



Đánh giá khả năng ức chế protein kinase C của ethyl-p-methoxycinnamat phân lập từ địa liên (*Kaempferia galanga* L.)

EVALUATING THE PROTEIN KINASE C INHIBITORY EFFECTS OF ETHYL-*p*-METHOXYCINNAMATE ISOLATED FROM *Kaempferia galanga* L.

Đỗ Thị Định¹, Nguyễn Thái An², Lê Minh Hà³, Đào Việt Hưng⁴

¹Trường Cao đẳng Dược Trung ương Hà Dương,

²Trường Đại học Dược Hà Nội

³Viện Hóa học các hợp chất thiên nhiên

⁴Trường Cao đẳng Y Dược Phú Thọ

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hoạt tính ức chế enzyme protein kinase C (PKC) của ethyl-*p*-methoxycinnamate (EPMC) phân lập từ thân rễ cây Địa liên (*Kaempferia galanga* L.) tại các nồng độ 50, 100 và 150 μ M.

Đối tượng và phương pháp: EPMC được chiết xuất bằng siêu âm và tinh chế bằng kết tinh lại với dung môi *n*-hexan: Methanol (1:1). Cấu trúc và độ tinh khiết được xác nhận bằng TLC, phổ ¹H-NMR, ¹³C-NMR và điểm nóng chảy. Hoạt tính ức chế PKC được đánh giá bằng phương pháp ELISA.

Kết quả: EPMC đạt độ tinh khiết cao và cấu trúc xác định rõ ràng. Kết quả cho thấy EPMC ức chế đáng kể enzyme PKC từ *Candida albicans*, đặc biệt tại nồng độ 100 μ M.

Kết luận: EPMC thể hiện tiềm năng ức chế enzyme PKC, gợi mở hướng ứng dụng trong điều hòa các con đường tín hiệu của nấm *Candida*.

Từ khóa: EPMC, PKC, *Candida albicans*, hoạt tính kháng nấm.

SUMMARY

Objective: To evaluate the inhibitory activity of the protein kinase C (PKC) enzyme by ethyl-*p*-methoxycinnamate (EPMC), a compound isolated from the dried rhizomes of *Kaempferia galanga* L., at three test concentrations: 50 μ M, 100 μ M, and 150 μ M.

Subjects and methods: EPMC was extracted using ultrasound-assisted extraction and purified by recrystallization with a *n*-hexane:methanol (1:1, v/v) solvent system. Its structure and purity were confirmed by thin-layer chromatography (TLC), proton and carbon nuclear magnetic resonance spectroscopy (¹H-NMR and ¹³C-NMR), and melting point analysis. The inhibitory activity against PKC was evaluated using the ELISA method.

Results: The isolated EPMC showed high purity and clearly identified chemical structure. ELISA assay results demonstrated that EPMC significantly inhibited PKC activity from *Candida albicans*, with the most pronounced effect observed at 100 μ M.

Conclusion: These findings suggest that EPMC may serve as a promising candidate for modulating PKC-related signaling pathways in *Candida albicans*.

Keywords: EPMC, PKC, *Candida albicans*, antifungal activity.

Tác giả liên hệ: Đỗ Thị Định

Số điện thoại: 0962024604

Email: dinhcdd@gmail.com

Mã DOI: <https://doi.org/10.60117/vjmap.v58iĐặc biệt 01.346>

Ngày nhận bài: 20/08/2024

Ngày phản biện: 01/10/2024

Ngày chấp nhận đăng: 08/01/2025



ĐẶT VẤN ĐỀ

Candida albicans (CA) là tác nhân gây bệnh nấm cơ hội phổ biến, đặc biệt ở các bệnh nhân suy giảm miễn dịch như người nhiễm HIV/AIDS, bệnh nhân ghép tạng hoặc đang điều trị hóa trị liệu. Loài nấm này là nguyên nhân chính gây ra các bệnh lý nấm nghiêm trọng liên quan đến nhiễm khuẩn bệnh viện, với tỷ lệ tử vong cao nếu không được điều trị kịp thời và hiệu quả [1]. Hiện nay, điều trị *Candida* chủ yếu dựa trên năm nhóm thuốc chính: Polyen, fluoropyrimidin, azole, allylamin và echinocandin, tác động thông qua ba cơ chế sinh học chính gồm: ức chế sinh tổng hợp ergosterol của màng tế bào nấm, ức chế tổng hợp acid nucleic, và làm rối loạn quá trình hình thành tế bào nấm [2].

