

# SÀNG LỌC *IN SILICO* CÁC HỢP CHẤT HỮU CƠ PHÂN LẬP TỪ CÂY CHÂN DANH HOA THỪA (*EUONYMUS LAXIFLORUS* CHAMP.) THEO HƯỚNG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

## IN SILICO SCREENING OF ORGANIC COMPOUNDS ISOLATED FROM *EUONYMUS LAXIFLORUS* CHAMP. FOR THE POTENTIAL TREATMENT OF CANCER

Nguyễn Minh Thông<sup>1\*</sup>, Mai Văn Bầy<sup>1</sup>, Trần Đức Mạnh<sup>1</sup>, Phan Tứ Quý<sup>2</sup>, Võ Văn Quân<sup>3</sup>,  
Đinh Tiến Hiếu<sup>4</sup>, Phạm Cẩm Nam<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Sư phạm - Đại học Đà Nẵng, Việt Nam

<sup>2</sup>Trường Đại học Tây Nguyên, Việt Nam

<sup>3</sup>Trường Đại học Sư phạm Kỹ thuật - Đại học Đà Nẵng, Việt Nam

<sup>4</sup>Trung tâm y tế huyện Cư M'gar, Việt Nam

<sup>5</sup>Trường Đại học Bách khoa - Đại học Đà Nẵng, Việt Nam

\*Tác giả liên hệ / Corresponding author: nmthong@kontum.udn.vn; nmthong@ued.udn.vn

(Nhận bài / Received: 15/5/2023; Sửa bài / Revised: 17/7/2023; Chấp nhận đăng / Accepted: 19/7/2023)

**Tóm tắt** - Trong bài báo này, 20 hợp chất có nguồn gốc từ cây chân danh hoa thưa (*Euonymus laxiflorus* Champ.) đã được sàng lọc để tìm các hợp chất tiềm năng phát triển thuốc điều trị bệnh ung thư bằng phương pháp *in silico*. Kết quả cho thấy 7/20 chất có đặc tính giống thuốc thỏa mãn các tiêu chí của tất cả các mô hình Lipinski, Egan, Veber, khả năng hấp thu đường uống, PAINS và có đặc tính dược động học (ADMET) tốt. Bên cạnh đó, dữ liệu phân tích docking phân tử cho thấy rằng các hợp chất **3**, **6**, **13**, **18** và **19** gắn kết với protein TYMS tốt hơn so với thuốc thương mại FLU thông qua các tương tác với các amino acid quan trọng là Phe225, Leu221 và Ile108. Vì vậy, tiềm năng của các hợp chất này có thể phát triển như các thuốc ức chế enzyme TYMS hướng điều trị bệnh ung thư.

**Từ khóa** - Docking phân tử; cây chân danh hoa thưa; kháng ung thư; ADMET.

### 1. Đặt vấn đề

Ung thư là một trong những bệnh hiểm nghèo được coi là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên toàn thế giới. Ung thư được đặc trưng bởi cơ chế tăng sinh và biệt hóa tế bào không kiểm soát được [1]. Hiện nay, việc tìm kiếm các loại thuốc chống ung thư mới hiệu quả và an toàn hơn vẫn là một chủ đề nghiên cứu thu hút sự quan tâm của nhiều nhà nghiên cứu bởi vì các thuốc hóa trị liệu truyền thống đang gặp rất nhiều vấn đề tính không chọn lọc, các tác dụng phụ và tỷ lệ kháng thuốc cao [2]. Với sự phát triển vượt bậc trong lĩnh vực y sinh học thì hiểu biết về chức năng và hoạt động của cơ thể sống ở mức độ tế bào, mức độ phân tử ngày càng được làm rõ. Phương pháp điều trị ung thư bằng thuốc đích có tác dụng chọn lọc lên tế bào ung thư nhằm tăng hiệu quả điều trị và giảm độc tính so với các phương pháp hóa trị cổ điển.

