà linh mục - nhà sinh vật học người Ý Pier Antonio Micheli [41, 43]. Hình thái của conidiophores (kích thước, màu sắc và sự sắp

xếp của các bào tử) là những thông số, tiêu chí quan trọng để xác định và phân loại loài trong chi *Aspergillus*.

Nấm *Aspergillus* có thể có tác dụng có lợi mà cũng có bất lợi đối với con người và môi trường [41]. Một số loài *Aspergillus*, chẳng hạn như *Aspergillus fumigatus* và *Aspergillus flavus*, có thể ảnh hưởng nghiêm trọng đến sức khỏe cộng đồng bằng cách gây ra bệnh aspergillosis xâm lấn hoặc aspergillosis dị ứng phổi - phế quản [44, 45]. Một số loài bao gồm *A. flavus* và *Aspergillus parasiticus* có thể làm ô nhiễm nguồn thực phẩm có nguồn gốc từ thực vật với độc tố nấm mốc aflatoxin – một chất gây ung thư mạnh nhất được tìm thấy trong tự nhiên. Việc tiêu thụ các thức ăn nhiễm aflatoxin có thể dẫn đến bệnh nặng bao gồm nhiễm độc aflatoxin, hoại tử gan hoặc ung thư gan [44, 46]. Mặt khác, nhiều loài *Aspergillus* được sử dụng để sản xuất enzyme, lên men thực phẩm, công nghệ sinh học và sản xuất dược phẩm [47]. Ví dụ, *Aspergillus oryzae*

được sử dụng rộng rãi để lên men thực phẩm truyền thống ở Đông Á [48]. *Aspergillus niger* được sử dụng để sản xuất các enzym khác nhau (ví dụ, amylase và pectinase) và axit hữu cơ (ví dụ, axit xitric) [49].

Nấm *Aspergillus* có khả năng tạo ra nhiều hợp chất chuyển hóa thứ cấp khác nhau. Mặc dù các chất chuyển hóa thứ cấp không tham gia trực tiếp vào quá trình sinh trưởng và phát triển bình thường của chúng nhưng một số đóng vai trò quan trọng đối với độc lực, khả năng bảo vệ vật chủ và sự tồn tại trong môi trường [50-52]. Các chất chuyển hóa thứ cấp như vậy có thể có lợi hoặc có hại cho con người. Statin và thuốc kháng sinh là những ví dụ về các sản phẩm có lợi. Statin là một nhóm các hợp chất làm giảm cholesterol trong cơ thể bằng cách ức chế HMG-CoA reductase, do đó làm giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch [53]. Lovastatin, statin đầu tiên được USFDA phê duyệt vào năm 1987, được sản xuất bởi *A. terreus* và được thương mại hóa bởi Merck [54]. *A. fumigatus* có thể tạo ra pyripyropene, là một chất làm giảm cholesterol khác bằng cách ức chế acyl-CoA: cholesterol cytransferase [55]. Ngoài ra, các dược chất quan trọng khác như chất đối kháng cholecystokinin và yếu tố hoạt hóa kênh ion được tạo ra bởi một số *Aspergillus* spp [56]. Một loại kháng sinh nổi tiếng, penicillin, được sản xuất bởi một số loài *Aspergillus* bao gồm *A. nidulans* [57]. Các loài *Aspergillus* cũng sản xuất các sản phẩm khác có công dụng lâm sàng như các hoạt động chống ung thư hoặc chống nấm [58].