Tuy nhiên, việc điều trị đang gặp thách thức lớn do sự xuất hiện ngày càng nhiều của các chủng *Candida* kháng thuốc, đặc biệt là với nhóm azole và echinocandin – hai nhóm thuốc chủ lực trong lâm sàng hiện nay [3]. Kháng thuốc không chỉ làm giảm hiệu quả điều trị mà còn làm tăng tỷ lệ tái phát và tử vong, tạo nên gánh nặng lớn cho hệ thống y tế. Do đó, việc tìm kiếm các mục tiêu điều trị mới và các hợp chất kháng nấm có cơ chế tác động khác biệt là yêu cầu cấp bách nhằm nâng cao hiệu quả kiểm soát và điều trị nhiễm nấm.

Trong mạng lưới tín hiệu điều hòa của CA, enzyme protein kinase C (PKC) đóng vai trò trung tâm trong khả năng thích nghi với các điều kiện môi trường bất lợi và trong cơ chế kháng thuốc. PKC kích hoạt quá trình phosphoryl hóa Mkc1, từ đó điều hòa các yếu tố phiên mã quan trọng như Efg1, Swi4/Swi6 và Rlm1 – những yếu tố liên quan đến sự hình thành biofilm, điều hòa chu kỳ tế bào và tăng cường khả năng đề kháng thuốc [4],[5]. Chính vì vậy, enzyme PKC đang được xem là một đích tác động tiềm năng cho các thuốc kháng nấm thế hệ mới, đặc biệt trong bối cảnh kháng thuốc lan rộng.

Ethyl-*p*-methoxycinnamat (EPMC), một hợp chất tự nhiên có hàm lượng cao trong thân rễ

khô của cây địa liên (*Kaempferia galanga* L.), đã được chứng minh có nhiều hoạt tính sinh học như chống viêm, chống oxy hóa, chống trầm cảm, giãn phế quản và kháng khuẩn phổ rộng [6]. Những đặc điểm dược lý đa dạng này khiến EPMC trở thành ứng viên hấp dẫn trong sàng lọc các hoạt chất có khả năng điều hòa mục tiêu sinh học liên quan đến vi sinh vật gây bệnh, trong đó có enzyme PKC của nấm.

Xuất phát từ nhu cầu cấp thiết trong phát triển các chất ức chế enzyme PKC mới từ nguồn gốc tự nhiên, nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá hoạt tính ức chế enzyme PKC của EPMC được phân lập từ thân rễ địa liên. Kết quả nghiên cứu sẽ góp phần định hướng phát triển các hợp chất dẫn xuất từ EPMC có tiềm năng ứng dụng trong điều trị nhiễm nấm do CA. Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá hoạt tính ức chế enzyme PKC của EPMC được phân lập từ thân rễ khô cây địa liên (*Kaempferia galanga* L.) tại ba nồng độ: 50 μ M, 100 μ M và 150 μ M.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu:

Là hợp chất EPMC được phân lập từ thân rễ khô của *Kaempferia galanga* L., nhằm đánh giá hoạt tính ức chế enzyme PKC. Enzyme PKC sử dụng có nguồn gốc từ CA – một chủng nấm gây bệnh cơ hội đang có xu hướng kháng thuốc gia tăng.

Hóa chất, dung môi và thiết bị: EPMC được chiết xuất và tinh chế với độ tinh khiết $\geq 95\%$. Tất cả hóa chất và dung môi (độ tinh khiết $\geq 98\%$) được cung cấp bởi Aldrich, Merck, và Acros. Sắc ký lớp mỏng (TLC) được thực hiện trên bản silica gel 60F254 (Merck), quan sát dưới đèn UV 254 nm. Quá trình chiết sử dụng máy siêu âm gia nhiệt (Đức), đo nhiệt độ nóng chảy bằng máy Electrothermal IA9300, ghi phổ $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$ trên máy Bruker Avance 600. Hoạt tính PKC được đánh giá bằng bộ kit “PKC kinase activity” (Enzo Life Sciences). Các thiết bị hỗ trợ khác gồm nồi hấp Hirayama, tủ ấm Shellab, máy vortex Labnet, tủ cấy vô trùng và máy đo quang GeneQuant.



