

Khảo sát hoạt tính kháng ung thư và kháng viêm của hai dẫn xuất curcumin bằng phương pháp mô phỏng phiếm hàm mật độ và docking phân tử

A density functional theory and molecular docking of anticancer and anti-inflammatory activities of curcumin derivatives

Trịnh Thị Bích Duyên^a, Trương Đình Hiếu^{b,c}, Đào Duy Quang^{b,c*}
Trinh Thi Bích Duyên^a, Trương Đình Hiếu^{b,c}, Đào Duy Quang^{b,c*}

^aKhoa Dược, Trường Y Dược, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^aFaculty of Pharmacy, School of Medicine and Pharmacy, Duy Tan University, Danang, 550000, Vietnam

^bTrường Công nghệ, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^bSchool of Engineering and Technology, Duy Tan University, Danang, 550000, Vietnam

^cViện Nghiên cứu và Phát triển Công nghệ cao, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^cInstitute of Research and Development, Duy Tan University, Danang, 550000, Vietnam

(Ngày nhận bài: 18/03/2024, ngày phản biện xong: 15/04/2024, ngày chấp nhận đăng: 17/04/2024)

Tóm tắt

Curcumin, [1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione], hay được gọi là diferuloylmethane, là polyphenol tự nhiên được tìm thấy nhiều trong thân rễ của cây nghệ (*Curcuma longa*), và các loài *Curcuma* khác. Curcumin được chứng minh có nhiều hoạt tính sinh học tiềm năng, trong đó có hoạt tính kháng nhiều loại ung thư và kháng viêm. Trong nghiên cứu này, mô phỏng lý thuyết phiếm hàm mật độ và docking phân tử được sử dụng để khảo sát hoạt tính kháng hai loại ung thư vú (Phosphoinositide 3-kinase, PI3K; Protein kinase B, AKT) và kháng viêm (Glucosamine 6-phosphate synthase, GLCN6P) của hai dẫn xuất curcumin khác nhau, gồm curcumin-I (Cur-I), và curcumin-III (Cur-III) ở dạng diketon và ketoenol. Kết quả cho thấy tất cả các hợp chất nghiên cứu đều có tiềm năng sinh học với các giá trị năng lượng liên kết tốt hơn so với các chất ức chế chuẩn tương ứng. Các hợp chất nghiên cứu đều có tiềm năng chống ung thư và kháng khuẩn khi tạo được các liên kết hydro, tương tác π -alkyl, π -sulphur và π - σ với các amino acid trong vùng hoạt động của protein. Hi vọng kết quả thu được giúp hiểu rõ hơn ảnh hưởng của cấu trúc hình học của các curcumin lên hoạt tính kháng ung thư và kháng viêm của chúng.

Từ khóa: curcumin; lý thuyết phiếm hàm mật độ; docking phân tử; PI3K; AKT; GLCN6P; polyphenol.

Abstract

Curcumin, [1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione], also known as diferuloylmethane, is a natural polyphenol which can be found abundantly in the rhizomes of turmeric (*Curcuma longa*) and other *Curcuma* species. Various potential biological activities, including anticancer and anti-inflammatory properties, have been demonstrated in the literature. In this study, theoretical density functional theory (DFT) simulations and molecular docking were employed to investigate the anticancer activity against two breast cancer targets (Phosphoinositide 3-kinase, PI3K; Protein kinase B, AKT) and the anti-inflammatory activity against Glucosamine 6-phosphate synthase (GLCN6P)

*Tác giả liên hệ: Đào Duy Quang

Email: daoduyquang@duytan.edu.vn

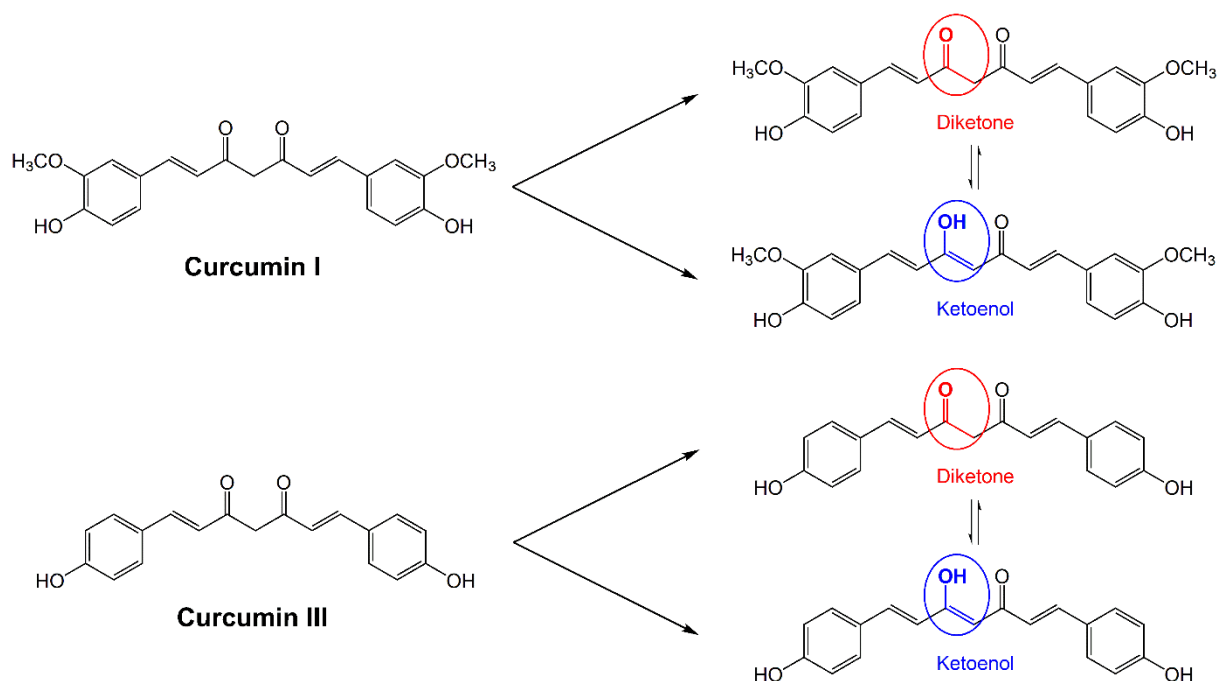
of two curcumin derivatives: curcumin-I (Cur-I) and curcumin-III (Cur-III) in both diketone and ketoenol forms. The results showed that all studied compounds exhibited biological potential, with better binding energy values compared to corresponding standard inhibitors. These compounds demonstrated potential for anticancer and anti-inflammatory effects by forming hydrophobic, π -alkyl, π -sulfur, and π - σ interactions with amino acids in the active site of the protein. Hopefully, these findings shed light on the influence of the conformational structures of curcumin on its anticancer and anti-inflammatory activities.

Keywords: curcumin; density functional theory; molecular docking; PI3K; AKT; GLCN6P; polyphenol.

