



Original Article

Screening Flavonoids Compounds for Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitory Activity by Using Molecular Docking Method

Nguyen Thanh Chuc, Le Thi Ngoc, Vo Thi Hoai Thanh, Bui Thanh Tung*

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

Received 06 August 2024

Revised 4 September 2024; Accepted 10 September 2024

Abstract: Diabetes mellitus causes hyperglycemia and disrupts metabolic processes in the body. The enzyme dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) plays a crucial role in regulating blood glucose levels by modulating the activity of glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Inhibiting DPP-IV activity increases GLP-1 activity, which enhances insulin sensitivity and ultimately reduces blood glucose levels in patients with type 2 diabetes. Flavonoid compounds have been shown to have therapeutic effects in diabetes management. Therefore, this study aims to evaluate and screen flavonoid compounds for their DPP-IV inhibitory effects using molecular docking methods. Through docking results, drug-likeness assessment according to Lipinski's Rule of Five, ADMET pharmacokinetic and toxicity analysis, and target-compound interaction analysis, silibinin was identified as the most promising flavonoid among those screened. Further *in vitro* and *in vivo* studies should be conducted to assess the potential of this compound in supporting diabetes treatment.

Keywords: Diabetes mellitus type 2, Dipeptidyl peptidase IV, Flavonoid, Molecular docking, Silibinin.

* Corresponding author.

E-mail address: tungasia82@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4693>

Sàng lọc tác dụng ức chế enzym Dipeptidyl peptidase IV của các hợp chất flavonoid bằng phương pháp docking phân tử

Nguyễn Thanh Chúc, Lê Thị Ngọc, Võ Thị Hoài Thanh, Bùi Thanh Tùng*

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

Nhận ngày 06 tháng 8 năm 2024

Chỉnh sửa ngày 04 tháng 9 năm 2024; Chấp nhận đăng ngày 10 tháng 9 năm 2024

Tóm tắt: Đái tháo đường gây ra tình trạng đường huyết cao quá mức và làm rối loạn chuyển hóa trong cơ thể. Enzym dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) đóng vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh lượng đường trong máu bằng cách điều chỉnh hoạt động của glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Ức chế hoạt động DPP-IV sẽ làm tăng hoạt động của GLP-1 từ đó giúp tăng độ nhạy cảm của insulin và cuối cùng dẫn đến giảm đường huyết ở những bệnh nhân đái tháo đường type 2. Các hợp chất flavonoid được chứng minh là có tác dụng trong điều trị đái tháo đường. Vì vậy, bài nghiên cứu này thực hiện nhằm đánh giá và sàng lọc các hợp chất flavonoid có tác dụng ức chế enzym DPP-IV bằng phương pháp docking phân tử. Kết quả nghiên cứu docking, đánh giá đặc tính giống thuốc theo quy tắc 5 tiêu chí Lipinski và phân tích dược động học và độc tính ADMET và phân tích tương tác hợp chất-đích tác dụng, chúng tôi thu được silibinin cho kết quả tốt nhất trong các hợp chất flavonoid sàng lọc. Các nghiên cứu trên *in vitro* và *in vivo* nên được thực hiện để đánh giá sâu hơn khả năng hỗ trợ điều trị đái tháo đường của hợp chất này.

Từ khóa: Đái tháo đường type 2, Dipeptidyl peptidase IV, Flavonoid, Docking phân tử, Silibinin.

1. Mở đầu

Bệnh đái tháo đường là một bệnh mạn tính xảy ra khi tuyến tụy không sản xuất đủ lượng hormon insulin để điều chỉnh lượng đường trong máu hoặc khi cơ thể không thể sử dụng hiệu quả insulin [1]. Tăng đường huyết mạn tính trong thời gian dài là một tác động phổ biến của bệnh đái tháo đường gây nên những rối loạn chuyển hóa carbohydrat, protid, lipid, gây tổn thương ở nhiều cơ quan khác nhau, đặc biệt ở tim và mạch máu, thận, mắt, thần kinh. Theo phân tích của Nghiên cứu gánh nặng bệnh tật toàn cầu 2021, có 529 triệu người (độ tin cậy 95%) người mắc bệnh tiểu đường trên toàn thế giới và tổng tỷ lệ mắc bệnh tiểu đường chuẩn hóa theo độ tuổi trên toàn cầu là 6,1% [2]. Tại Việt Nam, theo dữ liệu

cập nhật của Liên đoàn Đái tháo đường Quốc tế (IDF), năm 2021 có gần 4 triệu người mắc bệnh tiểu đường trong độ tuổi từ 20-79 tuổi, chiếm 6,1% trên tổng dân số và dự đoán đến năm 2030 tỷ lệ người mắc có thể lên tới gần 5 triệu người và chiếm khoảng 6,7% [3].

Dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) có tác dụng điều chỉnh lượng đường trong máu bằng cách tác dụng vào hoạt động của GLP-1. Hợp chất ức chế DPP-IV ngăn chặn hiệu quả hoạt động của DPP-IV, làm giảm sự thoái hóa của GLP-1, dẫn đến việc kéo dài thời gian tác dụng của GLP-1, kéo dài thời gian làm rộng dạ dày, tăng cường độ nhạy cảm với insulin và cuối cùng dẫn đến giảm mức đường huyết [4]. Sitagliptin và linagliptin là 2 trong những loại thuốc phổ biến trên thị trường áp dụng cơ chế ức chế DPP

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: tungasia82@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4693>

- IV này. Tuy nhiên, 2 loại thuốc này gây ra các tình trạng rối loạn chức năng và viêm không đặc hiệu ở đường tiêu hóa, quá mẫn, phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở da và tiêu chảy không nhiễm trùng [5]. Vì vậy cần có nhiều nghiên cứu tìm kiếm các hợp chất có nguồn gốc từ thiên nhiên hướng ức chế DPP-IV hiệu quả và nhằm cải thiện hiệu quả điều trị đái tháo đường type 2 trên lâm sàng.

Flavonoid là nhóm hợp chất có nguồn gốc tự nhiên, có nhiều lợi ích cho sức khỏe cũng như tác dụng sinh học khác nhau như: chống viêm, kháng khuẩn, chống ung thư, chống oxy hóa, bảo vệ thần kinh,... [6]. Ở một số nghiên cứu đã được báo cáo, flavonoid làm giảm quá trình oxy hóa stress, cải thiện khả năng dung nạp glucose, độ nhạy của insulin và chuyển hóa lipid, viêm mô mỡ, cho thấy tiềm năng điều trị đái tháo đường của chúng [7-9].

Docking phân tử là một kỹ thuật mô hình hóa được sử dụng để dự đoán mô phỏng sự tương tác phân tử và dự đoán khả năng liên kết của protein với một cấu trúc phân tử khác. Từ đó, giúp xác định vị trí, cấu hình thuận lợi, định hướng không gian và độ ổn định của các phức hợp ở mức năng lượng thấp nhất [10, 11]. Vì thế, đây là phương pháp nghiên cứu nâng cao hiệu quả, tiết kiệm thời gian, giảm chi phí, tạo điều kiện thuận lợi trong sàng lọc các hợp chất tiềm năng, thiết kế thuốc mới. Tuy nhiên, hiện nay vẫn chưa có nghiên cứu cụ thể về khả năng ức chế DPP-IV của flavonoid, do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu này bằng mô hình *in silico* để đánh giá và tìm kiếm các hợp chất có tiềm năng phát triển thành thuốc trong điều trị bệnh đái tháo đường.

2. Nguyên liệu và phương pháp

2.1. Mô hình docking

- Chuẩn bị cấu trúc của protein

Cấu trúc 3D của enzym DPP-IV (PDB ID: 4A5S [12]) được lấy từ cơ sở dữ liệu RCSB (<https://www.rcsb.org/>) có chứa sẵn ligand đồng kết tinh N7F (6-[(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]-5-benzyl-4-oxo-3-(quinolin-4-ylmethyl)-4,5-dihydro-3H-pyrrolo[3,2-D]pyrimidine-7-

carbonitril). Quá trình chuẩn bị protein bao gồm: loại bỏ phân tử nước, tách cấu trúc đồng kết tinh ra khỏi protein bằng phần mềm Discovery Studio Visualizer 2021. Tiếp theo, gắn thêm nguyên tử hydro, tối ưu hóa các hydro phân cực, gắn trường lực Kollmann bằng phần mềm MGL Autodock Tools 1.5.7. Vùng hoạt động của DPP-IV được lựa chọn bởi hộp lưới có kích thước 50 Å x 40 Å x 40 Å với tọa độ của tâm lần lượt là $x = 14,108$; $y = 35,968$; $z = 54,15$. Sau đó, protein được lưu dưới dạng PDBQT để chuẩn bị cho quá trình docking.

