# NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG KHÁNG $\alpha$-GLUCOSIDASE CỦA MỘT SỐ HỢP CHẤT TỪ CÂY GỪNG ĐEN (*DISTICHOCHLAMYS CITREA* M.F.NEWMAN.) BẰNG TÍNH TOÁN HÓA LƯỢNG TỬ VÀ MÔ PHỎNG DOCKING PHÂN TỬ

**Bùi Quang Thành[1], Hồ Thị Tố Vân[1], Nguyễn Vĩnh Phú[2], Phan Tứ Quý[3],**

**Nguyễn Thị Thanh Hải[1], Nguyễn Thị Ái Nhung[1*]**

[1]Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học, Đại học Huế

[2]Khoa Khoa học cơ bản, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

[3]Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Tây Nguyên

*Email: ntanhung@hueuni.edu.vn

*Ngày nhận bài: 11/7/2022; ngày hoàn thành phản biện: 22/7/2022; ngày duyệt đăng: 4/8/2022*

**TÓM TẮT**

Các hợp chất đại diện trong tinh dầu cây gừng đen *(D. Citrea)* gồm Linalool (B1), β-Citral (B2), Geraniol (B3), Borneol acetate (B4), Geranyl acetate (B5) được chọn nghiên cứu khả năng ức chế protein 3W37 của enzyme $\alpha$-glucosidase. Các thông số hóa học lượng tử được khảo sát bằng phương pháp lý thuyết phiếm hàm mật độ (DFT). Khả năng ức chế protein được đánh giá bằng phương pháp mô phỏng docking phân tử, khả năng tương thích sinh học được đánh giá qua các thông số hóa lý từ hệ thống tính toán QSARIS và quy tắc Lipinski 5. Kết quả từ tính toán hóa lượng tử chỉ ra rằng các hợp chất nghiên cứu rất thuận lợi cho sự tương tác giữa các phân tử đối với các cấu trúc protein. Mô phỏng docking phân tử chỉ ra protein 3W37 bị ức chế bởi các hợp chất nghiên cứu và hiệu quả ức chế theo thứ tự B5> B1> B4> B3> B2 và các thông số hóa lý từ hệ thống QSARIS phù hợp với quy tắc Lipinski 5 nên các chất này có khả năng tương thích sinh học. Các chất nghiên cứu có tiềm năng trong việc ức chế protein 3W37 và được khuyến khích thêm các thử nghiệm lâm sàng liên quan.

**Từ khóa:** Lý thuyết phiếm hàm mật độ (DFT), mô phỏng docking phân tử, $\alpha$-glucosidase, protein 3W37, *Distichochlamys Citrea.*

## 1. MỞ ĐẦU

Trong những năm gần đây, các bệnh có liên quan đến rối loạn chức năng đã và đang nhận được sự quan tâm nghiên cứu của các nhà khoa học. Bệnh tiểu đường là một trong số đó và là hội chứng rối loạn chuyển hóa carbohydrate, mỡ và protein khi

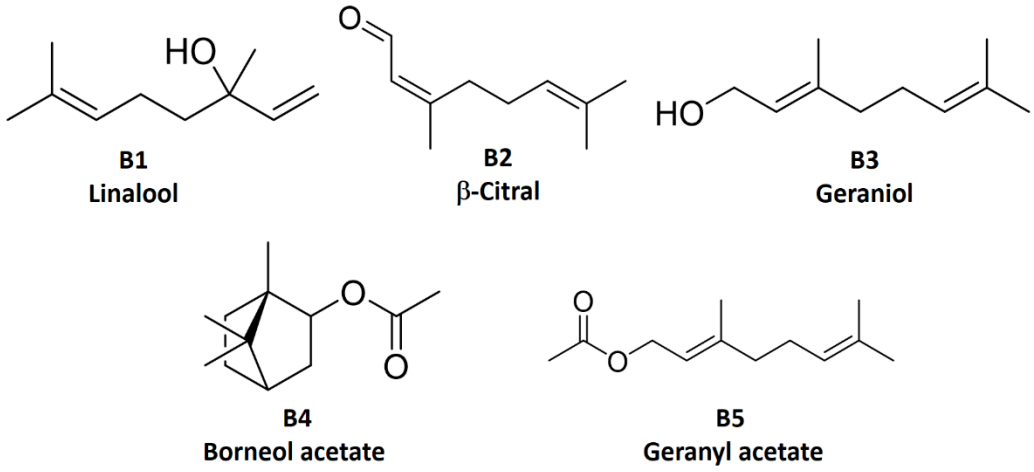
hormone insulin của tuyến tụy bị thiếu hay giảm tác động trong cơ thể [1]. Bệnh tiểu đường gồm 2 thể chính là tiểu đường tuýp 1 (đặc trưng bởi sự phá hủy tế bào β sản xuất insulin trong tuyến tụy) và tiểu đường tuýp 2 (đặc trưng bởi sự thiếu hụt insulin và sử dụng insulin không hiệu quả). Trong đó, bệnh tiểu đường tuýp 2 phổ biến nhất, chiếm từ 90-95 % trong tổng số bệnh nhân tiểu đường [2] và gây ra một số biến chứng như: tăng huyết áp, đột quỵ, các bệnh về thận, võng mạc, … [3, 4]. Ở Việt Nam, có khoảng 3,53 triệu người đang chung sống với đái tháo đường, chiếm 5,5 % dân số cả nước [5].

Một trong những phương pháp điều trị bệnh tiểu đường hiện nay là sử dụng thuốc tân dược để kiểm soát sự tăng đường huyết sau ăn bằng cách ức chế các enzym thủy phân carbohydrate như $\alpha$-amylase và $\alpha$-glucosidase có trong đường tiêu hóa [6]. Việc sử dụng thuốc tân dược một thời gian gây nên hiện tượng đề kháng thuốc. Do đó, chiến lược của các phác đồ điều trị của thuốc tân dược là nâng liều, phối hợp thuốc và đổi sang thuốc mới để tránh hiện tượng đề kháng. Tuy nhiên, đối với các thuốc từ dược liệu vẫn chưa ghi nhận thấy sự đề kháng này vì thành phần hoạt chất trong các cây thuốc khá phong phú, có thể xem như là một sự phối hợp thuốc tự nhiên.