5.2. Nghiên cứu hoạt chất ức chế enzym α -glucosidase từ chủng *Aspergillus* trong nước và quốc tế.

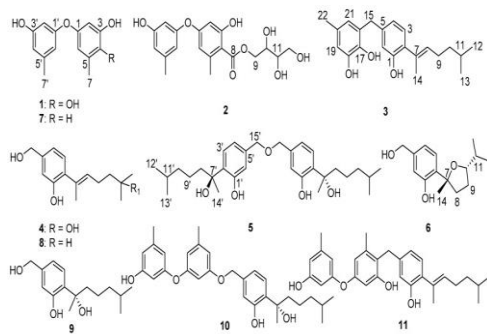
Sở hữu một nguồn các hợp chất chuyển hóa thứ cấp đa dạng, nấm là một nguồn sản xuất chính các AGIs (Bảng 2). Butyrolactone I và II được phân lập từ *Aspergillus terreus* trong đó butyrolactone I ($IC_{50} = 52,17 \pm 5,68 \mu\text{mol/L}$) có hoạt tính ức chế tương đối cao với glucosidase của nấm *Saccharomyces cerevisiae*. Với butyrolactone II, chất này kém hoạt động hơn đối với α -glucosidase ($IC_{50} = 96,01 \pm 3,70 \mu\text{mol/L}$), so với quercetin ($IC_{50} = 14,6 \pm 3,72 \mu\text{mol/L}$)

[30]. Bên cạnh đó, Dewi cùng các cộng sự cũng bước đầu xây dựng mối quan hệ cấu trúc – tác dụng về hoạt động ức chế α -glucosidase và chống oxy hóa của các dẫn xuất butyrolactone. Butyrolactone I có chuỗi bên prenyl và nhóm alpha hydroxy-lactone, thể hiện hoạt tính ức chế α -glucosidase mạnh nhất và cũng có các hoạt động chống oxy hóa với giá trị IC_{50} tương ứng là $52,17 \pm 5,68$ và $51,39 \pm 3,68 \mu\text{M}$. Ngược lại, Butyrolactone II (thiếu chuỗi bên prenyl) là chất chống oxy hóa mạnh nhất với IC_{50} là $17,64 \pm 6,41 \mu\text{M}$, nhưng ít hoạt động hơn đối với α -glucosidase. Sự acetyl hóa tất cả các nhóm hydroxyl của butyrolactone I làm giảm đáng kể cả hoạt động ức chế α -glucosidase và chống oxy hóa. Nhóm prenyl và alpha hydroxy-lactone dường như có tác dụng hiệp đồng đối với hoạt động ức chế nhưng không có tác dụng chống oxy hóa.

Bên cạnh đó, năm 2013, Kang cùng cộng sự [31] đã phân lập thành công một chất ức chế α -glucosidase được phát triển từ chủng nấm *Aspergillus oryzae* N159-1, được sàng lọc từ thực phẩm lên men truyền thống của Hàn Quốc. Nồng độ của chất ức chế đạt đến mức cao nhất khi nấm được nuôi cấy trong môi trường nước đậu nành thử nghiệm ở 27 °C trong 5 ngày. Chất ức chế được tinh sạch bằng cách sử dụng một loạt các bước tinh chế như phương pháp siêu lọc, sắc ký thẩm thấu gel Sephadex G-25, chiết pha rắn - trao đổi cation, sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo và sắc ký rây phân tử. Hiệu suất cuối cùng của quá trình tinh sạch là 1,9%. Kết quả phân tích sắc ký lỏng-khối phổ song song (LC-MS/MS) chỉ ra rằng chất ức chế α -glucosidase tinh chế là một tri-peptide, Pro-Phe-Pro, có trọng lượng phân tử là 360,1 Da. Giá trị IC_{50} của peptit chống lại hoạt động của α -glucosidase là 3,1 mg/mL.

Aspergillus aculeatus, một loại nấm được phân lập từ mẫu đất lấy ở Indonesia, được nuôi cấy trong môi trường lỏng để khảo sát một hợp chất mới và các nhà khoa học đã tìm ra được một chất ức chế α -glucosidase mới [29]. Chiết xuất từ sợi nấm của *A. aculeatus* cho thấy hoạt tính chống lại men α -glucosidase của loài nấm men *Saccharomyces cerevisiae* tương đối cao, tiềm

năng trong khi chúng có hoạt tính nhẹ chống lại α -glucosidase của động vật có vú với giá trị IC₅₀ lần lượt là 9,57 μ g/mL và 470,76 mg/mL. Các kết quả nghiên cứu cho thấy *A. aculeatus* là một nguồn tự nhiên đầy hứa hẹn có vai trò như một hợp chất dẫn đường trong việc phát hiện ra thuốc trị ĐTĐ tuýp 2.



