



Original Article

Screening *In Silico* Alpha-amylase and Alpha-glucosidase Inhibitory Activity of Flavonoid Compounds for the Treatment of Type 2 Diabetes

Bui Thanh Tung*, Le Thi Huong, Trinh Thi Duong,
Nguyen Thi Huyen, Nguyen Thi Thuy

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

Received 25 January 2024

Revised 26 February 2024; Accepted 18 March 2024

Abstract: Diabetes mellitus (diabetes) is a chronic disease associated with metabolic disorders and hyperglycemia. α -glucosidase and α -amylase, which play an important role in the hydrolysis of starch and carbohydrates, are enzymes. They are related to the increase and decrease in blood glucose levels. Flavonoids are a common group of natural compounds that have been shown to have many beneficial health effects. This study used molecular docking methods and drug-like criteria, predicting pharmacokinetics-toxicity (ADMET) to screen and evaluate potential flavonoid compounds in the treatment of type 2 diabetes. After screening the compounds, we obtained 46 compounds with lower binding energies than the positive controls, which are acarbose. Using Lipinski's rule of five, we evaluated the drug-likeness of the compounds and identified 12 compounds that met the criteria. Then, continuing to analyze according to pharmacokinetic and toxicological parameters (ADMET), we obtained 3 compounds including Galangin, Maackiain, and Corylin, that have the potential to be developed into drugs when showing the ability to simultaneously inhibit both enzymes α -glucosidase and α -amylase have positive properties: binding energy is lower than the control, creates many interactions with target proteins in the active site, has drug-like properties, relatively good pharmacokinetic properties and low toxicity. Therefore, further *in vitro* and *in vivo* studies are needed to develop these potential compounds into drugs for the treatment of type 2 diabetes.

Keywords: Molecular Docking, Type 2 Diabetes Mellitus, Enzyme α -amylase, Enzyme α -glucosidase, Flavonoid.

* Corresponding author.

E-mail address: tungbt.ump@vnu.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4581>

Sàng lọc *in silico* một số hợp chất flavonoid có tác dụng ức chế alpha-amylase và alpha-glucosidase định hướng điều trị bệnh đái tháo đường type 2

Bùi Thanh Tùng*, Lê Thị Hương, Trịnh Thị Dương,
Nguyễn Thị Huyền, Nguyễn Thị Thúy

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

Nhận ngày 25 tháng 01 năm 2024

Chỉnh sửa ngày 26 tháng 02 năm 2024; Chấp nhận đăng ngày 18 tháng 3 năm 2024

Tóm tắt: Đái tháo đường (ĐTĐ) là bệnh lý mạn tính có liên quan đến rối loạn chuyển hóa và tăng glucose huyết. α -glucosidase và α -amylase là các enzym có vai trò quan trọng trong quá trình thủy phân tinh bột và carbohydrat, liên quan đến sự tăng giảm nồng độ glucose máu. Flavonoid là nhóm hợp chất tự nhiên phổ biến và đã được chứng minh nhiều tác dụng có lợi cho sức khỏe. Nghiên cứu này sử dụng phương pháp docking phân tử và các bộ tiêu chí giống thuốc, dự đoán dược động học-độc tính (ADMET) nhằm sàng lọc và đánh giá tiềm năng trong điều trị bệnh ĐTĐ type 2 của một số hợp chất nhóm flavonoid. Sau khi sàng lọc bằng phương pháp docking phân tử, chúng tôi thu được 46 hợp chất có năng lượng liên kết thấp hơn chất chứng dương là acarbose. Sử dụng quy tắc 5 Lipinski đánh giá đặc tính giống thuốc để phát triển thành thuốc theo đường uống, thu được 12 hợp chất. Sau đó, tiếp tục phân tích theo các thông số dược động học và độc tính (ADMET) thu được 3 hợp chất bao gồm Galangin, Maaackiain và Corylin có tiềm năng phát triển thành thuốc khi cho thấy khả năng ức chế đồng thời hai enzym α -glucosidase và α -amylase với các đặc tính khả quan: năng lượng liên kết thấp hơn đối chứng, tạo nhiều tương tác với protein đích trong vùng hoạt động, có tính giống thuốc, đặc tính dược động học tương đối tốt và ít độc tính. Tuy nhiên, cần tiến hành thêm các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* sâu hơn để phát triển các hợp chất tiềm năng này thành thuốc điều trị bệnh đái tháo đường type 2.

Từ khóa: Docking phân tử, ĐTĐ type 2, Enzym α -amylase, Enzym α -glucosidase, Flavonoid.

1. Mở đầu

ĐTĐ là bệnh không lây nhiễm phổ biến hiện nay, đang gia tăng với tốc độ đáng báo động, được xem là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong và tàn tật trên toàn thế giới và tại Việt Nam, đặc biệt là ĐTĐ type 2. Đây là bệnh lý mạn tính có liên quan đến sự tăng glucose huyết và các rối loạn về chuyển hóa carbohydrat, protid, lipid. Nếu không được kiểm soát và điều trị sẽ dẫn đến các biến chứng nghiêm

trọng như thúc đẩy quá trình đông máu, bệnh võng mạc tiểu đường, tăng huyết áp,... Theo Liên đoàn ĐTĐ Quốc tế (IDF), năm 2021, cứ 10 người trưởng thành trên toàn thế giới thì có một người mắc bệnh tiểu đường, ước tính chi phí y tế toàn cầu là 966 tỷ đô la Mỹ vào năm 2021 [1]. Tại Việt Nam, theo kết quả điều tra của Bộ Y tế năm 2021 cho thấy cả nước có khoảng 7,1% số người trưởng thành bị mắc ĐTĐ, tương ứng với khoảng 5 triệu người. Trong số đó, chỉ có khoảng 1,75 triệu người (chiếm khoảng 35%) đã được chẩn

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: tungbt.ump@vnu.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4581>

đoán và khoảng 1,16 triệu người (khoảng 23,3%) đang được quản lý, điều trị tại các cơ sở y tế. Theo dự đoán, những con số này sẽ tiếp tục tăng nhanh trong tương lai. Vì vậy, đây được xem là vấn đề cấp thiết và cần phải có những đánh giá sâu hơn về tác động của bệnh ĐTĐ đối với cuộc sống của người bệnh [2].

