

**NGHIÊN CỨU *IN SILICO* KHẢ NĂNG ỨC CHẾ BỆNH TIỂU ĐƯỜNG
CỦA MỘT SỐ HỢP CHẤT TRONG CÂY BỒ CÔNG ANH VIỆT NAM
(*LACTUCA INDICA* L.)**

**Nguyễn Vĩnh Phú¹, Trần Quang Huy², Phan Tứ Quý³, Bùi Quang Thành²,
Nguyễn Thị Thanh Hải², Lê Thị Mỹ Linh¹, Đỗ Quang Tâm¹,
Hoàng Kim Anh Phụng⁴, Nguyễn Thị Ái Nhung^{2*}**

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

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

³ Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Tây Nguyên, Buôn Ma Thuột

⁴ Trường THPT chuyên Khoa học Huế

* Email: ntanhung@hueuni.edu.vn

Ngày nhận bài: 8/5/2025; ngày hoàn thành phản biện: 16/5/2025; ngày duyệt đăng: 26/5/2025

TÓM TẮT

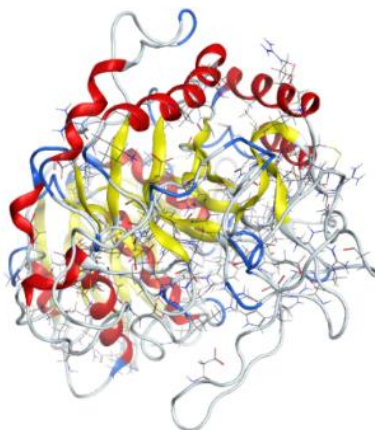
Nghiên cứu sử dụng mô phỏng docking phân tử nhằm đánh giá khả năng ức chế protein 4W93 của α -amylase (enzyme) của 13 hợp chất có trong cây Bồ công anh Việt Nam (*Lactuca indica* L.). Vị trí số 2 là vị trí tối ưu cho quá trình docking của tất cả các hợp chất. Hợp chất **A13** có năng lượng docking thấp nhất (-12,9 kcal/mol) và số tương tác với nhất, vượt cả thuốc đối chứng Acarbose. Các thông số hóa lý và được động học – độc học của các hợp chất **A1-A13** được xác định bằng phần mềm trực tuyến ADMET lab 3.0. Kết quả cho thấy phần lớn các hợp chất có đặc tính “giống thuốc” và khả năng hấp thu tốt, hỗ trợ định hướng phát triển điều trị tiểu đường.

Từ khóa: Bồ công anh Việt Nam (*Lactuca indica* L.), docking phân tử, protein 4W93.

1. MỞ ĐẦU

Cây Bồ công anh Việt Nam (*Lactuca indica* L.) phân bố rộng rãi tại các vùng ôn đới và cận nhiệt đới như châu Âu, châu Á, Bắc Mỹ. Cây Bồ công anh Việt Nam chứa nhiều hợp chất thuộc nhóm: flavonoid, sesquiterpen, triterpenoid, phenolic, ... [1–4]. Cây Bồ công anh Việt Nam được sử dụng như một bài thuốc dân gian để giải độc, thanh nhiệt, chữa mụn nhọt, viêm nhiễm, áp xe [5]. Ngoài ra, nó còn có tác dụng chống viêm, kháng khuẩn [6].

Bệnh tiểu đường là một bệnh rối loạn chuyển hóa carbohydrate do tuyến tụy sản xuất thiếu hormone insulin hoặc hormone này mất khả năng tác động hiệu quả đến cơ thể dẫn đến lượng đường trong máu luôn ở mức cao [7]. Bệnh tiểu đường được chia làm hai nhóm chính: tiểu đường loại 1 và tiểu đường loại 2 [8]. Trong đó, tiểu đường loại 2 chiếm đa số với khoảng hơn 90 % trong tổng số bệnh nhân tiểu đường [9]. Hiện nay, bệnh tiểu đường loại 2 được điều trị chủ yếu dựa trên phương pháp ức chế enzyme liên quan đến chuyển hóa tinh bột và điều hòa insulin, nhưng vẫn chưa có phương pháp hiệu quả để chữa trị dứt điểm. Trong đó, α -amylase là enzyme then chốt tham gia vào quá trình chuyển hóa tinh bột thành glucose, góp phần làm tăng đường huyết sau bữa ăn. Do đó, việc ức chế hoạt động của α -amylase (enzyme) đóng vai trò quan trọng trong kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân tiểu đường loại 2. Protein 4W93 là cấu trúc tinh thể của α -amylase (enzyme) trong tuyến tụy người được xác định thông qua ngân hàng protein với mã số PDB: DOI: <https://doi.org/10.2210/pdb4W93/pdb> – Hình 1 và đây là protein chính trong quá trình nghiên cứu khả năng ức chế α -amylase (enzyme). Tuy nhiên, các nghiên cứu đánh giá đồng thời tiềm năng ức chế α -amylase (enzyme) và đặc tính ADMET của các hợp chất từ cây Bồ công anh Việt Nam vẫn còn hạn chế.



Hình 1. Cấu trúc protein 4W93 của α -amylase (enzyme).

Dựa trên những phân tích trên, nhóm chúng tôi tiến hành tìm kiếm và chọn ra các hợp chất đại diện của cây Bồ công anh Việt Nam (*Lactuca indica* L.) trong các tài liệu đã được công bố. Sau đó tiến hành nghiên cứu *in silico* khả năng ức chế protein 4W93 bằng phương pháp mô phỏng docking phân tử. Khảo sát các “giống thuốc” bằng quy tắc 5 Lipinski và dự đoán tính chất dược động học – độc học bằng mô hình ADMET.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

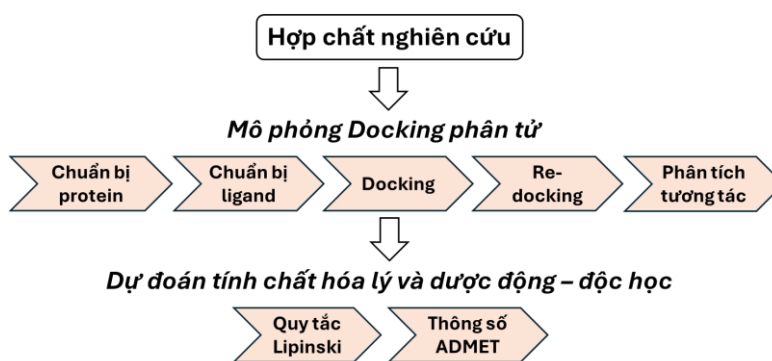
2.1. Phần mềm và công cụ sử dụng

+ Phần mềm: ChemBioOffice 2018, SYBYL-X 1.1, MOE 2022.10

+ Công cụ: ADMETlab 3.0 (<https://admetlab3.scbdd.com>) và ChemDoodle web (<https://web.chemdoodle.com>)

2.2. Nghiên cứu *In silico*

Nghiên cứu *In silico* khả năng ức chế bệnh tiểu đường của các hợp chất khảo sát được trình bày trong Hình 2.



