

Nghiên cứu sàng lọc ảo các flavonoid có khả năng ức chế protein điều hòa quá trình đường phân và apoptosis của tp53 trong con đường tăng sinh tế bào ung thư

Nguyễn Tấn Khanh^{a*}, Nguyễn Nguyên Thị Diệu Linh^b, Nguyễn Thị Bảo Ngọc^c,
Hoàng Thị Lan Hương^d, Nguyễn Thị Huỳnh Vân^e

Tóm tắt:

Protein điều hòa quá trình đường phân và apoptosis của TP53 trong con đường tăng sinh tế bào ung thư (Tp53-Inducible Glycolysis and Apoptosis Regulator - TIGAR) đã được chứng minh tăng biểu hiện trong các dòng tế bào ung thư. Do đó, việc tìm kiếm các hợp chất ức chế protein TIGAR được xem là một hướng tiếp cận đầy tiềm năng trong việc phát triển các phương pháp điều trị ung thư mới. Trong nghiên cứu này, chúng tôi ứng dụng phương pháp sàng lọc ảo để tìm kiếm các flavonoid có khả năng gắn kết vào vị trí xúc tác của TIGAR. Kết quả cho thấy có 124 flavonoid có ái lực liên kết với TIGAR mạnh hơn hợp chất so sánh. Trong đó, ba hợp chất có ái lực liên kết mạnh nhất là kaempferol-3-O-rutinoside, ligustroflavone và obacunone. Đáng chú ý, hợp chất có ái lực liên kết mạnh nhất với TIGAR là kaempferol-3-O-rutinoside bằng sự hình thành sáu liên kết hydro với các amino acid Thr230, Arg203, Tyr92, Asn17, Gln23, Glu89, cùng với hai tương tác hydrophobic tại các amino acid Leu100 và Lys20. Thêm vào đó, phương pháp mô phỏng động lực học phân tử cũng được sử dụng để đánh giá tính bền vững của phức hợp protein và hợp chất trong khoảng thời gian 5 ns.

Từ khóa: TIGAR, flavonoid, Kaempferol-3-O-rutinoside, sàng lọc ảo, mô phỏng chuyển động phân tử

^a Phòng Quản lý Khoa học, Trường Đại học Đông Á; 33 Xô Viết Nghệ Tĩnh, Hòa Cường Nam, Hải Châu, Đà Nẵng. e-mail: khanhnt@donga.edu.vn

^b Khoa Dược, Trường Đại học Y Dược Huế; 06 Ngô Quyền, Vĩnh Ninh, Huế, Thừa Thiên Huế. e-mail: dieulinhnguyen235@gmail.com

^c Khoa Dược, Trường Đại học Y Dược Huế; 06 Ngô Quyền, Vĩnh Ninh, Huế, Thừa Thiên Huế. e-mail: hanhyojo102@gmail.com

^d Sở Y tế Thừa Thiên Huế; Võ Nguyên Giáp, Xuân Phú, Huế, Thừa Thiên Huế. e-mail: lanhuong.kiemnghiem@gmail.com

^e Phòng Quản lý Khoa học, Trường Đại học Đông Á; 33 Xô Viết Nghệ Tĩnh, Hòa Cường Nam, Hải Châu, Đà Nẵng. e-mail: vanth.nckh@donga.edu.vn

* Tác giả chịu trách nhiệm chính.

Virtual Screening Flavonoids to Discover Potential Inhibitors of Protein Tp53-Inducible Glycolysis and Apoptosis Regulator (TIGAR)

Nguyen Tan Khanh^{a*}, Nguyen Nguyen Thi Dieu Linh^b, Nguyen Thi Bao Ngoc^c,
Hoang Thi Lan Huong^d, Nguyen Thi Huynh Van^e

Abstract:

Protein tp53-inducible glycolysis and apoptosis regulator (TIGAR) has been shown to be over-expressed in cancer cell lines. Therefore, discovering molecules that inhibit the TIGAR protein has been considered as a promising approach in the development of cancer treatments. In this study, we applied a virtual screening method to find out flavonoids that are able to bind to the catalytic site of TIGAR. The results show that 124 flavonoids had stronger binding affinity for TIGAR than the reference compound. Among them, three candidates possessing strongest binding affinities are kaempferol-3-O-rutinoside, ligustroflavone and obacunone. Notably, the kaempferol-3-O-rutinoside showed strongest binding affinity to TIGAR, which formed six hydrogen bonds with the amino acids Thr230, Arg203, Tyr92, Asn17, Gln23, Glu89 and two hydrophobic interactions at amino acids Leu100 and Lys20. In addition, molecular dynamics simulation was used to evaluate the stability of protein and kaempferol-3-O-rutinoside complex over a period of 5 ns.

Key words: *TIGAR, flavonoid, Kaempferol-3-O-rutinoside, virtual screening, molecular dynamics simulation*

Received: 7.1.2023; Accepted: 15.3.2023; Published: 31.3.2023

^a Scientific Management Department, Dong A University; 33 Xo Viet Nghe Tinh street, Hoa Cuong Nam ward, Hai Chau district, Danang city, Vietnam. e-mail: khanhnt@donga.edu.vn

^b Faculty of Pharmacy, Hue University of Medicine and Pharmacy; 06 Ngo Quyen street, Vinh Ninh ward, Hue city, Thua Thien Hue province, Vietnam. e-mail: dieulinhnguyen235@gmail.com

^c Faculty of Pharmacy, Hue University of Medicine and Pharmacy; 06 Ngo Quyen street, Vinh Ninh ward, Hue city, Thua Thien Hue province, Vietnam. e-mail: hanhyojoo102@gmail.com

^d Thua Thien Hue Provincial Department of Health; Vo Nguyen Giap street, Xuan Phu ward, Hue city, Thua Thien Hue province, Vietnam. e-mail: lanhuong.kiemnghiem@gmail.com

^e Scientific Management Department, Dong A University; 33 Xo Viet Nghe Tinh street, Hoa Cuong Nam ward, Hai Chau district, Danang city, Vietnam. e-mail: vanth.nckh@donga.edu.vn

* Corresponding Author.