1. Giới thiệu

Curcumin, [1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione], hay được gọi là diferuloylmethane, là polyphenol tự nhiên được tìm thấy nhiều trong thân rễ của cây nghệ (*Curcumin longa*), và các loài *Curcuma* khác [1]. Khi chiết xuất từ nghệ, thành phần thô của curcumin bao gồm khoảng 70% curcumin (curcumin I), 17% demethoxycurcumin (curcumin II), 3% bis-demethoxycurcumin (curcumin III) và phần còn lại (10%) là cyclocurcumin (curcumin IV) (Hình 1). Trong số các hợp chất này, curcumin IV không có các hoạt tính sinh học [2]. Curcumin có thể tồn tại dưới dạng đồng phân hình học S-cis-diketon

hoặc S-trans-diketon và dạng đồng phân tautomer hóa cis-enol vì nó có cấu trúc β -diketon. Trong dung dịch, curcumin tồn tại dưới dạng hỗn hợp cân bằng diketon và ketoenol đối xứng và ổn định do quá trình tautomer hóa. Dạng diketon chiếm ưu thế trong dung dịch acid hoặc trung tính và dạng ketoenol chiếm ưu thế trong dung dịch kiềm. Sự cân bằng giữa chúng phụ thuộc vào loại dung môi, pH và nhiệt độ [3]. Đồng phân ketoenol bền hơn đồng phân diketon nhờ có sự hình thành liên kết hydro nội phân tử và liên phân tử. Ngoài ra, curcuminoid còn chứa các nhóm carbonyl, methoxy và hydroxyl góp phần tạo nên hoạt tính sinh học đa dạng của curcumin.



Hình 1. Cấu trúc hóa học của curcumin-I (Cur-I) và curcumin-III (Cur-III) ở dạng diketon và ketoenol

Các hợp chất curcumin sở hữu nhiều hoạt tính sinh học thú vị đã được chứng minh bằng nghiên cứu thực nghiệm lẫn mô phỏng. Hiện nay, các

nhà khoa học đã chứng minh rằng hoạt chất curcumin có tính chống oxy hóa [4, 5], chống viêm [6, 7] và kháng khuẩn [8]. Ngoài ra, các hợp

chất này cũng đã được sử dụng với mục đích bảo vệ gan [9, 10], ức chế huyết khối, bảo vệ thần kinh [11, 12], bảo vệ tim mạch [8], chống ung thư [1], hạ đường huyết, chữa viêm khớp [13],... Curcumin cũng đã được sử dụng để điều trị ký sinh trùng đường ruột và như một phương thuốc chữa ngộ độc, rắn cắn và nhiều bệnh khác [14].

Viêm là chuỗi phản ứng của cơ thể đóng vai trò chính trong sự phát triển của hầu hết tất cả các bệnh mãn tính như bệnh tự miễn dịch, tim mạch, nội tiết, thoái hóa thần kinh và ung thư. Viêm có tác dụng chống lại sự tổn thương ở mô, làm lành vết thương nhưng đồng thời cũng tạo ra sự đau đớn kết hợp với mẩn đỏ và làm phỏng vết thương. Stress oxy hóa có thể dẫn đến viêm mãn tính và gây ra các bệnh mãn tính [16]. Yếu tố hạt nhân $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) và yếu tố hoại tử khối u alpha (TNF- α) đóng vai trò trung tâm trong phản ứng viêm trong quá trình sản xuất các ROS (các phân tử hoạt tính chứa oxy) [17]. Liên quan đến hoạt tính kháng viêm, nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng, curcumin có thể giảm viêm bằng cách tương tác và làm bất hoạt các quá trình viêm [15]. Polyphenol trong cấu trúc của curcumin có thể làm giảm quá trình sản xuất TNF α và tín hiệu tế bào do TNF α làm trung gian trong các loại tế bào khác nhau. Các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* chỉ ra rằng curcumin là chất ức chế TNF α do nó kết hợp trực tiếp với TNF α [18]. Theo nghĩa này, curcumin điều chỉnh biểu hiện TNF α bằng cách ức chế acetyltransferase đặc hiệu p300/CREB dẫn đến ức chế quá trình acetyl hóa của protein histon/nonhiston và do đó ức chế phiên mã [19]. Ngoài ra chỉ số NF- $\kappa\beta$, yếu tố phiên mã chính liên quan đến sự khởi đầu của quá trình viêm, có thể bị chặn bởi curcumin [20]. Hoạt chất curcumin này ức chế I κ BKinase gây ức chế NF- $\kappa\beta$. Ngoài ra, curcumin cũng ức chế các cytokin gây viêm, chẳng hạn như chemokine, interleukin (ILs), cũng như các enzyme gây viêm, chẳng hạn như cyclooxygenase-2 (COX-2) cảm ứng tổng hợp

oxid nitric (iNOS) và các phân tử khác như cyclinD1 [21].

Bên cạnh đó, curcumin còn có khả năng chống ung thư bằng cách ức chế sự tạo khối u, tác động đến hầu hết các giai đoạn của quá trình hình thành và phát triển khối u. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng curcumin có thể làm giảm sự tăng trưởng tế bào ung thư trong phòng thí nghiệm và ức chế sự tăng trưởng của khối u ở động vật thử nghiệm. Trong một số nghiên cứu, curcumin đã được chứng minh có khả năng ngăn ngừa ung thư ruột ở loài gặm nhấm bằng cách ức chế quá trình peroxy hóa lipid và ức chế các biểu hiện cyclooxygenase-2 (COX-2) bằng cách tăng enzym glutathion S-transferase (GST) [22]. Mặt khác, ROS và viêm có liên quan đến quá trình sinh ung thư [23], chúng đóng vai trò chủ yếu là tác nhân khởi xướng trong lý thuyết ba giai đoạn trong quá trình khởi phát, thúc đẩy và tiến triển ung thư. Vì lý do này, một số đặc tính chống ung thư của curcumin đã được lý giải là do các hoạt động chống oxy hóa thông qua quét các gốc tự do ROS. Hơn nữa, tác dụng của curcumin đối với các gen và các protein khác nhau như Bcl-2, VCAM-1, Cyclin D1, Bax, NF- $\kappa\beta$, VEGF hoặc COX-2, có vai trò ngăn chặn các giai đoạn thúc đẩy và tiến triển của ung thư [24]. Hosseini và Ghorbani đã mô tả tác dụng chống ung thư của curcumin bằng nhiều tác động đối với quá trình gây đột biến, điều hòa chu kỳ tế bào, quá trình apoptosis (chết tế bào theo chương trình) và biểu hiện gen gây ung thư [25].

Có thể thấy dù đã có rất nhiều nghiên cứu thực nghiệm lẫn tính toán mô phỏng khác nhau đã thực hiện về hoạt tính sinh học của các curcumin khác nhau, tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào giải thích sự khác nhau về một số hoạt tính sinh học như ung thư, kháng khuẩn dựa trên sự khác biệt về cấu trúc của các dạng curcumin. Vì vậy, trong nghiên cứu này, chúng tôi sẽ khảo sát hoạt tính chống ung thư (Phosphoinositide 3-kinase, Protein kinase B); kháng khuẩn

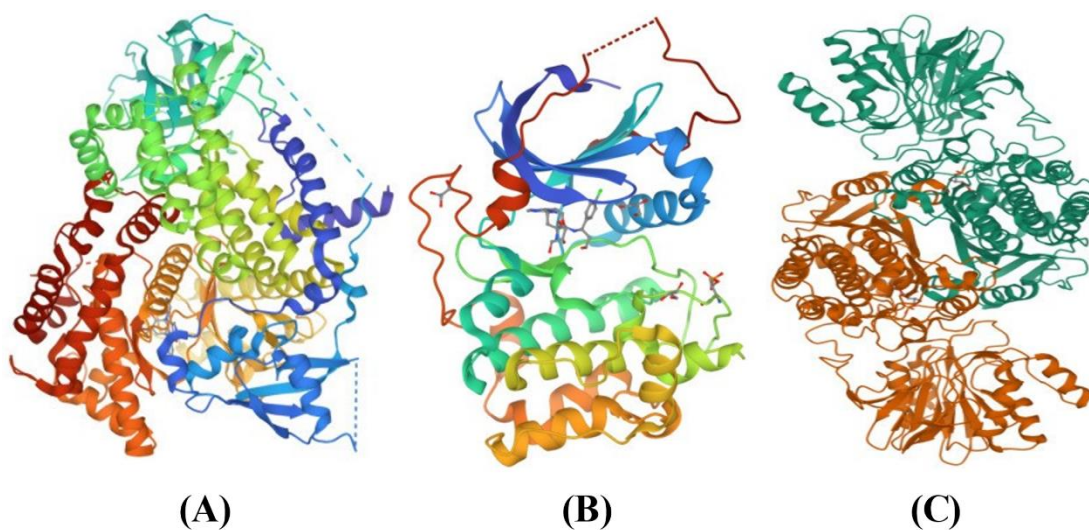
(Glucosamine 6-phosphate synthase) của hai curcumin I và curcumin III ở dạng diketon và ketoenol thông qua mô phỏng Docking. Hi vọng kết quả thu được sẽ giúp giải thích được sự khác nhau có thể về hoạt tính kháng ung thư và kháng viêm xuất phát từ sự khác nhau trong dạng cấu trúc tồn tại của các curcumin.

