

## KHẢO SÁT IN SILICO TƯƠNG TÁC CỦA CÁC HỢP CHẤT THƠM TỪ CAO CHIẾT VỎ QUẾ (CINNAMOMUM CASSIA) VỚI ENZYME DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 (DPP-4) TRONG ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TUÝP 2

Võ Văn Ôn<sup>(1)</sup>, Hồ Anh Kiệt<sup>(1)</sup>, Nguyễn Thanh Thảo<sup>(1)</sup>, Nguyễn Thị Liên Thương<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Trường Đại học Thủ Dầu Một

Ngày nhận bài 9/12/24; Chấp nhận đăng 28/3/25

Liên hệ email: onvv@tdmu.edu.vn

### **Tóm tắt**

*Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) đóng vai trò then chốt trong điều trị đái tháo đường tuýp 2 với tư cách là một enzyme đích quan trọng. Nghiên cứu này đánh giá một cách có hệ thống tương tác phân tử giữa 13 hợp chất thơm chính từ vỏ quế (Cinnamomum cassia) với enzyme DPP-4 thông qua phương pháp docking phân tử và phân tích đặc tính được động học. Kết quả cho thấy các hợp chất nghiên cứu thể hiện ái lực liên kết đáng kể với DPP-4, với năng lượng dao động từ -4.995 đến -7.4kcal/mol. Trong đó, benzyl benzoate (-7.4kcal/mol), 1-phenyl-1,2-propanedione (-6.086kcal/mol) và 1-naphthalenol (-6.352kcal/mol) cho thấy tiềm năng ức chế DPP-4 tốt nhất. Phân tích chi tiết cho thấy các tương tác kỵ nước (3-8 tương tác/phức hợp) và liên kết hydrogen (3-5 liên kết ở một số phức hợp) đóng vai trò chính trong việc ổn định các phức hợp. Đánh giá theo quy tắc Lipinski cho thấy các hợp chất đều đáp ứng từ 4-5 tiêu chí về độ giống thuốc, chứng tỏ tiềm năng phát triển thành thuốc. Những kết quả này cung cấp bằng chứng khoa học đầu tiên về cơ chế phân tử tiềm năng của vỏ quế trong điều trị đái tháo đường tuýp 2 thông qua con đường ức chế DPP-4.*

**Từ khóa:** *cinnamomum cassia, dipeptidyl peptidase-4, đái tháo đường tuýp 2, phương pháp docking phân tử, quy tắc Lipinski*

### **Abstract**

#### **IN SILICO INVESTIGATION OF INTERACTIONS BETWEEN AROMATIC COMPOUNDS FROM CINNAMON BARK (CINNAMOMUM CASSIA) EXTRACT WITH DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 (DPP-4) ENZYME IN TYPE 2 DIABETES TREATMENT**

*Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) plays a pivotal role in type 2 diabetes treatment as a crucial target enzyme. This study systematically evaluated molecular interactions between thirteen principal aromatic compounds from cinnamon bark (Cinnamomum cassia) and DPP-4 enzyme through molecular docking and pharmacokinetic analysis. Results demonstrated significant binding affinities with DPP-4, with energies ranging from -4.995 to -7.4 kcal/mol. Notably, benzyl benzoate (-7.4 kcal/mol), 1-phenyl-1,2-propanedione (-6.086 kcal/mol), and 1-naphthalenol (-6.352 kcal/mol) exhibited the most promising DPP-4 inhibitory potential. Detailed analysis revealed that hydrophobic interactions (3-8 interactions/complex) and hydrogen bonds (3-5 bonds in some complexes) played primary roles in stabilizing the complexes. Lipinski's rule assessment indicated that*

*the compounds met 4-5 drug-likeness criteria, demonstrating their drug development potential. These findings provide the first scientific evidence for the potential molecular mechanism of cinnamon bark in treating type 2 diabetes through DPP-4 inhibition.*

## 1. Giới thiệu

Đái tháo đường týp 2 (T2DM) được xem là một trong những rối loạn chuyển hóa phổ biến nhất trên phạm vi toàn cầu, với khoảng 537 triệu người trưởng thành mắc bệnh vào năm 2021, và các dự báo chỉ ra rằng con số này sẽ tăng lên đến 783 triệu người vào năm 2045 (Sun và cs., 2022). Tại Việt Nam, tỷ lệ mắc T2DM ở người trưởng thành (20 tuổi-79 tuổi) đã tăng từ 3.2% năm 2011 lên 6.1% năm 2021 và dự báo đến 7.1% vào năm 2045. Các con số tuyệt đối năm 2011 có 1.7 triệu người, năm 2021 có 4 triệu người, năm 2030 dự báo có 5 triệu người, và năm 2045 dự báo có 6 triệu người. Chi phí điều trị tăng từ 1.670 triệu UDS năm 2011, đến 2.087 triệu UDS năm 2030 và 2.353 triệu UDS năm 2045 (International Diabetes Federation, 2023). Bệnh lý chuyển hóa mạn tính này được đặc trưng bởi tình trạng kháng insulin và sự rối loạn chức năng của tế bào  $\beta$  tuyến tụy, dẫn đến hậu quả tăng glucose máu mạn tính cùng nhiều biến chứng nghiêm trọng khác (DeFronzo và cs., 2015).

Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), một serine protease có sự biểu hiện rộng rãi trong nhiều mô của cơ thể, đặc biệt là trên bề mặt tế bào nội mô mạch máu, đóng vai trò quan trọng trong quá trình điều hòa glucose máu và chuyển hóa (Röhrborn và cs., 2015). Trong điều kiện sinh lý bình thường, DPP-4 tham gia vào nhiều quá trình quan trọng như điều hòa miễn dịch, truyền tín hiệu tế bào và chuyển hóa peptide hoạt động sinh học (Deacon, 2019). Cơ chế hoạt động chính của enzyme này là thông qua việc phân hủy các hormone incretin, đặc biệt là glucagon-like peptide-1 (GLP-1) và glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) (Omar & Ahrén, 2014). Sau khi ăn, các tế bào L ở ruột non tiết ra GLP-1 và GIP, kích thích tế bào  $\beta$  tuyến tụy bài tiết insulin và ức chế sự bài tiết glucagon từ tế bào  $\alpha$ . Tuy nhiên, DPP-4 thực hiện quá trình bất hoạt nhanh chóng GLP-1 và GIP thông qua cơ chế cắt đứt hai amino acid từ đầu N của chuỗi peptide, khiến các hormone này mất hoạt tính sinh học trong vòng 2-3 phút (Drucker, 2018). Ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2, hoạt động của DPP-4 thường tăng cao bất thường, dẫn đến sự suy giảm nhanh chóng của GLP-1 và GIP, làm giảm đáp ứng insulin sau ăn và tăng bài tiết glucagon không phù hợp (Röhrborn và cs., 2015).