Đặt vấn đề

Ung thư là một trong những nguyên nhân gây ra tử vong hàng đầu trên thế giới. Năm 2020, có khoảng 19,3 triệu ca ung thư được chẩn đoán mới trên toàn cầu (Han Sung, 2021). Theo Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ (NCI), ung thư là bệnh xảy ra do biến đổi bất thường trên các gen điều hòa hoạt động của tế bào, đặc biệt là trong quá trình tế bào phân chia và phát triển. Kết quả là tế bào lớn lên và phân chia không kiểm soát, dẫn đến sự hình thành các khối u. Những biến đổi trong gen điều hòa dẫn đến ung thư có thể do những bất thường trong quá trình phân chia tế bào, tổn thương DNA dưới các tác động từ môi trường hay do di truyền (Institute, 2021). Đến nay, nhiều nghiên cứu đã được tiến hành nhằm tìm kiếm, định danh cũng như tìm hiểu vai trò của các gen liên quan đến sự phát triển khối u. Protein điều hòa quá trình đường phân và apoptosis của TP53 trong con đường tăng sinh tế bào ung thư (TP53-inducible glycolysis and apoptosis regulator - TIGAR) là gen điều hòa quá trình đường phân và chết theo chương trình của TP53. Thông qua làm giảm nồng độ của chất kích hoạt quá trình đường phân là fructose-2,6-bisphosphate, TIGAR làm giảm nồng độ các gốc oxy hóa hoạt tính trong tế bào (ROS), bảo vệ tế bào khỏi quá trình chết theo chương trình do ROS (ROS-associated apoptosis) (H. Li, 2009; K. Bensaad, 2006). Nghiên cứu của Jia-Ming Xie và cộng sự năm 2014 cho thấy, sự tăng biểu hiện của TIGAR làm tăng khả năng sống sót của khối u. Ngược lại, giảm sự bộc lộ protein này đưa đến kết quả là tăng quá trình chết theo chương trình và tự hủy, cũng như tăng mức độ nhạy cảm hóa học của tế bào ung thư (J. M. Xie, 2014). Nhiều nghiên cứu khác cũng đưa ra bằng chứng cho thấy có sự gia tăng rõ rệt protein TIGAR trong bệnh cảnh ung thư (J. Geng, 2018) (C. Wanka, 2012; K. Y. Won, 2012). Như vậy, có thể thấy, việc tìm kiếm và nghiên cứu các hợp chất có khả năng ức chế hoặc làm giảm sự bộc lộ protein TIGAR sẽ là một hướng đi đầy triển vọng trong phát triển các hoạt chất có khả năng ức chế sự phát triển của tế bào ung thư.

Flavonoid là các chất chuyển hóa thứ cấp có cấu trúc polyphenol được tổng hợp trong nhiều loài thực vật. Chúng là một trong những nhân tố chính góp phần cấu thành nên màu sắc, hương vị cũng như các hoạt tính dược lý của cây (S. M. Nabavi, 2020; A. Scarano, 2018). Cho đến nay, có hơn 6000 flavonoid đã được phát hiện ở đa dạng các loài, các chi trong giới thực vật (A. Scarano, 2018). Trong đó, trái cây và rau củ được xem như là nguồn cung cấp chính các hợp chất này. Cụ thể, các loại trái cây của xứ ôn đới như quả mọng, mận, anh đào hay táo chứa một lượng dồi dào các flavonoid. Trong khi đó, ở các loại rau củ, hàm lượng flavonoid được tìm thấy trong đậu răng ngựa, quả olive, hành tây, rau chân vịt và hành tím là lớn nhất (C. R. Garcia, 2019; D. M. Kopustinskiene, 2020). Ngoài ra, một lượng lớn các flavonoid cũng hiện diện trong các loại ngũ cốc (Ritva R. C. Valencia, 2010) và các sản phẩm chế biến, lên men từ thực vật như trà, cà phê, rượu đỏ hay các chế phẩm từ quả ca cao (C. R. Garcia, 2019; D. M. Kopustinskiene, 2020). Trong thực vật, flavonoid không chỉ đóng vai trò là tác nhân chống oxy hóa, mà còn là yếu tố bảo vệ cây trước các điều kiện bất lợi của môi trường như bức xạ cực tím (S. M. Nabavi, 2020). Với tiềm năng to lớn trong bảo

vệ sức khỏe con người, đặc biệt là trong điều trị các bệnh cấp và mạn tính, nhiều nghiên cứu cả *in vitro* lẫn *in vivo* đã được tiến hành để đánh giá hoạt tính của các flavonoid. Một số nghiên cứu đã được công bố cho thấy, các flavonoid phân lập từ thực vật thể hiện nhiều tác dụng dược lý khác nhau đối với sức khỏe con người như kháng viêm, điều hòa hoạt động của hệ miễn dịch (D. M. Kopustinskiene, 2020), giãn mạch và đặc biệt là khả năng đề kháng sự phát triển của tế bào ung thư (S. M. Nabavi, 2020; D. M. Kopustinskiene, 2020).