- Chuẩn bị cấu trúc phối tử

Từ các nghiên cứu công bố trước đây, chúng tôi đã thu thập được 59 hợp chất flavonoid [13]. Cấu trúc 3D của phối tử và 2 chất chứng dương (Linagliptin, Sitagliptin) được lấy từ cơ sở dữ liệu Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) ở dạng SDF format. Sau đó, chuyển thành định dạng PDB bằng phần mềm Chimera 1.17.3. Tiếp theo, các phối tử được tối ưu hóa bằng phần mềm Avogadro và cuối cùng, chuyển thành định dạng PDBQT bằng phần mềm Autodock Tools.

- Mô hình docking phân tử

Các phối tử được gắn vào vị trí trung tâm hoạt động của enzym DPP-IV bằng phần mềm Autodock Vina. Khả năng gắn kết của phối tử-protein được tính bằng hàm tính điểm của Autodock vina. Sử dụng Discovery Studio Visualizer 2021 để xem phân tử tương tác giữa các hợp chất có năng lượng liên kết tự do và các mục tiêu phân tử.

2.2. Đánh giá kết quả docking

- Đánh giá tính chính xác của quá trình docking

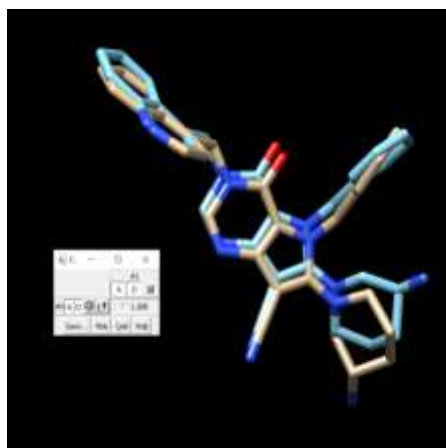
Để đánh giá kết quả quá trình docking, phối tử đồng tinh thể sau khi được tách ra khỏi protein sẽ được redock lại vào vị trí gắn của cấu trúc. Kết quả quá trình docking được gọi là đáng tin cậy nếu giá trị độ lệch bình phương trung bình gốc (RMSD) nhỏ hơn 1,5 Å. Đối với các chất cần docking, khả năng gắn kết của chúng được đánh giá thông qua tương tác với các axit amin trong hốc phản ứng và năng lượng tương tác tính bởi hàm tính điểm (scoring function) của Autodock Vina.

- Đánh giá quy tắc 5 tiêu chí của Lipinski

Để đánh giá khả năng của phân tử có đặc tính giống thuốc trở thành thuốc điều trị, quy tắc Lipinski 5 tiêu chí được sử dụng. Để đánh giá quy tắc Lipinski 5, chúng tôi sử dụng công cụ trực tuyến (www.scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp) theo các tiêu chí sau: trọng lượng phân tử (MW), tính ưa dầu (LogP), nhóm cho liên kết hydro (HBD), nhóm nhận liên kết hydro (HBA) và độ khức xạ mol (MR).

- Dự đoán các thông số dược động học và độc tính

Kết quả dự đoán các thông số về dược động học bao gồm hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ và độc tính (ADMET) của các hợp chất tiềm năng được đánh giá qua công cụ pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsml/prediction>) bằng công thức phân tử SMILES của chúng.



Hình 1. Kết quả RMSD của N7F và 4A5S.

Kết quả redock N7F cho năng lượng liên kết $\Delta G = -11,1$ kCal/mol. N7F tạo liên kết hydro với axit amin Tyr547, Phe357, Tyr662, Tyr631, liên kết van der Waals với axit amin Trp659, Val656, Val711, liên kết π - π bền vững với các axit amin Tyr666, Trp627 và Trp629 (Hình 2).

