

# Phát triển các dẫn xuất chroman mới có tác dụng an thần, giải lo âu từ cây xấu hổ (*Mimosa pudica* L.) sử dụng phương pháp *in silico*

Trần Thị Vân Anh<sup>1,\*</sup>, Hứa Hoàng Oanh<sup>2</sup>, Nguyễn Lê Hoàng Sơn<sup>3</sup>, Phạm Văn Tất<sup>3,\*\*</sup>

<sup>1</sup>Khoa Dược, Trường Đại học Công nghệ Thành phố Hồ Chí Minh (HUTECH), Thành phố Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Khoa Y học cổ truyền, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh

<sup>3</sup>Viện Đào tạo và Nghiên cứu Dược, Trường Đại học Bình Dương, Thành phố Hồ Chí Minh

\*ttv.anh@hutech.edu.vn, \*\*pvtat@bdu.edu.vn

## Tóm tắt

Lo âu là vấn đề sức khỏe tâm thần phổ biến nhất trên thế giới. Cây xấu hổ (*Mimosa pudica* L.) đã được sử dụng trong dân gian với tác dụng an thần, giải lo âu. Nhiều nghiên cứu về thành phần hóa học cho thấy cây xấu hổ chứa nhiều flavonoid và flavonoid có tác dụng hoạt hóa thụ thể GABAA tại vị trí benzodiazepine. Từ đó, lõi cấu trúc hai vòng ngưng tụ của flavonoid là chroman được dùng làm cơ sở để thiết kế dẫn xuất mới có tác dụng an thần, giải lo âu. Trong nghiên cứu này, dữ liệu cấu trúc – hoạt tính của 30 hợp chất flavonoid có tác dụng hoạt hóa thụ thể GABAA tại vị trí  $\alpha_1\beta_2\gamma_2$  được thu thập để xây dựng mô hình QSAR<sub>GA-MLR</sub>, docking phân tử tìm ra 2-hydroxymethyl-chroman-4-one (MF3) là hợp chất có hoạt tính mạnh nhất trong cây xấu hổ (pEC<sub>50</sub> là 5,276 kcal/mol và Es là -5,3263 kcal/mol). Từ các hợp chất mới được thiết kế từ MF3, sàng lọc được MF3.3 (pEC<sub>50</sub> là 6,668 kcal/mol và Es là -6,6360 kcal/mol). MF3.3 có hoạt tính mạnh hơn hợp chất chroman thiên nhiên của cây xấu hổ 24,6 lần.

Nhận 30/11/2025

Được duyệt 28/01/2026

Công bố 28/02/2026

## Từ khóa

Cây xấu hổ,  
*Mimosa pudica* L.,  
an thần, lo âu,  
GABAA receptor,  
flavonoid.

© 2026 Journal of Science and Technology - NTTU

## 1 Giới thiệu

Lo âu và những rối loạn liên quan đến lo âu là những rối loạn tâm thần phổ biến nhất trên thế giới với tỷ lệ 14 % người 14 tuổi đến 65 tuổi mắc rối loạn trong 12 tháng. Tổ chức Y tế thế giới WHO xếp loại rối loạn lo âu là nguyên nhân thứ chín gây ra tàn tật trên toàn cầu do tỷ lệ mắc cao, tính mạn tính và các rối loạn khác đi kèm [1]. Lo âu và mất ngủ có mối quan hệ hai chiều, lo âu dẫn đến rối loạn giấc ngủ, và ngược lại rối loạn giấc ngủ có thể là yếu tố nguy cơ khởi phát của các rối loạn lo âu [2]. Benzodiazepine là nhóm thuốc hướng thần được kê đơn rộng rãi nhất trong điều trị hiện nay, mặc

dù chúng gây ra các tác dụng phụ không mong muốn quan trọng như suy hô hấp, ngừng hô hấp, buồn ngủ, lú lẫn, đau đầu, ngất xỉu, dung nạp thuốc [3].

Cây xấu hổ (*Mimosa pudica* L.) còn có tên gọi khác như cây trinh nữ, cây mắc cỡ, hàm tu thảo đã được sử dụng trong dân gian với tác dụng an thần [4]. Về thành phần hóa học, cây xấu hổ (CXH) giàu flavonoid [5]. Flavonoid đã được chứng minh là có khả năng gắn kết tại vị trí liên kết benzodiazepine và có tác dụng hoạt hóa thụ thể GABAA [6]. Xuất phát từ những cơ sở trên, chúng tôi thực hiện nghiên cứu với mục tiêu phát triển các dẫn chất mới có tác dụng an thần, giải lo âu theo cơ chế hoạt hóa thụ thể GABAA tại vị trí benzodiazepine

từ cấu trúc lõi hai vòng ngưng tụ chroman của flavonoid của CXH sử dụng phương pháp *in silico*. Nghiên cứu sử dụng mô hình QSAR kết hợp với mô phỏng docking và đánh giá tính giống được đề sảng lọc và thiết kế các dẫn xuất tiềm năng có hoạt tính sinh học cao hơn, làm cơ sở định hướng cho các nghiên cứu tổng hợp và thử hoạt tính tiếp theo.