Nghiên cứu và phát triển thuốc mới là quá trình đầy thách thức và tốn kém. Các báo cáo cho thấy, quá trình nghiên cứu và đưa thuốc mới ra thị trường thường kéo dài khoảng 8 - 12 năm với chi phí lên đến hàng tỉ USD (S. Basith, 2017; S. P. Leelananda, 2016). Trước viễn cảnh đó, các phương pháp nghiên cứu *in silico* với sự hỗ trợ của máy tính và trí tuệ nhân tạo (AI) ngày càng được ứng dụng rộng rãi nhằm rút ngắn thời gian, giảm chi phí trong nghiên cứu và phát triển thuốc mới (S. Brogi, 2020; X. Lin, 2020). Trong đó, mô phỏng và sàng lọc ảo (Virtual Screening) được nhận định là một trong những phương pháp đem lại hiệu quả tối ưu với thời gian và chi phí thấp so với thực nghiệm truyền thống. Đây là quá trình sử dụng các phần mềm và thuật toán để tìm kiếm các phân tử tiềm năng thông qua đánh giá khả năng và đặc tính gắn kết của phân tử với đích tác dụng của thuốc. Phương pháp này cho phép sàng lọc phân tử phù hợp từ thư viện bao gồm hàng chục ngàn hợp chất, giúp dự đoán và lựa chọn các chất khởi nguồn tiềm năng cho giai đoạn nghiên cứu tiếp theo, qua đó giảm chi phí và thời gian thực nghiệm sàng lọc (Forli, 2016; Shoichet, 2004; F. Stanzione, 2021). Một số thành tựu của sàng lọc ảo trong phát triển thuốc mới có thể kể đến như chế phẩm Aggrastat, một số hợp chất đang trong quá trình thử nghiệm lâm sàng như Naluzotan (PRX-00023), Vidofludimus (SC12267) (Clark, 2008). Bên cạnh đó, xu thế thời đại là ưa chuộng các sản phẩm từ tự nhiên, các loại thuốc phát triển từ dược liệu ngày càng khẳng định vai trò trong bảo vệ sức khỏe con người bởi hiệu quả và độ an toàn cao. Như vậy, có thể thấy, việc ứng dụng sàng lọc ảo nói riêng và các phương pháp nghiên cứu *in silico* nói chung để tìm kiếm và nghiên cứu hóa học cũng như dược lực học của các hợp chất phân lập từ thực vật là một hướng đi đầy triển vọng trong phát triển thuốc mới. Với tiềm năng đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm tìm kiếm các flavonoid từ tự nhiên có khả năng gắn kết với protein TIGAR bằng mô phỏng và sàng lọc ảo, từ đó đặt nền móng cho những nghiên cứu tiếp theo trên con đường phát triển thuốc điều trị ung thư mới.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Chuẩn bị cấu trúc protein

Cấu trúc tinh thể của protein TIGAR được tải từ Thư viện cấu trúc dữ liệu tin sinh (www.rcsb.org) với PDB ID: 3DCY. Độ phân giải của tinh thể protein là 1,75 Å. Cấu trúc protein sau khi được tải về ở định dạng pdb. Cấu trúc tinh thể chứa vị trí xúc tác của protein được xây dựng bằng phương pháp X-ray với độ dài là 261 amino axit bắt đầu từ

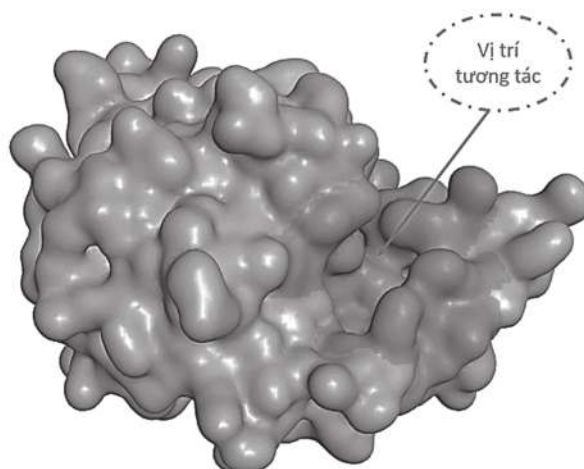
Asn4 đến Asn264. Các phân tử nước và các hợp chất trong tinh thể được loại bỏ bằng phần mềm Discovery Studio 2020. Sau đó, tiến hành gắn thêm các phân tử hydro phân cực bằng phần mềm Autodock tool phiên bản 1.5.6 (O. Trott, 2010). Cuối cùng, cấu trúc của protein được lưu dưới dạng pdbqt để chuẩn bị cho quá trình sàng lọc.

Chuẩn bị cấu trúc các flavonoid

Thư viện cấu trúc các flavonoid phổ biến được tải từ website của Selleck Chemicals LLC (Huston, TX, USA, www.selleckchem.com). Đầu tiên, các hợp chất được lưu giữ ở định dạng SMILES. Các hợp chất bị lỗi về mặt cấu trúc hay chứa các thông tin không đầy đủ được loại bỏ ra khỏi tập dữ liệu. Sau đó, các hợp chất đáp ứng nguyên tắc Lipinski về các tiêu chí làm thuốc được lựa chọn cho quá trình sàng lọc. Dữ liệu cuối cùng gồm 187 flavonoid được chuyển về định dạng 3D và lưu ở dạng pdbqt để sử dụng cho quá trình sàng lọc bằng phần mềm Open Babel 3.1.1 (N. O'Boyle, 2011)

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. Cấu trúc và vị trí xúc tác của protein TIGAR được mô tả ở (Hình 1). Tham số của vị trí xúc tác gồm có center_x = 22,9; center_y = 28,5; center_z = -13,5; size_x = 22,5; size_y = 22,5; size_z = 22,5. Các tham số khác được thiết lập mặc định theo phần mềm AutoDock Vina 1.1.2. Kết quả của quá trình sàng lọc được báo cáo dưới đơn vị kcal/mol (năng lượng liên kết). Các hợp chất được xếp hạng theo thứ tự năng lượng từ mạnh đến yếu. Kết quả tương tác giữa các hợp chất và protein TIGAR được mô phỏng bằng phần mềm năng Studio Visualizer 2020.