Ung thư được gây ra bởi nhiều con đường khác nhau, liên quan đến nhiều loại enzyme, trong số đó enzyme thymidylate synthase (TYMS) là đích tác dụng chính mà các thuốc điều trị ung thư hướng đến [3-5]. Bởi vì, nó đóng vai trò quan trọng trong quá trình tổng hợp DNA, và là một

**Abstract** - This study has screened 20 organic compounds originating from *Euonymus laxiflorus* Champ. to find potential compounds for the cancer drug development by using *in silico* method. The results showed that 7/20 substances with druglikeness properties satisfied the criteria of all models (Lipinski, Egan, Veber, GI absorption, and PAINS) and had good pharmacokinetic (ADMET) properties. In addition, molecular docking data show that compounds **3**, **6**, **13**, **18**, and **19** bind to the TYMS protein better than the commercial drug FLU through interactions with the critical amino acids Phe225, Leu221, and Ile108. Therefore, the potential of these compounds can be developed as TYMS inhibitors for cancer treatment.

**Key words** - Molecular docking; *Euonymus laxiflorus* Champ.; anticancer; ADMET.

enzyme quan trọng trong tất cả các chức năng của cơ thể [6]. Do đó tìm kiếm các chất ức chế TYMS trở nên cần thiết để phát triển các phương pháp điều trị ung thư hiệu quả [5].

Trong số các sản phẩm tự nhiên, thực vật đóng một vai trò quan trọng trong việc điều trị một số bệnh, bao gồm cả ung thư. Người ta ước tính rằng khoảng 25%–28% tất cả các loại thuốc hiện đại có nguồn gốc trực tiếp hoặc gián tiếp từ thực vật bậc cao [7]. Hơn nữa, khoảng 60% thuốc chống ung thư có nguồn gốc từ giới thực vật [8]. Cây chân danh hoa thưa (*Euonymus laxiflorus* Champ.) là một thành viên của họ *Celastraceae*. Ở Tây Nguyên của Việt Nam, các dân tộc thiểu số đã sử dụng nó trong thuốc y học cổ truyền. Nghiên cứu gần đây đã phân lập được 20 các hợp chất hữu cơ từ *Euonymus laxiflorus* Champ. và chứng minh rằng có nhiều hoạt tính sinh học như chống oxy hóa, chống tiểu đường, hạ đường huyết [9-12]. Tuy nhiên, chưa có dữ liệu nghiên cứu *in silico* về mối quan hệ giữa cấu trúc và hoạt tính cũng như khả năng ức chế enzyme TSM hướng điều trị ung thư của những hợp chất này.

Một trong những hướng tiếp cận tiềm năng hiện nay là tích hợp các mô hình máy tính (mô hình *in silico*) vào quá

<sup>1</sup> The University of Danang – University of Science and Education, Vietnam (Nguyen Minh Thong, Mai Van Bay, Tran Duc Manh)

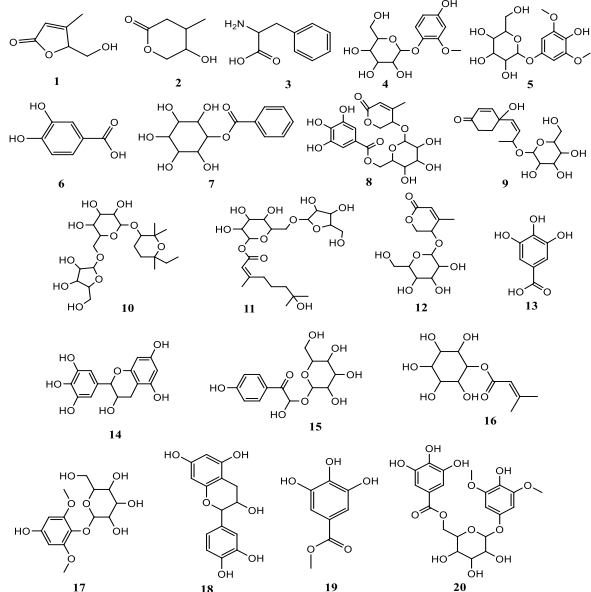
<sup>2</sup> Tay Nguyen University, Vietnam (Phan Tu Quy)