## 2 Phương pháp nghiên cứu

### 2.1 Chuẩn bị dữ liệu

Dữ liệu cấu trúc và hoạt tính hoạt hóa receptor GABAA của 30 hợp chất flavonoid với khung hai vòng ngưng tụ là chroman (3,4-dihydro-2H-chromene), 2H-chromene và 4H-chromene được thu thập từ các nghiên cứu được công bố trên các tạp chí uy tín [7, 8]. Hoạt tính an thần gây ngủ được của các chất này thu được từ thực nghiệm bằng cùng một phương pháp là cho biểu hiện receptor GABAA  $\alpha_1\beta_2\gamma_2$  trên tế bào trứng ếch (*Xenopus oocytes*), sau đó sử dụng kỹ thuật kẹp điện thế hai điện cực (Two-electrode voltage clamp, TEVC) đo cường độ dòng ion  $\text{Cl}^-$  xuyên màng, khả năng hoạt hóa receptor GABAA làm tăng cường dòng ion  $\text{Cl}^-$  được thể hiện bằng  $\text{EC}_{50}$  ( $\mu\text{M}$ ).

Dữ liệu cấu trúc thụ thể được tải về từ ngân hàng dữ liệu protein PDB (protein data bank) mã 6X3X. Đây là receptor GABAA  $\alpha_1\beta_2\gamma_2$  trong phức hợp đồng kết tinh với diazepam biểu hiện trên người. Cấu trúc thu được bằng phương pháp kính hiển vi điện tử với độ phân giải 2,92 Å [9].

### 2.2 Phương pháp tính toán

#### 2.2.1 Xây dựng mô hình QSAR

Mô hình QSAR<sub>GA-MLR</sub> được xây dựng qua các bước: (1) Giá trị  $\text{EC}_{50}$  (mol/L) của các hợp chất được chuyển sang  $\text{pEC}_{50}$  theo công thức:  $\text{pEC}_{50} = -\log_{10}(\text{EC}_{50})$ . (2) Vẽ cấu trúc của các chất bằng phần mềm Chemdraw 22.0. (3) Tối ưu hóa bằng phần mềm Avogadro sử dụng trường lực MMFF94 [10]. (4) Tính toán bộ mô tả phân tử 2D và 3D bằng phần mềm PaDEL-Descriptor. (5) Dữ liệu bộ mô tả cấu trúc phân tử sau đó được xử lý bằng cách loại bỏ bộ mô tả không biến thiên, thiếu giá trị hoặc có tương quan cao ( $|r| > 0,9$ ), sau đó chuẩn hóa bằng Z-score, chia tập dữ liệu thành tập luyện (80 %) và tập kiểm tra (20 %) bằng phần mềm XLSAT [11].

(6) Chọn biến bằng thuật toán di truyền (GA – Genetic Algorithm) mô phỏng quá trình tiến hóa nhằm chọn ra các mô tả quan trọng. (7) Xây dựng mô hình hồi quy tuyến tính đa biến (MLR – Multiple Linear Regression) với các biến đã chọn [12]. (8) Đánh giá mô hình gồm có đánh giá nội bộ thông qua các giá trị  $R^2$ ,  $R^2_{\text{adj}}$ , F,  $Q^2$  và  $\text{RMSE}_{\text{train}}$ , đánh giá ngoại thông qua các giá trị  $R^2_{\text{test}}$ ,  $\text{RMSE}_{\text{test}}$  [13].

#### 2.2.2 Phát triển dẫn chất mới

Phương trình QSAR đã thẩm định được dùng để dự đoán hoạt tính của các chất trong tập kiểm tra. Chọn ra một chất có hoạt tính tốt nhất. Chất này được dùng để thiết kế ra các dẫn chất mới có hoạt tính mạnh hơn. Đồng thời, chất mới được thiết kế cần điều chỉnh để hấp thu tốt hơn, vượt qua được hàng rào máu não để gắn với thụ thể và thỏa mãn tính giống được. Công cụ online SwissADME được sử dụng để đánh giá được động học. Các chất mới được vẽ cấu trúc, chuyển cấu trúc sang SMILES, sau đó đánh giá các tính chất phân tử và được động học ADME (hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ), khả năng chất bị chuyển hóa bởi enzym CYP450, có phải là chất nền của P-glycoprotein. Để hỗ trợ sàng lọc hợp chất tiềm năng dùng làm thuốc, quy tắc Lipinski (Lipinski's Rule of Five) đề xuất rằng một hợp chất hấp thu tốt qua đường uống thường thỏa mãn ít nhất 4/5 tiêu chí: (i) trọng lượng phân tử  $\leq 500$  Da, (ii)  $\text{LogP} \leq 5$ , (iii) số nhóm cho hydrogen  $\leq 5$ , (iv) số nhóm nhận hydrogen  $\leq 10$ , và (v) số liên kết quay tự do  $\leq 10$  (bổ sung từ quy tắc Veber) [14]. Việc tuân thủ các nguyên tắc này giúp tăng khả năng thành công trong phát triển thuốc.