Hình 1. Vị trí tương tác của hợp chất và protein

Mô phỏng động lực học phân tử

Quá trình động lực học phân tử giữa các hợp chất và TIGAR được mô phỏng bằng phần mềm GROMACS 2020.4 (Lindahl, 2020). Phức hợp protein và hợp chất được chuẩn

bị tại website CHARMM-GUI (www.charmm-gui.org) (S. Jo, 2008). Hệ thống phức hợp protein và hợp chất được áp dụng trường lực CHARMM36. Chuyển động và năng lượng được ghi lại mỗi 10 ps trong quá trình mô phỏng. Hệ protein và hợp chất được trung hòa bởi NaCl 0,15 M. Quá trình mô phỏng được diễn ra tại nhiệt độ 300 K và áp suất 1 atm. Sau đó, thời gian mô phỏng được thiết kế là 5 ns.

Kết quả và thảo luận

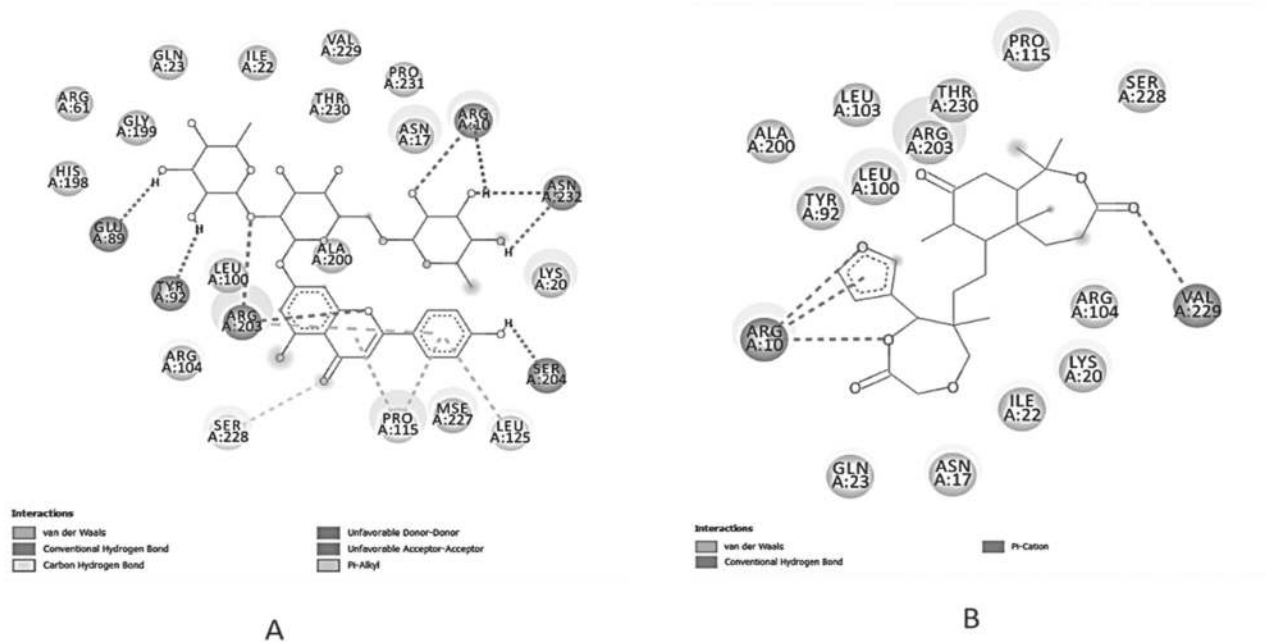
Flavonoid là chất chống oxy hóa có khả năng ngăn chặn sự phát triển của tế bào ung thư. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh công dụng tuyệt vời của flavonoid trong điều trị ung thư vú và ung thư dạ dày (D. M. Kopustinskiene, 2020). Nhằm tìm kiếm các flavonoid có nguồn gốc từ tự nhiên để phát triển các phương pháp hỗ trợ điều trị ung thư, chúng tôi tiến hành mô phỏng tương tác phân tử giữa các flavonoid với protein TIGAR, một protein chịu trách nhiệm điều hòa quá trình chết theo chương trình của tế bào. Vị trí tương tác của protein TIGAR là một rãnh hẹp và dài nằm trên bề mặt protein. Do đó, việc thiết kế các phân tử có cấu trúc nhỏ dễ dàng gắn kết vào vị trí tương tác được xem là một giải pháp hợp lý. Trong nghiên cứu này, Gemcitabine, một loại thuốc điều trị ung thư được sử dụng trong lâm sàng, được lựa chọn làm chất so sánh trong quá trình sàng lọc các chất có khả năng gắn kết với vị trí xúc tác của TIGAR. Kết quả mô phỏng cho thấy, năng lượng liên kết giữa gemcitabine và TIGAR là -7,4 kcal/mol. So với gemcitabine, có 124 flavonoid có ái lực liên kết mạnh hơn. Trong đó, ba flavonoid có ái lực liên kết mạnh nhất là kaempferol-3-O-rutinoside, ligustroflavone và obacunone với năng lượng liên kết lần lượt là -10,6 kcal/mol, -10,4 kcal/mol và -10,3 kcal/mol (**Bảng 1**).