Chi Gừng đen *(Distichochlamys* M.F.Newman*)* thuộc họ Gừng (Zingiberaceae) là một chi thực vật đặc hữu cho hệ thực vật Việt Nam, được miêu tả lần đầu tiên bởi M.F. Newman vào 1995 [7] (Hình 1). Hiện nay, có khoảng 4 loài thuộc chi *Distichochlamys* được các nhà khoa học phát hiện, trong đó thì loài Gừng đen (*Distichochlamys citrea)* được phát hiện sớm nhất ở vườn Quốc gia Bạch Mã thuộc tỉnh Thừa Thiên Huế. Sau này, loài *D. citrea* còn được phát hiện ở một số tỉnh miền Trung như Quảng Bình, Quảng Trị, Quảng Nam và Nghệ An [8]. *D. citrea* cho tinh dầu có mùi thơm đặc trưng, được người Pa Kô dùng làm thuốc để trị đau bụng và các bệnh liên quan đến viêm nhiễm, tiêu mủ, đông máu và làm lành vết thương [9]. Thành phần chính có trong tinh dầu của loài *D. Citrea* gồm các monoterpen (8,35–18,91 %), dẫn xuất oxi hóa của monoterpen (7,49–90,73 %), sesquiterpene (1,03–2,30 %), dẫn xuất oxi hóa của sesquiterpene (5,8 %) [8]. Trong tinh dầu của cây gừng đen (*D. Citrea*) có thể kể đến một số cấu tử có tác dụng điều trị ho, chống nhiễm trùng, chống oxi hóa như Linalool, β-Citral, Geraniol, Borneol acetate, Geranyl acetate [8, 10].

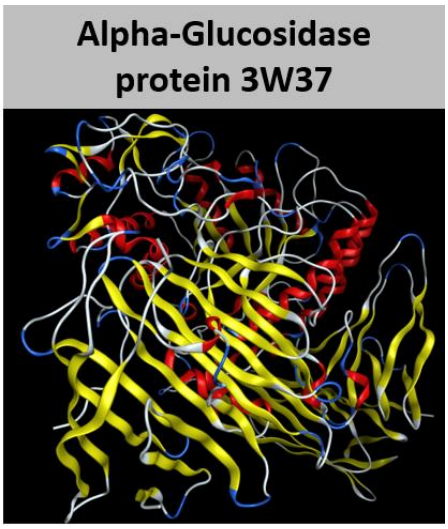
***Hình 1.*** Cây gừng đen *Distichochlamys citrea* M.F. Newman được thu hái tại vườn Quốc gia Bạch Mã, tỉnh Thừa Thiên Huế.

Mặc dù thuốc từ dược liệu có nhiều ưu điểm nhất là ít gây tác dụng phụ cũng như gây hiện tượng kháng kháng sinh, cách thức sử dụng truyền thống (ví dụ như sắc uống) hạn chế việc ứng dụng và phát huy bài thuốc một cách rộng rãi trong công tác chăm sóc sức khỏe cộng đồng, chẳng hạn như chứa nhiều thành phần tạp chất (diệp lục, chất béo, chất nhầy, ...) của bài thuốc khá nhiều, khi sử dụng cần uống liều lớn làm cho người bệnh khó theo đuổi liệu trình trị liệu. Vì vậy, nghiên cứu mục đích tìm kiếm hợp chất tự nhiên có tác dụng chọn lọc nhằm ứng dụng trong việc kiểm nghiệm, tiêu chuẩn hóa nguyên liệu và điều chế các sản phẩm thuốc từ dược liệu theo phương pháp hiện đại đang là yêu cầu cấp thiết hiện nay. Bằng phương pháp tính toán hóa học lượng tử và docking phân tử để nghiên cứu các tính chất hóa lý, hoạt tính sinh học của dược liệu nhằm định hướng tìm kiếm các các hợp chất tự nhiên tiềm năng phục vụ cho nghiên cứu cấu trúc, tính chất, cơ chế tổng hợp thuốc điều trị.




***Hình 2.*** Cấu trúc của các chất đại diện trong cây gừng đen (*D.Citrea*) **B1 – B5**.

Trong nghiên cứu này, một số hợp chất từ tinh dầu cây gừng đen *D. Citrea* gồm có Linalool (B1), β-Citral (B2), Geraniol (B3), Borneol acetate (B4), Geranyl acetate (B5) (Hình 2) được lựa chọn làm chất đại diện để khảo sát khả năng năng ức chế enzyme α-glucosidase. Hình 3 là mô hình cấu trúc của protein 3W37 có trong enzyme α-glucosidase (PDB-3W37; DOI: 10.2210/pdb3W37/pdb) sử dụng cho nghiên cứu mô phỏng trong nghiên cứu này. Các thông số lượng tử được tính toán bằng phương pháp lý thuyết phiếm hàm mật độ (DFT). Từ đó tiến hành mô phỏng và đánh giá khả năng ức chế thông qua các giá trị năng lượng docking (DS); độ lệch bình phương trung bình gốc (RMSD) và các tương tác khác nhau như liên kết hydro, liên kết cation-π, π-π và tương tác ion, liên kết và tương tác van der Waals giữa các hoạt chất với enzyme α-glucosidase.




***Hình 3.*** Cấu trúc của protein 3W37 có trong enzyme α-glucosidase (PDB-3W37; DOI: 10.2210/pdb3W37/pdb).

## 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

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

Cấu trúc hình học phân tử của các thuốc khảo sát được tối ưu hóa sử dụng phần mềm Gaussian 09 với đối xứng C1 (không đối xứng) [16] ở mức lý thuyết M052X/6311++G(d,p) [11, 12]. Các tần số dao động được tính toán để khẳng định các cấu trúc tính toán được nằm trên cực tiểu của mặt năng lượng thế năng (potential energy surface - PES). Các điểm năng lượng trong cấu trúc hình học đã tối ưu được tính toán gần đúng với giả thuyết các electron dưới lớp 2 vỏ hóa trị thì xem như không có tương tác và tách biệt ở trong nhân. Tính toán này dựa trên bộ hàm cơ sở def2-TZVPP [13]. Giải pháp phân giải đồng nhất gần đúng (resolution-of-identity - RI) được áp dụng cho mỗi quá trình tối ưu.