Enzym α -amylase (AA) là enzym rất phổ biến trong nhiều loài sinh vật. AA có thể thủy phân cả hồ tinh bột và hạt tinh bột nguyên để tạo các phân tử đường glucose, maltose hấp thu vào máu [3]. Enzym α -glucosidase (AG) là một exoenzym được tìm thấy trên viền bàn chải của tế bào niêm mạc ruột người (bao gồm maltase, α -dextrinase và sucrase). Enzym này tham gia vào quá trình chuyển hóa carbohydrat của cơ thể và cắt glucose từ các polysaccharid bằng cách thủy phân liên kết α -1,4-glycosid [4]. Vì vậy, việc kiểm soát chặt chẽ đường huyết sau ăn bằng cách ức chế α -glucosidase và α -amylase có ý nghĩa đối với sự phát triển, phòng ngừa và điều trị bệnh nhân ĐTĐ.

Flavonoid là nhóm gồm hơn 4000 hợp chất polyphenolic có mặt trong hầu hết các loài thực vật. Nhiều hoạt tính sinh học của nhóm hợp chất này đã được chứng minh có tác dụng trong bảo vệ sức khỏe con người. Tác dụng chủ yếu và được biết đến nhiều nhất của flavonoid là chống oxy hóa, giảm nguy cơ mắc các bệnh tim mạch và chống lão hóa [5]. Ngoài ra, các tác dụng trong ức chế sự phát triển của các vi sinh vật, chống viêm nhiễm và khả năng chống ung thư cũng đã được nghiên cứu và chứng minh [6, 7]. Vì vậy, đây là nhóm hợp chất tiềm năng cần được khai thác và nghiên cứu nhiều hơn, đặc biệt là các tác dụng trên hệ tim mạch và tiêu đường nhằm đáp ứng nhu cầu trong điều trị. Do đó, trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành sàng lọc một số hợp chất flavonoid để phát triển thành thuốc định hướng điều trị bệnh ĐTĐ.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Mô hình docking

2.1.1. Chuẩn bị protein

Cấu trúc của enzym AA và AG được tải về từ cơ sở dữ liệu Protein Data Bank ở định dạng

PDB lần lượt là: 2QV4 và 3W37 với ligand đồng kết tinh tương ứng QV4 và NAG [8, 9]. Sau đó, tiến hành loại bỏ các phân tử nước, ligand đồng kết tinh và các phân tử nền bằng phần mềm Discovery Studio 2021 Client; đồng thời thêm hydro, tối ưu hóa ligand, gắn trường lực Kollman và chuyển về định dạng PDBQT bằng phần mềm Autodock Tools 1.5.7. Dựa vào các công bố trước đây về vị trí hoạt động của protein 2QV4 và 3W37, chúng tôi đã lựa chọn vùng hoạt động với kích thước hộp lưới lần lượt là: 70x70x70 Å, tọa độ (x; y; z) = (16,11; 49,57; 25,06) [10], và 60x60x70 Å, tọa độ trục (x; y; z) = (14,103; -27,101; -42,876) [11, 12].

2.1.2. Chuẩn bị phối tử

Sau khi thu thập và tải về các hợp chất flavonoid từ cơ sở dữ liệu PubChem ở định dạng SDF, chúng tôi sử dụng phần mềm Chimera để chuyển các phối tử này sang định dạng PDB. Sau đó, sử dụng phương pháp Gradient liên hợp (Conjugate Gradients) trong phần mềm Avogadro để tối ưu hóa năng lượng. Cuối cùng, chuyển thành định dạng PDBQT bằng phần mềm Autodock Tools.

2.1.3. Thực hiện quá trình docking phân tử các hợp chất

Các phối tử sau khi chuẩn bị, đảm bảo các điều kiện sẽ được dock vào vị trí hoạt động của protein bằng phần mềm Autodock Tools. Hợp chất lựa chọn là các hợp chất có giá trị năng lượng liên kết thấp hơn chất chứng dương (acarbose).

2.2. Đánh giá kết quả docking

Để đánh giá kết quả docking, chúng tôi tiến hành tách phối tử đồng tinh thể ra khỏi protein sau đó phối tử này được re-dock lại vào vùng hoạt động của mục tiêu để tính toán giá trị độ lệch bình phương trung bình gốc (RMSD). Kết quả quá trình docking được gọi là đáng tin cậy nếu giá trị độ lệch bình phương trung bình gốc (RMSD) không vượt quá 1,5 Å [13]. Khả năng gắn kết của các hợp chất với protein được đánh giá dựa trên tương tác với các acid amin và năng lượng liên kết được tính toán bằng phần mềm Autodock vina.