Bảng 1. Năng lượng liên kết của ba flavonoid có ái lực mạnh nhất với TIGAR

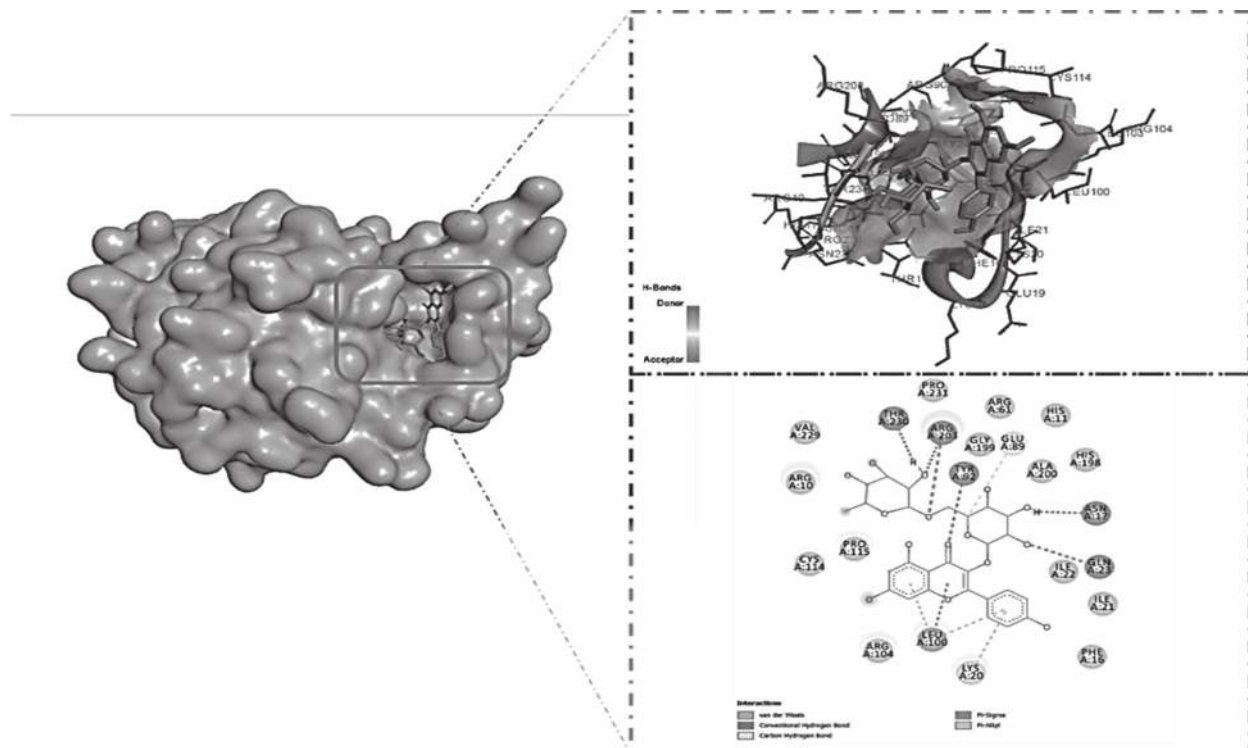
STT	Tên hợp chất	Năng lượng liên kết (kcal/mol)	Liên kết Hydro	Liên kết Hydrophobic
1	Kaempferol-3-O-rutinoside	-10,6	Thr230, Arg203, Tyr92, Asn17, Gln23, Glu89	Leu100, Lys20
2	Ligustroflavone	-10,4	Glu89, Tyr92, Arg203, Arg10, Asn232, Ser204, Ser228	Pro115, Leu125
3	Obacunone	-10,3	Arg10, Val229	

Kết quả mô phỏng cho thấy, obacunone tạo hai liên kết hydro với các amino acid Arg10 và Val229 tại vị trí xúc tác của TIGAR (**Hình 2A**). Trong khi đó, ligustroflavone hình thành bảy liên kết hydro với TIGAR tại các amino acid Glu89, Tyr92, Arg203, Arg10, Asn232, Ser204 và Ser228 cùng với hai tương tác hydrophobic tại amino acid Pro115 và Leu125

(Hình 2B). Đáng chú ý, hợp chất có ái lực liên kết mạnh nhất với TIGAR là kaempferol-3-O-rutinoside hình thành sáu liên kết hydro với các amino acid Thr230, Arg203, Tyr92, Asn17, Gln23, Glu89 cùng với hai tương tác hydrophobic tại các amino acid là Leu100 và Lys20 (Hình 3).



