

**BỘ GIÁO DỤC
VÀ ĐÀO TẠO**

**VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC
VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM**

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ



ĐINH THỊ TÚ

**NGHIÊN CỨU PHÂN LẬP, TINH CHẾ CURCUMIN VÀ BÁN
TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT CỦA NÓ THEO ĐỊNH HƯỚNG
HOẠT TÍNH SINH HỌC *in vitro* VÀ *in silico* TỪ CÂY NGHỆ
VÀNG *Curcuma longa* L. VIỆT NAM**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ KHOA HỌC VẬT CHẤT

Ngành: Hóa học các hợp chất thiên nhiên

Mã số: 9 44 01 17

HÀ NỘI - 2026

Công trình được hoàn thành tại: Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Người hướng dẫn khoa học:

1. Người hướng dẫn 1: PGS.TS. Phạm Minh Quân
Viện Hóa học - Viện Hàn lâm KHCNVN
2. Người hướng dẫn 2: PGS. TS. Ngô Kim Chi
Viện Hóa học - Viện Hàn lâm KHCNVN

Phản biện 1: PGS.TS. Nguyễn Thị Hồng Vân, Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Phản biện 2: PGS.TS. Phạm Thị Tâm, Trường Đại học Mở Hà Nội

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng đánh giá luận án tiến sĩ cấp Học viện họp tại Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam vào hồi 14 giờ 30 phút, ngày 02 tháng 07 năm 2026.

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Học viện Khoa học và Công nghệ
2. Thư viện Quốc gia Việt Nam

DANH MỤC CÁC BÀI BÁO ĐÃ XUẤT BẢN LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. **Tu Thi Dinh**, Quan Minh Pham, Long Quoc Pham, Chi Kim Ngo, Van Thi Thuy Nguyen, Thuong Thi Le Hoang, Tu Ngoc Ly, Linh Ngoc Nguyen, Thao Thi Phuong Nguyen and Lam Tien Do, 2026, Impact of *Scutellonema curcumae* sp. n. (Nematoda: Hoplolaimidae) on the Phytochemical Profile and Biological Activities of Turmeric (*Curcuma longa* L.), *Molecules*, **31**(6), pp. 920.
2. **Dinh Thi Tu**, Ngo Kim Chi, Le Thi Thuy Huong, Do Huu Nghi, Pham Minh Quan, 2026, *In silico* and *in vitro* investigation of curcuminoid as potential TLR4/MD-2 complex inhibitors using molecular docking and molecular dynamic simulations, *Vietnam Journal of Science and Technology*, <https://doi.org/10.15625/2525-2518/24045>.
3. Dinh Hieu Truong, **Thi Tu Dinh**, Thi My Duyen Trinh, Thi Hong Minh Pham, Minh Quan Pham, Urszula Gawlik-Dziki and Duy Quang Dao, 2025, HOO radical scavenging activity of curcumin I and III in physiological conditions: a theoretical investigation on the influence of acid-base equilibrium and tautomerism. *RSC advances*, **15**(8), pp. 5649-5664.
4. Nguyễn Phi Hùng, Nguyễn Anh Tuấn, **Đinh Thị Tú**, Tô Đạo Cường, Hoàng Thị Phương, Đặng Ngọc Quang, Đỗ Thị Thúy, Vũ Thị Hà, Bùi Thị Thực, Trịnh Thị Thu Hà, 2023, Phương pháp phân tích nhanh hàm lượng curcumin, demethoxycurcumin và bisdemethoxycurcumin từ thân rễ nghệ bằng hệ thống HPLC 1260 agilent, *Tạp chí Khoa học và Công nghệ - Đại học Đà Nẵng*, **21**(5), pp. 103-109.

MỞ ĐẦU

Đặt vấn đề

Nghệ vàng (*Curcuma longa* L.) là dược liệu quan trọng thuộc họ Gừng (Zingiberaceae), được sử dụng phổ biến trong y học cổ truyền với các mục đích kháng viêm, kháng khuẩn, chống oxy hóa, bảo vệ gan và hỗ trợ tiêu hóa. Hệ curcuminoid trong thân rễ nghệ là một phức hợp gồm ba hợp chất có cấu trúc liên quan curcumin (CUR), demethoxycurcumin (DMC) và bisdemethoxycurcumin (BDMC) cùng sở hữu phổ hoạt tính sinh học đa dạng.

Mặc dù là hợp chất được nghiên cứu nhiều nhất, CUR vẫn chưa thể trở thành dược chất lâm sàng do sinh khả dụng đường uống thấp, bắt nguồn từ hai điểm yếu cấu trúc: hệ β -diketone trung tâm dễ bị khử bởi enzyme chuyển hóa pha I, và các nhóm hydroxyl phenolic bị glucuronid hóa/sulfat hóa ở pha II. Đây là động lực chính thúc đẩy hướng bán tổng hợp nhằm khắc phục hạn chế dược động học. Bên cạnh đó, vai trò sinh học riêng biệt của từng thành phần trong hệ curcuminoid chưa được đánh giá so sánh trên cùng một bộ thử nghiệm. Ngoài ra, tại Việt Nam, việc xác định thành phần loài tuyến trùng ký sinh thân rễ nghệ và mối tương quan giữa mức độ nhiễm với hàm lượng từng curcuminoid riêng biệt chưa được khảo sát một cách hệ thống.

Luận án được thực hiện theo hướng tiếp cận liên ngành, kết hợp hóa học tổng hợp, dược lý thực nghiệm, mô phỏng *in silico* (docking phân tử, động lực học phân tử và tính toán lượng tử DFT) cùng sinh học tuyến trùng, nhằm đánh giá toàn diện giá trị dược liệu của nghệ vàng Việt Nam. Luận án được thực hiện với đề tài: "Nghiên cứu phân lập, tinh chế curcumin và bán tổng hợp các dẫn xuất của nó theo định hướng hoạt tính sinh học *in vitro* và *in silico* từ cây nghệ vàng *Curcuma longa* L. Việt Nam".

Mục tiêu nghiên cứu:

Khai thác và nâng cao giá trị sinh học của hệ curcuminoid từ cây nghệ vàng (*C. longa*) Việt Nam thông qua việc phân lập các hoạt chất tinh khiết,

đánh giá tác động của yếu tố sinh thái (tuyến trùng ký sinh) đến chất lượng nguyên liệu, và bán tổng hợp các dẫn xuất mới. Đồng thời, kết hợp các thử nghiệm sinh học *in vitro* và công cụ mô phỏng tính toán *in silico* để đánh giá hoạt tính và làm sáng tỏ cơ chế tác dụng ở cấp độ phân tử, tạo cơ sở khoa học cho việc phát triển các chế phẩm dược liệu mới.

Nội dung nghiên cứu:

Luận án tập trung nghiên cứu 4 nội dung chính sau:

1. Xây dựng quy trình phân lập, tách chiết riêng biệt các dạng curcuminoid (CUR, DMC và BDMC) từ thân rễ nghệ vàng ở Việt Nam.
2. Đánh giá mối tương quan giữa mật độ tuyến trùng với hàm lượng và hoạt tính sinh học curcuminoid.
3. Bán tổng hợp và xác nhận cấu trúc các dẫn xuất mới: dẫn xuất lai hóa curcumin-zerumbone (curcumin-monozerumbone và curcumin-biszerumbone) và dẫn xuất di-propargyl curcumin và tìm hiểu hoạt tính sinh học của chúng.
4. Sàng lọc nghiên cứu cơ chế tác dụng các hoạt tính sinh học chính của ba curcuminoid tinh khiết (CUR, DMC và BDMC) thông qua mô phỏng *in silico* kết hợp thử nghiệm *in vitro* trong đó có hoạt tính chống oxy hóa (thông qua thử nghiệm DPPH).

Các đóng góp mới của luận án:

- Lần đầu tiên phát hiện và định danh loài tuyến trùng mới *Scutellonema curcumae* ký sinh trên thân rễ nghệ vàng tại Việt Nam. Luận án xác định mối tương quan: gia tăng mật độ lây nhiễm tuyến trùng làm giảm hàm lượng curcuminoid trong dược liệu. Đồng thời, nhóm mẫu có mật độ nhiễm tuyến trùng thấp thể hiện cải thiện tốt hơn về hoạt tính chống oxy hóa (giá trị SC_{50} giảm từ 43,62 xuống còn 13,85 $\mu\text{g/ml}$ so với nhóm nhiễm nặng nhất).
- Bán tổng hợp thành công dẫn xuất lai hóa mới curcumin-monozerumbone (4), giúp cải thiện tính thân dầu (giá trị logP tăng từ 3,72 lên 6,51) so với curcumin tự nhiên. Thiết kế phân tử này tối ưu hóa về mặt hoạt tính sinh học: thể hiện hiệu lực kháng viêm và khả năng gây độc tế bào ung thư gan (Hep-G2) tốt hơn so với

chất đối chứng curcumin, đồng thời mở rộng phổ kháng vi sinh vật (ức chế 6/8 chủng kiểm định, trong khi curcumin chỉ đạt 2/8 chủng).