Hình 2. Sơ đồ quy trình nghiên cứu *In silico*

2.2.1. Mô phỏng docking phân tử

Mô phỏng docking phân tử bằng phần mềm MOE.2022.10 [10] gồm 5 bước:

Bước 1. Chuẩn bị cấu trúc mục tiêu

- Lựa chọn protein trên cơ sở dữ liệu Protein Data Bank. Xác định vị trí gắn kết giữa ligand và các amino acid quan trọng. Loại bỏ nước và các polymer không cần thiết, tái lập vùng hoạt động của protein

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

- Xây dựng cấu trúc hóa học 3D của các hợp chất nghiên cứu bằng phần mềm ChemBioOffice 2018 sau đó tiến hành tối ưu năng lượng bằng phần mềm SYBYL-X 1.1.

Bước 3. Docking phân tử vào mục tiêu tác động

- Docking phân tử bằng phần mềm MOE 2022.10 với cấu hình: tự động tìm kiếm hốc protein có không gian phù hợp với thể tích ligand; số kết quả tối đa cho mỗi bước lặp 1000; số kết quả tối đa cho mỗi sự phân mảnh ligand là 200. Cấu dạng tốt với năng lượng docking phân tử DS (kcal.mol⁻¹) thấp nhất.

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

- Lắp ghép lại cấu trúc ligand đồng kết tinh trong protein và xác định độ lệch bình phương trung bình gốc (RMSD) cho biết mức độ sai lệch về liên kết xương protein ban đầu (bước 3) và tái lắp ghép (sau bước 4). Giá trị RMSD < 2,0 Å thể hiện quá trình docking đáng tin cậy.

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 lắp ghép và tương tác ligand-protein gồm: Năng lượng docking phân tử DS (kcal.mol⁻¹), tham số RMSD.

- Phân tích tương tác ligand – protein (liên kết hydrogen, tương tác π - π , ion, van der Waals, ...) và biểu diễn tương tác trên hình minh họa 2D-3D.

2.2.2. Dự đoán tính chất hóa lý và dược động – độc học

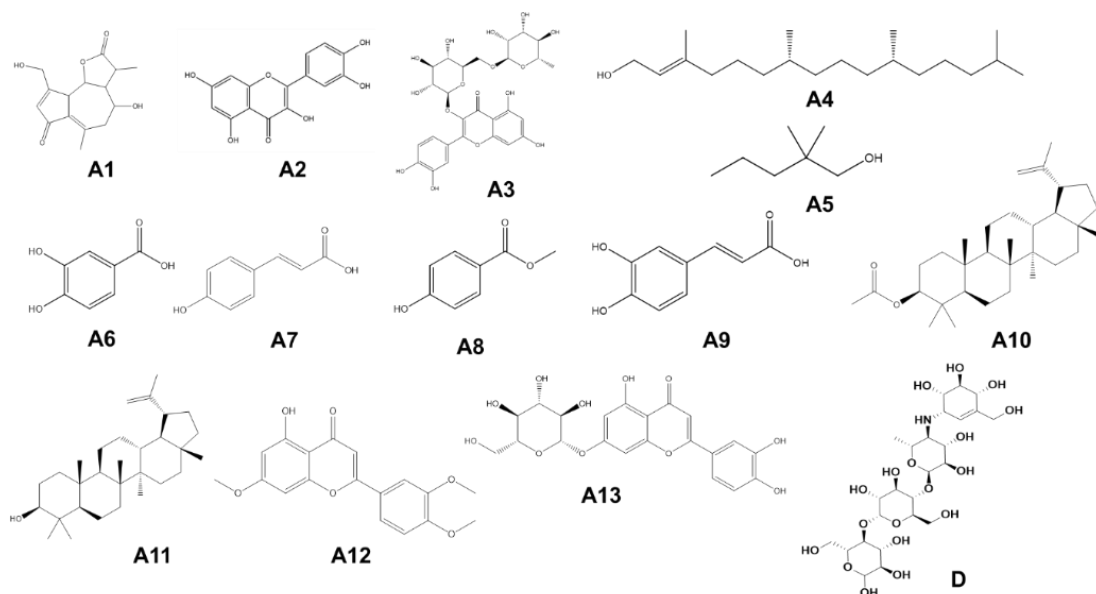
Các thông số dược lý như: khối lượng phân tử (Da), thể tích (Å³), hệ số phân tán (logP và logS) được xác định bằng công cụ ADMETlab 3.0 và độ khả cực (Å³) được tra cứu bằng Chemdoodle. Quy tắc 5 Lipinski: LogP < 5, khối lượng phân tử ≤ 500 amu với số lượng chất nhận liên kết hydrogen ≤ 10, số lượng chất cho liên kết hydrogen ≤ 5 [11, 12] được sử dụng để sàng lọc hợp chất “giống thuốc”.

Tính chất dược động – độc học được đánh giá thông qua các thông số ADMET của hợp chất nghiên cứu như hấp thụ (adsorption), phân bố (distribution), sự trao đổi chất (metabolism), bài tiết (excretion) và độc tính (toxicity) được dự đoán bằng công cụ ADMETlab 3.0.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Dữ liệu các hợp chất nghiên cứu và protein

Từ các tài liệu khác nhau về cây Bồ công anh, chúng tôi đã tiến hành đánh giá và chọn ra một số chất tiêu biểu thuộc các nhóm hợp chất như phenolic, triterpenoid, alcohol, flavonoid, sesquiterpen và thuốc Acarbose điều trị tiểu đường thương mại được sử dụng làm thuốc đối chứng. Dữ liệu về cấu trúc hóa học và ký hiệu của các hợp chất nghiên cứu được trình bày trong Bảng 1 và Hình 3.