3.2. Tìm kiếm các chất tiềm năng từ kết quả docking

Sau khi xây dựng và đánh giá mô hình docking, chúng tôi đã thực hiện docking 59 hợp chất tự nhiên để sàng lọc các chất có khả năng

3. Kết quả và bàn luận

3.1. Đánh giá kết quả redock

Trước khi sàng lọc các hợp chất, phối tử đồng kết tinh cần được redock lại vào vị trí bám (hoạt động) của mục tiêu để xác định độ lệch bình phương trung bình gốc (RMSD) từ đó đánh giá tính phù hợp của các thông số docking. Đánh giá sự tương đồng về cấu dạng, xác định giá trị RMSD bằng phần mềm Chimera thu được sự chồng khít về cấu trúc của phối tử đồng kết tinh thể trước và sau khi dock với giá trị RMSD của 4A5S là $1,268 \text{ \AA} < 1,5 \text{ \AA}$ chứng tỏ kết quả docking phân tử vào mục tiêu là đáng tin cậy (Hình 1, 2).



Hình 2. Tương tác 2D của N7F và 4A5S.

hoạt động ức chế enzyme DPP-IV. Sitagliptin và linagliptin là hai thuốc ức chế DPP-IV, được FDA phê duyệt trong điều trị đái tháo đường type 2 lần lượt vào năm 2006 và 2011 [14, 15]. Vì vậy, trong nghiên cứu này, chúng tôi đã so sánh năng lượng liên kết của các hợp chất tiềm năng với hai chất chứng dương này để đánh giá tiềm năng của chúng trong ức chế enzyme DPP-IV.

Sitagliptin và linagliptin có năng lượng liên kết lần lượt là $-9,3$ kCal/mol và $-9,6$ kCal/mol với enzyme DPP-IV. Điểm số docking $-9,6$ kCal/mol được dùng làm cơ sở để sàng lọc các hợp chất tiềm năng.

Có 5 hợp chất tự nhiên có khả năng ức chế enzym DPP-IV: silibinin (-9,9 kCal/mol), amentoflavone (-10,5 kCal/mol), methylhesperidin (-9,9 kCal/mol), hesperidin (-10,4

kCal/mol), rutin (-9,7 kCal/mol) (Bảng 1). Do đó, chúng tôi tiếp tục đánh giá 5 hợp chất này cho mục tiêu điều trị bệnh đái tháo đường type 2 về các đặc tính giống thuốc của chúng.

Bảng 1. Kết quả docking 59 hợp chất và chứng dương với protein mục tiêu

STT	Tên hợp chất	Năng lượng	STT	Tên hợp chất	Năng lượng
1	Alpinetin	-8,1	32	Icariin	-9,5
2	Amentoflavone	-10,5	33	Ipriflavone	-9,1
3	Apigenin	-8,2	34	Isoliquiritigenin	-7,6
4	Baicalein	-8,9	35	Isoquercitrin	-8,1
5	Baicalin	-9,1	36	Kaempferide	-8,6
6	Baohuoside I	-8,5	37	Kaempferol	-8,4
7	Bavachinin	-8,7	38	Liquiritigenin	-8,0
8	Biochanin A	-8,5	39	Luteolin	-8,4
9	Chrysin	-8,5	40	Lysionotin	-7,7
10	Daidzein	-8,4	41	Methyl_Hesperidin	-9,9
11	Daidzin	-8,6	42	Morin Hydrate	-8,6
12	Dihydromyricetin	-8,2	43	Myricetin	-8,4
13	4',7-Dimethoxy-5-Hydroxyflavone	-8,1	44	Myricitrin	-8,9
14	4',7-Dimethoxyisoflavone	-8,6	45	Naringenin	-8,3
15	Diosmetin	-8,3	46	Naringin	-9,3
16	(-)-Epicatechin	-8,2	47	Naringin Dihydrochalcone	-8,2
17	(-)-Epigallocatechin	-8,0	48	Neohesperidin	-9,2
18	(-)-Epigallocatechin Gallate	-9,0	49	Nobiletin	-7,3
19	Equol	-8,0	50	Puerarin	-8,2
20	Eupatilin	-8,0	51	Quercetin	-8,3
21	Fisetin	-8,1	52	Quercitrin	-9,3
22	Flavanone	-8,4	53	Rutin	-9,7
23	Flavopiridol	-8,3	54	Scutellarin	-9,1
24	Formononetin	-8,3	55	Silibinin	-9,9
25	Genistein	-8,0	56	Sophoricoside	-8,7
26	Genistin	-8,7	57	Tangeretin	-7,4
27	Glabridin	-9,2	58	Taxifolin	-8,4
28	Glycitin	-8,3	59	Tectoridin	-9,1
29	Hesperetin	-8,5	60	Linagliptin	-9,6
30	Hesperidin	-10,4	61	Sitagliptin	-9,3
31	6_Hydroxyflavone	-8,2			

3.3. Quy tắc 5 tiêu chí Lipinski

Các hợp chất được gọi là “giống thuốc” khi chúng đáp ứng ít nhất 2 trong 5 tiêu chí của quy tắc 5 tiêu chí Lipinski: khối lượng phân tử < 500 Da; có tính ưa dầu cao (logP nhỏ hơn 5); không có nhiều hơn 5 nhóm cho liên kết hydrogen; không có nhiều hơn 10 nhóm nhận

liên kết hydrogen; độ khúc xạ mol phải nằm trong khoảng 40-130.