- Lần đầu tiên áp dụng phương pháp tiếp cận liên ngành *in silico* (tính toán lượng tử DFT, mô phỏng docking phân tử và động lực học phân tử MD) để làm sáng tỏ cơ sở cấu trúc - tác dụng của hệ curcuminoid. Kết quả tính toán khẳng định bisdemethoxycurcumin có hằng số tốc độ quét gốc tự do HOO• trong môi trường lipid cao hơn đáng kể so với curcumin (chủ yếu qua cơ chế chuyển nguyên tử hydro). Đồng thời, mô phỏng MD chứng minh cấu trúc của bisdemethoxycurcumin tạo phức hệ liên kết bền vững hơn với protein đích TLR4/MD-2 (năng lượng liên kết -9,73 kcal/mol so với -9,29 kcal/mol của curcumin), giải thích được kết quả ức chế nitric oxide (NO) trên thực nghiệm.

Bố cục luận án

Luận án gồm 125 trang, được bố cục thành 3 chương chính (ngoài phần Mở đầu và Kết luận), với 19 bảng, 27 hình và 147 tài liệu tham khảo.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

Chương này tổng hợp các kiến thức nền tảng về cây nghệ *C. longa*, bao gồm đặc điểm thực vật học, phân bố sinh thái, thành phần hóa học và hoạt tính sinh học của các curcuminoid.

1.1. Tổng quan về các thực vật chi Nghệ (*Curcuma* L.)

Chi Nghệ thuộc họ Gừng (Zingiberaceae), bao gồm khoảng 70-80 loài thảo mộc thân rễ sống lâu năm. Thành phần hóa học chứa đa dạng các nhóm chất như phenol, flavonoid, alkaloid, terpenoid, tannin và saponin. Gần 720 hợp chất đã được xác định, trong đó nhóm sesquiterpenoid và diarylheptanoid là thành phần chính.

1.2. Tổng quan về cây Nghệ vàng (*Curcuma longa* L.)

Nghệ vàng (còn gọi là khương hoàng, uất kim) có nguồn gốc từ Ấn Độ, hiện được trồng phổ biến tại các nước nhiệt đới, trong đó Việt Nam là một trong những vùng nguyên liệu quan trọng. Là cây thân thảo lâu năm, cao khoảng 60 cm, thân rễ màu nâu, phần thịt bên trong màu cam hoặc vàng sáng, mùi thơm hắc, vị cay đắng.

1.3. Cấu trúc và tính chất lý hóa của hệ curcuminoid

Hệ curcuminoid chiếm khoảng 2-8% khối lượng thân rễ nghệ khô, bao gồm ba thành phần chính luôn tồn tại song hành, đều thuộc lớp diarylheptanoid với khung cơ bản gồm hai vòng thơm nối bởi chuỗi 7 cacbon. Khác biệt nằm ở nhóm thế methoxy ($-OCH_3$) trên vòng thơm: Curcumin (CUR): 2 nhóm methoxy (chiếm 70-80%); Demethoxycurcumin (DMC): 1 nhóm methoxy (chiếm 15-20%); Bisdemethoxycurcumin (BDMC): Không có nhóm methoxy (chiếm 2-5%).

Mặc dù chiếm tỷ lệ thấp nhất, BDMC thể hiện các đặc tính vật lý và hóa học ổn định hơn hẳn CUR và DMC. Trong điều kiện khắc nghiệt (kiềm, nhiệt, oxy hóa), thứ tự độ bền được xác lập là $BDMC > DMC > CUR$. Cấu trúc thiếu nhóm methoxy giúp BDMC ít bị ảnh hưởng bởi bức xạ UV - Vis so với hai dẫn xuất còn lại.

1.4. Hoạt tính sinh học và cơ chế phân tử đặc hiệu

Nghiên cứu hiện đại đang có chuyển dịch tập trung vào các dẫn xuất phụ như BDMC do sở hữu những cơ chế dược lý giá trị như kháng viêm đặc hiệu: BDMC có khả năng ức chế enzyme iNOS (nguyên nhân gây viêm quá mức) tối ưu hơn Curcumin; BDMC hoạt động như một chất ức chế thụ thể GPR161, ngăn chặn con đường tín hiệu mTOR và thúc đẩy tế bào ung thư (đặc biệt là ung thư vú ba âm tính) đi vào quá trình chết theo chương trình. Do ít bị phân hủy hơn, BDMC có khả năng duy trì nồng độ trị liệu trong mô lâu dài hơn CUR, cải thiện hạn chế đào thải nhanh của dẫn xuất chính.

1.5. Phương pháp nghiên cứu lý thuyết (*in silico*)

Luận án áp dụng các công cụ tính toán hiện đại để giải mã cơ chế ở cấp độ nguyên tử: Hóa học tính toán lượng tử (DFT) sử dụng phần mềm Gaussian 16 và phiếm hàm M06-2X để nghiên cứu cơ chế chống oxy hóa thông qua các thông số nhiệt động (BDE, IP, PA); Mô phỏng phân tử (docking & MD) sử dụng AutoDock và GROMACS để đánh giá tương tác giữa curcuminoid với các đích protein TLR4/MD-2.

1.6. Tuyển trùng ký sinh và ảnh hưởng đến chất lượng dược liệu

Tuyển trùng rễ (đặc biệt là chi *Scutellonema* và *Meloidogyne*) là dịch hại nguy hiểm, không chỉ làm giảm năng suất mà còn gây stress sinh học, làm rối loạn quá trình tích lũy hoạt chất curcuminoid.

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Tổng hợp dẫn xuất curcuminoid

2.1.1. Dẫn xuất curcumin-zerumbone

Bán tổng hợp qua hai giai đoạn: (i) Brom hóa zerumbone bằng NBS trong $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1), thu 3-bromozerumbone (hiệu suất > 95%); (ii) Phản ứng thế nucleophil của curcumin với 3-bromozerumbone, sử dụng base K_2CO_3 trong DMF, ở nhiệt độ phòng, 12h. Tinh chế bằng sắc ký cột và HPLC bán điều chế, thu được curcumin-monozerumbone (hs 15%) và curcumin-biszerumbone (hs 11%). Cấu trúc được xác định bằng phổ $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ và HR-MS.

2.1.2. Dẫn xuất di-propargyl curcumin

Tổng hợp thông qua phản ứng ether hóa Williamson: curcumin phản ứng với propargyl bromide (2,5 đương lượng), K_2CO_3 (3,0 đương lượng) trong DMF khan, nhiệt độ phòng, 24h. Sản phẩm di-propargyl (6) curcumin ($\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_6$, hs 21%) được xác định cấu trúc bằng phổ NMR và HR-MS.

2.2. Đánh giá hoạt tính sinh học *in vitro*

Bốn nhóm thử nghiệm được triển khai: (i) Chống oxy hóa bằng phương pháp DPPH ($\lambda = 517 \text{ nm}$, đối chứng: acid ascorbic); (ii) Kháng viêm qua ức chế NO trên RAW 264.7 kích thích bằng LPS (thuốc thử Griess, $\lambda = 540 \text{ nm}$); (iii) Gây độc tế bào trên 5 dòng ung thư (Hep-G2, HeLa, MCF-7, A549, HGC-27) bằng phương pháp MTT (đối chứng: Paclitaxel); (iv) Kháng vi sinh vật bằng phương pháp vi pha loãng xác định MIC trên 4 chủng vi khuẩn và 4 chủng vi nấm.

2.3. Nghiên cứu *in silico*

Dự đoán hoạt tính quét gốc $\text{HOO}\bullet$ bằng DFT (M06-2X/6-311++G(3df,3pd)) trong hai môi trường nước và lipid (PEA), khảo sát ba cơ

chế: HAT (Abs), RAF (Add) và SET. Cơ chế kháng viêm được làm sáng tỏ bằng docking phân tử (AutoDock 4.2.6, LGA) và mô phỏng động lực học phân tử (GROMACS, Amber99SB-ILDN/GAFF) với phức hợp TLR4/MD-2 (PDB: 2Z64, 3VQ2). Chỉ số ADMET được đánh giá qua Molinspiration, ProTox-II và admetSAR.

