

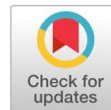


ISSN : 1859-1779

Nghiên cứu Dược học

Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh - Dược học;28(5):09-17

<https://doi.org/10.32895/hcjm.p.2025.05.02>



Nghiên cứu *in silico* cơ chế tác dụng của *Celastrus hindsii* và *Carica papaya* trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan

Nguyễn Thị Mai Hương¹, Nguyễn Thụy Việt Phương^{1,*}, Khắc Thị Ngọc Bình¹

¹Khoa Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Xạ đen (*Celastrus hindsii* (CH), Celastraceae) và Đu đủ (*Carica papaya* (CP), Caricaceae) là dược liệu tiềm năng được chứng minh có tác dụng chống oxy hóa, bảo vệ gan.

Mục tiêu: Khảo sát *in silico* cơ chế tác dụng của CH và CP trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) ở mức độ phân tử.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Cơ chế tác dụng được giải thích thông qua xây dựng mạng dược lý "hợp chất – đích tác động", mạng tương tác protein - protein. Kết hợp gắn kết và mô phỏng động lực học phân tử để xác định các hợp chất và cơ chế tác dụng chính.

Kết quả: Nghiên cứu xác định 15 đích tác động tiềm năng và 3 con đường sinh hóa liên quan, với cơ chế chính của CH và CP trên bệnh thông qua các con đường truyền tín hiệu của con đường ung thư. Kết hợp gắn kết phân tử và mô phỏng động lực học phân tử xác định hợp chất P32 của CH và A5 của CP có khả năng điều trị HCC qua tác động lên 2 đích tiềm năng AKT2 và JAK2.

Kết luận: Các con đường truyền tín hiệu của con đường ung thư là cơ chế chính được đề xuất cho tác dụng của CH và CP trong điều trị HCC.

Từ khóa: *Celastrus hindsii*; *Carica papaya*; ung thư biểu mô tế bào gan; cơ chế tác dụng; *in silico*

Abstract

IN SILICO STUDY FOR MECHANISM OF ACTIONS OF *CELASTRUS HINDSII* AND *CARICA PAPAYA* IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA TREATMENT

Nguyen Thi Mai Huong, Nguyen Thuy Viet Phuong, Khắc Thị Ngọc Bình

Introduction: *Celastrus hindsii* (CH, Celastraceae) and *Carica papaya* (CP, Caricaceae) are potential medicinal plants

Ngày nhận bài: 12-02-2025 / Ngày chấp nhận đăng bài: 24-04-2025 / Ngày đăng bài: 28-05-2025

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thụy Việt Phương. Bộ môn Công nghệ Thông tin Dược - Khoa Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam. E-mail: ntvphuong@ump.edu.vn

© 2025 Bản quyền thuộc về Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh.

with proven antioxidant and hepatoprotective effects.

Objective: To investigate *in silico* research on the molecular mechanisms of CH and CP in treating hepatocellular carcinoma (HCC).

Methods: The mechanisms were elucidated by constructing a network pharmacology of "compound - target" and a protein - protein interaction network. Molecular docking and molecular dynamics simulations were employed to identify potential compounds and their mechanisms of action.

Results: The study identified 15 potential targets and 3 related biochemical pathways. The primary mechanism of CH and CP in HCC treatment was linked to cancer signaling pathways. Combination of molecular docking and molecular dynamics simulations revealed that P32 from CH and A5 from CP could treat HCC by targeting two potential targets, namely AKT2 and JAK2.

Conclusion: Cancer signaling pathways were proposed as the main mechanism underlying the effects of CH and CP in HCC treatment.

Keywords: *Celastrus hindsii*; *Carica papaya*; hepatocellular carcinoma; mechanism of action; *in silico*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (Hepatocellular carcinoma - HCC) xảy ra khi tế bào gan có bất thường về hình thái, các tế bào ung thư bắt nguồn từ tế bào gan thay vì từ các cơ quan khác di căn sang gan [1]. HCC thường là một biến chứng của xơ gan [2]. HCC là một bệnh phức tạp với đa cơ chế bệnh sinh. Nhiều nguyên nhân khác nhau có liên quan đến sự phát triển HCC, nổi bật nhất trong số đó bao gồm nhiễm virus viêm gan B và C mãn tính [3], uống rượu mãn tính và thực phẩm bị nhiễm aflatoxin-B1 [3].

Trên thế giới, HCC là loại ung thư gan nguyên phát phổ biến nhất, chiếm 75 - 85% trường hợp ung thư gan [4]. Đây là loại ung thư phổ biến thứ sáu và là nguyên nhân thứ hai gây tử vong do ung thư trên toàn thế giới [4]. Tại Việt Nam ung thư gan cũng là ung thư đứng đầu, trong đó, 90% số ca ung thư gan là HCC [5]. Theo Globocan 2020 (Cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế), tỷ lệ mắc mới ung thư gan tại Việt Nam là 26.418 ca mỗi năm, chiếm 14,5% tổng số ung thư và 77% số ca ung thư gan là nam giới [6]. Ung thư gan cũng là ung thư có số ca tử vong dẫn đầu với 25.272 ca, chiếm 21% tổng số tử vong do ung thư [6].

