

TÁC DỤNG KHÁNG α -GLUCOSIDASE CỦA CÁC HỢP CHẤT TÁCH CHIẾT TỪ CÂY BỒ CÔNG ANH VIỆT NAM (*LACTUCA INDICA* L.) BẰNG TÍNH TOÁN HÓA LƯỢNG TỬ VÀ MÔ PHỎNG DOCKING PHÂN TỬ

Nguyễn Vĩnh Phú¹, Trần Quang Huy², Phan Tú Quý³, Bùi Quang Thành², Nguyễn Thị Thanh Hải²,
Lê Thị Kim Dung¹, Nguyễn Quang Mẫn¹, Nguyễn Phú Tùng², Hoàng Kim Anh Phụng⁴,
Nguyễn Thị Ái Nhung^{2*}

¹ Khoa Cơ bản, Trường Đại học Y – Dược, Đại học Huế, Huế, Việt Nam

² Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học, Đại học Huế, Huế, Việt Nam

³ Khoa Khoa học Tự Nhiên, Trường Đại học Tây Nguyên, Buôn Ma Thuột, Việt Nam

⁴ Trường THPT chuyên Khoa học Huế, Huế, Việt Nam

* Tác giả liên hệ Nguyễn Thị Ái Nhung <ntanhung@hueuni.edu.vn>

(Ngày nhận bài: 01-04-2025; Hoàn thành phản biện: 08-05-2025; Ngày chấp nhận đăng: 01-06-2025)

Tóm tắt. Đái tháo đường gây ra tình trạng đường huyết cao quá mức và làm rối loạn chuyển hóa trong cơ thể. Ức chế các enzyme α -glucosidase là một trong những phương pháp điều trị bệnh tiểu đường. Trong nghiên cứu này, cao chiết *n*-hexane của cây Bồ công anh Việt Nam (*Lactuca indica* L.) được chiết xuất và xác định được 11 hợp chất (1–11) bằng phương pháp GC-MS và sàng lọc *in silico* để tìm các hợp chất tiềm năng trong việc ức chế protein 3W37 của enzyme α -glucosidase. Cấu trúc hình học của các hợp chất 1–11 đã được tối ưu và xác định các thông số lượng tử bằng phương pháp orbital liên kết tự nhiên. Mô phỏng docking phân tử xác định vị trí 1 và 2 của protein 3W37 thuận lợi cho quá trình docking phân tử và khả năng ức chế protein 3W37 được sắp xếp theo chiều giảm dần: 3 > 8 > 10 > 5 > 7 > 6 > 11 > 4 > 1 > 9 > 2. Các hợp chất 1–11 phù hợp với quy tắc 5 Lipinski và có đặc tính được động học và độc tính như hấp thu khá tốt, không chuyển hóa ở gan, thải trừ qua thận và an toàn với cơ thể. Các kết quả nghiên cứu này sẽ định hướng cho thực nghiệm để phát triển các phương pháp mới hỗ trợ điều trị bệnh tiểu đường.

Từ khóa: Bồ công anh Việt Nam, *n*-hexane, α -glucosidase, 3W37, mô phỏng docking phân tử

Inhibitability of compounds from *lactuca indica* L. towards enzyme α -glucosidase based on quantum chemical calculation and docking simulation

Nguyen Vinh Phu¹, Tran Quang Huy², Phan Tu Quy³, Thanh Q. Bui², Nguyen Thi Thanh Hai²,
Nguyen Phu Tung², Le Thi Kim Dung¹, Nguyen Quang Man¹, Hoang Kim Anh Phung⁴,
Nguyen Thi Ai Nhung^{2*}

¹ Faculty of Basic Sciences, University of Medicine and Pharmacy, Hue University, Hue City, Vietnam

² Department of Chemistry, University of Sciences, Hue University, Hue City, Vietnam

³ Department of Natural Sciences & Technology, Tay Nguyen University, Buon Ma Thuot City, Dak Lak, Vietnam

⁴ HUSC High School for Gifted Students, Hue City, Vietnam

* Correspondence to Nguyen Thi Ai Nhung <ntanhung@hueuni.edu.vn>

(Received: 01 April 2025; Revised: 05 May 2025; Accepted: 01 June 2025)

Abstract. Diabetes causes excessively high blood sugar levels and disrupts metabolism in the body. Inhibiting the α -glucosidase enzyme is one of the treatments for diabetes. In this study, the compounds from *Lactuca indica* L. in the *n*-hexane extract were screened *in silico* to identify potential inhibitors of the 3W37 protein of the α -glucosidase enzyme. Eleven compounds (**1–11**) from the extract were identified by using the GC-MS method. The geometric structures of these compounds were optimized, and their quantum parameters were determined with the natural bond orbital method. The binding sites 1 and 2 of the protein were identified as favourable for molecular docking, and the inhibitory potential of the compounds was ranked in descending order as follows: **3 > 8 > 10 > 5 > 7 > 6 > 11 > 4 > 1 > 9 > 2**. These compounds comply with Lipinski's Rule of Five and exhibit pharmacokinetic and toxicity properties, including good absorption, no hepatic metabolism, renal excretion, and safety for the human body. These results will guide experimental studies to develop new approaches for supporting diabetes treatment.

Keywords: *Lactuca indica* L., *n*-hexane, α -glucosidase, 3W37, molecular docking simulation

1 Mở đầu

Tình trạng kháng thuốc đang trở thành vấn đề y tế toàn cầu, làm giảm hiệu quả điều trị, đặc biệt trong kiểm soát bệnh truyền nhiễm và rối loạn chuyển hóa. lạm dụng thuốc khiến vi khuẩn, virus, ký sinh trùng và nấm khó bị tiêu diệt, đòi hỏi thay đổi phác đồ điều trị. Việc phát triển các hợp chất tự nhiên tiềm năng để thay thế và cải thiện thuốc hiện hành đang được giới khoa học quan tâm [1, 2].

Bệnh tiểu đường là hội chứng rối loạn chuyển hóa carbohydrate khi hormone insulin của tuyến tụy bị thiếu hay giảm tác động trong cơ thể với biểu hiện bằng lượng glucose trong máu cao hơn mức bình thường [3]. Sự gia tăng tỉ lệ bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường trong những năm gần đây có liên quan mật thiết đến các yếu tố như lối sống, chế độ ăn uống, tình trạng béo phì và đặc biệt là sự rối loạn của một số enzyme quan trọng trong quá trình chuyển hóa glucose [4]. Một phương pháp điều trị hiện nay để kiểm soát bệnh tiểu đường bằng cách ức chế các enzyme α -glucosidase trong quá trình thủy phân carbohydrate có thể làm giảm đáng kể sự gia tăng đường huyết sau khi ăn, do đó làm giảm nhu cầu insulin và đóng vai trò quan trọng trong kiểm

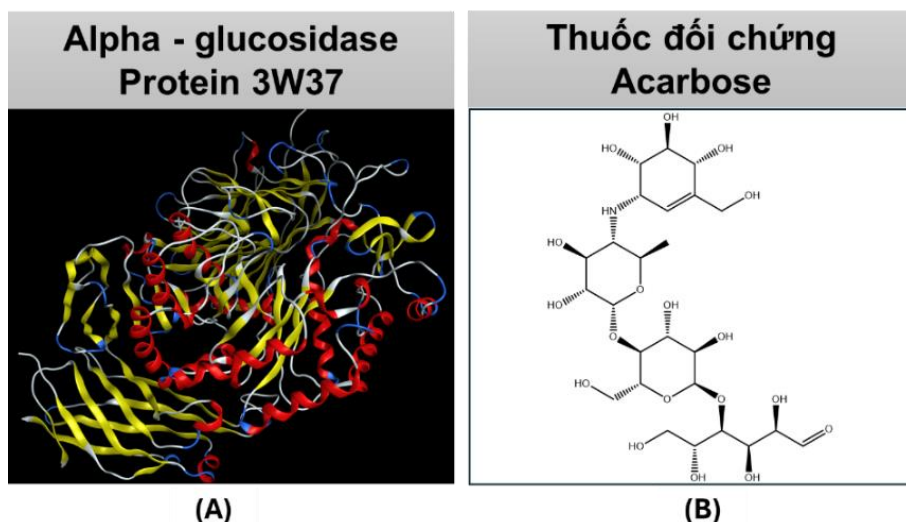
soát mức đường huyết ở bệnh nhân tiểu đường [5]. Hiện nay, các loại thuốc như Acarbose, miglitol và voglibose có khả năng ức chế enzyme α -glucosidase. Tuy nhiên, chúng có giá thành cao, gây ra nhiều tác dụng phụ không mong muốn và không làm giảm các biến chứng của bệnh đái tháo đường. Do đó, việc tìm ra các hợp chất thiên nhiên mới có hiệu quả cao và có ít tác dụng phụ là vấn đề cấp thiết, thu hút sự quan tâm nghiên cứu của các nhà khoa học.

Trong đó, cây Bồ công anh Việt Nam (*Lactuca indica* L.), được người dân sử dụng như một loại rau và làm dược liệu trong y học cổ truyền, là một vị thuốc trong dân gian để giải độc, tiêu viêm và hỗ trợ điều trị nhiều bệnh lý khác nhau. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng dịch chiết từ cây Bồ công anh Việt Nam có khả năng chống oxy hóa mạnh, bảo vệ gan, kháng khuẩn và kháng viêm [6–8]; một số hợp chất còn có tiềm năng ức chế một số dòng tế bào ung thư [9].

Dựa vào những phân tích trên, chúng tôi tiến hành xác định thành phần hóa học của cao chiết của cây Bồ công anh Việt Nam. Sau đó tiến hành nghiên cứu khả năng ức chế protein 3W37 của enzyme α -glucosidase (PDB-3W37; DOI: 10.2210/pdb3W37/pdb) (Hình 1A) bằng phương pháp tính toán hóa học lượng tử và kỹ thuật mô

phòng hiện đại (mô phỏng docking phân tử, tính toán các hợp chất giống thuốc theo quy tắc 5 Lipinski và mô hình ADMET). Thuốc Acarbose trong điều trị bệnh tiểu đường được sử dụng làm thuốc đối chứng (Hình 1B). Việc sàng lọc và

nghiên cứu *in silico* đối với các hợp chất có khả năng ức chế enzyme α -glucosidase giúp góp phần phát triển thuốc mới và định hướng cho nghiên cứu thực nghiệm.