<sup>3</sup> The University of Danang – University of Technology and Education, Vietnam (Vo Van Quan)

<sup>4</sup> CuM'gar District Medical Center, Vietnam (Dinh Tien Hieu)

<sup>5</sup> The University of Danang – University of Science and Technology, Vietnam (Pham Cam Nam)

trình sàng lọc các hợp chất tự nhiên làm thuốc là hướng đi tiết kiệm chi phí, thời gian và đem lại hiệu quả cao. Vì vậy, trong bài báo này 20 hợp chất có nguồn gốc từ cây chân danh hoa thưa (*Euonymus laxiflorus* Champ.) trình bày ở Hình 1 sẽ được nghiên cứu bằng phương pháp *in silico* nhằm mục tiêu: (i) Sàng lọc các hợp chất có đặc tính giống thuốc và tính toán dược động học - độc tính (ADMET) của chúng, từ đó tìm ra các hợp chất tiềm năng; (ii) Đánh giá khả năng ức chế enzyme thymidylate synthase (TYMS) của các hợp chất tiềm năng bằng phương pháp Docking phân tử.



**Hình 1.** Cấu trúc của các hợp chất nghiên cứu có nguồn gốc từ cây chân danh hoa thưa (*Euonymus laxiflorus* Champ.) [9]

## 2. Phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Chuẩn bị phối tử

Thông tin cấu trúc về các hợp chất hoạt tính sinh học được phân lập từ cây thuốc chân danh hoa thưa (*Euonymus laxiflorus* Champ.) được lấy từ tài liệu [9]. Cấu trúc dạng tồn tại của các hợp chất nghiên cứu xét ở pH = 7.0 và tối ưu hóa ở mức lý thuyết PM6 bằng phần mềm Gaussian 09 [13].

### 2.2. Sàng lọc các hợp chất có đặc tính “giống thuốc”

Công cụ trực tuyến SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) [14] được sử dụng để sàng lọc các hợp chất giống thuốc thỏa mãn các tiêu chí của tất cả các mô hình Lipinski [15], Egan [16], Veber [17], khả năng hấp thu qua đường uống (GI absorption) và PAINS được trình bày trong Bảng 1. Thuốc chống ung thư thương mại 5-fluorouracil (FLU) được sử dụng làm chất đối chứng.

**Bảng 1.** Các mô hình và tiêu chí đánh giá đặc tính “giống thuốc”

Mô hình	Tiêu chí sàng lọc
Khả năng hấp thu đường uống (GI absorption)	Cao
Lipinski	Số vi phạm = 0
Veber	Số vi phạm = 0
Egan	Số vi phạm = 0
PAINS	Số vi phạm = 0

### 2.3. Phương pháp ADMET

Tính chất dược động học của các hợp chất thuốc tiềm năng bao gồm hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ và độc tính

(ADMET) được dự đoán bằng cách sử dụng công cụ trực tuyến pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/prediction>) [18].

### 2.4. Mô phỏng docking phân tử

Để tạo cơ sở dữ liệu đầu vào cho docking phân tử, các hợp chất thuốc tiềm năng được chuyển đổi từ các cấu trúc hóa học tối ưu hóa thành định dạng \*.mdb. Cấu trúc của protein TYMS (ID PDB: 1JU6) được lấy từ ngân hàng Dữ liệu Protein. Phần mềm MOE [19] được sử dụng để mô phỏng quá trình gắn kết của các phối tử với enzyme TYMS. Phần mềm Discovery Studio được sử dụng để hiển thị các tương tác giữa các phối tử và thụ thể [20].