Đã có nhiều nghiên cứu về cơ chế phân tử của HCC có liên quan đến sự bất hoạt của nhiều gen ức chế khối u (như p53) [7], sự kích hoạt bất thường của các gen gây ung thư (K-ras) [7] và nhiều con đường truyền tín hiệu (PI3K, MAPK, JAK/STAT, NF-κB, Wnt/β-catenin), sự điều hòa bất thường của các sự kiện biểu sinh (chẳng hạn như microRNA) [7], cụ

thể qua các con đường thụ thể tyrosine kinase, truyền tín hiệu RAF/MEK/ERK, PI3K/AKT/mTOR,...

Có nhiều phương pháp để điều trị HCC bao gồm: phẫu thuật, điều trị tại chỗ (tiêm ethanol qua da, đốt u gan bằng sóng cao tần/ vi sóng, nút mạch gan, xạ trị ngoài) hoặc các phương pháp điều trị toàn thân (hóa trị, liệu pháp nhắm đích, liệu pháp miễn dịch với thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch) [8]. Các thuốc điều trị nhắm trúng đích (sorafenib, sunitinib, brivanib,...) đã mang lại hiệu quả về việc cải thiện thời gian sống còn, thời gian sống bệnh không tiến triển, cải thiện chất lượng cuộc sống cho người bệnh ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn tiến triển.

Các thuốc có nguồn gốc từ dược liệu cũng được nghiên cứu và báo cáo với tiềm năng trong điều trị HCC, như nghiên cứu dịch chiết lá cây Kim tâm (*Petasites japonicus*) cho thấy khả năng ức chế tế bào Hep3B với $IC_{50} = 50 \mu\text{g/ml}$ [8], dầu mè tía (*Jatropha gossypifolia*) và quỳn bá (*Selaginella bryopteris*) có khả năng ức chế tế bào gan HepG2 với IC_{50} lần lượt là 3,2 [9] và 24,32 $\mu\text{g/mL}$ [10], trong đó xạ đen (*Celastrus hindsii* Celastraceae - CH) và đu đủ (*Carica papaya* Caricaceae - CP) cũng đã được thử nghiệm *in vitro* và *in vivo*. Dịch chiết ethanol từ lá CH với phân đoạn dung môi ethyl acetate có khả năng gây độc tế bào ung thư gan HepG2 với giá trị IC_{50} là 33,7 mg/mL [11], dịch chiết nước lá CP ức chế sự tăng trưởng của dòng tế bào HepG2 [12], dịch chiết ethanol từ lá CP có khả năng cải thiện cấu trúc mô gan chuột Sprague Dawley bị tổn thương do CCl_4 [13].

Tuy nhiên, hiện chưa có nghiên cứu toàn diện về cơ chế phân tử của CH và CP trên HCC do tác động hiệp đồng của các hợp chất tự nhiên. Do đó, mục tiêu của nghiên cứu là giải thích cơ chế tác động của xạ đen và đu đủ trên ung thư biểu mô tế bào gan thông qua việc kết hợp các phương pháp mô phỏng *in silico*. Dược lý mạng (network pharmacology, NP) được sử dụng để phân tích mạng “hợp chất - đích tác động (protein/gen) - bệnh”, mô tả tương tác phức tạp protein - protein trong hệ sinh học, mạng đích tác động - con đường sinh hóa, từ đó giải thích cơ chế tác động của thuốc theo hướng “đa mục tiêu - đa cơ chế” với các đích tác động tiềm năng. Kết hợp gắn kết phân tử (molecular docking) và mô phỏng động lực học phân tử (molecular dynamics simulations), các hợp chất tiềm năng của CH và CP trong điều trị HCC đã được đề xuất.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

1136 đích tác động của 70 hợp chất trong xạ đen và 143 hợp chất trong đu đủ được tìm kiếm và tổng hợp từ các bài báo; 9106 đích tác động trên bệnh HCC.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Xác định đích tác động từ các hợp chất của CH và CP

Mục tiêu của nghiên cứu là hướng tới là sàng lọc những chất có thể ứng dụng được trên đường uống, do đó luật 5 Lipinski được áp dụng ở giai đoạn đầu. Trong 213 chất gồm 70 hợp chất trong CH và 143 hợp chất trong CP, có 81 chất (với 25 chất trong CH và 56 chất trong CP) thỏa mãn tiêu chí là không vi phạm quá 1 trong 5 tiêu chí của luật 5 Lipinski và có khả năng hấp thu đường uống. Các chất sẽ được nhập vào 4 cơ sở dữ liệu: STITCH (<http://stitch.embl.de>); SwissTargetPrediction (<http://swisstargetprediction.ch>); PharmMapper (<http://lilab-ecust.cn/pharmmapper>) với các thông số, tiêu chí đánh giá được tham khảo từ các nghiên cứu đã công bố. 81 chất được chọn tiếp tục nghiên cứu và 81 chất này được phân thành 5 nhóm chính, gồm: A (1 alkaloid, 1 steroid, 7 flavonoid, 8 lignan), C (12 hợp chất mạch C dài), O (7 acid hữu cơ), P (35 hợp chất có khung phenol), T (4

terpenoid, 6 diterpenoid).2.2.2. Xác định đích tác động liên quan đến HCC.