Hình 1. (A) Cấu trúc protein 3W37 của enzyme α -glucosidase (B) thuốc đối chứng Acarbose

2 Phương pháp nghiên cứu

2.1 Nguyên liệu và hóa chất

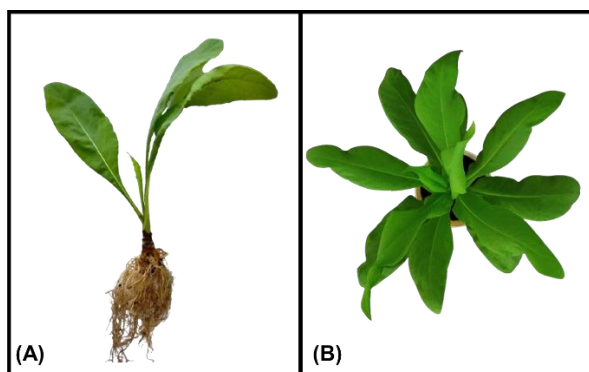
Nguyên liệu

Phần trên mặt đất cây Bồ công anh Việt Nam được thu hái vào tháng 1/2024–3/2024 tại huyện Phong Điền, tỉnh Thừa Thiên Huế (Hình 2). Mẫu được định danh tại Khoa Sinh học, Trường Đại học Khoa học, Đại học Huế, với ký hiệu mẫu BCAVN-2024.

Hóa chất và dụng cụ

Hóa chất: n-hexane và ethanol

Dụng cụ: Cân phân tích, rượu kế, tủ sấy, bếp cách thủy, máy khuấy từ, máy xay, máy cô quay, cốc becher loại 100 và 300 mL và ống đong loại 100 mL.



Hình 2. (A) Ảnh toàn cây (lá, thân và rễ) (B) Ảnh lá của cây Bồ công anh Việt Nam (*Lactuca indica* L.)

2.2 Chiết xuất cao n-hexane của cây Bồ công anh Việt Nam

Thân và lá cây Bồ công anh Việt Nam được sấy khô ở nhiệt độ khoảng 60–80 °C trong vòng 3–4 giờ và được xay nhỏ. Ngâm 500 g bột dược liệu với 5 L ethanol 70% tại nhiệt độ phòng trong vòng 24 giờ (lặp lại 3 lần). Rút dịch chiết và bốc hơi dung môi bằng máy cô quay chân không, thu được 30 g cao đặc. Cao chiết Bồ công anh Việt

Nam được hòa tan trong 45 mL nước và chiết bằng 90 mL n-hexane (quá trình này lặp lại cho đến khi dung dịch cao chiết mất màu). Loại bỏ dung môi n-hexane để thu được cao n-hexane của cây Bồ công anh Việt Nam.

2.3 Xác định thành phần hóa học cao n-hexane của cây Bồ công anh Việt Nam

Cao n-hexane được xác định thành phần hợp chất bằng phương pháp sắc ký ghép nối phổ khối (GC-MS) thông qua thiết bị sắc ký ghép khối phổ (Agilent GC 7890B-MS 5975C) với cột sắc ký HP-5MS (30 m × 250 μm × 0,25 μm). Các hợp chất có trong cao chiết n-hexane của cây Bồ công anh Việt Nam được xác định cấu trúc bằng cách so sánh với cơ sở dữ liệu NIST14.

2.4 Cấu trúc tối ưu và tính chất đặc trưng của các thuốc theo tính toán hóa lượng tử

Cấu trúc hình học của các hợp chất nghiên cứu có thể được tối ưu hóa bằng phần mềm Gaussian 09 với bộ hàm cơ sở 6311++G(d,p) hoặc def2-TZVPP. Đây là hai bộ hàm cơ sở thường được sử dụng cho các nhóm hợp chất gồm: (1) các hệ phức của các nguyên tố thuộc nhóm IIIA, IVA và VA; (2) Hệ phức chứa các dị tố O, S, P, N và các halogen; (3) nhóm các hợp chất hữu cơ chứa các nhóm chức đặc trưng (–NH₂, –OCH₃, –CH₃, vòng N-heterocyclic, ...) kết hợp với mức lý thuyết của DFT cho các phép tính gần đúng [10–12]. Giải pháp phân giải đồng nhất gần đúng (resolution-of-identity – RI) được áp dụng cho mỗi quá trình tối ưu. Do đó, dựa trên đối tượng áp dụng của bộ hàm cơ sở, trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng bộ phiếm hàm và bộ hàm cơ sở M052X/6311++G(d,p) để tiến hành tối ưu hình học và xác định các thông số lượng tử.

Phân tích orbital biên cho biết thông tin về hình dạng của các orbital phân tử và năng lượng của chúng. Các tính toán này có thể được tiến hành bằng ứng dụng NBO 5.1 trong phần mềm

Gaussian 09 ở mức lý thuyết M052X/def2-TZVPP [13]. Các thông tin về mật độ electron có thể được đánh giá bằng các phân tích liên kết. Trong đó, mức năng lượng HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital), E_{HOMO} , đại diện cho xu hướng cho electron liên phân tử; ngược lại, mức năng lượng LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital), E_{LUMO} , có thể được đánh giá như là giá trị đại diện cho khả năng nhận electron liên phân tử. Năng lượng vùng cấm $\Delta E = E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ có thể được xem như là một thông số cho khả năng tương tác liên phân tử bởi vì nó cho biết xu hướng chuyển dịch của electron có thể được kích thích lên mức năng lượng cao hay không, đồng nghĩa với việc có khả năng rời khỏi phân tử hay không. Năng lượng ion hóa (ionisation potential, I) và ái lực electron (electron affinity, A) được tính thông qua định lý Koopmans' [14, 15] $I = -E_{\text{HOMO}}$ và $A = -E_{\text{LUMO}}$. Các số liệu này được sử dụng để tính độ âm điện (electronegativity, χ) của toàn phân tử. Đối với N- hệ thống electron có tổng năng lượng electron (E) và thế năng ngoài $v(r)$, độ âm điện (χ) được định nghĩa là giá trị âm của thế năng (μ) [16, 17].

$$\chi = -\mu = -\left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_{v(r)} \quad (1)$$

và độ cứng (η) được định nghĩa là theo công thức

$$\eta = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{v(r)} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 E}{\partial^2 N} \right)_{v(r)} \quad (2)$$

Độ cứng và độ âm điện của các chất ức chế có thể được xấp xỉ bằng cơ sở của xấp xỉ sai phân hữu hạn như sau

$$\eta = \frac{1}{2} (I - A) \quad (3)$$

$$\chi = \frac{1}{2} (I + A) \quad (4)$$

Độ mềm (S) được định nghĩa là nghịch đảo với độ cứng tuyệt đối (η)

$$S = \frac{1}{\eta} = \left(\frac{\partial N}{\partial \mu} \right)_{v(r)} \quad (5)$$

2.5 Mô phỏng docking phân tử

Sử dụng phương pháp docking phân tử để dự đoán năng lượng docking và tương tác giữa phối tử (ligand) với enzyme/protein của vi khuẩn, từ đó đề nghị cơ chế ức chế vi khuẩn của hệ chất nghiên cứu. Quá trình mô hình hóa docking phân tử gồm 5 bước được thực hiện thông qua phần mềm MOE 2022.10 [18–21].

Bước 1. Lựa chọn và chuẩn bị cấu trúc mục tiêu tác động

– Lựa chọn protein trên ngân hàng dữ liệu protein toàn cầu.

– Xác định vị trí gắn kết thông qua vùng tác động của protein. Các phân tử nước được loại bỏ và cấu dạng các amino acid được kiểm tra trước khi tái lập vùng tác động của protein.

Bước 2. Chuẩn bị cấu trúc phân tử phối tử (ligand)

– Xây dựng cấu trúc 2D và chuyển đổi tự động sang cấu trúc hóa học bằng phần mềm ChemBioOffice 2018.

– Tối ưu hóa năng lượng cấu trúc phân tử 3D của hợp chất nghiên cứu bằng phần mềm SYBYL-X 1.1

Bước 3. Docking phân tử vào mục tiêu tác động

– Docking phân tử được nghiên cứu trong cơ sở dữ liệu đã chuẩn bị. Tiến hành quy trình docking bằng phần mềm MOE 2022.10 với các tùy chọn như sau: phương pháp đặt các mảnh ligand vào túi gắn kết là phép thiết lập phù hợp với cấu trúc 3D; số kết quả tối đa cho mỗi bước lặp là 1000; số kết quả tối đa cho mỗi sự phân mảnh ligand là 200; giữ lại một số cấu dạng tốt nhất của mỗi phân tử hợp chất trong phức hợp (ligand-

protein) gắn kết để tiếp tục phân tích tương tác. Cấu dạng tốt với điểm số docking thấp nhất (docking score energy – kcal.mol⁻¹); điểm số này là tổng năng lượng tiêu thụ cho sự hình thành các tương tác gắn kết giữa phân tử nghiên cứu với mục tiêu tác động (protein).

Bước 4. Mô hình tái docking phân tử (Re-docking)

– Tái docking cấu trúc ligand đồng kết tinh trong protein, nhằm mục đích đánh giá tính phù hợp của các thông số docking, tiến hành theo 3 bước:

(1) Tách ligand từ phức chất đồng kết tinh trong protein.

(2) Chuẩn bị lại phân tử ligand theo Bước 1.

(3) Thực hiện docking phân tử lại.

– Kết quả mô phỏng docking được đánh giá là đáng tin cậy khi giá trị sai số bình phương trung bình căn bậc hai (root-mean-square deviation; RMSD) < 2,0 Å. Thông số này cho biết mức độ sai lệch về liên kết xương protein ban đầu (sau Bước 3) và tái docking phân tử (sau Bước 4).

