

INVESTIGATION OF CELL PROLIFERATION INHIBITION THROUGH PROTEIN TP53-INDUCIBLE GLYCOLYSIS AND APOPTOSIS REGULATOR (TIGAR) OF COMPOUNDS ISOLATED FROM *Goniothalamus elegans* Ast

Tran Thi Thuy Linh¹, Tran Ngoc Nhu Quynh¹, Truong Thanh Huyen¹

Luong Boi Tuyen¹, Nguyen Thi Kim Tuyen¹, Nguyen Tan Khanh^{2*}

¹University of Medicine and Pharmacy - Hue University, ²Dong A University

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 10/8/2022	Our study investigated the ability of <i>Goniothalamus elegans</i> Ast to inhibit growth of cancer cell, and evaluated the biological mechanism through inhibition of TIGAR protein activity. Extracts, fractions and isolated compounds were tested for the cytotoxicity of the HepG2 cancer cell line. The extract showed strong mode with IC ₅₀ value of 19.74 µg/mL. Notably, the IC ₅₀ values of two alkaloids, liriodenine and lysicamine were 18.12 ± 0.21 and 34.48 ± 1.21 µg/mL, respectively. The molecular docking method was used to validate the interaction between compounds and TIGAR proteins. The results indicate that liriodenine and lysicamine have strong binding affinity with TIGAR protein with values of -8.2 and -7.8 Kcal/mol, respectively. Our study shows that <i>G. elegans</i> extract and two compounds including liriodenine and lysicamine have the ability to inhibit the growth of HepG2 cancer cell line through the mechanism of binding to TIGAR protein. However, further experiments are required for confirming the molecular mechanisms through the TIGAR protein.
Revised: 04/11/2022	
Published: 23/11/2022	
KEYWORDS	
TIGAR	
TP53	
<i>Goniothalamus elegans</i>	
Liriodenine	
Lysicamine	

KHẢ NĂNG ỨC CHẾ PROTEIN ĐIỀU HÒA QUÁ TRÌNH ĐƯỜNG PHÂN VÀ APOPTOSIS CỦA TP53 TRONG CON ĐƯỜNG TĂNG SINH TẾ BÀO UNG THƯ CỦA CÁC HỢP CHẤT TỪ CÂY *Goniothalamus elegans* Ast (Annonaceae)

Trần Thị Thuỳ Linh¹, Trần Ngọc Như Quỳnh¹, Trương Thanh Huyền¹

Lương Bội Tuyền¹, Nguyễn Thị Kim Tuyền¹, Nguyễn Tấn Khanh^{2*}

¹Trường Đại học Y Dược - ĐH Huế, ²Trường Đại học Đông Á

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 10/8/2022	Nghiên cứu của chúng tôi nhằm đánh giá khả năng ức chế sự phát triển tế bào ung thư của cây <i>Goniothalamus elegans</i> Ast và dự đoán cơ chế tác dụng của các hợp chất phân lập thông qua việc ức chế protein điều hòa quá trình đường phân và apoptosis của TP53 (TIGAR). Cao toàn phần, cao phân đoạn và hợp chất phân lập được thử nghiệm khả năng gây độc tế bào ung thư gan HepG2. Cao toàn phần thể hiện khả năng ức chế tốt với giá trị IC ₅₀ là 19,74 µg/mL. Đáng chú ý, giá trị IC ₅₀ của hai alkaloid là liriodenine và lysicamine được phân lập từ <i>G. elegans</i> lần lượt là 18,12 ± 0,21 và 34,48 ± 1,21 µg/mL. Phương pháp mô phỏng tương tác phân tử được sử dụng để dự đoán cơ chế tương tác các hợp chất với protein TIGAR. Kết quả cho thấy, liriodenine và lysicamine có ái lực liên kết mạnh với protein TIGAR với giá trị lần lượt là -8,2 và -7,8 Kcal/mol. Nghiên cứu cho thấy, cao chiết từ cây <i>G. elegans</i> và hai hợp chất liriodenine và lysicamine có khả năng ức chế sự phát triển tế bào ung thư biểu mô gan người HepG2 qua cơ chế gắn kết vào protein TIGAR. Tuy nhiên, cần các nghiên cứu thực nghiệm kiểm chứng kết quả tương tác với protein TIGAR.
Ngày hoàn thiện: 04/11/2022	
Ngày đăng: 23/11/2022	
TỪ KHÓA	
TIGAR	
TP53	
<i>Goniothalamus elegans</i>	
Liriodenine	
Lysicamine	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.6350>