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 [14]. 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 diên cho xu hướng cho electron liên phân tử; ngược lại, mức năng lượng LUMO (highest occupied 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 $\Delta E = E_{HOMO} - E_{LUMO}$ 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 toán thông qua định lý Koopmans' [15, 16] $I = -E_{HOMO}$ và $A = -E_{LUMO}$. Các số liệu này được sử dụng để tính độ âm điện (electronegativity, $\chi$) của toàn phân tử. Đối với một hệ có N electron với tổng năng lượng electron ($E$) và thế năng lượng hạt nhân $v(r)$, giá trị độ âm điện được tính toán là giá trị âm của thế hóa học (chemical potential, $\mu$) [17, 18].

**2.2. Mô phỏng docking phân tử**

Sử dụng phương pháp docking phân tử để dự đoán năng lượng docking và tương tác giữa hợp chất (ligand) với enzyme/protein của vi khuẩn từ đó đề nghị cơ chế ức vi khuẩn của hệ chất nghiên cứu. Các bước tiến hành mô hình hóa docking phân tử gồm 5 bước thông qua phần mềm MOE 2015.10 [19–22]:

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

- Lựa chọn protein.

- Xác định vị trí gắn kết thông qua vùng tác động của protein, được xác định dựa trên vị trí ligand (bán kính 4,5 Å) và sự hiện diện các amino acid quan trọng 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 hợp chất (ligand)***

- Xây dựng cấu trúc 2D (cấu trúc phẳng) của các phân tử hợp chất được vẽ chuyển đổi tự động sang cấu trúc hóa học 3D (cấu trúc không gian ba chiều) 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 để thiết lập lại cấu dạng của chất nghiên cứu, sử dụng phương pháp Conj Grad (gradient liên hợp), lựa chọn điểm dừng là thay đổi năng lượng nhỏ hơn 0,001 kcal.mol$^{-1}$, điện tích từng phần Gasteiger – Huckel, số bước lặp lại tối đa 10.000 bước. Tính động lực học phân tử với nguyên tắc gia nhiệt mô phỏng (Simulated Annealing) trong phần mềm Sybyl-X 1.1 để thu được cấu dạng có năng lượng toàn phần thấp nhất.

Cấu trúc phân tử được gia nhiệt ở nhiệt độ cao (700 K) trong một thời gian nhất định (1000 pico giây) để phân tử tái sắp xếp lại trạng thái hiện tại của nó, sau đó được làm lạnh đến 200 K trong một khoảng thời gian khác (1000 pico giây) về trạng thái ổn định để đưa ra cấu dạng cuối cùng. Chương trình tự động lặp lại 5 lần để tìm ra nhiều cấu dạng khác nhau cần thiết, sau đó tối ưu hóa năng lượng lại để xác định năng lượng không gian (steric) nhằm đưa ra các cấu dạng bền hơn cấu dạng ban đầu với sự khác biệt về năng lượng.

***Bước 3. Mô hình tái lắp ghép phân tử (Re-docking)***

Lắp ghép lại cấu trúc ligand đồng kết tinh trong protein, nhằm mục đích đánh giá tính phù hợp của các thông số lắp ghép. Quá trình này được tiến hành với 3 cấu dạng ligand như sau:

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

(2)- Tách ligand từ phức hợp đồng kết tinh.

(3)- Chuẩn bị phân tử ligand hoàn toàn mới với cấu trúc bền, năng lượng tối ưu và động lực học phân tử.

Đánh giá thông số RMSD (Root-mean-square deviation), cho biết mức độ sai lệch của các cấu dạng ligand sau lắp ghép so với cấu dạng có sẵn trong cấu trúc tinh thể , và so sánh các tương tác ligand có trong cấu trúc tinh thể và tương tác tạo ra sau khi lắp ghép. Kết quả mô phỏng lắp ghép thực sự đáng tin cậy khi giá trị RMSD < 2,0 Å và các tương tác giữa các ligand với protein ban đầu khác nhau không đáng kể.

***Bước 4. Lắp ghép phân tử vào mục tiêu tác động***

- Lắp ghép phân tử nghiên cứu trong cơ sở dữ liệu đã chuẩn bị. Tiến hành quy trình lắp ghép bằng phần mềm MOE 2015.10 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 lắp ghép thấp nhất (Score – 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 5. Phân tích kết quả lắp ghép 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:

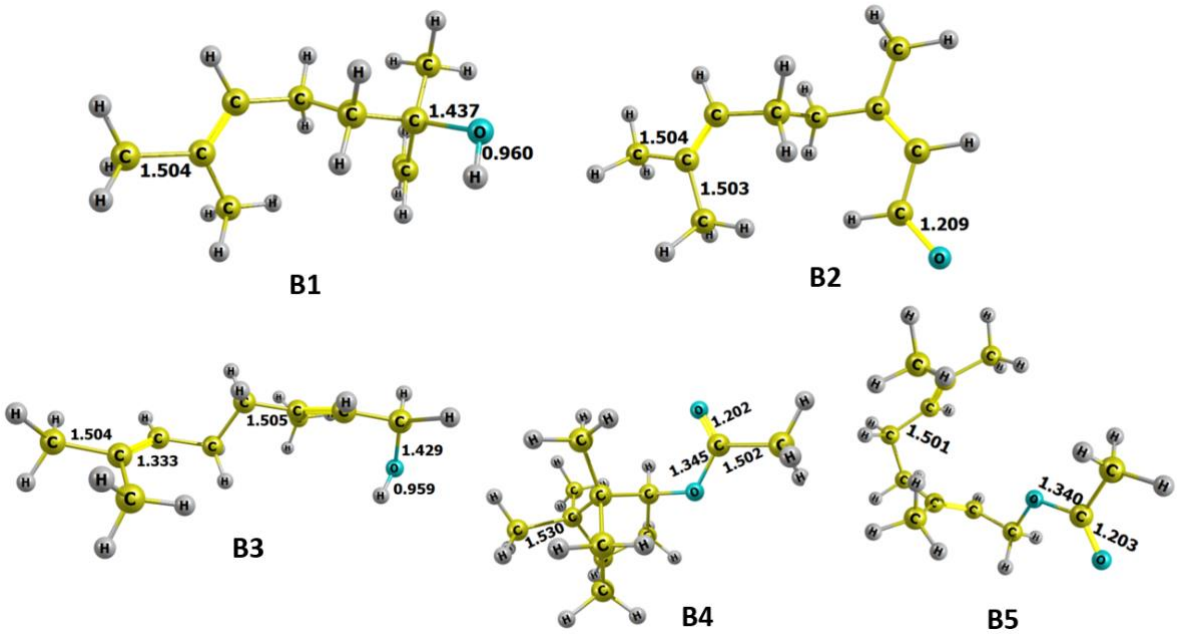
+ Năng lượng lắp ghép phân tử DS (kcal/mol), tham số độ lệch bình phương trung bình gốc (RMSD).