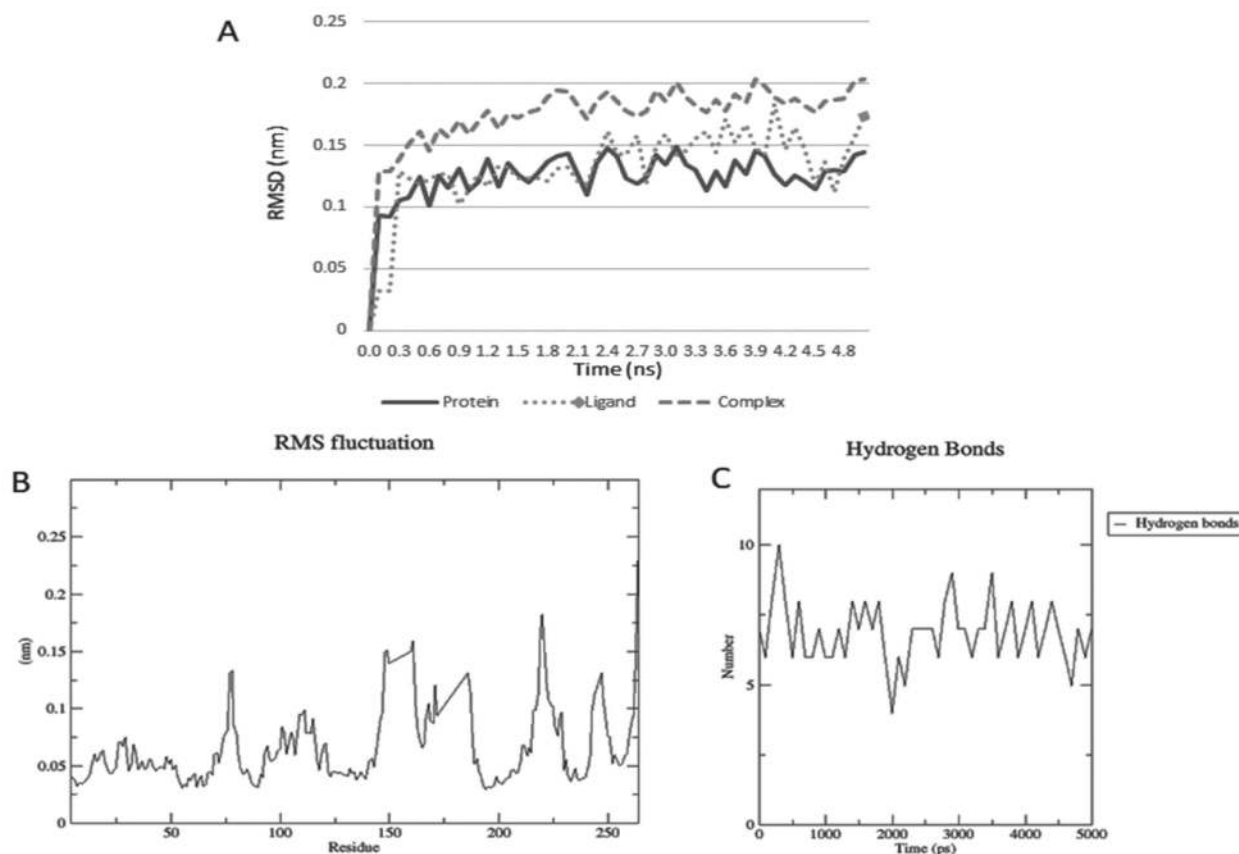
Hình 2. Tương tác giữa chất ức chế và TIGAR: (A) ligustroflavone và (B) obacunone



Hình 3. Tương tác giữa kaempferol-3-O-rutinoside và TIGAR

Về mặt cấu trúc, có thể thấy gốc đường đính kèm với khung flavonoid của hai hợp chất ligustroflavone và kaempferol-3-O-rutinoside đóng vai trò quan trọng trong việc hình thành các liên kết hydro với các amino acid của TIGAR. Ngoài ra, sự linh hoạt về mặt không gian của các gốc đường cũng tạo điều kiện cho phân tử gắn vào vị trí tương tác của TIGAR, là một rãnh hẹp nằm trên bề mặt protein.

Để đánh giá độ bền vững của phức hợp protein và hợp chất, chúng tôi lựa chọn phức hợp có ái lực mạnh nhất là kaempferol-3-O-rutinoside và TIGAR để tiến hành mô phỏng chuyển động trong khoảng thời gian 5 ns. Có thể thấy rằng, trong khoảng thời gian mô phỏng, giá trị RMSD của protein, hợp chất và phức hợp đều dao động không đáng kể, trong khoảng 0,1 nm (**Hình 4A**). Điều này cho thấy sự bền vững của phức hợp kaempferol-3-O-rutinoside và TIGAR trong thời gian mô phỏng. Thêm vào đó, giá trị RMSF cũng dao động không đáng kể, trong khoảng từ 0,05 đến 0,15 nm. Trong quá trình mô phỏng, kaempferol-3-O-rutinoside luôn hình thành từ 4 đến 10 liên kết hydro với các amino acid của protein TIGAR. Điều này giải thích cho tính bền vững của phức hợp xuyên suốt thời gian mô phỏng.



Hình 4. Mô phỏng chuyển động của kaempferol-3-O-rutinoside và TIGAR trong khoảng thời gian 5 ns: (A) RMSD; (B) RMSF và (C) Số liên kết Hydro

TIGAR là một protein đóng vai trò quan trọng trong quá trình đường phân và cân bằng oxy hóa-khử. Nhiều bằng chứng chỉ ra sự tăng biểu hiện của TIGAR trong các tế bào ung thư (J. Geng, 2018). Mặc dù vậy, việc tìm kiếm các hợp chất ức chế biểu hiện của protein vẫn chưa được chú ý nhiều. Hua Li và cộng sự đã công bố nghiên cứu về cấu trúc và vị trí tương tác của TIGAR vào năm 2009, điều này đặt nền tảng cho việc tìm kiếm các hợp chất ức chế gắn kết trực tiếp vào protein này (Hua Li, 2009). Gần đây, Jagadeesha Poyya và cộng sự cũng đã công bố các hợp chất có khả năng ức chế TIGAR dựa vào phương pháp sàng lọc ảo (J. Poyya, 2021). Thêm vào đó, nhóm nghiên cứu chúng tôi cũng đã đưa ra hai hợp chất có tiềm năng gắn kết vào protein trong nghiên cứu trước đây (Trần Thị Thùy Linh, 2022). Mặc dù cần nhiều thí nghiệm khác để đánh giá tương tác giữa kaempferol-3-O-rutinoside và TIGAR, kết quả của nghiên cứu này được cho là bằng chứng thuyết phục để phát triển các thí nghiệm xa hơn về hóa sinh học.