#### 2.2.3 Tính toán docking phân tử

Phương pháp docking sử dụng phần mềm MOE 2024.06 cho phép mô phỏng sự gắn kết giữa ligand và protein thông qua các bước: chuẩn hóa cấu trúc phân tử, xác định vị trí gắn (binding site) trên protein đích PDB ID: 6X3X được lựa chọn từ cơ sở dữ liệu PDB. Tính toán docking tìm kiếm các tư thế gắn (pose) tối ưu của ligand, và tính toán năng lượng liên kết bằng các hàm chấm điểm như London dG hoặc GBVI/WSA dG. Quá trình docking cứng (rigid) và mềm (flexible) được hỗ trợ bởi MOE, giúp đánh giá ái lực liên kết và định hướng phân tử hiệu quả. Thực hiện các tính toán

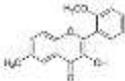
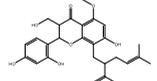
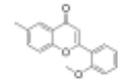
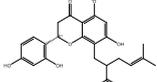
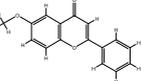
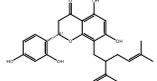
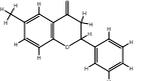
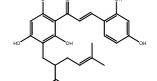
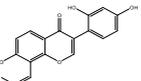
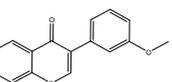
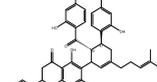
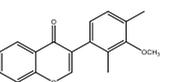
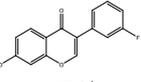
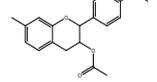
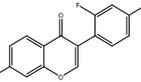
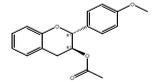


docking cần quá trình xử lý tiền docking với sự hỗ trợ MOE được tích hợp các công cụ như chuẩn hóa proton hóa, tối ưu hình học, loại bỏ nước, và xây dựng mô hình tương tác chi tiết giữa ligand – protein [15].

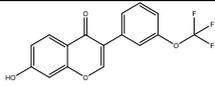
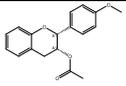
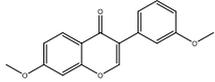
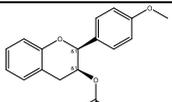
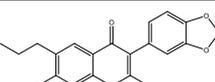
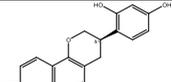
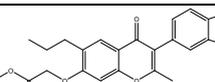
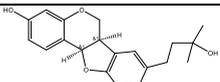
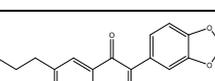
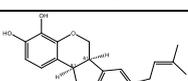
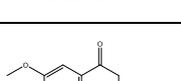
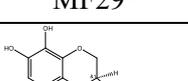
### 3 Kết quả và thảo luận

#### 3.2.1 Xây dựng mô hình QSAR

**Bảng 1** Dữ liệu cấu trúc – hoạt tính các chất trong tập luyện và tập kiểm tra

Cấu trúc	pEC <sub>50, exp</sub>	pEC <sub>50, pred</sub>	Cấu trúc	pEC <sub>50, exp</sub>	pEC <sub>50, pred</sub>
 MF1 <sup>tr</sup>	4,863	4,883	 MF16 <sup>tr</sup>	5,523	5,578
 MF2 <sup>tr</sup>	4,777	4,850	 MF17 <sup>tr</sup>	5,553	5,190
 MF3 <sup>tr</sup>	4,536	4,850	 MF18 <sup>tr</sup>	5,066	5,242
 MF4 <sup>tr</sup>	4,873	5,006	 MF19 <sup>tr</sup>	4,710	4,489
 MF5 <sup>tr</sup>	4,690	4,469	 MF20 <sup>tr</sup>	4,390	4,541
 MF6 <sup>tr</sup>	5,301	5,026	 MF21 <sup>tr</sup>	5,553	5,190
 MF7 <sup>tr</sup>	5,092	4,980	 MF22 <sup>tr</sup>	4,350	4,442
 MF8 <sup>tr</sup>	4,824	5,052	 MF23 <sup>tr</sup>	4,788	4,623
 MF9 <sup>tr</sup>	5,398	5,033	 MF24 <sup>tr</sup>	4,710	4,489

Dữ liệu 30 hợp chất với cấu trúc và hoạt tính pEC<sub>50</sub> tương ứng dùng để xây dựng và kiểm tra mô hình QSAR được trình bày trong Bảng 1. Các hợp chất được sử dụng có các khung hai vòng ngưng tụ là chroman (3,4-dihydro-2H-chromene), 2H-chromene và 4H-chromene.

Cấu trúc	pEC <sub>50, exp</sub>	pEC <sub>50, pred</sub>	Cấu trúc	pEC <sub>50, exp</sub>	pEC <sub>50, pred</sub>
 MF10 <sup>tr</sup>	4,860	5,153	 MF25 <sup>t</sup>	4,076	4,440
 MF11 <sup>tr</sup>	4,873	5,007	 MF26 <sup>tr</sup>	4,83	4,795
 MF12 <sup>t</sup>	4,360	4,381	 MF27 <sup>tr</sup>	4,440	4,805
 MF13 <sup>tr</sup>	4,225	4,263	 MF28 <sup>tr</sup>	4,812	4,851
 MF14 <sup>tr</sup>	4,254	4,474	 MF29 <sup>tr</sup>	4,903	4,929
 MF15 <sup>tr</sup>	4,360	4,381	 MF30 <sup>tr</sup>	5,032	4,860

<sup>tr</sup>: các chất trong tập luyện; <sup>t</sup>: các chất trong tập kiểm tra; pEC<sub>50, exp</sub>: giá trị hoạt tính thu được từ thực nghiệm; pEC<sub>50, pred</sub>: giá trị hoạt tính dự báo từ phương trình QSAR.

Dữ liệu mô tả phân tử 2D và 3D của các chất sau khi xử lý thống kê được xử lý tiếp theo bằng phần mềm XLSTAT, sơ bộ chọn ra phương trình QSAR từ 2 biến đến 15 biến.