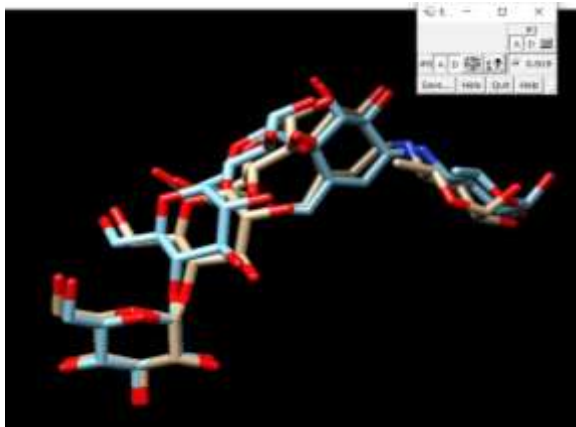
2.3. Đánh giá quy tắc Lipinski 5

Để đánh giá quy tắc 5 tiêu chí Lipinski, chúng tôi sử dụng công cụ trực tuyến (<http://www.scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>) để tính toán các thông số trong quy tắc nhằm đánh giá tính giống thuốc và không giống thuốc của một hợp chất có thể phát triển thành thuốc dùng đường uống nếu thỏa mãn 2 trong 5 tiêu chí sau:

- Trọng lượng phân tử: $MW < 500$ Dalton.
- Số lượng nhóm cho liên kết hydro (số lượng các nhóm $-NH$ và $-OH$): $HBD < 5$.
- Số lượng nhóm nhận liên kết hydro (Nguyên tử O và N): $HBA < 10$.
- Hệ số phân bố octanol/nước: $LogP < 5$.
- Độ khúc xạ mol phải nằm trong khoảng 40-130 [14].

2.4. Dự đoán các thông số dược động học và độc tính (ADMET)

Các hợp chất có tính giống thuốc thỏa mãn quy tắc Lipinski 5 tiếp tục được phân tích ADMET về các thông số dược động học và độc



Hình 1. Kết quả re-dock phối tử đồng kết tinh với protein 2QV4.

3.2. Kết quả quá trình docking các hợp chất với protein mục tiêu

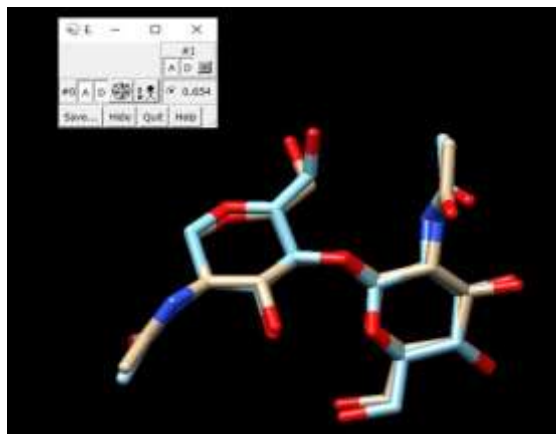
Tiến hành docking 73 hợp chất flavonoid lấy từ cơ sở dữ liệu Pubchem và đối chứng dương acarbose vào vị trí hoạt động của 2 enzym AG

tính bằng cách sử dụng công cụ trực tuyến pkCSM với dữ liệu đầu vào là công thức SMILES của các hợp chất được lấy từ cơ sở dữ liệu PubChem.

3. Kết quả

3.1. Đánh giá mô hình docking

Để đánh giá mô hình docking, cần xác định độ lệch bình phương trung bình gốc (RMSD) của phối tử đồng kết tinh trước và sau khi dock bằng cách tách phối tử này ra khỏi protein sau đó re-dock lại vào vị trí hoạt động của mục tiêu. Giá trị RMSD giúp đánh giá độ tin cậy của quá trình docking thông qua việc đánh giá sự tương đồng về cấu dạng, chông khí về cấu trúc của phối tử đồng kết tinh thể trước và sau khi dock. Kết quả RMSD của chúng tôi thu được là 0,919 Å với QV4 và 0,654 Å với NAG. Các giá trị đều thỏa mãn $RMSD < 1,5$ Å chứng tỏ kết quả docking phân tử vào mục tiêu là đáng tin cậy. Kết quả re-dock phối tử đồng kết tinh với protein được thể hiện ở các hình dưới đây.



Hình 2. Kết quả re-dock phối tử đồng kết tinh với protein 3W37.

và AA, chúng tôi thu được 46 hợp chất có giá trị năng lượng liên kết thấp hơn chất chứng dương và tương tác tốt với protein đích. Bảng 1 là kết quả docking của 46 hợp chất thỏa mãn. Các hợp chất này tiếp tục được đánh giá đặc tính giống thuốc thông qua quy tắc 5 Lipinski.