Từ kết quả Bảng 2 cho thấy chỉ có hợp chất silibinin đáp ứng nhiều hơn 2 tiêu chí trong 5 tiêu chí theo Lipinski. Tiếp theo, hợp chất này tiếp tục được đánh giá các đặc tính về dược động học - độc tính bằng dự đoán ADMET.

Bảng 2. Kết quả quy tắc 5 tiêu chí Lipinski

STT	Hợp chất	Trọng lượng phân tử (<500)	Nhóm cho liên kết hydrogen (HBD) (<5)	Nhóm nhận liên kết hydrogen (HBA) (<10)	logP (<5)	Độ khúc xạ mol (MR) (40-130)	Giống thuốc
1	Amentoflavone	538	6	10	4,82	140,62	Không
2	Hesperidin	610	8	15	-1,157	140,7	Không
3	Methyl_Hesperidin	624	7	15	-0,85	145,59	Không
4	Rutin	610	10	16	-1,88	137,5	Không
5	Silibinin	482	5	10	2,36	119,45	Có

3.4. Dự đoán ADMET

Bảng 3. Kết quả đánh giá ADMET

Silibinin	
Hấp thu	
Độ hòa tan trong nước (log mol/L)	-3,204
Tính thấm qua màng Caco-2 (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)	0,435
Hấp thu qua đường ruột (%)	61,861
Phân bố	
VDss (Thể tích phân bố) (log L/kg)	0,369
Chuyển hóa	
Cơ chất CYP2D6	Không
Cơ chất CYP3A4	Không
Chất ức chế CYP2D6	Không
Chất ức chế CYP3A4	Không
Thải trừ	
Độ thanh thải toàn phần (log ml/min/kg)	-0,103
Cơ chất OCT2 thận	Không
Độc tính	
Độc tính AMES	Không
Độc tính cấp tính của chuột qua đường miệng (LD50)	2,559
Độc tính mãn tính của chuột qua đường miệng (LOAEL)	3,494
Nhiễm độc gan	Không
Nhạy cảm da	Không

Để phân tích hiệu quả dược động học của hợp chất silibinin có tác dụng ức chế DPP-IV, chúng tôi đánh giá các thông số dược động học và độc tính bằng sử dụng phần mềm pkCSM. ADMET bao gồm 5 thông số: hấp thu, phân bố,

chuyển hóa, thải trừ và độc tính. Tất cả 5 thông số đều cần thiết để chứng minh khả năng thành công của một thuốc. Dự đoán về đặc tính hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ và độc tính của hợp chất silibinin được chọn được thể hiện trong Bảng 3.

Chúng tôi đánh giá khả năng hấp thu của hợp chất được phân tích dựa vào thông số về tính thấm qua màng Caco-2 và khả năng hấp thu thuốc ở ruột (người). Một hợp chất được cho là có khả năng thấm tốt khi tính thấm qua màng Caco-2 lớn hơn 0,9. Kết quả từ Bảng 3 cho thấy chất có giá trị nhỏ hơn 0,9 chứng minh khả năng thấm qua màng thẩm thấu Caco-2 thấp. Tuy nhiên, khả năng hấp thu ở ruột người của hợp chất này tốt (61,861%).

Về 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 [16]. Bảng 3 cho thấy silibinin có giá trị là 0,369 chứng tỏ chất cũng có khả năng phân bố tương đối tốt.

Về chuyển hóa, hệ cytochrome P450 là hệ enzyme quan trọng trong quá trình chuyển hóa thuốc ở gan với hai kiểu hình chính là CYP3A4 và CYP2D6. Bảng 3 cho thấy silibinin không phải cơ chất và chất ức chế của 2 enzyme CYP3A4 và CYP2D6.