2. Đối tượng nghiên cứu và phương pháp nghiên cứu

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chọn mô hình ba chiều của protein Phosphoinositide 3-kinase, Protein kinase B (hoạt tính chống ung thư) và Glucosamine 6-phosphate synthase (hoạt tính kháng khuẩn) (Hình 2) để tiến hành mô phỏng tương tác với các phối tử. Các cấu trúc protein được lấy từ ngân hàng cơ sở dữ liệu chính có mã số PDB ID lần lượt là: 1E8z (Phosphoinositide 3-kinase), 4GV1 (Protein kinase B) [26], 1jxa (Glucosamine 6-phosphate synthase) [27]. Cấu trúc 3D của protein được thu thập từ cơ sở dữ liệu chính RCSB

(<https://www.rcsb.org/>). Sau đó, cấu trúc này được tiền xử lý các yếu tố không liên quan bằng cách loại bỏ các phân tử nước, các phối tử khác, tạp chất, chỉ giữ lại 1 phân tử protein (bằng phần mềm Discovery Studio 2021 Client). Sau đó, phân tử protein sẽ được thêm hydro, tối ưu hóa các hydro phân cực, tính lực Kollman và xây dựng file .pdbqt làm dữ liệu đầu vào để tiến hành Docking phân tử.

Các cấu dạng hình học khác nhau của curcumin I và curcumin III được khảo sát bằng phương pháp DFT (phiếm hàm mật độ) trên phần mềm Gaussian 16 (Rev. C.01) [28]. Nghiên cứu sử dụng mức lý thuyết M06-2X/6-311+G(d,p) và được mô phỏng trong môi trường nước, sử dụng mô hình solvat hóa dựa trên mật độ (*solvation model based on density* – SMD). Sau khi khảo sát các cấu dạng có thể có, cấu dạng bền nhất của mỗi hợp chất sẽ được dùng để làm phối tử tiến hành trong nghiên cứu Docking phân tử.



Hình 2. Cấu trúc protein đích: (A) Phosphoinositide 3-kinase, (B) Protein kinase B và (C) Glucosamine 6-phosphate synthase.

Phần mềm Autodock 4.2.6 [29] được sử dụng để tiến hành các mô phỏng docking. Quá trình mô phỏng sử dụng thuật toán Lamarckian Genetic Algorithm (LGA) với các thông số đáng chú ý như sau: (i) số lần chạy GA (Number of

GA Runs): 30; (ii) số cá thể trong nhóm (Population Size): 300; (iii) số đánh giá năng lượng cực đại (Maximum Number of evals): 10.000.000.

Bảng 1. Tham số hộp lưới của từng protein

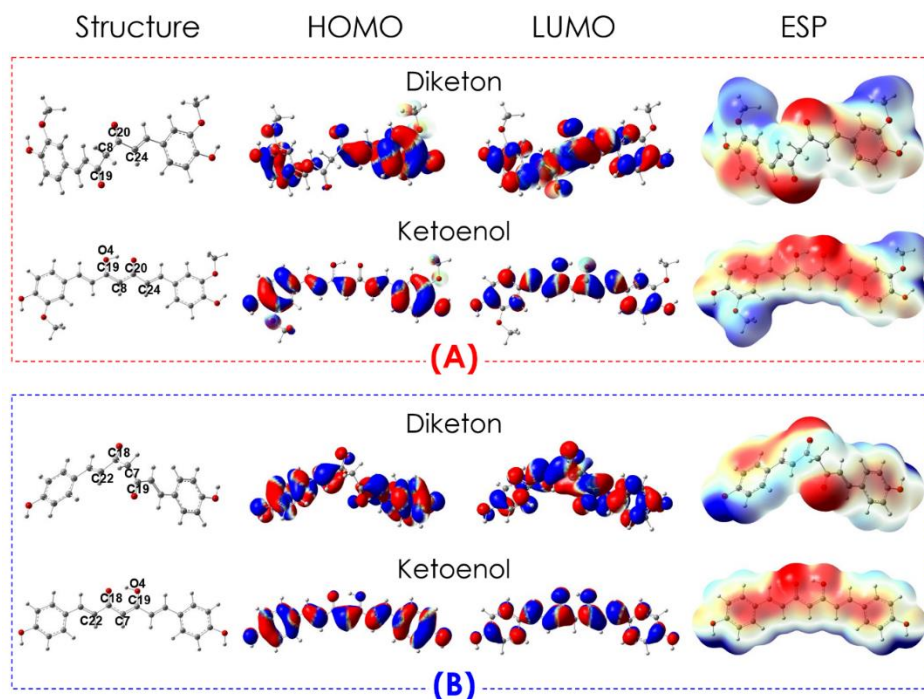
Protein	AKT			PI3K			GLCN6P		
Grid box center									
	x	y	z	x	y	z	x	y	z
	-22,1	3,6	11,2	44,5	14,2	30,9	-18,2	3,9	6,0
Grid box size									
	x	y	z	x	y	z	x	y	z
	58	58	58	60	60	60	60	60	60

Phần mềm AutoDockTools 1.5.6 và Discovery Studio 2021 Client được sử dụng để phân tích hình ảnh hai chiều và ba chiều của kết quả mô phỏng. Các kết quả mô phỏng sẽ được sắp xếp theo năng lượng tự do liên kết (ΔG) và vị trí liên kết giữa protein và phối tử. Các phối tử có năng lượng tự do liên kết tốt nhất (ΔG thấp nhất) với protein sẽ được chọn làm các hoạt chất có hoạt tính tiềm năng.

3. Kết quả và thảo luận

3.1. Cấu trúc phân tử và tính chất điện tử

Trong nghiên cứu này, các cấu dạng có thể có của Cur-I và Cur-III đã được tối ưu hóa để xác định các cấu trúc bền nhất, là dạng tồn tại chính của mỗi hợp chất. Cấu trúc tối ưu hóa, phân bố orbital biên HOMO, LUMO và bề mặt thế năng tĩnh điện (ESP) của dạng bền nhất đối với hai hợp chất curcumin I (Cur-I) và curcumin III (Cur-III), tồn tại ở hai dạng diketon và ketoenol, trong dung môi nước ở mức lý thuyết M06-2X/6-311+G(d,p) được trình bày ở Hình 3.



Hình 3. Cấu trúc tối ưu hóa, orbital biên HOMO-LUMO và bề mặt thế năng tĩnh điện ESP (từ -4×10^{-2} đến 4×10^{-2} a.u.) của (A) curcumin I và (B) curcumin III ở hai dạng diketon và ketoenol (màu đỏ mang điện tích âm, màu xanh mang điện tích dương).