Hình 7. Cấu trúc của các hợp chất phân lập từ chủng nấm *Aspergillus flavus* QSG-3 [59].

Đến năm 2018, Wu cùng các cộng sự tiếp tục nghiên cứu và tìm ra các chất có tiềm năng cho

hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase từ loài nấm mốc *Aspergillus flavus* QSG-3 (Hình 7) [59].

Hai ete diphenyl mới (1 và 2) và bốn sesquiterpenoit phenolic bisabolane mới (3 - 6), cùng với năm dẫn xuất liên quan đã biết trước đó được phân lập từ việc nuôi cấy nấm nội sinh *A. flavus* QSG-3 thu được từ một nhánh tươi của cây *Kandelia obobata*, được thu thập từ thành phố Huệ Châu, tỉnh Quảng Đông, Trung Quốc. Trong đó, các hợp chất 3, 5, 10 và 11 cho thấy tác dụng ức chế mạnh mẽ với giá trị IC₅₀ trong khoảng 1,5 - 4,5 μ M [59].

Nhìn chung, *Aspergillus* là một chi nấm rất tiềm năng cho việc khai thác tìm ra hướng đi mới cho các phương pháp điều trị bằng thuốc đối với bệnh ĐTĐ. Tuy nhiên, tại Việt Nam, quá trình nghiên cứu các hợp chất ức chế enzyme α -glucosidase tại Việt Nam còn khá hạn chế. Chính vì vậy cần tiếp tục nghiên cứu các điều kiện thích hợp để tách chiết và tinh sạch hoạt chất ức chế enzyme α -glucosidase từ dịch lên men của các loài nấm này, từ đó xác định được cấu trúc cụ thể và định danh cho hoạt chất này.

Bảng 2. Một số hoạt chất ức chế α -glucosidase từ chủng nấm *Aspergillus*

Nguồn phân lập	Hoạt chất ức chế α -glucosidase	Giá trị IC ₅₀
<i>Aspergillus terreus</i>	Butyrolactone (I)	52,17 \pm 5,68 μ mol/L
	Butyrolactone (II)	96,01 \pm 3,70 μ mol/L
<i>Aspergillus oryzae</i> N159-1	Tri-peptide (Pro-Phe-Pro)	3,1 μ g/mL
<i>Aspergillus aculeatus</i>	(Chưa xác định)	9,57 μ g/mL
<i>Aspergillus flavus</i> QSG-3	C ₂₂ H ₂₈ O ₃ (3)	4,5 μ mol/L
	C ₃₀ H ₄₆ O ₅ (5)	3,1 μ mol/L
	peniciaculin A (10)	1,5 μ mol/L
	expansol D (11)	2,3 μ mol/L

6. Kết luận

Các sản phẩm nguồn gốc từ tự nhiên vẫn được coi là nguồn tiềm năng để khám phá và phát triển thuốc mới. Hơn nữa, sự đa dạng loài vi sinh vật từ vi khuẩn, nấm là một nguồn phong phú của các hóa chất hoạt tính sinh học, ít tác dụng không mong muốn hơn mà thể hiện các tác dụng dược lý mạnh. Tiêu biểu trong số đó là các chủng nấm *Aspergillus*, với nhiều bằng chứng cho thấy sự đa dạng trong hợp chất chuyển hóa

thứ cấp, một nguồn tiềm năng để khai thác các tác dụng dược lý sử dụng trong điều trị bệnh đái tháo đường. Tổng quan này cung cấp thông tin về hoạt chất ức chế enzyme α -glucosidase và các nghiên cứu tổng hợp enzyme này từ các chủng nấm *Aspergillus* ứng dụng trong điều trị bệnh ĐTĐ.