**Bảng 2** Phương trình QSAR tuyến tính 2 biến – 15 biến được xây dựng bằng XLSTAT

Số biến	Phương trình QSAR theo số biến	MSE	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> <sub>adj</sub>
1	SpMax3_Bhs	15,676	0,360	0,332
2	AATS8i/GATS4s	8,752	0,658	0,627
3	AATS8i/JGI3/VE2_D	8,205	0,694	0,650
4	AATS8i/SwHBa/VE2_D/XLogP	5,576	0,802	0,762
5	AATS8i/SwHBa/VE2_D/VR1_D/XLogP	5,808	0,804	0,752
6	AATS8i/SwHBa/VE2_D/VE3_D/VR1_D/XLogP	6,131	0,804	0,739

7	AATS8i/SwHBa/VE1_D/VE2_D/VE3_D/VR1_D/XLogP	4,987	0,849	0,787
15	AATSC7e/MATS3s/PetitjeanNumber/JGI3/JGI4/JGI5/JGI6/JGI7/JGI8/JGI9/VE1_D/VE2_D/VE3_D/VR1_D/XLogP	1,048	0,983	0,955

Kết quả cho thấy phương trình 15 biến có R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup><sub>adj</sub> cao và chênh lệch nhỏ, sai số MSE nhỏ, tuy nhiên số lượng 15 biến quá nhiều so với số lượng hợp chất được dùng để xây dựng mô hình QSAR. Để tránh phương trình QSAR bị quá khớp, dữ liệu của 15 biến này được đưa vào phần mềm MOE, sử dụng giải thuật di truyền và thuật toán hồi quy tuyến tính đa tham số để chọn ra tập hợp ít hơn các biến có ảnh hưởng quan trọng đến hoạt tính pEC<sub>50</sub>. Các biến này sau đó được sử dụng để xây

dựng mô hình hồi quy tuyến tính đa biến (Multiple Linear Regression – MLR), tạo thành mô hình QSAR<sub>GA-MLR</sub>.

$$\text{Phương trình QSAR}_{\text{GA-MLR}}: \text{pEC}_{50} = 3,06721 - 5,04575 \times \text{AATSC7e} + 28,40278 \times \text{JGI3} - 1,97635 \times \text{MATS3s} - 2,23479 \times \text{VE1\_D} + 118,71949 \times \text{VE2\_D}$$

Tất cả các bộ mô tả phân tử được chọn là các bộ mô tả có khả năng đóng góp lớn và đáp ứng yêu cầu thống kê với giá trị  $p < 0,05$  ở mức tin cậy 95 %.

Trong đó: AATSC7e (Average centered Broto-Moreau autocorrelation – lag 7/weighted by Sanderson electronegativities) đặc trưng cho mức độ tương đồng về độ âm điện theo thang đo Sanderson giữa các nguyên tử cách nhau 7 liên kết trong phân tử – ảnh hưởng đến khả năng định hướng của phân tử thuốc khi tiếp cận thụ thể; JGI3 (Mean topological charge index of order 3): đặc trưng cho sự phân bố điện tích topo ở khoảng cách 3 liên kết; MATS3s (Moran autocorrelation – lag 3/weighted by I-state) đặc trưng cho mức độ tương đồng về cấu trúc giữa các nguyên tử cách nhau 3 liên kết; VE1\_D (Coefficient sum of the last eigenvector from topological distance matrix) đặc trưng cho hình dạng và sự không đối xứng topo của phân tử; VE2\_D (Average coefficient sum of the last eigenvector from topological distance matrix) mô tả sự không đối xứng trung bình của phân tử đã được chuẩn hóa kích thước.

Mô hình QSAR<sub>GA-MLR</sub> này được dùng để dự đoán hoạt tính của các chất trong tập luyện và tập kiểm tra, từ đó giúp thẩm định mô hình đã xây dựng.

**Bảng 3** Kết quả thẩm định phương trình QSAR

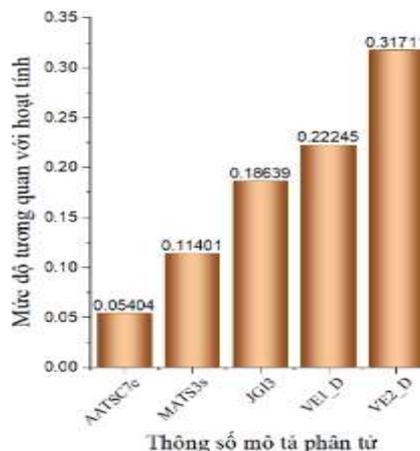
Phương pháp thẩm định	Thông số	Giá trị	Ý nghĩa
Thẩm định chéo	$R^2$	0,717	Đánh giá độ phù hợp của mô hình
	$R^2_{\text{adj}}$	0,638	$R^2_{\text{adj}}$ xấp xỉ $R^2$ cho thấy mô hình không bị quá khớp
	F	9,120	Tra bảng F = 2,77 ( $\alpha = 0,05$ ) => phương trình

			QSAR có ý nghĩa thống kê
	RMSE <sub>train</sub>	0,196	Đánh giá tính tin cậy của mô hình
Thẩm định ngoại	$R^2_{\text{test}}$	0,668	Đánh giá khả năng dự đoán của mô hình
	RMSE <sub>test</sub>	0,268	Đánh giá khả năng dự đoán của mô hình

Các kết quả trong Bảng 3 chứng minh rằng mô hình QSAR<sub>GA-MLR</sub> được xây dựng có hiệu quả cao, ổn định và đáng tin cậy trong việc sàng lọc các dẫn xuất chroman và chromene tiềm năng. Các chỉ số thống kê phù hợp với yêu cầu của OECD về thẩm định phương trình QSAR. Kết hợp với lựa chọn biến hợp lý và tương quan mạnh giữa giá trị dự đoán và thực nghiệm, khẳng định mô hình này là một công cụ hữu hiệu hỗ trợ thiết kế thuốc theo hướng *in silico*.