Kết quả về cấu trúc bền nhất của Cur-I và Cur-III được trình bày trong Hình 3. Trong hai cấu trúc này, mỗi vòng thơm của Cur-III chỉ liên kết với một nhóm hydroxyl (-OH), trong khi đối với Cur-I là một nhóm hydroxyl và một nhóm methoxy (-OCH₃). Các vòng thơm trong phân tử Cur-I và Cur-III được gắn với nhau bằng cầu nối chứa các nguyên tử cacbon chưa bão hòa (C=C và -CO-). Trong nghiên cứu này, các chất nghiên cứu tồn tại ở hai dạng tautomer hóa là diketon (-CO-CH₂-CO-) và ketoenol (-CO-CH=CH(OH)-). Tuy nhiên, do sự dịch chuyển nguyên tử hydro (thuộc C8) trong dạng diketon về nguyên tử O4 ở dạng ketoenol đã khiến cho cấu trúc phân tử của hai dạng này tương đối có sự khác biệt, đặc biệt là sự đồng phẳng của phân tử. Thật vậy, các dạng ketoenol của cả Cur-I và Cur-III gần như đồng phẳng với các góc nhị diện chứa C tại cầu nối giữa hai vòng có giá trị xấp xỉ 180° trong cả hai pha nước và PEA. Ngược lại, giá trị góc nhị diện C19-C8-C20-C24 thuộc Cur-I trong hai pha này có giá trị lần lượt là -179,06° và -179,56°, và góc C22-C18-C7-C19 tương ứng đối với Cur-III là -180° và -179,74°. Về cơ bản, cấu trúc của hai hợp chất nghiên cứu không có sự khác biệt rõ nhiều về cấu trúc trong hai pha. Tuy nhiên, độ dài liên kết O4-H trong dạng ketoenol của cả Cur-I và Cur-III trong pha nước (lần lượt là 1,01 và 1,01) ngắn hơn so với độ dài tương ứng trong PEA (lần lượt là 1,02 và 1,02).

Cấu trúc HOMO biểu thị vùng orbital phân tử bị chiếm chỗ có năng lượng cao nhất. Do đó, orbital HOMO cho phép dự đoán các vị trí có khả năng cho điện tử cao nhất của phân tử. Ngược lại, cấu trúc LUMO biểu thị vùng không gian không bị chiếm chỗ, hay vùng không gian trống điện tử, có năng lượng thấp nhất. Vì vậy, orbital LUMO biểu thị các vùng không gian có năng lượng thấp nhất để phân tử nhận hoặc kích thích một điện tử. Đối với Cur-I và Cur-III, nhìn chung các orbital HOMO và LUMO phân bố trên toàn bộ cấu trúc của các hợp chất nghiên cứu (Hình 3).

Giản đồ bề mặt thế năng tĩnh điện (ESP map) thể hiện sự phân bố điện tích và các tính chất liên quan đến điện tích của phân tử. Màu đỏ biểu diễn các vùng có điện tích âm nhất, màu xanh dương đại diện cho các vùng có tính điện dương nhất. Dựa vào Hình 3, vùng có tính điện âm nhất của dạng diketon ở cả 2 hợp chất nghiên cứu đều được tìm thấy tại các liên kết đôi C=O. Trong khi đó, đối với dạng ketoenol, tại các liên kết đôi C=O, C=C và mạch cacbon nối hai vòng polyphenol các vùng có tính điện âm nhất. Ngược lại, các nhóm hydroxyl-phenolic và methoxy được xác định là các vùng tích điện dương nhất của Cur-I và Cur-III.

3.2. Năng lượng liên kết và các tương tác được tạo thành

Các hợp chất nghiên cứu này sẽ được *dock* với ba protein Phosphoinositide 3-kinase (PI3K), Protein kinase B (AKT) và Glucosamine 6-phosphate synthase (GLCN6P) (Hình 2), để xác định năng lượng tự do liên kết (ΔG , kcal/mol) và tương tác với trung tâm hoạt động để đánh giá khả năng ức chế ba protein này. Kết quả thu được cho phép đánh giá được hoạt tính chống ung thư và kháng khuẩn của chúng.

Kết quả về năng lượng tự do liên kết giữa hợp chất nghiên cứu với enzyme/protein cũng như vị trí tương tác giữa chúng và bản chất các liên kết tương tác sẽ thu được từ tính toán docking. Từ đó cho phép xác định hợp chất có tiềm năng hoạt tính (*Hit Compounds*) dựa vào tiêu chí năng lượng liên kết với enzyme/protein tốt nhất. Những hợp chất nào có tiềm năng hoạt tính cao nhất sẽ được chọn làm đối tượng nghiên cứu tiếp theo để phát triển thành thuốc điều trị bệnh ung thư, kháng khuẩn bằng các nghiên cứu thực nghiệm.

Giá trị năng lượng liên kết tự do Gibbs (ΔG) tốt nhất của các hợp chất nghiên cứu với protein đích AKT, PI3K, GLCN6P được trình bày cụ thể ở Bảng 2. Bên cạnh đó, các protein đích này còn được *dock* với hai chất chuẩn là Oxaliplatin (một

chất ức chế chuẩn trong điều trị ung thư) và Fluconazol (một chất kháng nấm dùng để điều trị các bệnh nhiễm nấm) nhằm thực hiện việc so sánh. Các hợp chất nghiên cứu liên kết với thụ thể protein tốt nhất khi có mức năng lượng tự do Gibbs (ΔG) thấp nhất.

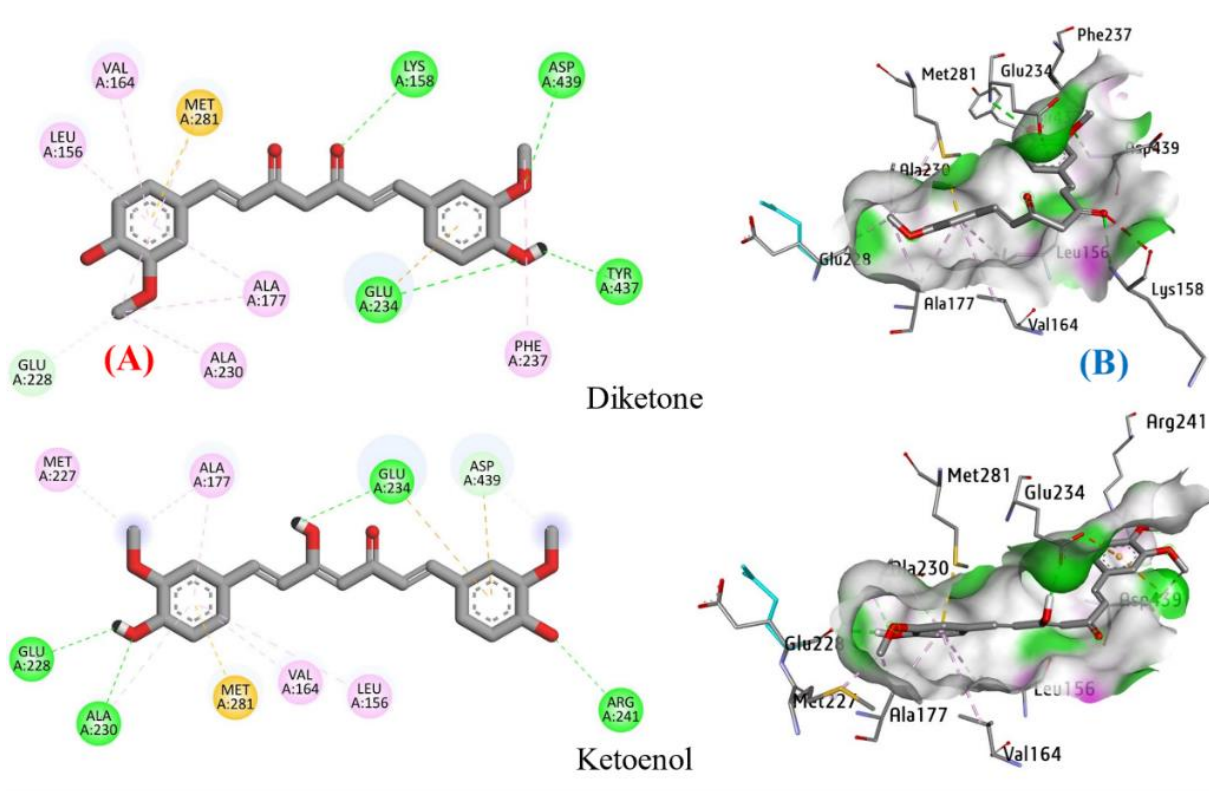
Quan sát Bảng 2, năng lượng liên kết của các hợp chất đối với hai protein liên quan đến các bệnh ung thư là AKT và PI3K cho thấy tất cả các dạng tồn tại của hai hợp chất nghiên cứu Cur-I và Cur-III đều có điểm năng lượng liên kết tốt hơn so với chất ức chế chuẩn Oxaliplatin (-8,45 kcal/mol và -6,71 kcal/mol). Cụ thể, năng lượng ΔG của hợp chất nghiên cứu có giá trị năng lượng ΔG từ -9,02 đến -8,48 kcal/mol (với protein AKT) và từ -9,55 đến -8,58 kcal/mol (với