+ 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 bởi sự tiếp xúc các bề mặt thân trước, kỵ nước giữa phân tử hợp chất và điểm gắn kết (các amino acid của protein).

## 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

### 3.1. Cấu trúc – tính chất của các hợp chất nghiên cứu theo tính toán lượng tử

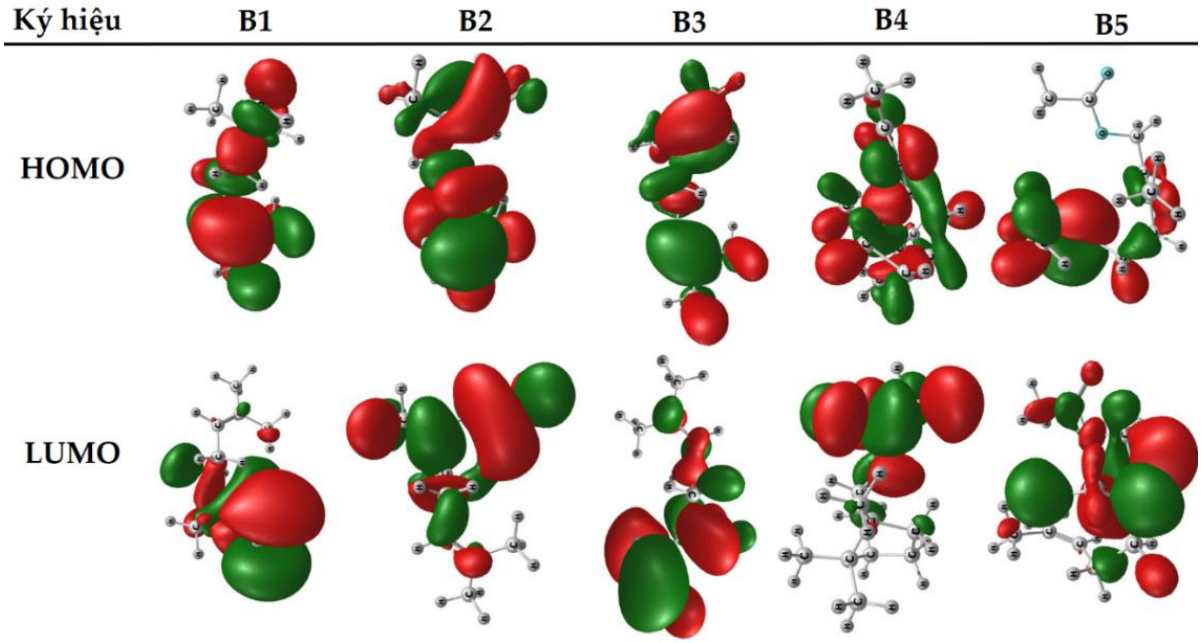
Cấu trình hình học tối ưu của các hợp chất B1-B5 tại mức lý thuyết M052X/6-311++G(d,p) được trình bày ở Hình 4. Năng lượng điện tử ở trạng thái cơ bản và moment lưỡng cực của các hợp chất B1-B5 được trình bày ở Bảng 1. Nhìn chung, việc tối ưu hóa các hợp chất B1-B5 nên các hợp chất này có tính ổn định và tồn tại trong tự nhiên. Đồng thời không có sự bất thường nào về độ dài và góc liên kết trong các hợp chất này. Thông qua việc tối ưu hóa cấu trình hình học đã xác định được độ dài của các liên kết đặc trưng như C-C, C-O, O-H nằm trong khoảng từ 0,96 – 1,50 Å. Năng lượng điện tử ở trạng thái cơ bản của các hợp chất B1-B5 biến thiên từ -292382,08 (B3) đến -388984,32 (B4) kcal/mol. Ngoài ra, giá trị moment lưỡng cực của các chất B1-B5 lớn và nằm trong khoảng 1,925 (B1) đến 4,561 (B2) Debye nên sẽ thuận lợi trong việc hình thành liên kết giữa các phối tử với protein [23, 24].




*Hình 4.* Cấu trúc hình học tối ưu của các hợp chất nghiên cứu B1 – B5 tại mức lý thuyết M052X/6-311++G(d,p).

**Bảng 1.** Năng lượng điện tử ở trạng thái cơ bản (kcal/mol) và moment lưỡng cực của các hợp chất nghiên cứu B1 – B5 tại mức lý thuyết M052X/6-311++g(d,p).

| TT | Hợp chất | Ký hiệu | Năng lượng điện tử ở trạng thái cơ bản (kcal/mol) | Moment lưỡng cực (Debye) |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Linalool | B1 | -293140,37 | 1,925 |
| 2 | *β*-Citral | B2 | -292382,08 | 4,561 |
| 3 | Geraniol | B3 | -293138,24 | 2,115 |
| 4 | Borneol acetate | B4 | -388984,32 | 2,032 |
| 5 | Geranyl acetate | B5 | -388951,62 | 2,695 |




***Hình 5.*** HOMO và LUMO của hợp chất nghiên cứu B1-B5 tính toán theo phương pháp orbital liên kết tự nhiên tại mức lý thuyết M052X/def2-TZVPP.

Các hợp chất B1-B5 được tiến hành phân tích orbital biên tại mức lý thuyết M052X/def2-TZVPP bằng phương pháp NBO để xác định thông tin về hình dạng và năng lượng của các orbital phân tử (Hình 5). Cụ thể, mật độ điện tử trong các orbital HOMO và LUMO của các hợp chất B1-B5 đều phân bố trên tương đối đồng đều trên diện tích của mỗi phân tử. Ngoài ra, bằng phương pháp orbital liên kết tự nhiên (NBO) còn có thể xác định được các thông số hóa học lượng tử và kết quả được trình bày ở Bảng 2. Năng lượng HOMO và năng lượng LUMO lần lượt là đại lượng đặc trưng cho khả năng nhường và nhận electron của phân tử. Giá trị $E_{HOMO}$ của phân tử B1-B5 tương ứng là -7,945 eV; -8,196 eV; -7,872 eV; -9,266 eV và -7,992 eV. Điều này có nghĩa là khả năng cho electron tăng theo thứ tự B4< B2< B5< B1< B3. Tương tự, khả năng nhận electron sẽ

tăng theo thứ tự B4 < B1< B5< B3< B2. Giá trị $\Delta E_{GAP}$ của B1-B5 nằm trong khoảng từ 6,862 đến 7,688 eV. Mặt khác, hợp chất B4 có giá trị năng lượng ion hóa và ái lực electron lớn nhất (I=9,266 eV và A=2,578 eV).