Chiến lược ức chế DPP-4 trong điều trị T2DM được phát triển dựa trên cơ sở sinh lý bệnh này. Các thuốc ức chế DPP-4 tổng hợp như sitagliptin, vildagliptin và saxagliptin hoạt động bằng cách gắn cạnh tranh vào vị trí hoạt động của enzyme, ngăn chặn sự phân hủy GLP-1 và GIP. Điều này giúp kéo dài thời gian bán hủy và tăng nồng độ các hormone incretin trong máu, từ đó cải thiện đáp ứng insulin phụ thuộc glucose và kiểm soát đường huyết tốt hơn (Davies và cs., 2018). Đáng chú ý, các thuốc ức chế DPP-4 thể hiện nhiều ưu điểm trong điều trị như tỷ lệ tác dụng phụ thấp, nguy cơ hạ đường huyết không đáng kể và không gây tăng cân (Omar & Ahrén, 2014). Tuy nhiên, chi phí điều trị cao của các thuốc ức chế DPP-4 tổng hợp vẫn là một rào cản đáng kể đối với nhiều bệnh nhân, đặc biệt tại các nước đang phát triển như Việt Nam.

Trong bối cảnh đó, xu hướng nghiên cứu các chất ức chế DPP-4 có nguồn gốc từ dược liệu thiên nhiên đang được đặc biệt quan tâm, chủ yếu do những ưu điểm về tính an toàn và hiệu quả chi phí (Ranasinghe và cs., 2013). Vỏ quế (*Cinnamomum cassia*), một dược liệu truyền thống, đã thể hiện tiềm năng đáng chú ý trong điều trị đái tháo đường

thông qua nhiều nghiên cứu lâm sàng và tiền lâm sàng (Allen và cs., 2013; Chen và cs., 2012; Medagama, 2015). Phân tích tổng hợp từ 24 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng cho thấy bổ sung quả làm giảm đáng kể đường huyết lúc đói, chỉ số HOMA-IR và HbA1c ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 so với nhóm chứng. Kết quả này ủng hộ việc sử dụng quả như một liệu pháp hỗ trợ trong điều trị đái tháo đường type 2, mặc dù không thấy thay đổi đáng kể về nồng độ insulin huyết thanh (Moridpour và cs., 2023).

Các phân tích hóa học đã xác định được nhiều hợp chất có hoạt tính sinh học trong vỏ quả, bao gồm cinnamaldehyde, acid cinamic, eugenol và các polyphenol khác (Shan và cs., 2007; Zhu và cs., 2019). Trong một tổng quan toàn diện, Liu và cs., (2020) đã chỉ ra rằng vỏ quả không chỉ chứa các hợp chất phenolic và terpenoid có hoạt tính chống đái tháo đường, mà còn thể hiện nhiều tác dụng dược lý khác như kháng viêm, chống oxy hóa và điều hòa miễn dịch. Đánh giá từ ba phân tích tổng hợp và một tổng quan hệ thống về tính an toàn của quả, trong đó 50% nghiên cứu có chất lượng thấp và 50% có chất lượng trung bình. Không ghi nhận tác dụng phụ hay độc tính đáng kể nào giữa nhóm sử dụng quả và nhóm placebo, bất kể liều lượng và thời gian sử dụng (Gu và cs., 2021). Nazareno và cs. (2022) cho biết chiết xuất quả (*Cinnamomum* sp.) thể hiện tác dụng chống đái tháo đường đáng kể thông qua nhiều cơ chế khác nhau trong các nghiên cứu trên động vật gặm nhấm, là giải pháp tiềm năng thay thế thuốc tổng hợp vốn có nhiều tác dụng phụ như hạ đường huyết nghiêm trọng, khó chịu ở bụng và nhiễm toan lactic.

Trong lĩnh vực nghiên cứu phân tử, các công nghệ in silico đang được áp dụng rộng rãi để sàng lọc và tối ưu hóa các hợp chất tiềm năng (Wang và cs., 2015). Zixi zhao và cs. (2024) đã nghiên cứu xác định và đánh giá hoạt tính ức chế DPP-4 của chín alkaloid từ *Coptis chinensis* thông qua phương pháp tích hợp gồm docking phân tử, xét nghiệm ức chế enzyme, SPR và mô phỏng động lực học phân tử. Kết quả cho thấy các alkaloid này ức chế trực tiếp DPP-4 với IC<sub>50</sub> 3,44-53,73μM và KD 8,11-29,97μM, chủ yếu thông qua tương tác tĩnh điện và lực van der Waals với các gốc amino acid đặc hiệu như Arg125, His126, Phe357, Arg358 và Tyr547. Zare và cs. (2024) đã nghiên cứu sử dụng các phương pháp in silico (sàng lọc ảo dựa trên cấu trúc, docking phân tử, mô phỏng động lực học phân tử, tính toán MM/PBSA, phân tích DFT và hồ sơ ADMET) để xác định hợp chất ZINC000003015356 là chất ức chế DPP4 có tính chọn lọc cao và tiềm năng. Kết quả cho thấy hợp chất này có năng lượng liên kết tốt hơn so với phối tử N7F, độc tính thấp và đáp ứng quy tắc Lipinski, mở ra triển vọng phát triển thuốc ức chế DPP4 mới với tính chọn lọc cao và ít tác dụng phụ hơn.

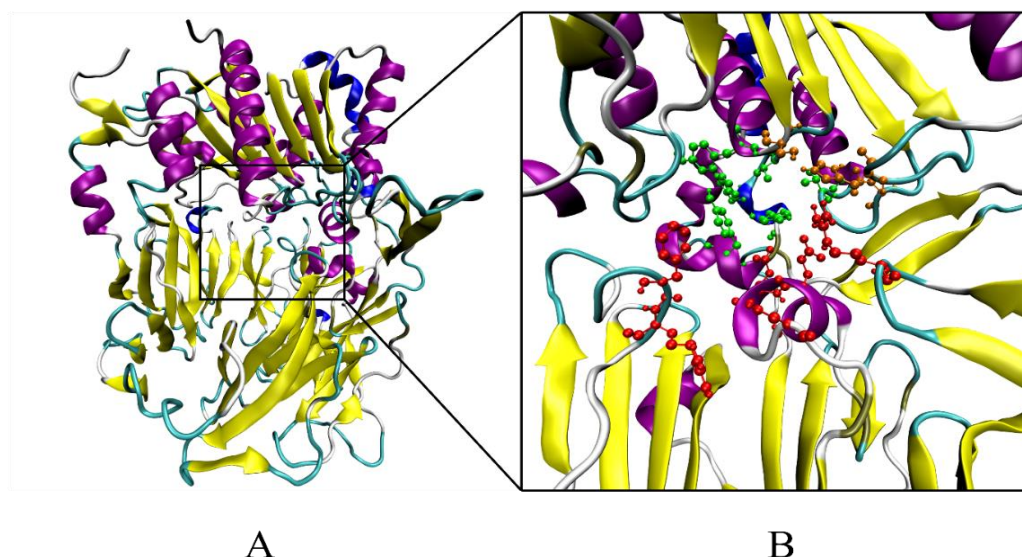
Mặc dù các nghiên cứu về tác dụng hạ đường huyết của vỏ quả đã được thực hiện rộng rãi nhưng cơ chế phân tử của tác động này, đặc biệt là khả năng ức chế DPP-4, vẫn chưa được giải mã đầy đủ. Trên cơ sở đó, nghiên cứu này được thiết kế với ba mục tiêu chính: (1) Đánh giá một cách có hệ thống khả năng tương tác của 13 hợp chất thơm chính từ vỏ quả với enzyme DPP-4 thông qua phương pháp molecular docking, (2) Phân tích toàn diện các đặc tính dược động học của các hợp chất dựa trên quy tắc Lipinski, (3) Xác định các hợp chất tiềm năng có khả năng phát triển thành thuốc ức chế DPP-4 từ nguồn gốc thiên nhiên. Kết quả của nghiên cứu này sẽ không chỉ góp phần làm sáng tỏ cơ chế tác dụng của vỏ quả trong điều trị đái tháo đường mà còn cung cấp nền tảng khoa học vững chắc cho việc phát triển các thuốc mới từ nguồn dược liệu này.