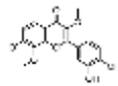
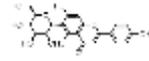
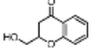
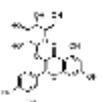
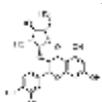
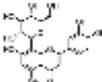
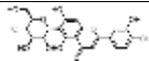
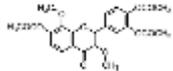
**Hình 1** Cây xấu hổ (*Mimosa pudica* L.)



**Hình 2** Mức độ tương quan của biến với hoạt tính

Hình 2 thể hiện mức độ quan trọng của biến trong thuật toán di truyền. Các biến có mức độ tương quan cao chứng tỏ vai trò quyết định trong việc mô hình hóa mối quan hệ giữa cấu trúc hóa học và hoạt tính sinh học. Các cấu trúc chroman và chromene trong CXH (Hình 1) được tính toán các thông số mô tả phân tử và dự báo hoạt tính (Bảng 4).

**Bảng 4** Kết quả dự báo hoạt tính  $pEC_{50}$  của 10 hợp chất chroman và chromene trong CXH sử dụng mô hình  $QSAR_{GA-MLR}$ .

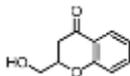
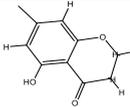
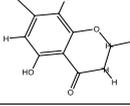
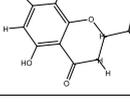
Tên	Cấu trúc	AATSC7e	MATS3s	JGI3	VE1_D	VE2_D	$pEC_{50}$ dự đoán
MF1		0,01136	0,10632	0,0500	0,13053	0,00544	4,574
MF2		-0,00508	-0,03388	0,05625	0,16033	0,00517	5,013
<b>MF3</b>		<b>0,00034</b>	<b>-0,06109</b>	<b>0,05263</b>	<b>0,08568</b>	<b>0,00659</b>	<b>5,276</b>
MF4		-0,00377	0,06576	0,04761	0,03751	0,00087	4,328
MF5		0,00438	0,05204	0,05655	0,09595	0,00291	4,679
MF6		0,00461	0,00871	0,06384	0,11744	0,00379	5,027
MF7		-0,00863	-0,01538	0,05692	0,01814	0,00058	4,787
MF8		-0,0076	-0,02894	0,05509	0,09685	0,00312	4,882
MF9		0,00031	0,00001	0,05655	0,14117	0,00441	4,880
MF10		0,01462	-0,21650	0,04825	0,09435	0,00286	4,920

Giá trị  $pEC_{50}$  dự báo dao động từ 4,328 (MF4) đến 5,276 (MF3) cho thấy mô hình  $QSAR_{GA-MLR}$  có khả năng phân biệt được mức độ hoạt tính sinh học giữa các dẫn xuất chroman và chromene dựa trên các mô tả cấu trúc hợp lý, trong đó MF3 là hợp chất có hoạt tính mạnh nhất. Theo thang đo  $pEC_{50}$ , hợp chất MF3 có hoạt tính sinh học ở mức trung bình ( $pEC_{50}$  là 5,276), tuy nhiên MF3 có ưu điểm là kích thước phân tử nhỏ và 2 vòng ngưng tụ. Từ đó, hợp chất MF3 (2-hydroxymethyl-chroman-4-one) được sử dụng để tiếp tục phát triển hợp chất mới có hoạt tính tăng và đánh giá khả năng gắn kết với receptor bằng mô phỏng docking.

### 3.2.2 Thiết kế chất mới

Dựa trên hợp chất có hoạt tính mạnh nhất (MF3,  $pEC_{50} = 5,276$ ) đã xác định trong Bảng 4, một số biến đổi cấu trúc đã được thực hiện nhằm mục tiêu cải thiện hoạt tính sinh học. Các chiến lược biến đổi bao gồm: gắn nhóm thế phân cực -OH vào vị trí  $C_5$ , gắn nhóm thế kém phân cực -CH<sub>3</sub> vào vị trí  $C_7$ , tạo dẫn xuất ether ở nhóm thế -OH trên mạch nhánh tại  $C_2$  trên khung chroman-4-one. Những cấu trúc mới này được tính toán các thông số mô tả phân tử và dự đoán hoạt tính thông qua mô hình  $QSAR_{GA-MLR}$  đã huấn luyện trước đó. Kết quả được thể hiện trong Bảng 5 nhằm so sánh mức độ ảnh hưởng của biến đổi cấu trúc lên thông số mô tả phân tử và hoạt tính sinh học dự đoán.