PI3K). Về khả năng liên kết với protein GLCN6P, toàn bộ các chất có năng lượng liên kết từ -8,2 đến -7,19 kcal/mol, thấp hơn so với chất chuẩn tương ứng Fluconazol (-6,52 kcal/mol). Như vậy, tất cả các hợp chất nghiên cứu đều có khả năng liên kết với các protein tốt hơn chất chuẩn tương ứng, là các loại thuốc đã được thương mại hóa để điều trị bệnh tương ứng. Ngoài ra, dựa vào giá trị năng lượng liên kết (ΔG), đối với hoạt tính chống ung thư thì Cur-I (-9,55 đến -8,48 kcal/mol) có hoạt tính cao hơn so với Cur-III (-8,97 đến -8,58 kcal/mol). Ngược lại, đối với hoạt tính kháng khuẩn tương ứng với protein GLCN6P thì khả năng liên kết với thụ thể của Cur-III (-8,2 kcal/mol) tốt hơn so với Cur-I (-7,73 kcal/mol).

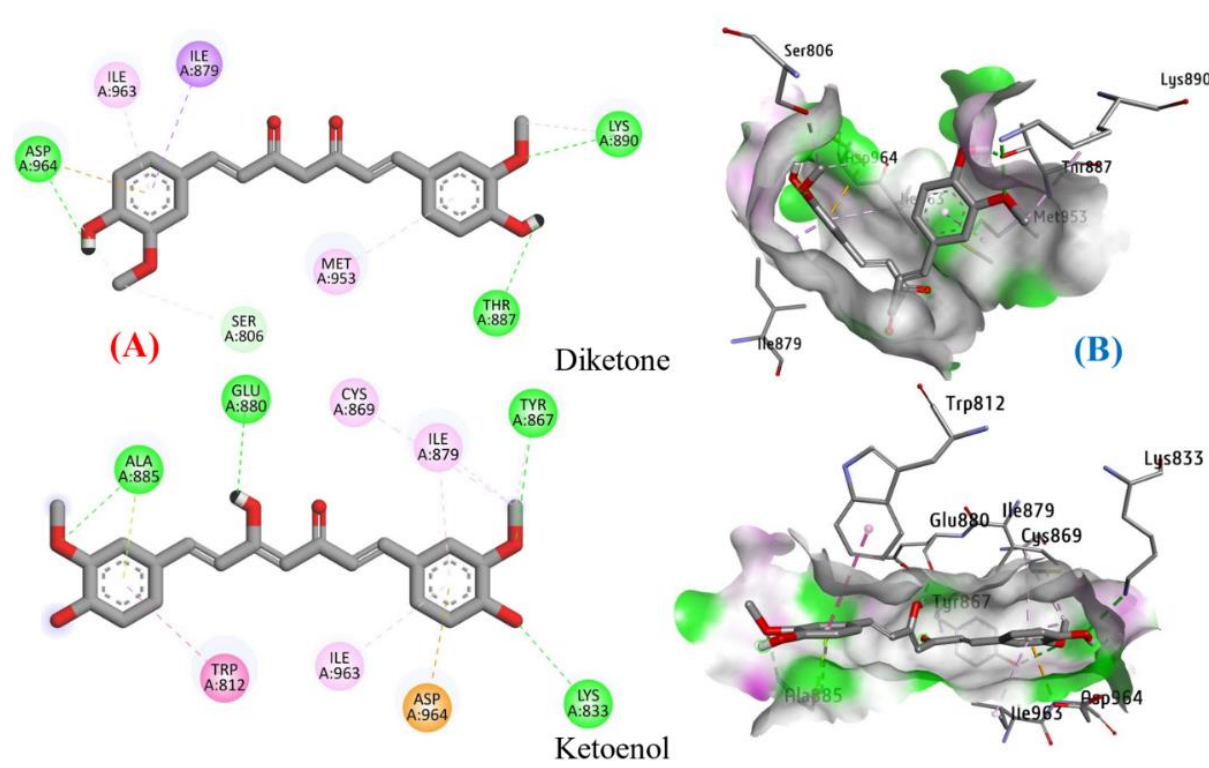
Bảng 2. Năng lượng liên kết tự do Gibbs của các hợp chất nghiên cứu với ba protein là Phosphoinositide 3-kinase (PI3K), Protein kinase B (AKT) và Glucosamine 6-phosphate synthase (GLCN6P) (đơn vị, kcal/mol).

Tên chất	Năng lượng liên kết tự do (ΔG)		
	AKT	PI3K	GLCN6P
Cur-I	Diketon	-9.02	-7.73
	Ketoenol	-8.48	-7.68
Cur-III	Diketon	-8.86	-8.2
	Ketoenol	-8.58	-7.19
Oxaliplatin	-8.45	-6.71	-
Fluconazol	-	-	-6.52