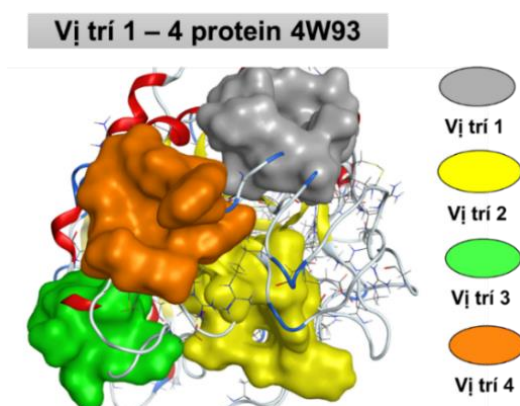
Hình 3. Công thức cấu tạo các hợp chất A1-A13 và thuốc đối chứng Acarbose (D)

Bảng 1. Thông tin các hợp chất nghiên cứu

STT	Tên hợp chất	Ký hiệu	Công thức phân tử	Pubchem ID	Ghi chú
1	11β,13- dihydrogenlactucin	A1	C ₈ H ₈ O ₃	8146356	Hou và cs [1]
2	Quercetin	A2	C ₉ H ₈ O ₄	4444051	Kim và cs [3]
3	Rutin	A3	C ₃₂ H ₅₂ O ₂	4444362	
4	Phytol	A4	C ₇ H ₁₆ O	4444094	
5	2,2-dimethylpentan-1-ol	A5	C ₉ H ₈ O ₄	16022	Wang và cs [2]
6	Protocatechuic acid	A6	C ₃₀ H ₅₀ O	71	
7	P-coumaric acid	A7	C ₁₈ H ₁₆ O ₆	553148	
8	Methyl p-hydroxybenzoate	A8	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	7176	
9	Caffeic acid	A9	C ₂₅ H ₄₃ NO ₁₈	600426	Shinozaki và cs [4]
10	Lupenyl acetate	A10	C ₈ H ₈ O ₃	83202	
11	Lupeol	A11	C ₃₂ H ₅₂ O ₂	228079	Thủy và cs [13]
12	5-hydroxy-3',4',7-trimethoxy flavone	A12	C ₇ H ₁₆ O	4437370	
13	Cynaroside	A13	C ₃₀ H ₅₀ O	4444241	Thuốc đối chứng
14	Acarbose	D	C ₁₈ H ₁₆ O ₆	41774	

3.2. Khảo sát khả năng ức protein 4W93 bằng phương pháp docking phân tử

Cấu trúc bậc hai protein 4W93, cùng với các vị trí tiếp cận (hốc) tương tác với các hợp chất A1-A13 và thuốc đối chứng Acarbose (D) được trình bày trong Hình 4. Các vị trí tiếp cận đóng vai trò quan trọng trong việc xác định mức độ tương tác và khả năng ức chế của các hợp chất đối với protein. Để đánh giá khả năng ức chế này, hai tiêu chí chính được xem xét bao gồm năng lượng docking DS (kcal/mol) và số lượng tương tác giữa hợp chất với các vị trí tiếp cận. Cụ thể, khi năng lượng docking có giá trị càng thấp và số lượng tương tác càng nhiều, hợp chất đó càng có tiềm năng ức chế cao. Kết quả sàng lọc các hợp chất tại 4 vị trí tiếp cận được trình bày trong Bảng 2



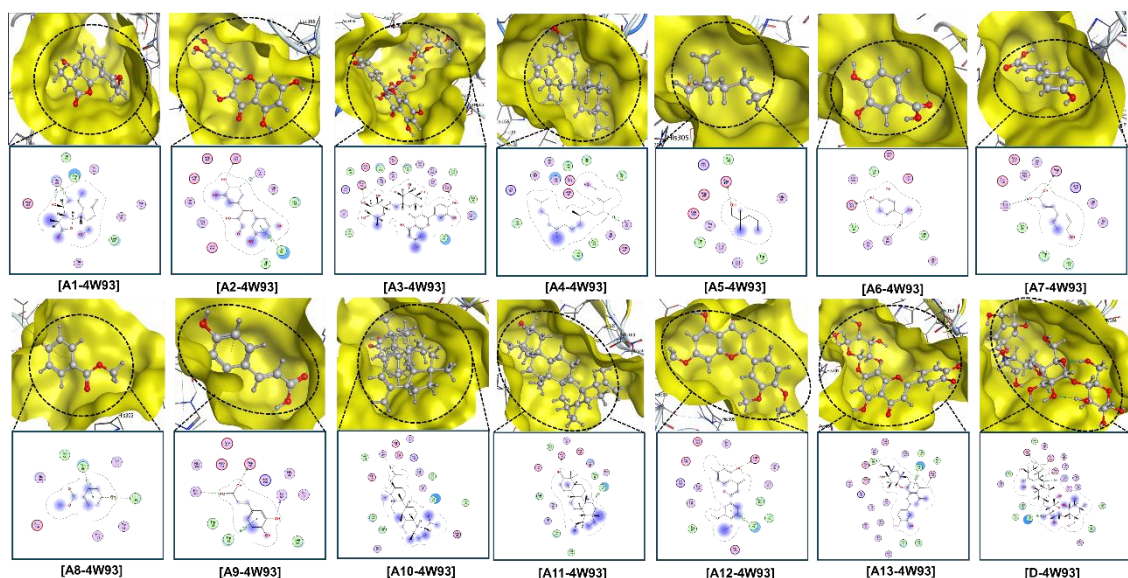
Hình 4. Cấu trúc protein 4W93 với các vị trí tiếp cận khác nhau: Vị trí 1 (màu xám), Vị trí 2 (màu vàng), Vị trí 3 (màu xanh lá cây), Vị trí 4 (màu cam).

Bảng 2. Kết quả sàng lọc về khả năng ức chế lên các vị trí tiềm năng trên protein 4W93 của các hợp chất **A1-A13** và thuốc đối chứng Acarbose (**D**).

Hợp chất	Protein 4W93							
	Vị trí 1		Vị trí 2		Vị trí 3		Vị trí 4	
	E	N	E	N	E	N	E	N
A1	-8,4	1	-10,9	2	-8,9	1	-8,0	0
A2	-9,2	1	-12,0	3	-8,6	1	-8,3	1
A3	-10,1	2	-12,3	3	-9,0	1	-8,1	0
A4	-7,8	0	-9,0	1	-7,3	0	-6,7	0
A5	-8,0	0	-9,1	1	-7,6	1	-7,0	0
A6	-9,0	1	-11,2	2	-8,0	0	-7,7	0
A7	-9,4	1	-11,0	2	-8,8	1	-7,2	0
A8	-8,8	1	-11,3	2	-8,3	1	-7,5	0
A9	-10,8	2	-12,6	4	-9,7	2	-8,6	1
A10	-7,3	0	-8,9	1	-7,0	0	-6,8	0
A11	-7,7	1	-10,8	2	-7,1	1	-6,9	0
A12	-7,0	1	-11,4	2	-6,5	0	-6,8	0
A13	-9,9	2	-12,9	5	-10,8	3	-8,7	1
D	-9,5	1	-12,1	3	-9,0	1	-8,9	1

E: năng lượng docking DS (kcal/mol); N: số tương tác

Bảng 2 trình bày kết quả sàng lọc khả năng ức chế của các hợp chất nghiên cứu trên bốn vị trí tiềm năng của protein 4W93. Hai tiêu chí đánh giá chính bao gồm năng lượng docking DS (E) và số lượng tương tác hình thành (N). Ứng với mỗi chất, vị trí 2 có năng lượng docking thấp nhất và nhiều tương tác nhất khi so sánh với các vị trí còn lại. Tại vị trí 2, giá trị năng lượng docking thấp nằm trong khoảng từ -12,9 kcal/mol đến -8,9 kcal/mol và số tương tác cao từ 1 đến 5 tương tác. Do đó vị trí 2 được lựa chọn làm vị trí tối ưu để nghiên cứu các tương tác giữa các hợp chất nghiên cứu với protein 4W93.