Địa điểm và thời gian nghiên cứu:

Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 2 đến tháng 6 năm 2024 tại Phòng thí nghiệm Trường Cao đẳng Dược Trung ương Hải Dương và Trường Cao đẳng Y Dược Phú Thọ.

Phương pháp nghiên cứu:

Phương pháp phân lập EPMC: Thân rễ khô của *Kaempferia galanga* L. được nghiền thành bột, chiết bằng ethanol 96% dưới điều kiện siêu âm (100 W, 50 °C, 4 giờ). Dịch chiết thu hồi dung môi bằng cất quay, được ủ lạnh (3–5 °C) trong 20 giờ để kết tinh. Sản phẩm tinh thể tiếp tục được tinh chế bằng kết tinh lại trong hỗn hợp n-hexan: Methanol (1:1), lặp lại ba lần. Độ tinh khiết của EPMC được đánh giá bằng HPLC.

Phương pháp đánh giá hoạt tính ức chế PKC: Hoạt tính ức chế enzyme PKC được xác

định theo nguyên lý ELISA sử dụng bộ kit “PKC kinase activity”. Các bước tiến hành như sau:

Bước 1: Thêm dung dịch PKC và các mẫu có EPMC vào giếng, bổ sung ATP, ủ 90 phút ở 30 °C.

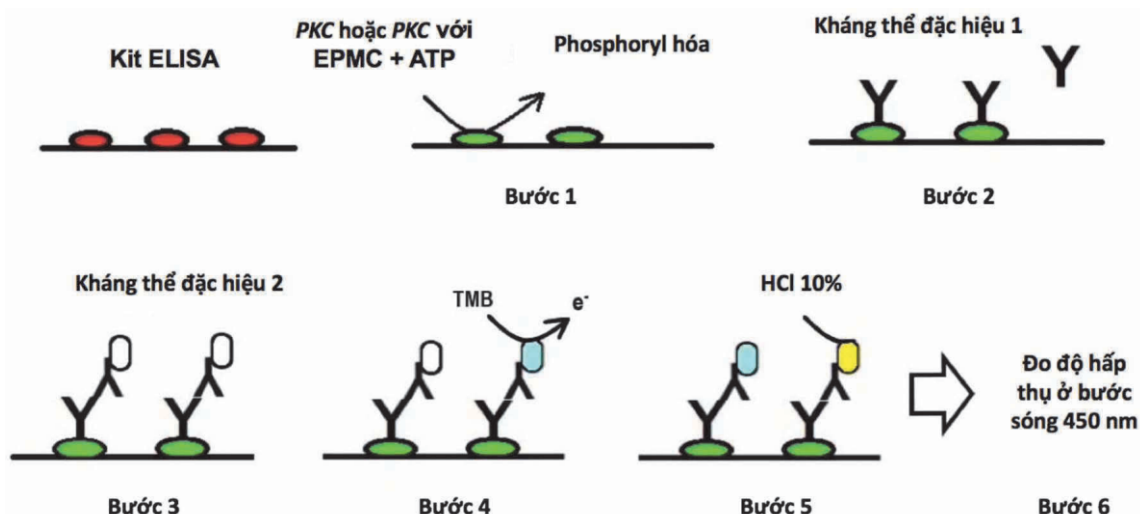
Bước 2: Giếng được rửa bằng ethanol 95%, thêm kháng thể đặc hiệu, ủ ở nhiệt độ phòng trong 60 phút.

Bước 3: Rửa lại bằng ethanol 95%, thêm kháng thể thứ cấp HRP, ủ tiếp 30 phút.

Bước 4: Giếng được rửa, thêm chất nền TMB. Màu xanh phát triển tỷ lệ thuận với hoạt tính enzyme PKC.

Bước 5: Quá trình phosphoryl hóa bị ức chế nếu có mặt EPMC, giếng không đổi màu. Phản ứng được dừng bằng HCl 10%.

Bước 6: Đo độ hấp thụ tại bước sóng 450 nm. Hoạt tính ức chế được biểu thị bằng tỷ lệ giữa mẫu thử và mẫu đối chứng.