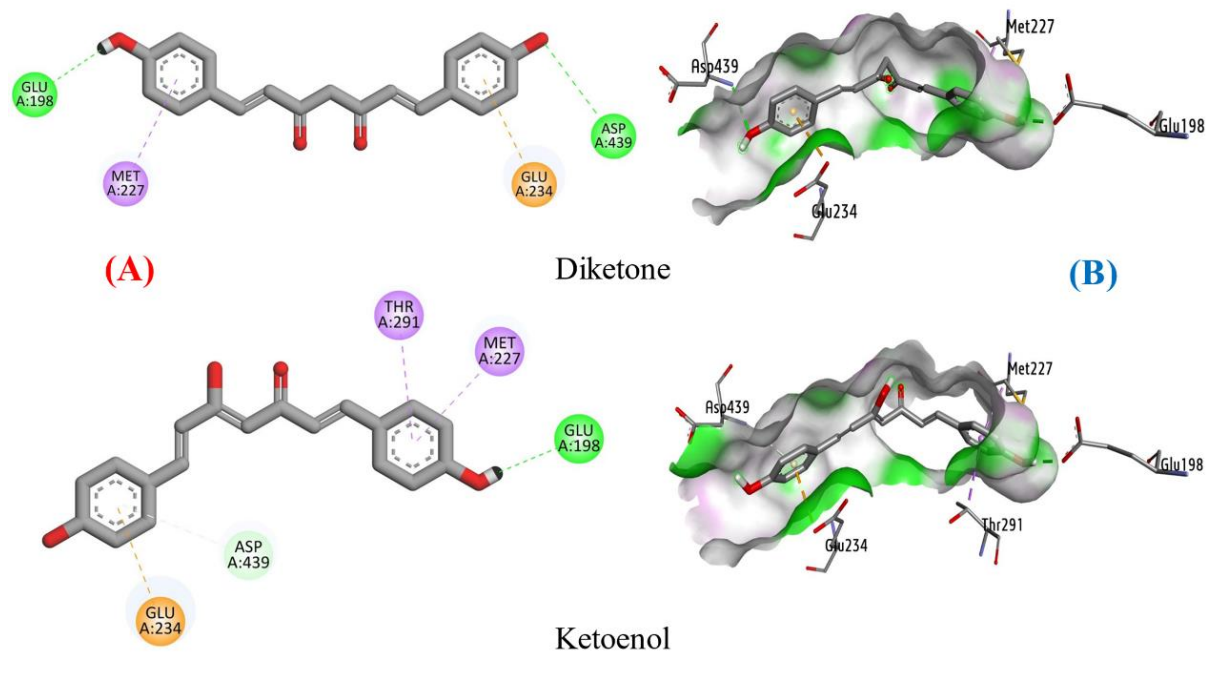
Hình 4 – 9 thể hiện các hướng liên kết có điểm năng lượng tốt nhất của từng hoạt chất nghiên cứu với ba protein AKT, PI3K và GLCN6P.



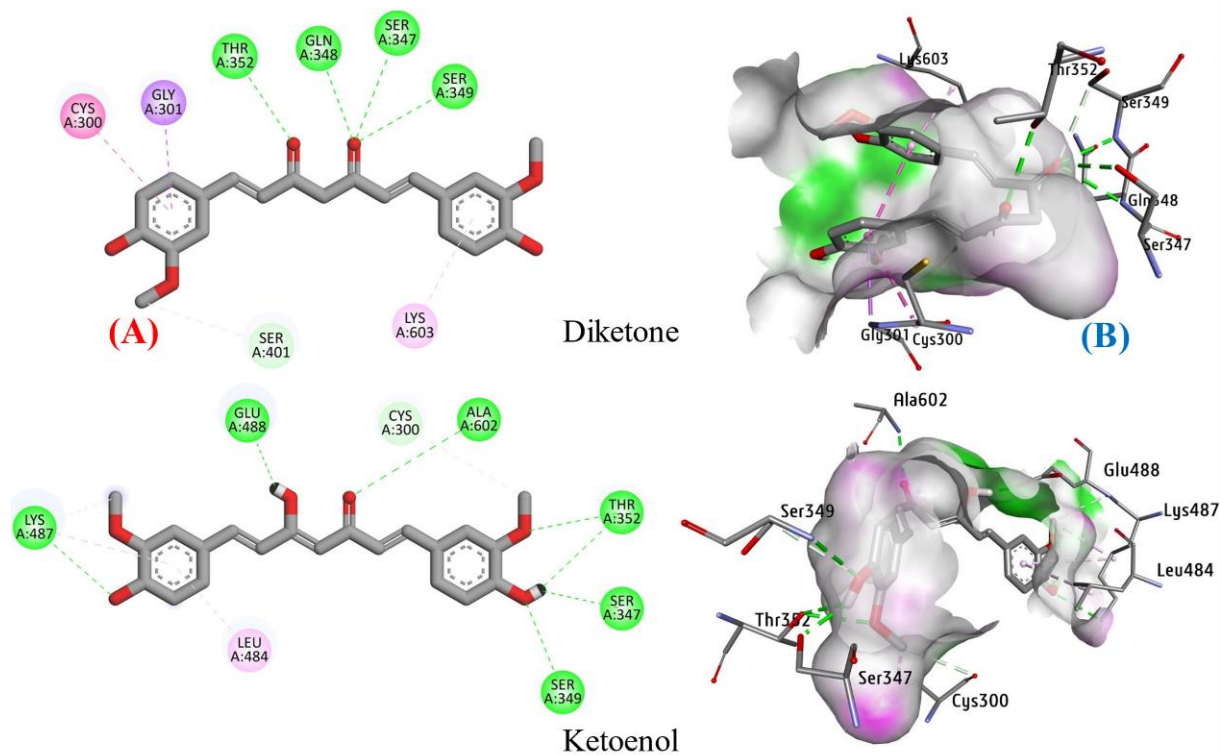
Hình 4. Ảnh 2D (A) và 3D (B) mô tả tương tác liên kết giữa hai dạng diketon và ketoenol của Cur-I với protein AKT.



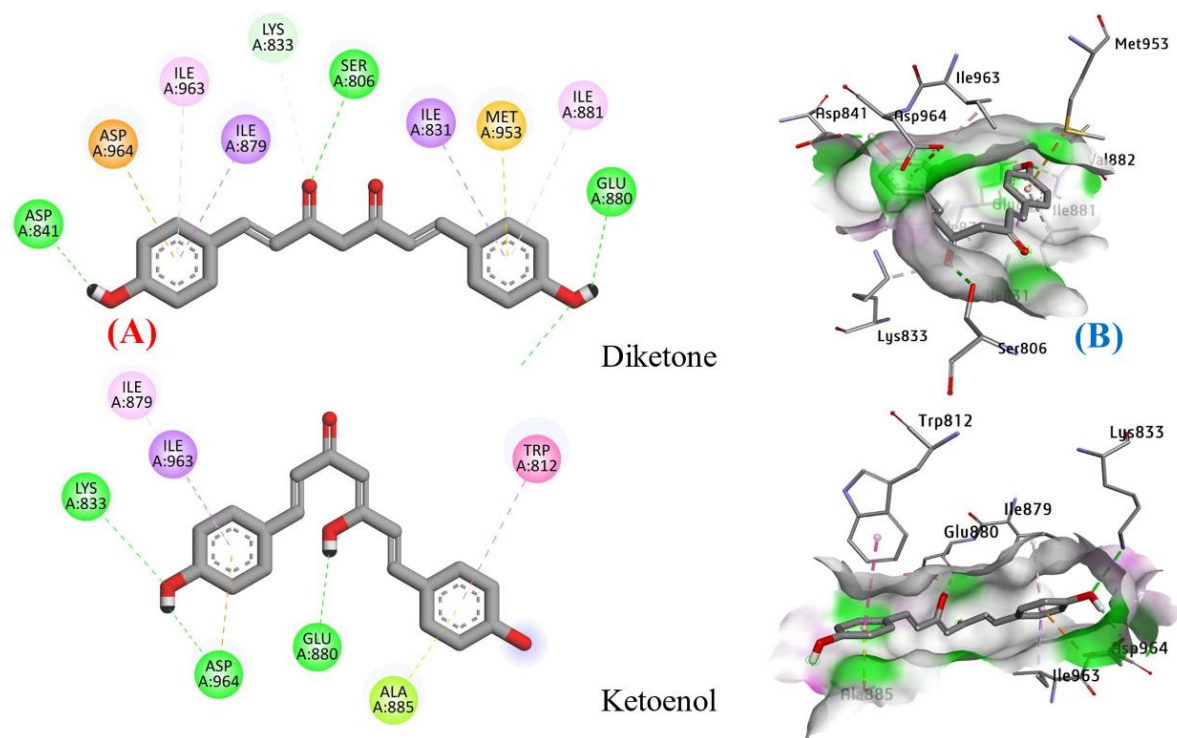
Hình 5. Ảnh 2D (A) và 3D (B) mô tả tương tác liên kết giữa hai dạng diketon và ketoenol của Cur-I với protein PI3K.