Bước 5. Phân tích kết quả docking phân tử vào mục tiêu tác động

– Đánh giá khả năng ức chế protein của hợp chất nghiên cứu thông qua việc đánh giá điểm số docking và tương tác ligand-protein gồm:

+ Năng lượng docking phân tử DS (kcal.mol⁻¹) và tham số sai số bình phương trung bình căn bậc hai.

+ Phân tích tương tác giữa phân tử hợp chất với mục tiêu tác động và biểu diễn tương tác trên mặt phẳng 2D, 3D thông qua các liên kết hydrogen, tương tác π - π , tương tác ion, tương tác cation- π . Các tương tác bề mặt van der Waals được phát hiện qua sự tiếp xúc các bề mặt ưa nước, kỵ nước giữa phân tử hợp chất và điểm gắn kết (các amino acid của protein).

2.6 Sàng lọc hợp chất “giống thuốc” từ Quy tắc 5 Lipinski

Các hợp chất thiên nhiên được sàng lọc để thu được các hợp chất “giống thuốc” bằng quy tắc 5 Lipinski. Cấu trúc hóa học và các thông số hóa lý được tổng hợp từ hệ thống MOE2022.10 thông qua phương pháp Gasteiger-Marsili [9]. Các thông số gồm: khối lượng phân tử (Da), độ phân cực ($\text{\AA}^3$), thể tích ($\text{\AA}^3$), hệ số phân tán ($\log P$ và $\log S$), được sử dụng để đánh giá khả năng tương thích được lý thông qua đường uống dựa vào quy tắc 5 Lipinski [22]. Để sàng lọc các hợp chất “giống thuốc” có khả năng thấm qua màng tốt và tương tác tốt với các amino acid phải có $\log P < 5$; khối lượng phân tử ≤ 500 amu với số lượng chất nhận liên kết hydro ≤ 10 ; số lượng chất cho liên kết hydro ≤ 5 [23, 24].

2.7 Dự đoán tính chất được động – độc học theo mô hình ADMET

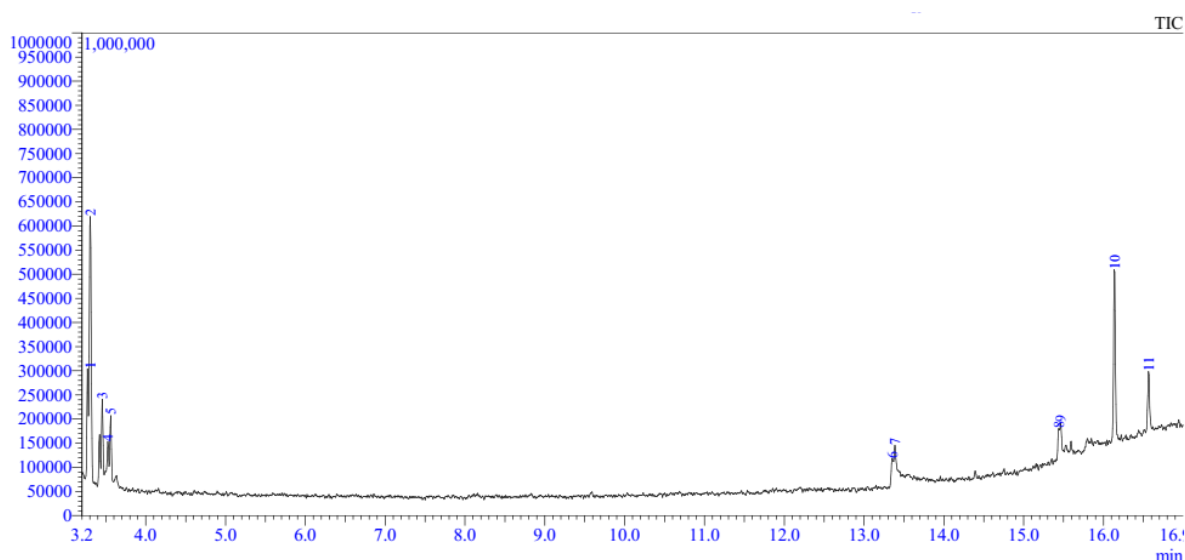
Tính chất được động – độc học được dự đoán và phân tích từ mô hình hồi quy SwissADME do Viện Tin sinh học Thụy sĩ phát

triển và duy trì và được đánh giá lý thuyết dựa trên cơ sở đề xuất của Pires và cộng sự [25], được Đại học Melbourne và Đại học Cambridge hợp tác phát triển thành nguồn tham khảo (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsim/theory>). Các thông số ADMET của hợp chất nghiên cứu như hấp phụ (adsorption), phân bố (distribution), sự trao đổi chất (metabolism), bài tiết (excretion) và độc tính (toxicity) được dự đoán.

3 Kết quả và thảo luận

3.1 Thành phần cao n-hexane của cao chiết Bồ công anh Việt Nam

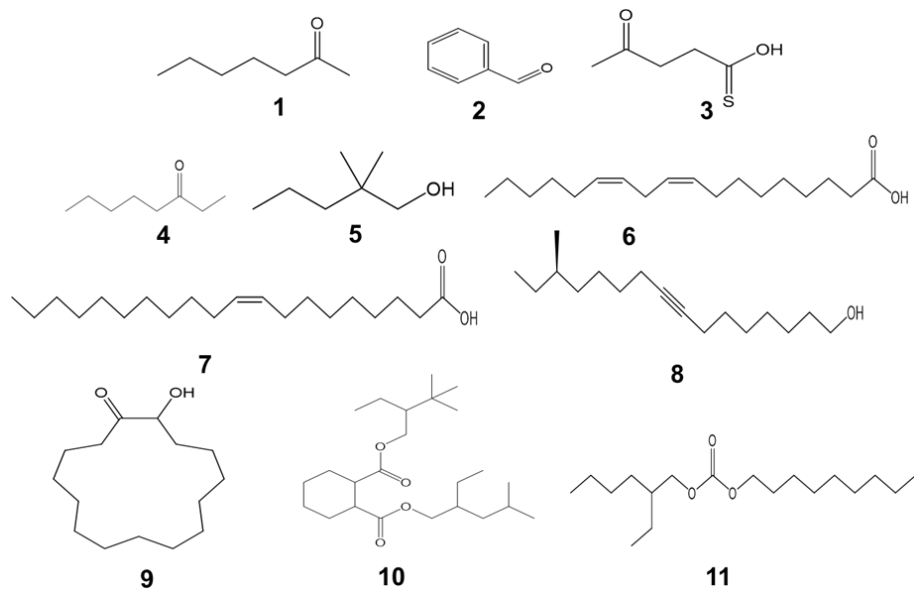
Kết quả phân tích thành phần hóa học của cao chiết n-hexane Bồ công anh Việt Nam bằng phương pháp sắc ký khí ghép nối khối phổ (GC-MS) cho thấy sự xuất hiện của 11 hợp chất chính (Hình 3). Thành phần hóa học qua phân tích GC-MS của 11 chất từ cao chiết n-hexane Bồ công anh Việt Nam được trình bày trong Bảng 1 và công thức cấu tạo được trình bày trên Hình 4.



Hình 3. Phổ GC-MS của cao chiết n-hexane Bồ công anh Việt Nam (*Lactuca indica* L.)

Bảng 1. Thành phần hóa học chính của cao chiết n-hexane Bồ công anh Việt Nam (*Lactuca indica* L.)

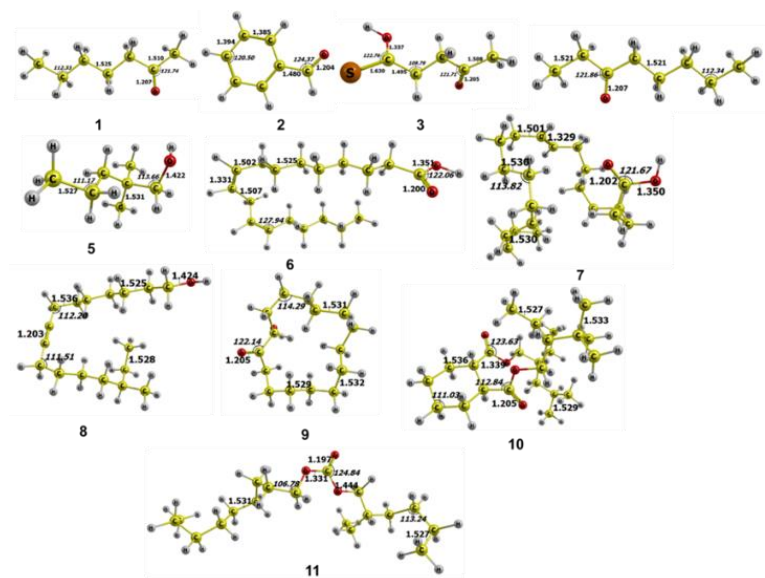
STT	Hợp chất	Công thức phân tử	Ký hiệu	Thời gian lưu	Hàm lượng (%)
1	2-Heptanone	C ₇ H ₁₄ O	1	3,270	8,85
2	Benzaldehyde	C ₇ H ₆ O	2	3,304	35,16
3	4-oxopentanethioic O-acid	C ₅ H ₈ O ₂ S	3	3,454	9,01
4	Octan-3-one	C ₈ H ₁₆ O	4	3,525	5,89
5	2,2-dimethylpentan-1-ol	C ₇ H ₁₆ O	5	3,560	6,69
6	(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoic acid	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	6	13,353	0,98
7	(Z)-icos-9-enoic acid	C ₂₀ H ₃₈ O ₂	7	13,386	1,90
8	(R)-(-)-14-Methyl-8-hexadecyn-1-ol	C ₁₇ H ₃₂ O	8	15,440	0,84
9	2-hydroxycyclopentadecan-1-one	C ₁₅ H ₂₈ O ₂	9	15,464	0,89
10	1-(2-ethyl-3,3-dimethylbutyl) 2-(2-ethyl-4-methylpentyl) cyclohexane-1,2-dicarboxylate	C ₂₄ H ₄₄ O ₄	10	16,137	20,92
11	2-ethylhexyl nonyl carbonate	C ₁₈ H ₃₆ O ₃	11	16,566	7,77



Hình 4. Các hợp chất có trong cao chiết n-hexane của cây Bồ công anh Việt Nam (*Lactuca indica* L.)