2.4. Nghiên cứu tuyển trùng

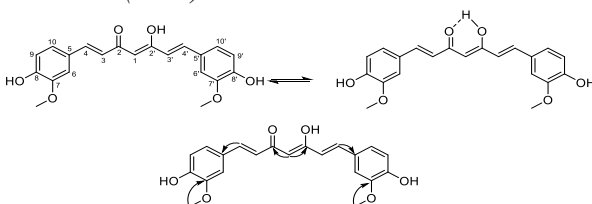
Tuyển trùng được phân lập bằng phương pháp khay Baermann cải tiến. Định danh dựa trên hình thái (kính hiển vi Olympus BX51) kết hợp sinh học phân tử (giải trình tự vùng D2-D3/28S rDNA, ITS và COI mtDNA; phân tích phát sinh loài bằng MrBayes). Ảnh hưởng của nhiễm tuyển trùng lên hàm lượng curcuminoid được định lượng bằng HPLC (Agilent 1260, cột Eclipse XDB-C18, $\lambda = 428$ nm).

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Phân lập và xác định cấu trúc

Luận án đã phân lập và xác định thành công cấu trúc ba hợp chất curcuminoid chính từ thân rễ nghệ vàng (*C. longa* L.) Việt Nam, bao gồm: CUR - hợp chất chính, có cấu trúc đối xứng với hai nhóm methoxy; DMC - hợp chất trung gian, chỉ chứa một nhóm methoxy và BDMC - hợp chất không chứa nhóm methoxy, có cấu trúc đơn giản nhất. Các hợp chất này được phân lập với độ tinh khiết cao thông qua các phương pháp sắc ký hiện đại và được xác định cấu trúc bằng phương pháp phổ $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ và so sánh với dữ liệu tài liệu.

3.1.1. Hợp chất curcumin (CUR)



Hình 3.1. Cấu trúc hóa học và tương tác HMBC (H→C) của CUR

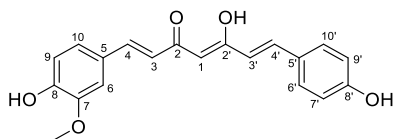
Bảng 3.1. Bảng dữ liệu phổ ^1H và ^{13}C -NMR của CUR

TT	CUR		[144]	
	$^a\delta_{\text{C}}$ ppm	$^a\delta_{\text{H}}$ ppm (J; Hz)	$\# \delta_{\text{C}}$ ppm	$\# \delta_{\text{H}}$ ppm (J; Hz)
1	101,1	5,80 (s)	100,9	5,98 (s)
2, 2'	183,3	-	183,4	16,41 (s)
3, 3'	121,8	6,49 (d; 15,6)	121,1	6,73 (d; 16,0)
4, 4'	140,6	7,60 (d; 15,6)	140,7	7,53 (d; 16,0)
5, 5'	127,7	-	126,4	-
6, 6'	109,7	7,04 (s)	111,4	7,32 (d; 2,0)
7, 7'	146,8	-	148,0	-
8, 8'	147,9	-	149,4	9,74 (s)
9, 9'	114,9	6,94 (d; 8,4)	115,7	6,85 (d; 8,1)
10, 10'	122,9	7,12 (d; 6,6)	123,2	7,16 (dd; 2,0; 8,1)
OCH ₃	56,0	3,94 (s)	55,7	3,84 (s)
-OH	-	5,89 (1H, br s)		

^a Đo trong CDCl₃ tại 600 MHz (^1H -NMR) và 150 MHz (^{13}C -NMR)

[#] Đo trong DMSO-d₆ tại 500 MHz (^1H -NMR) và 125 MHz (^{13}C -NMR)

3.1.2. Hợp chất demethoxycurcumin (DMC)



Hình 3.2. Cấu trúc hóa học của hợp chất DMC

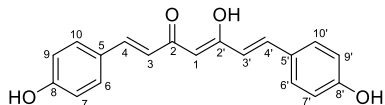
Bảng 3.2. Bảng dữ liệu phổ ^1H và ^{13}C -NMR của DMC

TT	DMC		[145]	
	$^a\delta_{\text{C}}$ ppm	$^a\delta_{\text{H}}$ ppm (J; Hz)	# δ_{C} ppm	# δ_{H} ppm (J; Hz)
1	100,9	5,82 (s)	102,0	5,98 (s)
2	183,3	-	184,8	-
3	121,1	6,53 (dd; 15,5; 3,0)	122,3	6,64 (d; 15,8)
4	140,7	7,63 (d; 15,5)	142,1	7,59 (d; 15,8)
5	126,4	-	128,6	-
6	111,2	7,09 (d; 2,0)	111,7	7,23 (d; 1,9)
7	148,0	-	149,4	-
8	149,3	-	150,5	-
9	115,7	6,97 (d, 8,5)	116,9	6,84 (d, 8,2)
10	125,9	7,16 (dd; 8,5; 2,0)	124,1	7,12 (dd; 8,2; 1,9)
2'	183,1	-	184,8	-
3'	123,2	6,53 (dd; 15,5; 3,0)	122,3	6,61 (d, 15,6)
4'	140,4	7,63 (d; 15,5)	142,1	7,59 (d, 15,8)
5'	127,9	-	128,0	-
6'	130,4	7,51 (d, 8,5)	131,5	7,51 (d, 8,7)
7'	116,0	6,89 (d, 8,5)	116,6	6,84 (d, 8,2)
8'	159,8	-	161,1	-
9'	116,0	6,89 (d; 8,5)	116,6	6,84 (d; 8,2)
10'	130,4	7,51 (d; 8,5)	131,5	7,51 (d; 8,7)
7-OCH ₃	56,4	3,95 (s)	56,5	3,93 (s)
-OH		5,89 (s)		

^a Đo trong CDCl₃ tại 600 MHz (^1H -NMR) và 150 MHz (^{13}C -NMR)

[#] Đo trong methanol-d₄ tại 500 MHz (^1H -NMR) 125 MHz (^{13}C -NMR)

3.1.3. Hợp chất bisdemethoxycurcumin (BDMC)



Hình 3.3. Cấu trúc hóa học của hợp chất BDMC

Bảng 3.3. Bảng dữ liệu phổ ^1H và ^{13}C -NMR của BDMC

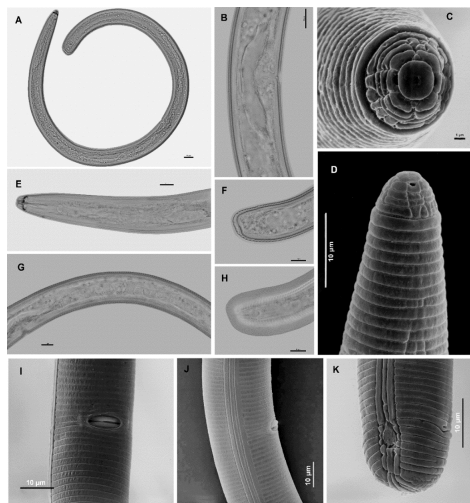
TT	BDMC		[145]	
	$^a\delta_{\text{C}}$ ppm	$^a\delta_{\text{H}}$ ppm (J; Hz)	$\# \delta_{\text{C}}$ ppm	$\# \delta_{\text{H}}$ ppm (J; Hz)
1	100,9	5,80 (1H, s)	101,9	5,94 (2H, s)
2, 2'	183,2	-	184,8	-
3, 3'	120,8	6,53 (2H; d; 15,5)	122,0	6,60 (2H; d; 15,8)
4, 4'	140,4	7,62 (2H; d; 15,5)	141,8	7,58 (2H; d; 15,8)
5, 5'	125,9	-	128,0	-
6, 6', 10, 10'	130,3	7,48 (4H; d; 8,5)	131,1	7,49 (4H; d; 8,6)
7, 7', 9, 9'	115,9	6,87 (4H; d; 8,5)	116,9	6,83 (4H; d; 8,6)
8, 8'	159,8	-	161,1	-

^a Đo trong CDCl_3 tại 500 MHz (^1H -NMR) và 150 MHz (^{13}C -NMR)

[#] Đo trong $\text{DMSO}-d_6$ tại 500 MHz (^1H -NMR) và 125 MHz (^{13}C -NMR)