* Corresponding author. Email: khanhnt2501@gmail.com

1. Giới thiệu

Ung thư là căn bệnh do tế bào bất thường hoặc bị tổn thương phân chia không kiểm soát, dẫn đến hình thành các khối u. Căn bệnh này được hình thành từ những thay đổi của các gen kiểm soát hoạt động tế bào, đặc biệt là sự phát triển và nhân lên của tế bào. Những thay đổi về gen thúc đẩy sự hình thành ung thư có thể di truyền từ cha mẹ hoặc có thể mắc phải trong quá trình trưởng thành do tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ như hoá chất và bức xạ. Protein tham gia điều hòa quá trình đường phân và chết theo chu trình của TP53 (TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator) được gọi là TIGAR, đóng vai trò quan trọng trong các quá trình sinh học như chu kỳ tế bào, chuyển hóa, chết theo chu trình, phản ứng bức xạ và di căn của tế bào [1], [2]. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng, TIGAR có biểu hiện cao hơn trong các trường hợp ung thư [3], [4]. Tăng biểu hiện của TIGAR có liên quan đến tăng tỷ lệ sống của khối u, trong khi sự suy giảm TIGAR thúc đẩy tỷ lệ chết theo chu trình của tế bào ung thư. Các đột biến đối với các gen sinh ung thư có liên quan đến sự tăng sinh và tăng biểu hiện của các gen TIGAR [5]. Điều này cung cấp cơ sở lý luận cho việc phát triển các tác nhân ức chế TIGAR có thể ức chế sự phát triển của tế bào ung thư.

Nghiên cứu và phát triển thuốc là một quá trình dài và đầy thử thách. Việc ứng dụng các phương pháp mô phỏng và sàng lọc ảo kết hợp với thí nghiệm thực nghiệm *in vitro* hoặc *in vivo* đã rút ngắn đáng kể thời gian, công sức và tăng tỷ lệ thành công trong quá trình phát triển thuốc [6]. Ngày nay, việc phát triển các loại thuốc và thực phẩm chức năng có nguồn gốc từ cây thuốc đang là xu hướng nổi bật. Nhiều hợp chất có nguồn gốc từ tự nhiên hay các hợp chất bán tổng hợp có nguồn gốc từ tự nhiên được sử dụng trực tiếp trong lâm sàng. Điều này là động lực thúc đẩy nghiên cứu về hoá học và hoạt tính sinh học của các loài thực vật, động vật nhằm tìm kiếm các phương pháp điều trị mới.

Goniothalamus là chi lớn trong họ Annonaceae bao gồm 160 loài, phân bố chủ yếu ở các vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới Nam Á. Trong Y học cổ truyền, nhiều loài trong chi này được sử dụng trị các bệnh ngoài da, sốt, thương hàn, đau dạ dày... [7], [8]. Các nghiên cứu được lý hiện đại đã chỉ ra rằng, dịch chiết và một số hợp chất được phân lập từ các loài trong chi *Goniothalamus* có hoạt tính kháng khuẩn, chống oxy hóa và đặc biệt là các khả năng gây độc tế bào ung thư [9]. Loài *Goniothalamus elegans* Ast, còn được gọi là Giác đế thanh lịch, được sử dụng rộng rãi trong điều trị bệnh tim và tiêu chảy ra máu [7], [8]. Nghiên cứu hoá thực vật của loài còn khá hạn chế, với 15 hợp chất đã phân lập, chủ yếu thuộc nhóm styryllacton và alkaloid khung aristolactam. Cũng trong nghiên cứu này, cao chiết và một số hợp chất tinh khiết đã thể hiện hoạt tính gây độc tế bào ung thư mạnh, ức chế ký sinh trùng sốt rét và kháng khuẩn tốt [10]. Trong nghiên cứu trước đây, chúng tôi báo cáo hoạt tính gây độc tế bào ung thư vú MCF-7, cũng như dự đoán cơ chế tác dụng trên BRCA-1, BRCA-2 và estrogen receptor alpha trên một số hợp chất tinh khiết phân lập từ *G. elegans* thu hái tại Việt Nam [11]. Tiếp tục nghiên cứu sâu hơn cơ chế về tác dụng gây độc tế bào cũng như tiềm năng phát triển các hoạt chất phân lập từ cây *G. elegans* thành dược phẩm hỗ trợ điều trị ung thư. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiếp tục đánh giá khả năng ức chế sự phát triển của tế bào ung thư đối với cao chiết và các hợp chất được phân lập từ cây *G. elegans*. Từ đó, phương pháp mô phỏng phân tử được sử dụng để phân tích cơ chế tương tác của các hợp chất tự nhiên đối với protein TIGAR, một protein liên quan đến quy trình chết theo chu trình của tế bào.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Chiết xuất phân lập

Quá trình chiết xuất và phân lập đã được mô tả chi tiết trong nghiên cứu trước đây của chúng tôi [11]. Cụ thể, bột thô 4,5 kg phần trên mặt đất của cây Giác đế thanh lịch được chiết với methanol (MeOH) ở nhiệt độ phòng thu được 375 g cao toàn phần. Cao MeOH được chiết phân bố lỏng - lỏng lần lượt với *n*-hexane, dichloromethane (CH₂Cl₂), ethyl acetate (EtOAc) thu được các cao *n*-hexane (H, 117,6 g), CH₂Cl₂ (D, 91,2 g), EtOAc (E, 83,3 g) và cao phần nước còn lại

(W, 74,7 g). Tiến hành quá trình phân lập các hợp chất bằng cách sử dụng các phương pháp sắc ký cột pha thường, pha đảo và sắc ký lọc gel một cách linh hoạt. Dựa vào dữ liệu phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) xác định được hợp chất là liriodenine và lysicamine [11]-[13].