Hình 5. Mô phỏng trực quan 2D-3D ức chế protein 4W93 thông qua tương tác của các nhóm chức trong hợp chất nghiên cứu **A1-A13** và thuốc đối chứng Acarbose (**D**).

Nghiên cứu mô phỏng quá trình docking lên protein 4W93, các thông số của quá trình docking như năng lượng docking (DS), chỉ số RMSD, các tương tác van der Waals, liên kết hydrogen được trình bày trong Bảng 3 và hình ảnh mô phỏng 2D-3D quá trình ức chế được minh họa trong Hình 5. Các giá trị RMSD đều nhỏ hơn 2Å trong tất cả mô phỏng nên kết quả docking là đáng tin cậy [14].

Khả năng ức chế protein 4W93 được đánh giá bằng cách so sánh các thông số như DS, số liên kết hydrogen và tương tác van der Waals. Giá trị năng lượng docking nằm trong khoảng từ -8,9 kcal/mol đến -12,9 kcal/mol với số lượng tương tác từ 0 đến 7 tương tác. Trong đó hợp chất **A13** có giá trị docking -12,9 kcal/mol với số tương tác là 5 (3 tương tác H-cho, 1 tương tác H-nhận và 1 tương tác π - π) có hiệu quả ức chế protein 4W93 cao hơn so với thuốc đối chứng Acarbose. Ngoài ra, bằng cách so sánh giá trị năng lượng docking, số lượng liên kết hydrogen và tương tác van der Waals, chúng tôi nhận thấy khả năng ức chế protein 4W93 giảm dần theo thứ tự: **A13** (DS= -12,9 kcal/mol) > **A9** (DS= -12,6 kcal/mol) > **A3** (DS= -12,3 kcal/mol) > **D** (DS= -12,1 kcal/mol) > **A2** (DS= -12,0 kcal/mol) > **A12** (DS= -11,4 kcal/mol) > **A8** (DS= -11,3 kcal/mol) > **A6** (DS= -11,2 kcal/mol) > **A7** (DS= -11,0 kcal/mol) > **A1** (DS= -10,9 kcal/mol) > **A11** (DS= -10,8 kcal/mol) > **A5** (DS= -9,1 kcal/mol) > **A4** (DS= -9,0 kcal/mol) > **A10** (DS= -8,9 kcal/mol). Các hợp chất thuộc nhóm hợp chất flavonoid (**A13** và **A3**) và phenolic (**A9**) và mạnh hơn cả thuốc đối chứng Acarbose (**D**). Điều này có thể do các hợp chất thuộc nhóm flavonoid và phenolic có chứa nhóm hydroxyl (-OH) và nhóm carbonyl (C=O) lần lượt có khả năng hình thành các liên kết hydrogen cho (H-cho) và hydrogen nhận (H-nhận) giúp tăng cường tương tác phân tử giữa ligand và các amino acid của protein 4W93. Ngoài ra, vòng thơm trong các hợp chất giúp tăng số lượng các tương tác H- π và π - π với các amino acid mang vòng thơm như

(Trp 59, Tyr 62, Leu 165, ...) giúp làm tăng độ ổn định của phức Ligand-protein nâng cao khả năng ức chế protein 4W93.

Bảng 3. Các thông số trong tương tác thông qua mô phỏng docking phân tử giữa các hợp chất nghiên cứu **A1-A13** và thuốc Acarbose (**D**) lên protein 4W93.

Phức Ligand-protein			Liên kết hydrogen						Tương tác van der Waals
Phức	DS	RMSD	L	P	T	D	E		
A1-4W93	-10,9	1,65	C	5ring	His 305	H- π	4,01	-0,6	Trp 58, Tyr 62, Trp 59, Asp 356, Thr 163, Leu 165, Gln 63, His 101
			O	5-ring	His 305	H- π	3,30	-1,3	
A2-4W93	-12,0	1,50	O	O	Glu 233	H-cho	3,06	-3,8	Asp 300, Asp 197, His 299, His 305, Asp 365, Trp 58,Leu 165, Gln 63
			C	6-ring	Tyr 62	H- π	4,54	-0,7	
			6-ring	6-ring	Trp 59	π - π	3,62	-0,6	
A3-4W93	-12,3	1,48	O	O	Asp 356	H-cho	2,66	-2,3	Ile 235, His 201, Lys 200, Ala 198, Asp 300, Gly 164, Leu 162, Tyr 62, Asp 197, Leu 165, His 101, Thr 163, Gln 63, Trp 357, Trp 58, His 305, Trp 59
			O	O	Glu 233	H-cho	2,99	-2,0	
			O	O	Glu 233	H-cho	2,76	-1,7	
A4-4W93	-9,0	1,17	C	6-ring	Tyr 62	H- π	4,75	-0,5	Lys 200, Gly 306, His 201, His 305, Asp 300, Glu 233, Leu 165, Trp 59, Trp 58, His 101, Ala 198, Asp 197, Leu 162, Ile 235
A5-4W93	-9,1	0,77	O	O	Asp 197	H-cho	2,89	-2,2	Arg 195, ala 198, his 101, trp 58, his 305, his 299, trp 59, tyr 62, glu 233, asp 300, arg 195
A6-4W93	-11,2	1,37	O	O	Glu 233	H-cho	3,00	-1,3	Asp 300, Trp 59, His 299, Trp 58, Tyr 62, Leu 165, Gln 63, Asp 197
			O	N	His 101	H-nhận	3,01	-0,6	
A7-4W93	-11,0	0,78	O	O	Asp 197	H-cho	2,83	-3,1	Asp 300, Glu 233, His 299, Tyr 62, Arg 195, Gln 63, His 101, Leu 165, Trp 59, Trp 58
			O	N	His 305	H-nhận	3,57	-0,6	
A8-4W93	-11,3	0,73	6-ring	C	Trp 59	π -H	3,61	-0,5	His 305, Asp 356, His 101, Gln 63, Tyr 62
			6-ring	C	Leu 165	π -H	4,71	-0,5	
A9-4W93	-12,6	0,87	O	O	Asp 197	H-cho	2,89	-2,2	His 299, Asp 300, Glu 233, Arg 195, His 101, Gln 63, Leu 165, Trp 58
			O	O	Tyr 62	H-cho	3,02	-0,8	
			O	N	His 305	H-nhận	3,57	-0,7	
			6-ring	C	Trp 59	π -H	4,25	-0,5	
A10-4W93	-8,9	1,11	O	N	His 299	H-nhận	2,90	-0,5	Ala 198, Asp 197, Asp 300, His 101, Arg 195, His 305, Trp 58, Tyr 62, Trp 59, Thr 163, Leu 162, Leu 165, Glu 233.
A11-4W93	-10,8	1,41	O	O	Asp 197	H-cho	3,18	-0,9	Tyr 62, Asp 300, His 305, Trp 58, His 101, Ala 106, Leu 165 Thr 163, Gly 164, Leu 162, Glu 233
			C	6-ring	Trp 59	H- π	3,51	-0,5	
A12-4W37	-11,4	1,10	O	O	Asp 197	H-cho	2,85	-5,4	Glu 233, Tyr 62, Gln 63, His 101, Leu 165, Trp 58, Asp 358, Trp 357, His 305, His 299, Arg 195, Asp 300
			6-ring	6-ring	Trp 59	π - π	3,74	-2,3	
A13-4W37	-12,9	1,26	O	O	Asp 197	H-cho	3,15	-1,7	His 101, Ala 198, Asp 300, Gly 164, Thr 163, Leu 165, Tyr 62, Trp 59, His 299, Gln 63, Gly 104, Ala 106, Val 107, Trp 357, His 305, Asp 356, Trp 58, Leu 162
			O	O	Glu 233	H-cho	3,40	-1,0	
			O	O	Asp 356	H-cho	2,78	-3,0	
			O	N	His 299	H-nhận	3,04	-0,8	
			6-ring	5-ring	Trp 59	π - π	3,76	-0,6	

