DOI: https://doi.org/10.59294/HIUJS2025080

Đánh giá *in silico* hoạt tính kháng ung thư của các hoạt chất từ lá *Polyscias fruticosa* (L.) Harms nhắm mục tiêu EGFR

Đỗ Thị Anh Thư, Đặng Thị Lệ Thủy, Phạm Cảnh Em*

Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Lá Polyscias fruticosa (PF) là nguồn dồi dào hoạt chất tiềm năng ứng dụng điều trị, tuy nhiên tương tác phân tử của hoạt chất PF với EGFR chưa được khám phá. Mục tiêu: Đánh giá ái lực và tương tác của hoạt chất PF với EGFR để xác định hoạt chất tiềm năng trong điều trị ung thư. Phương pháp: Docking phân tử được sử dụng để đánh giá tương tác trên EGFR. Kết quả: CHEMBL1765597 (-8.9 kcal/mol) và silphiosid G (-8.8 kcal/mol) thể hiện ái lực vượt trội so với gefitinib (-7.3 kcal/mol), trong khi stigmasterol glucosid và stigmasteryl glucosid (-8.4 kcal/mol) cũng cho thấy tiềm năng đáng kể. Phân tích tương tác cho thấy CHEMBL1765597 (3-O-[alpha-L-arabinopyranosyl(1→2)-alpha-L-arabinopyranosyl(1→6)]-beta-D-glucopyranosyl oleanolic acid) hình thành nhiều liên kết hydrogen mạnh với acid amin ARG841, ASN842 và ASP855, trong khi silphiosid G tương tác hiệu quả với LYS745 và THR854. Các glycosid sterol như stigmasterol glucosid đã hình thành liên kết hydrogen và tương tác kỵ nước với CYS797 và VAL726, tương tự nhưng ít đa dạng hơn các tương tác π-alkyl và π-sulfur của gefitinib. Polysciosid D (-6.6 kcal/mol) thể hiện ái lực thấp hơn và tiềm năng ức chế hạn chế. Kết luận: Hoạt chất PF đặc biệt là CHEMBL1765597 và silphiosid G thể hiện hồ sơ liên kết tiềm năng như các chất ức chế EGFR tự nhiên khi so sánh với gefitinib về ái lực và cần nghiên cứu in vitro và in vivo để xác nhận tiềm năng điều trị.

Từ khóa: *Polyscias fruticosa, in silico, ái lực liên kết, kháng ung thư, EGFR*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên toàn cầu, với tỷ lệ mắc ngày càng gia tăng, đòi hỏi các chiến lược điều trị mới hiệu quả và an toàn hơn [1]. Các hợp chất tự nhiên từ thực vật được công nhận là nguồn tài nguyên phong phú cho phát triển thuốc kháng ung thư nhờ hoạt tính sinh học đa dạng và các đặc tính dược lý nổi bật [2]. Trong đó, Đinh lăng (Đinh lăng lá xẻ, Đinh lăng lá nhỏ) với tên khoa học *Polyscias fruticosa* (L.) Harms (PF), họ Araliaceae, đã thu hút sự chú ý nhờ hoạt tính dược lí đa dạng như chống trầm cảm, chống stress, cải thiện trí nhớ, chống oxy hóa, hạ đường huyết, bảo vệ gan, hạ lipid máu, kháng nấm và kháng khuẩn [3 - 7]. Ngoài ra, lá Đinh lăng có tiềm năng lớn trong phát triển thuốc hay thực phẩm chức năng mới vì được trồng nhiều ở Việt Nam và có nguồn sinh khối dồi dào, bền vững do không cần thu hoạch cả cây. Hơn nữa, lá PF chứa nhiều hoạt chất như saponin, polyacetylen, flavonoid và tinh dầu, được ghi nhận có tiềm năng chống oxy hóa, chống viêm và hỗ trợ điều trị nhiều bệnh lý [3 - 7].

Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (*Epidermal Growth Factor Receptor* - EGFR) là một thụ thể tyrosine kinase (TKI) trên bề mặt tế bào, đóng vai trò trung tâm trong cơ chế sinh học của nhiều loại ung thư như ung thư phổi, vú và đại trực tràng do khả năng thúc đẩy tăng sinh tế bào và ức chế apoptosis. Nhắm mục tiêu EGFR bằng các chất ức chế là một chiến lược quan trọng trong điều trị ung thư nhưng các thuốc tổng hợp hiện nay thường gặp hạn chế về tác dụng phụ và kháng thuốc [8]. Các thuốc TKIs thế hệ đầu (như gefitinib, erlotinib) và thế hệ hai (như afatinib) được sử dụng để ức chế EGFR đột biến, mang lại đáp ứng ban đầu tốt ở bệnh nhân có đột biến nhạy cảm. Tuy nhiên, hầu hết bệnh nhân phát triển kháng thuốc sau 9 - 12 tháng điều trị. Một trong những cơ chế kháng thuốc chính là đột biến thứ phát T790M ở exon 20 của EGFR, chiếm khoảng 50% các trường hợp kháng thuốc với TKIs thế hệ 1 và 2 [8]. Do đó, việc khám phá các hợp chất tự nhiên từ PF có khả năng ức chế EGFR với độ an toàn cao hơn và hạn chế kháng thuốc là một hướng nghiên cứu đầy triển vọng.