2.2. Chuẩn bị cấu trúc protein và hợp chất

Cấu trúc 3D của protein TIGAR (PDB ID: 3DCY) được lấy từ Thư viện cấu trúc dữ liệu tin sinh (Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank). Độ phân giải của protein là 1,75 Å. Cấu trúc protein sau khi được tải về, tiến hành loại bỏ các hợp chất và các phân tử nước tồn tại bằng phần mềm PyMol 2.3 (Schrödinger). Bước tiếp theo tiến hành gắn thêm các phân tử hydro phân cực bằng phần mềm Autodock tool phiên bản 1.5.6. Cuối cùng, cấu trúc của protein được lưu dưới dạng pdbqt chuẩn bị cho quá trình sàng lọc. Cấu trúc 3D của các hợp chất tự nhiên được chiết xuất từ cây *G. elegans* Ast được lấy từ Thư viện cấu trúc hóa học (PubChem). Sau đó, tất cả các hợp chất được thêm các phân tử hydro và chuyển về dạng pdbqt để sử dụng cho quá trình sàng lọc bằng phần mềm Open Babel 3.1.1.

2.3. Quá trình sàng lọc ảo

Quá trình sàng lọc bằng cách gắn các hợp chất tự nhiên vào protein TIGAR sử dụng phần mềm AutoDock Vina 1.1.2. Vị trí tương tác của protein và hợp chất được dự đoán bằng Computed Atlas of Surface Topography of Proteins website (CASTp) [14]. Cấu trúc và vị trí xúc tác của protein TIGAR được mô tả ở Hình 1. Tham số của quá trình sàng lọc gồm có center_x = 28,5, center_y = 32,5, center_z = -3,5, size_x = 18,75, size_y = 26,25, size_z = 22,5. Kết quả của quá trình sàng lọc được báo cáo dưới đơn vị kcal/mol (năng lượng liên kết) và các hợp chất được xếp hạng theo thứ tự năng lượng từ cao đến thấp. Kết quả tương tác giữa các hợp chất và protein TIGAR được mô phỏng bằng phần mềm BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2020.

2.4. Đánh giá khả năng gây độc tế bào ung thư

Khả năng gây độc tế bào của cao toàn phần MeOH và các cao phân đoạn cũng như hợp chất phân lập từ cây *G. elegans* được nghiên cứu theo phương pháp của Monks với thuốc nhuộm sulforhodamine B (SRB) [15]. Dòng tế bào ung thư gan người HepG2 được nuôi trong môi trường có chứa 50 mL DMEM bao gồm L-glutamine 2 mM, sodium bicarbonate 1,5 g/L, glucose 4,5 g/L, HEPES 10 mM và sodium pyruvate 1,0 mM và FBS 10%. Môi trường nuôi cấy được thay đổi sau mỗi 48h. Sự phân ly tế bào được thực hiện với trypsin 0,05% - EDTA. Tế bào được cấy chuyển sau 3-5 ngày với tỉ lệ 1:3 và nuôi trong tủ ẩm ở 37°C với 5% CO₂. Tỉ lệ tế bào sống được xác định bằng cách sử dụng thuốc nhuộm SRB để định lượng protein tế bào. Hàm lượng protein tế bào được tính toán dựa vào mật độ quang học (Optical Density - OD). Giá trị OD máy đo được tỉ lệ thuận với lượng SRB gắn với phân tử protein. Các tế bào sống được cấy qua đêm với 4 x 10⁴ tế bào trong 180 µL môi trường trong mỗi giếng của đĩa 96 giếng. Các mẫu thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau được thêm vào từng giếng có chứa các tế bào, việc nuôi cấy được duy trì trong điều kiện không thay đổi trong 72 h. Sau khi loại bỏ môi trường, các tế bào được cố định với trichloroacetic acid (TCA) 20% (w/v) lạnh ở 4°C trong 1 giờ. Các tế bào sau đó được xử lý với SRB ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó, SRB được loại bỏ bằng cách rửa với acetic acid 1% (v/v). Cuối cùng, sử dụng Tris 10 mM để hoà tan lượng SRB đã bám và nhuộm các phân tử protein. Độ hấp thụ của dung dịch được xác định bằng máy đọc ELISA (BioTek, Washington, USA) ở bước sóng 515 nm. Ellipticine và DMSO 10% được sử dụng làm đối chứng dương và mẫu trắng. Hoạt tính gây độc tế bào được đánh giá ở các nồng độ mẫu khác nhau là 100; 20; 4 và 0,8 µg/mL. Tất cả các thí nghiệm được thực hiện ba lần. Giá trị nồng độ ức chế nửa tối đa (IC₅₀) được tính toán bằng TableCurve Version 4.0 (Systat Software, Inc., USA). Tỷ lệ ức chế (I) được tính theo công thức (1).