			O	O	Glu 233	H-cho	3.10	-1.1	His 101, Ala 198, Asp 300, Gly 164, Thr 163, Leu 165, Tyr 62, Trp 59, His 299, Gln 63, Ala 106, Gly 104, Val 107, Trp 357, His 305, Asp 356, Trp 58, Leu 162
D-4W93	-12,1	1,61	O	O	Glu 233	H-cho	3.21	-1.4	
			O	O	Asp 197	H-cho	2.85	-2.0	

DS: năng lượng docking (kcal/mol); RMSD:Độ lệch bình phương trung bình gốc (Root-mean-square deviation) (Å)
L: Ligand; P: Protein; T: loại tương tác; D: khoảng cách tương tác (Å); E: năng lượng (kcal.mol⁻¹)

3.3. Dự đoán tính chất hóa lý

Bảng 4 liệt kê các thông số hóa lý của các hợp chất nghiên cứu và thuốc đối chứng Acarbose (**D**) bao gồm khối lượng phân tử (amu), độ khả cực (Å³), kích thước (size) (Å) và hệ số phân tán LogP, LogS. Nhìn chung, các hợp chất nghiên cứu có khối lượng phân tử dưới 500 amu (trừ **A10** và **A13**), cho thấy chúng đáp ứng được một trong những điều kiện quan trọng của quy tắc Lipinski. Bên cạnh đó, giá trị logP của các hợp của các hợp chất phần lớn nhỏ hơn 5 (trừ **A4** và **A11**) nên tan khá tốt trong nước, giúp tăng khả năng hấp thụ và phân tán trong cơ thể. Ngoài ra, độ khả cực lớn (>10 Å³), thuận lợi tạo liên kết với các amino acid trong protein thông qua tương tác hydrogen và tương tác van der Waals mạnh mẽ. Nên thuận lợi cho quá trình ức chế protein, do sự tương tác chặt chẽ giữa phân tử hợp chất và hỗ trợ hiệu quả trong việc phát triển các loại thuốc mới.

Bảng 4. Kết quả tính chất hóa lý của các hợp chất **A1-A13** và thuốc đối chứng Acarbose (**D**).

Hợp chất	Thể tích	Khối lượng	Độ phân cực	Hệ số phân tán		Tổng số liên kết hydrogen 4W93
				Hệ số hòa tan		
				LogS	LogP	
A1	275,732	278,12	27,77	-2,007	0,493	2
A2	282,767	302,04	108,11	-3,722	1,448	3
A3	552,318	610,15	42,75	-2,397	0,986	3
A4	360,63	296,31	37,96	-6,853	7,46	1
A5	138,419	116,12	14,22	-1,434	2,06	1
A6	145,687	154,03	14,23	-1,697	1,001	2
A7	168,852	164,05	16,99	-2,114	1,44	2
A8	154,193	152,05	15,39	-1,576	2,005	2
A9	177,642	180,04	17,65	-1,837	1,19	4
A10	531,553	468,4	56,43	-8,773	7,21	1
A11	490,807	426,39	52,7	-7,205	6,729	2
A12	325,865	328,09	86,78	-4,871	2,819	2
A13	413,147	448,1	106,58	-3,597	0,906	5
D	573,315	645,25	70,71	0,533	-4,808	3

DS_{TB} (kcal/mol); Thể tích (Å); Khối lượng phân tử (Da); Độ khả cực (Å³)

3.3. Dự đoán tính chất dược động – độc học

Tính dược động – độc học của các hợp chất nghiên cứu và thuốc đối chứng Acarbose được phân tích thông qua phần mềm trực tuyến ADMETlab 3.0 (<https://admetlab3.scbdd.com/>). Kết quả mô phỏng được trình bày trong Bảng 5 và 6.

Về tính hấp thụ, các hợp chất này có khả năng thẩm qua màng Caco-2 nằm trong khoảng -4,452 (**A8**) đến -6,547 (**A3**) nên có khả năng hấp thụ qua ruột non một phần.

Ngoài ra, khả năng hấp thụ qua màng sinh học dao động trong phổ rộng, với nhiều chất đạt mức hấp thụ cao (+++) như các chất **A1, A3, A6, A9, A13** và **D**. Một số chất khác như chất **A4, A10** và **A12** hấp thụ kém (---). Về tương tác với P-glycoprotein, đa số các hợp chất không ức chế P-glycoprotein nên giúp hạn chế việc đào thải khỏi tế bào (trừ hợp chất **A10** và **A12**). Hầu hết các chất đều có khả năng hấp thụ sinh học khi ở mức cao (F30% và F50%). Sự phân bố của các hợp chất **A1-A13** phụ thuộc nhiều thông số và các hợp chất này có xu hướng tích tụ trong huyết tương, các mô. Các hợp chất **A1-A13** đa phần không có khả năng vượt qua hàng rào máu não (BBB) (---), ngoại trừ các hợp chất **A5** (++), **A11** (+++).