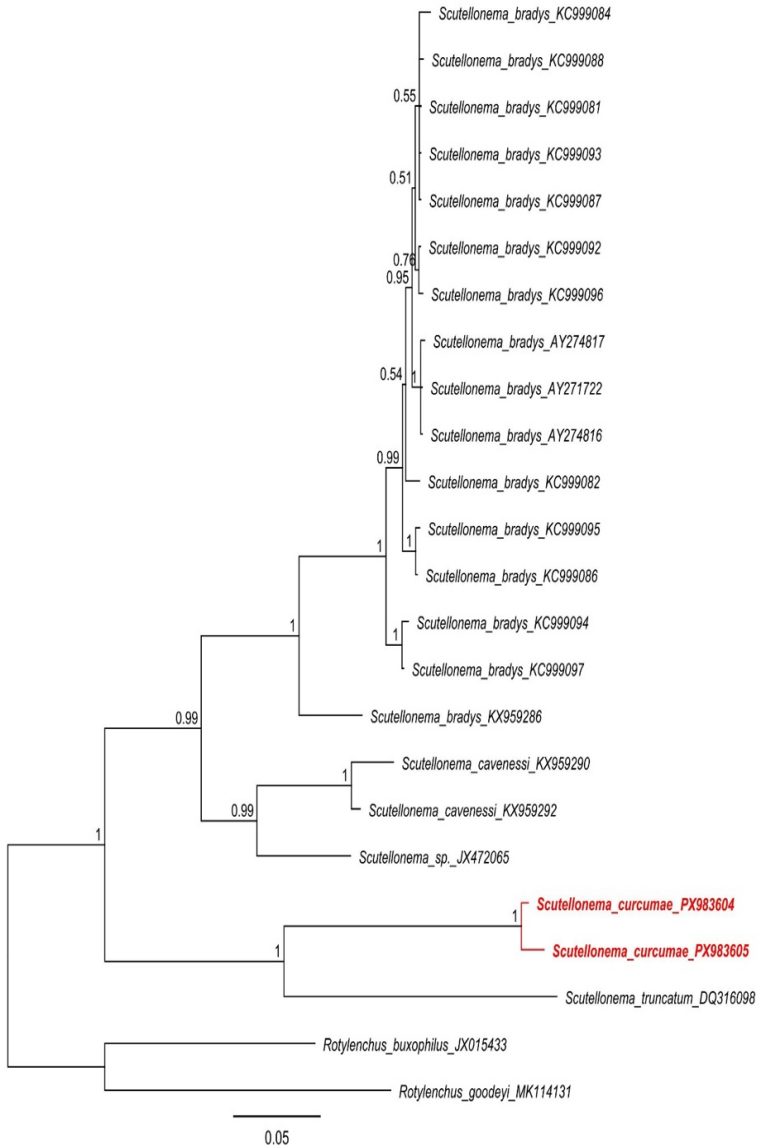
3.2. Tuyển trùng mới *Scutellonema curcumae* sp.n tác động đến thành phần hóa học và hoạt tính sinh học của nghệ

3.2.1. Phân loại học, đặc điểm phân tử và sinh thái của loài *S. curcumae*

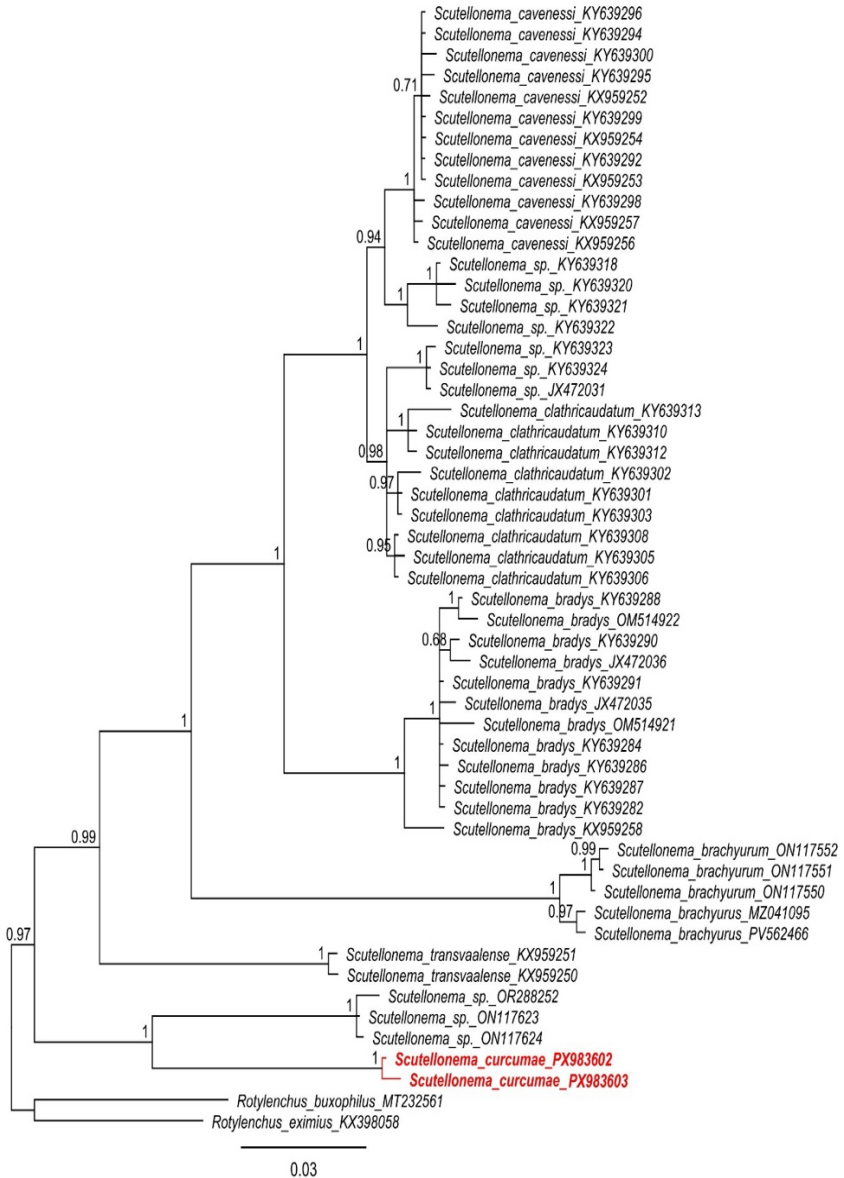


Hình 3.4. Các cá thể cái của loài *S. curcumae* từ Việt Nam.

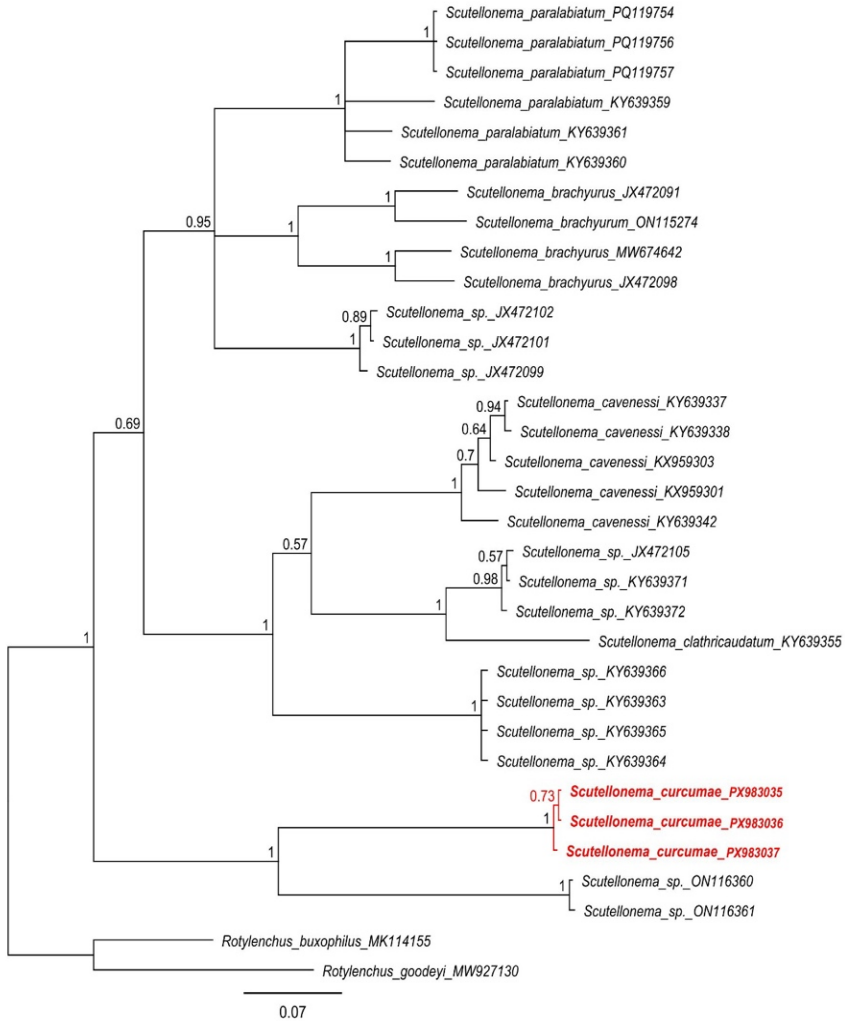
A: Toàn bộ cơ thể; B, I, J: Vùng âm môn; C, D, E: Vùng trước; F: Vùng đuôi; H, K: Vùng đuôi cho thấy các cấu trúc hình khiên (scutella); G: Bông trứng. (Thang đo: A: 200 μm ; B, D-K: 10 μm ; C: 1 μm).