Lời cảm ơn

Chúng tôi trân trọng cảm ơn Ban lãnh đạo Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà

Nội, các cán bộ Bộ môn Y Dược học cơ sở - Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội đã hỗ trợ chúng tôi thực hiện nghiên cứu này.

Tài liệu tham khảo

- [1] W. H. Organization, Classification of Diabetes Mellitus, <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/diabetes> (accessed on: May 11th, 2021).
- [2] J. Thrasher, Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Available Therapies, *Am J Cardiol*, Vol. 120, No. 1, 2017, pp. S4-S16, <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.05.009>.
- [3] W. Hakamata, M. Kurihara, H. Okuda, T. Nishio, T. Oku, Design and Screening Strategies for Alpha-glucosidase Inhibitors Based on Enzymological Information, *Curr Top Med Chem*, Vol. 9, No. 1, 2009, pp. 3-12, <https://doi.org/10.2174/156802609787354306>.
- [4] US, Patent Version Number: US4062950A, Amino Sugar Derivatives, <https://patents.google.com/patent/US4062950A/en> (accessed on: May 11th, 2021).
- [5] A. S. Dabhi, N. R. Bhatt, M. J. Shah, Voglibose: an Alpha- glucosidase Inhibitor, *J Clin Diagn Res*, Vol. 7, No. 12, 2013, pp. 3023-3027, <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/6373.3838>.
- [6] P. Durruty, M. Sanzana, L. Sanhueza, Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus, *Type 2 Diabetes - from Pathophysiology to Modern Management*, Intechopen, United Kingdom, 2019, pp. 1-18.
- [7] L. N. Khue, T. H. Dang, T. H. Quang, N. T. Khue et al., Guidelines for Diagnosis and Treatment of Diabetes Type 2, Ministry of Health, Vietnam, 2021 (in Vietnamese).
- [8] M. Okuyama, W. Saburi, H. Mori, A. Kimura, Alpha-Glucosidases and Alpha-1,4-Glucan Lyases: Structures, Functions, and Physiological Actions, *Cell Mol Life Sci*, Vol. 73, 2016, pp. 2727-2751, <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2247-5>.
- [9] V. L. Yip, S. G. Withers, Nature's Many Mechanisms for The Degradation of Oligosaccharides, *Org Biomol Chem*, Vol. 19, No. 2, 2004, pp. 2707-2713, <https://doi.org/10.1039/B408880H>.
- [10] B. Henrissat, A. Bairoch, New Families in The Classification of Glycosyl Hydrolases Based on Amino Acid Sequence Similarities, *Biochem J*, Vol. 293, No. 3, 1993, pp. 781-788, <https://doi.org/10.1042/bj2930781>.
- [11] B. Henrissat, A Classification of Glycosyl Hydrolases Based on Amino Acid Sequence Similarities, *Biochem J*, Vol. 280, No. 2, 1991, pp. 309-316, <https://doi.org/10.1042/bj2800309>.