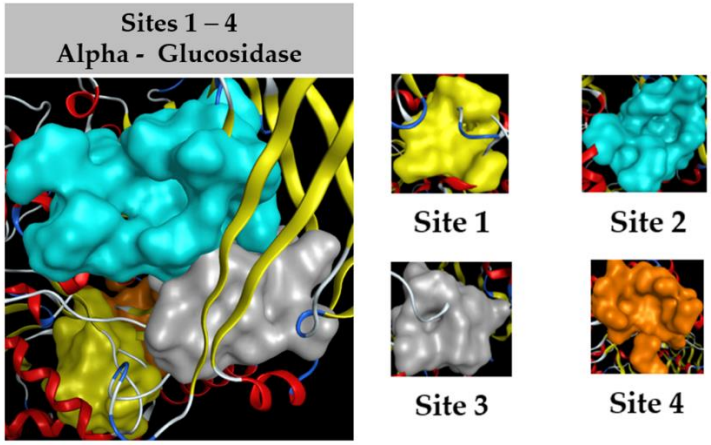
***Bảng 2.*** Thông số hóa học lượng tử của B1 – B5 từ tính toán orbital liên kết tự nhiên tại mức lý thuyết M052X/def2-TZVPP: năng lượng HOMO ($E_{HOMO}$), năng lượng LUMO ($E_{LUMO}$), biến thiên năng lượng vùng cấm ($\Delta E_{GAP}$), năng lượng ion hóa ($I$), ái lực electron ($A$), độ âm điện ($\chi$), hóa thế ($\mu$).

| **Hợp chất** | $E_{HOMO}$ **(eV)** | $E_{LUMO}$ **(eV)** | $\Delta E_{GAP}$ **(eV)** $= E_{LUMO} - E_{HOMO}$ | $I = -E_{HOMO}$ | $A = -E_{LUMO}$ | $\chi = (I + A)/2$ | $\mu = -\chi = -(\partial E/\partial N)_{v(r)}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| B1 | -7,945 | -1,083 | 6,862 | 7,945 | 1,083 | 4,514 | -4,514 |
| B2 | -8,196 | -0,520 | 7,676 | 8,196 | 0,520 | 4,358 | -4,358 |
| B3 | -7,872 | -0,979 | 6,893 | 7,872 | 0,979 | 4,426 | -4,426 |
| B4 | -9,266 | -1,578 | 7,688 | 9,266 | 1,578 | 5,422 | -5,422 |
| B5 | -7,992 | -1,007 | 6,985 | 7,992 | 1,007 | 4,499 | -4,499 |

Do đó, thông qua việc tối ưu cấu trúc hình học tại mức lý thuyết M052X/6-311++G(d,p) và phân tích orbital liên kết tại mức lý thuyết M052X/def2-TZVPP bằng phương pháp NBO có thể bước đầu khẳng định các chất B1-B5 có tiềm năng trong việc ức chế protein 3W37 của enzyme $\alpha$-glucosidase.

### 3.2. Khảo sát khả năng ức chế protein 3W37 của alpha-Glucosidase bằng các hợp chất nghiên cứu sử dụng mô phỏng docking phân tử

Chúng tôi tiến hành khảo sát vị trí tiềm năng để các hợp chất B1-B5 ức chế hiệu quả protein 3W37 của enzyme $\alpha$-glucosidase với bốn vị trí tiếp cận khác nhau (Hình 6). Các vị trí tiếp cận tương ứng với các ký màu sắc khác nhau từ vị trí 1 đến vị trí 4 cụ thể: vị trí 1 (màu vàng), vị trí 2 (màu xanh lục làm), vị trí sô 3 (màu xám) và vị trí số 4 (màu cam) được sử dụng để đánh giá khả năng ức chế của các hợp chất với protein 3W37 và kết quả được trình bày ở Bảng 3. Những vị trí thuận lợi cho quá trình ức chế protein 3W37 sẽ có năng lượng docking thấp và số lượng tương tác lớn. Do đó, từ kết quả Bảng 3, vị trí số 2 (màu xanh lục lam) thuận lợi cho hợp chất B2, B4 tiếp cận để ức chế protein 3W37 và vị trí số 4 (màu cam) sẽ thuận lợi cho hợp chất B1, B3, B5.