Hình 3.5. Cây phát sinh chủng loại Bayes được xây dựng sử dụng các trình tự ITS của các loài *Scutellonema* theo mô hình GTR+G+I. Trình tự của loài *S. curcumae* được biểu thị bằng chữ in đậm và màu đỏ.



Hình 3.6. Cây phát sinh chủng loại Bayes được xây dựng sử dụng các trình tự D2-D3 của các loài *Scutellonema* theo mô hình GTR+G+I. Trình tự của loài *S. curcuma* được biểu thị bằng chữ in đậm và màu đỏ.



Hình 3.7. Cây phát sinh chủng loại Bayes được xây dựng sử dụng các trình tự COI của các loài *Scutellonema* theo mô hình GTR+G+I. Trình tự của loài *S. curcumae* được biểu thị bằng chữ in đậm và màu đỏ.

Luận án phát hiện loài tuyến trùng ký sinh thực vật mới mang tên *Scutellonema curcumae*. Qua quan sát hình thái dưới kính hiển vi quang học và kính hiển vi điện tử quét, loài này đặc trưng bởi cơ thể dạng xoắn ốc khi nghỉ ngơi, kim hút (stylet) phát triển mạnh với chiều dài trung bình 32 μm giúp chúng dễ

dàng xuyên thủng các mô cứng của thân rễ nghệ, cơ quan cảm giác (scutellum) có kích thước lớn, nằm đối xứng hai bên thân ngang mức hậu môn. Kết quả định danh bằng chỉ thị sinh học phân tử (giải trình tự các vùng gen ITS, 28S và COI) đã củng cố thêm tính chính xác cho phát hiện này. Cây phát sinh loài được xây dựng theo phương pháp Bayes cho thấy *S. curcumae* hình thành một nhánh riêng biệt, có mối quan hệ tiến hóa gần gũi nhưng khác biệt so với loài *S. truncatum*.

3.2.2. Biến đổi hàm lượng curcuminoid do ảnh hưởng từ tuyến trùng

Bảng 3.4. Tính chất lý hóa của đất^a và mật độ quần thể tuyến trùng tại khu vực trồng nghệ (*C. longa*) ở Kon Tum, Việt Nam

Mẫu	pH	Độ ẩm (%)	Tổng nitrogen (%)	Tổng nematodes (đất) ^b	Tổng nematodes (thân rễ) ^b	<i>S. curcumae</i> (đất) ^b	<i>S. curcumae</i> (thân rễ) ^b
M1	6,5	73,5	1,05	131,8	59,7	25,3	19,6
M2	6,3	73,4	0,92	58,2	17,7	11,4	7,5
M3	6,6	73,6	0,95	79,3	88,4	3,8	10,7
M4	7,1	74,1	0,98	185,3	78,4	27,9	12,5
M5	6,8	74,2	1,07	125,3	58,4	29,6	16,5
M6	6,9	74,0	1,01	141,5	66,8	22,1	12,3
M7	6,0	72,8	0,90	87,6	33,9	5,5	8,2
M8	6,2	72,9	0,91	90,2	47,9	6,3	3,1
M9	5,9	72,8	0,95	70,1	23,3	4,5	1,6
M10	5,6	70,9	0,92	36,8	11,3	2,6	0,8

^a Đất tại các khu vực khảo sát thuộc loại đất nâu đỏ trên đá bazan (thành phần cơ giới: thịt pha sét). ^b Số cá thể trên 100g đất/thân rễ

Bảng 3.5. Thành phần hoá học và hoạt tính sinh học của thân rễ nghệ liên quan đến nhiễm tuyến trùng

Mẫu	Tổng curcuminoid (%)	CUR (%)	DMC (%)	BDMC (%)	SC ₅₀ (µg/ml)	IC ₅₀ Hep-G2 (µg/ml)	IC ₅₀ A549 (µg/ml)
M1	4,01 ± 0,05	3,19 ± 0,08	0,64 ± 0,04	0,16 ± 0,01	43,62 ± 3,08	44,23 ± 2,08	55,23 ± 3,34
M2	4,25 ± 0,03	3,07 ± 0,07	0,86 ± 0,02	0,32 ± 0,03	23,45 ± 2,19	43,67 ± 2,86	58,93 ± 2,99

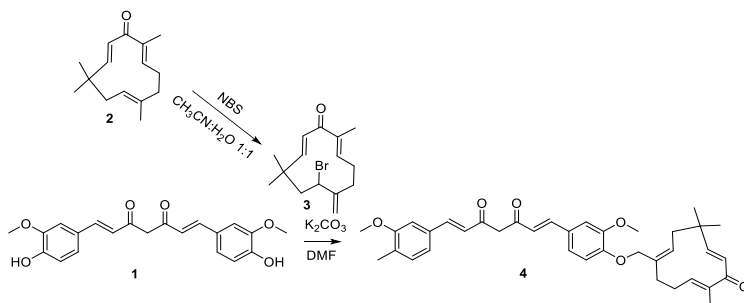
M3	4,16 ± 0,04	3,06 ± 0,05	0,80 ± 0,03	0,31 ± 0,02	21,03 ± 2,56	45,37 ± 3,49	60,32 ± 3,05
M4	4,15 ± 0,02	3,18 ± 0,05	0,72 ± 0,02	0,23 ± 0,01	32,89 ± 3,55	38,82 ± 2,98	52,75 ± 2,45
M5	4,10 ± 0,04	3,19 ± 0,06	0,69 ± 0,04	0,21 ± 0,02	40,31 ± 3,86	37,85 ± 2,05	50,37 ± 2,97
M6	4,15 ± 0,05	3,21 ± 0,06	0,69 ± 0,01	0,23 ± 0,01	34,26 ± 3,82	38,63 ± 2,52	51,34 ± 3,14
M7	4,23 ± 0,03	3,16 ± 0,09	0,74 ± 0,02	0,31 ± 0,03	25,87 ± 2,44	39,38 ± 1,56	48,21 ± 3,82
M8	4,70 ± 0,06	3,38 ± 0,07	0,91 ± 0,03	0,41 ± 0,02	18,91 ± 1,73	35,76 ± 2,88	47,55 ± 2,43
M9	4,88 ± 0,07	3,45 ± 0,08	0,98 ± 0,04	0,46 ± 0,01	16,42 ± 1,89	29,04 ± 1,22	41,43 ± 3,02
M10	4,95 ± 0,02	3,45 ± 0,04	0,90 ± 0,02	0,56 ± 0,02	13,85 ± 1,31	29,35 ± 1,10	40,37 ± 3,31
Ascorbic acid		-	-	-	6,81 ± 1,03	-	-
Paclitaxel		-	-	-	-	47,2 ± 1,38 nM	21,3 ± 1,02 nM

Ở những mẫu ít chịu áp lực từ tuyến trùng, hàm lượng curcuminoid được tăng dẫn đến hoạt tính chống oxy hóa tăng lên mạnh (giá trị SC_{50} giảm từ 43,62 $\mu\text{g/ml}$ xuống 13,85 $\mu\text{g/ml}$) (Bảng 3.5). Tương tự, hoạt tính gây độc tế bào cũng được cải thiện, với giá trị IC_{50} giảm từ 44,23 xuống 29,35 $\mu\text{g/ml}$ đối với tế bào ung thư gan Hep-G2, và từ 55,23 xuống 40,37 $\mu\text{g/ml}$ đối với tế bào ung thư phổi A549. Thông qua phân tích định lượng hóa thực vật, xác định: gia tăng mật độ lây nhiễm của tuyến trùng *S. curcumae* có mối tương quan gây sụt giảm hàm lượng các dạng curcuminoid. Stress sinh học do tuyến trùng gây ra làm rối loạn quá trình sinh tổng hợp của cây, từ đó làm suy giảm trực tiếp các hoạt tính chống oxy hóa và gây độc tế bào của dược liệu, cho thấy sự cần thiết của việc quản lý dịch hại nhằm tiêu chuẩn hóa vùng nguyên liệu.