Nghiên cứu *in silico*, với sự hỗ trợ của các công cụ tính toán hiện đại như mô phỏng phân tử và phân tích docking, cung cấp một phương pháp hiệu quả để sàng lọc và đánh giá tiềm năng của các hợp chất tự nhiên trước khi tiến hành các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* [9]. Nghiên cứu này nhằm đánh giá *in silico* hoạt tính kháng ung thư của các hoạt chất từ lá PF trong việc nhắm mục tiêu EGFR, với mục tiêu xác định các ứng cử viên tiềm năng cho phát triển thuốc

Tác giả liên hệ: Phạm Cảnh Em

Email: empc@hiu.vn

kháng ung thư mới, đồng thời góp phần khai thác giá trị dược liệu quý từ nguồn tài nguyên thực vật bản địa Việt Nam.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chuẩn bị ligand

Cấu trúc của các thành phần hoạt chất của lá Đinh lăng đã được tải xuống từ cơ sở dữ liệu PubChem của NLM (Thư viện Y khoa Quốc gia - National Library of Medicine). Cấu trúc của các ligand mới được vẽ bằng ChemBioDraw Ultra 19. Năng lượng 3D của các ligand này được tối thiểu hóa bằng phần mềm ChemBio3D 19 [10].

2.2. Chuẩn bị đích tác dụng (target)

Cấu trúc tinh thể của target EGFR (ID PDB: 3UG2, thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì) được lấy từ ngân hàng dữ liệu protein (rcsb.org). Tất cả các phân tử nước được loại bỏ khỏi các target. Sau đó, các target được thêm vào hydrogen phân cực (only polar hydrogen) và điện tích Kollman. Hộp lưới (grid box) để mô phỏng việc gắn kết được thiết lập bằng các công cụ AutoDock. Thông số "*grid box*" được tùy chỉnh theo từng loại target sao cho kích thước lưới bao phủ hoàn toàn vị trí tác động của ligand đồng kết tinh (gefitinib) trên target EGFR (Bảng 1). Cấu trúc EGFR và vị trí tác động của gefitinib trên EGFR được thể hiện ở Hình 1.

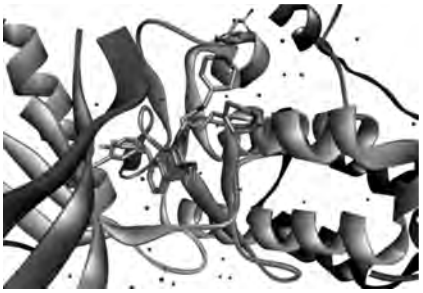
Bảng 1. Thông số "grid box" của target

Target	Kích thước			Trung tâm		
	x	y	z	x	y	z
EGFR	25	25	25	-0.1842	49.3505	20.0221

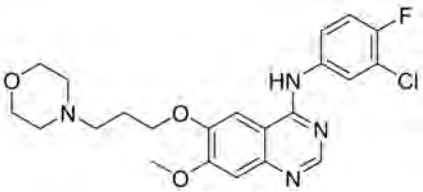
Hình 1. Cấu trúc EGFR và vị trí tác động của ligand đồng kết tinh (gefitinib)

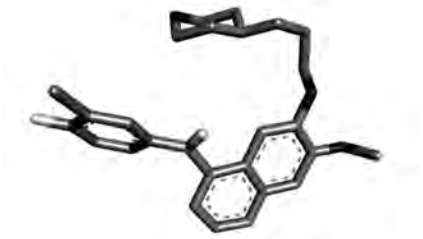
2.3. Docking phân tử

Các ligand được gắn kết với target để xác định các thông số lắp ghép bằng phần mềm AutoDock Vina (trường lực AMBER) với sự trợ giúp của việc lắp ghép ligand dựa trên hộp lưới "grid box". Việc trình bày bằng hình ảnh về sự tương tác giữa các ligand và target được thực hiện bằng phần mềm BIOVIA Discovery Studio 2021 và PyMOL [10]. Kết quả tương tác với của các ligand sẽ được so sánh với thuốc đối chiếu gefitinib cho EGFR. Cấu trúc của thuốc đối chiếu gefitinib và redocking của EGFR được thể hiện ở Hình 2. Giá trị RMSD = 2.2974 Å hơi vượt ngưỡng 2 Å nhưng không quá cao, năng lượng liên kết tốt và các tương tác chính được bảo toàn. Hơn nữa, ngoài ái lực liên kết, nghiên cứu còn sử dụng loại tương tác trong phân tích kết quả docking phân tử.