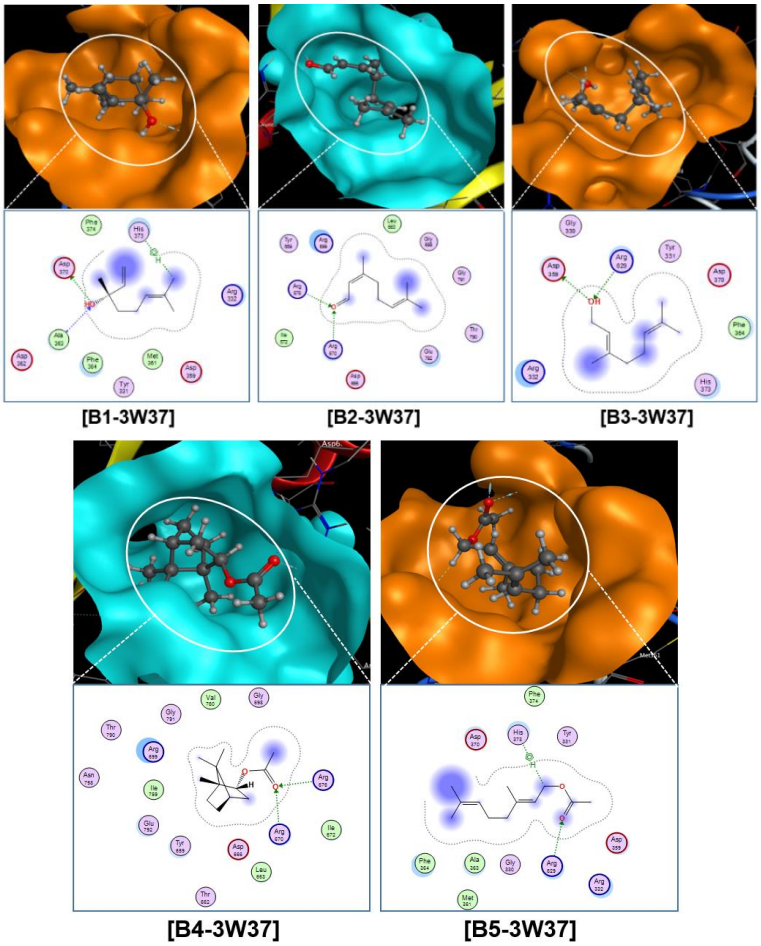

***Hình 6.*** Cấu trúc của protein 3W37 với các vị trí tiếp cận (hốc) của chúng bởi một số thuốc tiềm năng được khảo sát: vị trí 1 (màu vàng), vị trí 2 (màu xanh lục lam), vị trí 3 (màu xám) và vị trí 4 (màu cam).

***Bảng 3.*** Sàng lọc kết quả về khả năng ức chế lên các vị trí tiềm năng trên protein 3W37 của các hợp chất nghiên cứu.

| Hợp chất | Protein 3W37 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Vị trí 1 | | Vị trí 2 | | Vị trí 3 | | Vị trí 4 | |
| | E | N | E | N | E | N | E | N |
| B1 | -9,2 | 1 | -8,9 | 1 | -9,8 | 2 | **-11,9** | **3** |
| B2 | -8,1 | 1 | **-9,1** | **2** | -7,6 | 0 | -8,4 | 1 |
| B3 | -7.9 | 1 | -8,3 | 1 | -8,0 | 1 | **-9,4** | **2** |
| B4 | -8,0 | 1 | **-10,8** | **2** | -7,3 | 1 | -6,9 | 0 |
| B5 | -9,6 | 1 | -10,9 | 2 | -9,0 | 1 | **-12,0** | **3** |

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

Khả năng ức chế protein 3W37 của các hợp chất B1-B5 được nghiên cứu bằng phương pháp mô phỏng docking phân tử và hình ảnh mô phỏng 2D-3D của quá trình ức chế được trình bày lần lượt ở Hình 7. Ngoài ra, các kết quả về thông số quá trình docking như năng lượng docking (DS), chỉ số RMSD, các tương tác van der Waals, liên kết hidro được trình bày ở Bảng 4 và từ đó có thể đánh giá được hiểu quả ức chế của các hợp chất B1-B5 lên protein 3W37.




***Hình 7.*** Mô phỏng trực quan 2D-3D ức chế protein 3W37 thông qua tương tác của các nhóm chức trong hợp chất nghiên cứu và amino acid của protein 3W37: [B1-3W37], [B2-3W37], [B3-3W37], [B4-3W37], [B5-3W37].

Quá trình nghiên cứu mô phỏng docking phân tử giữa các chất nghiên cứu với protein 3W37 có giá trị độ lệch bình phương trung bình (RMSD) đều nhỏ hơn 2Å trong tất cả các chất nên kết quả docking đáng tin cậy [25]. Kết quả mô phỏng quá trình docking các hợp chất B1-B5 lên pretein 3W37 nhận thất rằng hợp chất B2 có năng lượng docking cao nhất -9,1 kcal/mol nên có khả năng ức chế cao nhất. Hợp chất B2 được gắn vào protein 3W37 thông qua việc tương tác giữa B2 với các amino acid của protein bằng 9 tương tác van der Waals và 2 liên kết hidro trong đó nhóm -O- của B5 sẽ tương tác với nhóm -O- và -N- của các amino acid Arg 670 (3,02 Å) và Arg 676 (32,93 Å) bằng tương tác H-acceptor. Mặt khác, giá trị DS của hợp chất B5 khi ức chế protein 3W37 là thấp nhất (-12,0 kcal/mol) nên có thể dự đoán khả năng ức chế protein 3W37 của B5 là yếu nhất. Do đó có thể sắp xếp một cách tương đối khả năng ức chế protein 3W37 của các hợp chất nghiên cứu theo thứ tự giảm dần như sau B5> B1> B4> B3> B2.

***Bảng 4.*** Các thông số trong tương tác thông qua mô phỏng docking phân tử giữa các hợp chất nghiên cứu B1 – B5 với protein 3W37.

| **Ligand-protein** | | | **Liên kết hydro** | | | | | | **Tương tác van der Waals** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Phức** | **DS** | **RMSD** | **L** | **P** | | **T** | **D** | **E** | |
| B1-3W37 | -11,9 | 1.73 | O | O | Asp 370 | H-donor | 2,85 | -1,8 | Phe 374, Arg 332, Asp 359, Met 361, Tyr 331, Phe 364, Asp 362 |
| | | | O | N | Ala 363 | H-acceptor | 2,94 | -1,6 | |
| | | | C | 5-ring | His 373 | H-π | 3,56 | -0,7 | |
| B2-3W37 | -9,1 | 0,89 | O | N | Arg 670 | H-acceptor | 3,02 | -1,8 | Tyr 659, Arg 699, Leu 663, Gly 698, Gly 791, Thr 790, Glu 792, Asp 666, Ile 672 |
| | | | O | N | Arg 676 | H-acceptor | 2,93 | -4,7 | |
| B3-3W37 | -9,4 | 1,94 | O | O | Asp 359 | H-donor | 2,80 | -3,2 | Arg 332, Tyr 331, Asp 370, Phe 364, His 373 |
| | | | O | N | Arg 629 | H-acceptor | 2,85 | -1,4 | |
| B4-3W37 | -10,8 | 0,92 | O | N | Arg 670 | H-acceptor | 3,10 | -1,5 | Thr 790, Gly 791, Val 760, Gly 698, Arg 699, Asn 768, Ile 759, Glu 792, Tyr 659, Asp 666, Leu 663, Ile 672, Thr 662 |
| | | | O | N | Arg 676 | H-acceptor | 3,31 | -0,9 | |
| B5-3W37 | -12,0 | 1.32 | O | N | Arg 629 | H-acceptor | 3,04 | -4,0 | Asp 370, Tyr 331, Phe 364, Ala 363, Met 361, Gly 330, Arg 332, Asp 359 |
| | | | O | N | Arg 269 | H-acceptor | 3,29 | -1,2 | |
| | | | C | 5-ring | His 373 | H-π | 3,65 | -0,7 | |
| DS: năng lượng docking (kcal/mol); RMSD: Root-mean-square deviation (Å) | | | | | | | | | |
| L: Ligand; P: Protein; T: loại tương tác; D: khoảng cách tương tác (Å); E: năng lượng (kcal/mol) | | | | | | | | | |