3.3. Bán tổng hợp các dẫn xuất curcumin phân lập từ thân rễ nghệ

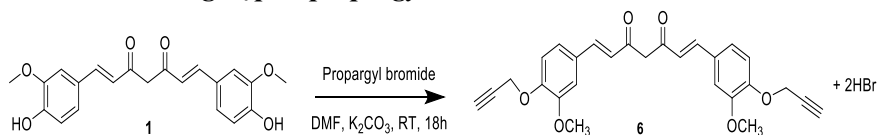
3.3.1. Bán tổng hợp curcumin-zerumbone

Ba dẫn xuất mới được tổng hợp thành công: curcumin-monozerumbone (**4**) (mp: 118-120 °C, hiệu suất 15%), curcumin-biszerumbone (**5**) (mp: 138-140 °C, hiệu suất 11%), và di-propargyl curcumin (**6**) (mp: 128-129 °C, hiệu suất 21%). Cấu trúc được xác nhận bằng phổ $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ và HR-MS. Dữ liệu phổ này hoàn toàn tương thích và khẳng định sự hình thành của dẫn xuất (**4**) bất đối xứng curcumin-monozerumbone, hợp chất (**5**) thu được dưới dạng bột màu vàng, kết quả biện luận khẳng định hợp chất là curcumin-biszerumbone.



Hình 3.8. Tổng hợp các dẫn xuất curcumin-zerumbone

3.3.2. Bán tổng hợp di-propargyl curcumin



Hình 3.11. Tổng hợp dẫn xuất di-propargyl curcumin

Hợp chất **6**, *O,O'*-di-propargyl curcumin, thu được dưới dạng bột màu vàng với hiệu suất 21%. Việc alkyl hóa thành công được minh chứng qua tín hiệu nhóm methylene ($-\text{OCH}_2-$) tại δ_{H} 4,89 (4H, d, $J = 2,4$ Hz) và proton alkyne đầu mạch ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) tại δ_{H} 3,61 (2H, t, $J = 2,4$ Hz). Khung curcumin được bảo toàn cấu hình *trans* (δ_{H} 7,66 và 7,07; d, $J = 15,6$ Hz).

3.3.3. Đánh giá hoạt tính chống viêm của các dẫn xuất curcumin

Khả năng kháng viêm của CUR và các dẫn xuất bán tổng hợp (**4**, **5**, **6**) được đánh giá *in vitro* thông qua mức độ ức chế sản sinh gốc tự do NO

trên mô hình đại thực bào RAW 264.7 kích thích bởi LPS. Dẫn xuất (4) thể hiện hoạt tính kháng viêm tốt nhất với IC_{50} đạt $32,15 \pm 1,20 \mu\text{g/ml}$, mạnh hơn CUR rõ rệt. Thế một lần (mono) có thể đã tạo ra một cấu hình không gian phù hợp, kết hợp được tính thẩm thấu vào màng hơn và khả năng ức chế đa đích từ cả hai khung cấu trúc (hệ β -diketone liên hợp của curcuminoid và hệ Michael acceptor của zerumbone) lên tổ hợp protein NF- κ B/iNOS nội bào. Dẫn xuất (5) cũng thể hiện hoạt tính khá tốt ($IC_{50} = 68,20 \pm 1,50 \mu\text{g/ml}$), mạnh hơn CUR và dẫn xuất (6), nhưng lại có xu hướng kém hơn dẫn xuất mono (4). Cấu trúc chồng kênh quá mức ở hai đầu phân tử do hai gốc zerumbone có thể gây ra chướng ngại lập thể, làm giảm độ linh hoạt khi phân tử tiếp cận và liên kết với các thụ thể đích bên trong tế bào.

Bảng 3.7. Hoạt tính ức chế sản sinh NO và tỷ lệ sống sót của tế bào RAW 264.7 khi xử lý với curcumin và các dẫn xuất

Ký hiệu	Tên hợp chất	Giá trị IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$)	Tỷ lệ tế bào sống sót (%)
CUR	Curcumin	$121,06 \pm 2,16$	$82,5 \pm 2,1$
4	Curcumin-monozerumbone	$32,15 \pm 1,20$	$92,1 \pm 1,5$
5	Curcumin-biszerumbone	$68,20 \pm 1,50$	$88,2 \pm 2,4$
6	Di-propargyl curcumin	$85,40 \pm 1,85$	$86,4 \pm 1,8$
Đối chứng	Cardamonin	$0,61 \pm 0,24$	$95,0 \pm 1,2$

3.3.4. Đánh giá hoạt tính gây độc tế bào của các dẫn xuất curcumin

Thử hoạt tính gây độc tế bào *in vitro* của các dẫn xuất tổng hợp bao gồm (4), (5), (6) cùng với CUR, được tiến hành trên 5 dòng tế bào ung thư người: Hep-G2 (ung thư gan), HeLa (ung thư cổ tử cung), MCF-7 (ung thư vú), A549 (ung thư phổi) và HGC-27 (ung thư dạ dày) (Bảng 3.8). Kết quả cho thấy các dẫn xuất bán tổng hợp cải thiện rõ về mặt hoạt tính so với chất gốc curcumin ban đầu. Khác biệt về giá trị IC_{50} giữa các hợp chất đã bước

đầu phản ánh rõ nét ảnh hưởng của các nhóm thế khác nhau khi đưa vào vị trí hydroxyl phenolic của bộ khung curcuminoid.

Bảng 3.8. Giá trị IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$) của curcumin và các dẫn xuất tổng hợp trên 5 dòng tế bào ung thư

Ký hiệu	Dòng tế bào, Giá trị IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$)				
	Hep-G2	HeLa	MCF-7	A549	HGC-27
CUR	$62,45 \pm 2,15$	$58,15 \pm 1,90$	$65,60 \pm 2,35$	$72,20 \pm 2,50$	$60,85 \pm 2,05$
4	$25,35 \pm 1,20$	$22,42 \pm 1,15$	$28,05 \pm 1,35$	$31,25 \pm 1,50$	$26,60 \pm 1,25$
5	$38,62 \pm 1,55$	$35,30 \pm 1,45$	$41,85 \pm 1,70$	$45,45 \pm 1,85$	$39,20 \pm 1,60$
6	$48,15 \pm 1,80$	$45,45 \pm 1,65$	$52,60 \pm 1,95$	$56,80 \pm 2,10$	$49,35 \pm 1,75$
Paclitaxel	$0,85 \pm 0,05$	$0,68 \pm 0,04$	$0,92 \pm 0,05$	$1,15 \pm 0,08$	$0,80 \pm 0,05$

3.3.5. Đánh giá hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm của các dẫn xuất curcumin

Khi chuyển hóa thành dẫn xuất (**6**), phổ tác dụng đã được mở rộng lên 5 chủng. Hoạt tính trên vi khuẩn Gram dương được cải thiện (MIC giảm còn $100 \mu\text{g/ml}$), đồng thời hợp chất bắt đầu ghi nhận hoạt tính trên *E. coli* và 2 chủng nấm men ở nồng độ $200 \mu\text{g/ml}$. Dẫn xuất (**4**) thể hiện phổ hoạt tính rộng và mạnh nhất, có khả năng ức chế 6/8 chủng kiểm định. Hợp chất này nhạy cảm với vi khuẩn Gram dương và nấm men *C. albicans* (MIC = $100 \mu\text{g/ml}$), ức chế tốt với *S. cerevisiae*, *A. niger* và *E. coli* (MIC = $200 \mu\text{g/ml}$). Ngược lại, dù cũng chứa gốc zerumbone, dẫn xuất (**5**) lại bị thu hẹp phổ hoạt tính (chỉ kháng 3 chủng) và hoàn toàn mất tác dụng trên vi nấm. Dẫn xuất mono (**4**) là minh chứng rõ nét nhất cho một thiết kế phân tử thành công, mở ra hướng ứng dụng làm tác nhân kháng sinh phổ rộng từ nguồn gốc thiên nhiên.