Redocking (RMSD = 2.2974)





Gefitinib

Hình 2. Cấu trúc thuốc đối chiếu và redocking của EGFR

3. KẾT QUẢ

3.1. Sàng lọc các hoạt chất trong lá Đinh lăng

Dựa trên các nghiên cứu phân lập, phân tích LC-MS, nghiên cứu *in vitro* và ngân hàng dữ liệu PubChem, 38 hoạt chất của lá Đinh lăng (PF) được xác định là tiềm năng cho sàng lọc hoạt tính kháng ung thư (Bảng 2) [3 - 7]. Các hoạt chất bao gồm các nhóm chính như saponin triterpenoid, flavonoid, sterol glycosid và các hoạt chất phenolic. Các polysciosid (A-H),

pulchinenosid E2, zingibrosid R1, cùng với các dẫn xuất acid oleanolic (như acid oleanolic beta-*D*-glucopyranosyl ester và acid oleanolic 3,28-beta-diglucopyranosid) và hederagenin (như CHEBI67947) là những saponin triterpenoid nổi bật và được ghi nhận với khả năng gây apoptosis và ức chế tăng sinh tế bào ung thư thông qua can thiệp vào các con đường tín hiệu như MAPK và PI3K/AKT. Các flavonoid như kaempferol-3-*O*-rutinosid, quercitrin, quercetin 3-beta-*D*-glucosid và afzelin thể hiện hoạt tính chống oxy hóa mạnh, giúp trung hòa gốc tự do và giảm stress oxy hóa liên quan đến sinh ung thư. Ngoài ra, các sterol glycosid như beta-sitosterol-3-*O*-beta-*D*-glucosid, stigmasterol glucosid và các dẫn xuất tương tự được báo cáo có khả năng điều hòa màng tế bào và ức chế di căn. Các hoạt chất phenolic như pinoresinol và acid 3,5-di-*O*-caffeoyl-muco-quinic cùng với lichexanthon và dhurrin cũng góp phần vào tác dụng kháng viêm và kháng ung thư thông qua ức chế các cytokin tiền viêm [11]. Sự đa dạng hóa học này không chỉ khẳng định tiềm năng dược lý của lá *Polyscias fruticosa* trong điều trị ung thư mà còn nhấn mạnh giá trị của việc nghiên cứu sâu hơn để xác định cơ chế tác động phân tử và tối ưu hóa ứng dụng lâm sàng.

3.2. Docking phân tử trên EGFR

Ái lực liên kết của các hoạt chất trong lá PF với EGFR được đánh giá thông qua năng lượng liên kết (ΔG, tính bằng kcal/mol), các hoạt chất thể hiện tiềm năng đáng kể trong việc ức chế EGFR, một đích nhắm phân tử quan trọng trong điều trị ung thư, đặc biệt là ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC). Kết quả phân tích cho thấy 38 hoạt chất từ lá PF có ái lực liên kết dao động từ -6.2 đến -8.9 kcal/mol, với nhiều hoạt chất vượt trội hoặc tương đương so với thuốc đối chiếu gefitinib (-7.3 kcal/mol) - một chất ức chế tyrosine kinase (TKI) thế hệ 1 được sử dụng rộng rãi trong lâm sàng (Bảng 2).

Bảng 2. Ái lực liên kết của các hoạt chất trong lá PF trên EGFR

STT	Hoạt chất	Ái lực liên kết EGFR (kcal/mol)
1	CHEMBL1765597	-8.9
2	Silphiosid G	-8.8
3	Acid oleanolic	-8.5
4	Stigmasterol glucosid	-8.4
5	Stigmasteryl glucosid	-8.4
6	CHEBI67947	-8.3
7	Hederagenin	-8.3
8	Acid oleanolic beta-*D*-glucopyranosyl ester	-8.3
9	3-*O*-beta-*D*-glucopyranosyl-stigmasterol	-8.2
10	Alpha-spinasterol 3-glucosid	-8.2
11	C00033566	-8.2
12	3-*O*-beta-*D*-glucopyranosylsitosterol	-8.1
13	Beta-sitosterol-3-*O*-beta-*D*-glucosid	-7.9
14	Acid echinocystic	-7.9
15	Kaempferol-3-*O*-rutinosid	-7.9
16	Dhurrin 6'-glucosid	-7.8
17	Polysciosid G	-7.7
18	Quercitrin	-7.7
19	Afzelin	-7.6
20	CHEMBL1689265	-7.6
21	Pinoresinol	-7.6
22	Polysciosid F	-7.6
23	Polysciosid H	-7.6
24	Zingibrosid R1	-7.6
25	Quercetin 3-beta-*D*-glucosid	-7.5
26	3,5-di-*O*-caffeoyl-muco-quinic acid	-7.4
27	Polysciosid A	-7.4
28	Polysciosid B	-7.4
29	Pulchinenosid E2	-7.4
30	Quercetin 3-glucosid	-7.4
31	Lichexanthon	-7.3
32	**Gefitinib**	-7.3
33	Acid oleanolic 3,28-beta-diglucopyranosid	-7.2
34	Polysciosid C	-7.1
35	Proteacin	-7.1
36	Polysciosid E	-7.0
37	Dhurrin	-6.9
38	Polysciosid D	-6.6
39	Sitosterol 3-*O*-(6'-*O*-palmitoyl-beta-*D*-glucosid)	-6.2

C00033566 - 3-O-alpha-L-arabinopyranosylserjanic acid 28-O-beta-D-glucopyranosyl ester, CHEBI67947 - hederagenin 28-O-beta-D-glucopyranosyl ester, CHEMBL168926 - 4',5,7-trihydroxy-3-methoxyflavon-7-O-beta-D-glucopyranosid, CHEMBL1765597 - 3-O-[alpha-L-arabinopyranosyl(1→2)-alpha-L-arabinopyranosyl(1→6)]-beta-D-glucopyranosyl oleanolic acid

Hình 3. Vị trí tương tác của các ligand tiềm năng trên EGFR

Vị trí tương tác của các ligand tiềm năng CHEMBL1765597, silphiosid G, acid oleanolic, stigmasterol glucosid và stigmasteryl glucosid) trên EGFR được thể hiện ở Hình 3.

