فصلنامه (علمی)

زیست شناسی تکوینی

سال پانزدهم، شماره ۴، پاییز ۱۴۰۲ ص. ۸۲-۷۵

مقاله پژوهشی

تجزیه‌وتحلیل بیوانفورماتیک و بررسی بیان ژن PI3K/AKT در مواجهه با ماده موثره سینامون موجود در گیاه دارچین

محدثه اسماعیل نژاد چماچایی[۱]، سمیه عطائی جلیسه[۱*]، شادی محبوبی[۱]

[۱] گروه زیست شناسی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران

[*] (نویسنده مسئول مکاتبات): Atayi.somayeh@yahoo.com

تاریخ دریافت: آبان ۱۴۰۱ تاریخ پذیرش: دی ۱۴۰۱

https:// dorl.net/dor/20.1001.1.2008692.1402.15.4.8.2 DOI: 10.30495/jdb.2023.1972733.1340

چکیده

دارچین نوعی ادویه‌ی مقوی است که به خاطر تأثیراتش در سلامت بدن از دیرباز جایگاه ویژه ای در طب سنتی داشته است. امروزه نیز با کشف خواص درمانی گسترده‌ی آن در بسیاری از کشورها مورد استفاده قرار میگیرد. اجزای اصلی دارچین، از جمله سینامالدئید، می‌توانند در درمان سرطان سینه نقش داشته باشند. در این مطالعه به بررسی اثر آنتی اکسیدانی و خواص ضد سرطانی ماده موثره موجود در دارچین (سینامون) در سرطان پستان پرداختیم. دوز ماده موثره سینامون به روش تست MTT تعیین و بررسی شد. بررسی اثرات ماده موثره سینامون در مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT، با استفاده از روش داکینگ مولکولی و Real-time PCR انجام شد. نتایج بدین صورت بودند که مقدار دوز ماده موثره معادل با ۹۳۰ $\mu g/ml$ بود و از بین چهار پروتئین مورد نظر، ژن AKT به دلیل بیشترین و بهترین واکنش در سطح پروتئین انتخاب شد و بیان ژن AKT در حضور سینامون بسیار کم شد. با توجه به اثرات، فعالیت وخواص آنتی اکسیدانی ماده موثره سینامون با در نظر گرفتن عوارض جانبی آنها در شرایط in vitro و in silico که از این ماده موثره گیاه، به عنوان یک مهار کننده مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT و همچنین جلوگیری کننده از تومورهای بدخیم استفاده کرد.

کلیدواژه‌ها: سینامون، دارچین، PI3K/AKT، *in-silico*، *in- vitro*.

مقدمه

سرطان به عنوان عامل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان شناخته شده است. در دو دهه اخیر، بروز سرطان به طور چشمگیری افزایش یافته است که بیشتر به دلیل تغییر سبک زندگی است [۱]. در میان انواع مختلف سرطان، سرطان سینه یکی از مهمترین مشکلات سلامتی در سراسر جهان است [۲]. سرطان سینه شایع ترین سرطان در بین زنان و یکی از مهم ترین علل مرگ و میر در بین آنهاست.سرطان سینه یک بیماری چندعاملی است و عوامل مختلفی در بروز آن نقش دارند [۳]. سرطان سینه یک بیماری ناهمگن است. درمان بالینی و پیش آگهی بین بیماران بسیار متفاوت است [۴]. بروز سرطان سینه در سراسر جهان در دهه‌های اخیر به میزان بی سابقه ای افزایش یافته است و آن را به سرطان اصلی زنان در بسیاری از نقاط جهان تبدیل کرده است. این سرطان نه تنها شایع ترین سرطان تشخیص داده شده (به

استثنای سرطان‌های پوست غیر ملانومی) در بین زنان سراسر جهان است که از هر هشت زن یک زن را در طول زندگی خود مبتلا می‌کند، بلکه یکی از علل اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان، با بیش از ۰/۵ میلیون مرگ در سال ۲۰۱۲ است. (۶/۴% از کل مرگ و میر ناشی از سرطان در سطح جهان و ۱۵/۴% در کشورهای توسعه یافته تر) [۵].

مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT یکی از مسیرهای حیاتی در بدن انسان است. این مسیر شامل PI3K، AKT و پروتئین‌های هدف پایین دستی است که در تکثیر سلولی، تمایز، متابولیسم و آپوپتوز شرکت می‌کنند [۶]. تنظیم مسیر سیگنالینگ PI-3 کیناز (PI3K)/AKT برای حفظ یکپارچگی فرآیندهای سلولی بنیادی، رشد سلولی، بقا، مرگ و متابولیسم ضروری است و اختلال در تنظیم این مسیر در توسعه و پیشرفت سرطان نقش دارد [۷]. فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز (PI3K) و پروتئین کیناز B (PKB/AKT) پروتئین‌های کلیدی در مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT هستند. این مسیر با مکانیسم‌های متعددی تنظیم می‌شود و در انواع مختلفی از سرطان نقش دارد. AKT فعال در تنظیم چرخه سلولی و توانایی‌های تکثیری، ضد آپوپتوز، متاستاتیک و تهاجمی سلول‌های سرطانی نقش دارد [۸]. مسیر PI3K/AKT می‌تواند تکثیر سلول‌های بنیادی جنینی موش و انسان را تقویت کند، تمایز آنها را مهار کند و اساسا توانایی خودانکار را حفظ کند. PI3K یک کیناز خاص است که فسفوریلاسیون هیدروکسیل فسفاتیدیل اینوزیتول را کاتالیز می‌کند تا یک پیام رسان دوم را تولید کند. تاکنون نوع PI3K I به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است. PI3K/AKT از زیرواحد تنظیمی P85 تحت گیرنده تیروزین کیناز، گیرنده G-پروتئین جفت شده، Ras یا سایر پروتئین‌های پیوند دهنده جدا می‌شود که در سطح داخلی غشای سلولی جمع می‌شود و ساختار خاصی با فعالیت کیناز تشکیل می‌دهد. سپس پروتئین سیگنال پایین دست را فعال می‌کند و در انواع فعالیت‌های سلولی شرکت می‌کند [۶].

بسیاری از متابولیت‌های طبیعی مشتق شده از گیاهان یا متابولیت‌های اصلاح شده ظریف خاصیت ضدسرطانی را نشان می‌دهند که نشانه مثبتی از استفاده موثر از این گیاهان در اهداف درمانی است [۹]. دارچین یک جزء طبیعی است که طیف وسیعی از عملکردهای دارویی از جمله فعالیت‌های آنتی اکسیدانی، ضد میکروبی و ضد سرطانی را نشان می‌دهد. اختلال آپوپتوز نقش مهمی در شروع و پیشرفت سرطان دارد. شواهد روزافزون نشان می‌دهد که دارچین به عنوان یک عامل درمانی، از طریق تاثیرگذاری بر مسیرهای متعدد مرتبط با آپوپتوز در سلول‌های سرطانی، اثرات ضدسرطانی دارد [۱]. دارچین دارای فعالیت‌های ضدسرطانی است که از طریق مکانیسم‌های مولکولی متعدد اعمال می‌شود. مطالعات متعددی اثرات ضدتکثیری دارچین را در برابر سلول‌های سرطانی مختلف نشان داده است [۱]. مصرف خوراکی عصاره دارچین در مدل پیوند ملانوم حیوانی به طور قابل توجهی از رشد تومور جلوگیری کرد [۱۰]. عصاره دارچین توسعه داروهای مکمل و جایگزین را برای درمان بیماری سرطان‌های مختلف ارائه می‌دهد. حاوی پتانسیل ضد نئوپلاستیک در درمان سرطان است. فعالیت ضدسرطانی دارچین از تکثیر چندین رده سلولی سرطانی انسان از جمله سرطان خون، سلول‌های تومور تخمدان، سینه و ریه جلوگیری می‌کند. ترکیب فعال (ترانس سینامالدئید) موجود در روغن دارچین فعالیت ضدسرطانی را در مدل‌های آزمایشگاهی سرطان نشان داد که پتانسیل تومورزایی و متاستاتیک متفاوتی را نشان می‌دهند. ترانس سینامالدئید رابطه دوز-پاسخ را در سرکوب سلول‌های سرطانی و مهاجرت در سرطان پستان نشان داد که نشان دهنده پتانسیل‌های مختلف تومورزایی و متاستاتیک است [۱۱].

هدف از این مقاله تجزیه‌وتحلیل بیوانفورماتیک و بررسی بیان ژن PI3K/AKT در مواجهه با ماده موثره سینامون موجود در گیاه دارچین است.

مواد و روش‌ها

آماده سازی لیگاند

به منظور آماده سازی لیگاند، ساختار سه بعدی سینامون از پایگاه داده Pubchem (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov) به دست آمد. سپس با استفاده از نرم‌افزار Discover Studio و Autodock4.1 بارهای قابل چرخش و مرکز ثقل مولکول در تمامی باندها مشخص شد.

آماده سازی رسپتور (پروتئین)

فایل PDB پروتئین‌ها از پایگاه داده به نشانی www.rcbs.org به دست آمدند که در جدول ۲ نشان داده شده است. بعد از اضافه شدن اتم‌های هیدروژن قطبی به پروتئین و حذف مولکول‌های آب، بار کلی آن با استفاده از شارژ کالمن تعیین گردید.

فرآیند داکینگ مولکولی

داکینگ مولکولی برای هر کدام از پروتئین‌ها در ۲۰۰ مرتبه مستقل تکرار شد. در این مطالعه الگوریتم ژنتیک Lamarckian GA مورد استفاده قرار گرفت و اطلاعات بدست آمده مورد تجزیه و تحلیل قرارگرفت.