Từ khóa “hepatocellular carcinoma” được sử dụng để tìm kiếm đích tác động của ung thư biểu mô tế bào gan trên 6 cơ sở dữ liệu: DisGeNET (<https://www.disgenet.org/>); Therapeutic Target Database (<http://db.idrblab.net/ttd>); GeneCards (<http://genecards.org>); OMIM (<http://omim.org>); Open Targets (<https://platform.opentargets.org>); DrugBank (<http://go.drugbank.com>). Các đích tác động trên bệnh thu được sẽ được tiêu chuẩn hóa và sàng lọc các gen của người bằng công cụ Retrieve/ID mapping của Uniprot (<http://beta.uniprot.org>).

2.2.2. Xác định đích tác động chung giữa CH và CP với HCC

Sử dụng công cụ jvenn (<http://bioinformatics.com.cn/static/others/jvenn>) vẽ giản đồ Venn. Từ phần giao nhau của 2 hình tròn trong giản đồ Venn, 327 đích tác động của CH và CP trên HCC đã được xác định.

2.2.3. Xây dựng mạng hợp chất - đích tác động của CH và CP trên HCC

Từ các đích tác động chung giữa CH và CP với HCC sử dụng công cụ Advance filter trong Excel để xác định những hợp chất tương ứng với các đích tác động chung. Công cụ Network Analysis tích hợp sẵn trong Cytoscape giúp phân tích các thông số mạng. Những hợp chất có thông số mức độ (degree), độ trung gian (betweenness) và độ gần (closeness) $\geq$ giá trị trung vị đóng vai trò quan trọng trong mạng, có khả năng tác động lên nhiều đích và được xem là những hợp chất tiềm năng có tác dụng trên HCC của CH và CP.

2.2.4. Xây dựng mạng tương tác protein - protein

Mạng tương tác protein - protein (protein - protein interaction, PPI) từ các đích tác động chung được xây dựng từ cơ sở dữ liệu STRING và được trực quan hóa bằng phần mềm Cytoscape. Tại khung tìm kiếm Multiple Protein by Names của STRING, các thông số sàng lọc được lần lượt chọn như sau: loài tìm kiếm là “Homo sapiens; độ tin cậy quy định điểm số tương tác tối thiểu (minimum required interaction score) là 0,900; số tương tác tối đa hiển thị (max number of interactors to show) là 50; các thông số khác để mặc định. Các thông số mạng được tính toán bằng công cụ Network Analysis trong Cytoscape. Đối với những mạng

phức tạp như mạng protein - protein, những nút được xem là “hub” - những nút chính hay những đích tác động quan trọng khi có giá trị mức độ ≥ 2 lần giá trị trung vị, độ trung gian và độ gần $\geq$ giá trị trung vị của tất cả các nút trong mạng [14].

Từ kết quả phân tích trên, một mạng subnetwork của các hub được xây dựng trong Cytoscape bằng công cụ cytoHubba và mỗi nút cũng được đánh giá với thông số mức độ, độ trung gian, độ đúng so với giá trị trung vị của các nút trong mạng. Từ đó, những “super hub” - nút chính trong mạng subnetwork này cũng được tìm thấy.

2.2.5. Mạng đích tác động quan trọng - con đường sinh hóa

Phân tích chức năng bản thể học của gen (Gene ontology hay GO với các chức năng phân tử, thành phần tế bào, quá trình sinh học) và con đường sinh hóa KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) được thực hiện để khám phá cơ chế cốt lõi liên quan đến tác động của CH và CP trên HCC. Tiêu chí sàng lọc là: loài “Homo sapiens” và giá trị $p \leq 0,05$. Giá trị p càng nhỏ thì những thành phần được phân tích càng liên quan đến các nút trung tâm.

Công cụ trực tuyến DAVID (<http://david.ncifcrf.gov>) được sử dụng phân tích GO [15] và KEGG [16] để tìm ra những quá trình sinh học, chức năng phân tử, thành phần tế bào, con đường sinh hóa liên quan đến các hub. 20 kết quả GO và KEGG với giá trị p thấp nhất được biểu diễn bằng biểu đồ thanh.

2.2.6. Gắn kết phân tử

Từ kết quả phân tích mạng tương tác protein - protein và mạng đích tác động quan trọng - con đường sinh hóa, những đích tác động tiềm năng của tác dụng trên ung thư biểu mô tế bào gan của CH và CP được xác định. Protein của đích tác động tiềm năng được tìm kiếm bằng mã Uniprot trên ngân hàng dữ liệu Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org>). Dựa vào các tiêu chí chọn lọc, protein được chọn tải về từ ngân hàng dữ liệu PDB, protein và ligand đồng kết tinh được tách riêng bằng phần mềm Discovery Studio 2016 lưu dưới tập .pdb. Protein được thêm hydro và lưu thành tập .pdqt bằng phần mềm AutoDockTools 1.5.

6. Ligand được tải về từ ngân hàng dữ liệu PubChem hoặc vẽ bằng phần mềm ChemDraw 19.0 và tối thiểu hóa năng lượng bằng phần mềm MOE 2022.02, lưu thành tập .pdb. Dùng AutodockTools 1.5.6 để chuyển thành tập .pdqt. Phần

mềm AutoDockTools 1.5.6 được dùng để tạo Grid box bao phủ toàn bộ khoang gắn kết và ligand đồng kết tinh. Các thông số gắn kết sẽ được lưu ở tệp config.txt. Quá trình gắn kết phân tử được thực hiện ở thông số: spacing 1,00; exhaustiveness 200 và seed là 50.