## 3. Kết quả và thảo luận

### 3.1. Kết quả sàng lọc các hợp chất “giống thuốc”

Để phân biệt giữa các phân tử giống thuốc và không giống thuốc, một số công ty dược phẩm đã sử dụng nhiều mô hình khác nhau như: hãng dược Pfizer sử dụng mô hình Lipinski [15], hãng dược Pharmacia sử dụng mô hình Egan [16] và hãng dược GSK sử dụng mô hình Veber [17]. Các phương pháp này đã được các nhà thiết kế thuốc của họ áp dụng thường xuyên với nhiều thành công đáng kể. Các quy tắc này được dùng như một bước sàng lọc các phân tử ban đầu dựa trên đặc tính giống thuốc qua đó giúp giảm bớt đáng kể chi phí, thời gian và công sức nghiên cứu phát triển thuốc, đồng thời hạn chế tối đa thất bại trong giai đoạn thử nghiệm lâm sàng.

**Bảng 2.** Kết quả sàng lọc đặc tính “giống thuốc” của các hợp chất nghiên cứu

Cấu trúc	GI absorption	Lipinski	Veber	Egan	PAINS
1 (trung hòa)	Cao	0	0	0	0
2 (trung hòa)	Cao	0	0	0	0
3 (lưỡng cực)	Cao	0	0	0	0
4 (trung hòa)	Thấp	0	0	0	0
5 (trung hòa)	Thấp	0	0	1	0
5 (anion)	Thấp	0	1	1	0
6 (anion)	Cao	0	0	0	1
6 (dianion)	Cao	0	0	0	0
7 (trung hòa)	Thấp	0	0	0	0
8 (anion)	Thấp	1	1	1	0
8 (trung hòa)	Thấp	2	1	1	1
9 (trung hòa)	Thấp	0	0	1	0
10 (trung hòa)	Thấp	2	2	1	0
11 (trung hòa)	Thấp	2	2	1	0
12 (trung hòa)	Thấp	0	0	0	0
13 (anion)	Cao	0	0	0	1
13 (dianion)	Cao	0	0	0	0
14 (trung hòa)	Cao	1	0	0	1
14 (anion)	Cao	0	0	1	0
15 (trung hòa)	Thấp	1	1	1	0
15 (anion)	Thấp	0	1	1	0
16 (trung hòa)	Thấp	0	0	0	0
17 (trung hòa)	Thấp	0	0	1	0
18 (trung hòa)	Cao	0	0	0	1
18 (anion)	Cao	0	0	0	0
19 (anion)	Cao	0	0	0	0
19 (trung hòa)	Cao	0	0	0	1
20 (anion)	Thấp	2	1	1	0
20 (trung hòa)	Thấp	2	1	1	1
FLU (trung hòa)	Cao	0	0	0	0
FLU (anion)	Cao	0	0	0	0

Kết quả sàng lọc đặc tính “giống thuốc” dựa trên nhiều tiêu chí khác nhau (Bảng 2) cho thấy chỉ có 7 trong số 20 hợp chất sau sàng lọc thỏa mãn tất cả các tiêu chí trên có thể có tiềm năng nghiên cứu phát triển thành thuốc bao gồm hợp chất **1, 2, 3, 6, 13, 18** và **19**. Và thuốc FLU được sử dụng làm đối chứng. Các chất sau sàng lọc nếu thỏa mãn hết các tiêu chí trên thì có khả năng đạt những tiêu chuẩn cho các hợp chất dùng làm thuốc đường uống. Vì vậy, trong phần nghiên cứu ADMET tiếp theo, chúng tôi chỉ tập trung phân tích đặc tính dược động học của những hợp chất này.

### 3.2. Phân tích về hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ và độc tính (ADMET)

Các đặc tính hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ và độc tính (ADMET) dùng để dự đoán sơ bộ về khả năng dược động học tiềm năng của một hợp chất để trở thành thuốc [19]. Mỗi đặc tính của ADMET sẽ phản ánh kết quả của một hợp chất hóa học khi tương tác với các cơ quan khác nhau trong cơ thể. Việc dự đoán các đặc tính ADMET đóng vai trò quan trọng để chứng minh khả năng thành công của một loại thuốc, đặc biệt là đối với các hợp chất thuốc mới được sử dụng trong thời gian dài hoặc ở nồng độ lớn. Kết quả phân tích ADMET của 7 thuốc tiềm năng được trình bày trong Bảng 3.