**Bảng 5** Các chất mới được phát triển từ hợp chất MF3 và hoạt tính dự đoán theo phương trình QSAR

STT	Cấu trúc	AATSC7e	MATS3s	JGI3	VE1_D	VE2_D	pEC <sub>50, pred</sub>
MF3		0,00034	-0,06109	0,05263	0,08568	0,00659	5,276
MF3.1		0,00648	-0,12828	0,07812	0,08512	0,00567	5,991
MF3.2		-0,00825	-0,16380	0,07500	0,18469	0,01154	6,520
MF3.3		0,00155	-0,00150	0,07211	0,26922	0,01583	6,668

Kết quả cho thấy, cả 3 dẫn chất MF3.2 và MF3.3 có hoạt tính tăng đáng kể so với hợp chất tự nhiên MF3, trong đó MF3.3 có hoạt tính mạnh nhất. Những biến đổi cấu trúc như tạo dẫn xuất ether -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> thay cho -OH làm tăng giá trị AATSC7e (0,00155), đồng thời nối dài phân tử bằng dẫn xuất ether cũng làm tăng VE1\_D (0,26922) và VE2\_D (0,01583), nhóm thế -OH ở C<sub>5</sub> và -CH<sub>3</sub> ở C<sub>7</sub> làm tăng độ chênh lệch phân bố điện tích cục bộ dẫn đến tăng JGI3 (0,07211). Tổng hợp những biến đổi này làm hoạt tính của hợp chất mới MF3.3 (pEC<sub>50</sub> = 6,668, EC<sub>50</sub> = 2,148 × 10<sup>-7</sup> M) tăng

24,6 lần so với hợp chất thiên nhiên MF3 (pEC<sub>50</sub> = 5,276, EC<sub>50</sub> = 5,297 × 10<sup>-6</sup> M).

### 3.2.3. Tính toán dược động học

Nhằm đánh giá khả năng hấp thu của hợp chất qua hàng rào máu não, khả năng bị chuyển hóa bởi các enzyme CYP450 (gồm CYP1A2, 2C19, 2C9, 2D6 và 3A4), tính giống dược và điểm đánh giá khả năng tổng hợp. Mười hợp chất chroman và chromene thiên nhiên trong CXH và các hợp chất thiết kế mới được đánh giá dược động học bằng công cụ online SwissADME. Kết quả thể hiện ở Bảng 6.

**Bảng 6** Đánh giá đặc tính giống dược, dược động học và khả năng tổng hợp của hợp chất chroman, chromene thiên nhiên trong CXH và các hợp chất mới thiết kế từ MF3

Hợp chất	Đặc tính giống thuốc			Dược động học						Khả năng tổng hợp
	WlogP	MW	TPSA	BBB	Chuyển hóa bởi CYP450					(Dễ đến khó)
					1A2	2C19	2C9	2D6	3A4	1 ≤ score ≤ 10
<b>Hợp chất trong CXH</b>										
MF1	2,59	330,29	109,36	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	3,41
MF2	-0,23	432,38	181,05	No	No	No	No	No	No	4,99
MF3	1,01	178,18	46,53	Yes	No	No	No	No	No	2,57
MF4	-2,08	612,53	265,52	No	No	No	No	No	No	6,24
MF5	-0,23	432,38	181,05	No	No	No	No	No	No	4,99
MF6	0,1	434,35	190,28	No	No	No	No	No	No	5,04
MF7	0,05	432,38	170,05	No	No	No	No	No	No	5,12
MF8	-0,53	432,38	170,05	No	No	No	No	No	No	5,17
MF9	-0,53	432,38	170,05	No	No	No	No	No	No	5,17
MF10	3,25	456,4	127,57	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	3,99

### Các hợp chất mới thiết kế từ MF3 trong CXH

MF3.1	1,03	208,21	66,76	No	Yes	No	No	No	No	2,81
MF3.2	1,68	222,24	55,76	Yes	Yes	No	No	No	No	2,99
MF3.3	2,07	236,26	55,76	Yes	Yes	Yes	No	No	No	3,12

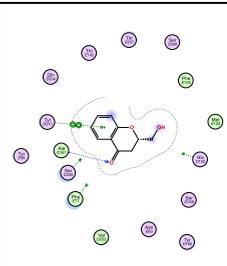
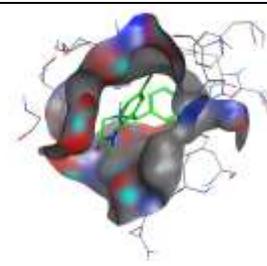
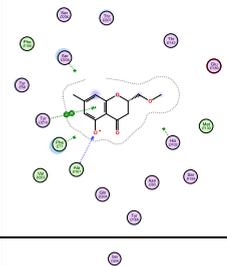
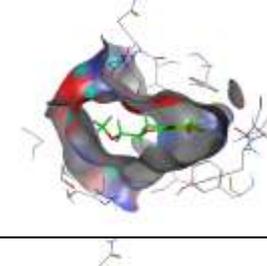
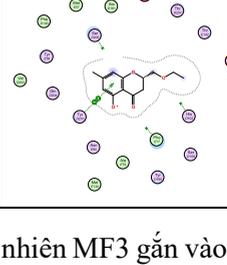
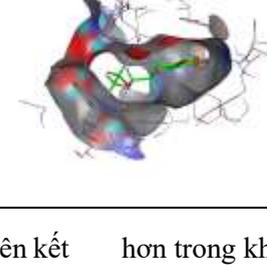
Các hợp chất mới MF3.1, MF3.2 và MF3.3 đều có WlogP tăng, cho thấy tính thân dầu tăng và cải thiện khả năng hấp thu so với hợp chất thiên nhiên MF3. Ngoài ra, tổng diện tích bề mặt phân cực (TPSA) giảm từ MF3.1 đến MF3.3 giúp tăng khả năng của hợp chất hấp thu qua hàng rào máu não. Các hợp chất MF3.2 và MF3.3 đều không bị chuyển hoá bởi CYP3A4 và CYP2D6 là hai enzym chuyển hóa thuốc chính của cơ thể giúp giảm tương tác thuốc – thuốc và duy trì nồng độ thuốc ổn định trong huyết tương. MF3.2 và MF3.3 thỏa mãn tính giống được khi duyệt qua các quy tắc Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge. Về điểm tổng