Các loại tương tác cụ thể của hoạt chất tiềm năng và thuốc đối chiếu với EGFR được thể hiện ở Bảng 3 và Hình 4.

Phân tích docking phân tử của các hoạt chất trong lá PF với EGFR, các hoạt chất như CHEMBL1765597, silphiosid G, stigmasterol glucosid và stigmasteryl glucosid thể hiện ái lực liên kết vượt trội so với thuốc đối chiếu gefitinib với năng lượng liên kết (ΔG) dao động từ -8.9 đến -8.4 kcal/mol so với -7.3 kcal/mol của gefitinib. Các tương tác chính bao gồm liên kết hydrogen mạnh, liên kết carbon-hydrogen và tương tác kỵ nước (alkyl, π-alkyl), tập trung tại các acid amin quan trọng trong túi liên kết tyrosine kinase của EGFR. Mặc khác, acid oleanolic thể hiện ái lực liên kết tốt (-8.5 kcal/mol) nhưng không hình thành các loại tương tác (hydrogen, ion hay kỵ nước) với EGFR có thể là do sự chi phối của tương tác van der Waals.

Bảng 3. Tương tác của hoạt chất tiềm năng và thuốc đối chiếu với EGFR

Ligand	Ái lực (kcal/mol)	Độ dài (Å)	Kiểu	Loại	AA
CHEMBL1765597	-8.9	2.41	Hydrogen	Hydrogen mạnh	ARG841
		2.18	Hydrogen	Hydrogen mạnh	ASN842
		2.63	Hydrogen	Hydrogen mạnh	THR854
		2.77	Hydrogen	Hydrogen mạnh	ASN842
		2.30	Hydrogen	Hydrogen mạnh	ASP855
		3.59	Hydrogen	Carbon-hydrogen	ARG841
		3.04	Hydrogen	Carbon-hydrogen	ASP855
Silphiosid G	-8.8	1.94	Hydrogen	Hydrogen mạnh	LYS745
		2.25	Hydrogen	Hydrogen mạnh	PHE795
		2.60	Hydrogen	Hydrogen mạnh	PRO794
		2.65	Hydrogen	Hydrogen mạnh	THR854
		2.65	Hydrogen	Hydrogen mạnh	GLU762
Acid oleanolic	-8.5	-	-	-	-
Stigmasterol glucosid	-8.4	2.98	Hydrogen	Hydrogen mạnh	CYS797
		4.62	Kỵ nước	Alkyl	VAL726
		5.49	Kỵ nước	Alkyl	ALA743
		5.22	Kỵ nước	Alkyl	LYS745
		4.88	Kỵ nước	Alkyl	CYS797
Stigmasteryl glucosid	-8.4	2.98	Hydrogen	Hydrogen mạnh	CYS797
		4.62	Kỵ nước	Alkyl	VAL726
		5.49	Kỵ nước	Alkyl	ALA743
		5.22	Kỵ nước	Alkyl	LYS745
		4.88	Kỵ nước	Alkyl	CYS797
Gefitinib	**-7.3**	3.54	Hydrogen	Carbon-hydrogen	ASP855
		3.56	Khác	π-Sulfur	MET790
		5.48	Kỵ nước	π-Alkyl	LEU718
		5.44	Kỵ nước	π-Alkyl	VAL726
		3.83	Kỵ nước	π-Alkyl	ALA743
		5.34	Kỵ nước	π-Alkyl	LEU844
		5.26	Kỵ nước	π-Alkyl	VAL726
		4.93	Kỵ nước	π-Alkyl	ALA743
		4.79	Kỵ nước	π-Alkyl	LYS745
		5.39	Kỵ nước	π-Alkyl	MET790

AA - acid amin, Tương tác kỵ nước (π-σ, π-π stacked, amide-π stacked, alkyl, π-alkyl)