Về thải trừ, chúng tôi dự đoán tổng độ thanh thải và khả năng là cơ chất OCT2 ở thận. Chất vận chuyển OCT2 là chất vận chuyển hấp thu ở thận, đóng vai trò quan trọng trong quá trình xử lý, thải trừ thuốc và các hợp chất nội sinh ở thận [16]. Silibinin không phải là cơ chất OCT2. Về độc tính, hợp chất dự đoán không gây độc tính

AMES, không gây độc trên da và không có độc tính trên gan.

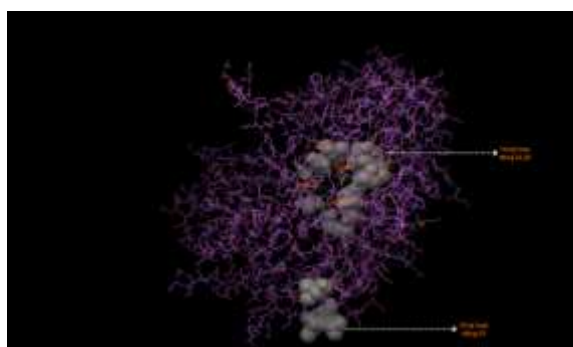
3.5. Mô phỏng tương tác của hợp chất với đích phân tử DPP-IV

Vị trí hoạt động của enzym DPP-IV (Hình 3) bao gồm các túi S1 và S2 kỵ nước (chứa Arg125, Ser209, Phe357, Arg358, Tyr547, Ser631, Val656, Trp659, Tyr662, Tyr666, Asn710 và Val711) và S3 (Asn281, Leu294, Leu340, Val341, Ala342, và Arg343) là vị trí liên kết thay thế và được coi là vị trí liên kết dị lập thể. Các axit amin kỵ nước ở đầu N của enzym (Glu205,

Glu206 và Tyr662) được cho là làm tăng tính đặc hiệu của cơ chất DPP-IV [12]. Xét về khả năng tương tác với vị trí hoạt động của DPP-IV, silibinin có khả năng tương tác với DPP-IV tốt hơn so với chất chứng là linagliptin (Hình 4). Tại vùng hoạt động S1 và S2 kỵ nước của DPP-IV, silibinin tạo liên kết π - π với các axit amin Phe357 và Tyr547, liên kết hydro với Tyr662 và liên kết van der Waals với Tyr666 và Asn710. Đặc biệt, silibinin đều liên kết với các axit amin kỵ nước ở đầu N của DPP-IV, đó là Glu205, Glu206 thông qua liên kết van der Waals và Tyr662 thông qua liên kết hydro, từ đó làm tăng tính đặc hiệu của cơ chất DPP-IV (Bảng 4).

Bảng 4. Vị trí liên kết hợp chất Silibinin và Linagliptin liên kết với DPP-IV trong vùng hoạt động tương ứng.

STT	Tên hợp chất	Axit amin tạo liên kết với DPP-IV
1	Silibinin	Phe357, Tyr547, Tyr631, Ser630, Gly632, Val546, Gly628, Lys554, Trp629, Trp627, Tyr752, His740, Tyr662, Arg125, Asn710, Glu205, Glu206, Tyr666
2	Linagliptin	Trp631, Trp659, Val656, Trp662, His740, Val711, Arg125, Tyr547, Tyr666, Gly741, Gly632, Ser630, Lyr554, Val516, Gly628, Asp545, Trp627, Trp629



Hình 3. Vùng vị trí hoạt động của DPP-IV.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành sàng lọc ảo 59 hợp chất flavonoid có nguồn gốc thiên nhiên. Kết quả thu được hợp chất silibinin là hợp chất tiềm năng cho thấy khả năng gắn kết tốt với enzym đích do có các vòng thơm tạo liên kết π - π ổn định, liên kết hydro và liên kết van der Waals bền vững tương tác tốt với vùng vị trí hoạt động của DPP-IV, đáp ứng được các tiêu chí của