سنجش تکثیر و بقای سلولی به روش MTT

تعیین IC_{50} سینامون با استفاده از روش MTT، طبق پروتکل شرکت سازنده کیت سنجش تکثیر و زنده مانی سلول MTT (سیب زیست فن، ایران) به منظور بررسی دوز موثر سینامون انجام شد. در کشت دوبعدی، رده‌های سلولی MCF-7 به مدت ۴۸ ساعت پس از مداخله با غلظت‌های مختلف سینامون مورد بررسی قرار گرفتند. پس از افزودن محلول MTT به رده‌های سلولی، پلیت‌ها به مدت ۴ تا ۶ ساعت در انکوباتور قرار گرفتند. سپس مایع رویی به طور کامل تخلیه شد و DMSO به هر چاهک اضافه شد. در این روش، تشکیل رنگ به عنوان نشانگر سلول‌های زنده مورد استفاده قرار می‌گیرد. شدت رنگ تولید شده، در طول موج ۵۴۰ و ۶۳۰ نانومتر اندازه گیری شد که به طور مستقیم با میزان فعالیت میتوکندریایی و بقای سلولی متناسب است.

استخراج RNA

RNA کل طبق پروتکل شرکت سازنده کیت استخراج RNA (Qiagen, Germany) از سلول‌های تحت تیمار با دوز IC50 سینامون و سلول‌های تیمار نشده استخراج گردید. نمونه ی RNA جهت اطمینان از عدم آلودگی با DNA ژنومیک، در معرض DNase I (Fermentas, USA) قرار گرفت. درجه خلوص RNA استخراج شده با استفاده از اسپکتروفتومتری (DPI-1, Kiagen) بررسی شد. RNA استخراج شده تا زمان استفاده در دمای ۸۰- قرار گرفت.

سنتز cDNA

سنتز cDNA طبق پروتکل شرکت سازنده کیت سنتز cDNA (Fermentas, USA) انجام گرفت. سپس cDNA سنتز شده جهت انجام Real-tim PCR مورد استفاده قرار گرفت.

Real-time PCR

برای بررسی میزان بیان ژن AKT در سلولهای تحت تیمار با دوز IC50 سینامون و سلول‌های بدون تیمار MCF-7 تکنیک Real-time PCR استفاده شد. جدول ۱ مشخصات پرایمرها را نشان می‌دهد (۱۲، ۱۳). Real-time PCR با استفاده از کیت SYBR Green Real-time PCR Master Mixe (Applied biosystems) در دستگاه ABI Step One (Applied Biosystems, USA) طبق پروتکل شرکت سازنده کیت انجام گرفت. ۴۰ سیکل برای هر چرخه Real-time PCR در نظر گرفته شد و دماهای هر سیکل شامل ۹۴ درجه سانتی‌گراد برای ۲۰ ثانیه، ۶۰-۵۸ درجه سانتی‌گراد برای ۳۰ ثانیه و ۷۲ درجه سانتی‌گراد برای ۳۰ ثانیه تنظیم شدند.

نتایج

نتایج حاصل از داکینگ مولکولی

نتایج حاصل از داکینگ مولکولی سینامون با پروتئین‌های AKT، mTOR، PI3K و PTEN در جدول ۲ آمده است.نتایج داکینگ نشان داد که از بین تمامی ترکیبات موردمطالعه، *AKT*، عملکرد خوبی داشته و انرژی پیوندی قابل قبولی دارند. با توجه به این نتایج مشخص شد که ترکیب*AKT*، باانرژی پیوندی $-5/94\ Kcal.mol^{-}$، نسبت به ماده موثره موردنظر (سینامون)، فعالیت آنتی اکسیدانی و ضد سرطانی بیشتر و موثر تری علیه مسیر سیگنالینگ از خود نشان می‌دهد. تصاویر دو بعدی و سه بعدی برهمکنش سینامون با پروتئین‌های مورد نظر در شکل‌های ۱ تا ۴ نشان داده شده است.