2.2.7. Mô phỏng động lực học phân tử

Các hợp chất cho thấy khả năng gắn kết tốt với các protein tiềm năng thông qua phương pháp gắn kết phân tử được chọn để tiến hành mô phỏng động lực học phân tử (MDs) nhằm đánh giá độ ổn định của sự gắn kết dưới sự ảnh hưởng của dung môi, nhiệt độ và áp suất. Mô phỏng động lực học phân tử được thực hiện cho protein không chứa ligand (apo-protein) và dạng phức hợp của protein với ligand (complex). Dùng câu lệnh pdb2.gmx trong GROMACS để chuyển file từ định dạng cấu trúc *.pdb sang *.gro, sử dụng trường lực CHARMM27. Đồng thời, file topology của hệ thống được tạo dưới dạng topol.top. Ligand sẽ được thêm hydro bằng phần mềm Chimera 1.16 và được xuất ra dưới dạng *.mol2. Topology của cấu trúc ligand được tạo bởi server SwissParam, trường lực CHARMM27 được lựa chọn.

Sau bước chuẩn bị, giai đoạn tiến hành như sau: chuẩn bị topology, tạo hộp mô phỏng và thêm dung môi, thêm ion, tối thiểu hóa năng lượng, cân bằng hệ trong các điều kiện “isothermal - isobaric” NVT và NPT, cuối cùng mô phỏng động lực học. Các đại lượng đánh giá kết quả bao gồm: RMSD (root-mean-square deviation), RMSF (root-mean-square fluctuation), tần suất của liên kết hydro, bán kính quay (Radius of gyration hay Rg), diện tích bề mặt tiếp xúc với dung môi (SASA: Solvent-accessible surface area).

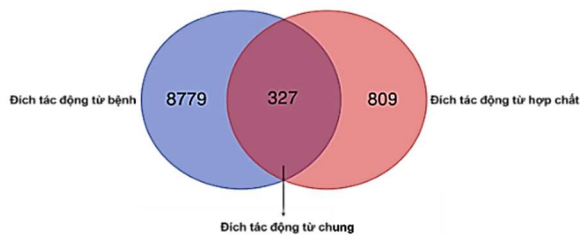
3. KẾT QUẢ

3.1. Xây dựng mạng hợp chất - đích tác động của CH và CP trên HCC

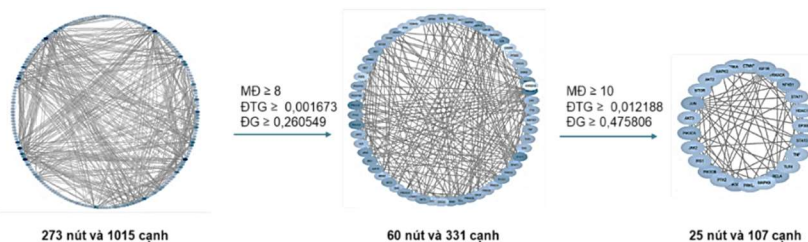
Kết quả dự đoán thu được 1136 đích tác động từ các hợp chất của CH và CP. Các đích tác động liên quan đến bệnh HCC được tìm kiếm trên 6 cơ sở dữ liệu, với kết quả là: GenCards: 9039 đích, DrugBank: 44 đích, OMIM: 12 đích, Therapeutic Target Database: 54 đích, Open Targets: 263 đích, DisGeNET: 8 đích. Sau khi loại trùng lặp từ 6 cơ sở dữ liệu, còn 9106 đích tác động liên quan đến bệnh.

Thông qua giản đồ Venn, xác định được 327 đích tác động chung nằm ở phần giao nhau giữa 1136 đích tác động được

dự đoán từ những hợp chất trong xạ đen và đu đủ với 9106 đích tác động trên bệnh (Hình 1). Từ 327 đích tác động chung này, mạng hợp chất - đích tác động của xạ đen và đu đủ trên ung thư biểu mô tế bào gan được xây dựng (Hình 2). Trong mạng này, có thể thấy rằng mỗi hợp chất của CH và CP có thể tác động lên nhiều đích tác động của bệnh, góp phần khẳng định khả năng tác động hiệp đồng và điều trị bệnh “đa mục tiêu - đa cơ chế” của CH và CP.



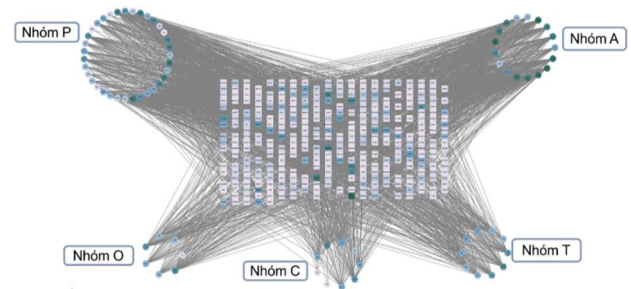
Hình 1. Giản đồ Venn minh họa đích tác động chung của CH và CP với HCC.