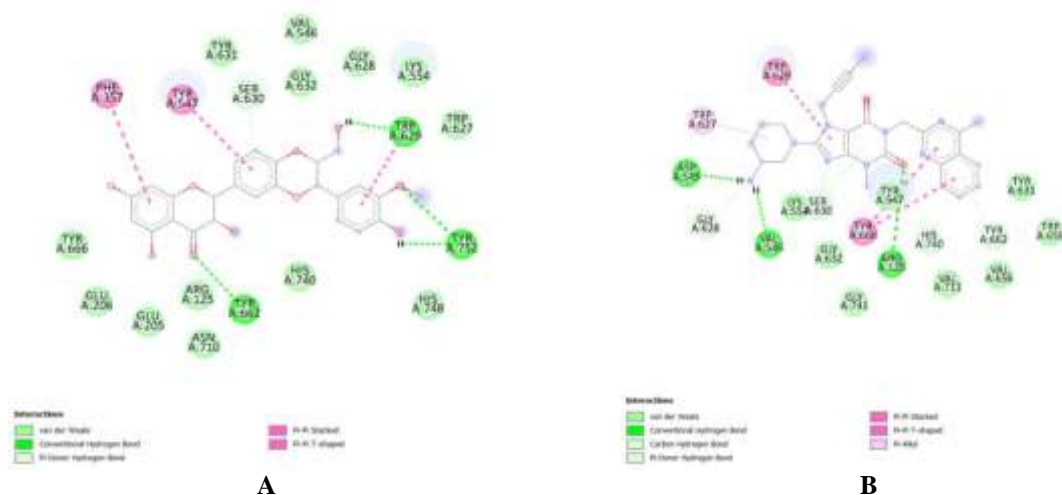
một hợp chất giống thuốc, tính khả quan về mặt dược động học và độc tính.

Silibinin là flavonoid có khả năng tạo liên kết tốt với DPP-IV. Từ các nghiên cứu công bố trước đây cho thấy silibinin có tác dụng ức chế quá trình tân tạo đường trong huyết thanh người, đóng vai trò quan trọng trong giảm các biến chứng liên quan đến bệnh đái tháo đường [17, 18]. Silibinin có độ phân bố tương đối tốt và silibinin không là cơ chất và không ức chế hai enzym quan trọng CYP2D6 và CYP3A4.

Tại Việt Nam, có rất nhiều loại dược liệu có tiềm năng và được nhân dân sử dụng trong điều trị bệnh đái tháo đường như các cây mã đề, quế, lá dứa, sinh địa, sần đầu, xoài, vôi, lược vàng, nở ngày, khổ qua, qua lâu, mạch môn,... [19]. Hiện nay, tỷ lệ bệnh nhân mắc đái tháo đường tại Việt Nam ngày càng tăng cao, trong khi đó số lượng thuốc cung cấp trên thị trường Việt Nam chủ yếu vẫn phải nhập khẩu của nước ngoài, vì vậy việc

triển khai các nghiên cứu để tận dụng các bài thuốc dân gian và nguồn dược liệu phong phú tại Việt Nam là vô cùng cần thiết. Flavonoid là nhóm hợp chất phong phú, có sẵn nhiều trong tự nhiên, có tiềm năng cao trong điều trị đái tháo

đường. Do đó, cần có các nghiên cứu thực hiện sâu hơn để tìm ra các hợp chất tiềm năng khác thuộc nhóm flavonoid cũng như các nghiên cứu *in vivo*, *in vitro* của silibinin trong điều trị đái tháo đường.



Hình 4. Tương tác giữa silibinin (A), linagliptin (B) với DPP-IV.

4. Kết luận

Kết quả nghiên cứu này cho thấy silibinin là hợp chất tiềm năng trong điều trị đái tháo đường type 2 trong số các hợp chất flavonoid tự nhiên đã sàng lọc. Hợp chất này có năng lượng liên kết thấp với enzym DPP-IV, đáp ứng được các tiêu chí giống thuốc theo đánh giá 5 tiêu chí Lipinski và phân tích ADMET. Do đó, cần tiến hành những nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* để tối ưu hóa và phát triển hợp chất trong điều trị đái tháo đường type 2.