Tóm tắt quy trình thử nghiệm đo sự ức chế hoạt động của PKC

Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

Xử lý số liệu: Dữ liệu từ các thí nghiệm đánh giá hoạt tính ức chế enzyme PKC sẽ được thu thập từ các ba lần thí nghiệm độc lập. Các kết quả thu được sẽ được xử lý thống kê để đảm bảo tính chính xác và độ tin cậy của các phép đo. Để đánh giá sự ức chế enzyme

PKC của hợp chất EPMC, độ hấp thụ (OD) tại bước sóng 450 nm sẽ được đo bằng máy đo quang (plate reader). Giá trị OD sẽ phản ánh mức độ phosphoryl hóa của chất nền trong phản ứng PKC, từ đó xác định hiệu quả ức chế PKC của EPMC.

Phân tích số liệu: Tính toán hiệu quả ức



chế: Sự ức chế hoạt tính enzyme PKC của EPMC ở các nồng độ khác nhau (50 μ M, 100 μ M và 150 μ M) sẽ được tính toán bằng cách so sánh giá trị độ hấp thụ của mẫu thử với độ hấp thụ

của mẫu đối chứng (mẫu enzyme PKC mà không có EPMC). Hiệu quả ức chế được tính bằng tỷ lệ phần trăm giảm độ hấp thụ so với mẫu đối chứng:

$$\text{Hiệu quả ức chế} = \frac{\text{OD của mẫu đối chứng} - \text{OD của mẫu thử}}{\text{OD của mẫu đối chứng}} \times 100\%$$

Phân tích thống kê: Các số liệu từ các phép thử được phân tích bằng phần mềm thống kê SPSS để xác định sự khác biệt có ý nghĩa giữa các nhóm nồng độ EPMC và mẫu đối chứng. Phương pháp kiểm định thống kê phân tích phương sai (ANOVA) sẽ được sử dụng để so sánh các nhóm, với mức độ ý nghĩa thống kê được xác định ở $p < 0,05$.

Đánh giá độ tin cậy: Các giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (mean $\pm$ SD) sẽ được trình bày cho mỗi nhóm thử nghiệm. Các kết quả từ ba lần thử độc lập sẽ được sử dụng để đảm bảo tính chính xác và độ tin cậy của kết quả phân tích.

Đánh giá hiệu quả ức chế: Sau khi phân tích các kết quả độ hấp thụ, nồng độ EPMC có khả năng ức chế enzyme PKC tốt nhất sẽ được xác định. Sự khác biệt giữa các nồng độ thử nghiệm (50 μ M, 100 μ M, 150 μ M) và mẫu đối chứng sẽ được làm rõ để đánh giá mức độ hiệu quả của EPMC ở các nồng độ khác nhau.

Phương pháp này đảm bảo rằng kết quả thu được có độ tin cậy cao và có thể làm nền tảng cho các nghiên cứu tiếp theo trong việc phát triển các chất ức chế PKC cho điều trị nấm.

Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu không can thiệp hoặc thử nghiệm trên người hoặc động vật, do đó không vi phạm các nguyên tắc đạo đức y sinh liên quan đến đối tượng nghiên cứu sống. Toàn bộ nghiên cứu được thực hiện *in vitro* (trong ống nghiệm) với enzyme PKC chiết xuất từ chủng nấm CA.

Quá trình phân lập chế EPMC và thực nghiệm sinh học được thực hiện trong điều

kiện phòng thí nghiệm đạt chuẩn an toàn sinh học. Các hóa chất và dung môi được sử dụng tuân theo quy định về an toàn hóa chất trong nghiên cứu khoa học, có biện pháp xử lý chất thải phù hợp nhằm bảo vệ môi trường và sức khỏe người thực hiện.

Các kết quả thí nghiệm được thu thập trung thực, không làm sai lệch dữ liệu nhằm đạt mục tiêu nghiên cứu. Kết quả được lặp lại ba lần độc lập để đảm bảo độ tin cậy và tính tái lập. Các phương pháp xử lý số liệu được công bố rõ ràng, sử dụng phần mềm thống kê hợp lệ và công bố mức ý nghĩa thống kê.

Nghiên cứu không sao chép hoặc sử dụng dữ liệu của người khác mà không trích dẫn nguồn, tuân thủ nguyên tắc về đạo văn và sở hữu trí tuệ trong khoa học. Các tài liệu tham khảo được trích dẫn rõ ràng theo định dạng phù hợp.