$$I\% = 100\% - \frac{OD_t - OD_0}{OD_c - OD_0} \times 100 \quad (1)$$

Trong đó, OD_t: giá trị mật độ quang trung bình ở ngày thứ 3; OD₀: giá trị mật độ quang trung bình tại thời điểm 0; OD_c: giá trị mật độ quang trung bình của mẫu trắng.

3. Kết quả và bàn luận

3.1. Khả năng gây độc tế bào ung thư

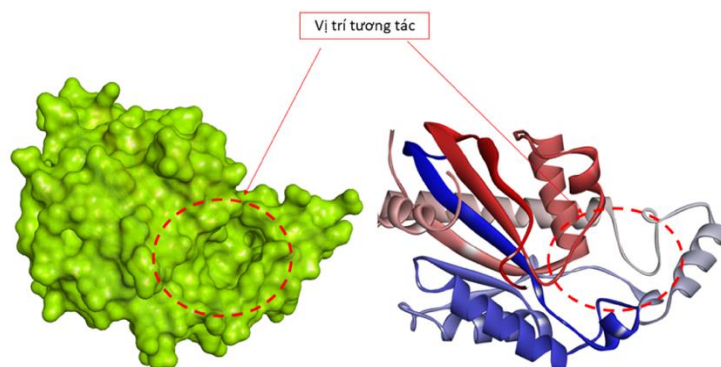
Cao chiết và hợp chất phân lập từ *G. elegans* được đánh giá khả năng ức chế sự phát triển của dòng tế bào ung thư gan HepG2, kết quả được mô tả ở Bảng 1. Cao toàn phần methanol hiện khả năng ức chế tốt nhất với giá trị IC₅₀ là 19,74 µg/mL. Trong các dịch chiết phân đoạn, dịch chiết từ phân đoạn *n*-hexane và nước không thể hiện khả năng ức chế sự phát triển của dòng tế bào HepG2. Dịch chiết ở phân đoạn dichloromethane và ethyl acetate thể hiện khả năng ức chế trung bình với giá trị lần lượt là 67,15 ± 7,72 và 43,58 ± 2,96 µg/mL. Đáng chú ý, hai alkaloid được chiết xuất từ cây *G. elegans* cũng thể hiện khả năng ức chế đối với dòng tế bào ung thư gan HepG2. Trong đó, liriodenine thể hiện khả năng ức chế với giá trị IC₅₀ là 18,12 ± 0,21 µg/mL và lysicamine thể hiện khả năng ức chế với giá trị IC₅₀ là 34,48 ± 1,21 µg/mL.

Bảng 1. Kết quả đánh giá khả năng ức chế sự phát triển của dòng tế bào ung thư gan HepG2

Chiết xuất/Hợp chất	IC ₅₀ (µg/mL)
Methanol	19,74 ± 1,43
<i>n</i> -Hexane	>100
Dichloromethane	67,15 ± 7,72
Ethyl acetate	43,58 ± 2,96
Nước	>100
Liriodenine	18,12 ± 0,21
Lysicamine	34,48 ± 1,21
Ellipticine ^b	0,38 ± 0,04

3.2. Tương tác phân tử

Với mục đích đánh giá lại kết quả *in vitro* và dự đoán cơ chế tác dụng của hai alkaloid phân lập từ *G. elegans*, tiến hành mô phỏng để đánh giá tương tác của hai hợp chất này với protein TIGAR. Có thể thấy, vị trí tương tác của protein TIGAR là một rãnh hẹp và dài nằm mặt ngoài của protein. Điều này thích hợp cho việc thiết kế các phân tử có cấu trúc nhỏ tiến vào gắn kết. Trong nghiên cứu này, gemcitabine là một thuốc ung thư được sử dụng trong thương mại, được lựa chọn như là một chất so sánh để đánh giá tương tác của liriodenine và lysicamine lên protein TIGAR. Nhiều công bố cho thấy khả năng ức chế sự phát triển của tế bào ung thư của gemcitabine thông qua cơ chế ức chế protein TIGAR [16].