نتایج حاصل از تعیین IC50 به روش MTT

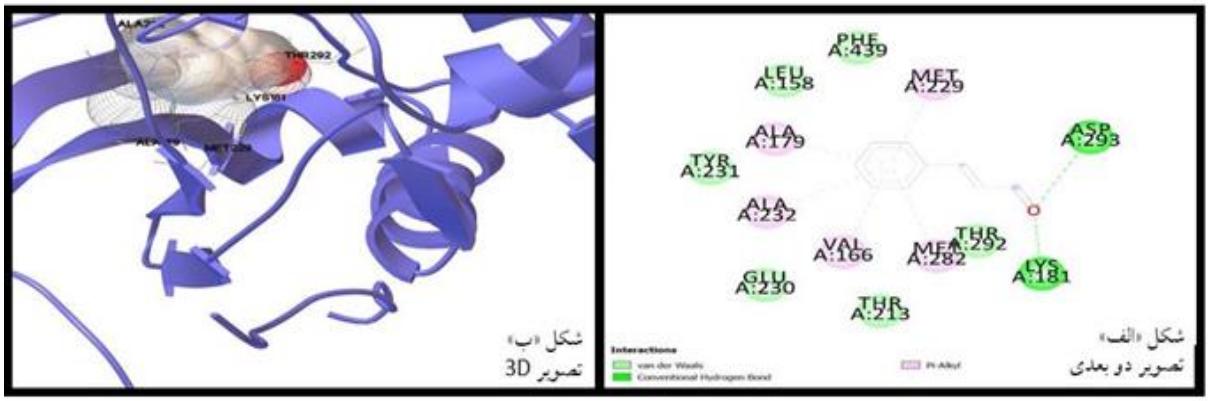
در این روش، نمودار رگرسیون با استفاده از نرم افزار GraphPad Prism8 نشان داد که دوز موثره سینامون در رده سلولی MCF-7 برابر با ۹۳۰ μg/ml بود (شکل ۵). نتایج به دست آمده از این تحقیق نشان داد که ماده موثره سینامون در دوز مورد استفاده دارای اثر آنتی اکسیدانی قوی می‌باشد که به صورت وابسته به دوز اثر کرد.

نتایج حاصل از Real-time PCR

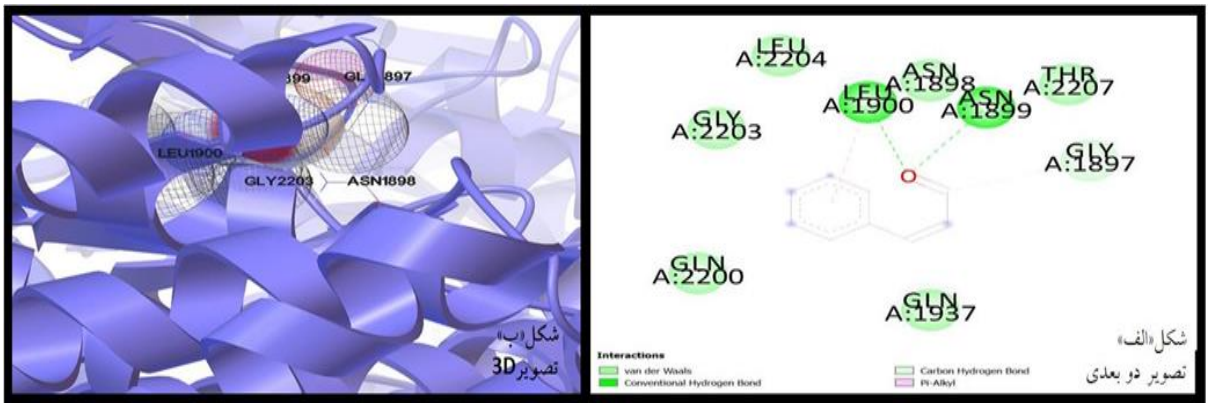
نتایج به دست آمده نشان داد که سینامون میزان بیان *AKT* را بسیار پایین آورده است. نتیجه حاصل از Real time PCR در شکل ۶ نشان داده شده است.

جدول ۱: مشخصات پرایمرها

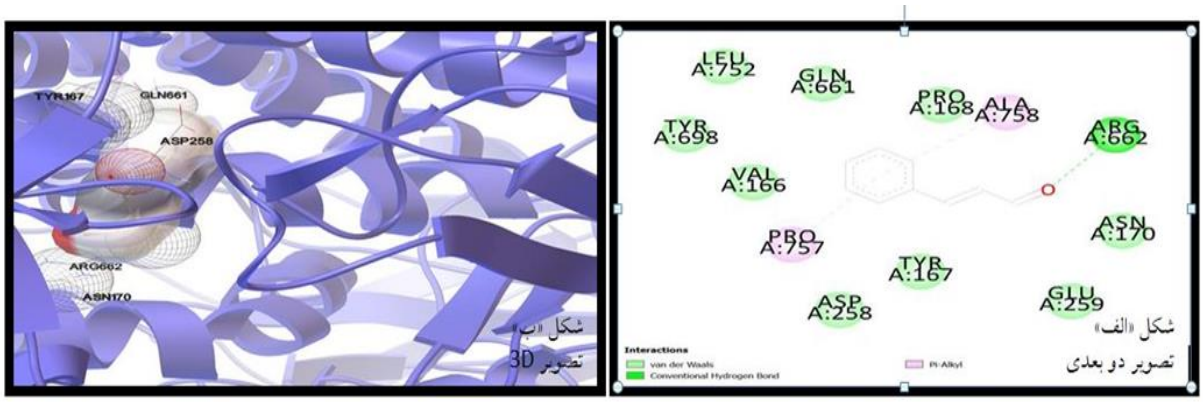
نام ژن	طول قطعه (bp)	پرایمر توالی DNA (5′→3′)	Reference
GAPDH(ژن مرجع)	۱۲۶	F=AAGCTCATTTCCTGGTATGACAACG R=TCTTCCTCTTGTGCTCTTGCTGG	۱۲
AKT	۱۱۳	F=CATCACACCACCTGACCAAT R=CTCAAATGCACCCGAGAAAT	۱۳