KẾT QUẢ

Phân lập EPMC

Bột dược liệu khô (100 g) được chiết bằng 1.000 mL ethanol 96% sử dụng máy siêu âm gia nhiệt (100 W, 50 $^{\circ}$ C, 4 giờ). Dịch chiết thu được cô quay chân không đến thể tích khoảng 100 mL, sau đó được ủ ở 3–5 $^{\circ}$ C trong 20 giờ. Phần tinh thể được thu và tinh chế ba lần bằng kết tinh lại trong hỗn hợp *n*-hexan: Methanol (1:1, v/v), thu được 0,89 g EPMC dạng tinh thể trắng. Độ tinh khiết được xác định bằng đo nhiệt độ nóng chảy, sắc ký lớp mỏng (TLC), và cấu trúc được xác nhận qua phổ $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ và MS, phù hợp với công thức dự đoán.



Bảng 1. Bảng dữ liệu của hợp chất EPMC

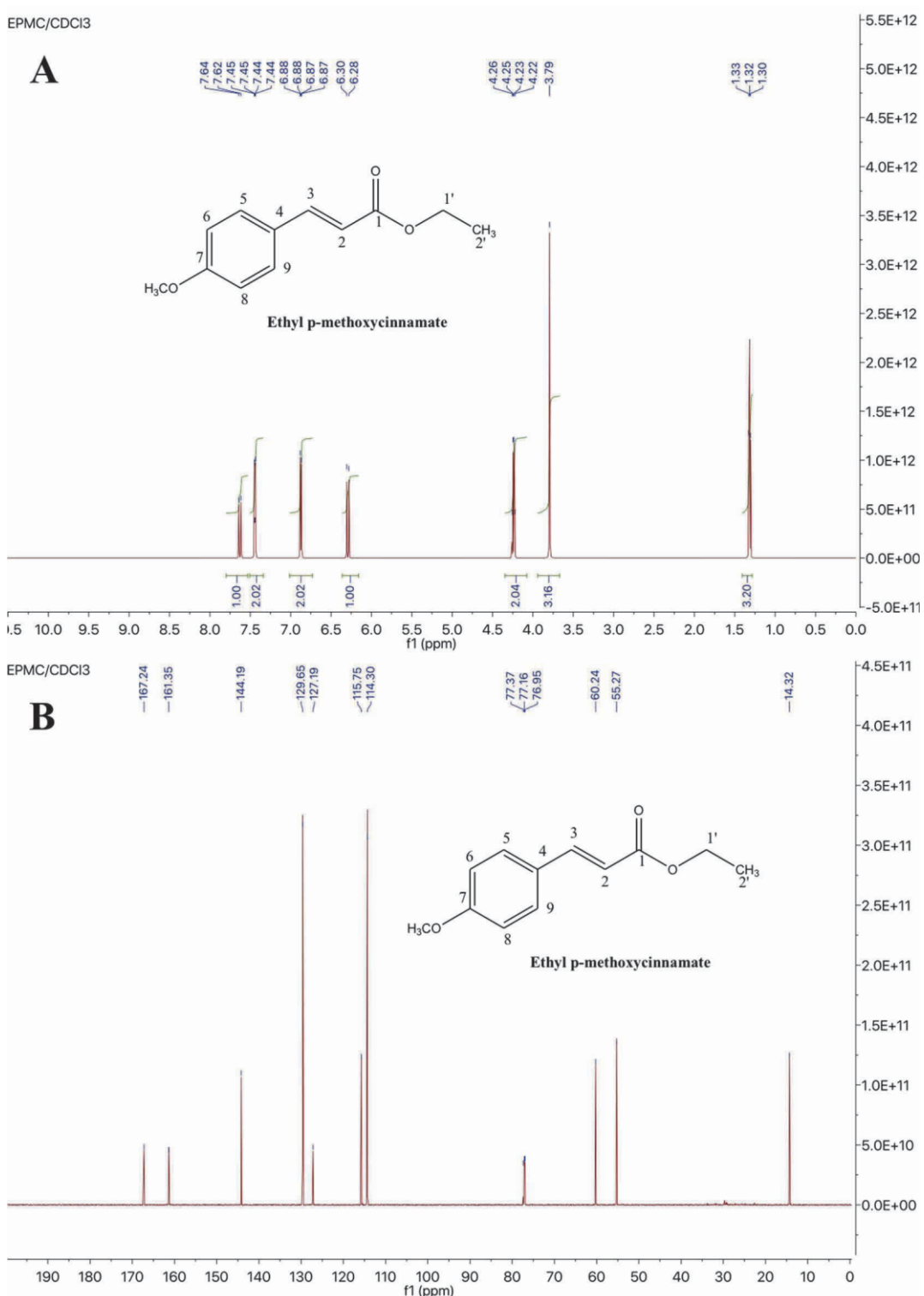
Công thức phân tử	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	SKLM (Rf) (n-hexan/EA : 8/2)	MS (g.mol ⁻¹)	MS (ESI), m/z (%)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm)	¹³ C-NMR (101 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm)
C ₁₂ H ₁₄ O ₃	48-49	0,74	206,24	206,0	7,62 (1H, d, J=15,5Hz, H-2)	167,3 (C-1)
					7,44 (2H, d, J=9,0Hz, H-6,H-8)	161,3 (C-3)
					6,88 (2H, d, J=9,0Hz, H-5,H-9)	144,2 (C-2)
					6,30 (1H, d, J=15,5Hz, H-3)	129,7 (C-6; C-8)
					4,25 (2H, q, J=7,5Hz, CH ₂ -1')	127,2 (C-7)
					3,79 (3H, s, OCH ₃)	114,3 (C-5; C-9)
					1,32 (3H, t, J=7,5Hz, CH ₃ -2')	60,2 (C-1')
					-	55,3 (OCH ₃ -7)
					-	14,3 (CH ₃ -2')