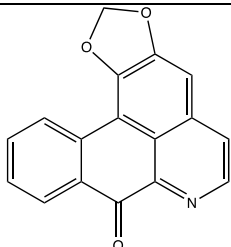
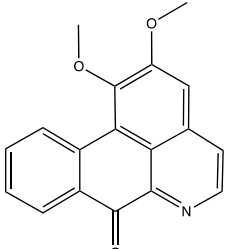
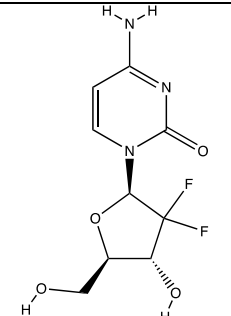


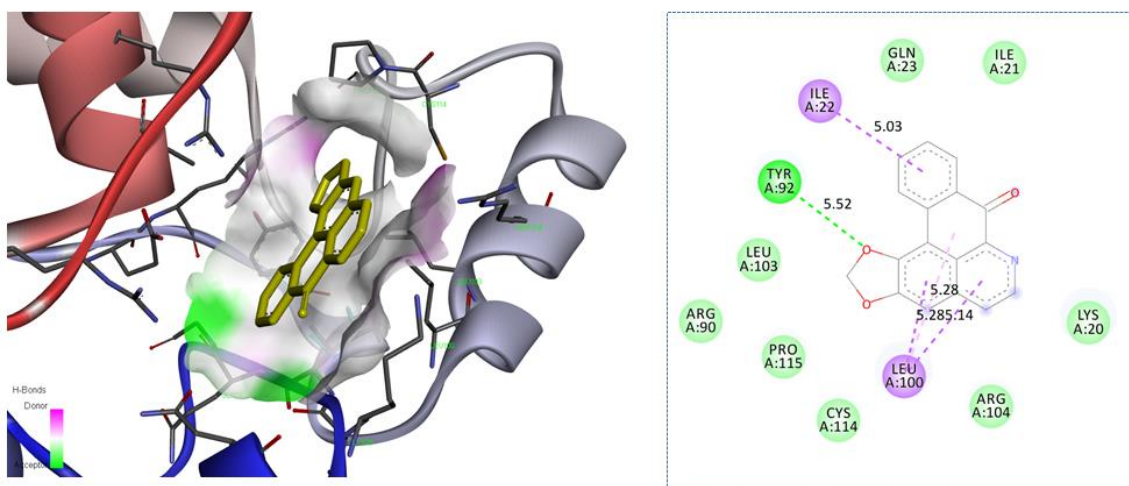
Hình 1. Cấu trúc và vị trí xúc tác của protein TIGAR

Năng lượng liên kết của gemcitabine và protein TIGAR được tính toán là -7,4 Kcal/mol, được mô tả ở Bảng 2. So với gemcitabine, hai hợp chất liriodenine và lysicamine có ái lực liên kết

mạnh hơn với protein TIGAR, lần lượt là -8,2 Kcal/mol và -7,8 Kcal/mol. Kết quả này cho thấy tiềm năng ức chế của liriodenine và lysicamine đối với TIGAR protein, một protein đóng vai trò quan trọng trong con đường tăng sinh tế bào ung thư.

Bảng 2. Năng lượng liên kết của hai alkaloid đối với protein TIGAR

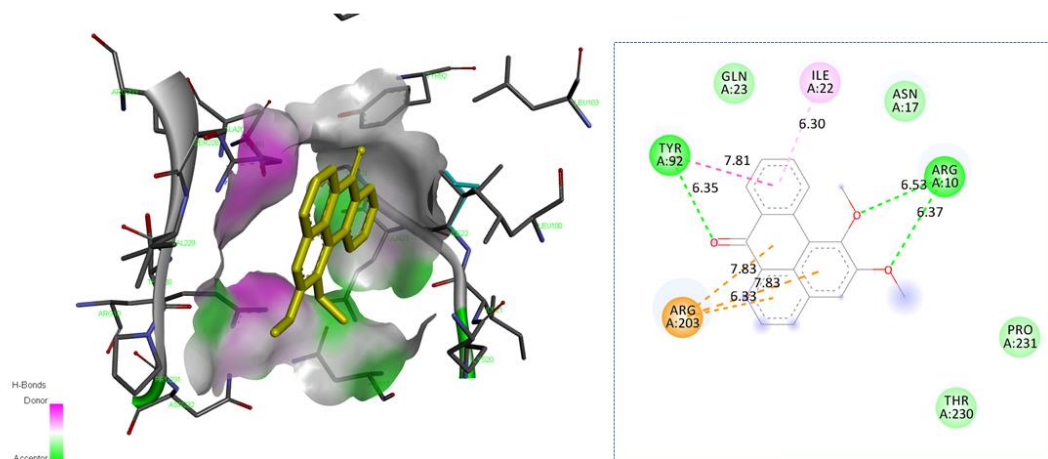
STT	Tên hợp chất	Cấu trúc	Điểm số sàng lọc
1	Liriodenine		-8,2
2	Lysicamine		-7,8
3	Gemcitabine		-7,4