Bảng 1. Kết quả docking của 46 hợp chất thảo mộc

STT	Tên hoạt chất	Năng lượng liên kết (kCal/mol) với α -amylase	Năng lượng liên kết (kCal/mol) với α -glucosidase
1	Tectorigenin	-8,5	-8,4
2	Rhoifolin	-9,0	-8,6
3	Narcissoside	-8,6	-9,7
4	Maackiain	-8,3	-8,8
5	Isorhamnetin-3-O-neohesperidoside	-7,9	-8,3
6	Sec-O-Glucosylhamaudol	-9,3	-8,5
7	Cyanidin Chloride	-9,0	-8,3
8	Cyanidin-3-O-glucoside chloride	-8,2	-8,4
9	2"-O-Galloylhyperin	-9,9	-8,9
10	Pectolarin	-9,0	-9,4
11	Eriocitrin	-9,3	-9,2
12	Oroxin B	-9,6	-8,8
13	Oroxin A	-9,5	-8,2
14	Wogonoside	-9,6	-8,3
15	Rutin	-9,5	-10
16	Spinosin	-8,7	-8,4
17	Methyl hesperidin	-9,1	-9,0
18	(-)-Galocatechin gallate	-9,2	-8,5
19	(-)-Epicatechin gallate	-9,0	-9,3
20	(-)-Epigallocatechin gallate	-9,0	-9,7
21	Procyanidin B2	-9,8	-8,8
22	Naringin	-8,8	-8,5
23	Icariin	-8,8	-8,6
24	Narirutin	-9,4	-9,2
25	Silymarin	-10,0	-8,6
26	Amentoflavone	-11,6	-10,1
27	Complanatoside A	-8,0	-8,6
28	Quercetin	-9,3	-8,8
29	Liquiritin	-8,9	-9,0
30	Calycosin-7-O-beta-D-glucoside	-9,6	-8,8
31	Glucosylvitexin	-8,0	-8,6
32	Ononin	-9,1	-8,4
33	Neohesperidin	-9,3	-9,7
34	Scutellarin	-9,5	-8,2
35	Baicalin	-9,7	-8,6
36	Glycitin	-9,1	-8,2
37	Daidzin	-9,3	-8,3
38	Cosmosiin	-9,4	-8,3
39	Avicularin	-8,6	-8,3
40	Galangin	-8,7	-8,4
41	Corylin	-9,1	-9,0
42	Myricetin	-8,8	-8,6
43	Sciadopitysin	-10,4	-10,2
44	Hesperidin	-9,4	-9,2
45	Kaempferol	-8,7	-8,5
46	Luteolin	-9,1	-8,2
+	Acarbose	-7,9	-8,2

3.3. Kết quả đánh giá quy tắc 5 tiêu chí Lipinski

Bảng 2 là kết quả của 12/46 hợp chất có liên kết tốt với enzym AA và AG, đồng thời thỏa mãn 2/5 tiêu chí.

3.4. Đánh giá kết quả ADMET

Phân tích ADMET nhằm sàng lọc các hợp chất có đặc tính dược động học tốt và độc tính thấp nhất. Kết quả được trình bày ở Bảng 3 và Bảng 4.

Bảng 2. Kết quả đánh giá quy tắc 5 Lipinski

STT	Tên hợp chất	Phân tử khối	HBD	HBA	LogP	MR
1	Corylin	320,34	1	4	4,19	91,23
2	Cyanidin chloride	322,70	5	6	2,72	73,72
3	Daidzin	416,38	5	9	1,92	96,21
4	Galangin	270,24	3	5	2,60	70,72
5	Kaempferol	286,24	4	6	2,31	72,39
6	Liquiritin	418,40	5	9	0,28	101,26
7	Luteolin	286,24	4	6	2,13	72,48
8	Maackiain	284,27	1	5	2,73	72,28
9	Myricetin	318,24	6	8	1,72	75,72
10	Ononin	430,41	4	9	0,49	106,77
11	Quercetin	302,24	5	7	2,01	74,05
12	Tectorigenin	300,27	3	6	2,43	77,36

Bảng 3. Kết quả các đánh giá đặc tính hấp thu, phân bố và chuyển hóa

Tên hợp chất	Hấp thu		Phân bố			Chuyển hóa	
	Caco2	HIA	VDss	BBB	CNS	CYP2D6	CYP3A4
Corylin	1,26	96,87	0,43	0,18	-1,65	Không	Có
Cyanidin Chloride	-0,16	71,84	1,02	-0,90	-2,87	Không	Không
Daidzin	0,24	59,32	-0,17	-1,23	-3,58	Không	Không
Galangin	0,99	93,98	0,82	-0,75	-2,17	Không	Không
Kaempferol	0,03	74,29	1,27	-0,94	-2,23	Không	Không
Liquiritin	0,51	46,07	-0,16	-1,15	-3,87	Không	Không
Luteolin	0,09	81,13	1,15	-0,91	-2,25	Không	Không
Maackiain	1,24	96,92	0,10	-0,06	-2,06	Không	Không
Myricetin	0,09	65,93	1,32	-1,49	-3,71	Không	Không
Ononin	0,29	61,69	-0,54	-1,24	-3,72	Không	Không
Quercetin	-0,23	77,21	1,56	-1,10	-3,07	Không	Không
Tectorigenin	-0,13	84,51	0,17	-1,06	-2,40	Không	Không

Bảng 4. Kết quả đánh giá các đặc tính thải trừ và độc tính

Tên hợp chất	Thải trừ		Độc tính				
	Clr	OCT2	AMES	hERG	LD ₅₀	Gan	Da
Corylin	0,22	Không	Có	Không	2,42	Không	Không
Cyanidin Chloride	0,53	Không	Không	Không	2,46	Không	Không
Daidzin	0,14	Không	Không	Có	2,74	Không	Không
Galangin	0,26	Không	Không	Không	2,45	Không	Không
Kaempferol	0,48	Không	Không	Không	2,50	Không	Không
Liquiritin	0,34	Không	Có	Không	2,55	Không	Không

Luteolin	0,49	Không	Không	Không	2,46	Không	Không
Maackiain	0,21	Không	Có	Không	2,35	Không	Không
Myricetin	0,42	Không	Không	Không	2,50	Không	Không
Ononin	0,20	Không	Không	Không	2,69	Có	Không
Quercetin	0,41	Không	Không	Không	2,47	Không	Không
Tectorigenin	0,13	Không	Không	Không	2,33	Không	Không

(*Chú thích: Caco2: tính thấm qua màng, HIA: hấp thu tại ruột người, VDss: thể tích phân bố, BBB: hấp thu qua hàng rào máu não, CNS: tính thấm qua hệ thần kinh trung ương, Cl_r: độ thanh thải creatinine, OCT2: chất vận chuyển cation hữu cơ 2, AMES: khả năng gây ung thư, hERG: độc tính trên tim, LD₅₀: liều gây chết 50%).