Trong số các hợp chất đã xác định, benzaldehyde chiếm tỉ lệ cao nhất (35,16%), tiếp theo là 1-(2-ethyl-3,3-dimethylbutyl) 2-(2-ethyl-4-methylpentyl) cyclohexane-1,2-dicarboxylate (20,92%). Sau đó là nhóm các hợp chất có hàm lượng 5–10%, gồm octan-3-one (5,89%), 2,2-dimethylpentan-1-ol (6,69%), 2-ethylhexyl nonyl carbonate (7,77%), 2-heptanone (8,85%) và 4-oxopentanethioic O-acid (9,01%). Ngoài ra, những

hợp chất như (9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoic acid, 2-hydroxycyclopentadecan-1-one, (R)-(-)-14-methyl-8-hexadecyn-1-ol và (Z)-icos-9-enoic acid chiếm hàm lượng nhỏ (dưới 2%). Những hợp chất này được ký hiệu từ 1 đến 11 và tiến hành nghiên cứu *in silico* về khả năng ức chế protein 3W37 α -glucosidase trong điều trị bệnh tiểu đường bằng mô phỏng docking phân tử.



Hình 5. Cấu trúc tối ưu với độ dài liên kết (Å) của các hợp chất 1–11 tại mức lý thuyết M052X/6-311++G(d,p)

3.2 Thông số lượng tử các các hợp chất nghiên cứu

Cấu trúc tối ưu của 11 hợp chất nghiên cứu được xác định bằng phương pháp DFT tại mức lý thuyết M052X/6-311++g(d,p) (Hình 5). Giá trị năng lượng electron ở trạng thái cơ bản và các giá trị moment lưỡng cực được trình bày trong Bảng

2. Trong đó, năng lượng electron ở trạng thái cơ bản nằm trong khoảng từ –345,62017 a.u đến –1242,19769 a.u. Ngoài ra, độ dài của các liên kết đặc trưng như C–C, C–O và O–H nằm trong khoảng từ 1,3 đến 1,5 Å và moment lưỡng cực từ 0,886 đến 4,006 Debye. Do đó, cấu trúc này thuận lợi cho việc hình thành liên kết giữa các phối tử với protein [26, 27].

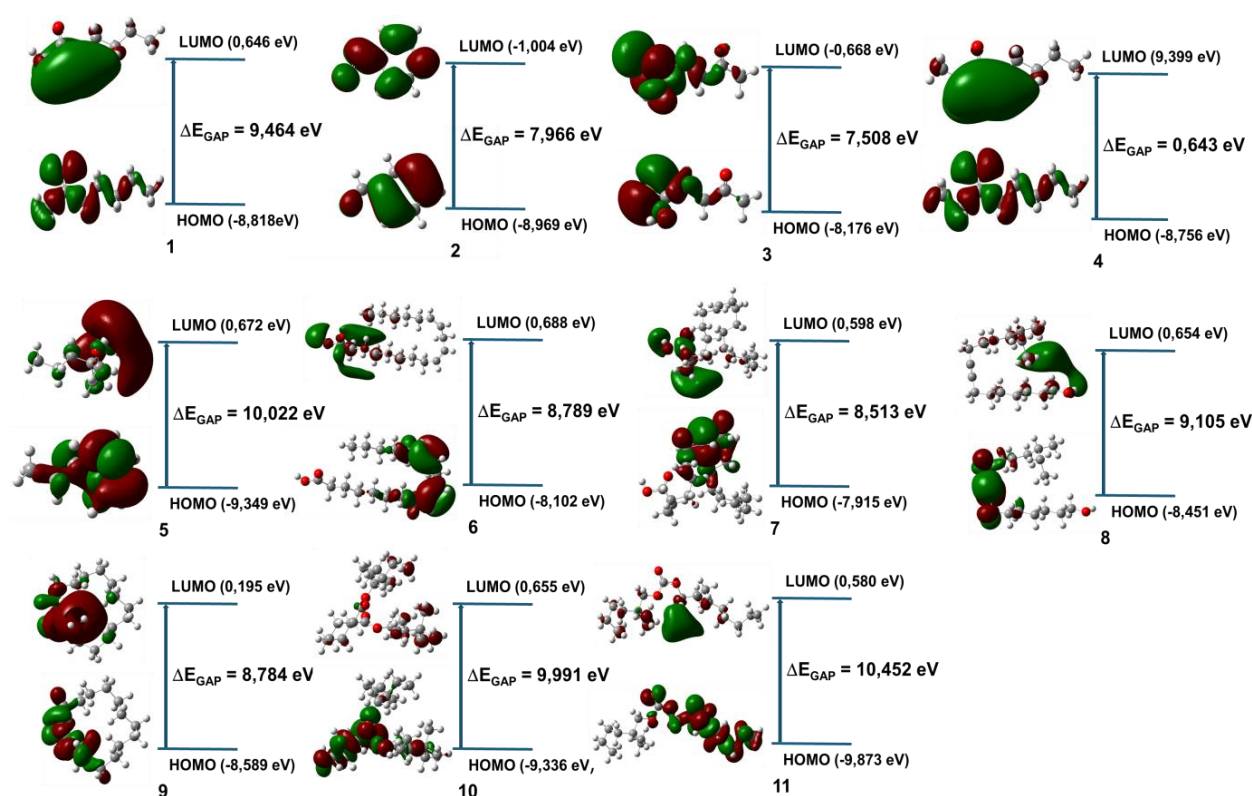
Bảng 2. Năng lượng electron ở trạng thái cơ bản (a.u) và moment lưỡng cực của các hợp chất nghiên cứu 1–11 tại mức lý thuyết M052X/6-311++g(d,p)

Hợp chất	Năng lượng electron ở trạng thái cơ bản (a.u)	Moment lưỡng cực (Debye)
1	–350,44598	2,947
2	–345,62017	3,548
3	–744,04509	3,378
4	–389,76396	2,784
5	–351,65130	1,707
6	–855,74561	1,544
7	–935,59676	1,685
8	–742,34908	1,632
9	–739,01732	3,636
10	–1242,19769	0,886
11	–933,41543	4,006

Dựa trên cấu trúc tối ưu của 11 hợp chất nghiên cứu, chúng tôi tiến hành xác định cấu hình phân bố HOMO-LUMO và thông số lượng tử bằng phương pháp orbital liên kết tự nhiên (NBO) tại mức lý thuyết M052X/def2-TZVPP và kết quả được trình bày trên Hình 6. Về mặt lý thuyết, HOMO (vùng orbital phân tử bị chiếm đóng cao nhất) và LUMO (vùng orbital phân tử bị chiếm đóng thấp nhất) đại diện cho các vùng của mặt phẳng phân tử mà tại đó phân tử có xu hướng tham gia các liên kết lưỡng cực liên phân tử cao nhất và theo thứ tự đặc trưng cho liên kết nhường electron và nhận electron. Từ Hình 6 có thể nhận thấy những vị trí tập trung cấu trúc HOMO có khả năng nhường electron và các vị trí tập trung orbital LUMO thích hợp cho quá trình nhận electron.

Các thông số hóa học lượng tử của các hợp chất 1–11 gồm năng lượng HOMO (E_{HOMO}), năng lượng LUMO (E_{LUMO}), biến thiên năng lượng vùng

cấm (ΔE_{GAP}), năng lượng ion hóa (I), ái lực electron (A), độ âm điện (χ) và hóa thế (μ) được trình bày trong Bảng 3. Có thể xác định được chiều giảm dần của giá trị E_{HOMO} theo thứ tự $7 > 6 > 3 > 8 > 9 > 4 > 1 > 2 > 10 > 5 > 11$ và đây cũng là chiều giảm khả năng nhường electron. Mặt khác, những hợp chất có giá trị E_{LUMO} càng bé thì phân tử đó càng dễ nhận electron nên chiều giảm dần khả năng nhận electron là $2 > 3 > 9 > 11 > 7 > 4 > 1 > 8 > 10 > 5 > 6$. Giá trị ΔE_{GAP} trong bảng dao động từ 7,508 đến 10,452 eV, phản ánh mức độ ổn định và khả năng phản ứng của các hợp chất. Trong hợp chất 3, ΔE_{GAP} (7,508 eV) có giá trị thấp nhất nên dễ bị kích thích và hoạt động mạnh nhất nên được dự đoán có khả năng tương tác mạnh với các amino acid có trong protein 3W37. Các thông số I , A , χ và μ cung cấp thêm thông tin về độ bền electron và xu hướng nhường hoặc nhận electron của phân tử, từ đó bước đầu đánh giá khả năng tương tác với protein 3W37.