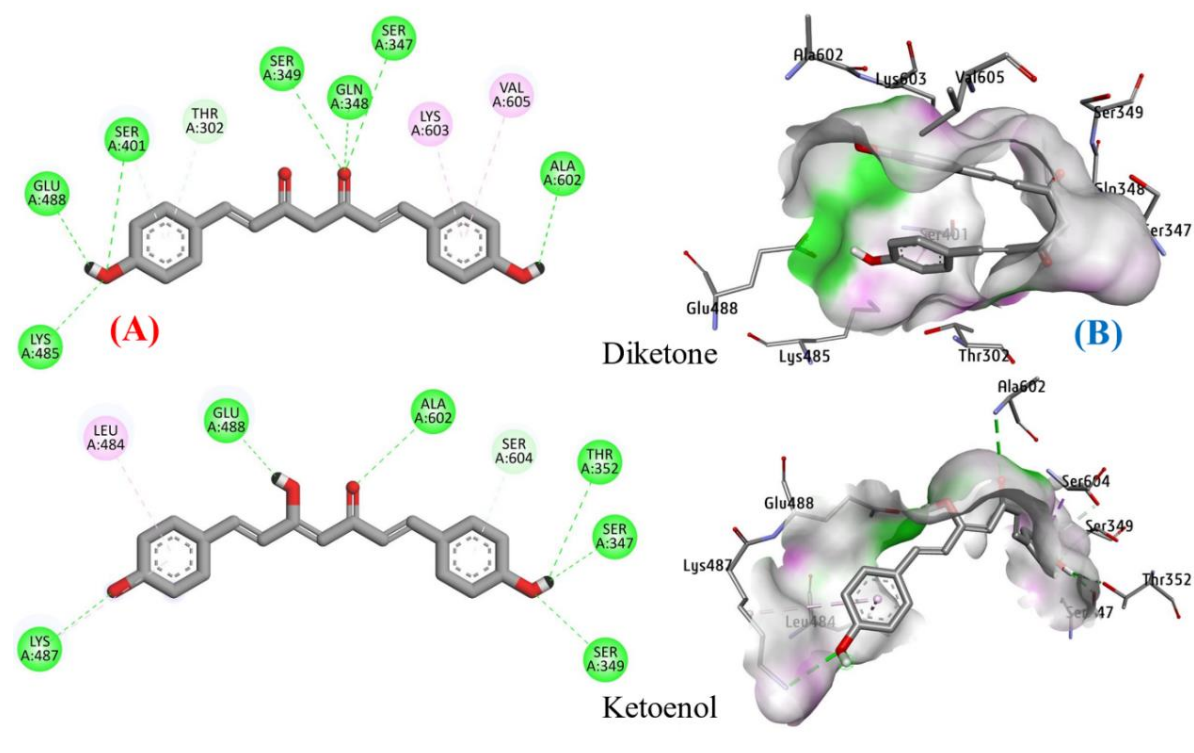
Hình 6. Ảnh 2D (A) và 3D (B) mô tả tương tác liên kết giữa hai dạng diketon và ketoenol của Cur-I với protein GLCN6P.



Hình 7. Ảnh 2D (A) và 3D (B) mô tả tương tác liên kết giữa hai dạng diketon và ketoenol của Cur-III với protein AKT.



Hình 8. Ảnh 2D (A) và 3D (B) mô tả tương tác liên kết giữa hai dạng diketon và ketoenol của Cur-III với protein PI3K.



Hình 9. Ảnh 2D (A) và 3D (B) mô tả tương tác liên kết giữa hai dạng diketon và ketoenol của Cur-III với protein GLCN6P

Các liên kết hydro được tạo thành trong vùng hoạt động của protein khi phối tử và protein tương tác với nhau được thể hiện qua Bảng 3. Ngoài ra, các tương tác được hình thành giữa hợp chất nghiên cứu và protein bao gồm tương tác π -alkyl, π -sulphur và π - σ (Hình 4-9).

Bảng 3. Liên kết hydro tạo thành trong vùng hoạt động của protein

Phối tử	Protein			
	AKT	PI3K	GLCN6P	
	Liên kết hydro			
Cur-I	Diketon	GLU 234, LYS 158, ASP 439, TYR 437	THR 887, ASP 964, LYS 890	GLU 198, ASP 439
	Ketoenol	ALA 230, GLU 234, ARG 241, GLU 228	GLU 880, ALA 885, LYS 833, TYR 867	GLU 198
Cur-III	Diketon	THR 352, GLN 348, SER 347, SER 349	SER 806, GLU 880, ASP 841	SER 347, GLN 348, SER 349, SER 401, LYS 485, GLU 488, ALA 602
	Ketoenol	LYS 487, GLU 488, ALA 602, THR 352, SER 347, SER 349	GLU 880, ASP 964, LYS 833	SER 347, SER 349, THR 352, GLU 488, LYS 487, ALA 602

3.3. Thảo luận chung

Protein Phosphoinositide 3-kinase (PI3K) và Protein kinase B (AKT) là hai protein quan trọng trong hoạt động chống ung thư. Việc ngăn chặn hoạt động của chúng có thể giúp ngăn chặn sự phát triển và khiến tế bào ung thư tự phá hủy. Các nghiên cứu hiện nay đang tập trung vào việc tìm ra các thuốc có thể ức chế hoạt động của PI3K và AKT, nhằm cải thiện điều trị ung thư.

Các kết quả của việc docking phân tử cho thấy, các hợp chất nghiên cứu đều có khả năng tương tác tốt với protein AKT và PI3K. Trong đó, việc tạo được các liên kết hydro, tương tác π -alkyl, π -sulphur và π - σ với các amino acid trong vùng hoạt động của protein dự đoán các chất nghiên cứu có khả năng ức chế protein AKT, PI3K để trở thành tác nhân chống ung thư tiềm năng.

Bên cạnh đó, protein Glucosamine 6-phosphate synthase (GLCN6P) là một enzym quan trọng trong quá trình tổng hợp murein, thành phần chính của vách tế bào của vi khuẩn. Vì vậy, các phân tử có khả năng tương tác tốt với protein này có thể trở thành các tác nhân kháng khuẩn tiềm năng. Trong nghiên cứu này, các hợp

chất chúng tôi nghiên cứu Cur-I và Cur-III đều có khả năng ức chế tốt với GLCN6P với năng lượng liên kết (-8,2 đến -7,73 kcal/mol) tốt hơn so với chất ức chế chuẩn Fluconazol (-6,52 kcal/mol). Bên cạnh đó, các hợp chất này tạo được các liên kết hydro, tương tác π -alkyl, π -sulphur và π - σ với các amino acid trong vùng hoạt động của protein.

Tuy nhiên, việc tìm kiếm các phân tử tiềm năng này chỉ là bước đầu trong quá trình phát triển các tác nhân chống ung thư và kháng khuẩn. Những phân tử này cần được thực hiện thêm những thử nghiệm khác để đánh giá kỹ lưỡng hơn về độ an toàn và tác dụng trước khi điều chế các loại thuốc điều trị.

4. Kết luận

Hoạt tính sinh học (chống ung thư và kháng khuẩn) của Cur-I và Cur-III thực hiện qua việc tương tác các chất nghiên cứu với ba protein đích AKT, PI3K và GLCN6P, sau đó so sánh với hai chất chuẩn Oxaliplatin và Fluconazol, thu được các kết quả sau:

- Tất các hợp chất nghiên cứu đều có tiềm năng sinh học với các giá trị năng lượng liên kết tốt hơn so với các chất ức chế chuẩn tương ứng.