Về quá trình hấp thu, các thông số về tính thấm qua màng (Caco2) và hấp thu ở ruột người (HIA) giúp đánh giá khả năng hấp thu của các hợp chất. Giá trị Caco2 > 0,9 (log Papp trong 10 cm/s) được coi là có tính thấm tốt qua màng. Đồng thời, các hợp chất được cho là có tính hấp thụ kém, vừa và tốt nếu HIA của chúng lần lượt nằm trong khoảng 0-20%, 20%-70%, và 70%-100%. Bảng 3 cho thấy có 3 hợp chất có tính thấm qua màng Caco2 và khả năng hấp thu ở ruột tốt nhất là Galangin, Maackiain, Corylin.

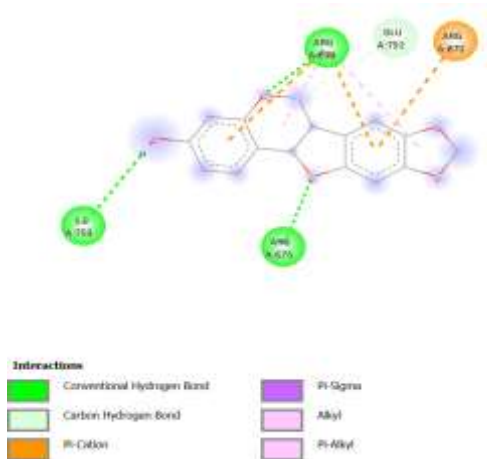
Trong quá trình phân bố, các hợp chất được cho là phân bố tốt đến các mô nếu giá trị log VDss > 0,45 và phân bố kém nếu log VDss < -0,15. Ngoài Daidzin, Liquiritin, Ononin các chất còn lại đều cho kết quả phân bố khá tốt. Đồng thời, tất cả các hợp chất đều được dự đoán không có khả năng hấp thu qua hàng rào máu não do có giá trị BBB < 0,3. Bên cạnh đó, Bảng 3 cho thấy chỉ có Corylin là hợp chất duy nhất có khả năng

thấm qua hệ thần kinh trung ương khi thỏa mãn CNS > -2.

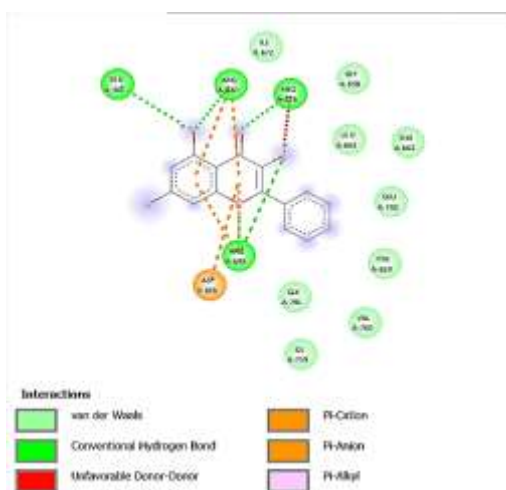
Về chuyển hóa, hệ cytochrome P450 là hệ enzym quan trọng trong quá trình chuyển hóa thuốc ở gan với hai CYP quan trọng là CYP3A4 và CYP2D6. Chỉ có Corylin chuyển hóa qua gan bởi CYP3A4. Các hợp chất còn lại không chuyển hóa qua gan.

Về thải trừ, tất cả các hợp chất đều không phải cơ chất của OCT2 (chất vận chuyển cation hữu cơ 2). Đây là cơ chất đóng vai trò quan trọng đối với việc giải độc và đào thải các dạng ion của thuốc cũng như các hợp chất nội sinh khỏi hệ thống tuần hoàn, là yếu tố quyết định đáng kể đến phản ứng và độ nhạy của thuốc.

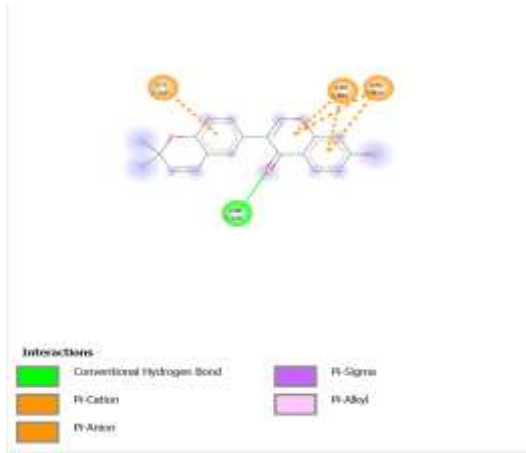
Về độc tính, Daidzin được dự đoán ức chế hERG, do đó có khả năng gây độc tính trên tim. Maackiain, Liquiritin, Corylin có nguy cơ gây ung thư (độc tính AMES). Ngoài Ononin gây độc trên gan, các chất còn lại đều không gây độc tính trên gan và da.