Flavonoid xuất hiện nhiều và chiếm hàm lượng cao trong đa dạng các loài thực vật. Việc nghiên cứu và phát hiện các tác dụng mới của flavonoid đã khẳng định tiềm năng to lớn cho việc phát triển các phương pháp điều trị mới có nguồn gốc từ tự nhiên. Thực tế, nhiều bệnh nhân không chỉ mắc một và còn đối mặt với nhiều bệnh lý khác nhau. Việc sử dụng nhiều loại thuốc đồng thời không chỉ tạo nên gánh nặng về chi phí mà còn bộc lộ nhiều nhược điểm về thời gian sử dụng và gây ra các tương tác thuốc không mong muốn cho người bệnh. Do đó, việc tìm kiếm các hoạt tính mới từ các flavonoid đã có tác dụng trong việc điều trị mở ra hy vọng cho việc thiết kế một loại thuốc đặc hiệu cho các nhóm bệnh nhân mắc nhiều bệnh lý khác nhau. Kaempferol-3-O-rutinoside hay còn có tên gọi khác là nicotiflorin, là một hợp chất được phân lập từ cây chè vàng (*Jasminum subtriplinerve Blume*). Nhiều nghiên cứu cho thấy kaempferol-3-O-rutinoside có tác dụng giảm đường máu thông qua ức chế hoạt động của enzyme α -glucosidase (S. Habtemariam, 2011), bên cạnh đó nó cũng có **tác dụng kháng khuẩn**, kháng nấm (A. Periperakis, 2022). Ngoài ra, kaempferol-3-O-rutinoside còn bộc lộ khả năng kháng viêm và bảo vệ tim mạch trong các thử nghiệm trên chuột (F. Hua, 2021). Thêm vào đó, nhiều nghiên cứu cũng chỉ ra tác dụng ức chế sự phát triển trên **các dòng tế bào ung thư khác nhau của kaempferol-3-O-rutinoside** (D. Kashyap, 2017). Nghiên cứu của chúng tôi đưa ra dự đoán về cơ chế mới của kaempferol-3-O-rutinoside trong việc ức chế sự phát triển của ung thư thông qua gắn kết với TIGAR. Kết quả này đặt nền tảng cho các nghiên cứu tiếp theo trên thực nghiệm cũng như đưa ra một khuôn mẫu cho việc hóa tổng hợp nhằm phát triển các loại thuốc điều trị ung thư mới dựa vào con đường ức chế TIGAR.

Kết luận

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ứng dụng phương pháp sàng lọc ảo để tìm kiếm các flavonoid có khả năng gắn kết vào vị trí xúc tác của TIGAR. Qua mô phỏng và sàng lọc ảo,

124 flavonoid cho thấy ái lực liên kết với TIGAR mạnh hơn hợp chất so sánh là gemcitabine. Trong đó, ba hợp chất có ái lực liên kết mạnh nhất là kaempferol-3-O-rutinoside, ligustroflavone và obacunone. Đáng chú ý, hợp chất có ái lực liên kết mạnh nhất với TIGAR là kaempferol-3-O-rutinoside, hợp chất này hình thành sáu liên kết hydro với các amino acid Thr230, Arg203, Tyr92, Asn17, Gln23, Glu89 cùng với hai tương tác hydrophobic tại các amino acid Leu100 và Lys20. Phức hợp kaempferol-3-O-rutinoside và TIGAR được đánh giá độ bền vững và cho thấy tính ổn định trong khoảng thời gian mô phỏng 5 ns. Kết quả này đặt nền tảng cho các nghiên cứu tiếp theo trên thực nghiệm, cũng như đưa ra một khuôn mẫu cho nghiên cứu hóa tổng hợp nhằm phát triển các loại thuốc điều trị ung thư mới dựa vào con đường ức chế TIGAR.

Tài liệu tham khảo

- A. N. Panche, A. D. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Science*, 5(47), 1-15. doi:<https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>.
- A. Periperakis. (2022). Kaempferol: Antimicrobial Properties, Sources, Clinical, and Traditional Applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(23). doi:<https://doi.org/10.3390%2Fijms232315054>.
- A. Scarano, M. C. (2018). Looking at Flavonoid Biodiversity in Horticultural Crops: A Colored Mine with Nutritional Benefits. *Plants*. doi: <https://doi.org/10.3390/plants7040098>.
- C. R. Garcia, C. S. (2019). Dietary Flavonoids as Cancer Chemopreventive Agents: An Updated Review of Human Studies. *Antioxidants*, 8(5), 137-160. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox8050137>.
- C. Wanka, J. P. (2012). Tp53-induced Glycolysis and Apoptosis Regulator (TIGAR) Protects Glioma Cells from Starvation-induced Cell Death by Up-regulating Respiration and Improving Cellular Redox Homeostasis. *The Journal of Biological Chemistry*, 287, 33436 -33446. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.384578>.
- Clark, D. E. (2008). What has virtual screening ever done for drug discovery? . *Expert Opinion on Drug Discovery*, 3(8), 841-851. doi:doi: 10.1517/17460441.3.8.841.
- D. Kashyap . (2017). Kaempferol - A dietary anticancer molecule with multiple mechanisms of action: Recent trends and advancements. *Journal of Functional Foods*, 30, 203-219. doi: <https://doi.org/10.1016%2Fj.jff.2017.01.022>.
- D. M. Kopustinskiene. (2020). Flavonoids as Anticancer Agents. *Nutrients*, 12(2), 457-482. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12020457>.
- F. Hua. (2021). Rat plasma protein binding of kaempferol-3-O-rutinoside from Lu'an GuaPian tea and its anti-inflammatory mechanism for cardiovascular protection. *Journal of Food Biochemistry*, 45(7). doi:<https://doi.org/10.1111/jfbc.13749>.