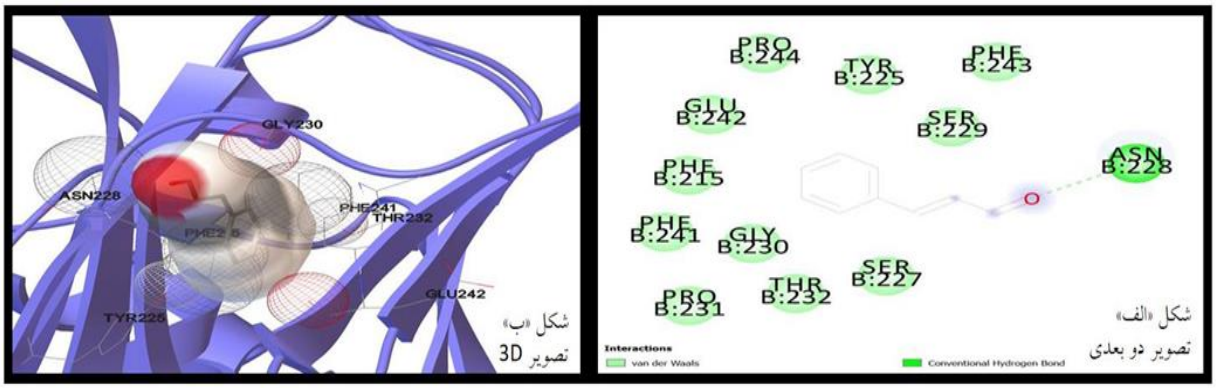
شکل ۱: الف: تصویردو بعدی برهمکنش سینامون با پروتئینAKT، ب: تصویر سه بعدی برهمکنش سینامون با پروتئینAKT



شکل ۲: الف: تصویر دوبعدی برهمکنش سینامون با پروتئین mTOR ، ب: تصویر سه بعدی برهمکنش سینامون با پروتئین mTOR



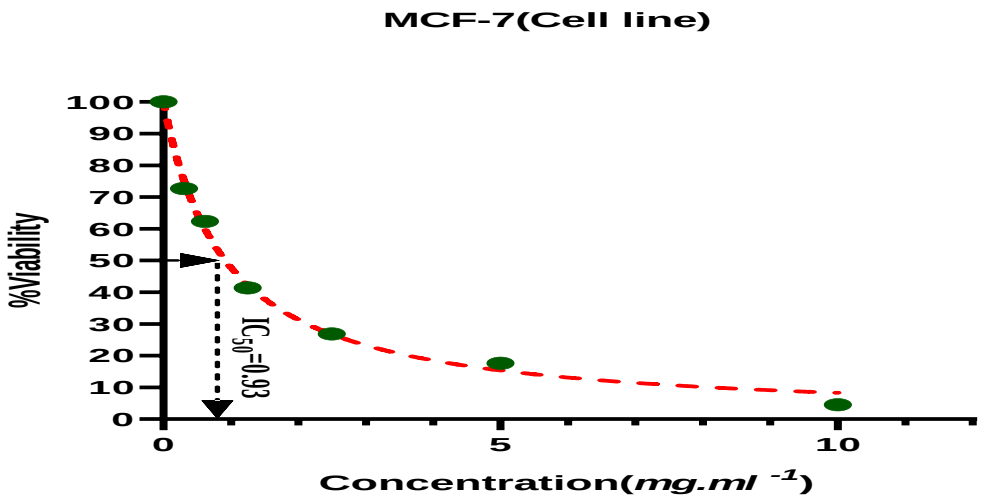
شکل ۳: الف: تصویردوبعدی برهمکنش سینامون با پروتئین PI3K ، ب: تصویرسه بعدی برهمکنش سینامون با پروتئین PI3K



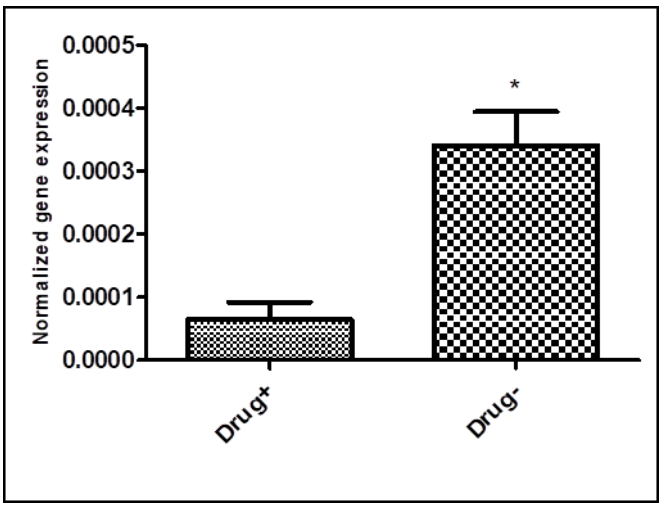
شکل ۴: تصویر دوبعدی برهمکنش سینامون با پروتئین PTEN ، ب: تصویر سه بعدی برهمکنش سینامون با پروتئین PTEN