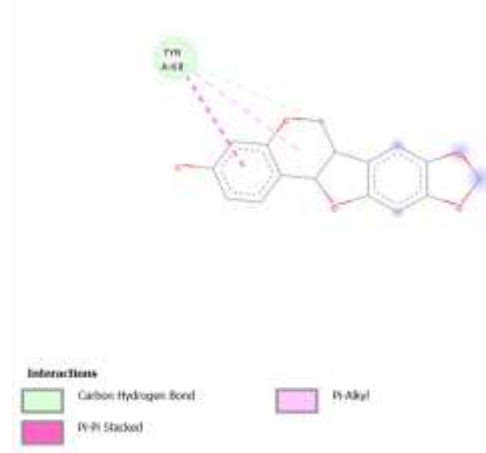
Tương tác 2D giữa Maackiain với enzym AG.



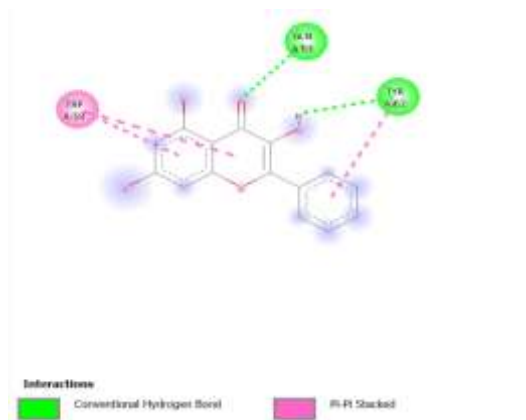
Tương tác 2D giữa Galangin với enzym AG.



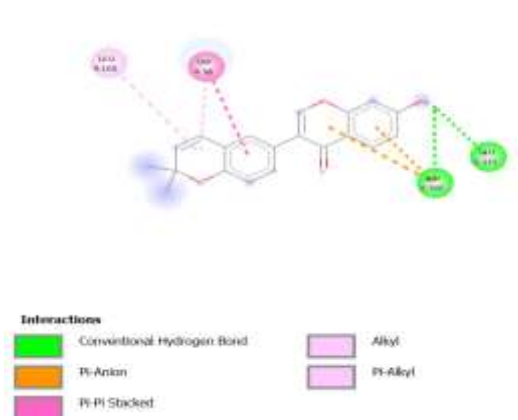
Tương tác 2D giữa Corylin với enzym AG.



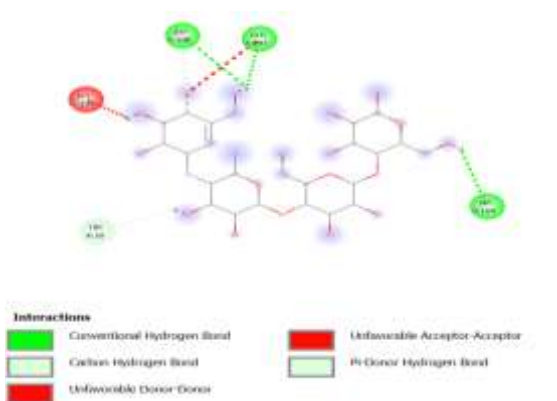
Tương tác 2D giữa Maackiain với enzym AA.



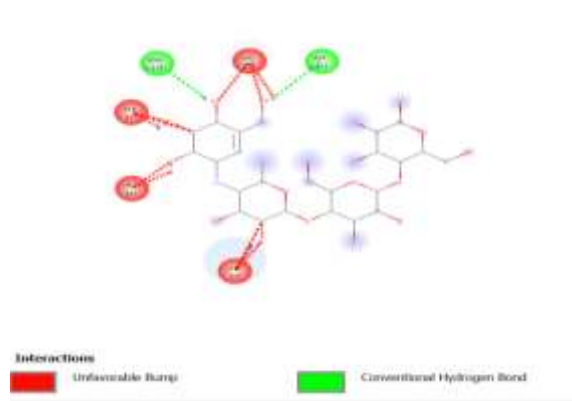
Tương tác 2D giữa Galangin với enzym AA.



Tương tác 2D giữa Corylin với enzym AA.



Tương tác 2D giữa acarbose với enzym AA.



Tương tác 2D giữa acarbose với enzym AG.

Hình 3. Biểu diễn 2D tương tác giữa các hợp chất tiềm năng và đối chứng dương với acid amin trong vùng hoạt động của protein.

Sau khi phân tích kết quả ADMET, chúng tôi thu được 3 hợp chất có các đặc tính dược động học tốt nhất và độc tính thấp nhất là Maackiain, Corylin, Galangin. Tương tác giữa 3 phân tử trên với các enzym AG, AA được minh họa 2D bằng phần mềm Discovery Studio thể hiện trong Hình 3.

Dựa vào Hình 3 có thể thấy Corylin cho liên kết tốt nhất trên cả 2 đích vì tạo được nhiều liên kết hydrogen, alkyl, π -alkyl, π -anion với nhiều acid amin tại trung tâm hoạt động. Năng lượng liên kết của Corylin là nhỏ nhất. Maackiain có năng lượng lớn nhất vì tạo được ít liên kết với acid amin, chủ yếu là các liên kết kém bền.

4. Bàn luận

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành sàng lọc ảo 73 hợp chất flavonoid có nguồn gốc tự nhiên. Nhiều hợp chất cho thấy năng lượng liên kết thấp, tương tác giữa các acid amin với protein tốt hơn chất đối chứng acarbose. Tuy nhiên, sau quá trình sàng lọc, chúng tôi thu được 12 hợp chất có đặc tính giống thuốc, thỏa mãn tiêu chí 5 Lipinski và 3 hợp chất trong số đó cho thấy tính khả quan về mặt dược động học và độc tính là Galangin, Maackiain, Corylin.