**Bảng 3.** Kết quả ADMET của các hợp chất thuốc tiềm năng

Hợp chất	1 (trung hòa)	2 (trung hòa)	3 (lưỡng cực)	6 (đianion)	13 (đianion)	18 (anion)	19 (anion)	FLU (trung hòa)	FLU (anion)
<b>Hấp thu</b>									
Tính thấm qua màng tế bào Caco-2 (log Papp, log cm/s)	1.153	1.16	0.753	0.388	-0.064	-0.388	0.103	0.544	0.524
Hấp thu qua đường ruột	94.739	94.764	79.513	79.716	45.548	68.363	77.275	91.91	90.976
<b>Phân bố</b>									
Thế tích phân bố VDss (người) (log L/kg)	-0.231	-0.247	-0.467	-0.569	-0.376	0.125	-0.304	-0.316	-0.416
Tỷ lệ hợp chất ở dạng tự do (người)	0.77	0.763	0.483	0.563	0.556	0.197	0.538	0.719	0.794
Tính thấm qua hàng rào máu não (BBB) (logBB)	-0.268	-0.283	-0.191	0.053	-0.011	-1.024	-0.026	-0.407	-0.231
<b>Chuyển hóa</b>									
Cơ chất CYP2D6	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không
Cơ chất CYP3A4	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không
Ức chế CYP2D6	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không
Ức chế CYP3A4	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không
<b>Thải trừ</b>									
Độ thanh thải toàn phần (ml/phút/kg)	0.657	0.215	0.385	0.433	0.713	0.437	0.745	0.652	0.751
Cơ chất OCT2 thận	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không
<b>Độc tính</b>									
Độc tính AMES	Không	Không	Không	Không	Không	Có	Không	Không	Không
Độc tính gan	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không
Ức chế kênh hERG I	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không
Ức chế kênh hERG II	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không

Về tính hấp thu, hai thông số quan trọng quyết định khả năng hấp thu của thuốc là khả năng hấp thu ở ruột của người và tính thấm của dòng tế bào ung thư biểu mô ruột kết (Caco2). Một chất được coi là kém hấp thu nếu tỷ lệ phần trăm được hấp thu trong ruột người nhỏ hơn 30%

[18]. Tỷ lệ hấp thu qua đường ruột (người) của 7 hợp chất tương đối cao/trung bình, đặc biệt hợp chất **1** và **2** có tỷ lệ hấp thu lớn hơn 94%, và cao hơn so với thuốc đối chứng FLU (91,91%). Các tế bào Caco-2 có nguồn gốc từ ung thư biểu mô tuyến ruột kết ở người và sở hữu nhiều con đường vận chuyển thuốc qua biểu mô ruột. Một hợp chất có tính thấm Caco-2 cao nếu nó có  $\log P_{app} > 0,9$ . Kết quả dự đoán Bảng 3 cho thấy chỉ có hợp chất **1** và **2** có độ hấp thu cao ở ruột thông qua mô hình tế bào Caco-2.

Tính phân bố của một chất phụ thuộc bởi nhiều thông số bao gồm độ hòa tan trong lipid, nồng độ cũng như khả năng gắn kết với protein huyết tương, protein vận chuyển, khả năng hòa tan trong lipid, ... Thế tích phân bố ở trạng thái ổn định (VDss) là thế tích lý thuyết mà tổng liều của một loại thuốc nên được phân bố đồng đều để đạt được cùng nồng độ trong huyết tương [15]. VDss càng cao, thuốc càng được phân bố trong mô nhiều hơn là trong huyết tương. Các hợp chất được cho là phân bố tốt đến các mô nếu  $\log VD_{ss} > 0,45$  và phân bố kém nếu  $\log VD_{ss} < -0,15$  [15]. Tuy nhiên, từ Bảng 3 có thể nhận thấy tất cả các hợp chất đều phân bố kém. Ngoài ra, khả năng đi vào não của một loại thuốc là một yếu tố cần xem xét để giúp giảm độc tính và tác dụng phụ hoặc để cải thiện hiệu quả của các loại thuốc có hoạt tính dược lý trong não [15]. Chỉ có hợp chất **18** có khả năng tạo hàng rào máu não kém vì giá trị  $\log BB$  nhỏ hơn -1.