جدول ۲: نتایج داکینگ مولکولی سینامون با پروتئین‌ها (AKT، mTOR، PI3K و PTEN)

پروتئین	کد PDB	حداقل انرژی آزاد اتصال (ΔG) Kcal.mol^{-}	اسیدآمینه‌های درگیر در واکنش
AKT	106 L	-۵/۹۴	PHE439,MET229,MET282,LEU158,ALA179,ALA232,TYR231,VAL166,THR292,THR213,LYS181,ASP293,GLU230,
mTOR	4JSV	-۵/۳۴	LEU2204,LEU1900,GLY2203,GLY1897,ASN1898,ASN1899,THR2207,GLN1937, GLN2200
PI3K	5XGJ	-۵/۵۴	LEU752,GLN661,PRO168,PRO757,ALA758,TYR698,TYR167,VAL166,ASN170,ARG662,ASP258,GLU259
PTEN	5BUG	-۴/۶۵	PRO244,PRO231,TYR225,PHE243,PHE215,PHE241,GLU242,SER229,SER227,ASN228,GLY230,THR232



شکل ۵: نمودار رگرسیون تعیین دوز موثره سینامون با استفاده از نرم افزار GraphPad Prism8



شکل ۶: نمودار تغییرات بیان ژن *AKT*

بحث

طب گیاهی استفاده از گیاهان دارویی برای پیشگیری و درمان بیماری‌ها است و از داروهای سنتی و رایج هر کشور گرفته تا عصاره‌های گیاهی استاندارد و تیتر شده را شامل می‌شود.دارچین تعدادی از خواص مفید مانند فعالیت‌های ضد میکروبی و ضد دیابتی، مهار تکثیر سلول‌های سرطانی و خواص آنتی اکسیدانی را نشان داده است [۱۴]. مطالعات نشان داده است که ترکیبات شیمیایی دارچین اثرات ضدتوموری دارد [۱۵].

سرطان‌ها تهدید کننده ترین مشکلات سلامتی انسان هستند و درمان کامل بیماران سرطانی یک مشکل جهانی است. از آنجایی که سرطان دومین دلیل مرگ و میر در جمعیت جهان است، کشف داروهای جدید ضدسرطان مورد هدف قرار گرفته است [۱۶]. سرطان سینه شایع ترین سرطان تشخیص داده شده و علت اصلی مرگ ناشی از سرطان در زنان در سراسر جهان است. مسیر سیگنالینگ PI3K نقش اساسی در بسیاری از فرآیندهای سلولی ایفا می‌کند و اغلب در سرطان سینه تغییر می‌کند و منجر به افزایش رشد تومور و کاهش بقا می‌شود [۱۷].

Aghamohammadi و همکاران در سال ۲۰۱۷ در مطالعه‌ای تاثیر مخلوط عسل و دارچین بر بهبود کیفیت زندگی در سرطان سینه را بررسی کردند. به طور کلی مطالعه ی آنها نشان داد که مخلوط عسل و دارچین باعث بهبود کیفیت کلی زندگی و زیر مجموعه‌های آن از جمله جنبه‌های جسمی و روانی، سطح

انرژی و علائمی مانند درد، یبوست و بی اشتهایی می‌شود. این مطالعه احتمالا ابتکاری برای ارزیابی اثرات مخلوط عسل و دارچین به عنوان یک درمان مکمل بر سلامت کلی و کیفیت زندگی زنان مبتلا به سرطان پستان است.این مطالعه اثرات مخلوط عسل و دارچین را بر کیفیت زندگی ۱۱۷ زن مبتلا به سرطان سینه گزارش می‌کند. در این مطالعه، ۲۳ معیار از ۳۰ معیار بهبود قابل توجهی را نشان دادند و سلامت و تندرستی کلی به طور قابل توجهی پس از مصرف مخلوط عسل و دارچین بهبود یافت [۱۴].

XIE و همکاران در سال ۲۰۱۸ اثرات تکثیر عصاره دارچین بر رده‌های سلولی تومور HeLa و HL-60 انسانی را بررسی کردند. نتایج نشان داد که عصاره دارچین به شدت تکثیر سلول‌های تومور را به شیوه ای وابسته به دوز مهار می‌کند و به موازات قرار گرفتن در معرض افزایش غلظت عصاره دارچین، افزایش چشمگیری در درصد سلول‌ها در G2/M نشان می‌دهد. این مطالعه نشان داد که عصاره دارچین بقای سلول‌های تومور را با تنظیم پایین مولکول‌های تنظیم چرخه سلولی هدف و مولکول‌های تنظیم میتوز مهار می‌کند [۱۶].