Với enzym AG, Maackiain và Galangin liên kết với vị trí hoạt động chủ yếu thông qua các liên kết hydro. Đây là liên kết quan trọng khi đánh giá khả năng ức chế protein đích. Cụ thể, Maackiain tạo liên kết hydro với các acid amin ARG699, ARG676; Galangin tạo liên kết với ARG670, GLU301, ARG699, ARG676. Điều này cho thấy 2 hợp chất này có khả năng tạo tương tác tương tự nhau. Với enzym AA, 2 hợp chất Galangin và Corylin cho thấy có tương tác với protein đích thông qua các liên kết hydro quan trọng. Đặc biệt là Corylin khi tạo được các tương tác với acid amin tương tự acarbose: ASP300, GLU233, cho thấy tiềm năng của nó như một tác nhân trị ĐTĐ.

Galangin là một bioflavonoid có tác dụng chống viêm và chống oxy hóa mạnh. Đây là flavonoid được tìm thấy nhiều trong mật ong và rễ của cây thuộc họ gừng (*Alpinia galanga*).

Galangin đã được chứng minh là có tác dụng kháng virus, trị ĐTĐ và chống ung thư [15]. Nghiên cứu của Tzayhri Gallardo-Velázquez và cộng sự chứng minh rằng Galangin ức chế DPP-4 trong ống nghiệm. Đồng thời, cho thấy hiệu quả khi sử dụng liệu pháp kết hợp (10 nM insulin và 250 μ g/ml galangin) trong điều trị bệnh ĐTĐ, cải thiện sức khỏe tế bào cơ xương [16]. Kết quả docking của chúng tôi cho thấy, Galangin có năng lượng liên kết là -8,7 và -8,4 kCal/mol tương ứng với enzym AA và AG, có tính thấm qua màng và khả năng hấp thu tại ruột tốt, phân bố tốt đến các mô, không chuyển hóa qua gan, không có độc tính trên gan và da, không có khả năng gây ung thư.

Maackiain là một hợp chất có nguồn gốc từ *Sophora flavescens* được sử dụng như một loại thuốc thảo dược truyền thống để điều chỉnh các phản ứng viêm [17]. Tuy nhiên, cơ chế chống viêm của hợp chất này vẫn chưa được làm rõ. Các nghiên cứu đã cho thấy Maackiain ở nồng độ cao nhất 50 μ M có tác dụng ức chế quá trình tạo mỡ thông qua con đường PPAR γ /C/EBP α [18]. Maackiain cho giá trị năng lượng liên kết là -8,3 và -8,8 kCal/mol tương ứng với enzym AA và AG. Kết quả đánh giá ADMET cho thấy hợp chất này có khả năng thấm tốt qua màng Caco2 và hấp thu tốt tại ruột, không có khả năng gây ung thư cũng như gây độc tính trên da và gan.

Corylin là một hợp chất tự nhiên thuộc nhóm flavonoid được tìm thấy trong hạt quả *Psoralea corylifolia* L. (Fabaceae). Đây là một loại dược liệu Trung Quốc được sử dụng trong điều trị loãng xương [19]. Các nghiên cứu trên động vật đã chứng minh rằng Corylin giúp cải thiện bệnh gan nhiễm mỡ do béo phì, bệnh ĐTĐ type 2 và xơ vữa động mạch [20]. Corylin có giá trị năng lượng liên kết thấp nhất trong 3 hợp chất tiềm năng: -9,1 kCal/mol với enzym AA và -9,0 kCal/mol với enzym AG, có tính thấm qua màng và khả năng hấp thu tại ruột tốt, không có khả năng gây độc tính trên tim và gây ung thư. Tuy nhiên, hợp chất này có chuyển hóa qua CYP3A4. Vì vậy, cần lưu ý khi sử dụng cùng với các thuốc ức chế enzym CYP3A4.

5. Kết luận

Từ 73 hợp chất flavonoid được tải về từ cơ sở dữ liệu Pubchem, chúng tôi thu được 46 hợp chất có tác dụng tốt trên cả 2 đích của enzym AA và AG. 12 hợp chất trong số đó cho thấy các đặc tính giống thuốc, thỏa mãn các tiêu chí sử dụng đường uống của 1 dược chất. Sau đó, tiếp tục sàng lọc thu được 3 hợp chất có các đặc tính dược động học và độc tính (ADMET) tốt nhất là: Galangin, Maackiain, Corylin. Do đó, cần thực hiện các nghiên cứu sâu hơn trên thực nghiệm để phát triển các hợp chất tiềm năng này trở thành thuốc điều trị ĐTĐ type 2 với hiệu quả cao và hạn chế các tác dụng không mong muốn trên người bệnh.