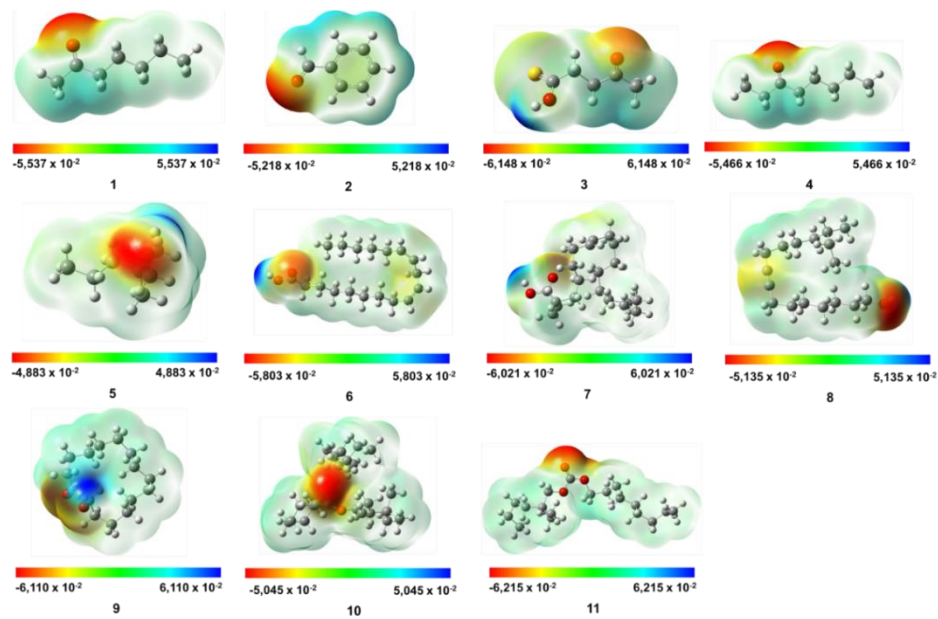
Hình 6. HOMO và LUMO của các hợp chất 1–11 theo phương pháp NBO tại mức lý thuyết M052X/def2-TZVPP

Giản đồ thế electron phân tử (Molecular Electronic Potential – MEP) cũng là một thông số quan trọng trong quá trình tính toán lượng tử của các hợp chất **1–11** trong cao chiết Bỏ công anh. Trên giản đồ thế electron phân tử ở Hình 7, chúng tôi quy ước rằng màu đỏ đại diện cho mức thế electron âm (tức là giàu mật độ electron) nên sẽ hình thành các trung tâm phản ứng mang điện tích âm và thu hút các tác nhân phản ứng mang

điện tích dương. Ngược lại, màu xanh đại diện cho thế electron dương và màu trắng đại diện cho các vùng trung hòa. Dựa vào sự phân bố màu sắc trên giản đồ MEP của các chất **1–11** có thể bước đầu xác định được các trung tâm điện tích âm, dương trên mỗi hợp chất nghiên cứu. Từ đó, có thể dự đoán được các vị trí tiềm năng để tăng khả năng ức chế các protein 3W37.

Bảng 3. Thông số hóa học lượng tử của **1–11** từ tính toán NBO tại mức lý thuyết M052X/def2-TZVPP

Hợp chất	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	ΔE_{GAP}	$I = -E_{HOMO}$	$A = -E_{LUMO}$	χ	μ	η	$S = 1/\eta$
1	-8,818	0,646	9,464	8,818	-0,646	4,086	-4,086	4,732	0,211
2	-8,969	-1,004	7,966	8,969	1,004	4,986	-4,986	3,983	0,251
3	-8,176	-0,668	7,508	8,176	0,668	4,422	-4,422	3,754	0,266
4	-8,756	0,643	9,399	8,756	-0,643	4,057	-4,057	4,700	0,213
5	-9,349	0,672	10,022	9,349	-0,672	4,339	-4,339	5,011	0,200
6	-8,102	0,688	8,789	8,102	-0,688	3,707	-3,707	4,395	0,228
7	-7,915	0,598	8,513	7,915	-0,598	3,659	-3,659	4,257	0,235
8	-8,451	0,654	9,105	8,451	-0,654	3,899	-3,899	4,552	0,220
9	-8,589	0,195	8,784	8,589	-0,195	4,197	-4,197	4,392	0,228
10	-9,336	0,655	9,991	9,336	-0,655	4,340	-4,340	4,995	0,200
11	-9,873	0,580	10,452	9,873	-0,580	4,646	-4,646	5,226	0,191



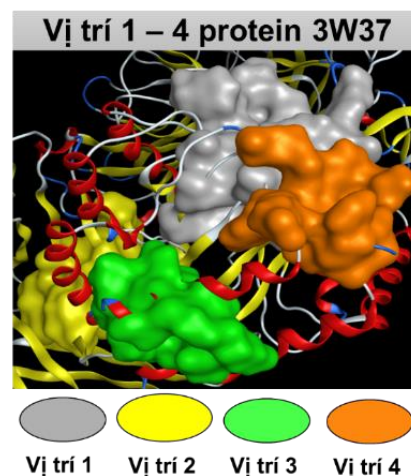
Hình 7. Giản đồ thế electron phân tử (MEP) của các hợp chất nghiên cứu **1–11**

3.3 Khảo sát khả năng ức protein 3W37 bằng mô phỏng docking phân tử

Cấu trúc bậc hai của hai protein 3W37 với các vị trí tiếp cận (hốc) của các protein này với các hợp chất **1–11** có trong cao chiết n-hexane của cây Bồ công anh Việt Nam được trình bày trên Hình 8. 4 vị trí tiếp cận tương ứng với các màu sắc khác nhau của hốc được xác định: vị trí 1 (màu xám), vị trí 2 (màu vàng), vị trí 3 (màu xanh lá cây) và vị trí 4 (màu cam). Khả năng ức chế của các hợp chất **1–11** với các vị trí tiếp cận của hai protein mục tiêu được đánh giá thông qua năng lượng docking DS và số tương tác. Vị trí nào có năng lượng docking thấp (càng âm) và số tương tác lớn sẽ thích hợp cho quá trình ức chế protein 3W37.

Kết quả sàng lọc về khả năng ức chế của các hợp chất này tại các vị trí tiếp cận khác nhau được trình bày trong Bảng 4 và các hợp chất nghiên cứu sẽ ức chế tốt hai protein tại các vị trí mà tại đó có năng lượng docking thấp với số lượng tương tác lớn. Vị trí 1 (màu xám) thuận lợi cho các hợp chất từ **2** đến **10** tiếp cận protein 3W37 để tiến hành tương tác với khoảng năng

lượng docking DS $-8,8$ kcal.mol⁻¹ đến $-12,0$ kcal.mol⁻¹ với số lượng tương tác từ 1 đến 3. Ngoài ra, các hợp chất **1** và thuốc đối chứng Acarbose (**D**) tiếp cận tối ưu với vị trí số 2 (màu vàng). Còn ở các vị trí số 3 và 4, các hợp chất **1–11** và thuốc đối chứng Acarbose vẫn có tương tác, nhưng giá trị docking cao và số tương tác ít nên không được chọn làm vị trí tiếp cận tối ưu đối với protein 3W37.

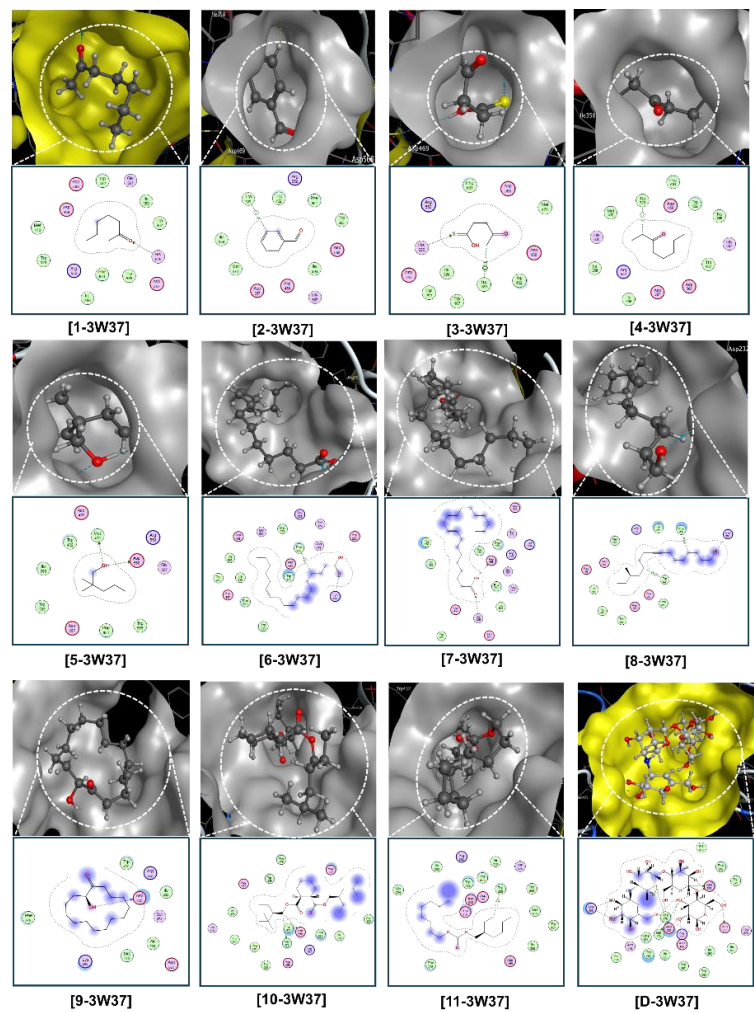


Hình 8. Cấu trúc của hai protein 3W37 với các vị trí tiếp cận khác nhau (vị trí 1–4)

Bảng 4. Sàng lọc về khả năng ức chế của **1–11** đối với các vị trí tiềm năng trên protein 3W37

Hợp chất	Protein 3W37							
	Vị trí 1		Vị trí 2		Vị trí 3		Vị trí 4	
	E	N	E	N	E	N	E	N
1	-8,1	1	-9,0	2	-7,8	1	-7,0	0
2	-8,8	1	-7,2	0	-6,8	0	-6,5	0
3	-12,0	3	-9,9	1	-8,4	1	-8,2	1
4	-9,1	1	-7,2	0	-6,7	0	-6,5	0
5	-11,0	2	-8,7	1	-8,0	0	-7,2	0
6	-10,7	2	-8,6	0	-9,4	1	-7,7	0
7	-10,9	2	-8,8	1	-9,0	1	-7,5	0
8	-11,8	3	-9,0	1	-8,7	1	-8,3	1
9	-8,9	1	-7,3	0	-7,0	0	-6,8	0
10	-11,2	2	-8,7	1	-7,0	0	-6,7	0
11	-9,2	1	-7,9	0	-7,1	0	-6,6	0
D	-9,4	2	-13,4	8	-10,2	3	-10,0	2

E là năng lượng docking DS (kcal.mol⁻¹); N là số tương tác.