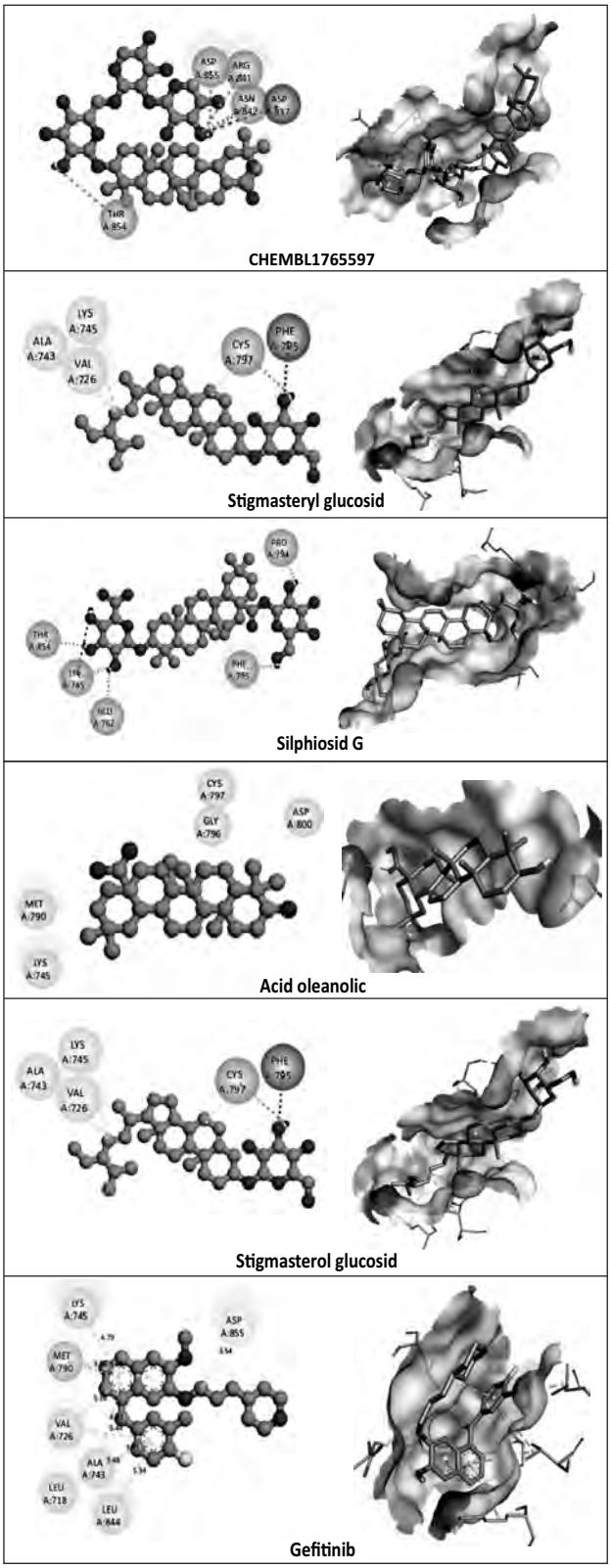
Phân tích docking phân tử của các hoạt chất trong lá PF với EGFR, các hoạt chất như CHEMBL1765597, silphiosid G, stigmasterol glucosid và stigmasteryl glucosid thể hiện ái lực liên kết vượt trội so với thuốc đối chiếu gefitinib với năng lượng liên kết (ΔG) dao động từ -8.9 đến -8.4 kcal/mol so với -7.3 kcal/mol của gefitinib. Các tương tác chính bao gồm liên kết hydrogen mạnh, liên kết carbon-hydrogen và tương tác kỵ nước (alkyl, π-alkyl), tập trung tại các acid amin quan trọng trong túi liên kết tyrosine kinase của EGFR. Mặc khác, acid oleanolic thể hiện ái lực liên kết tốt (-8.5 kcal/mol) nhưng không hình thành các loại tương tác (hydrogen, ion hay kỵ nước) với EGFR có thể là do sự chi phối của tương tác van der Waals.

3.2.1. Tương tác của CHEMBL1765597 (-8.9 kcal/mol)

Hoạt chất CHEMBL1765597 đạt ái lực liên kết cao nhất (-8.9 kcal/mol), vượt trội so với gefitinib nhờ vào mạng lưới liên kết hydrogen mạnh với các acid amin ARG841, ASN842, THR854 và ASP855 với độ dài liên kết từ 2.18 đến 2.77 Å, đảm bảo sự ổn định và đặc hiệu cao. Ngoài ra, hai liên kết carbon-hydrogen với ARG841 (3.59 Å) và ASP855 (3.04 Å) tăng cường khả năng bám vào túi liên kết. So với gefitinib vốn chỉ có một liên kết carbon-hydrogen với ASP855 (3.54 Å) và chủ yếu dựa vào các tương tác kỵ nước π-alkyl, CHEMBL1765597 cho thấy ưu thế vượt trội về số lượng và chất lượng liên kết hydrogen mạnh, đặc biệt tại các acid amin như THR854 và ASN842 là các vị trí quan trọng trong miền tyrosine kinase [12]. Điều này gợi ý rằng CHEMBL1765597 có tiềm năng ức chế EGFR hiệu quả hơn, đặc biệt trong các trường hợp kháng thuốc liên quan đến đột biến T790M.

3.2.2. Tương tác của silphiosid G (-8.8 kcal/mol)

Silphiosid G (-8.8 kcal/mol) cũng thể hiện ái lực liên kết cao, với năm liên kết hydrogen mạnh tại các acid amin LYS745, PHE795, PRO794, THR854 và GLU762, với độ dài liên kết từ 1.94 đến 2.65 Å. Các liên kết này tập trung tại vùng lân cận của túi liên kết tyrosine kinase, tăng cường sự ổn định của phức hợp ligand-thụ thể. So với gefitinib không có liên kết hydrogen mạnh mà chủ yếu dựa vào tương tác π-alkyl và π-sulfur (với MET790, 3.56 Å), silphiosid G có lợi thế trong việc hình thành nhiều liên kết hydrogen, đặc biệt với LYS745 và THR854 - đóng vai trò quan trọng trong việc khóa cấu trúc hoạt động của EGFR [12, 13]. Sự đa dạng và cường độ của các liên kết này cho thấy silphiosid G có tiềm năng trở thành ứng viên TKI hiệu quả với khả năng vượt qua hạn chế của gefitinib trong điều trị ung thư.