Hình 3. Quá trình phân tích cấu trúc mạng tương tác protein - protein

3.3. Mạng đích tác động quan trọng - con đường sinh hóa

Kết quả phân tích GO thu được 467 quá trình sinh học (biological process), 61 thành phần tế bào (cellular compartment) và 86 chức năng phân tử (molecular function)

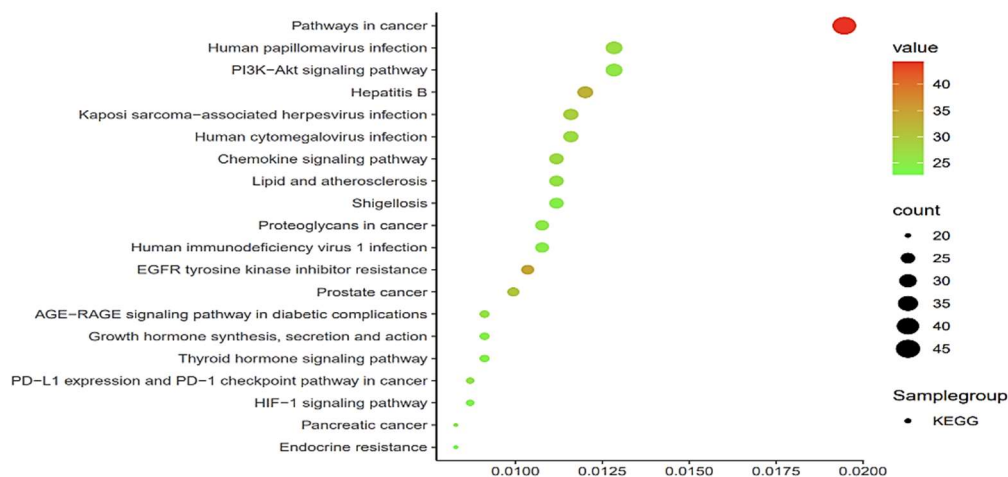


Hình 2. Mạng dược lý hợp chất - đích tác động của xạ đen (*Celastrus hinsi* Celastraceae) và đu đủ (*Carica papaya* Caricaceae) được xây dựng từ 81 hợp chất và 327 đích tác động chung. Trong đó, những nút có màu càng đậm càng có mức độ liên quan cao trong mạng

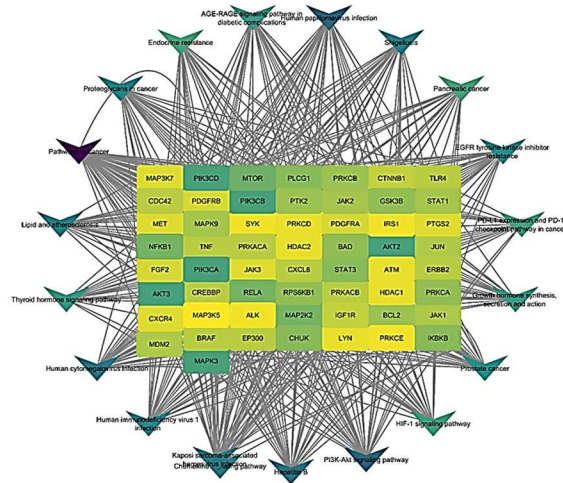
3.2. Xây dựng mạng tương tác protein - protein

Từ 327 đích tác động trên, kết quả sau khi phân tích mạng PPI thu được: 60 hub (đích tác động quan trọng) và 25 super hub từ mạng tương tác protein - protein (Hình 3).

liên quan đến mạng 60 hub từ mạng PPI. Phân tích KEGG xác định những con đường sinh hóa với 20 con đường sinh hóa có giá trị p thấp nhất ($4,83.10^{-45} \leq p \leq 1,59.10^{-18}$) (Hình 4) và mạng đích tác động liên quan đến các con đường sinh hóa quan trọng này trong bệnh HCC (Hình 5).



Hình 4. Minh họa các con đường sinh hóa liên quan đến cơ chế của CH và CP trên HCC



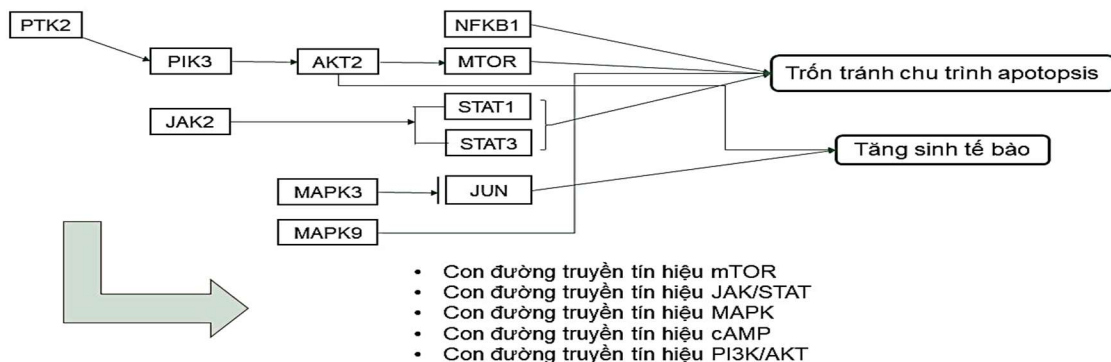
Hình 5. Mạng đích tác động - con đường sinh hóa, với 57 hub gồm 28 đích tác động (hình chữ nhật), có màu đậm dần theo mức độ liên quan tăng dần đến 20 con đường sinh hóa (hình tam giác)