Về khả năng chuyển hóa, hầu hết các hợp chất không ức chế hoặc ức chế yếu với họ enzyme Cytochrome P450 (CYP). Một số trường hợp ngoại lệ có sự ức chế mạnh (+++) như các hợp chất **A2, A4, A10**. Về khả năng bài tiết, giá trị độ thanh thải huyết tương (Cl_{plasma}) càng thấp thì có thể tồn tại lâu trong cơ thể và ngược lại. Các chất nghiên cứu phân bố trong khoảng rộng từ thấp nhất (**D**: 0,044) đến rất cao (**A9**: 14,358) cho thấy có sự khác nhau trong tốc độ đào thải ra khỏi cơ thể. Ngoài ra, thời gian bán hủy (T_{1/2}) của hầu hết hợp chất là ngắn (< 5 giờ). Thông qua hai thông số độ thanh thải huyết tương (Cl_{plasma}) và thời gian bán hủy có thể bước đầu dự đoán được liều dùng và thời gian sử dụng. Về độc tính, thông số về nguy cơ rối loạn nhịp tim (ức chế HERG) của các hợp chất đều thấp cho thấy mức độ an toàn đối với tim mạch tương đối tốt. Thông qua việc đánh giá các thông số ADMET đã bước đầu dự đoán được về đặc tính dược động – độc học của các hợp chất **A1-A13** và thuốc đối chứng Acarbose (**D**) để làm cơ sở cho quá trình phát triển thuốc. Trong đó các hợp chất thuộc nhóm ức chế mạnh gồm **A13, A9, A3, A2** và **A12** đều cho hiệu quả tương đối về chỉ tiêu ADMET. Tuy nhiên, các hợp chất **A3, A12** và **A13** được dự đoán có chỉ số tổn thương gan do thuốc (DILI) tương đối cao so với các chất còn lại nên được dự đoán có khả năng ảnh hưởng đến gan nên cần lưu ý trong quá trình phát triển thuốc.

Bảng 5. Kết quả ADMET của hợp chất **A1-A7**.

Tính chất	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7
Hấp thụ							
Tính thấm màng Caco2	-5,063	-6,177	-6,547	-5,028	-4,6	-5,304	-4,86
Khả năng hấp thụ qua màng sinh học	0	0	0	0	0	0	0
Chất ức chế P-glycoprotein	+++	+	+++	---	+	+++	++
Cơ chất P-glycoprotein	--	---	---	---	---	---	---
F20%	+	--	+	---	+	---	---
F30%	---	+	++	---	-	+	+++
F50%	++	+++	+++	++	-	-	+++
Phân bố							
Tỉ lệ gắn vào protein huyết tương (PPB)	0,556	0,987	0,85	0,808	0,368	0,424	0,683
Thể tích phân bố (VDss)	0,587	0,132	0,873	1,163	1,111	0,267	0,202
Tính thấm qua hàng rào máu não (BBB)	-	---	---	---	++	---	---
Chuyển hóa							
Chất ức chế CYP1A2	---	+++	---	---	---	---	--

Cơ chất CYP1A2	---	-	---	---	---	---	---
Chất ức chế CYP2C19	---	---	---	+++	-	---	---
Cơ chất CYP2C19	---	---	---	+++	++	---	---
Chất ức chế CYP2C9	---	-	---	+++	-	---	---
Cơ chất CYP2C9	---	---	---	--	--	---	---
Chất ức chế CYP2D6	---	---	---	--	---	---	---
Cơ chất CYP2D6	---	+++	---	---	--	---	-
Chất ức chế CYP3A4	---	+++	---	++	--	---	---
Cơ chất CYP3A4	++	---	---	+	-	---	---
Chất ức chế CYP2B6	---	---	--	+++	---	---	---
Cơ chất CYP2B6	---	---	---	---	+	---	---
Chất ức chế CYP2C8	---	+++	+++	+++	--	+	+++
Bài tiết							
Độ thanh thải huyết tương (Cl _{plasma})	5,821	8,289	1,611	6,931	9,524	4,947	7,548
Thời gian bán hủy (T _{1/2})	2,492	1,586	4,616	0,324	0,707	2,257	1,57
Độc tính							
Nguy cơ gây loạn nhịp tim (hERG Blocker)	0,018	0,053	0,008	0,202	0,071	0,037	0,049
Tổn thương gan do thuốc (DILI)	0,627	0,783	0,937	0,019	0,034	0,573	0,562
Độc tính AMES	0,37	0,586	0,756	0,245	0,184	0,371	0,219
Độc tính cấp qua đường uống trên chuột	0,07	0,48	0,044	0,086	0,154	0,255	0,063
Gây mẫn cảm da (Skin...)	0,879	0,897	0,997	0,999	0,863	0,906	0,783
Gây ăn mòn mắt (Eye corrossion)	0,53	0,6	0,047	0,475	0,46	0,334	0,183
Gây kích ứng mắt	0,033	0,603	0	0,988	0,963	0,862	0,828
Ảnh hưởng đường hô hấp	0,76	0,998	0,905	0,993	0,994	0,998	0,999
Ghi chú: 0-0,1 (---); 0,1-0,3 (--); 0,3-0,5 (-); 0,5-0,7 (+); 0,7-0,9 (++) và 0,9-1,0 (+++)							

Bảng 6. Kết quả ADMET của hợp chất A8-A13 và D.

Tính chất	A8	A9	A10	A11	A12	A13	D
Hấp thụ							
Tính thấm màng Caco2	-4,452	-4,940	-5,070	-5,208	-4,899	-6,339	-7,085
Khả năng hấp thụ qua màng sinh học	0	0	0	0	0	0	0
Chất ức chế P-glycoprotein	--	+++	---	--	---	+++	+++
Cơ chất P-glycoprotein	--	---	+++	--	+++	---	---
F20%	--	---	---	---	--	--	+++
F30%	-	+++	--	-	--	++	+++
F50%	-	+++	+	-	--	+++	+++
Phân bố							
Tỉ lệ gắn vào protein huyết tương (PPB)	0,928	0,647	0,98	0,976	0,953	0,811	0,141
Thể tích phân bố (VD _{ss})	0,909	0,248	1,357	1,435	0,868	0,895	0,29
Tính thấm qua hàng rào máu não (BBB)	---	---	-	+++	---	---	---
Chuyển hóa							
Chất ức chế CYP1A2	+++	---	---	---	+++	---	---
Cơ chất CYP1A2	--	---	---	---	+++	---	---
Chất ức chế CYP2C19	++	---	---	---	+	---	---
Cơ chất CYP2C19	---	---	+++	+++	--	---	---
Chất ức chế CYP2C9	--	---	---	-	--	---	---
Cơ chất CYP2C9	-	---	---	---	+++	---	---
Chất ức chế CYP2D6	--	---	---	---	-	---	---
Cơ chất CYP2D6	++	---	---	--	+++	---	---
Chất ức chế CYP3A4	+	---	---	---	+++	---	---
Cơ chất CYP3A4	---	---	+++	+	---	---	---
Chất ức chế CYP2B6	-	-	+++	+++	--	---	---