## 2. Đối tượng và phương pháp

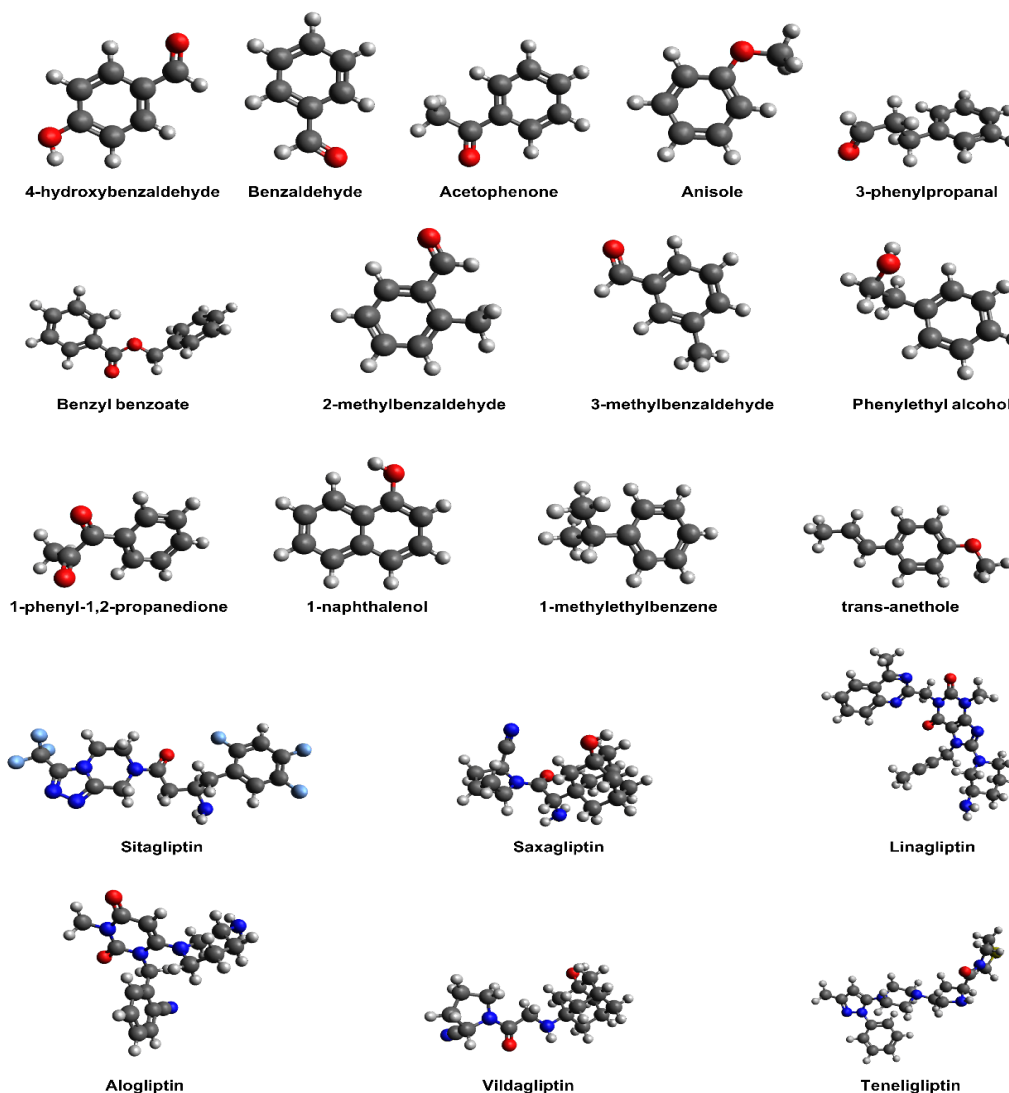
### 2.1. Chuẩn bị đối tượng

Thụ thể DPP-4 nguyên bản được tải về từ cơ sở dữ liệu RCSB-PDB (Burley và cs., 2021), với ID là 2ONC (Kim và cs., 2005). Chúng tôi sử dụng chuỗi A của tệp PDB với 731 acid amin. Cấu trúc DPP-4 được chia làm hai miền là miền  $\beta$ -propeller, về phía N-terminal, và miền  $\alpha/\beta$ -hydrolase, về phía C-terminal (Rasmussen và cs., 2003). Miền  $\beta$ -propeller được xác định từ acid amin thứ 55 đến 497, tạo nên dạng 8 phiến, mỗi phiến tạo thành từ 4 sợi  $\beta$  song song ngược chiều nhau. Miền  $\alpha/\beta$ -hydrolase bao gồm các acid amin từ 506 (Rasmussen và cs., 2003) hoặc 508 (Chen, 2006) đến 766 và một đoạn nhỏ từ acid amin thứ 39 đến 51. Miền này sắp xếp dưới dạng 8 sợi  $\beta$  tạo thành 1 phiến  $\beta$  nằm giữa 6 xoắn  $\alpha$ . Hai miền  $\beta$ -propeller và  $\alpha/\beta$ -hydrolase được kết nối với nhau bởi một đoạn liên kết nhỏ gồm các acid amin thứ 498 đến 507. Đoạn liên kết này rất linh hoạt liên quan tới các hoạt động sinh học của enzyme DPP-4 (Hiramatsu và cs., 2003). Tại vị trí tiếp xúc giữa hai miền  $\alpha/\beta$  hydrolase và  $\beta$ -propeller của DPP-4 hình thành nên một túi hoạt động lớn được chia làm hai tiểu vùng tương tác chính bao gồm tiểu vùng S1 và S2. Giữa 2 tiểu vùng này là bộ ba xúc tác enzyme, bao gồm Ser630, Asp708 hoặc Asn710, và His740 (Zhang và cs., 2022).