Hình 2. Tương tác giữa liriodenine và protein TIGAR

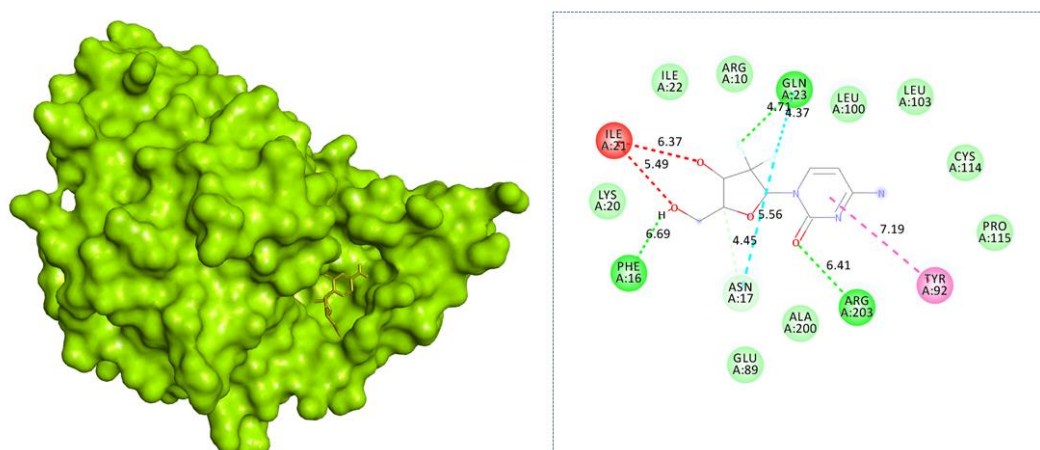
Tương tác giữa liriodenine và protein TIGAR được mô tả ở Hình 2. Hợp chất liriodenine tạo ra 1 liên kết hydro với amino acid Tyr92 với khoảng cách 5,52 Å và các tương tác kỵ nước với các amino acid Leu100 và Ile22 (Hình 2). Trong khi đó, lysicamine tạo ra 2 liên kết hydro với

amino acid Tyr92 với khoảng cách ngắn nhất là 6,35 Å và amino acid Arg10 với khoảng cách ngắn nhất là 6,37 Å. Ngoài ra, lysicamine cũng hình thành các tương tác kỵ nước với amino acid Arg203 và Ile22. Tương tác giữa lysicamine và protein TIGAR được mô tả ở Hình 3. Về mặt cấu trúc, hai alkaloid liriodenine và lysicamine có một khung cấu trúc hóa học chung là oxoaporphine. Các vòng thơm trong khung oxoaporphin có khả năng hình thành các tương tác π với amino acids của protein TIGAR. Nhóm carbonyl và nguyên tử oxi dị vòng đóng vai trò quan trọng trong việc hình thành các liên kết hydro với các amino acid của hợp chất và protein TIGAR.



Hình 3. Tương tác giữa lysicamine và protein TIGAR

Tương tác giữa gemcitabine và protein TIGAR được mô tả ở Hình 4. So với hai alkaloid được lựa chọn, gemcitabine hình thành 3 liên kết hydro với amino acid Gln23 với khoảng cách 4,71 Å, amino acid Phe16 với khoảng cách 6,69 Å và amino acid Arg203 với khoảng cách 6,41 Å. Thêm vào đó, gemcitabine cũng tạo ra các tương tác kỵ nước với các amino acid Tyr92 và Ile21. Có thể thấy rằng, hai hợp chất liriodenine và lysicamine hình thành các liên kết tương tự với chất so sánh là gemcitabine.



Hình 4. Tương tác giữa gemcitabine và protein TIGAR

Lysicamine và liriodenine là các oxoaporphine alkaloid với vị trí 1 và 2 lần lượt được thay thế bởi các nhóm methoxy và dioxymethylene [17]. Về khả năng gây độc tế bào, lysicamine thể hiện hoạt tính ức chế sự phát triển tế bào ung thư vú MCF-7 và đại tràng HCT-116 với GI₅₀ lần lượt là $3,9 \pm 1,1$ và $3,4 \pm 1$ $\mu\text{g/mL}$ [18]. Liriodenine được ghi nhận khả năng gây độc trên nhiều dòng tế