Các dữ liệu phân tích phổ học và lý-hóa học của hợp chất EPMC thu được sau quá trình chiết xuất và tinh chế cho thấy tính đồng nhất và phù hợp với cấu trúc hóa học đã biết. Cụ thể, hợp chất có công thức phân tử C₁₂H₁₄O₃ và khối lượng phân tử xác định bằng phổ khối (MS) là 206,0, tương ứng với giá trị lý thuyết (206,24 g/mol). Nhiệt độ nóng chảy đo được là 48–49 °C, phù hợp với tài liệu tham khảo, cho thấy hợp chất có độ tinh khiết cao. Giá trị Rf trong sắc ký lớp mỏng sử dụng hệ dung môi n-hexan/ethyl acetat (8:2) là 0,74, phù hợp với đặc tính phân cực trung bình của EPMC.

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H-NMR thể hiện đầy đủ các tín hiệu đặc trưng: Tín hiệu đôi của hai proton vinyl (H-2, H-3) với hằng số liên kết lớn J = 15,5 Hz cho thấy cấu hình trans của

liên kết đôi; hai cặp proton thơm đối xứng tại δ 7,44 và 6,88 ppm (J = 9,0 Hz); nhóm ethyl ester thể hiện tín hiệu quartet tại δ 4,25 ppm (CH₂) và triplet tại δ 1,32 ppm (CH₃); nhóm methoxy (-OCH₃) cho tín hiệu singlet tại δ 3,79 ppm. Phổ ¹³C-NMR xác nhận sự hiện diện của 12 nguyên tử carbon với các tín hiệu đặc trưng: Carbon carbonyl ester (C=O) tại δ 167,3 ppm; carbon thơm và vinyl ở vùng từ δ 114,3–161,3 ppm; nhóm ethyl và methoxy lần lượt tại δ 60,2; 14,3 và 55,3 ppm.

Như vậy, các dữ liệu phổ học và lý-hóa học đã chứng minh hợp chất thu được là EPMC với độ tinh khiết cao (>95%), đủ tiêu chuẩn sử dụng cho các nghiên cứu sinh học tiếp theo, đặc biệt là đánh giá hoạt tính ức chế enzyme PKC.



Hình 1. Phổ ¹H-NMR (A), ¹³C-NMR (B) của hợp chất EPMC



Đánh giá hoạt tính ức chế PKC

Bảng 2. Khả năng ức chế hoạt động PKC của hợp chất EPMC

Chất	Nồng độ thử (μM)	% ức chế *	% chưa bị ức chế *
EPMC	50	$38,05 \pm 0,08$	$61,95 \pm 0,08$
	100	$54,08 \pm 0,11$	$45,92 \pm 0,11$
	150	$58,46 \pm 0,14$	$41,54 \pm 0,14$

(Ghi chú: * là trung bình của ba lần thí nghiệm độc lập và nằm trong phạm vi $\pm 15\%$ SD)