hợp ở mức 2,99 (MF3.2) và 3,12 (MF3.3) cho thấy khả năng tổng hợp dễ, khả thi trong thực nghiệm. Như vậy, các hợp chất mới thiết kế đã được cải tiến hợp lý về dược động học và hóa học tổng hợp, phù hợp với định hướng phát triển cấu trúc.

#### 3.2.4. Tính toán docking phân tử

Receptor GABAA (PDB ID: 6X3X), MF3 và hai hợp chất tiềm năng là MF3.2 và MF3.3 sau khi xử lý tiền docking được tiến hành docking và tính toán năng lượng gắn kết. Kết quả phân tích tương tác được thể hiện dưới dạng bản đồ 2D và mô hình tương tác 3D như Bảng 7.

**Bảng 7** Kết quả tính toán docking MF3 và các hợp chất tiềm năng từ MF3

TT	Tương tác 2D	Tương tác 3D	Các tương tác
MF3			Hydrogen bond Lig-O-HN-ALA161: 3,42 Å Hydrophobic bond Lig-TYR210: 3,67 Å $E_s = -5,3263$ kcal/mol RMSD = 0,8527 Å
Chất mới MF3.2			Hydrogen bond Lig-O-HN-ALA161: 3,41 Å Hydrophobic bond Lig-TYR210: 4,00 Å $E_s = -6,1550$ kcal/mol RMSD = 0,7123 Å
Chất mới MF3.3			Hydrophobic bond Lig-TYR210: 4,01 Å $E_s = -6,6360$ kcal/mol RMSD = 2,5227 Å

Hợp chất thiên nhiên MF3 gắn vào thụ thể bằng liên kết pi-pi của vòng thơm với acid amin tyrosin 210 và nhận liên kết hydro của C=O với alanin 161. Hợp chất MF3.2 tạo liên kết tương tự, tuy nhiên phân tử sắp xếp hợp lý

hơn trong khoang gắn kết làm tăng năng lượng gắn kết ( $E_s = -6,1550$  kcal/mol). Hợp chất MF3.3 với biến đổi -OH thành -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> giúp định vị phân tử sâu hơn trong hốc gắn, làm tăng độ ổn định tương tác và tăng năng

lượng gắn kết ( $E_s = -6,6360$  kcal/mol). MF3.3 là hợp chất có hoạt tính dự báo cao nhất và kết quả docking tốt cũng phù hợp với dự báo này.

#### 4 Kết luận

Nghiên cứu đã xây dựng mô hình QSAR<sub>GA-MLR</sub> để sàng lọc các dẫn xuất chroman và chromene trong CXH, tìm được hợp chất chroman có hoạt tính mạnh nhất (MF3), thiết kế dẫn xuất mới dựa trên cấu trúc MF3, kết hợp với các tính toán ADMET và docking phân tử để phát triển thành công hợp chất MF3.3. Những biến đổi hóa

học hợp lý đã làm tăng 24,6 lần hoạt tính của MF3.3 so với hợp chất tự nhiên MF3. Hợp chất MF3.3 cần được ưu tiên trong các bước tiếp theo như tổng hợp hóa học, thử nghiệm hoạt tính *in vitro* và *in vivo*.

#### Lời cảm ơn

Nhóm tác giả xin gửi lời cảm ơn đến Khoa Dược, Trường Đại học Công nghệ Thành phố Hồ Chí Minh (HUTECH) và Viện Đào tạo và Nghiên cứu Dược, Trường Đại học Bình Dương, Thành phố Hồ Chí Minh vì sự hỗ trợ trong quá trình thực hiện nghiên cứu này.