Hình 4. Mô hình 2D và 3D về sự tương tác của các hoạt chất tiềm năng và gefitinib với EGFR

3.2.3. Tương tác của stigmasterol glucosid và stigmasteryl glucosid (-8.4 kcal/mol)

Cả stigmasterol glucosid và stigmasteryl glucosid đều có ái lực liên kết -8.4 kcal/mol với các tương tác tương tự nhau bao gồm một liên kết hydrogen

mạnh với CYS797 (2.98 Å) và bốn tương tác kỵ nước alkyl tại VAL726, ALA743, LYS745 và CYS797 (độ dài từ 4.62 đến 5.49 Å). Các tương tác kỵ nước này tương đồng với các tương tác π-alkyl của gefitinib tại VAL726, ALA743 và LYS745 nhưng sự hiện diện của liên kết hydrogen mạnh với CYS797 mang lại lợi thế về độ đặc hiệu, vì đây là acid amin quan trọng trong vùng xúc tác của EGFR [12, 13]. So với gefitinib có nhiều tương tác π-alkyl nhưng thiếu liên kết hydrogen mạnh, hai hoạt chất này có thể cung cấp sự ổn định tốt hơn trong túi liên kết, đặc biệt trong các trường hợp ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) liên quan đến đột biến EGFR.

3.2.4. So sánh với gefitinib (-7.3 kcal/mol)

Gefitinib, một TKI thế hệ 1, có ái lực liên kết thấp hơn (-7.3 kcal/mol) và phụ thuộc chủ yếu vào tương tác π-alkyl với LEU718, VAL726, ALA743, LYS745 và LEU844 (độ dài từ 4.79 đến 5.48 Å), cùng một tương tác π-sulfur đặc trưng với MET790 (3.56 Å). Liên kết carbon-hydrogen với ASP855 (3.54 Å) là tương tác hydrogen duy nhất nhưng có cường độ yếu hơn so với các liên kết hydrogen mạnh của các hoạt chất PF. Sự phụ thuộc vào các tương tác kỵ nước có thể làm gefitinib kém ổn định hơn trong túi liên kết so với các hoạt chất như CHEMBL1765597 và silphiosid G, vốn có nhiều liên kết hydrogen mạnh và đặc hiệu hơn. Hơn nữa, các hoạt chất từ lá PF với nguồn gốc tự nhiên và sự đa dạng hóa học, có thể mang lại lợi thế về độc tính thấp hơn và khả năng phối hợp đa đích [3], mở ra tiềm năng phát triển các liệu pháp điều trị ung thư mới.

4. BÀN LUẬN

Hoạt chất có ái lực liên kết cao hơn gefitinib: Một số hoạt chất trong lá PF thể hiện ái lực liên kết mạnh hơn so với gefitinib cho thấy khả năng tương tác mạnh với vùng tác động tyrosine kinase của EGFR. Điển hình là CHEMBL1765597 (-8.9 kcal/mol), silphiosid G (-8.8 kcal/mol) và acid oleanolic (-8.5 kcal/mol) đứng đầu các hoạt chất thử nghiệm, phản ánh tiềm năng ức chế EGFR hiệu quả thông qua gắn kết ổn định với các acid amin trong túi liên kết (binding pocket) của thụ thể như LEU694, VAL702 và MET769. Các hoạt chất này đặc biệt là CHEMBL1765597 và silphiosid G tạo được nhiều liên kết hydrogen mạnh, làm tăng độ đặc hiệu và ái lực với EGFR. So với gefitinib, các hoạt chất này không chỉ có năng lượng liên kết cao hơn mà còn thuộc nhóm triterpenoid saponin và sterol glycosid, vốn được ghi nhận với khả năng gây apoptosis và ức chế tăng sinh tế bào ung thư [14]. Sự vượt trội này gợi ý rằng các hoạt chất từ lá PF có thể là ứng viên tiềm năng cho phát triển thuốc TKI thế hệ mới, đặc biệt trong việc vượt qua kháng thuốc liên quan đến đột bi135ến T790M.

Hoạt chất có ái lực liên kết tương đương gefitinib: Một nhóm hoạt chất bao gồm quercetin 3-glucosid (-7.4 kcal/mol), polysciosid A, polysciosid B, pulchinenosid E2 (-7.4 kcal/mol) và lichexanthon (-7.3 kcal/mol) cho thấy ái lực liên kết tương đương với gefitinib (-7.3 kcal/mol). Các hoạt chất này chủ yếu là flavonoid và saponin có khả năng tương tác với EGFR thông qua các liên kết hydrogen tại các vị trí quan trọng như ASP831 và liên kết π-π với PHE856. Đặc biệt, các flavonoid như quercetin 3-glucosid và kaempferol-3-*O*-rutinosid (-7.9 kcal/mol) còn mang lại lợi thế bổ sung nhờ hoạt tính chống oxy hóa, giúp giảm stress oxy hóa liên quan đến sinh ung thư. So với gefitinib, nhóm hoạt chất này có ưu thế về nguồn gốc tự nhiên, ít độc tính hơn và khả năng phối hợp tác động trên nhiều con đường tín hiệu bao gồm MAPK và PI3K/AKT, tăng cường hiệu quả kháng ung thư [11, 15].