Kết quả thí nghiệm cho thấy hợp chất EPMC có khả năng ức chế hoạt động của enzyme PKC theo xu hướng phụ thuộc nồng độ. Cụ thể, ở nồng độ 50 μM , EPMC ức chế enzyme PKC với hiệu suất trung bình đạt $38,05 \pm 0,08\%$. Khi tăng nồng độ lên 100 μM và 150 μM , mức độ ức chế lần lượt tăng lên $54,08 \pm 0,11\%$ và $58,46 \pm 0,14\%$. Sự gia tăng này cho thấy EPMC có tác dụng ức chế enzyme PKC rõ rệt, với mức độ hiệu quả tăng dần theo nồng độ, tuy nhiên xu hướng tăng bắt đầu có dấu hiệu chững lại ở nồng độ cao hơn.

Độ lệch chuẩn (SD) của các phép đo thấp ($< \pm 0,15\%$), nằm trong phạm vi cho phép của sai số thí nghiệm ($\pm 15\%$), chứng tỏ kết quả thu được có độ lặp lại cao và đáng tin cậy.

BÀN LUẬN

Kết quả phân tích lý-hóa và phổ của hợp chất EPMC thu được sau quá trình chiết xuất và tinh chế bằng kết tinh lại trong hỗn hợp dung môi *n*-hexan: Methanol (1:1) cho thấy hợp chất có độ tinh khiết cao. Trên sắc ký lớp mỏng (SKLM), EPMC tạo vết gọn, rõ ràng trên cả ba hệ dung môi thử nghiệm gồm *n*-hexan: Ethyl acetate (8:2), dichloromethane nguyên chất, và dichloromethane: Methanol (9:1), cho thấy không lẫn các tạp chất có cực tính khác. Nhiệt độ nóng chảy trong khoảng hẹp 48 - 49 °C chứng tỏ mẫu chất có độ tinh khiết tốt. Dữ liệu phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$ xác nhận sự hiện diện của các tín hiệu đặc

trưng như hệ vòng thơm thế para, nhóm carbonyl và chuỗi ethyl ester. Ngoài ra, phổ khối MS của EPMC xuất hiện pic giả phân tử $m/z = 206 [M+H]^+$ phù hợp với khối lượng phân tử tính toán là 206,24, củng cố cho việc xác định cấu trúc là ethyl-*p*-methoxycinnamat, trùng khớp với các nghiên cứu trước đó [8], [9].

Về hoạt tính sinh học, bảng 2 cho thấy hợp chất EPMC có khả năng ức chế hoạt động của enzyme PKC phụ thuộc vào nồng độ. Khi nồng độ chất thử tăng từ 50 μM lên 100 μM , phần trăm ức chế tăng từ 38,05% lên 54,08%. Tuy nhiên, khi tiếp tục tăng nồng độ lên 150 μM , mức ức chế chỉ đạt 58,46%, cho thấy hiệu quả ức chế bắt đầu có xu hướng bão hòa. Điều này gợi ý rằng nồng độ 100 μM có thể là mức tối ưu để ức chế PKC hiệu quả với EPMC trong hệ thử nghiệm này. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Lee và cộng sự (2021), trong đó các hợp chất phenylpropanoid tương tự EPMC như cinnamaldehyde, acid ferulic và acid isoferulic cũng thể hiện hoạt tính ức chế kinase ở nồng độ trung bình thấp [10]. Các hợp chất này đều mang khung cinnamate và nhóm thế methoxy hoặc hydroxyl trên vòng phenyl – cấu trúc được cho là đóng vai trò quan trọng trong khả năng tương tác với enzyme kinase.

PKC là một trong những enzyme đóng vai trò quan trọng trong con đường truyền tín hiệu, sinh trưởng và hình thành biofilm của nấm CA, và được coi là một đích tác động tiềm năng để phát triển thuốc chống nấm thế hệ

mới [11]. Một số nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng việc ức chế enzyme PKC có thể làm giảm khả năng sinh bào tử, xâm nhập mô và hình thành màng sinh học của CA [12], [13]. Do đó, EPMC với khả năng ức chế enzyme PKC ở nồng độ phù hợp có thể là ứng viên tiềm năng cho các nghiên cứu tiếp theo về hoạt tính chống nấm chọn lọc, đặc biệt là trong bối cảnh tình trạng kháng thuốc chống nấm ngày càng tăng.