Hình 9. Mô phỏng trực quan 2D–3D ức chế protein 3W37 thông qua tương tác của các nhóm chức trong hợp chất nghiên cứu (1–11 và thuốc đối chứng D) với amino acid của protein 3W37

Bảng 5. Các thông số trong tương tác thông qua mô phỏng docking phân tử giữa các chất nghiên cứu 1–11 và thuốc đối chứng D protein 3W37

Phức Ligand-protein				Liên kết hydro					Tương tác van der Waals
Phức	DS	RMSD	L	P	T	D	E		
1-3W37	-9,0	1,41	O	N	His 626	H-acceptor	3,11	-2,0	Asp 568, Trp 432, Gly 567, Ile 358, Trp 467, Asp 357, Trp 565, Phe 601, Ile 396, Arg 552, Trp 329, Met 470, Asp 469
2-3W37	-8,8	1,30	C	6-ring	Trp 329	H- π	3,82	-0,6	Arg 552, Phe 601, Trp 565, Asp 568, Ile 396, Gly 567, Asp 469, Asp 357, Met 47, Ile 358
3-3W37	-12,0	1,94	S	N	His 626	H-acceptor	3,34	-1,5	Phe 601, Asp 568, Met 470, Asp 469,
			C	5-ring	Trp 329	H- π	4,00	-0,6	Trp 432, Trp 467, Ile 396, Trp 568,
			C	6-ring	Trp 329	H- π	4,01	-0,6	Asp 357, Arg 552
4-3W37	-9,1	0,80	C	6-ring	Trp 329	H- π	3,50	-0,5	Phe 601, Asp 469, Trp 432, Trp 565, Gly 567, Trp 467, Asp 568, Asp 357, Ile 396, Arg 552, Ile 358, His 626, Met 470

Phức Ligand-protein			Liên kết hydro					Tương tác van der Waals	
Phức	DS	RMSD	L	P	T	D	E		
5-3W37	-11,0	0,61	O	S	Met 470	H-donor	3,22	-1,5	Asp 469, Arg 552, Gly 567, Trp 565, Phe 601, Asp 357, Trp 329, Ile 396, Trp 432
			O	O	Sp 568	H-donor	3,28	-0,9	
6-3W37	-10,7	1,72	O	N	Lys 506	H-acceptor	3,07	-2,8	Asp 469, Gly 567, Met 479, Arg 552, Asp 568, Trp 432, Asp 475, Ser 474, Asp 232, Trp 329, Phe 601, Asp 357, Ile 396, Trp 467, Trp 565
			C	6-ring	Phe 476	H- π	4,02	-0,7	
7-3W37	-10,9	1,83	O	O	Asp 568	H-donor	3,38	-0,5	Asp 232, Ser 474, Phe 467, Met 470, Arg 552, Lys 506, Gly 567, Phe 601, Asn 475, Trp 565, Asp 357, Asp 469, Trp 467, Trp 329, Trp 432
			O	N	His 626	H-acceptor	3,38	-1,0	
8-3W37	-11,8	2,33	O	N	Lys 506	H-acceptor	3,15	-1,4	Asp 469, Asp 568, Met 470, Arg 552, Trp 432, Phe 601, Asp 232, Asp 357, Trp 565, Trp 467, Ile 396
			C	6-ring	Trp 329	H- π	3,84	-1,2	
			C	6-ring	Phe 476	H- π	3,78	-0,6	
9-3W37	-8,9	1,29	O	O	Asp 232	H-donor	2,93	-2,0	Trp 432, Arg 552, Ile 233, Ser 474, Ala 234, Met 470, Asp 568, Lys 506, Phe 476
10-3W37	-11,2	1,61	C	S	Met 470	H-donor	3,65	-0,6	Phe 476, Asp 232, Ala 234, Ile 233, Phe 236, Arg 552, Trp 432, Asp 469, Trp 565, Phe 601, Trp 467, His 626, Ile 396, Asp 357, Trp 329
			C	O	Asp 568	H-donor	3,11	-0,6	
11-3W37	-9,2	1,53	C	5-ring	Trp 329	H- π	3,79	-0,7	Ala 234, Ile 233, Arg 442, Trp 432, Asp 568, Asp 232, Asp 357, Phe 601, Ile 358, His 626, Trp 565, Met 470, Trp 467, Ile 396, Asp 469, Phe 236
D-3W37	-13,4	1,27	O	O	Asp 568	H-donor	2,80	-2,2	Als 628, Phe 236, Trp 329, His 626, Ile 358, Ile 396, Trp 565, Trp 467, Asp 469, Phe 476, Phe 601, Trp 432, Ile 233, Phe 601, Asn 475, Ala 234
			O	O	Asp 232	H-donor	2,90	-1,4	
			O	O	Asp 469	H-donor	2,69	-0,8	
			O	O	Asp 357	H-donor	2,75	-3,1	
			C	O	Asp 568	H-donor	3,11	-1,9	
			O	N	Lys 506	H-acceptor	2,86	-6,3	
			O	N	Lys 506	H-acceptor	3,14	-0,7	
			O	6-ring	Phe 476	H- π	4,37	-1,1	

DS là năng lượng docking (kcal.mol⁻¹); RMSD là sai số bình phương trung bình căn bậc hai (Å); L là Ligand; P là protein; T là loại tương tác; D là khoảng cách tương tác (Å); E là năng lượng (kcal.mol⁻¹).

Chúng tôi sử dụng phương pháp docking để nghiên cứu khả năng ức chế protein 3W37 của các hợp chất **1–11** và thuốc đối chứng **D**. Kết quả về thông số quá trình docking như năng lượng docking (DS), chỉ số RMSD, các tương tác van der Waals và liên kết hydro được trình bày trong Bảng 4 và hình ảnh mô phỏng 2D-3D của quá trình ức chế được trình bày trên Hình 9. Các kết quả mô phỏng trình bày trong Bảng 5 đều có giá trị sai số trung bình bình phương căn bậc hai (RMSD) đều nhỏ hơn 2Å nên kết quả docking là đáng tin cậy [28]. Khả năng ức chế mạnh hay yếu phụ thuộc vào các yếu tố như năng lượng

docking và số lượng tương tác giữa hợp chất nghiên cứu với protein.

Dựa vào kết quả docking có thể thấy các hợp chất có trong cao chiết n-hexane của cây Bồ công anh Việt Nam tương tác với protein 3W37 bằng các phối tử -C-, -O- và -S- thông qua các tương tác như H-acceptor, H-donor và H- π với các amino acid có trong protein 3W37 với giá trị docking đều cho kết quả tốt từ -8,8 kcal.mol⁻¹ đến -12,0 kcal.mol⁻¹. Trong đó, hợp chất **3** (4-oxopentanethioic O-acid) ức chế mạnh đối với protein 3W37 với giá trị DS -12,0 kcal.mol⁻¹ bằng 3 liên kết hydro (1 liên kết H-acceptor và 2 liên

kết H- π) và 10 tương tác van der Waals. Bằng cách so sánh năng lượng docking và số liên kết hydro có thể xác định được dãy sắp xếp theo chiều giảm dần khả năng ức chế protein 3W37: **3 > 8 > 10 > 5 > 7 > 6 > 11 > 4 > 1 > 9 > 2**. Mặt khác, so sánh kết quả docking của các hợp chất nằm trong nhóm ức chế mạnh (hợp chất **3, 8, 10**) với khả năng ức chế của thuốc đối chứng Acarbose, chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt lớn về năng lượng docking. Từ đó, có thể bước đầu xác định được các hợp chất có trong cao chiết n-hexane của

cây Bồ công anh Việt Nam có tiềm năng trong việc ức chế protein 3W37.

3.4 Dự đoán tính chất hóa lý

Các thông số hóa lý của các hợp chất nghiên cứu **1–11** và thuốc đối chứng **D** bao gồm khối lượng phân tử (Da), độ phân cực ($\text{\AA}^3$), thể tích (size) ($\text{\AA}$) và hệ số phân tán $\log P$ và $\log S$ được tính thông qua hệ thống MOE2022.10 bằng phương pháp Gasteiger-Marsili và được trình bày trong Bảng 6.

Bảng 6. Kết quả tính chất hóa lý của các hợp chất **1–11** và thuốc đối chứng **D**

Hợp chất	Thể tích	Khối lượng	Độ phân cực	Hệ số phân tán		Tổng số liên kết hydro 3W37
				Hệ số hòa tan		
				LogP	LogS	
1	210,7	114,2	14,6	1,90	−1,68	2
2	186,4	106,1	13,9	1,83	−1,39	1
3	241,7	132,2	17,2	−0,59	−0,94	3
4	269,3	128,1	16,5	2,24	−1,88	1
5	225,6	116,3	15,7	2,19	−1,35	2
6	493,5	280,5	37,6	5,04	−4,87	2
7	568,9	310,5	39,3	6,96	−5,34	2
8	470,1	253,4	34,2	5,80	−4,25	3
9	420,8	240,4	28,1	4,31	−4,74	1
10	609,9	396,6	31,7	6,23	−5,12	2
11	527,3	300,5	29,6	6,37	−5,38	1
D	756,3	645,6	56,0	−7,04	1,49	8

Thể tích (Å); Khối lượng phân tử (Da); Độ phân cực (Å³)

Hoạt tính sinh học hoặc dược lý của các hợp chất nghiên cứu được đánh giá dựa trên quy tắc 5 Lipinski, một tiêu chuẩn đáng tin cậy để dự đoán tiềm năng của hợp chất như một loại thuốc [22]. Quy tắc chỉ ra rằng một phân tử có khả năng ức chế tốt thông qua tương tác với amino acid phải có $\log P < 5$, khối lượng phân tử ≤ 500 amu với số lượng chất nhận liên kết hydro ≤ 10 , số lượng chất cho liên kết hydro ≤ 5 [24]. Đồng thời,

quy tắc này giúp dự đoán tính thấm và hấp thu qua của các hợp chất trong cơ thể. Từ kết quả ở Bảng 4, có thể nhận thấy tất cả các hợp chất nghiên cứu đều có khối lượng dưới 500 amu. Đồng thời, các hợp chất nghiên cứu phần lớn có giá trị phân tán $\log P < 5$. Tuy nhiên, một số hợp chất có giá trị $\log P$ cao như **7, 10, 11** ($\log P > 6$) nên có xu hướng khó tan trong nước và khả năng hấp thu vào cơ thể kém hơn. Bên cạnh đó, các hợp

chất **1–11** đều có giá trị phân cực lớn $>10 \text{ \AA}^3$ và dẫn đến khả năng liên kết cao với các acid amin thông qua khả năng liên kết mạnh mẽ bằng các liên kết hydro và tương tác van der Waals. Có thể kết luận rằng, điều này rất có lợi cho sự ức chế protein. Các hợp chất nghiên cứu có khả năng tương thích với môi trường sinh học trong cơ thể, do đó phù hợp với định hướng nghiên cứu phát triển thuốc trong tương lai.