Về chuyển hóa, hệ cytochrome P450 đóng một vai trò quan trọng trong chuyển hóa của nhiều loại thuốc ở gan. Hai kiểu hình chính của cytochrome P450 là CYP3A4 và CYP2D6. Chất ức chế P450 có thể làm thay đổi đáng kể dược động học của các thuốc. Dữ liệu Bảng 3 cho thấy tất cả các thuốc tiềm năng đều không phải là cơ chất của CYP3A4 và CYP2D6, và không ức chế CYP3A4 và CYP2D6 do đó chúng không bị chuyển hóa ở gan.

Về thải trừ, kết quả dự đoán độ thanh thải toàn phần trong Bảng 3 cho thấy độ thanh thải toàn phần của hợp chất **1, 13** và **19** là cao tương đương với thuốc đối chứng FLU. Mặt khác, tất cả các hợp chất được dự đoán không phải là chất nền của chất vận chuyển cation hữu cơ ở thận (OCT2).

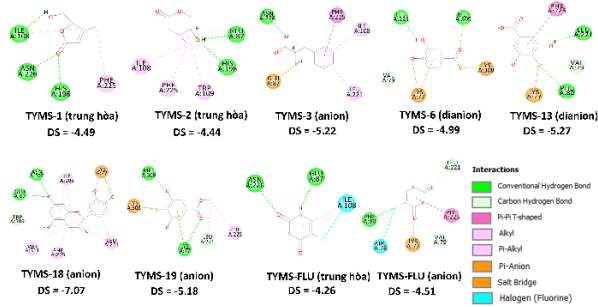
Về độc tính, dự đoán độc tính từ thử nghiệm AMES chỉ ra chỉ có hợp chất **18** có thể được coi là tác nhân gây đột biến. Ngoài ra, việc xem xét về khả năng ức chế kênh hERG rất quan trọng bởi vì một số loại thuốc cho kết quả tốt về mặt lâm sàng trên thị trường nhưng có xu hướng ức chế kênh hERG gây loạn nhịp tim, khả năng dẫn đến nhịp tim không đều gây tử vong. Kết quả dự đoán ở Bảng 3 cho thấy tất cả các hợp chất không gây độc tính với gan và không có khả năng gây ức chế trên kênh hERG I và hERG II.

Dựa trên các kết quả phân tích về các thông số dược động học ADMET cho thấy tất cả các chất này có tiềm năng trong việc phát triển các thuốc mới trong điều trị bệnh ung thư. Tuy nhiên đối với hợp chất **18** vì chỉ số độc tính AMES dương tính do đó cần phân tích kỹ càng các hợp chất này trước khi đưa vào sử dụng.

### 3.3. Phân tích Docking phân tử

FLU được chọn làm phối tử tham chiếu vì FLU có tác dụng chống ung thư bằng cách ức chế enzyme TYMS [3, 4]. Trong môi trường sinh lý, FLU tồn tại ở dạng trung hòa và

anion. Để tìm hiểu khả năng hoạt động và cơ chế liên kết của các hợp chất tiềm năng với trung tâm hoạt động của enzyme TYMS, phương pháp docking phân tử được sử dụng để nghiên cứu sự tương tác giữa enzyme TYMS và 7 thuốc tiềm năng. Kết quả docking được trình bày trong Hình 2.