- [12] R. Gupta, P. Gigras, H. Mohapatra, V. K. Goswami, B. Chauhan, Microbial A-amylases: A Biotechnological Perspective, *Process Biochemistry*, Vol. 38, No. 11, 2003, pp. 1599-1616, [https://doi.org/10.1016/s0032-9592\(03\)00053-0](https://doi.org/10.1016/s0032-9592(03)00053-0).
- [13] C. V. D. Maarel, B. V. D. Veen, J. C. M. Uitdehaag, H. Leemhuis, L. Dijkhuizen, Properties and Applications of Starch-Converting Enzymes of The A-Amylase Family, *Journal of Biotechnology*, Vol. 94, No. 2, 2002, pp. 137-155, [https://doi.org/10.1016/s0168-1656\(01\)00407-2](https://doi.org/10.1016/s0168-1656(01)00407-2).
- [14] N. R. Kim, D. W. Jeong, D. S. Ko, J. H. Shim, Characterization of Novel Thermophilic Alpha-Glucosidase from *Bifidobacterium Longum*, *Int J Biol Macromol*, Vol. 99, 2017, pp. 594-599, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.03.009>.
- [15] D. R. Rose, M. M. Chaudet, K. Jones, Structural Studies of The Intestinal Alpha-Glucosidases, Maltase-glucoamylase and Sucrase-isomaltase, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, Vol. 66, No. 3, 2018, pp. S11-S13, <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001953>.
- [16] L. Ren, X. Qin, X. Cao, L. Wang, F. Bai, G. Bai, Y. Shen, Structural Insight into Substrate Specificity of Human Intestinal Maltase-Glucoamylase, *Protein Cell*, Vol. 2, 2011, pp. 827-836, <https://doi.org/10.1007/s13238-011-1105-3>.
- [17] L. Sim, C. Willemsma, S. Mohan, H. Y. Naim, B. M. Pinto, D. R. Rose, Structural Basis for Substrate Selectivity in Human Maltase-Glucoamylase and Sucrase-Isomaltase N-Terminal Domains, *J Biol Chem*, Vol. 285, No. 23, 2010, pp. 17763-17770, <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.078980>.
- [18] K. Jones, L. Sim, S. Mohan, J. Kumarasamy, H. Liu, S. Avery, H. Y. Naim, R. Q. Calvillo, B. L. Nichols, B. M. Pinto, D. R. Rose, Mapping The Intestinal Alpha-Glucogenic Enzyme Specificities of Starch Digesting Maltase-Glucoamylase and Sucrase-Isomaltase, *Bioorg Med Chem*, Vol. 19, 2011, pp. 3929-3934, <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.05.033>.
- [19] P. T. T. Chau, P. T. Nghia, *Enzyme and Application*, Education Publisher, Vietnam, 2009.
- [20] Researchgate, Food Protein-Derived Bioactive Peptides in Management of Type 2 Diabetes - Scientific Figure, https://www.researchgate.net/figure/Mechanism-of-action-of-alpha-glucosidase-inhibitors_fig2_279991207 (accessed on: May 10th, 2021).
- [21] Z. Liu, S. Ma, Recent Advances in Synthetic Alpha-Glucosidase Inhibitors, *Chem Med Chem*,