3.5 Dự đoán tính dược động – độc học theo phân tích ADMET

Để phân tích hiệu quả tính dược động – độc học của các hợp chất **1–11** bằng phương pháp phân tích từ mô hình hồi quy SwissADME, các thông số gồm hấp thụ, phân bố, sự trao đổi chất, bài tiết và độc tính đều đóng vai trò quan trọng trong việc dự đoán tiềm năng ứng dụng của các hợp chất thiên nhiên trong việc phát triển thuốc. Kết quả ADMET được trình bày trong Bảng 7 và Bảng 8.

Bảng 7. Kết quả ADMET của hợp chất **1–7**

Tính chất	1	2	3	4	5	6	Đơn vị
Hấp thu							
Độ tan trong nước	-2,129	-1,198	-0,618	-2,563	-1,33	-5,862	(1)
Tính thấm màng Caco2	1,491	1,65	1,575	1,396	1,48	1,57	(2)
Hấp thụ ở ruột	95,4	96,246	96,532	95,511	93,412	92,329	(3)
Độ thẩm thấu của da	-1,755	-1,667	-3,045	-1,548	-2,188	-2,723	(4)
Cơ chất P-glycoprotein	Không	Không	Có	Không	Có	Không	(5)
Chất ức chế P-glycoprotein I	Không	Không	Không	Không	Không	Không	(5)
Chất ức chế P-glycoprotein II	Không	Không	Không	Không	Không	Không	(5)
Phân bố							
Thể tích phân bố VDss (người)	0,075	0,027	-0,604	0,111	0,042	-0,587	(6)
Tỷ lệ hợp chất tự do (người)	0,551	0,445	0,656	0,5	0,612	0,054	(6)
Tính thấm qua hàng rào máu não (BBB)	0,515	0,082	-0,246	0,64	0,453	-0,142	(7)
Tính thấm qua hệ thần kinh trung ương	-2,176	-1,75	-2,698	-2,132	-2,469	-1,6	(8)
Chuyển hóa							
Cơ chất CYP2D6	Không	Không	Không	Không	Không	Không	(5)
Cơ chất CYP3A4	Không	Không	Không	Không	Không	Có	(5)
Cơ chất CYP1A2	Không	Có	Không	Không	Không	Có	(5)
Cơ chất CYP2C19	Không	Không	Không	Không	Không	Không	(5)
Cơ chất CYP2C9	Không	Không	Không	Không	Không	Không	(5)
Cơ chất CYP2D6	Không	Không	Không	Không	Không	Không	(5)
Ức chế CYP3A4	Không	Không	Không	Không	Không	Không	(5)
Bài tiết							
Độ thanh thải toàn phần	0,448	0,243	0,22	1,613	0,405	1,936	(9)
Cơ chất OCT2 thận	Không	Không	Không	Không	Không	Không	(5)

Tính chất	1	2	3	4	5	6	Đơn vị
Độc tính							
Độc tính AMES	Không	Không	Không	Không	Không	Không	(5)
Liều dung nạp tối đa	0,785	0,997	0,893	0,743	0,979	-0,827	(10)
Chất ức chế hERG 1	Không	Không	Không	Không	Không	Không	(5)
Chất ức chế hERG 1I	Không	Không	Không	Không	Không	Không	(5)
Độc tính cấp tính - LD50	1,771	1,803	2,152	1,765	1,827	1,429	(11)
Độc tính mãn tính LOAEL	1,999	1,959	2,225	2,059	1,838	3,187	(12)
Nhiễm độc gan	Không	Không	Không	Không	Không	Có	(5)
Nhạy cảm về da	Có	No	Có	Có	Có	Có	(5)
Độc tính <i>T.Pyriformis</i>	-0,173	-0,285	-0,194	0,203	-0,571	0,701	(13)
Độc tính Minnow	1,39	1,724	2,021	1,078	1,851	-1,31	(14)

⁽¹⁾ log mol.L⁻¹; ⁽²⁾ log Papp (10⁻⁶ cm.s⁻¹); ⁽³⁾%; ⁽⁴⁾ log Kp; ⁽⁵⁾ Yes/No; ⁽⁶⁾ log L.kg⁻¹; ⁽⁷⁾ log BB; ⁽⁸⁾ log PS;
⁽⁹⁾ log mL.min⁻¹.kg⁻¹; ⁽¹⁰⁾ log mg.kg⁻¹.day⁻¹; ⁽¹¹⁾ mol.kg⁻¹; ⁽¹²⁾ log mg.kg⁻¹_bw.day⁻¹; ⁽¹³⁾ log µg.L⁻¹; ⁽¹⁴⁾ log mM

Bảng 8. Kết quả ADMET của hợp chất 8–11 và thuốc đối chứng D

Tính chất	7	8	9	10	11	Arcabose	Đơn vị
Hấp thu							
Độ tan trong nước	-6,16	-6,579	-3,16	-5,037	-5,9	-1,482	(1)
Tính thấm màng Caco2	1,561	1,497	1,599	1,55	1,873	-0,481	(2)
Hấp thụ ở ruột	91,136	92,229	92,697	93,985	90,642	4,172	(3)
Độ thấm thấu của da	-2,731	-2,233	-2,884	-2,585	-2,461	-2,735	(4)
Cơ chất P-glycoprotein	Không	Không	Không	Không	Không	Có	(5)
Chất ức chế P-glycoprotein I	Không	Không	Không	Có	Có	Không	(5)
Chất ức chế P-glycoprotein II	Không	Không	Không	Có	Không	Không	(5)
Phân bố							
Thể tích phân bố VDss (người)	-0,56	0,416	0,165	-0,296	0,294	-0,836	(6)
Tỷ lệ hợp chất tự do (người)	0,02	0,09	0,481	0	0,095	0,505	(6)
Tính thấm qua hàng rào máu não (BBB)	-0,253	0,781	0,204	-0,171	0,422	-1,717	(7)
Tính thấm qua hệ thần kinh trung ương	-1,544	-1,637	-3,417	-1,737	-2,054	-6,438	(8)
Chuyển hóa							
Cơ chất CYP2D6	Không	Không	Không	Không	Không	Không	(5)
Cơ chất CYP3A4	Có	Có	Không	Có	Có	Không	(5)
Cơ chất CYP1A2	Có	Có	Không	Không	Không	Không	(5)
Cơ chất CYP2C19	Không	Không	Không	Không	Không	Không	(5)

Tính chất	7	8	9	10	11	Arcabose	Đơn vị
Cơ chất CYP2C9	Không	Không	Không	Không	Không	Không	(5)
Cơ chất CYP2D6	Không	Không	Không	Không	Không	Không	(5)
Ức chế CYP3A4	Không	Không	Không	Không	Không	Không	(5)
Bài tiết							
Độ thanh thải toàn phần	1,951	1,828	1,438	0,981	1,734	0,428	(9)
Cơ chất OCT2 thận	Không	Không	Không	Không	Không	Không	(5)
Độc tính							
Độc tính AMES	Không	Không	Không	Không	Không	Không	(5)
Liều dung nạp tối đa	−0,847	−0,061	0,585	0,51	0,661	0,435	(10)
Chất ức chế hERG 1	Không	Không	Không	Không	Không	Không	(5)
Chất ức chế hERG II	Không	Có	Không	Không	Không	Có	(5)
Độc tính cấp tính – LD50	1,393	1,5	2,081	1,491	1,752	2,449	(11)
Độc tính mãn tính LOAEL	3,411	1,112	1,896	1,953	2,611	5,319	(12)
Nhiễm độc gan	Có	Không	Không	Không	Không	Không	(5)
Nhạy cảm về da	Có	Có	Có	Không	Có	Không	(5)
Độc tính <i>T.Pyiformis</i>	0,507	2,291	0,659	0,398	1,712	0,285	(13)
Độc tính Minnow	−1,919	−0,723	1,854	−1,748	−0,993	16,823	(14)

(1) log mol.L^{−1}; (2) log Papp (10^{−6} cm.s^{−1}); (3)%; (4) log Kp; (5) Yes/No; (6) log L.kg^{−1}; (7) log BB; (8) log PS;
(9) log mL.min^{−1}.kg^{−1}; (10) log mg.kg^{−1}.day^{−1}; (11) mol.kg^{−1}; (12) log mg.kg^{−1}.bw.day^{−1}; (13) log µg.L^{−1}; (14) log mM

Về tính hấp thu, hai thông số quan trọng quyết định khả năng hấp thu của một hợp chất là khả năng hấp thu ở ruột người và tính thấm của dòng tế bào ung thư biểu mô ruột kết (Caco2). Một chất được xem là kém hấp thu nếu tỷ lệ hấp thu trong ruột người thấp hơn 30%. Nhìn chung, các hợp chất **1–11** đều có tỉ lệ hấp thu ở ruột cao và đồng thời tính thấm Caco2 cao (logPapp > 0,9). Về tính phân bố, các hợp chất được cho là phân bố tốt đến các mô nếu giá trị logVDss > 0,45 và phân bố kém nếu logVDss < −0,15. Các giá trị VDss của các hợp chất **1–11** khá thấp dao động từ −0,604 đến 0,111 cho thấy mức độ phân bố của các hợp chất trong cơ thể tương đối thấp. Đồng thời, các hợp chất **1–11** đều được dự đoán có khả năng hấp thu tốt qua hàng rào máu não (logBB: −0,252 đến 0,64) và tính thấm qua hệ thần kinh trung ương (logPS < 0) nên hỗ trợ trong việc tác động

lên hệ thần kinh để điều chỉnh quá trình chuyển hóa glucose.