#### Tài liệu tham khảo

1. Palagini, L., Miniati, M., Caruso, V., Alfi, G., Geoffroy, P. A., Domschke, K., Riemann, D., Gemignani, A., & Pini, S. (2024). Insomnia, anxiety and related disorders: A systematic review on clinical and therapeutic perspective with potential mechanisms underlying their complex link. *Neuroscience Applied*, 3, 103936. <https://doi.org/10.1016/j.nsa.2024.103936>.
2. Hertenstein, E., Feige, B., Gmeiner, T., Kienzler, C., Spiegelhalder, K., Johann, A., Jansson-Fröjmark, M., Palagini, L., Rücker, G., Riemann, D., & Baglioni, C. (2019). Insomnia as a predictor of mental disorders: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 43, 96-105. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2018.10.006>.
3. Bounds, C. G., & Patel, P. (2025). Benzodiazepines. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470159/>.
4. Đỗ Tất Lợi. (2004). *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*. Nhà xuất bản Y học.
5. Rizwan, K., Majeed, I., Bilal, M., Rasheed, T., Shakeel, A., & Iqbal, S. (2022). Phytochemistry and Diverse Pharmacology of Genus Mimosa: A Review. *Biomolecules*, 12(1), 83. <https://doi.org/10.3390/biom12010083>.
6. Wasowski, C., & Marder, M. (2012). Flavonoids as GABAA receptor ligands: The whole story? *Journal of Experimental Pharmacology*, 4, 9-24. <https://doi.org/10.2147/JEP.S23105>.
7. Arif, M., Rehman, N. U., Anjum, I., Rauf, K., Alotaibi, A., & Alhmidani, G. (2024). 6-Methoxyflavone improves anxiety, depression, and memory by increasing monoamines in mice brain: HPLC analysis and in silico studies. *Open Chemistry*, 22(1). <https://doi.org/10.1515/chem-2024-0098>.
8. Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., Li, Q., Shoemaker, B. A., Thiessen, P. A., Yu, B., Zaslavsky, L., Zhang, J., & Bolton, E. E. (2025). PubChem 2025 update. *Nucleic Acids Research*, 53(D1), D1516-D1525. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1059>.
9. Kim, J. J., Gharpure, A., Teng, J., Zhuang, Y., Howard, R. J., Zhu, S., Noviello, C. M., Walsh, R. M., Lindahl, E., & Hibbs, R. E. (2020). Shared structural mechanisms of general anaesthetics and benzodiazepines. *Nature*, 585(7824), 303-308. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2654-5>.
10. Ehrman, J. N., Lim, V. T., Bannan, C. C., Thi, N., Kyu, D. Y., & Mobley, D. L. (2021). Improving Small Molecule Force Fields by Identifying and Characterizing Small Molecules with Inconsistent Parameters. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 35(3), 271-284. <https://doi.org/10.1007/s10822-020-00367-1>.

11. Vidal, N. P., Manful, C. F., Pham, T. H., Stewart, P., Keough, D., & Thomas, RaymondH. (2020). The use of XLSTAT in conducting principal component analysis (PCA) when evaluating the relationships between sensory and quality attributes in grilled foods. *MethodsX*, 7, 100835. <https://doi.org/10.1016/j.mex.2020.100835>.
12. *Molecular Operating Environment (MOE) | MOEsaic | PSILO*. (n.d.). Retrieved January 11, 2026, from <https://www.chemcomp.com/en/Products.htm>.
13. Eriksson, L., Jaworska, J., Worth, A. P., Cronin, M. T. D., McDowell, R. M., & Gramatica, P. (2003). Methods for reliability and uncertainty assessment and for applicability evaluations of classification- and regression-based QSARs. *Environmental Health Perspectives*, 111(10), 1361-1375. <https://doi.org/10.1289/ehp.5758>.
14. Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H.-Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(12), 2615-2623. <https://doi.org/10.1021/jm020017n>.
15. Vilar, S., Cozza, G., & Moro, S. (2008). Medicinal chemistry and the molecular operating environment (MOE): Application of QSAR and molecular docking to drug discovery. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 8(18), 1555-1572. <https://doi.org/10.2174/156802608786786624>.

## Design of novel chroman derivatives with sedative and anxiolytic activities from *Mimosa pudica* L. using *in silico* methods

Tran Thi Van Anh<sup>1,\*</sup>, Hua Hoang Oanh<sup>2</sup>, Nguyen Le Hoang Son<sup>3</sup>, Pham Van Tat<sup>3,\*\*</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Pharmacy, Ho Chi Minh City University of Technology (HUTECH), Ho Chi Minh City, Viet Nam

<sup>2</sup>Faculty of Traditional Medicine, University of Medicine and Pharmacy at HCMC, Ho Chi Minh City, Viet Nam

<sup>3</sup>Institute of Pharmaceutical Education and Research, Binh Duong University, Ho Chi Minh City, Viet Nam

\*[ttv.anh@hutech.edu.vn](mailto:ttv.anh@hutech.edu.vn), \*\*[pvtat@bdu.edu.vn](mailto:pvtat@bdu.edu.vn)

**Abstract** Anxiety is the most prevalent mental health disorder worldwide. Sensitive Plant (*Mimosa pudica* L.) has been traditionally used in folk medicine for its sedative and anxiolytic effects. Numerous phytochemical investigations have revealed that *M. pudica* L. contains a high amount of flavonoids, some of which act as positive allosteric modulators (PAMs) of the GABAA receptor at the benzodiazepine binding site. Consequently, the two-ring condensed core structure of flavonoids, chroman, was utilized as a scaffold for designing novel derivatives with potential sedative and anxiolytic activity. In this study, structural data for 30 flavonoid compounds that activate the GABA<sub>A</sub> receptor at complex  $\alpha_1\beta_2\gamma_2$  subunit were collected, then a QSAR<sub>GA-MLR</sub> model was constructed and molecular docking was performed to identify 2-hydroxymethyl-chroman-4-one (MF3) as the compound with the strongest activity within flavonoids in this herb. MF3 showed a pEC<sub>50</sub> of 5.276 and a docking score of -5.3263 kcal/mol. From novel compounds designed based on the MF3 scaffold, the derivative MF3.3 was screened, exhibiting significantly enhanced potency with a pEC<sub>50</sub> of 6.668 and a favorable docking score of -6,6360 kcal/mol. Derivative MF3.3 exhibited a 24.6-fold increase in potency compared to the natural chroman compound isolated from *Mimosa pudica* L.

**Keywords** *Mimosa pudica* L., sedative, anxiety, GABAA receptor, flavonoid.