- Vol. 12, No. 11, 2017, pp. 819-829, <https://doi.org/10.1002/cmdc.201700216>.
- [22] A. Lee, P. Patrick, J. Wishart, M. Horowitz, J. E. Morley, The Effects of Miglitol on Glucagon-Like Peptide-1 Secretion And Appetite Sensations in Obese Type 2 Diabetics, *Diabetes Obes Metab*, Vol. 4, No. 5, 2002, pp. 329-335, <https://doi.org/10.1046/j.14631326.2002.00219.x>.
- [23] I. Takei, K. Miyamoto, O. Funae, N. Ohashi, S. Meguro, M. Tokui, T. Saruta, Secretion of GIP in Responders to Acarbose in Obese Type 2 (NIDDM) Patients, *Journal of Diabetes and Its Complications*, Vol. 15, No. 5, 2001, pp. 245-249, [https://doi.org/10.1016/s1056-8727\(01\)00148-9](https://doi.org/10.1016/s1056-8727(01)00148-9).
- [24] X. Bian, X. Fan, C. Ke, Y. Luan, G. Zhao, A. Zeng, Synthesis and Alpha-Glucosidase Inhibitory Activity Evaluation of N-Substituted Aminomethyl-Beta-D-Glucopyranosides, *Bioorg Med Chem*, Vol. 21, No. 17, 2013, pp. 5442-5450, <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.06.002>.
- [25] J. B. Yang, J. Y. Tian, Z. Dai, F. Ye, S. C. Ma, A. G. Wang, α -Glucosidase Inhibitors Extracted from The Roots of Polygonum Multiflorum Thunb, *Fitoterapia*, Vol. 117, 2017, pp. 65-70, <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.11.009>.
- [26] Z. Yin, W. Zhang, F. Feng, Y. Zhang, W. Kang, α -Glucosidase Inhibitors Isolated from Medicinal Plants, *Food Science and Human Wellness*, Vol. 3, No.3-4, 2014, pp. 136-174, <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2014.11.003>.
- [27] P. Qiu, Z. Liu, Y. Chen, R. Cai, G. Chen, Z. She, Secondary Metabolites with Alpha-Glucosidase Inhibitory Activity from The Mangrove Fungus *Mycosphaerella* sp. SYSU-DZG01, *Mar Drugs*, Vol. 17, No. 8, 2019, pp. 483-508, <https://doi.org/10.3390/md17080483>.
- [28] S. Munasaroh, S. R. Tamat, R. T. Dewi, Isolation and Identification of α -Glucosidase Inhibitor from *Aspergillus Terreus* F38, *Indonesian Journal of Pharmacy*, Vol. 29, No. 2, 2018, pp. 74-79, <https://doi.org/10.14499/indonesianjpharm29iss2pp74>.
- [29] R. T. Dewi, A. Suparman, H. Mulyani, P. D. N. Lotulung, Identification of A New Compound as α -Glucosidase Inhibitor from *Aspergillus Aculeatus*, *Annales Bogorienses*, Vol. 20, No. 1, 2016, pp. 19-23, <https://doi.org/10.14203/ann.bogor.2016.v20.n1.19-23>.
- [30] R. T. Dewi, S. Tachibana, A. Darmawan, Effect on α -Glucosidase Inhibition and Antioxidant Activities of Butyrolactone Derivatives from *Aspergillus Terreus* MC751, *Medicinal Chemistry Research*, Vol. 23, 2014, pp. 454-460, <https://doi.org/10.1007/s00044-013-0659-4>.