Phần lớn các chất **1–11** cũng không có tương tác đáng kể với cả họ enzyme Cytochrome P450 hay protein Organic Cation Transporter 2; điều này có nghĩa là các hoạt chất ít bị gan chuyển hóa cũng như không ức chế quá trình bài tiết. Do đó, tác dụng của các chất có thể được duy trì với thời gian dài hơn trong cơ thể. Về độc tính, có thể nói rằng các thành phần trong cao chiết an toàn với cơ thể, cụ thể: (i) không phải là tác nhân gây ung thư (AMES); (ii) không cản trở kênh potassium (ức chế hERG I and II); (iii) không gây ngộ độc gan. Các hợp chất **1–11** (trừ hợp chất số **2**) đều có thể gây nhạy cảm da. Do đó, có thể nói các hợp chất có trong cao chiết n-hexane của cây Bồ công anh Việt nam có tiềm năng cho phát triển thành thuốc điều trị bệnh tiểu đường.

4 Kết luận

Chúng tôi đã tách chiết và xác định được thành phần của cao chiết n-hexane của cây Bồ công Anh Việt Nam (*Lactuca indica* L.) với thành phần chính là benzaldehyde (35,16%); tiếp theo là 1-(2-ethyl-3,3-dimethylbutyl) 2-(2-ethyl-4-methylpentyl) cyclohexane-1,2-dicarboxylate (20,92%) và 4-oxopentanethioic O-acid (9,01%). Cấu hình hình học của các hợp chất **1–11** đã được tối ưu tại mức lý thuyết M052X/6-311++G(d,p) và các thông số lượng tử của các hợp chất **1–11** đã được xác định bằng phương pháp orbital tự nhiên tại mức lý thuyết M052X/def2-TZVP. Chúng tôi đã đánh giá khả năng ức chế protein 3W37 enzyme α -glucosidase của các hợp chất **1–11** và thuốc đối chứng Acarbose bằng phương pháp mô phỏng docking phân tử. Kết quả mô phỏng docking phân tử cho thấy các hợp chất nghiên cứu đều có giá trị sai số trung bình bình phương căn bậc hai của phối tử với protein trong các phức hợp nghiên cứu nhỏ hơn 2Å; điều này chứng tỏ kết quả docking là đáng tin cậy. Đã xác định được vị trí 1 và 2 là vị trí tối ưu cho quá trình docking. Dãy sắp xếp theo chiều giảm dần của khả năng ức chế 3W37 là **3** ($-12,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$) > **8** ($-11,8 \text{ kcal.mol}^{-1}$) > **10** ($-11,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$) > **5** ($-11,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$) > **7** ($-10,9 \text{ kcal.mol}^{-1}$) > **6** ($-10,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$) > **11** ($-9,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$) > **4** ($-9,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$) > **1** ($-9,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$) > **9** ($-8,9 \text{ kcal.mol}^{-1}$) > **2** ($-8,8 \text{ kcal.mol}^{-1}$). Mô hình về đặc tính “giống thuốc” dựa trên phân tích theo quy tắc 5 Lipinski và đánh giá tính chất dược động – độc học đã bước đầu sàng lọc và đánh giá các hợp chất **1–11** là khá tương thích với môi trường sinh học trong cơ thể, có đặc tính dược động học như hấp thu khá tốt, không chuyển hóa ở gan, thải trừ qua thận và an toàn với cơ thể.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn Trường Đại học Y – Dược, Đại học Huế, đã tài trợ cho đề tài Khoa học và công nghệ cấp trường của Cán bộ năm 2024 với mã số **48/24**. Nhóm tác giả cũng cảm ơn sự hỗ trợ một phần của Đại học Huế cho nhóm nghiên cứu tiêu biểu mã số **NCTB.DHH.2024.04**.

Tài liệu tham khảo

- Budgin JB, Flaherty MJ. Alternative therapies in veterinary dermatology. *Vet Clin Small Anim Pract.* 2013;43(1):189-204.
- Tresch M, Mevissen M, Ayrle H, Melzig M, Roosje P, Walkenhorst M. Medicinal plants as therapeutic options for topical treatment in canine dermatology? A systematic review. *BMC Vet Res.* 2019;15(1):1-19.
- Singh A, Singh K, Sharma A, Kaur K, Kaur K, Chadha R, et al. Recent developments in synthetic α -glucosidase inhibitors: A comprehensive review with structural and molecular insight. *J Mol Struct.* 2023;1281:135115.
- Mushtaq A, Azam U, Mehreen S, Naseer MM. Synthetic α -glucosidase inhibitors as promising anti-diabetic agents: Recent developments and future challenges. *Eur J Med Chem.* 2023;249:115119.
- El-Manawaty M, Gohar L. In vitro alpha-glucosidase inhibitory activity of Egyptian plant extracts as an indication for their antidiabetic activity. *Vitro.* 2018;11:360-7.
- Lüthje P, Dzung DN, Brauner A. *Lactuca indica* extract interferes with uroepithelial infection by *Escherichia coli*. *J Ethnopharmacol.* 2011;135(3):672-7.
- Wang SY, Chang HN, Lin KT, Lo CP, Yang NS, Shyur LF. Antioxidant properties and phytochemical characteristics of extracts from *Lactuca indica*. *J Agric Food Chem.* 2003;51(5):1506-12.
- Kim JM, Yoon KY. Comparison of polyphenol contents, antioxidant, and anti-inflammatory

- activities of wild and cultivated *Lactuca indica*. *Hortic Environ Biotechnol*. 2014;55:248-55.
9. Gasteiger J, Marsili M. Iterative partial equalization of orbital electronegativity-a rapid access to atomic charges. *Tetrahedron*. 1980;36(22):3219-28.
 10. Becke AD. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Phys Rev A*. 1988;38(6):3098-109.
 11. Schäfer A, Horn H, Ahlrichs R. Fully optimized contracted Gaussian basis sets for atoms Li to Kr. *J Chem Phys*. 1992;97(4):2571-7.
 12. Weigend F, Ahlrichs R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. *Phys Chem Chem Phys*. 2005;7(18):3297-305.
 13. Reed AE, Weinstock RB, Weinhold F. Natural population analysis. *J Chem Phys*. 1985;83(2):735-46.
 14. Koopmans T. The classification of wave functions and eigen-values to the single electrons of an atom. *Physica*. 1934;1:104-13.
 15. Lukovits I, Kalman E, Zucchi F. Corrosion inhibitors—correlation between electronic structure and efficiency. *Corrosion*. 2001;57(1):3-8.
 16. Sadlej AJ, Urban M. Medium-size polarized basis sets for high-level-correlated calculations of molecular electric properties: III. Alkali (Li, Na, K, Rb) and alkaline-earth (Be, Mg, Ca, Sr) atoms. *J Mol Struct THEOCHEM*. 1991;234:147-71.
 17. Kohn W, Sham LJ. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys Rev*. 1965;140(4A):1133-8.
 18. Tarasova O, Poroikov V, Veselovsky A. Molecular docking studies of HIV-1 resistance to reverse transcriptase inhibitors: Mini-review. *Molecules*. 2018;23(5):1233.
 19. Thai KM, Le DP, Tran TD, Le MT. Computational assay of Zanamivir binding affinity with original and mutant influenza neuraminidase 9 using molecular docking. *J Theor Biol*. 2015;385:31-9.
 20. Ngo TDD, Tran TDD, Le MTT, Thai KMM. Computational predictive models for P-glycoprotein inhibition of in-house chalcone derivatives and drug-bank compounds. *Mol Divers*. 2016;20(4):945-61.
 21. Babu TMC, Rajesh SS, Bhaskar BV, Devi S, Rammohan A, Sivaraman T, et al. Molecular docking, molecular dynamics simulation, biological evaluation and 2D QSAR analysis of flavonoids from *Syzygium alternifolium* as potent anti-*Helicobacter pylori* agents. *RSC Adv*. 2017;7(30):18277-92.
 22. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev*. 1997;23:3-25.
 23. Mazumdera J, Chakraborty R, Sena S, Vadrab S, Dec B, Ravi TK. Synthesis and biological evaluation of some novel quinoxaliny triazole derivatives. *Der Pharma Chem*. 2009;1(2):188-98.
 24. Ahsan MJ, Samy JG, Khalilullah H, Nomani MS, Saraswat P, Gaur R, et al. Molecular properties prediction and synthesis of novel 1,3,4-oxadiazole analogues as potent antimicrobial and antitubercular agents. *Bioorganic Med Chem Lett*. 2011;21(24):7246-50.
 25. Pires DEV, Blundell TL, Ascher DB. pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *J Med Chem*. 2015;58(9):4066-72.
 26. Rad AS, Ardjmand M, Esfahani MR, Khodashenas B. DFT calculations towards the geometry optimization, electronic structure, infrared spectroscopy and UV–vis analyses of Favipiravir adsorption on the first-row transition metals doped fullerenes; a new strategy for COVID-19 therapy. *Spectrochim Acta Part A Mol Biomol Spectrosc*. 2021;247:119082.
 27. Sagaama A, Nouredine O, Brandán SA, Jarczyk-Jędryka A, Flakus HT, Ghalla H, et al. Molecular docking studies, structural and spectroscopic properties of monomeric and dimeric species of benzofuran-carboxylic acids derivatives: DFT calculations and biological activities. *Comput Biol Chem*. 2020;87:107311.
 28. Ding Y, Fang Y, Moreno J, Ramanujam J, Jarrell M, Brylinski M. Assessing the similarity of ligand binding conformations with the Contact Mode Score. *Comput Biol Chem*. 2016;64(1):403-13.