3.4. Giải thích cơ chế tác động của CH và CP trên bệnh HCC

Từ kết quả phân tích mạng tương tác protein - protein và mạng 57 hub - 20 con đường sinh hóa cũng xác định 15 đích tác động tiềm năng của xạ đen và đu đủ lên ung thư biểu mô tế bào gan, bao gồm: AKT2, AKT3, JAK2, JUN, MAPK3, MAPK9, MTOR, NFKB1, PIK3CA, PIK3CB, PIK3CD, PTK2, RELA, STAT1, STAT3. 15 đích tác động tiềm năng nêu trên đều liên quan tới được 3 con đường sinh hóa có giá trị p thấp nhất của xạ đen và

đu đủ trên ung thư biểu mô tế bào gan: con đường ung thư, con đường chống lại các chất ức chế tyrosinase kinase EGFR và viêm gan B, trong đó cơ chế tác động trên ung thư biểu mô tế bào gan của Xạ đen và Đu đủ có thể thông qua con đường ung thư vì có p thấp nhất ($4,83 \cdot 10^{-45}$). Hình 6 minh họa cơ chế tác động trên bệnh của 2 dược liệu thông qua con đường ung thư.

Ngoài ra, việc phân tích mạng thu được 17 chất tiềm năng trong xạ đen và đu đủ là các hợp chất với giá trị độ gần cao nhất từ mạng dược lý hợp chất - đích tác động.



Hình 6. Vai trò của các đích tác động tiềm năng trên các con đường ung thư lên HCC

3.5. Gắn kết phân tử

Nghiên cứu đã tiến hành gắn kết phân tử cho các chất tiềm năng trên các đích tác động quan trọng (AKT2, JAK2 và MAPK9) và thu được ái lực gắn kết đều thuộc nhóm gắn kết khá tốt ($\leq -7,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$). Kết quả gắn kết phân tử xác định được các đích tác động tiềm năng của CH và CP trên HCC: ATK2 (Serine/threonine kinase 2), JAK2 (Janus kinase 2) và

MAPK9 (Mitogen activated protein kinase 9) và 4 hợp chất tiềm năng là A3 (Hindsiiquinoflavan B), P32 (Hindsiiactone A) và A5 (Luteolin), A8 (Quercetin).

Từ kết quả gắn kết phân tử có 12 phức hợp tiềm năng, chọn 6 phức hợp để chạy mô phỏng MDs dựa trên 3 tiêu chí là trong phức hợp phải có: (1) ligand có khả năng gắn được vào khoang gắn kết của từng đích tác động; (2) ái lực gắn kết

tốt (kcal.mol^{-1}); (3) tương tác giữa ligand và các acid amin trong khoang gắn kết là những tương tác quan trọng.

3.6. Mô phỏng động lực học phân tử

Mô phỏng động lực học phân tử được thực hiện cho 6 phức hợp tiềm năng nhất từ kết quả gắn kết phân tử trong thời gian 50 ns, cụ thể như sau: AKT2 (PDB ID: 8Q61) với P32 và A5, MAPK9 (PDB ID: 3DTC) với A3 và A5, JAK2 (PDB ID: 6VGL) với P32 và A8. Kết quả được đánh giá qua các tiêu chí: Độ ổn định của protein (RMSD), độ linh động của các acid amin (RMSF), độ nén của protein (Rg), diện tích bề mặt tiếp xúc dung môi (SASA) và tần suất liên kết hydro. Phức hợp P32 - JAK2 và phức hợp A5 - AKT2 có tần suất hiện diện liên kết hydro $> 50\%$ nên A5 (Luteolin) và P32 (Hindsilactone A) được chọn là có tiềm năng điều trị ung thư biểu mô tế bào gan do gắn kết tốt ($\leq -9,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$), ổn định và duy trì được các tương tác với protein AKT2 và JAK2.

4. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu từ phương pháp dược lý mạng đã góp phần khẳng định khả năng tác động hiệp đồng và điều trị bệnh “đa mục tiêu - đa cơ chế” của xạ đen và đu đủ. Con đường ung thư được xác định là cơ chế chính trong tác động của xạ đen và đu đủ trên ung thư biểu mô tế bào gan. Hai con đường truyền tín hiệu PI3K/AKT và con đường truyền tín hiệu JAK/STAT của con đường thông qua ung thư liên quan trực tiếp tới các đích tác động tiềm năng là: AKT2 thuộc PI3K/AKT và JAK2 là thuộc JAK/STAT.