Những kết quả này góp phần khẳng định tiềm năng sinh học của hợp chất EPMC, đồng thời mở ra hướng nghiên cứu mới trong việc sàng lọc và phát triển các dẫn chất có cấu trúc tương tự nhằm tối ưu hóa hoạt tính sinh học cũng như tính chọn lọc trên các dòng nấm gây bệnh.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu này đã tiến hành phân lập và đánh giá hoạt tính ức chế enzyme PKC của hợp chất EPMC từ bột thân rễ khô cây Địa liên (*Kaempferia galanga* L.). EPMC được khảo sát ở ba nồng độ thử nghiệm: 50 μ M, 100 μ M và 150 μ M. Kết quả cho thấy EPMC có khả năng ức chế hoạt động của enzyme PKC theo chiều hướng tăng dần khi nồng độ tăng, trong đó nồng độ 100 μ M mang lại hiệu quả ức chế tối ưu. Điều này cho thấy EPMC là hợp chất tiềm năng cho hướng nghiên cứu phát triển các chất ức chế enzyme PKC có nguồn gốc từ thực vật.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Taei M, Chadeganipour M, Mohammadi R.** An alarming rise of non-albicans *Candida* species and uncommon yeasts in the clinical samples; a combination of various molecular techniques for identification of etiologic agents. *BMC Res Notes*, 2019,12(1):779.
2. **Mazu T, Bricker B, Flores-Rozas H, Ablordeppey SY.** The mechanistic targets of antifungal agents: An overview. *Mini Rev Med Chem*, 2016, 16(7), pp.555–578.
3. **Pristov KE, Ghannoum MA.** Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25(7), pp.792–798.
4. **LaFayette SL, Collins C, Zaas AK, Schell WA, Betancourt-Quiroz M, Gunatilaka AA, et al.** PKC signaling regulates drug resistance of the fungal pathogen *Candida albicans* via circuitry comprised of Mkc1, calcineurin, and Hsp90. *PLoS Pathog*, 2010, 6(8):e1001069.
5. **Hung Dao V, Garnier I, Bazin MA, Duval RE, Sonnet P.** Benzofuro[3,2-d]pyrimidines inspired from cercosporamide CaPkc1 inhibitor: Synthesis and evaluation of fluconazole susceptibility restoration. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28(13), pp.2250–2255.
6. **Umar MI, Asmawi MZ, Sadikun A, Majid AMSA, Al-Suede FSR, Hassan SS.** Ethyl *p*-methoxycinnamate isolated from *Kaempferia galanga* inhibits inflammation by suppressing interleukin-1, tumor necrosis factor- α , and angiogenesis by blocking endothelial functions. *Clinics (Sao Paulo)*, 2014, 69(2), pp.134–144.
7. **Sakamoto S, Putalun W, Vimolmangkang S, Phoolcharoen W, Shoyama Y, Tanaka H, et al.** Enzyme-linked immunosorbent assay for the quantitative/qualitative analysis of plant secondary metabolites. *J Nat Med*, 2018, 72(1), pp.32–42.



8. **Prabhu KS, Lobo R, Shirwaikar A, Shirwaikar A.** Isolation and characterization of ethyl *p*-methoxycinnamate from *Kaempferia galanga* L. rhizomes. *Indian J Pharm Sci*, 2009, 71(6), pp.714–716.
9. **Ramachandran V, Jaiprakash B, Bhat KS.** Phytochemical screening and spectral characterization of *Kaempferia galanga* constituents. *J Appl Pharm Sci*, 2014, 4(2), pp.17–20.
10. **Lee JH, Kim YG, Lee J.** Anti-biofilm and anti-virulence activities of cinnamaldehyde derivatives against *Candida albicans*. *Biofouling*, 2021, 37(4), pp.402–412.
11. **Lopes JP, Lionakis MS.** PKC signaling in fungal pathogenesis: A therapeutic target revisited. *Trends Microbiol*, 2020, 28(2), pp.143–158.
12. **Zeidler U, Lettner T, Lassnig C, Müller M, Lajko R, Hintner H, et al.** UME6 is a crucial regulator of filamentation and virulence in *Candida albicans*. *Mol Microbiol*, 2009, 75(3), pp.534–552.
13. **Sudbery PE.** Growth of *Candida albicans* hyphae. *Nat Rev Microbiol*, 2011, 9(10), pp.737–748.