bào ung thư như biểu mô KB, phổi A549, ruột kết HCT-8, máu cấp tính P-388 và L-1210 với IC_{50} lần lượt là 3,6; 2,6; 2,5; 2,1 và 8,5 μM ; ức chế tế bào ung thư vú MCF7, phổi NCI-H460 và thần kinh SF-268 với các giá trị IC_{50} lần lượt là 3,19; 2,38 và 2,19 $\mu g/mL$ [19], [20]. Hoạt tính gây độc tế bào của liriodenine có thể giải thích bằng 3 cơ chế chính: ức chế enzym topoisomerase II, ức chế chu kỳ tế bào và kích hoạt cơ chế apoptosis. Liriodenine ức chế enzym topoisomerase II - enzyme có vai trò quan trọng trong việc tháo xoắn DNA, dẫn đến ức chế sự tổng hợp DNA tại pha G1 trong chu kỳ tế bào, gián tiếp gây nên sự chết tế bào [21]. Ngoài ra, liriodenine ức chế chu kỳ tế bào ung thư phổi A549 tại pha G2/M bằng cách tích lũy cyclin B1 và ức chế hoạt động của phức hợp B1/CDK1. Đồng thời, liriodenine cũng gây chết tế bào bằng cách cảm ứng quá trình apoptosis [22]. Liriodenine ức chế tăng sinh của tế bào ung thư buồng trứng CAO-V-3 với nồng độ 37,3 μM sau 24 giờ, thông qua con đường ty thể bằng cách cảm ứng enzyme caspase 3 và caspase 9 [12]. Ngoài ra, tác dụng gây độc trên tế bào ung thư vú MCF-7 của liriodenine được cho là có liên quan đến khả năng ức chế sự biểu hiện protein Bcl-2, cyclin D1, VEGF, BRCA-1, BRCA-2, estrogen receptor alpha và thúc đẩy sự biểu hiện của p53 trong các tế bào MCF-7 của alkaloid này [11], [23].

Nghiên cứu các đột biến trên gen TIGAR đưa đến cái nhìn tổng quát về một trong các nguyên nhân gây phát triển của tế bào ung thư, định hướng tìm kiếm và phát triển các hợp chất ức chế protein TIGAR trong điều trị. Việc phát hiện các amino acid đóng vai trò quan trọng của protein TIGAR nhằm giải thích cơ chế sinh học phân tử. Trong nghiên cứu này, các amino acid bao gồm Ile22 và Tyr92 hình thành các liên kết quan trọng giữa protein và các hợp chất liriodenine, lysicamine và gemcitabine. Điều này mở ra các nghiên cứu về khả năng đột biến của protein TIGAR tại các amino acid gây ảnh hưởng đến sự tương tác protein và hợp chất làm thuốc trong tương lai. Dựa trên kết quả nghiên cứu *in silico* và *in vitro*, liriodenine là chất dẫn tiềm năng để điều trị ung thư. Bên cạnh đó, các alkaloid aporphine khác cũng cần được nghiên cứu sâu hơn về khả năng gây độc tế bào.

4. Kết luận

Cao chiết toàn phần methanol và cao phân đoạn cây *G. elegans* có khả năng ức chế sự phát triển của tế bào ung thư gan. Đáng chú ý, hai hợp chất liriodenine và lysicamine thể hiện hoạt tính ức chế với giá trị IC_{50} lần lượt là $18,12 \pm 0,21$ và $34,48 \pm 1,21$ $\mu g/mL$. Kết quả mô phỏng chỉ ra tương tác của hai alkaloid liriodenine và lysicamine với protein TIGAR, một protein liên quan đến cơ chế chết theo chu trình của tế bào, với ái lực liên kết lần lượt là -8,2 và -7,8 Kcal/mol. Nghiên cứu chỉ ra rằng, cao chiết từ cây *G. elegans* và hai hợp chất liriodenine và lysicamine có tiềm năng trong việc phát triển thành phương pháp điều trị cho bệnh nhân ung thư.

Lời cảm ơn

Công trình được thực hiện với sự tài trợ của Đại học Huế (Mã số Đề tài: DHH 2020-04-112).

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] H. Li and G. Jøgl, "Structural and biochemical studies of TIGAR (TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator)," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 284, no. 3, pp. 1748-1754, 2009.
- [2] K. Bensaad *et al.*, "TIGAR, a p53-inducible regulator of glycolysis and apoptosis," *Cell*, vol. 126, no. 1, pp. 107-120, 2006.
- [3] E. C. Cheung *et al.*, "TIGAR is required for efficient intestinal regeneration and tumorigenesis," *Developmental Cell*, vol. 25, no. 5, pp. 463-477, 2013.
- [4] N. Hammoudi, K. B. Ahmed, C. Garcia-Prieto, and P. Huang, "Metabolic alterations in cancer cells and therapeutic implications," *Chinese Journal of Cancer*, vol. 30, no. 8, pp. 508-525, 2011.
- [5] J. M. Xie *et al.*, "TIGAR has a dual role in cancer cell survival through regulating apoptosis and autophagy," *Cancer Research*, vol. 74, no. 18, pp. 5127-5138, 2014.
- [6] S. Brogi, T. C. Ramalho, K. Kuca, J. L. Medina-Franco, and M. Valko, "Editorial: In silico Methods for Drug Design and Discovery," *Frontiers in Chemistry*, vol. 8, pp. 1-5, 2020.