Cơ chất CYP2B6	---	---	---	---	---	---	---
Chất ức chế CYP2C8	+++	++	+++	+	+++	-	+++
Bài tiết							
Độ thanh thải huyết tương (Cl _{plasma})	11,25	14,358	8,983	11,739	5,825	3,646	0,044
Thời gian bán hủy (T _{1/2})	1,069	2,07	0,181	0,248	1,248	3,845	3,739
Độc tính							
Nguy cơ gây loạn nhịp tim (hERG Blocker)	0,105	0,038	0,089	0,131	0,116	0,019	0,002
Tổn thương gan do thuốc (DILI)	0,263	0,69	0,648	0,397	0,881	0,984	0,805
Độc tính AMES	0,3	0,274	0,397	0,383	0,641	0,92	0,945
Độc tính cấp qua đường uống trên chuột	0,188	0,079	0,31	0,389	0,452	0,046	0,003
Gây mẫn cảm da (Skin...)	0,577	0,976	0,966	0,963	0,367	0,998	0,998
Gây ăn mòn mắt (Eye corrossion)	0,641	0,179	0,916	0,932	0,822	0,342	0,011
Gây kích ứng mắt	0,715	0,848	0,855	0,577	0,616	0	0
Ảnh hưởng đường hô hấp	0,997	0,999	0,92	0,929	0,99	0,684	0,006
Ghi chú: 0-0,1 (---); 0,1-0,3 (--); 0,3-0,5 (-); 0,5-0,7 (+); 0,7-0,9 (++) và 0,9-1,0 (+++)							

4. KẾT LUẬN

Khả năng ức chế protein 4W93 của các hợp chất **A1-A13** là những chất được tìm thấy trong cây Bồ công anh (*Lactuca indica*) được đánh giá chi tiết bằng phương pháp mô phỏng docking phân tử. Vị trí 2 được xác định là vị trí tối ưu cho quá trình docking protein 4W93 và khả năng ức chế giảm dần theo thứ tự: **A13 > A9 > A3 > D > A2 > A12 > A8 > A6 > A7 > A1 > A11 > A5 > A4 > A10**. Mô hình về đặc tính “giống thuốc” dựa trên phân tích theo quy tắc 5 Lipinski đã xác định được các hợp chất **A1-A13** có những đặc tính tương thích sinh học nên phù hợp với định hướng nghiên cứu phát triển thuốc trong tương lai. Đồng thời tính chất dược động – độc học của các hợp chất **A1-A13** đã được đánh giá qua các thông số ADMET. Các hợp chất nghiên cứu cho thấy tiềm năng cao trong việc phát triển thuốc điều trị tiểu đường thông qua cơ chế ức chế α -amylase (enzyme). Các nghiên cứu tiếp theo cần tiến hành xác minh in vitro và in vivo, đồng thời kiểm tra tính độc tính và hiệu quả được lý thực tế.

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**.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Hou C-C, Lin S-J, Cheng J-T, Hsu F-L. (2003). Antidiabetic Dimeric Guianolides and a Lignan Glycoside from *Lactuca indica*. *J. Nat. Prod.* Vol. 66(5), pp. 625–629.
- [2]. Wang S-Y, Chang H-N, Lin K-T, Lo C-P, Yang N-S, Shyur L-F. (2003). Antioxidant properties and phytochemical characteristics of extracts from *Lactuca indica*. *J. Agric. Food Chem.* Vol. 51(5), pp. 1506–1512.
- [3]. Kim K-H, Kim Y-H, Lee K-R. (2010). Isolation of hepatoprotective phenylpropanoid from *Lactuca indica*. *Nat. Prod. Sci.* Vol. 16(1), pp. 6–9.
- [4]. Shinozaki J, Nakane T, Onodera N, Takano A, Masuda K. (2011). Composite constituent: lactucenyl acetate, a novel migrated lupane triterpenoid from *Lactuca indica* revision of structure of tarolupenyl acetate. *Chem. Pharm. Bull.* Vol. 59(6), pp. 767–769.
- [5]. Lüthje P, Dzung DN, Brauner A. (2011). *Lactuca indica* extract interferes with uroepithelial infection by *Escherichia coli*. *J. Ethnopharmacol.* Vol. 135(3), pp. 672–677.
- [6]. Kim KH, Lee KH, Choi SU, Kim YH, Lee KR. (2008). Terpene and phenolic constituents of *Lactuca indica* L. *Arch. Pharm. Res.* Vol. 31(8), pp. 983–988.
- [7]. Baskaran K, Ahamath BK, Shanmugasundaram KR, Shanmugasundaram ERB. (1990). Antidiabetic effect of a leaf extract from *Gymnema sylvestre* in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J. Ethnopharmacol.* Vol. 30(3), pp. 295–305.
- [8]. Hill-Briggs F, Adler NE, Berkowitz SA, Chin MH, Gary-Webb TL, et al. (2021). Social determinants of health and diabetes: a scientific review. *Diabetes Care.* Vol. 44(1), pp. 258–279.
- [9]. Henning RJ. (2018). Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiol.* Vol. 14(6), pp. 491–509.
- [10]. Tarasova O, Poroikov V, Veselovsky A. (2018). Molecular docking studies of HIV-1 resistance to reverse transcriptase inhibitors: Mini-review. *Molecules.* Vol. 23(5), pp. 1233.
- [11]. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* Vol. 23, pp. 3–25.
- [12]. Ahsan MJ, Samy JG, Khalilullah H, Nomani MS, Saraswat P, et al. (2011). Molecular properties prediction and synthesis of novel 1,3,4-oxadiazole analogues as potent antimicrobial and antitubercular agents. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* Vol. 21(24), pp. 7246–50.
- [13]. Kiều Thị Thủy, Cao Lý Tấn Thông, Nguyễn Thị Ái Nhung, Nguyễn Thành Triết. (2023). Nghiên cứu thành phần hóa học theo hướng tác dụng kháng viêm và chống oxy hóa của cây Bồ công anh (*Lactuca indica* L.). *Bản B của Tạp chí Khoa học và Công nghệ Việt Nam.*, Vol. 65(9), pp. 16-21
- [14]. Ding Y, Fang Y, Moreno J, Ramanujam J, Jarrell M, Brylinski M. (2016). Assessing the similarity of ligand binding conformations with the Contact Mode Score. *Comput. Biol. Chem.* Vol. 64(1), pp. 403–413.