- F. Stanzione, I. G. (2021). Use of molecular docking computational tools in drug discovery. *Progress in Medicinal Chemistry*, 60, 273-343. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.pmch.2021.01.004>.
- Forli, S. (2016). Computational protein-ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite. *Nature Protocols*, 11(5), 905-919. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nprot.2016.051>.
- H. Li, G. J. (2009). Structural and Biochemical Studies of TIGAR (TP53-induced Glycolysis and Apoptosis Regulator). *The Journal of Biological Chemistry*, 284, 1748-1754. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M807821200>.
- Han Sung. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 71, 209-249. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Hua Li, G. J. (2009). Structural and Biochemical Studies of TIGAR (TP53-induced Glycolysis and Apoptosis Regulator). *Journal of Biological Chemistry*, 284(3), 1748-1754. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M807821200>.
- Institute, N. C. (2021). What Is Cancer? Retrieved from <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer#definition>, October 11.
- J. Geng, X. Y. (2018). The diverse role of TIGAR in cellular homeostasis and cancer. *Free Radical Research*, 52(11-12), 1240-1249. doi: <https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1489133>.
- J. M. Xiel. (2014). TIGAR Has a Dual Role in Cancer Cell Survival through Regulating Apoptosis and Autophagy. *Cancer Research*, 74(18), 5137-5178. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-3517>.
- J. Poyya, D. J. (2021). Receptor based virtual screening of potential novel inhibitors of tigar [TP53 (tumour protein 53)]-induced glycolysis and apoptosis regulator. *Medical Hypotheses*, 156. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2021.110683>.
- K. Bensaad . (2006). TIGAR, a p53-Inducible Regulator of Glycolysis and Apoptosis. *Cell*, 126(1), 107-120. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.05.036>.
- K. Y. Won. (2012). Regulatory role of p53 in cancer metabolism via SCO2 and TIGAR in human breast cancer. *Human Pathology*, 43(2), 221-228. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.04.021>.
- Lindahl, A. H. (2020). GROMACS 2020.4 Manual (2020.4). *Zenodo*. doi: <https://doi.org/10.5281/zenodo.4054996>.
- N. O'Boyle. (2011). Open Babel: An open chemical toolbox. *Journal of Cheminformatics*. Retrieved from <https://jcheminf.biomedcentral.com/articles/10.1186/1758-2946-3-33>.
- O. Trott, A. O. (2010). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455-461. doi: <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>.

- Ritva R. C. Valencia, J. K. (2010). Flavonoids and other phenolic compounds in Andean indigenous grains: Quinoa (*Chenopodium quinoa*), kañiwa (*Chenopodium pallidicaule*) and kiwicha (*Amaranthus caudatus*). *Food Chemistry*, 120(1), 128-133. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.09.087>.
- S. Basith, M. C. (2017). Expediting the Design, Discovery and Development of Anticancer Drugs using Computational Approaches. *Current Medicinal Chemistry*, 24(42), 4753-4778. doi: [doi: 10.2174/0929867323666160902160535](https://doi.org/10.2174/0929867323666160902160535).
- S. Brogi (2020). Editorial: In silico Methods for Drug Design and Discovery. *Frontiers in Chemistry*, 8. doi: <https://doi.org/10.3389%2Ffchem.2020.00612>.
- S. Habtemariam. (2011). α -Glucosidase Inhibitory Activity of Kaempferol-3-O-rutinoside. *Natural Product Communications*, 6(2), 201-203. doi: <https://doi.org/10.1177/1934578X1100600211>.
- S. Jo, T. K. (2008). CHARMM-GUI: A web-based graphical user interface for CHARMM. *Journal of Computational Chemistry*, 29(11), 1859-1865. doi: <https://doi.org/10.1002/jcc.20945>.
- S. M. Nabavi. (2020). Flavonoid biosynthetic pathways in plants: Versatile targets for metabolic engineering. *Biotechnology Advances*, 38. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.005>.
- S. P. Leelananda, S. L. (2016). Computational methods in drug discovery. *Journal of Organic Chemistry*, 12, 2694-2718. doi: <https://doi.org/10.3762%2Fbjoc.12.267>.
- Shoichet, B. K. (2004). Virtual screening of chemical libraries. *Nature*, 432, 862-865. doi: [doi: 10.1038/nature03197](https://doi.org/10.1038/nature03197).
- T. T. T. Linh, T. N. (2022). Investigation of Cell Proliferation Inhibition Through Protein Tp53-Inducible Glycolysis And Apoptosis Regulator (TIGAR) Of Compounds Isolated From *Goniothalamus Elegans* Ast. *TNU Journal of Science and Technology*, 228(01), 219 - 226. doi: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.6350>
- X. Lin, X. L. (2020). A Review on Applications of Computational Methods in Drug Screening and Design. *Molecules*, 25(1375). doi: [doi:10.3390/molecules25061375](https://doi.org/10.3390/molecules25061375).