- [31] M. G. Kang, S. H. Yi, J. S. Lee, Production and Characterization of A New Alpha-Glucosidase Inhibitory Peptide from *Aspergillus Oryzae* N159-1, *Mycobiology*, Vol. 41, No. 3, 2013, pp. 149-154, <https://doi.org/10.5941/MYCO.2013.41.3.149>.
- [32] S. Onose, R. Ikeda, K. Nakagawa, T. Kimura, K. Yamagishi, O. Higuchi, T. Miyazawa, Production of The Alpha-Glucosidase Inhibitor 1-Deoxynojirimycin from *Bacillus* Species, *Food Chem*, Vol. 138, No. 1, 2013, pp. 516-523, <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.11.012>.
- [33] Y. P. Zhu, K. Yamaki, T. Yoshihashi, M. Ohnishi Kameyama, X. T. Li, Y. Q. Cheng, Y. Mori, L. T. Li, Purification and Identification of 1-Deoxynojirimycin (DNJ) in Okara Fermented by *Bacillus Subtilis* B2 from Chinese Traditional Food (Meitaoza), *J Agric Food Chem*, Vol. 58, No. 7, 2010, pp. 4097-4103, <https://doi.org/10.1021/jf9032377>.
- [34] A. Tabussum, N. Riaz, M. Saleem, M. Ashraf, M. Ahmad, U. Alam, B. Jabeen, A. Malik, A. Jabbar, α -Glucosidase Inhibitory Constituents from *Chrozophora Plicata*, *Phytochemistry Letters*, Vol. 6, No. 4. 2013, pp. 614-619, <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2013.08.005>.
- [35] M. Yagi, T. Kouno, Y. Aoyagi, H. Murai, The Structure of Moranoline, A Piperidine Alkaloid from *Morus* Species, *Journal of The Agricultural Chemical Society of Japan*, Vol. 50, No. 11, 1976, pp. 571-572, https://doi.org/10.1271/nogeikagaku1924.50.11_571.
- [36] M. Hemker, A. Stratmann, K. Goeke, W. Schroder, J. Lenz, W. Piepersberg, H. Pape, Identification, Cloning, Expression, and Characterization of The Extracellular Acarbose-Modifying Glycosyltransferase, AcbD, from *Actinoplanes* Sp. Strain SE50, *J Bacteriol*, Vol. 183, No. 15, 2001, pp. 4484-4492, <https://doi.org/10.1128/JB.183.15.4484-4492.2001>.
- [37] E. Truscheit, I. Hillebrand, B. Junge, L. Müller, W. Puls, D. Schmidt, Microbial α -Glucosidase Inhibitors: Chemistry, Biochemistry, and Therapeutic Potential, Presented at Drug Concentration Monitoring Microbial alpha-Glucosidase Inhibitors Plasminogen Activators, Springer-Verlag, Berlin, 1988.
- [38] Y. Kameda, N. Asano, M. Yoshikawa, M. Takeuchi, T. Yamaguchi, K. Matsui, S. Horii, H. Fukase, Valiolamine, A New Alpha-Glucosidase Inhibiting Aminocyclitol Produced by *Streptomyces Hygroscopicus*, *J Antibiot (Tokyo)*, Vol. 37, No. 11, 1984, pp. 1301-1307, <https://doi.org/10.7164/antibiotics.37.1301>.
- [39] D. T. Tuyen, V. V. Hanh, V. T. T. Hang, D. K. Trinh, D. T. Quyen, Extraction and Purification of DNJ (1-Deoxynojirimycin) Inhibiting α -Glucosidase from *B. Subtilis* VN9