- Các hợp chất nghiên cứu đều có tiềm năng chống ung thư và kháng khuẩn khi tạo được các liên kết hydro, tương tác π -alkyl, π -sulphur và π - σ với các amino acid trong vùng hoạt động của protein.

Tài liệu tham khảo

- [1] Aggarwal, B.B., Kumar, A., Bharti, A. C. (2003). "Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies", *Anticancer research*, 23(1/A), 363-398.
- [2] Trujillo, J., Chirino, Y. I., Molina-Jijón, E., Andérica-Romero, A. C., Tapia, E., Pedraza-Chaverrí, J. (2013). "Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: Recent findings", *Redox biology*, 1(1), 448-456. DOI: 10.1016/j.redox.2013.09.003.
- [3] Ashrafizadeh, M., Zarrabi, A., Hushmandi, K., Zarrin, V., Moghadam, E. R., Hashemi, F., Makvandi, P., Samarghandian, S., Khan, H., Hashemi, F. (2020). "Toward regulatory effects of curcumin on transforming growth factor-beta across different diseases: a review", *Frontiers in pharmacology*, 11, 585413. DOI: 10.3389/fphar.2020.585413.
- [4] Augustyniak, A., et al. (2010). "Natural and synthetic antioxidants: an updated overview", *Free Radical Research*, 44, 1216-1262. DOI: 10.3109/10715762.2010.508495.
- [5] Goel, A., Kunnumakkara, A. B., Aggarwal, B. B. (2008). "Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic", *Biochemical pharmacology*, 75(4), 787-809. DOI: 10.1016/j.bcp.2007.08.016.
- [6] González-Salazar, A., et al. (2011). "Curcumin protects from cardiac reperfusion damage by attenuation of oxidant stress and mitochondrial dysfunction", *Cardiovascular toxicology*, 11, 357-364. DOI: 10.1007/s12012-011-9128-9.
- [7] Anthwal, A., Thakur, B. K., Rawat, M. S. M., Rawat, D. S., Tyagi, Amit, A. K., Aggarwal, B. B. (2014). "Synthesis, characterization and in vitro anticancer activity of C-5 curcumin analogues with potential to inhibit TNF- α -induced NF- κ B activation", *Biomed Research International*, 524161. DOI: 10.1155/2014/524161.
- [8] Aggarwal, B. B., Harikumar, K. B. (2009). "Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases", *The international journal of biochemistry cell biology*, 41(1), 40-59. DOI: 10.1016/j.biocel.2008.06.010.
- [9] Townsend, D. M., Tew, K. D. (2003). "The role of glutathione-S-transferase in anti-cancer drug resistance", *Oncogene*, 22(47), 7369-7375. DOI: 10.1038/sj.onc.1206940.
- [10] Kumar, D., et al. (2013). "Synthesis, molecular docking and in vitro antimicrobial studies of new hexahydroindazole derivatives of curcumin", *Letters in Drug Design Discovery*, 10(2), 119-128. DOI: 10.2174/157018013804725161.
- [11] Crețu, E., Trifan, A., Vasincu, A., Miron, A. (2012). "Plant-derived anticancer agents-curcumin in cancer prevention and treatment", *Revista Medicochirurgicala a Societății de Medici și Naturaliști din Iași*, 116(4), 1223-9.
- [12] Lu, H., Ouyang, W., Huang, C. (2006). "Inflammation, a key event in cancer development", *Molecular cancer research*, 4(4), 221-233. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-05-0261.
- [13] Carmona-Ramírez, I., et al. (2013). "Curcumin restores Nrf2 levels and prevents quinolinic acid-induced neurotoxicity", *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 24(1), 14-24. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2011.12.010.
- [14] Mohankumar, K., et al. (2014). "Mechanism of apoptotic induction in human breast cancer cell, MCF-7, by an analog of curcumin in comparison with curcumin—an in vitro and in silico approach", *Chemico-biological interactions*, 210, 51-63. DOI: 10.1016/j.cbi.2013.12.006.
- [15] Reyes-Fermín, L. M., et al. (2012). "Neuroprotective effect of α -mangostin and curcumin against iodoacetate-induced cell death", *Nutritional neuroscience*, 15(5), 34-41. DOI: 10.1179/1476830512Y.0000000011.
- [16] Ueki, M., Ueno, M., Morishita, J., Maekawa, N. (2013). "Curcumin ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity by inhibiting renal inflammation in mice", *Journal of bioscience bioengineering*, 115(5), 547-551. DOI: 10.1016/j.jbiosc.2012.11.007.
- [17] Wang, M. E., et al. (2012). "Curcumin protects against thioacetamide-induced hepatic fibrosis by attenuating the inflammatory response and inducing apoptosis of damaged hepatocytes", *The Journal of nutritional biochemistry*, 23(10), 1352-1366. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2011.08.004.
- [18] Maheshwari, R. K., Singh, A. K., Gaddipati, J., Srimal, R. C. (2006). "Multiple biological activities of curcumin: a short review", *Life sciences*, 78(18), 2081-2087. DOI: 10.1016/j.lfs.2005.12.007.
- [19] Marcus, R. A. (1997). "Electron transfer reactions in chemistry theory and experiment", *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 438(1-2), 251-259. DOI: 10.1016/S0022-0728(97)00091-0.
- [20] Simić, S., Popovic, L. C. (2012). "Physical parameters of the relativistic shock waves in GRBs: The case of 30 GRBs", *International Journal of*

- Modern Physics D*, 21(03), 1250028. DOI: <https://doi.org/10.1142/S0218271812500289>.
- [21] Fujisawa, S., Atsumi, T., Ishihara, M., Kadoma, Y. (2004). "Cytotoxicity, ROS-generation activity and radical-scavenging activity of curcumin and related compounds", *Anticancer research*, 24(2B), 563-570.
- [22] Reuter, S., Gupta, S. C., Chaturvedi, M. M. Aggarwal, B. B. (2010). "Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked?", *Free radical biology medicine*, 49(11), 1603-1616. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006.
- [23] Mun, S. H., et al. (2013). "Synergistic antibacterial effect of curcumin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*", *Phytomedicine*, 20(8-9), 714-718. DOI: 10.1016/j.phymed.2013.02.006.
- [24] Gupta, S. C. et al. (2014). "Downregulation of tumor necrosis factor and other proinflammatory biomarkers by polyphenols", *Archives of biochemistry biophysics*, 559, 91-99. DOI: 10.1016/j.abb.2014.06.006.
- [25] Hosseini, A., Ghorbani, A. (2015). "Cancer therapy with phytochemicals: evidence from clinical studies". *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 5(2), 84-97.
- [26] García-Niño, W. R. et al. (2013). "Curcumin pretreatment prevents potassium dichromate-induced hepatotoxicity, oxidative stress, decreased respiratory complex I activity, and membrane permeability transition pore opening", *Evidence-based complementary alternative medicine*, 424692. DOI: 10.1155/2013/424692.
- [27] Yu, Y., Shen, Q., Lai, Y., Park, S. Y., Ou, X., Lin, D., Jin, M., Zhang, W. (2018). "Anti-inflammatory effects of curcumin in microglial cells", *Frontiers in pharmacology*, 9, 386. DOI: 10.3389/fphar.2018.00386.
- [28] Frisch, M. J. et al. Gaussian 16, Revision C.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT. (2016).
- [29] Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S. and Olson, A. J. (2009). «Autodock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility». *Journal of Computational Chemistry*, 16, 2785-91. DOI: 10.1002/jcc.21256.