**Hình 2.** Điểm số docking (kcal/mol) và các tương tác giữa các thuốc tiềm năng và vùng trung tâm hoạt động của enzyme TYMS

Trong mô phỏng docking, điểm số docking (tương ứng với ái lực liên kết) đã được chứng minh là thước đo quan trọng để so sánh các hoạt động ức chế của thuốc đối với protein mục tiêu. Điểm số docking của chất ức chế (DS) càng thấp thì ái lực liên kết giữa phối tử và protein đích càng cao. Dựa trên kết quả về DS (Hình 2), mức độ ổn định của các phức được sắp xếp theo trật tự sau: TYMS-18 > TYMS-13 > TYMS-3 > TYMS-19 > TYMS-6 > TYMS-FLU (anion) > TYMS-1 > TYMS-2 > TYMS-FLU (trung hòa). Các giá trị DS của hợp chất **13**, **18** và **19** thấp hơn đáng kể so với giá trị của phức FLU. Vì vậy, các thuốc tiềm năng **13**, **18** và **19** được phát hiện có ái lực liên kết với protein mục tiêu đã chọn mạnh hơn so với thuốc chống ung thư FLU.

Các tương tác trình bày trong Hình 2 giúp chúng ta hiểu cách thức các phối tử tương tác với các enzym đích tại vị trí gắn kết của chúng. So sánh sự tương tác của cả 7 phân tử thuốc tiềm năng với FLU cho thấy các tương tác của các phân tử thuốc đều có sự tương đồng với FLU. Điều này được thể hiện qua sự liên kết của chúng với các amino acid quan trọng như Phe225, Leu221 và Ile108 trong vùng hoạt động của TYMS [21-23]. Như vậy, từ kết quả phân tích dữ liệu docking cho thấy hợp chất **3**, **6**, **13**, **18** và **19** gắn kết tốt vào enzyme TYMS, điều này có nghĩa rằng các hợp chất này có thể hoạt động như các chất ức chế enzyme TYMS.

#### 4. Kết luận

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã sử dụng mô hình về đặc tính giống thuốc và ADMET bước đầu sàng lọc, đánh giá khả năng giống thuốc của các hợp chất có nguồn gốc từ cây thuốc từ cây thuốc chân danh hoa thưa (*Euonymus laxiflorus* Champ.). Kết quả sàng lọc đã tìm thấy rằng 7/20 hợp chất thuốc tiềm năng thỏa mãn các tiêu chí về đặc tính giống thuốc và dược động học. Thông qua đánh giá năng lượng tương tác với protein TYMS, kết quả docking phân tử cho thấy 5 hợp chất thuốc tiềm năng **3**, **6**, **13**, **18** và **19** gắn kết với protein mục tiêu tốt hơn so với FLU thông qua các tương tác với các amino acid quan trọng là Phe225, Leu221 và Ile108. Như vậy, kết quả nghiên cứu đã góp phần giải thích cơ chế ức chế protein TYMS và chúng tôi đề xuất nghiên cứu sâu hơn (*in vitro*, *in vivo*) về khả năng phát triển thành thuốc mới trong điều trị bệnh ung thư của các hợp chất này.