Tài liệu tham khảo

- [1] Medscape Pharmacists, IDF Atlas: 1 in 10 Adults Worldwide Now Has Diabetes, <https://www.medscape.com/viewarticle/964268>, 2021 (accessed on: July 1st, 2023).
- [2] Ministry of Health, About 5 million Vietnamese People Are Suffering from A Disease That Causes Many Cardiovascular and Neurological Complications, Amputations, https://moh.gov.vn/hoat-dong-cua-lanh-dao-bo/-/asset_publisher/TW6LTp1ZtwaN/content/khoang-5-trieu-nguoi-viet-ang-mac-can-benh-gay-nhieubien-chung-ve-tim-mach-than-kinh-cat-cut-chi-, 2021 (accessed on: July 1st, 2023) (in Vietnamese).
- [3] O. Akinfemiwa, M. Zubair, T. Muniraj, Amylase, StatPearls, 2023.
- [4] D. Horton, Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry, Academic Press, 2004, pp. 1-482.
- [5] L. H. Yao, Y. M. Jiang, J. Shi, F. Tomas-Barberan, N. Datta, R. Singanusong et al., Flavonoids in food and Their Health Benefits, Plant Foods for Human Nutrition, Vol. 59, 2004, pp. 113-122, <https://doi.org/10.1007/s11130-004-0049-7>.
- [6] J. Dai, R. J. Mumper, Plant Phenolics: Extraction, Analysis and Their Antioxidant and Anticancer Properties, Molecules, Vol. 15, 2010, pp. 7313-7352, <https://doi.org/10.3390/molecules15107313>.
- [7] N. P. Bondonno, F. Dalgaard, C. Kyrø, K. Murray, C. P. Bondonno, J. R. Lewis et al., Flavonoid Intake is Associated with Lower Mortality in the Danish Diet Cancer and Health Cohort, Nature Communications, Vol. 10, No. 1, 2019, pp. 1-10, <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11622-x>.
- [8] T. Tagami, K. Yamashita, M. Okuyama, H. Mori, M. Yao, A. Kimura, Molecular basis for the Recognition of Long-Chain Substrates By Plant α -Glucosidases, Journal of Biological Chemistry, Vol. 288, No. 26, 2013, pp. 19296-19303, <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.465211>.
- [9] R. Maurus, A. Begum, L. K. Williams, J. R. Fredriksen, R. Zhang, S. G. Withers et al., Alternative Catalytic Anions Differentially Modulate Human α -amylase Activity and Specificity, Biochemistry, Vol. 47, No. 11, 2008, pp. 3332-3344, <http://doi.org/10.1021/bi701652t>.
- [10] J. V. Akshatha, H. S. S. Kumar, H. S. Prakash, M. S. Nalini, In Silico Docking Studies of α -amylase Inhibitors from the Anti-Diabetic Plant *Leucas Ciliata* Benth, and an Endophyte, *Streptomyces longisporoflavus*, 3 Biotech, Vol. 11, 2021, pp. 1-16, <http://doi.org/10.1007/s13205-020-02547-0>.
- [11] H. Gohlke, M. Hendlich, G. Klebe, Knowledge-based Scoring Function to Predict Protein-Ligand Interactions, Journal of Molecular Biology, Vol. 29, No. 52, 2000, pp. 337-356, <https://doi.org/10.1006/jmbi.1999.3371>.
- [12] S. K. Liu, H. Hao, Y. Bian, Y. X. Ge, S. Lu, H. X. Xie et al., Discovery of New α -glucosidase Inhibitors: Structure-based Virtual Screening and Biological Evaluation, Frontiers in Chemistry, Vol. 9, 2021, pp. 1-9, <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.639279>.
- [13] D. E. Pires, T. L. Blundell, D. B. Ascher, pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-based Signatures, Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 58, No. 9, 2015, pp. 4066-4072, <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>.
- [14] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility And Permeability in Drug Discovery and Development Settings, Advanced Drug Delivery Reviews, Vol. 64, 2012, pp. 4-17, <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.019>.
- [15] M. Lu, L. Tan, X. G. Zhou, Z. L. Yang, Q. Zhu, J. N. Chen et al., Tectochrysin Increases Stress Resistance and Extends the Lifespan of *Caenorhabditis Elegans* Via FOXO/DAF-16, Biogerontology, Vol. 21, 2020, pp. 669-682, <https://doi.org/10.1007/s10522-020-09884-w>.
- [16] P. Kalhotra, V. C. Chittepu, G. O. Revilla, T. G. Velázquez, Discovery of Galangin as a

- Potential DPP-4 Inhibitor that Improves Insulin-Stimulated Skeletal Muscle Glucose Uptake: A Combinational Therapy for Diabetes, *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 20, No. 5, 2019, pp. 1228. 1-11, <https://doi.org/10.3390/ijms20051228>.
- [17] J. W. Huh, J. H. Lee, E. Jeon, H. W. Ryu, S. R. Oh, K. S. Ahn et al., Maackiain, a Compound Derived from *Sophora Flavescens*, Increases IL-1 β Production by Amplifying Nigericin-mediated Inflammasome Activation, *FEBS Open Bio*, Vol. 10, No. 8, 2020, pp. 1482-1491, <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12899>.
- [18] S. G. Mladenova, M. S. Savova, A. S. Marchev, C. Ferrante, G. Orlando, M. Wabitsch et al., Anti-Adipogenic Activity of Maackiain and Ononin is Mediated Via Inhibition of PPAR γ in Human Adipocytes, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Vol. 149, 2022, pp. 1-11, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112908>.
- [19] A. X. D. Yu, M. L. Xu, P. Yao, K. K. L. Kwan, Y. X. Liu, R. Duan et al., Corylin, a Flavonoid Derived from *Psoralea Fructus*, Induces Osteoblastic Differentiation Via Estrogen and Wnt/ β -catenin Signaling Pathways, *The FASEB Journal*, Vol. 34, No. 3, 2020, pp. 4311-4328, <https://doi.org/10.1096/fj.201902319RRR>.
- [20] Z. G. Zheng, X. Zhang, X. X. Liu, X. X. Jin, L. Dai, H. M. Cheng et al., Inhibition of HSP90 β Improves Lipid Disorders By Promoting Mature SREBPs Degradation Via the Ubiquitin-Proteasome System, *Theranostics*, Vol. 9, No. 20, 2019, pp. 5769-5783, <https://doi.org/10.7150/thno.36505>.