### 3.3. Tương thích giữa thông số hóa lý và hoạt tính của hợp chất nghiên cứu khi ức chế protein 3W37

Bảng 5 tổng hợp các thông số hóa lý của các hợp chất nghiên cứu B1-B5. Các thông số kết nối bao gồm năng lượng ức chế trung bình (DSTB, kcal.mol-1); Khối lượng phân tử (Ma, amu); Độ phân cực (Å3); Thể tích (size) (Å) và hệ số phân tán LogP, LogS của các hợp chất nghiên cứu B1-B5. Các thông số này được tính toán thông qua hệ thống

QSARIS bằng phương pháp Gasteiger-Marsili (ref). Hoạt tính sinh học hoặc dược lý của các hợp chất nghiên cứu được đánh giá dựa trên quy tắc 5 của Lipinski, một chỉ số tinh cậy để dự đoán hoạt tính của chất nghiên cứu như thuốc tiềm năng [26]. Quy tắc chỉ ra rằng một phân tính có khả năng ức chế tốt thông qua tương tác với amino acid phải có LogP < 5, khối lượng phân tử ≤ 500 amu với số lượng chất nhận liên kết hydro ≤ 10, số lượng chất cho liên kết hydro ≤ 5 [27]. Tất cả các hợp chất nghiên cứu đều có logP < 5 cho hệ số phân tán và hệ số hòa tan nhận giá trị âm. Bên cạnh đó, B1 - B5 đều giá trị phân cực lớn và dẫn đến khả năng liên kết cao với các acid amin thông qua việc thể hiện liên kết mạnh mẽ với các tương tác 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 các ứng dụng dược phẩm trong môi trường sinh lý trong điều trị bệnh mới. Tóm lại, các kết quả tính toán làm rõ mối tương quan giữa các cấu trúc và các hoạt động ức chế protein 3W37 của các hợp chất tự nhiên tiềm năng, chúng tôi nghĩ rằng các đặc tính của các phức chất giúp chúng tôi định hướng bán tổng hợp hoặc tổng hợp của một số dẫn xuất tương tự trong tương lai.

**Bảng 5.** Tổng hợp các tính chất hóa lý của các hợp chất nghiên cứu.

| Thuốc | DS 3W37 | Thể tích | Khối lượng | Độ phân cực | Hệ số phân tán Hệ số hòa tan | | Tổng số tương tác (3W37) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | LogP | LogS | Hydrogen bond |
| B1 | -11,9 | 298,9 | 154,7 | 20,1 | 2,67 | -1,95 | 3 |
| B2 | -9,1 | 297,5 | 153,2 | 19,6 | 2,87 | -2,10 | 2 |
| B3 | -9,4 | 297,8 | 152,4 | 19,4 | 2,69 | -1,93 | 2 |
| B4 | -10,8 | 326,8 | 197,3 | 22,5 | 2,89 | -2,97 | 2 |
| B5 | -12,0 | 367,4 | 199,1 | 27,1 | 3,21 | -2,64 | 3 |

Năng lượng ức chế (DS, kcal/mol); Khối lượng phân tử ($M_a$, amu)

Độ phân cực ($Å^3$); Thể tích (size) (Å)

## 4. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này mở ra một hướng tiếp cận mới về các hợp chất đại diện có trong tinh dầu cây gừng đen *(D. Citrea)* đóng vai trò là chất ức chế protein 3W37 của enzyme α-glucosidase.Từ những thông số tính toán lượng tử, các hợp chất nghiên cứu thích hợp cho quá trình tương tác giữa các phân tử với protein. Kết quả khảo sát vị trí ức chế hiệu quả protein 3W37 là vị trí 2 cho nhóm chất B2, B4 và vị trí 4 cho nhóm chất B1, B3, B5. Giá trị độ RMSD của các chất nghiên cứu nhỏ hơn 2Å nên kết quả quá trình docking

đáng tin cậy. Các chất nghiên cứu được sắp xếp theo chiều tăng dần khả năng ức chế protein 3W37 như sau: B5> B1> B4> B3> B2**.** Khả năng tương thích sinh học được đánh giá thông quá các thông số hóa lý từ quy tắc Lipinski 5 và các hợp chất B1-B5 có độ phân cực lớn và khả năng liên kết cao với các acid amin của protein 3W37. Do đó, về mặt lý thuyết các chất nghiên cứu có tiềm năng ức chế tốt protein 3W37 của enzyme *α*-glucosidase và có ý nghĩa trong việc hỗ trợ sàng lọc các hợp chất để phát triển thuốc điều trị bệnh tiểu đường.

## LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Đề tài Khoa học và Công nghệ cấp Đại học Huế mã số DHH2022-01-198.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1]. 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.

[2]. Henning RJ. (2018). Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiol.*, Vol. 14(6), pp. 491–509.

[3]. Sandholm N, Forsblom C. (2020). Genetics of Diabetic Microvascular Disease. *Microvasc. Dis. Diabetes*, pp. 23–44

[4]. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. (2014). Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int. J. Med. Sci.*, Vol. 11(11), pp. 1185.

[5]. Juergens UR. (2014). Anti-inflammatory properties of the monoterpene 1.8-cineole: current evidence for co-medication in inflammatory airway diseases. *Drug Res. (Stuttg).*, Vol. 64(12), pp. 638–646.

[6]. Etsassala NGER, Badmus JA, Waryo TT, Marnewick JL, Cupido CN, et al. (2019). Alpha-glucosidase and alpha-amylase inhibitory activities of novel abietane diterpenes from Salvia africana-lutea. *Antioxidants*, Vol. 8(10), pp. 421.

[7]. Newman MF. (1995). Distichochlamys, a new genus from Vietnam. *Edinburgh J. Bot.*, Vol. 52(1), pp. 65–69.

[8]. Pham T V, Truong V, Dang NTT, Vo HQ, Ho D V. (2017). Chemical composition of the essential oils of Distichochlamys citrea leaves collected from central Vietnam. *Vietnam J. Chem.*, Vol. 55(4E23), pp. 358–362.