**Lời cảm ơn:** Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ Phát triển Khoa học và Công nghệ Đại học Đà Nẵng trong đề tài có mã số B2021-DN01-01.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] R. L. Siegel, K. D. Miller, and A. Jemal, "Cancer statistics, 2016", *CA Cancer J Clin*, vol. 66, pp. 7-30, 2016.
- [2] V. T. D. Jr and E. Chu, "A history of cancer chemotherapy", *Cancer Res*, vol. 68, pp. 8643-53, 2008.
- [3] M. G. Rose, M. P. Farrell, and J. C. Schmitz, "Thymidylate synthase: a critical target for cancer chemotherapy", *Clin Colorectal Cancer*, vol. 1, pp. 220-9, 2002.
- [4] N. L. Lehman, "Future potential of thymidylate synthase inhibitors in cancer therapy", *Expert Opin Investig Drugs*, vol. 11, pp. 1775-87, 2002.
- [5] D. Papamichael, "The use of thymidylate synthase inhibitors in the treatment of advanced colorectal cancer: current status", *Stem Cells*, vol. 18, pp. 166-75, 2000.
- [6] M. P. Costi *et al.*, "Structure-based studies on species-specific inhibition of thymidylate synthase", *Biochim Biophys Acta*, vol. 1587, no. 2-3, pp. 206-14, 2002.
- [7] Y.-W. Chin, M. J. Balunas, H. B. Chai, and A. D. Kinghorn, "Drug discovery from natural sources", *AAPS J*, vol. 8, no. 2, p. E239-53 2006.
- [8] M. Gordaliza, "Natural products as leads to anticancer drugs", *Clin Transl Oncol*, vol. 9, pp. 767-76, 2007.
- [9] V. B. Nguyen *et al.*, "Bioactivity-Guided Purification of Novel Herbal Antioxidant and Anti-NO Compounds from *Euonymus laxiflorus* Champ", *Molecules*, vol. 24, no. 1, p. 120, 2018.
- [10] Q.-V. Nguyen, N.-H. Nguyen, S.-L. Wang, V. B. Nguyen, and A. D. Nguyen, "Free radical scavenging and antidiabetic activities of *Euonymus laxiflorus* Champ. extract", *Research on Chemical Intermediates*, vol. 43, no. 10, pp. 5615-5624, 2017.
- [11] Nguyen Van Bon *et al.*, "Isolation and identification of novel  $\alpha$ -amylase inhibitors from *Euonymus laxiflorus* Champ", *Research on Chemical Intermediates*, vol. 44, pp. 1411-1424, 2017.
- [12] V. B. Nguyen *et al.*, "Novel Potent Hypoglycemic Compounds from *Euonymus laxiflorus* Champ. and Their Effect on Reducing Plasma Glucose in an ICR Mouse Model", *Molecules*, vol. 23, no. 8, 2018.
- [13] M. J. Frisch, *et al.*, *Gaussian 09, Revision A.02*, 2009: Gaussian, Inc., Wallingford CT.
- [14] A. Daina, O. Michielin, and V. Zoete, "SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules", *Sci Rep*, vol. 7, p. 42717, 2017.
- [15] C. A. Lipinski, "Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability", *J Pharmacol Toxicol Methods*, vol. 44, pp. 235-49, 2000.
- [16] W. J. Egan, K. M. Merz, Jr., and J. J. Baldwin, "Prediction of drug absorption using multivariate statistics", *J Med Chem*, vol. 43, pp. 3867-77, 2000.
- [17] D. F. Veber *et al.*, "Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates", *J Med Chem*, vol. 45, pp. 2615-23, 2002.
- [18] D. E. Pires, T. L. Blundell, and D. B. Ascher, "pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures", *J Med Chem*, vol. 58, pp. 4066-72, 2015.
- [19] MOE, *The Molecular Operating Environment*: software available from Chemical Computing Group Inc., 1010 Sherbrooke Street West, Suite 910, Montreal, Canada H3A 2R7.
- [20] Biovia Dassault Systèmes, *Discovery studio modeling environment*, Dassault Systemes: San Diego, 2015.
- [21] V. Kairys *et al.*, "Toward the design of mutation-resistant enzyme inhibitors: further evaluation of the substrate envelope hypothesis", *Chem Biol Drug Des*, vol. 74, pp. 234-45, 2009.
- [22] A. M. El-Naggar *et al.*, "Synthesis, characterization and molecular docking studies of thiouracil derivatives as potent thymidylate synthase inhibitors and potential anticancer agents", *Mol Divers*, vol. 21, pp. 967-983, 2017.
- [23] X.-C. Li *et al.*, "Influence of bromoethyl group on biological activity of 5-fluorouracil prodrug: Insights from X-ray crystallography and molecular docking", *Journal of Molecular Structure*, vol. 1027, pp. 104-110, 2012.