- Strain Isolated from Vietnam, National Biotechnology Conference, 2013.
- [40] D. T. Tuyen, Optimization and Purification of α -Glucosidase Inhibitor from *Bacillus Subtilis* YT20 Isolated in Vietnam, Vietnam Journal of Science and Technology, Vol. 59, No. 2, 2021, pp. 179-188, <https://doi.org/10.15625/2525-2518/59/2/14928>.
- [41] S. E. Baker, J. W. Bennett, An Overview of the Genus *Aspergillus*, *Aspergillus: Molecular Biology and Genomics*, The Aspergilli, Taylor & Francis, United Kingdom, 2008, pp. 3-13.
- [42] H. C. Gugnani, Ecology and Taxonomy of Pathogenic *Aspergilli*, *Front Biosci*, Vol. 8, No. 6, 2003, pp. s346- s357, <https://doi.org/10.2741/1002>.
- [43] C. G. Shaw, The Genus *Aspergillus*, *Science*, Vol. 150, No. 3697, 1965, pp. 736-737, <https://doi.org/10.1126/science.150.3697.736-a>.
- [44] M. T. Hedayati, A. C. Pasqualotto, P. A. Warn, P. Bowyer, D. W. Denning, *Aspergillus Flavus*: Human Pathogen, Allergen and Mycotoxin Producer, *Microbiology*, Vol. 153, No. 6, 2007, pp. 1677-1692, <https://doi.org/10.1099/mic.0.2007/007641-0>.
- [45] T. R. Dagenais, N. P. Keller, Pathogenesis of *Aspergillus Fumigatus* in Invasive Aspergillosis, *Clin Microbiol Rev*, Vol. 22, No. 3, 2009, pp. 447-465, <https://doi.org/10.1128/CMR.00055-08>.
- [46] S. Amaike, N. P. Keller, *Aspergillus Flavus*, *Annu Rev Phytopathol*, Vol. 49, 2011, pp. 107-133, <https://doi.org/10.1146/annurev-phyto-072910-095221>.
- [47] J. Houbraeken, R. P. De Vries, R. A. Samson, Modern Taxonomy of Biotechnologically Important *Aspergillus* and *Penicillium* Species, *Adv Appl Microbiol*, Vol. 86, 2014, pp. 199-249, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800262-9.00004-4>.
- [48] E. Ichishima, Development of Enzyme Technology for *Aspergillus Oryzae*, *A. Sojae*, and *A. Luchuensis*, *The National Microorganisms of Japan, Biosci Biotechnol Biochem*, Vol. 80, No. 9, 2016, pp. 1681-1692, <https://doi.org/10.1080/09168451.2016.1177445>.
- [49] E. Schuster, N. Dunn-Coleman, J. C. Frisvad, P. W. Van Dijck, on The Safety of *Aspergillus Niger*-A Review, *Appl Microbiol Biotechnol*, Vol. 59, No. 4-5, 2002, pp. 426-435, <https://doi.org/10.1007/s00253-002-1032-6>.
- [50] J. H. Yu, N. Keller, Regulation of Secondary Metabolism in Filamentous Fungi, *Annu Rev Phytopathol*, Vol. 43, 2005, pp. 437-458, <https://doi.org/10.1146/annurev.phyto.43.040204.140214>.
- [51] J. F. Sanchez, A. D. Somoza, N. P. Keller, C. C. Wang, Advances in *Aspergillus* Secondary Metabolite Research in The Post-Genomic Era, *Nat Prod Rep*, Vol. 29, No. 3, 2012, pp. 351-371, <https://doi.org/10.1039/c2np00084a>.
- [52] J. W. Bennett, M. Klich, Mycotoxins, *Clin Microbiol Rev*, Vol. 16, 2003, pp. 497-516, <https://doi.org/10.1128/cmr.16.3.497-516.2003>.
- [53] Q. Zhou, J. K. Liao, Statins and cardiovascular Diseases: from Cholesterol Lowering to Pleiotropy, *Curr Pharm Des*, Vol. 15, No. 5, 2009, pp. 467-478, <https://doi.org/10.2174/138161209787315684>.
- [54] A. W. Alberts, Discovery, Biochemistry and Biology of Lovastatin, *Am J Cardiol*, Vol. 62, No. 15, 1988, pp. 10J-15J, [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(88\)90002-1](https://doi.org/10.1016/0002-9149(88)90002-1).
- [55] H. Tomoda, Y. K. Kim, H. Nishida, R. Masuma, S. Omura, Pyripyropenes, Novel Inhibitors of Acyl-Coa: Cholesterol Acyltransferase Produced by *Aspergillus Fumigatus*- Production, Isolation, and Biological Properties, *J Antibiot (Tokyo)*, Vol. 47, No. 2, 1994, pp. 148-153, <https://doi.org/10.7164/antibiotics.47.148>.
- [56] F. Pelaez, Biological Activities of Fungal Metabolites, Marcel Dekker, United States of America, 2004.
- [57] E. L. Dulaney, Penicillin Production by The *Aspergillus Nidulans* Group, *Mycologia*, Vol. 39, No. 5, 2018, pp. 582-586, <https://doi.org/10.1080/00275514.1947.12017637>.
- [58] T. T. Bladt, J. C. Frisvad, P. B. Knudsen, T. O. Larsen, Anticancer and Antifungal Compounds from *Aspergillus*, *Penicillium* and Other Filamentous Fungi, *Molecules*, Vol. 18, No. 9, 2013, pp. 11338-11376, <https://doi.org/10.3390/molecules180911338>.
- [59] Y. Wu, Y. Chen, X. Huang, Y. Pan, Z. Liu, T. Yan, W. Cao, Z. She, α -Glucosidase Inhibitors: Diphenyl Ethers and Phenolic Bisabolane Sesquiterpenoids from The Mangrove Endophytic Fungus *Aspergillus Flavus* QSG-3, *Mar Drugs*, Vol. 16, No. 9, 2018, pp. 307-316, <https://doi.org/10.3390/md16090307>.