- [7] V. V. Chi, *Dictionary of Vietnamese Medicinal Plants*. Publishing House Medicine, Ho Chi Minh City, (in Vietnamese), 2000, pp. 1024-2015.
- [8] National Institute of Medicinal Materials, *List of Vietnamese medicinal plants*. Science and Technics Publishing House, (in Vietnamese), 2016, pp. 92-400.
- [9] M. Aslam, M. S. Ahmad, A. Mamat, M. Ahmad, and F. Salam, "Goniothalamus: Phytochemical and Ethnobotanical Review," *Recent advances in biology and Medicine*, vol. 2, pp. 34-47, 2016.
- [10] N. Suchaichit, K. Kanokmedhakul, N. Panthama, K. Poopasit, P. Moosophon, and S. Kanokmedhakul, "A 2H-tetrahydropyran derivative and bioactive constituents from the bark of *Goniothalamus elegans* Ast," *Fitoterapia*, vol. 103, pp. 206-212, 2015.
- [11] L. T. T. Tran *et al.*, "In Silico and in Vitro Evaluation of Alkaloids from *Goniothalamus elegans* Ast. for Breast Cancer Treatment," *Natural Product Communications*, vol. 17, no. 3, pp. 1-10, 2022.
- [12] N. Nordin, N. A. Majid, N. M. Hashim, M. A. Rahman, Z. Hassan, and H. M. Ali, "Liriodenine, an aporphine alkaloid from *Enicosanthellum pulchrum*, inhibits proliferation of human ovarian cancer cells through induction of apoptosis via the mitochondrial signaling pathway and blocking cell cycle progression," *Drug design, development and therapy*, vol. 9, pp. 1437-1448, 2015.
- [13] C. Souza *et al.*, "Asarone-derived phenylpropanoids and isoquinoline-derived alkaloids from the bark of *Duguetia pycnastera* (Annonaceae) and their cytotoxicities," *Química Nova*, vol. 43, no. 10, pp. 1397-1403, 2020.
- [14] W. Tian, C. Chen, X. Lei, J. Zhao, and J. Liang, "CASTp 3.0: computed atlas of surface topography of proteins," *Nucleic Acids Res*, vol. 46, no. W1, pp. 363-367, 2018.
- [15] A. Monks *et al.*, "Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines," *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 83, no. 11, pp. 757-766, 1991.
- [16] T. Koltai, S. J. Reshkin, T. M. A. Carvalho, D. D. Molfetta, M. R. Greco, K. O. Alfarouk, and R. A. Cardone, "Resistance to Gemcitabine in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Physiopathologic and Pharmacologic Review," *Cancers*, vol. 14, no. 10, 2022, Art. no. 2486.
- [17] C. Stévigny, C. Bailly, and J. Quetin-Leclercq, "Cytotoxic and antitumor potentialities of aporphinoid alkaloids," *Current Medicinal Chemistry Anticancer Agents*, vol. 5, no. 2, pp. 173-182, 2005.
- [18] T. K. Kwan, F. Shipton, N. S. Azman, S. Hossan, K. T. Jin, and C. Wiart, "Cytotoxic aporphines from *Artabotrys crassifolius*," *Natural Product Communications*, vol. 11, no. 3, pp. 389-392, 2016.
- [19] Y. C. Wu, Y. F. Liou, S. T. Lu, C. H. Chen, J. J. Chang, and K. H. Lee, "Cytotoxicity of isoquinoline alkaloids and their N-oxides," *Planta Medica*, vol. 55, no. 2, pp. 163-165, 1989.
- [20] C. H. Yang, M. J. Cheng, S. J. Lee, C. W. Yang, H. S. Chang, and I. S. Chen, "Secondary metabolites and cytotoxic activities from the stem bark of *Zanthoxylum nitidum*," *Chemistry & Biodiversity*, vol. 6, no. 6, pp. 846-857, 2009.
- [21] S. H. Woo, M. C. Reynolds, N. J. Sun, J. M. Cassady, and R. M. Snapka, "Inhibition of topoisomerase II by liriodenine," *Biochemical Pharmacology*, vol. 54, no. 4, pp. 467-473, 1997.
- [22] H. C. Chang, F. R. Chang, Y. C. Wu, and Y. H. Lai, "Anti-cancer effect of liriodenine on human lung cancer cells," *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, vol. 20, no. 8, pp. 365-371, 2004.
- [23] Z. H. Li, J. Gao, P. H. Hu, and J. P. Xiong, "Anticancer effects of liriodenine on the cell growth and apoptosis of human breast cancer MCF-7 cells through the upregulation of p53 expression," *Oncology Letters*, vol. 14, no. 2, pp. 1979-1984, 2017.