Từ báo cáo của Jia Liu và các nhà khoa học năm 2020 (Liu và cs., 2020), chúng tôi sử dụng một họ các hợp chất chứa vòng thơm có trong tinh dầu của vỏ cây quế để tiến hành khảo sát tương tác lên thụ thể DPP-4. Cấu trúc 13 hợp chất thơm từ vỏ quế được thu thập từ ngân hàng dữ liệu các hợp chất hóa học PubChem thông qua tên của từng hợp chất (**Hình 2**). Ngoài ra, chúng tôi cũng thu thập 6 chất đối chứng, là những hợp chất đã được sử dụng rộng rãi trong quá trình điều trị bệnh tiểu đường type 2, bao gồm: sitagliptin (Aschner và cs., 2006), saxagliptin (Augeri và cs., 2005), linagliptin (Eckhardt và cs., 2007), alogliptin (Kim và cs., 2005), vildagliptin (Aschner và cs., 2006) và teneligliptin (Kishimoto, 2013).



**Hình 1.** (A) Cấu trúc bậc 2 của DPP-4 (PDB ID: 2ONC), (B) Vị trí vùng hoạt động của DPP-4, bao gồm vùng bộ ba xúc tác enzyme (màu cam): Ser630, Asp708/Asn710 và His740; tiểu vùng S1 (màu xanh lục): Tyr631, Val656, Trp659, Tyr662, Tyr666 và Val711; và tiểu vùng S2 (màu đỏ): Arg125, Glu205, Glu206, Ser209, Phe357 và Arg358.



**Hình 2.** Cấu trúc phân tử 3D của 13 hợp chất thơm từ vỏ quế và 6 hợp chất họ gliptin là các chất đối chứng đã được sử dụng rộng rãi để điều trị bệnh tiểu đường type 2.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

### 2.2.1. Đánh giá drug-likeness (Lipinski's rule of five)

Tính chất drug-likeness của 13 hợp chất thơm đang khảo sát được đánh giá thông qua bộ 5 tiêu chí của quy tắc của Lipinski (2004). Các giá trị dùng để đánh giá được thu thập từ trang chủ của Cơ sở siêu máy tính cho Tin sinh học và Sinh học tính toán, thuộc Viện Công nghệ Ấn Độ Delhi (Singla và cs., 2013). Quy tắc của Lipinski bao gồm 5 tiêu chí sau: (1) khối lượng phân tử nhỏ hơn 500 Dalton, (2) độ thích lipid cao, với giá trị Log  $P$  nhỏ hơn 5, (3) không quá 5 nguyên tử cho liên kết hydro (thường là các nhóm OH và NH), (4) không quá 10 nguyên tử nhận liên kết hydro (thường là các nguyên tử O và N), (5) độ khúc xạ mol ở trong khoảng 40-130cm<sup>3</sup>/mol. Lưu ý rằng quy tắc của Lipinski ban đầu (Rule of Five) không bao gồm tiêu chí về độ khúc xạ mol (molar refractivity). Độ khúc xạ mol là một thông số bổ sung quan trọng trong việc đánh giá các đặc tính dược động học của phân tử và có mối liên hệ chặt chẽ với khả năng hấp thu thuốc. Đại lượng này đã được Ghose và các nhà khoa học khác bổ sung vào các quy tắc mở rộng (Ghose và cs., 1999).

### 2.2.2. Mô phỏng docking phân tử

Chúng tôi thiết lập thông số điện tích cho các nguyên tử trong cấu trúc của phối tử thông qua gói lệnh ANTECHAMBER (Wang và cs., 2006) và phương pháp tính điện tích AM1-BCC (Jakalian và cs., 2000). Bằng phần mềm AutoDockTools (Sanner, 1999), thụ thể và các phối tử được chuyển sang định dạng PDBQT. Đây là định dạng làm đầu vào cho mô phỏng docking bằng cách sử dụng gói lệnh AutoDock Vina (Trott & Olson, 2010; Eberhardt và cs., 2021). Các lựa chọn trong mô phỏng docking phân tử bằng AutoDock Vina trong nghiên cứu này bao gồm: kích thước của hộp mô phỏng là 58:54:64 Å; trọng tâm của hộp mô phỏng là -44.431:-17.006:18.952. Kích thước và trọng tâm của hộp mô phỏng này được lựa chọn sao cho có thể bao trọn vùng hoạt động S1, S2 và bộ ba xúc tác trên thụ thể 2ONC. Ngoài ra, các tham số khác cũng được lựa chọn như sau: spacing = 0.375; exhaustiveness = 400.

### 2.2.3. Xác định các tương tác giữa thụ thể và phối tử

Sau bước mô phỏng docking, chúng tôi sử dụng gói lệnh PLIP (Protein-Ligand Interaction Profiler) (Salentin và cs., 2021) để phân tích các tương tác không hóa trị có trong cấu hình phức hợp DPP-4 và các phối tử. Với mỗi một tương tác/liên kết, PLIP dò tìm các nguyên tử hoặc nhóm nguyên tử trong các gốc acid amin của protein và trong phối tử có khả năng tương tác với nhau. Sau đó, thông qua việc sử dụng các quy tắc hình học như là khoảng cách và góc giữa các nguyên tử hoặc nhóm nguyên tử này để xác định loại tương tác/liên kết giữa các đối tượng. Một số tương tác/liên kết có thể phân tích được thông qua PLIP bao gồm: tương tác kỵ nước, liên kết hydro, tương tác pi xếp chồng, cầu muối, liên kết halogen.