Liu و همکاران در سال ۲۰۲۰ اهداف و مکانیسم مورد استفاده سینامالدئید، ماده فعال اصلی دارچین، در درمان سرطان سینه را بررسی کردند. تحقیقات آنها نشان داد که اجزای اصلی دارچین، از جمله سینامالدئید، می‌توانند از طریق ۵۹ هدف مهم احتمالی در درمان سرطان سینه نقش داشته باشند. متعاقبا، تجزیه و تحلیل غنی سازی توسط آنتولوژی ژن و دایرة المعارف ژن‌ها و ژنوم‌های کیوتو نشان دادند که ۸۳ فرآیند بیولوژیکی سلولی و ۳۷ مسیر با سرطان سینه مرتبط هستند ($p<0/05$)، از جمله گیرنده فعال شده با تکثیر پراکسی زوم و مسیر PI3K-Akt که از نزدیک به آپوپتوز سلول تومور مربوط است. آزمایش‌های تایید سلولی در شرایط آزمایشگاهی نشان داد که سینامالدئید می‌تواند به طور قابل توجهی از تکثیر سلولی، تغییر مورفولوژی سلولی، مهار مهجرت و توانایی تهاجم سلولی و ترویج آپوپتوز سلولی جلوگیری کند [۱۵].

Chen و همکاران در مطالعه‌ای فارماکولوژی شبکه ای، بیوانفورماتیک و داکینگ مولکولی دارچین بر روی سرطان تخمدان را بررسی کردند و نتایج تاثیر ضد سرطانی دارچین بر سرطان تخمدان را نشان دادند. مطالعات شبیه‌سازی داکینگ نشان داد که مدل‌های مختلف اتصال بین اجزا و پروتئین‌ها توانایی‌های اتصال متفاوتی دارند. نتایج محاسبه شده نشان داد که اجزای معرف دارچین می‌توانند به خوبی به ژن‌های هدف متصل شوند [۱۸].

نتایج حاصل از مطالعات ما همسو با نتایج مطالعات ذکر شده بود. مطالعات ما نشان دادند که خانوادهAKT بیشترین و بهترین واکنش و شناسایی را از مجموعه ۴ پروتئینی (AKT، mTOR، PI3K و PTEN) داشت و ماده موثره موردنظر (سینامون)، هم در سطح پروتئین و هم در سطح بیان ژن روی خانواده AKT تاثیر مهاری گذاشت.

سایر بررسی‌های بیوانفورماتیک نیز مؤید نتیجه حاصل بودند. بررسی‌ها نشان دهنده کاهش بیان معنی دار خانواده AKT در رده سلولی سرطان پستان، MCF-7 نسبت به نمونه کنترل سالم بودند.

نتایج مبتنی بر تجزیه و تحلیل‌های بیوانفورماتیك و بررسی بیان خانواده AKT، نشان دهنده امکان استفاده از خانواده AKT برای مهار مسیر PI3K/AKT در سرطان پستان بود.

نتیجه گیری کلی

با توجه به اثرات، فعالیت وخواص آنتی اکسیدانی ماده موثره سینامون با در نظر گرفتن عوارض جانبی آنها در شرایط *in vitro* و *in silico* می‌توان از این ماده موثره گیاه، به عنوان یک مهار کننده مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT و همچنین جلوگیری کننده از تومورهای بدخیم استفاده کرد.

Refrences

[1] Sadeghi S, Davoodvandi A, Pourhanifeh MH, Sharifi N, ArefNezhad R, Sahebnasagh R, et al. Anti-cancer effects of cinnamon: Insights into its apoptosis effects. Eur J Med Chem. 2019;178:131–40.

[2] Azamjah N, Soltan-Zadeh Y, Zayeri F. Global trend of breast cancer mortality rate: A 25-year study. Asian Pacific J Cancer Prev. 2019;20(7):2015–20.