Hoạt chất có ái lực liên kết thấp hơn gefitinib: Các hoạt chất như polysciosid D (-6.6 kcal/mol), dhurrin (-6.9 kcal/mol) và sitosterol 3-*O*-(6'-*O*-palmitoyl-beta-*D*-glucosid) (-6.2 kcal/mol) có ái lực liên kết thấp hơn gefitinib, cho thấy khả năng ức chế EGFR kém hơn. Tuy nhiên, các hoạt chất này vẫn có giá trị trong bối cảnh điều trị phối hợp vì chúng có thể tác động gián tiếp thông qua các cơ chế khác như ức chế viêm hoặc điều hòa vi môi trường khối u. Ví dụ, polysciosid D và dhurrin thuộc nhóm saponin và cyanogenic-glycosid, có thể góp phần vào tác dụng chống viêm và giảm sản xuất cytokin tiền viêm, hỗ trợ gián tiếp trong điều trị ung thư [11]. Hơn nữa, ngoài 38 hoạt chất thử nghiệm trong nghiên cứu, một số hoạt chất tiềm năng cho hoạt tính kháng ung thư của lá PF thuộc nhóm polyacetylen bao gồm: (8*E*)-heptadeca-1,8-dien-4,6-diyn-3,10-diol, (8*E*)-heptadeca-1,8-dien-4,6-diyn-3-ol-10-on, (8*Z*)-heptadeca-1,8-dien-4,6-diyn-3-ol-10-on và falcarinol cũng được xác định và thể hiện ái lực thấp với EGFR (-4.7 đến -4.9 kcal/mol). So với gefitinib, nhóm hoạt chất này có thể không phù hợp làm chất ức chế chính nhưng vẫn là ứng viên tiềm năng trong các phác đồ phối hợp đa đích.

Kết quả ái lực liên kết của các hoạt chất trong lá PF nhấn mạnh tiềm năng của chúng trong phát triển thuốc nhắm đích EGFR, đặc biệt với các hoạt chất

như CHEMBL1765597, silphiosid G, acid oleanolic, stigmasterol glucosid và stigmasteryl glucosid thể hiện vượt trội hơn gefitinib về năng lượng liên kết. Sự đa dạng hóa học của các hoạt chất từ lá PF, từ saponin, flavonoid đến sterol glycosid, không chỉ cung cấp các ứng viên mới cho liệu pháp TKI mà còn mở ra khả năng phát triển các chiến lược điều trị phối hợp, nhằm vượt qua hạn chế của Gefitinib, như kháng thuốc do đột biến T790M. Hơn nữa, nguồn gốc tự nhiên của các hoạt chất này mang lại lợi thế về an toàn và khả năng tiếp cận, đặc biệt tại các quốc gia như Việt Nam, nơi Đinh lăng là một nguồn dược liệu phong phú. Các nghiên cứu sâu hơn, bao gồm mở rộng nghiên cứu trên target PI3K/AKT/mTOR, thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* là cần thiết để xác nhận hiệu quả và tối ưu hóa ứng dụng của các hoạt chất này trong điều trị ung thư.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu về lá *Polyscias fruticosa* đã xác định 38 hoạt chất tiềm năng cho sàng lọc hoạt tính kháng ung thư, thuộc các nhóm saponin triterpenoid, flavonoid, sterol glycosid và phenolic, với các hoạt chất nổi bật như CHEMBL1765597 (-8.9 kcal/mol), silphiosid G (-8.8 kcal/mol) và acid oleanolic (-8.5 kcal/mol) thể hiện ái lực liên kết tiềm năng khi so sánh với gefitinib (-7.3 kcal/mol) trên target EGFR. Các hoạt chất này tạo ra mạng lưới tương tác tốt bao gồm các liên kết hydrogen mạnh với các acid amin như ARG841, LYS745 và CYS797 cùng các tương tác kỵ nước, đảm bảo độ đặc hiệu và hiệu quả ức chế tín hiệu EGFR. Sự đa dạng hóa học và nguồn gốc tự nhiên của các hoạt chất này không chỉ khẳng định tiềm năng dược lý của lá PF trong việc nhắm đích EGFR mà còn nhấn mạnh khả năng phát triển các liệu pháp TKI thế hệ mới.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng cấp kinh phí thực hiện dưới mã số đề tài GVTC18.56.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] P.C. Em and T.N. Tuyen, "Design, microwave-assisted synthesis, antimicrobial and anticancer evaluation, and *in silico* studies of some 2-naphthamide derivatives as DHFR and VEGFR-2 inhibitors," *ACS Omega*, vol. 7, no. 37, pp. 33614-33628, 2022. doi: 10.1021/acsomega.2c05206.

[2] D.J. Newman and G.M. Cragg, "Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 1981 to 2019," *J. Nat. Prod.*, vol. 83, no. 3, pp. 770-803, 2020.

[3] A.A. Śliwińska and K. Tomiczak, "Advancing the potential of *Polyscias fruticosa* as a source of bioactive compounds: Biotechnological and pharmacological perspectives," *Molecules*, vol. 30, no. 17, p. 3460, 2025.

[4] A. Boye, D.O. Acheampong, V.Y.A. Barku, A. Yussam, and E.A. Asiamah, "Follicular development and post-implantation loss assessments in nonpregnant and pregnant rats orally exposed to *Polyscias fruticosa* leaf extract," *Journal of Complementary Medicine Research*, vol 8, pp. 1-10, 2018.