## 3. Kết quả và thảo luận

### 3.1. Đánh giá tính chất drug-likeness thông qua quy tắc của Lipinski

Bảng 1 thể hiện giá trị của năm đại lượng tương ứng với năm chỉ tiêu đánh giá trong bộ quy tắc của Lipinski, bao gồm khối lượng phân tử, số nguyên tử cho liên kết hydro, số nguyên tử nhận liên kết hydro, chỉ số ưa lipid Log P và độ khúc xạ mol cho 13 hợp chất thơm được khảo sát. Đầu tiên, chúng ta có thể thấy rằng tất cả các hợp chất khảo sát đều đáp ứng tiêu chí đầu tiên của Lipinski rất tốt. Khối lượng phân tử của từng hợp chất dao động từ 106g/mol (benzaldehyde) đến 212g/mol (benzyl benzoate), đều nhỏ hơn nhiều so với ngưỡng 500g/mol. Điều này cho thấy các hợp chất này có khả năng thẩm thấu qua màng tế bào tốt. Về số nguyên tử cho và nhận liên kết hydro, số liệu trong Bảng 1 cho thấy số nguyên tử cho liên kết hydro tối đa là 1 và số nguyên tử nhận liên kết hydro tối đa là 2, đều thấp hơn nhiều so với giới hạn của Lipinski (lần lượt là 5 và 10). Việc tạo liên kết hydro với các thụ thể không chỉ thể hiện sự ổn định tương tác của phối tử với thụ thể đó mà còn liên quan tới một số vấn đề về việc hấp thụ và đào thải các phối tử này. Nhìn chung, các hợp chất đang được khảo sát có khả năng tạo liên kết hydro vừa phải, thuận lợi cho việc hấp thụ thuốc. Về độ ưa lipid, tất cả các hợp chất đều có Log P nhỏ hơn 5, dao động từ 1.204700 (4-hydroxybenzaldehyde) đến 3.043599 (benzyl benzoate). Điều này chỉ ra rằng các hợp chất có sự cân bằng tốt giữa tính tan trong nước và lipid, thuận lợi cho việc hấp thụ qua màng sinh học. Cuối cùng là độ khúc xạ mol, các hợp chất có độ khúc xạ mol quá thấp (nhỏ hơn 40cm<sup>3</sup>/mol) có thể không có đủ tương tác với protein đích; ngược lại, các hợp chất có độ khúc xạ mol quá cao (lớn hơn 130cm<sup>3</sup>/mol) có thể gặp khó khăn trong việc vận chuyển qua màng tế bào (Ghose và cs., 1999). Từ Bảng 1, chúng ta thấy được một số hợp chất thỏa

mãn tiêu chí này bao gồm 3-phenylpropanal (40.826996cm<sup>3</sup>/mol), benzyl benzoate (62.003487cm<sup>3</sup>/mol), 1-phenyl-1,2-propanedione (41.453495cm<sup>3</sup>/mol), 1-naphthalenol (45.612793cm<sup>3</sup>/mol), 1-methylethylbenzene (40.530994cm<sup>3</sup>/mol) và trans-anethole (47.701992cm<sup>3</sup>/mol). Các hợp chất còn lại đều có độ khúc xạ mol lớn hơn 30cm<sup>3</sup>/mol, vẫn có thể xem xét chúng có khả năng tương tác sinh học.

Như vậy, khi khảo sát đặc điểm hóa-lý của các hợp chất thơm này, tất cả các hợp chất đều nằm trong ngưỡng của từ 4 đến 5 tiêu chí trong quy tắc của Lipinski. Điều này gợi ý rằng các hợp chất được khảo sát đều có tiềm năng nghiên cứu và phát triển thành thuốc. Tuy nhiên, chúng ta cần khảo sát sâu hơn về mặt hóa-lý, hóa-sinh, dược tính... để có thể khẳng định các hợp chất này có thể sử dụng làm dược phẩm hay không.

**Bảng 1.** Bảng tổng hợp giá trị của 5 đặc điểm về cấu trúc, bao gồm khối lượng phân tử, số nguyên tử cho liên kết hydro, số nguyên tử nhận liên kết hydro, chỉ số ưa lipid Log P và độ khúc xạ mol của 13 hợp chất thơm được khảo sát, dùng để đánh giá theo quy tắc của Lipinski.

STT	Tên hợp chất	Khối lượng phân tử (g/mol)	Số nguyên tử cho liên kết hydro	Số nguyên tử nhận liên kết hydro	Log P	Độ khúc xạ mol
1	4-hydroxybenzaldehyde	122	1	2	1.204700	33.494297
2	Benzaldehyde	106	0	1	1.499100	31.829496
3	Acetophenone	120	0	1	1.889200	36.446495
4	Anisole	108	0	1	1.695200	32.993996
5	3-phenylpropanal	134	0	1	1.818100	40.826996
6	Benzyl benzoate	212	0	2	3.043599	62.003487
7	2-methylbenzaldehyde	120	0	1	1.807520	36.566498
8	3-methylbenzaldehyde	120	0	1	1.807520	36.566498
9	Phenylethyl alcohol	122	1	1	1.221400	37.231796
10	1-phenyl-1,2-propanedione	148	0	2	1.458300	41.453495
11	1-naphthalenol	144	1	1	2.545399	45.612793
12	1-methylethylbenzene	120	0	0	2.809999	40.530994
13	trans-anethole	148	0	1	2.728300	47.701992

### 3.2. Năng lượng tương tác thông qua mô phỏng docking phân tử

Giá trị năng lượng docking phân tử của 13 hợp chất thơm tương tác với thụ thể DPP-4 được trình bày ở **Bảng 2**. Năng lượng docking phản ánh độ bền của tương tác giữa phân tử nghiên cứu với protein đích. Trong bảng này, các giá trị âm càng lớn thể hiện tương tác càng bền vững. Ta thấy rằng các thuốc đối chứng (sitagliptin đến teneligliptin) có năng lượng docking từ -7.294 đến -9.515kcal/mol, thấp hơn đáng kể so với các hợp chất thử nghiệm (-4.995 đến -7.400kcal/mol). Trong đó, hợp chất benzyl benzoate có năng lượng docking thấp nhất trong số các hợp chất thử nghiệm là -7.400kcal/mol. Kế đến là các hợp chất 1-phenyl-1,2-propanedione và 1-naphthalenol lần lượt có năng lượng docking là -6.086kcal/mol và -6.352kcal/mol. Và hợp chất được xếp hạng thấp nhất với năng lượng docking ghi nhận được là -4.995kcal/mol là 4-hydroxybenzaldehyde. Điều này cho thấy các thuốc đối chứng có ái lực gắn kết với protein đích tốt hơn, đặc biệt là sitagliptin với năng lượng -9.515kcal/mol. Tuy nhiên, khi năng lượng docking của các hợp chất thử nghiệm cao hơn (ít âm hơn) so với hợp chất đối chứng, điều này không nhất thiết khẳng định rằng các hợp chất thử nghiệm hoàn toàn không có tiềm năng. Cụ thể, trong nghiên cứu docking phân tử, các hợp chất có năng lượng docking dưới -5.0kcal/mol thường được coi là có khả năng tương tác có ý nghĩa với protein đích. Hầu hết các hợp chất thử nghiệm trong bảng đều đạt ngưỡng này. Bên cạnh đó, các hợp chất đối chứng (nhóm gliptin) đã trải qua quá trình tối ưu hóa lâu dài trong quá trình phát triển thuốc.