Kết hợp dược lý mạng, gắn kết phân tử và mô phỏng động lực học xác định được các đích tác động tiềm năng của CH và CP trên HCC: ATK2 (Serine/threonine kinase 2), JAK2 (Janus kinase 2) và MAPK9 (Mitogen activated protein kinase 9) và 4 hợp chất tiềm năng là A3 (Hindsiiquinoflavan B), P32 (Hindsilactone A), A5 (Luteolin), và A8 (Quercetin). Thực hiện mô phỏng động lực học phân tử cho 6 phức hợp thu được từ gắn kết phân tử và kết hợp với kết quả dược lý mạng cho thấy 2 phức hợp AKT2 - A5 và JAK2 - P32 ổn định hơn so với các phức hợp còn lại. Kết quả phân tích tần suất biểu hiện liên kết hydro của 2 phức hợp này cho thấy, A5 liên kết với acid amin Asp293, Arg269 với tần suất lần

lượt là 180,73% và 82,53%, P32 liên kết với acid amin Ser936, Leu932 với tần suất lần lượt là 99,40% và 69,32%. Mặc dù kết quả gắn kết phân tử chưa thấy sự hiện diện của các liên kết hydro trên, các acid amin này vẫn có thể đóng vai trò quan trọng trong hoạt tính ức chế trên 2 đích AKT2 và JAK2.

Trong các con đường ung thư, AKT2 thuộc con đường truyền tín hiệu PI3K/AKT, JAK2 là thuộc con đường truyền tín hiệu JAK/STAT. Cả 2 con đường này đều đóng vai trò quan trọng trong cơ chế gây bệnh thông qua sự tăng sinh tế bào và trốn tránh chu trình apoptosis [14,15]. Mặt khác, AKT2 là đích tác động quan trọng nhất vì có mặt trong nhiều con đường gây bệnh khác có thể liên quan đến ung thư biểu mô tế bào gan. Ngoài ra, con đường kháng chất ức chế tyrosin kinase EGFR và con đường viêm gan B cũng là cơ chế chính tác động của dược liệu lên bệnh. EGFR là thành viên của họ thụ thể biểu bì ở người (HER) và là thành phần quan trọng của đường truyền tín hiệu tế bào [17]. Đã có nghiên cứu chứng minh hiệu quả của việc sử dụng sorafenib - thuốc dùng để điều trị ung thư biểu mô tế bào gan kết hợp với các chất ức chế EGFR và sorafenib giúp kiểm soát tốt hơn sự tăng sinh ung thư biểu mô tế bào gan [18]. Vì vậy, kháng thuốc ức chế tyrosine kinase EGFR là một thách thức đáng kể trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan. Ở con đường do viêm gan B, ADN của virus viêm gan B tích hợp trong tế bào gan có thể bị tổn thương hoặc đột biến theo thời gian và kích hoạt sự tăng trưởng tế bào không kiểm soát, dẫn đến hình thành khối u ung thư [19].

Trên thực tế đã có một số thử nghiệm liên quan chứng minh tiềm năng điều trị HCC của 2 hợp chất trên. Luteolin (A5) có khả năng ức chế tế bào HCC bằng cách bắt giữ chu kỳ tế bào ở pha G0/G1, đặc biệt thúc đẩy quá trình apoptosis bằng cách autophagy - một quá trình tự thực của tế bào, giúp loại bỏ các thành phần bên trong bị hư hại của tế bào Hep3B thông qua con đường PI3K/AKT [20]. Chưa có nghiên cứu chứng minh Hindsilactone A (P32) tác động trên con đường cụ thể nào liên quan đến HCC nhưng cũng đã có thử nghiệm cho thấy hợp chất này có khả năng ức chế tế bào HuH7 gây ung thư gan [21]. Do vậy, Hindsilactone A của CH và Luteolin của CP có thể là những hợp chất có khả năng điều trị HCC bằng cách tác động lên 2 đích tiềm năng là AKT2 và JAK2.

5. KẾT LUẬN

Thông qua phương pháp dược lý mạng, các mạng hợp chất - đích tác động, mạng tương tác protein - protein, mạng đích tác động - con đường sinh hóa đã giúp xác định được 15 đích tác động tiềm năng và 3 con đường sinh hóa giải thích cho cơ chế tác động của xạ đen và đu đủ trên ung thư biểu mô tế bào gan. Trong đó, con đường ung thư được đề xuất là cơ chế chính điều trị bệnh ung thư biểu mô tế bào gan của xạ đen và đu đủ với hợp chất Hindsilacton A của CH và Luteolin của CP có thể là những hợp chất có khả năng điều trị HCC bằng cách tác động lên 2 đích tiềm năng là AKT2 và JAK2. Nghiên cứu thực nghiệm là rất cần thiết để xác định lại hoạt tính của hợp chất tiềm năng trong dược liệu được dự đoán từ các phương pháp trên, góp phần nâng cao tính chính xác của những dự đoán, để chứng minh tiềm năng của CH và CP cho phát triển thuốc điều trị HCC.

Lời cảm ơn

Nhóm tác giả xin gửi lời cảm ơn đến Bộ môn Công nghệ Dược phẩm vì sự hỗ trợ trong quá trình thực hiện nghiên cứu này.

Nguồn tài trợ

Nghiên cứu này không nhận tài trợ.

Xung đột lợi ích

Không có xung đột lợi ích nào liên quan đến nghiên cứu này.

ORCID

Nguyễn Thụy Việt Phương

<https://orcid.org/0000-0002-0233-8692>

Đóng góp của các tác giả

Ý tưởng nghiên cứu: Nguyễn Thụy Việt Phương.