Bảng 3.9. Kết quả thử nghiệm hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định của curcumin và các dẫn xuất, nồng độ mẫu

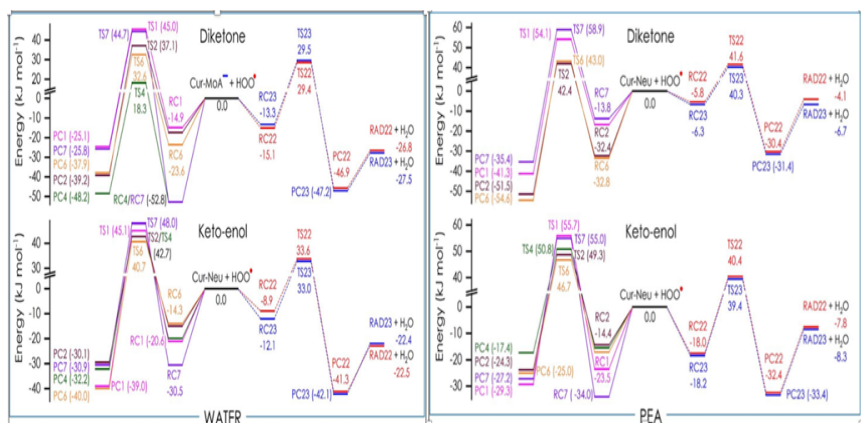
Ký hiệu mẫu	Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC: $\mu\text{g/ml}$)							
	Vi khuẩn Gr (-)		Vi khuẩn Gr (+)		Nấm mốc		Nấm men	
	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>A. niger</i>	<i>F. oxysporum</i>	<i>S. cerevisiae</i>	<i>C. albicans</i>
CUR	>200	> 200	200	200	>200	>200	>200	>200
4	200	>200	100	100	200	>200	200	100
5	200	> 200	100	100	>200	>200	>200	>200
6	200	> 200	100	100	>200	>200	200	200

Giá trị > 200 $\mu\text{g/ml}$ được xem là không có hoạt tính ở nồng độ thử nghiệm

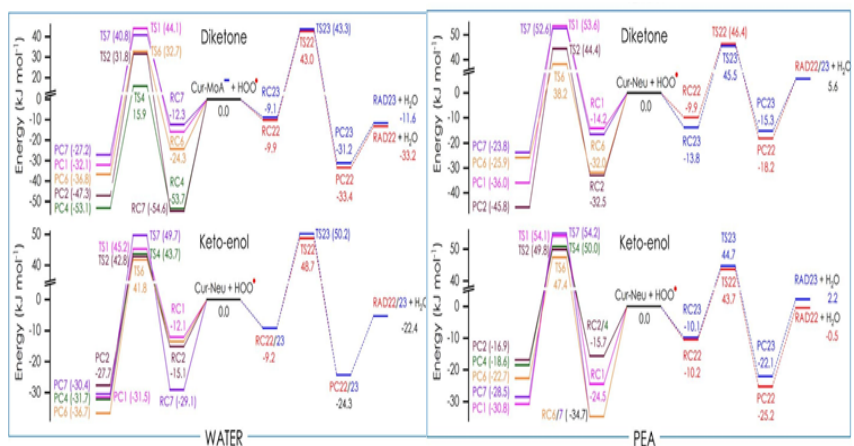
3.4. Kết quả mô phỏng *in silico*

Trên mô hình tế bào RAW 264.7 bị kích thích bởi LPS, BDMC thể hiện khả năng ức chế sản sinh nitric oxide (NO) vượt trội với $\text{IC}_{50} = 91,22 \mu\text{g/ml}$, thấp hơn đáng kể so với CUR 121,06 $\mu\text{g/ml}$. Để giải thích điều này, mô phỏng gắn kết phân tử (Molecular Docking) đã chỉ ra rằng BDMC tạo ra năng lượng liên kết thấp hơn (-9,73 kcal/mol) và hình thành các tương tác hydro bền vững hơn với các acid amin trong khoang liên kết của thụ thể TLR4/MD-2, đích chặn quan trọng trong chuỗi phản ứng viêm.

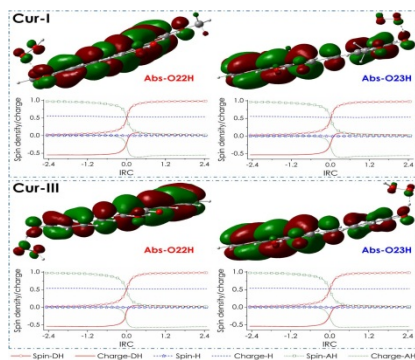
Đặc biệt, nghiên cứu động học lượng tử (DFT) đã làm sáng tỏ khả năng quét gốc tự do của BDMC trong môi trường lipid của màng tế bào. Nhờ cấu trúc phân tử linh hoạt và thiếu nhóm cản trở không gian (methoxy), BDMC có hằng số tốc độ phản ứng quét gốc tự do cao gấp nhiều lần so với curcumin truyền thống. Các dự đoán ADMET cũng khẳng định BDMC có đặc tính dược động học tốt, độ độc tính thấp và khả năng hấp thu cao.



Hình 3.13. Giảm đồ enthalpy tương đối hiệu chỉnh năng lượng điểm không (ZPE) tại 0 K (ΔH_{0K}) của các quá trình tách Hydrogen (Abs) và phản ứng cộng (Add) và gốc tự do $\text{HOO}\cdot$ của CUR trong môi trường nước và PEA.

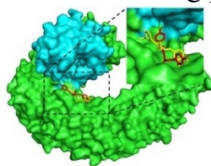


Hình 3.14. Giảm đồ enthalpy tương đối hiệu chỉnh năng lượng điểm không (ZPE) tại 0 K (ΔH_{0K}) của các quá trình tách Hydrogen (Abs) và phản ứng cộng (Add) và gốc tự do $\text{HOO}\cdot$ của BDMC trong môi trường nước và PEA

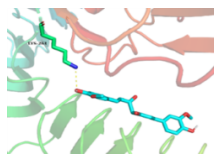
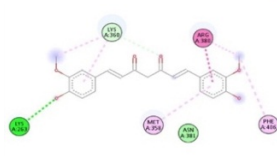


Hình 3.15. Diễn biến mật độ spin, điện tích NPA của trung tâm cho (DH), hydrogen chuyển dịch (H), trung tâm nhận (AH) dọc theo tọa độ phản ứng nội tại (IRC) và hình ảnh orbital SOMO tại trạng thái chuyển tiếp (TS) của các phản ứng PCET ưu thế trong pha nước.

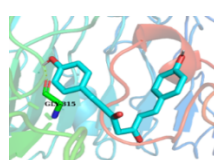
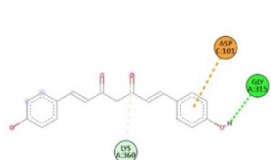
(A)



(B)



(C)

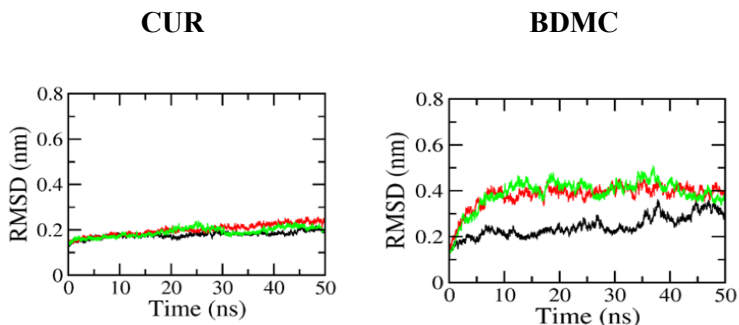


Interactions

Van der Waals
Unfavorable Bump
Salt Bridge
Carbon Hydrogen Bond
Pi-Anion
Pi-Sulfur

Pi-Sigma
Pi-Pi T-shaped
Alkyl
Pi-Alkyl
Conventional Hydrogen Bond

Hình 3.16. Cấu hình liên kết giữa CUR và BDMC với phức hệ protein TLR4/MD-2 dự đoán bởi AutoDock4. (A) Hình ảnh liên kết của các hợp chất nghiên cứu với bề mặt protein TLR4, liên kết với bề mặt tiếp xúc của chúng với protein MD-2: CUR-màu đỏ, BDMC-màu vàng; (B) Cấu hình liên kết của CUR; (C) Cấu hình liên kết của BDMC.