Điều này giải thích tại sao chúng có năng lượng tương tác tốt hơn. Các hợp chất thử nghiệm có thể được cải thiện thông qua quá trình tối ưu hóa tương tự. Ngoài ra, kết quả docking phụ thuộc vào nhiều yếu tố như thuật toán sử dụng, tham số thiết lập và chất lượng của mô hình protein. Do đó, các giá trị năng lượng nên được xem xét như một chỉ số tương đối chứ không phải tuyệt đối.

Như vậy, mặc dù năng lượng docking của 13 hợp chất thơm ở trên không tốt bằng các hợp chất đối chứng, nhưng chúng vẫn thể hiện được tương tác với thụ thể DPP-4 ở mức năng lượng docking khá tốt. Điều này cho thấy các hợp chất thử nghiệm vẫn có tiềm năng làm ứng cử viên chất ức chế cho thụ thể DPP-4 này. Đặc biệt, các hợp chất như benzyl benzoate, 1-phenyl-1,2-propanedione và 1-naphthalenol có năng lượng tương tác với thụ thể tương đối cao, được đánh giá là ứng cử viên tiềm năng nhất trong nghiên cứu này.

**Bảng 2.** Bảng tổng hợp kết quả docking phân tử; bao gồm năng lượng docking, số các tương tác kỵ nước, liên kết hydro, tương tác pi, cầu muối và liên kết halogen của 13 hợp chất thơm được khảo sát với thụ thể DPP-4 (PDB ID: 2ONC).

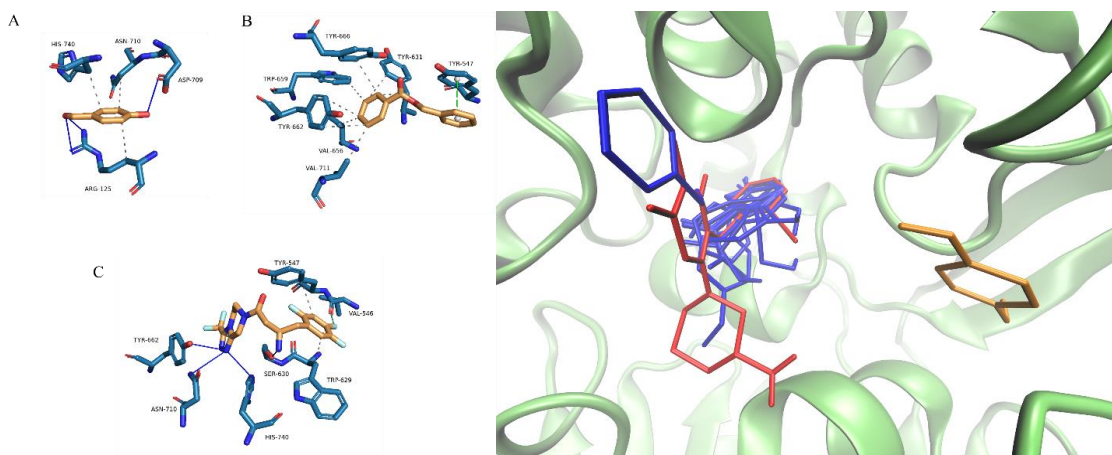
STT	Tên hợp chất	Năng lượng docking (kcal/mol)	Tương tác kỵ nước	Liên kết hydro	Tương tác pi	Cầu muối	Liên kết halogen
1	4-hydroxybenzaldehyde	-4.995	3	3	0	0	0
2	Benzaldehyde	-5.238	5	0	0	0	0
3	Acetophenone	-5.648	7	0	0	0	0
4	Anisole	-5.132	4	3	1	0	0
5	3-phenylpropanal	-5.205	8	0	0	0	0
6	Benzyl benzoate	-7.400	8	0	1	0	0
7	2-methylbenzaldehyde	-5.703	5	0	0	0	0
8	3-methylbenzaldehyde	-5.406	6	0	1	0	0
9	Phenylethyl alcohol	-5.236	5	3	0	0	0
10	1-phenyl-1,2-propanedione	-6.086	6	0	0	0	0
11	1-naphthalenol	-6.352	6	5	0	0	0
12	1-methylethylbenzene	-5.672	7	0	1	0	0
13	trans-anethole	-5.545	5	0	1	0	0
14	Sitagliptin	-9.515	2	4	0	0	1
15	Saxagliptin	-7.294	4	4	0	0	0
16	Linagliptin	-8.784	10	7	1	0	0
17	Alogliptin	-7.403	4	5	2	0	0
18	Vildagliptin	-7.999	4	7	0	0	0
19	Teneligliptin	-8.324	3	3	0	1	0

### 3.3. Các tương tác trong phức hợp thụ giữa DPP-4 và các hợp chất được khảo sát

**Bảng 2** cũng cung cấp cho chúng ta số liệu về số các tương tác hình thành trong phức hợp giữa DPP-4 và 13 hợp chất thơm đang khảo sát; đồng thời thông tin tương tự cũng được liệt kê dành cho các hợp chất đối chứng từ số thứ tự thứ 14 đến 19. Số lượng tương tác kỵ nước của các thuốc đối chứng khá đa dạng (từ 2 đến 10 tương tác), trong đó linagliptin có số tương tác cao nhất (10 tương tác). Các hợp chất thử nghiệm có số tương tác kỵ nước từ 3 đến 8 tương tác, cho thấy khả năng tạo tương tác kỵ nước tương đối tốt. Tương tác kỵ nước đóng vai trò quan trọng trong việc ổn định phức hợp protein-ligand. Về liên kết hydro, có sự khác biệt rõ rệt giữa hai nhóm. Các thuốc đối chứng thường có nhiều liên kết hydro hơn (từ 3 đến 7 liên kết), trong khi chỉ có một số các hợp chất thử

nghiệm, như là 4-hydroxybenzaldehyde, anisole, phenylethyl alcohol và 1-naphthalenol, có tạo liên kết hydro (từ 3 đến 5 liên kết) với thụ thể DPP-4; các hợp chất còn lại không thể hiện liên kết hydro với thụ thể. Ở phần trước, chúng ta cũng đã thấy rằng số nguyên tử cho và nhận liên kết hydro của nhóm hợp chất thử nghiệm này khá ít, ở vào khoảng 1 đến 2 nguyên tử. Điều này giải thích một phần tại sao các thuốc đối chứng có năng lượng docking tốt hơn, vì liên kết hydro đóng vai trò quan trọng trong tính đặc hiệu của tương tác. Đối với các hợp chất chứa vòng thơm, tương tác pi là một tương tác đặc trưng, vì vòng benzen có trong cấu trúc rất dễ tạo tương tác với các residue cũng có vòng benzen tương tự như là Phe hoặc Tyr hoặc Trp. Tuy nhiên, **Bảng 2** cũng cho chúng ta thấy rằng tương tác pi trong trường hợp này cũng không phải là yếu tố quyết định chính trong việc gắn kết với protein đích, vì chúng xuất hiện khá ít với 5/13 chất lần lượt thể hiện 1 tương tác pi với thụ thể. Linagliptin và alogliptin là hai hợp chất đối duy nhất có thể hiện, lần lượt 1 và 2 tương tác pi với DPP-4. Ngoài ra, hai loại tương tác/liên kết không phổ biến trong khảo sát này là cầu muối và liên kết halogen, chỉ xuất hiện 1 lần lần lượt ở phức hợp giữa DPP-4 với teneligliptin và với sitagliptin. Các hợp chất thử nghiệm không có các loại tương tác/liên kết này.