Đề cương và phương pháp nghiên cứu: Nguyễn Thị Mai Hương.

Giám sát nghiên cứu: Nguyễn Thụy Việt Phương.

Thực hiện dược lý mạng: Nguyễn Thị Mai Hương.

Docking: Khắc Thị Ngọc Bình.

Viết bản thảo đầu tiên: Khắc Thị Ngọc Bình.

Góp ý bản thảo và đồng ý cho đăng bài: Nguyễn Thụy Việt Phương.

Cung cấp dữ liệu và thông tin nghiên cứu

Tác giả liên hệ sẽ cung cấp dữ liệu nếu có yêu cầu từ Ban biên tập.

Chấp thuận của Hội đồng Đạo đức

Nghiên cứu này miễn trừ Hội đồng Đạo đức.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Singh AK, Kumar R, Pandey AK. Hepatocellular carcinoma: causes, mechanism of progression and biomarkers. *Current Chemical Genomics Translational Medicine*. 2018;12:9.
2. Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nature Reviews Cancer*. 2006;6(9):674-687.
3. Balogh J, Victor III D, Asham EH, et al. Hepatocellular carcinoma: a review. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*. 2016;41-53.
4. Rumgay H, Ferlay J, de Martel C, et al. Global, regional and national burden of primary liver cancer by subtype. *European Journal of Cancer*. 2022;161:108-118.
5. Nguyen-Dinh S-H, Do A, Pham TND, Dao DY, Nguy TN, Chen Jr MS. High burden of hepatocellular carcinoma and viral hepatitis in Southern and Central Vietnam: Experience of a large tertiary referral center, 2010 to 2016. *World Journal of Hepatology*. 2018;10(1):116.
6. Rumgay H, Arnold M, Ferlay J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *Journal of Hepatology*. 2022;77(6):1598-1606.
7. Aravalli RN, Cressman EN, Steer CJ. Cellular and molecular mechanisms of hepatocellular carcinoma: an update. *Arch Toxicol*. 2013;87(2):227-47. Doi: 10.1007/s00204-012-0931-2.
8. Kim HJ, Park SY, Lee HM, Seo DI, Kim YM. Antiproliferative effect of the methanol extract from the roots of *Petasites japonicus* on Hep3B hepatocellular carcinoma cells *in vitro* and *in vivo*. *Experimental Therapeutic Medicine*. 2015;9(5):1791-1796.
9. Sukohar A, Herawati RAWATI H, Puspasari G. Anticancer activity of jatrophone an isolated compound from *Jatropha gossypifolia* plant against hepatocellular

- cancer cell Hep G2 1886. Biomedical Pharmacology Journal. 2017;10 (2):667-673.
10. Pal LC, Gautam A, Pande V, Rao CV. Anticancer property of *Selaginella bryopteris* (L.) Bak. against hepatocellular carcinoma *in vitro* and *in vivo*. Phytomedicine Plus. 2022;2(1):100201.
11. Bui TTD, Vu MH, Bui TT. Cytotoxicity and antioxidant effects of *Celastrus hindsii* benth. Leaf extract. VNU Journal of Science: Medical Pharmaceutical Sciences. 2020;36(1).
12. Otsuki N, Dang NH, Kumagai E, Kondo A, Iwata S, Morimoto C. Aqueous extract of *Carica papaya* leaves exhibits anti-tumor activity and immunomodulatory effects. Journal of Ethnopharmacology. 2010;127(3):760-767.
13. Kyei-Barffour I, Kwarkoh RKB, Acheampong DO, Brah AS, Akwetey SA, Aboagye B. Alkaloidal extract from *Carica papaya* seeds ameliorates CCl4-induced hepatocellular carcinoma in rats. Heliyon. 2021;7(8):e07849
14. Kanehisa M, Goto S. KEGG: Kyoto encyclopedia of genes and genomes. Nucleic Acids Research. 2000;28(1):27-30.
15. Tanaka Y, Kanai F, Tada M, et al. Absence of PIK3CA hotspot mutations in hepatocellular carcinoma in Japanese patients. Oncogene. 2006;25(20):2950-2952.
16. Hin Tang JJ, Hao Thng DK, Lim JJ, Toh TB. JAK/STAT signaling in hepatocellular carcinoma. Hepatic Oncology. 2020;7(1):HEP18.
17. Huang L, Fu L. Mechanisms of resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. Acta Pharmaceutica Sinica B. 2015;5(5):390-401.
18. Ezzoukhry Z, Louandre C, Trécherel E, et al. EGFR activation is a potential determinant of primary resistance of hepatocellular carcinoma cells to sorafenib. International Journal of Cancer. 2012;131(12):2961-2969.
19. Arbuthnot P, Kew M. Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. International Journal of Experimental Pathology. 2001;82(2):77-100.
20. Cao Z, Zhang H, Cai X, Fang W, Chai D, Wen Y, et al. Luteolin promotes cell apoptosis by inducing autophagy in hepatocellular carcinoma. Cellular Physiology Biochemistry. 2018;43(5):1803-1812.
21. Shen Y, Chen BL, Zhang QX, Zheng YZ, Fu Q. Traditional uses, secondary metabolites, and pharmacology of *Celastrus* species-a review. Journal of Ethnopharmacology. 2019;241:111934.