[3] Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. Breast Cancer Targets Ther. 2019;11:151–64.
[4] Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. Breast Cancer Res. 2020;22(1):1–13.
[5] Fernández MF, Reina-Pérez I, Astorga JM, Rodríguez-Carrillo A, Plaza-Díaz J, Fontana L. Breast cancer and its relationship with the microbiota. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(8):1–20.
[6] Zhang F, Zhang S, Hu Y, Wang N, Wu L, Ding M. Role of PI3K/AKT signaling pathway in proliferation, migration and odontogenic differentiation of human dental pulp stem cells. J Hard Tissue Biol. 2020;29(2):99–104.
[7] Haddadi N, Lin Y, Travis G, Simpson AM, McGowan EM, Nassif NT. PTEN/PTENP1: "Regulating the regulator of RTK-dependent PI3K/Akt signalling", new targets for cancer therapy. Mol Cancer. 2018;17(1):1–14.
[8] Zhang H, Pan Y zhen, Cheung M, Cao M, Yu C, Chen L, et al. LAMB3 mediates apoptotic, proliferative, invasive, and metastatic behaviors in pancreatic cancer by regulating the PI3K/Akt signaling pathway. Cell Death Dis [Internet]. 2019;10(3). Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41419-019-1320-z
[9] Sarkar B, Ullah A, Islam S, Hossain S. Anticancer potential of medicinal plants from Bangladesh and their effective compounds against cancer. 2019;8(3):827–33.
[10] Nazhvani AD, Sarafraz N, Askari F, Heidari F, Razmkhah M. Anti-Cancer Effects of Traditional Medicinal Herbs on Oral Squamous Cell Carcinoma. 2020;21:479–84.
[11] Arora S, Gusain M, Gunupuru R, Kaushik R, Sinha P, Kumar D. TITLE : CINNAMON : A CLINICAL APPROACH AS MULTIFARIOUS NATURAL REMEDY WITH. 2021;08(03):2331–45.
[12] Alizadeh S, Esmaeili A, Omidi Y. Anti-cancer properties of Escherichia coli Nissle 1917 against HT-29 colon cancer cells through regulation of Bax/Bcl-xL and AKT/ PTEN signaling pathways. Iran J Basic Med Sci. 2020;23(7):886–93.
[13] Sur S, Nakanishi H, Steele R, Ray RB. Depletion of PCAT-1 in head and neck cancer cells inhibits tumor growth and induces apoptosis by modulating c-Myc-AKT1-p38 MAPK signalling pathways. BMC Cancer. 2019;19(1):1–9.
[14] Aghamohammadi D, Fakhari S, Bilehjani E, Hassanzadeh S. The Effects of Honey and Cinnamon Mixture on Improving the Quality of Life in Breast Cancer. Crescent J Med Biol Sci. 2017;4(2):74–9.
[15] Liu Y, An T, Wan D, Yu B, Fan Y, Pei X. Targets and Mechanism Used by Cinnamaldehyde, the Main Active Ingredient in Cinnamon, in the Treatment of Breast Cancer. Front Pharmacol. 2020;11(December):1–12.
[16] Xie GY, Ma J, Guan L, Liu XM, Wang A, Hu CH. Proliferation effects of cinnamon extract on human HeLa and HL-60 tumor cell lines. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018;22(16):5347–54.
[17] Li H, Prever L, Hirsch E, Gulluni F. Targeting PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer. Cancers (Basel). 2021;13(14):3517.
[18] Chen B, Jin X, Wang H, Zhou Q, Li G, Lu X. Network Pharmacology, Integrated Bioinformatics, and Molecular Docking Reveals the Anti-Ovarian Cancer Molecular Mechanisms of Cinnamon (Cinnammomum cassia (L.) J.Presl). Natural Product communications. 2022;17(8): 1-12.

Journal of Developmental Biology
Vol. 15, No.4, Autumn 2023

Bioinformatics analysis and investigation of PI3K/AKT gene expression in exposure to the active substance of cinnamon in cinnamomum plant

Esmaeilnejhad-e Chomachaei M.[1], Ataei-e Jaliseh S.[1*], Mahboubi Sh.[1]

[1] Department of Biology, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran.

* (Corresponding author): Atayi.somayeh@yahoo.com

DOI: 10.30495/jdb.2023.1972733.1340 https:// dorl.net/dor/20.1001.1.2008692.1402.15.4.8.2

Received: November.2022 Accepted: January 2023

Abstract

Cinnamomum is a type of tonic spice that has had a special place in traditional medicine for a long time due to its effects on body health. Even today, with the discovery of its wide therapeutic properties, it is used in many countries. The main components of Cinnamomum, including cinnamaldehyde, can play a role in the treatment of breast cancer. In this study, we investigated the antioxidant effect and anticancer properties of the active ingredient in cinnamon in breast cancer. The dose of the active ingredient of cinnamon was determined and checked by the MTT test method. The effects of cinnamon active substance on PI3K/AKT signaling pathway were investigated using molecular docking and real-time PCR methods. The results were that the dose of the effective substance was equal to 930 µg/ml and among the four proteins, AKT gene was selected due to the highest and best reaction at the protein level and the expression of AKT gene was very low in the presence of cinnamon. According to the effects, activity and antioxidant properties of the active substance of cinnamon, taking into account their side effects in vitro and in silico, this active substance of the plant can be used as an inhibitor of the PI3K/AKT signaling pathway and also it can be used as a Malignant tumor preventer.

Keywords: Cinnamon, Cinnamomum, PI3K/AKT, *in-silico* ، *in-vitro*.