Phân tích các tương tác cũng cho chúng ta thấy được vị trí liên kết của các hợp chất, và các hợp chất tham gia tương tác với các residue nào là chủ yếu. Một cách tổng quát chúng ta có thể thấy rằng, đa số các hợp chất, bao gồm cả các hợp chất thử nghiệm và các hợp chất đối chứng, đều ưa chuộng tạo tương tác kỵ nước với tiểu vùng tương tác S1 (hình 3). Cụ thể, các residue hiện diện thường xuyên trong các tương tác/liên kết với phối tử bao gồm Tyr631, Val656, Tyr662, Tyr666, Val711 và Trp659. Trong khi đó, 4-hydroxybenzaldehyde có tương tác thiên về phía tiểu vùng S2 và vị trí của bộ ba xúc tác enzyme, bao gồm Arg125, Asn710 và His740. Ngoài ra, các residue Phe357 và Tyr547 cũng thường xuất hiện trong tương tác với các chất đối chứng. Đối với liên kết hydro, các residue bộ ba xúc tác enzyme là Ser630, Asn710 và His740 tham gia rất tích cực, bên cạnh các residue như Arg125 và Tyr662. Một số residue ở tiểu vùng S2 như Glu205 và Ser209, tiểu vùng S1 như Tyr631 và các residue khác như Asp545, Val546, Lys554 và Trp629 đóng góp khá nhiều vào liên kết hydro giữa DPP-4 với các chất đối chứng.



**Hình 3.** Hình bên trái minh họa cho tương tác của 3 hợp chất: (A) 4-hydroxybenzaldehyde, (B) benzyl benzoate và (C) sitagliptin. Hình bên phải thể hiện vị trí các phối tử tại vùng hoạt động của DPP-4. Phối tử màu đỏ là chất đối chứng alogliptin. Các phối tử màu xanh dương là các hợp chất thơm thử nghiệm. Riêng phối tử màu cam là 4-hydroxybenzaldehyde, cũng thuộc nhóm các hoạt chất thử nghiệm nhưng có vị trí liên kết khác biệt so với các hợp chất còn lại.

#### 4. Kết luận

Nghiên cứu này đã thành công trong việc làm sáng tỏ cơ chế phân tử tiềm năng của các hợp chất thơm từ vỏ quế trong điều trị đái tháo đường tít 2 thông qua con đường ức chế DPP-4. Các kết quả chính bao gồm: (1) Phương pháp docking phân tử đã xác định được ba hợp chất có tiềm năng ức chế DPP-4 mạnh nhất là benzyl benzoate, 1-phenyl-1,2-propanedione và 1-naphthalenol, với năng lượng liên kết tương ứng là -7.4, -6.086 và -6.352kcal/mol. (2) Phân tích tương tác cho thấy các phức hợp được ổn định chủ yếu bởi tương tác kỵ nước (3-8 tương tác) và liên kết hydrogen (3-5 liên kết), với vị trí liên kết chủ yếu tại tiểu vùng S1 của enzyme. (3) Đánh giá theo quy tắc Lipinski cho thấy tất cả các hợp chất nghiên cứu đều đáp ứng từ 4-5 tiêu chí về độ giống thuốc, khẳng định tiềm năng phát triển thành thuốc điều trị. Những phát hiện này có ý nghĩa ứng dụng quan trọng trong việc cung cấp cơ sở khoa học cho việc sử dụng vỏ quế trong điều trị đái tháo đường tít 2, định hướng phát triển các thuốc ức chế DPP-4 mới từ nguồn dược liệu thiên nhiên, đồng thời cũng đề xuất các cấu trúc dẫn đường cho việc tối ưu hóa và thiết kế thuốc trong tương lai. Tuy nhiên, cần có thêm các nghiên cứu in vitro và in vivo để khẳng định hoạt tính ức chế DPP-4 của các hợp chất này cũng như đánh giá độ an toàn và hiệu quả điều trị trên thực tế.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Allen, R. W., Schwartzman, E., Baker, W. L., Coleman, C. I., & Phung, O. J. (2013). Cinnamon use in type 2 diabetes: An updated systematic review and meta-analysis. *Annals of Family Medicine*, 11(5), 452-459.
- [2] Aschner, P., Kipnes, M. S., Luncford, J. K., Sanchez, M., Mickel, C., & Williams-Herman, D. E. (2006). Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *The Lancet*, 368(9547), 1704-1713.
- [3] Augeri, D. J., Robl, J. A., Betebenner, D. A., Magnin, D. R., Khanna, A., Robertson, J. G., ... & Treadway, J. L. (2005). Discovery and preclinical profile of saxagliptin (BMS-477118): a highly potent, long-acting, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(15), 5025-5037.
- [4] Burley, S. K., Bhikadiya, C., Bi, C., Bittrich, S., Chen, L., Crichlow, G. V., ... & Zhuravleva, M. (2021). RCSB Protein Data Bank: powerful new tools for exploring 3D structures of biological macromolecules for basic and applied research and education in fundamental biology, biomedicine, biotechnology, bioengineering and energy sciences. *Nucleic Acids Research*, 49(D1), D437-D451.
- [5] Chen, L., Magliano, D. J., & Zimmet, P. Z. (2012). The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(4), 228-236.
- [6] Chen, X. (2006). Biochemical properties of recombinant prolyl dipeptidases DPP-IV and DPP-VIII. *Current Medicinal Chemistry*, 13(14), 2048-2055.
- [7] Davies, M. J., D'Alessio, D. A., & Fradkin, J. (2018). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 41(12), 2669-2701.
- [8] Deacon, C. F. (2019). Physiology and pharmacology of DPP-4 in glucose homeostasis and the treatment of type 2 diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 80.
- [9] DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., ... & Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 15019.
- [10] Drucker, D. J. (2018). Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metabolism*, 27(4), 740-756.