Tài liệu tham khảo

- [1] World Health Organization, Diabetes, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>, 2023 (accessed on: July 1st, 2024).
- [2] K. L. Ong, L. K. Stafford, S. A. M. Laughlin et al., Global, Regional, and National Burden of Diabetes from 1990 to 2021, with Projections of Prevalence to 2050: A Systematic Analysis for The Global Burden of Disease Study 2021, *Lancet*, Vol. 402 No. 10408, 2023, pp. 203-234, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02044-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02044-5).
- [3] International Diabetes Federation, Diabetes Data Portal, <https://diabetesatlas.org/data/en/>, 2023 (accessed on: July 1st, 2024).
- [4] Rohani, E. Febrina, I. S. Wahyuni et al., Pharmacological and Clinical Studies of Medicinal Plants that Inhibit Dipeptidyl Peptidase-IV, *Drug Design, Development and Therapy*, Vol. 2023, No. 17, 2023, pp. 3473-3491, <https://doi.org/10.2147/DDDT.S426870>.
- [5] J. Huang, Y. Jia, S. Sun et al., Adverse Event Profiles of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors: Data Mining of the Public Version of The FDA Adverse Event Reporting System, *BMC Pharmacology and Toxicology*, Vol. 21, No. 68, 2020, pp. 1-8, <https://doi.org/10.1186/s40360-020-00447-w>.
- [6] A. Moulishankar, K. Lakshmanan, Data on Molecular Docking of Naturally Occurring Flavonoids with Biologically Important Targets, *Data in Brief*, Vol. 29, 2020, pp. 105-243, <https://doi.org/10.1016/j.dib.2020.105243>.
- [7] A. M. Mahmoud, R. J. H. Bautista, M. A. Sandhu et al., Beneficial Effects of Citrus Flavonoids on Cardiovascular and Metabolic Health, *Oxidative Medicine and Cellular*

- Longevity, Vol. 2019, No. 1, 2019, pp. 1-19, <https://dor.org/10.1155/2019/5484138>.
- [8] C. L. Millar, Q. Duclos, C. N. Blesso, Effects of Dietary Flavonoids on Reverse Cholesterol Transport, HDL Metabolism, and HDL Function, *Advances in Nutrition*, Effects of Dietary Flavonoids on Reverse Cholesterol Transport, HDL Metabolism, and HDL Function, in *Advances in Nutrition*, Vol. 8, No. 2, 2017, pp. 226-239, <https://doi.org/10.3945/an.116.014050>.
- [9] N. H. Zaidun, Z. C. Thent, A. A. Latiff, Combating Oxidative Stress Disorders with Citrus Flavonoid: Naringenin, *Life Sciences*, Vol. 208, 2018, pp. 111-122, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.07.017>.
- [10] G. M. Morris, M. L. Wilby, Molecular Docking, in *Molecular Modeling of Proteins*, *Methods Molecular Biology™*, vol 443, 2008, pp. 365-382, https://doi.org/10.1007/978-1-59745-177-2_19.
- [11] J. Fan, A. Fu, L. Hang, *Progress In Molecular Docking, Quantitative Biology*, Vol. 7, No. 2, 2019, pp. 83-89.
- [12] R. A. Khalaf, E. Alwarafi, D. Sabbah, Piperazine Sulfonamides as DPP-IV Inhibitors: Synthesis, Induced-fit Docking and In Vitro Biological Evaluation, *Acta Pharmaceutica*, Vol. 71, No. 4, 2021, pp. 631-643, <https://doi.org/10.2478/acph-2021-0034>.
- [13] Selleckchem, Flavonoid Compound Library, <https://www.selleckchem.com/search.html>, 2023 (accessed on: July 1st, 2024).
- [14] U. S. Food & Drug Administration, Drug Approval Package, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/201280Orig1s000TOC.cfm, 2023 (accessed on: July 1st, 2024).
- [15] Information D.c.-P.D, Januvia FDA Approval History, <https://www.drugs.com/history/januvia.html>, 2023 (accessed on: July 1st, 2024).
- [16] D. E. V. 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.
- [17] K. M. Abdullah, F. A. Qais, I. Ahmad et al., Study of Pyridoxamine Against Glycation and Reactive Oxygen Species Production in Human Serum Albumin as Model Protein: An In Vitro & ex Vivo Approach, *International Journal of Biological Macromolecules*, Vol. 120, No. B, 2018, pp. 1734-1743, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.09.176>.
- [18] A. Khalid, I. Naseem, Increased Therapeutic Effect of Nanotized Silibinin Against Glycation and Diabetes: An In Vitro and In Silico-based Approach, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, Vol. 1867, No. 7, 2023, pp. 130-364, <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2023.130364>.
- [19] B. T. Tung, N. B. Kim, N. N. Son, Natural Compounds for Diabetes Prevention and Treatment, in *Pharmacological Benefits of Natural Agents*, IGI Global, 2023, pp. 131-146.