[9]. Pham TV, Hoang HNT, Nguyen HT, Nguyen HM, Huynh CT, et al. (2021). Anti-inflammatory and antimicrobial activities of compounds isolated from

Distichochlamys benenica. *Biomed Res. Int.*, Vol. 2021,

[10]. Le TH, Dao TMC, Nguyen VH, Do ND, Isiaka AO. (2017). Volatile constituents of Distichochlamys citrea MF Newman and Distichochlamys orlowii K. Larsen & MF Newman (Zingiberaceae) from Vietnam. *J. Med. Plants Res.*, Vol. 11(9), pp. 188–193.

[11]. Becke AD. (1988). Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Phys. Rev. A*, Vol. 38(6), pp. 3098–3109.

[12]. Schäfer A, Horn H, Ahlrichs R. (1992). Fully optimized contracted Gaussian basis sets for atoms Li to Kr. *J. Chem. Phys.*, Vol. 97(4), pp. 2571–2577.

[13]. Weigend F, Ahlrichs R. (2005). 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.*, Vol. 7(18), pp. 3297–3305.

[14]. Reed AE, Weinstock RB, Weinhold F. (1985). Natural population analysis. *J. Chem. Phys.*, Vol. 83(2), pp. 735–746.

[15]. Koopmans T. (1934). The classification of wave functions and eigen-values to the single electrons of an atom. *Physica*, Vol. 1, pp. 104–113.

[16]. Lukovits I, Kalman E, Zucchi F. (2001). Corrosion inhibitors—correlation between electronic structure and efficiency. *Corrosion*, Vol. 57(1), pp. 3–8.

[17]. Sadlej AJ, Urban M. (1991). 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*, Vol. 234, pp. 147–171.

[18]. Kohn W, Sham LJ. (1965). Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.*, Vol. 140(4A), pp. 1133–1138.

[19]. 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.

[20]. Thai K-M, Le D-P, Tran T-D, Le M-T. (2015). Computational assay of Zanamivir binding affinity with original and mutant influenza neuraminidase 9 using molecular docking. *J. Theor. Biol.*, Vol. 385, pp. 31–39.

[21]. Ngo T-D Du, Tran T-DD, Le M-TT, Thai K-MM. (2016). Computational predictive models for P-glycoprotein inhibition of in-house chalcone derivatives and drug-bank compounds. *Mol. Divers.*, Vol. 20(4), pp. 945–961.

[22]. Babu TMC, Rajesh SS, Bhaskar BV, Devi S, Rammohan A, et al. (2017). Molecular docking, molecular dynamics simulation, biological evaluation and 2D QSAR analysis of flavonoids from Syzygium alternifolium as potent anti-Helicobacter pylori agents. *RSC Adv.*, Vol. 7(30), pp. 18277–18292.

[23]. Rad AS, Ardjmand M, Esfahani MR, Khodashenas B. (2021). 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.*, Vol. 247, pp. 119082.

[24]. Sagaama A, Noureddine O, Brandán SA, Jarczyk-Jędryka A, Flakus HT, et al. (2020). 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.*, Vol. 87, pp. 107311.

[25]. 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.

[26]. 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.

[27]. 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. 7246–7250.

# INHIBITABILITY OF COMPOUNDS FROM DISTICHOCHLAMYS CITREA M.F. NEWMAN RHIZOME TOWARDS ENZYME $\alpha$-GLUCOSIDASE BASED ON QUANTUM CHEMICAL CALCULATION AND DOCKING SIMULATION

**Bui Quang Thanh[1], Ho Thi To Van[1], Nguyen Vinh Phu[2], Phan Tu Quy[3],**

**Nguyen Thi Thanh Hai[1], Nguyen Thi Ai Nhung[1]***

[1]Faculty of Chemistry, University of Sciences, Hue University

[2]Faculty of Basic Sciences, University of Medicine and Pharmacy, Hue University

[3]Faculty of Natural Science and Technology, Tay Nguyen University

*Email: ntanhung@hueuni.edu.vn

**ABSTRACT**

The selected compounds in the essential oil of *Distichochlamys citrea* M.F. Newman (commonly known as "Black Ginger") including Linalool (B1), β-Citral (B2), Geraniol (B3), Borneol acetate (B4), Geranyl acetate (B5) were choosen to study the inhibitability towards enzyme $\alpha$-glucosidase. Quantum properties were examined using density functional theory (DFT). The inhibitability of the compounds towards protein 3W37 of enzyme apha-glucosidase evaluated by molecular docking simulation and their bio-compatibility was justified by physicochemical properties obtained from QSARIS-based analysis in reference to Lipinski's rule of five. Molecular docking results indicated that 3W37 protein inhibited by the studied compounds and the inhibitory efficiency was in the order B5>B1>B4>B3>B2 and the physicochemical parameters from the QSARIS system were consistent with the rule Lipinski 5. The theoretical results would contribute to the basis for further studies on the chemical compositions of *Distichochlamys citrea* and their biological activities.

**Keywords:** Density functional theory (DFT), molecular docking, $\alpha$-glucosidase, protein 3W37, *Distichochlamys Citrea.*

**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 nghành 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 học vật liệu và vật liệu nano.*

**Hồ Thị Tố Vân** sinh ngày 20 tháng 12 năm 1987 tại Gia Lai. Năm 2009, bà tốt nghiệp Đại học sư phạm chuyên ngành Hóa học. Hiện bà đang theo học chương trình thạc sĩ chuyên ngành Hóa Vô cơ tại trường Đại học Khoa học, Đại học Huế. Hiện nay, bà công tác tại trường Trung học phổ thông Phan Bội Châu, thành phố Pleiku, tỉnh Gia Lai.

*Lĩnh vực nghiên cứu:* Hóa lý thuyết.

**Nguyễn Vĩnh Phú** sinh năm 1996. Ông tốt nghiệp cử nhân Hóa học tại trường Đại học Khoa học, Đại học Huế; Hiện đang theo học chương trình thạc sĩ chuyên 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 Y Dược, Đại học Huế.

*Lĩnh vực nghiên cứu:* Hóa hữu cơ và Hóa vật liệu.

**Phan Tứ Quý** sinh năm 1982. Ông tốt nghiệp cử nhân Hóa học tại trường Đại học Sư pham, 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.

**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.

**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.