THE INHIBITORY POTENTIAL AGAINST DIABETES OF COMPOUNDS IN *LACTUCA INDICA*: AN *IN SILICO* STUDY

Nguyen Vinh Phu¹, Tran Quang Huy², Phan Tu Quy³, Bui Quang Thanh²,
Nguyen Thi Thanh Hai², Le Thi My Linh¹, Do Quang Tam¹,
Hoang Kim Anh Phung⁴, Nguyen Thi Ai Nhung^{2*}

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

² Department of Chemistry, University of Sciences, Hue University

³ Department of Natural Sciences & Technology, Tay Nguyen University, Buon Ma Thuot

⁴ HUSC High school for Gifted Students

* Email: ntanhung@hueuni.edu.vn

ABSTRACT

This study utilized the molecular docking simulations to evaluate the inhibitory potential of α -amylase (enzyme) on the 4W93 protein by 13 compounds found in the *Lactuca indica*. Position 2 was identified as the optimal docking site for all compounds. Compound **A13** exhibited the lowest docking energy (-12,9 kcal/mol) and the highest number of interactions, surpassing even the reference drug Acarbose. The physicochemical and pharmacokinetic-toxicity parameters **A13** were determined using the online software ADMETlab3.0. The results showed that most of the compounds possessed “drug-like” properties and good adsorption capacities, supporting their potential development for diabetes treatment.

Keywords: *Lactuca indica*, molecular docking simulation, protein 4W93.



Nguyễn Vĩnh Phú sinh năm 1996. Ông tốt nghiệp cử nhân Hóa học tại trường Đại học Khoa học, Đại học Huế; nhận bằng thạc sĩ chuyên ngành Hóa lý thuyết và Hóa lý tại trường Đại học Khoa học, Đại học Huế vào năm 2022. Hiện nay, ông giảng dạy và nghiên cứu tại trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế.

Lĩnh vực nghiên cứu: Hóa lý và hóa lý thuyết.



Trần Quang Huy sinh ngày 27/11/1999 tại Bình Định. Ông tốt nghiệp Dược sĩ chuyên ngành Dược học tại Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế năm 2022. Ông công tác tại Viện Nghiên cứu và Ứng dụng Khoa học Công nghệ, Trường Đại học Khoa học, Đại học Huế từ năm 2022.

Lĩnh vực nghiên cứu: Dược bào chế, Dược lý thực nghiệm và Hợp chất tự nhiên.



Phan Tứ Quý sinh năm 1982. Ông tốt nghiệp cử nhân Hóa học tại trường Đại học Sư phạm, Đại học Huế; nhận bằng thạc sĩ chuyên ngành Hóa lý tại trường Đại học Sư phạm, Đại học Huế; nhận bằng tiến sĩ ngành Hóa lý thuyết và Hóa lý tại trường Đại học Khoa học, Đại học Huế. Hiện nay, ông giảng dạy và nghiên cứu tại trường Đại học Tây Nguyên.

Lĩnh vực nghiên cứu: Hóa lý và hóa lý thuyết.



Bùi Quang Thành tốt nghiệp cử nhân chuyên ngành Hóa học tại Trường Đại học Sư phạm, Đại học Đà Nẵng; nhận bằng Thạc sĩ chuyên ngành Hóa lý thuyết và hóa lý tại Trường Đại học Khoa học, Đại học Huế; nhận bằng tiến sĩ ngành Hóa lý thuyết và Hóa lý tại trường Đại học Khoa học, Đại học Huế. Hiện nay, ông giảng dạy và nghiên cứu tại Trường Đại học Khoa học, Đại học Huế.

Lĩnh vực nghiên cứu: Hóa lý và hóa lý thuyết.



Nguyễn Thị Thanh Hải sinh ngày 17/04/1982 tại Thừa Thiên Huế. Bà tốt nghiệp kỹ sư chuyên ngành Công nghệ thực phẩm và sinh học tại trường Đại học Bách khoa, Đại học Đà Nẵng năm 2005; thạc sĩ chuyên ngành hóa lý thuyết và hóa lý tại trường Đại học Khoa Học, Đại học Huế năm 2011; bảo vệ luận án tiến sĩ năm 2021 ngành hóa lý thuyết và hóa lý tại Trường Đại học Khoa học, Đại học Huế. Hiện nay bà công tác tại Trường Đại học Khoa học Huế.

Lĩnh vực nghiên cứu: vật liệu nano, hóa dược.



Lê Thị Mỹ Linh sinh ngày 28/09/1997. Tôi nhận bằng Cử nhân Hóa học năm 2019 tại trường Đại học Sư phạm, Đại học Huế. Hiện tại, tôi đang công tác tại Khoa Cơ bản, trường Đại học Y – Dược, Đại học Huế.

Lĩnh vực nghiên cứu: Tách và ứng dụng hợp chất thiên nhiên.



Đỗ Quang Tâm sinh năm 1995. Ông tốt nghiệp cử nhân Sư phạm vật lý tại Trường Đại học Sư phạm, Đại học Huế; thạc sĩ chuyên ngành Vật lý lý thuyết và vật lý toán tại Trường Đại học Sư phạm, Đại học Huế. Hiện đang theo là nghiên cứu sinh chuyên ngành Vật lý lý thuyết và vật lý toán tại Trường Đại học Sư phạm, Đại học Huế. Hiện nay, ông giảng dạy và nghiên cứu tại Khoa Cơ bản, Trường Đại học Y-Dược, Đại học Huế.

Lĩnh vực nghiên cứu: phản ứng hạt nhân, cấu trúc hạt nhân.



Hoàng Kim Anh Phụng sinh năm 1996. Bà tốt nghiệp cử nhân Toán học tại trường Đại học Sư phạm Huế, Đại học Huế; đã tốt nghiệp Thạc sĩ chuyên ngành Lý luận phương pháp dạy học bộ môn Toán tại trường Đại học Sư phạm Huế, Đại học Huế. Hiện nay, bà đang giảng dạy bộ môn Toán tại trường THPT Chuyên Khoa học Huế, Đại học Huế.

Lĩnh vực nghiên cứu: Đại số, xác suất thống kê.



Nguyễn Thị Ái Nhung sinh năm 1980. Bà tốt nghiệp cử nhân Hóa học tại trường Đại học Khoa học, Đại học Huế; nhận bằng thạc sĩ chuyên ngành Hóa lý thuyết và Hóa lý tại trường Đại học Sư phạm, Đại học Huế; nhận bằng tiến sĩ ngành Hóa lý thuyết tại trường Đại học tổng hợp Philipps, Marburg, Cộng Hòa Liên Bang Đức. Bà được phong học hàm phó giáo sư năm 2018. Hiện nay, bà giảng dạy và nghiên cứu tại trường Đại học Khoa học, Đại học Huế.

Lĩnh vực nghiên cứu: Hóa lượng tử và hóa lý thuyết