- [11] Eberhardt, J., Santos-Martins, D., Tillack, A. F., & Forli, S. (2021). AutoDock Vina 1.2.0: New docking methods, expanded force field, and python bindings. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 61(8), 3891-3898.
- [12] Eckhardt, M., Langkopf, E., Mark, M., Tadayyon, M., Thomas, L., Nar, H., ... & Himmelsbach, F. (2007). 8-(3-(R)-aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3, 7-dihydropurine-2, 6-dione (BI 1356), a highly potent, selective, long-acting, and orally bioavailable DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50(26), 6450-6453.
- [13] Ghose, A. K., Viswanadhan, V. N., & Wendoloski, J. J. (1999). A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 1(1), 55-68.
- [14] Gu DT, Tung TH, Jiesisibieke ZL, Chien CW, Liu WY. (2022). Safety of Cinnamon: An Umbrella Review of Meta-Analyses and Systematic Reviews of Randomized Clinical Trials. *Front Pharmacol*, 12, 790901. doi: 10.3389/fphar.2021.790901. PMID: 35115937; PMCID: PMC8804376.
- [15] Hiramatsu, H., Kyono, K., Higashiyama, Y., Fukushima, C., Shima, H., Sugiyama, S., ... & Fukuyama, K. (2003). The structure and function of human dipeptidyl peptidase IV, possessing a unique eight-bladed  $\beta$ -propeller fold. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 302(4), 849-854.
- [16] International Diabetes Federation. (2023). IDF Diabetes Atlas (10th ed.). <https://diabetesatlas.org/data/en/country/199/vn.html>.
- [17] Jakalian, A., Bush, B. L., Jack, D. B., & Bayly, C. I. (2000). Fast, efficient generation of high-quality atomic charges. AM1-BCC model: I. Method. *Journal of Computational Chemistry*, 21(2), 132-146.
- [18] Kim, D., Wang, L., Beconi, M., Eiermann, G. J., Fisher, M. H., He, H., ... & Weber, A. E. (2005). (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine: a potent, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(1), 141-151.
- [19] Kishimoto, M. (2013). Teneligliptin: a DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 6, 187-195.
- [20] Lipinski, C. A. (2004). Lead-and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*, 1(4), 337-341.
- [21] Liu, J., Zhang, L., Hu, W., Tian, R., Teng, Y., & Wang, F. (2020). Synthesis and biological evaluation of novel pterostilbene derivatives as antidiabetic agents via PTP1B and DPP-4 inhibition. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 72(3), 379-390.
- [22] Liu, J., Zhang, Q., Li, R. L., Wei, S. J., Huang, C. Y., Gao, Y. X., & Pu, X. F. (2020). The traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicology of Cinnamomi ramulus: A review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 72(3), 319-342.
- [23] Medagama, A. B. (2015). The glycaemic outcomes of cinnamon, a review of the experimental evidence and clinical trials. *Nutrition Journal*, 14, 108.
- [24] Moridpour AH, Kavyani Z, Khosravi S, Farmani E, Daneshvar M, Musazadeh V, Faghfour AH (2024). The effect of cinnamon supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: An updated systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytother Res*, 38(1), 117-130. doi: 10.1002/ptr.8026. Epub 2023 Oct 11. PMID: 37818728.
- [25] Nazareno, A. M. ., Purnamasari, L., & Cruz, J. F. dela . (2022). In vivo and In vitro anti-diabetic effects of cinnamon (Cinnamomum sp.) plant extract: A review. *Canrea Journal: Food Technology, Nutritions, and Culinary Journal*, 5(2), 151-171. <https://doi.org/10.20956/canrea.v5i2.673>

- [26] Omar, B., & Ahrén, B. (2014). Pleiotropic mechanisms for the glucose-lowering action of DPP-4 inhibitors. *Diabetes*, 63(7), 2196-2202.
- [27] Ranasinghe, P., Pigera, S., Premakumara, G. S., Galappaththy, P., Constantine, G. R., & Katulanda, P. (2013). Medicinal properties of 'true' cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*): A systematic review. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13, 275.
- [28] Rasmussen, H. B., Branner, S., Wiberg, F. C., & Wagtmann, N. (2003). Crystal structure of human dipeptidyl peptidase IV/CD26 in complex with a substrate analog. *Nature Structural Biology*, 10(1), 19-25.
- [29] Röhrborn, D., Wronkowitz, N., & Eckel, J. (2015). DPP4 in diabetes. *Frontiers in Immunology*, 6, 386.
- [30] Salentin, S., Schreiber, S., Haupt, V. J., Adasme, M. F., & Schroeder, M. (2021). PLIP 2021: expanding the scope of the protein-ligand interaction profiler to DNA and RNA. *Nucleic Acids Research*, 49(W1), W530-W534.
- [31] Sanner, M. F. (1999). Python: A Programming Language for Software Integration and Development. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 17, 57-61.
- [32] Shan, B., Cai, Y. Z., Brooks, J. D., & Corke, H. (2007). Antibacterial properties and major bioactive components of cinnamon stick (*Cinnamomum burmannii*): Activity against foodborne pathogenic bacteria. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(14), 5484-5490.
- [33] Singla, D., Anurag, M., Dash, D., & Raghava, G. P. (2013). A web server for predicting inhibitors against bacterial target GlmU protein. *BMC Bioinformatics*, 13(S17), S7.
- [34] Sun, H., Saeedi, P., & Karuranga, S. (2022). IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 183, 109119.
- [35] Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455-461.
- [36] Wang, J., Wang, W., Kollman, P. A., & Case, D. A. (2006). Automatic atom type and bond type perception in molecular mechanical calculations. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 25(2), 247-260.
- [37] Wang, L., Wu, Y., Deng, Y., Kim, B., Pierce, L., Krilov, G., ... & Abel, R. (2015). Accurate and reliable prediction of relative ligand binding potency in prospective drug discovery by way of a modern free-energy calculation protocol and force field. *Journal of the American Chemical Society*, 137(7), 2695-2703.
- [38] Zare, F., Ataollahi, E., Mardaneh, P. et al. (2024). A combination of virtual screening, molecular dynamics simulation, MM/PBSA, ADMET, and DFT calculations to identify a potential DPP4 inhibitor. *Sci Rep*, 14, 7749. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-58485-x>
- [39] Zhang, Y., Li, Q., Wang, J., Wu, D., Xu, L., & Yang, H. (2022). Bioactive peptides as dipeptidyl peptidase IV inhibitors from food proteins: A review. *LWT - Food Science and Technology*, 161, 113255.
- [40] Zhao, Z.; Ma, R.; Ma, Y.; Zhao, L.; Wang, L.; Fang, Y.; Zhang, Y.; Wu, X.; Wang, X. (2024). Discovery of Nine Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors from *Coptis chinensis* Using Virtual Screening, Bioactivity Evaluation, and Binding Studies. *Molecules*, 29, 2304. <https://doi.org/10.3390/molecules29102304>
- [41] Zhu, R., Liu, H., & Liu, C. (2019). Cinnamaldehyde in diabetes: A review of pharmacology, pharmacokinetics and safety. *Pharmacological Research*, 148, 104404. <https://plip-tool.biotec.tu-dresden.de/plip-web/plip/index>  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>