Hình 3.17. Biến thiên RMSD theo thời gian tính cho toàn bộ nguyên tử của TLR4/MD-2 với CUR (A) và BDMC (B) qua 3 lần mô phỏng MD độc lập trong thời gian 50 ns.

Cả CUR và BDMC đều sở hữu các đặc tính hóa lý tối ưu cho hấp thu đường uống, tuân thủ hoàn toàn quy tắc Lipinski, hợp chất (4) vi phạm 1 tiêu chí, vẫn đảm bảo quy tắc Lipinski. Sự nhất quán giữa các mô hình được động học, kết quả mô phỏng MD và điểm số ái lực từ AutoDock4 khẳng định các dẫn xuất tự nhiên này là những chất ức chế TLR4/MD-2 tiềm năng với đặc tính dược học khả thi. Phân loại vào nhóm độc tính 4 và 5, đi kèm với các giá trị LD₅₀ dự đoán thuận lợi, cho thấy các hợp chất này có cửa sổ an toàn rộng, hỗ trợ triển khai các nghiên cứu phát triển thuốc giai đoạn tiếp theo.

Bảng 3.16. Chỉ số ADMET và dự đoán độc tính của các chất tiềm năng

Hợp chất	KLPT (MW)	HBD	HBA	LogP	MR (cm ³ /mol)	TPSA (Å ²) ^a	LD ₅₀ (mg/kg)	Dự đoán độc tính ^b	HIA (%)
CUR	368	2	6	3,72	102,80	93,06	2000	4	93,30
BDMC	308	2	4	3,24	89,82	74,60	2560	5	94,20
4	486	1	5	6,51	165,56	85,00	2300	5	92,80

^aDiện tích bề mặt phân cực toàn phần phân tử; ^bPhân loại dự đoán độc tính: 1 → 6 (Độc tính cao đến không độc).

Cả CUR và BDMC đều thể hiện hiệu năng ức chế rõ rệt đối với sản sinh NO trong đại thực bào và tăng sinh của các dòng tế bào ung thư. BDMC là ứng viên tiềm năng với khả năng kháng viêm mạnh thông qua cơ

chế ức chế iNOS và tác động chọn lọc trên các dòng tế bào ung thư kháng thuốc. Các nghiên cứu *in silico* đã xác nhận và giải thích ưu thế cấu trúc của BDMC. Việc thiếu hụt các nhóm methoxy linh hoạt giúp BDMC tối ưu hóa các tương tác không gian và mạng lưới liên kết hydro, từ đó hình thành các phức hợp có độ ổn định nhiệt động cao hơn với các đích protein then chốt TLR4/MD-2.

Phân tích ADMET chỉ ra rằng các curcuminoid, điển hình là BDMC, sở hữu hồ sơ dược động học thuận lợi và độ an toàn cao (thuộc nhóm độc tính 4 và 5), củng cố cơ sở cho việc phát triển thành các tác nhân trị liệu tiềm năng. Cần triển khai các thử nghiệm *in vivo* trên mô hình động vật viêm hoặc ung thư để xác thực hiệu quả điều trị và độ an toàn hệ thống của BDMC. Đồng thời, sử dụng các kỹ thuật sinh học phân tử (Western blot, qPCR, ELISA) để làm sáng tỏ cơ chế điều hòa các con đường tín hiệu NF- κ B, STAT3 và iNOS đã được dự đoán. Các dữ liệu docking và MD thu được sẽ là tiền đề quan trọng cho chiến lược thiết kế các dẫn xuất BDMC thế hệ mới nhằm tối ưu hóa ái lực liên kết, độ tan và sinh khả dụng.

Phương pháp mô phỏng tính toán *in silico* đã giải mã thành công cơ chế tác dụng ở mức độ phân tử, tương đồng cao với kết quả *in vitro*. Cụ thể, tính toán lượng tử (DFT) đã làm rõ cơ chế chống oxy hóa phụ thuộc dung môi: môi trường nước ưu tiên cơ chế chuyển điện tử đơn (SET) từ các anion, trong khi môi trường lipid ưu tiên cơ chế chuyển điện tử kết hợp proton (PCET). Đối với hoạt tính kháng viêm, mô phỏng docking và động lực học phân tử (MD) đã minh chứng BDMC và các dẫn xuất thiếu nhóm methoxy có ái lực liên kết tĩnh điện và kỵ nước ổn định, bền vững hơn với phức hợp protein đích TLR4/MD-2 so với CUR.

KẾT LUẬN

Từ các kết quả nghiên cứu của đề tài luận án đã rút ra được các kết luận chính như sau:

1. Đã chiết xuất, phân lập và xác định cấu trúc thành công 03 hợp chất curcuminoid tinh khiết gồm curcumin (CUR), demethoxycurcumin (DMC) và bisdemethoxycurcumin (BDMC) từ thân rễ cây nghệ vàng (*C. longa*) thu thập tại Việt Nam.
2. Lần đầu tiên phát hiện và định danh phân tử loài tuyến trùng ký sinh mới *Scutellonema curcumae* trên rễ nghệ vàng. Đã xác lập mối tương quan nghịch biến: gia tăng mật độ lây nhiễm tuyến trùng làm giảm hàm lượng curcuminoid, dẫn đến giảm hoạt tính chống oxy hóa và khả năng gây độc tế bào của dược liệu.
3. Đã bán tổng hợp thành công và xác định cấu trúc 03 dẫn xuất mới từ curcumin bằng phương pháp biến đổi tại nhóm hydroxyl phenol, bao gồm: dẫn xuất thể di-propargyl (*O,O'*-di-propargyl curcumin) và các dẫn xuất lai hóa với gốc zerumbone (curcumin-monozerumbone, curcumin-biszerumbone).
4. Về hoạt tính sinh học *in vitro*, đã chứng minh mối quan hệ cấu trúc - tác dụng: (i) BDMC thể hiện hoạt tính kháng viêm vượt trội so với CUR (IC₅₀ ức chế NO là 91,22 $\mu\text{g/ml}$ so với 121,06 $\mu\text{g/ml}$); (ii) Dẫn xuất lai hóa thể một lần curcumin-monozerumbone cho hiệu lực tốt nhất, giúp cải thiện đáng kể hoạt tính kháng viêm, thể hiện hiệu lực ức chế tốt hơn so với CUR trên tế bào ung thư gan Hep-G2 và mở rộng phổ kháng vi sinh vật.
5. Về đánh giá *in silico*, đã giải mã thành công cơ sở phân tử của các hoạt tính sinh học: (i) Tính toán DFT khẳng định cơ chế chuyển electron (SET) và chuyển electron kết hợp proton (PCET) đóng vai trò chủ đạo trong hoạt tính quét gốc tự do; (ii) Mô phỏng docking và động lực học phân tử (MD) chứng minh cấu trúc không chứa nhóm methoxy của BDMC giúp tối ưu hóa tương tác không gian, tạo phức hệ liên kết tĩnh điện và kỵ nước bền vững nhất với protein đích TLR4/MD-2 (năng lượng liên kết -9,73 kcal/mol), giải thích hiệu quả kháng viêm tốt của BDMC trên thực nghiệm.

KIẾN NGHỊ

Từ những kết quả đạt được, luận án đề xuất 03 hướng nghiên cứu tiếp nối như sau:

1. Tiếp tục nghiên cứu mô phỏng tính toán *in silico* (Molecular Docking và MD simulation) đối với các dẫn xuất lai hóa mới (curcumin-monozerumbone, curcumin-biszerumbone) trên các protein đích khác nhau nhằm góp phần giải mã sâu hơn cơ sở phân tử và định hướng thiết kế các cấu trúc thuốc tối ưu.
2. Triển khai các thử nghiệm lây nhiễm nhân tạo (cấy truyền theo nguyên tắc Koch) trong điều kiện nhà lưới (greenhouse) để đánh giá chuyên sâu cơ chế bệnh sinh của loài tuyến trùng mới *S. curcumae* trên cây nghệ vàng, cũng như thử nghiệm *in vivo* đánh giá hoạt tính sinh học của các hợp chất phân lập được.
3. Ứng dụng các kết quả đánh giá sinh thái học của đề tài làm cơ sở khoa học để các nghiên cứu thuộc lĩnh vực Nông học, Bảo vệ thực vật tiếp tục phát triển các chế phẩm sinh học kiểm soát tuyến trùng, hoặc điều chỉnh kỹ thuật canh tác (như kiểm soát pH đất), hướng tới việc bảo đảm và nâng cao chất lượng nguồn dược liệu nghệ vàng tại Việt Nam.