[5] G.A. Koffuor, A. Boye, J. Ofori-Amoah, S. Kyei, S. Abokyi, R.A. Nyarko, and R.N. Bangfu, "Anti-inflammatory and safety assessment of *Polyscias fruticosa* (L.) Harms (Araliaceae) leaf extract in ovalbumin-induced asthma," *The Journal of Phytopharmacology*, vol 3, pp. 337-342, 2014.

[6] N.T. Luyen, N.H. Dang, P.T.X. Binh, N.T. Hai, and N.T. Dat, "Hypoglycemic property of triterpenoid saponin PFS isolated from *Polyscias fruticosa* leaves," *An Acad Bras Cienc.*, vol. 90, no. 3, pp. 2881-2886, 2018.

[7] V.M. Do, C.L. Tran, T.H. Duong, T.H. Duong, H.V.T. Phan, H.H. Nguyen, T.P. Nguyen, and J. Sichaem, "Chemical constituents of the leaves of *Polyscias fruticosa*," *Chem Nat Compd*, vol. 57, pp. 1125-1127, 2021.

[8] K. Suda, C.J. Rivard, T. Mitsudomi, and F.R. Hirsch, "Overcoming resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in lung cancer, focusing on non-T790M mechanisms," *Expert Rev Anticancer Ther.*, vol. 17, no. 9, pp. 779-786, 2017.

[9] D.B. Kitchen, H. Decornez, J.R. Furr, and J. Bajorath, "Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: Methods and applications," *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 3, no. 11, pp. 935-949, 2004.

[10] P.C. Em and L.H. Huong Ha, "Anticancer activity of phytocompounds of black ginger (*Kaempferia parviflora* Wall. Ex Baker): *In silico* approach," *Chemical Physics Impact*, vol. 11, p. 100903, 2025. doi: 10.1016/j.chphi.2025.100903.

[11] C.S. Lee, S.A. Lee, Y.J. Kim, S.J. Seo, and M.W. Lee, "3,4,5-Tricaffeoylquinic acid inhibits tumor necrosis factor-α-stimulated production of inflammatory mediators in keratinocytes via suppression of Akt-

and NF-κB-pathways," *Int Immunopharmacol.*, vol. 11, no. 11, pp. 1715-1723, 2011.

[12] C.H. Yun, T.J. Boggon, Y. Li, M.S. Woo, H. Greulich, M. Meyerson, and M.J. Eck, "Structures of lung cancer-derived EGFR mutants and inhibitor complexes: mechanism of activation and insights into differential inhibitor sensitivity," *Cancer Cell.*, vol. 11, no. 3, pp. 217-227, 2007.

[13] J.P. James, T.C. Aiswarya, S.P. Shenoy, and V. Devaraji, "Synthesis and *in silico* study of new azetidinones against non-small cell lung cancer by EGFR inhibition," *The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 46, no. 5, pp. 595-606, 2022.

[14] O.O. Elekofehinti, O. Iwaloye, F. Olawale, and E.O. Ariyo, "Saponins in cancer treatment: Current progress and future prospects," *Pathophysiology*, vol. 28, no. 2, pp. 250-272, 2021.

[15] Y. He, M.M. Sun, G.G. Zhang, J. Yang, K.S. Chen, W.W. Xu, and B. Li, "Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy," *Signal Transduct Target Ther.*, vol. 6, no. 1, p. 425, 2021.

In silico evaluation of anticancer activity of bioactive compounds from *Polyscias fruticosa* (L.) Harms leaves for targeting EGFR

Do Thi Anh Thu, Dang Thi Le Thuy, Pham Canh Em

ABSTRACT

Background: Polyscias fruticosa (PF) leaves represent a rich reservoir of bioactive compounds with promising therapeutic potential, yet their molecular interactions with the epidermal growth factor receptor (EGFR) remain underexplored. Objectives: This study aimed to evaluate the binding affinity and molecular interactions of PF-derived compounds with EGFR to identify potential natural inhibitors for cancer treatment. Methods: Molecular docking was employed to assess the interactions of PF compounds, including CHEMBL1765597, silphioside G, and sterol glycosides, with EGFR, using gefitinib as the reference drug. Results: Study results showed that CHEMBL1765597 (-8.9 kcal/mol) and silphioside G (-8.8 kcal/mol) exhibited superior binding affinity compared to the reference drug gefitinib (-7.3 Kcal/mol), while compounds like stigmasterol glucoside and stigmasteryl glucoside (-8.4 kcal/mol) also showed significant potential. Interaction analysis indicated that CHEMBL1765597 formed multiple strong hydrogen bonds with amino acid residues such as ARG841, ASN842, and ASP855, whereas silphiosid G effectively interacted with LYS745 and THR854. Sterol glycosides, such as stigmasterol glucoside, established hydrogen bonds and hydrophobic interactions with CYS797 and VAL726, resembling but less diverse than gefitinib's π-alkyl and π-sulfur interactions. Compounds like polyscioside D (-6.6 Kcal/mol) displayed lower affinity, limiting their inhibitory potential. Conclusion: PF-derived compounds, particularly CHEMBL1765597 and silphioside G, exhibit promising binding profiles as natural EGFR inhibitors compared to gefitinib in affinity and warrant further in vitro and in vivo studies to confirm their therapeutic potential.

Keywords: *Polyscias fruticosa, in silico, binding affinity, anticancer, EGFR*

Received: 16/7/2025
Revised: 05/9/2025
Accepted for publication: 10/9/2025