

Xác định các chất ức chế tiềm năng enzyme sEH từ cơ sở dữ liệu các hợp chất có nguồn gốc thảo dược Việt Nam bằng phương pháp sàng lọc ảo

Nguyễn Anh Hưng¹, Nguyễn Ngọc Linh², Bùi Nguyễn Thành Long^{3,4}, Nguyễn Thị Nguyệt Hằng³, Lê Thị Thùy Hương^{3,4,*}

¹Khoa Hóa học, Trường Đại học Sư phạm Hà Nội 2, Phú Thọ

²Khoa Dược, Trường Đại học Thành Đô, Hà Nội,

³Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, Hà Nội

⁴Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, Hà Nội

*Tác giả liên hệ: thuyhuong0102sp2@gmail.com

Tóm tắt

Nghiên cứu nhằm sàng lọc các hợp chất có nguồn gốc từ thực vật Việt Nam có khả năng ức chế sEH – là một enzyme có vai trò quan trọng trong điều trị chống đông máu. Cơ sở dữ liệu gồm 350 hợp chất có nguồn gốc từ thảo dược được sàng lọc ảo thông qua kỹ thuật mô phỏng lắp ghép phân tử với đích sinh học mục tiêu. Kết quả ba hợp chất tiềm năng với ký hiệu **25**, **64** và **107** thể hiện ái lực liên kết cao với sEH, đáp ứng bộ quy tắc Lipinski và có tương tác phân tử tốt với enzyme mục tiêu. Các số liệu thu được cho thấy các hợp chất trên có thể đóng vai trò là các hoạt chất tiềm năng phù hợp cho những bước nghiên cứu thực nghiệm tiếp theo để phát triển thành thuốc điều trị bệnh chống đông máu.

Nhận 18/10/2025

Được duyệt 24/11/2025

Công bố 04/12/2025

Từ khóa

docking phân tử, enzyme sEH, sàng lọc ảo, chống đông máu, hoạt chất thiên nhiên

© 2025 Journal of Science and Technology - NTTU

1. Đặt vấn đề

Bệnh đông máu là một rối loạn tim mạch nghiêm trọng, đặc trưng bởi sự hình thành cục máu đông bất thường trong hệ tuần hoàn, gây tắc nghẽn dòng máu. Rối loạn này là nguyên nhân cốt lõi dẫn đến các bệnh lý nguy hiểm và có tỷ lệ tử vong cao trên toàn cầu, bao gồm nhồi máu cơ tim, đột quỵ thiếu máu cục bộ và thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch [1]. Mặc dù có những tiến bộ đáng kể trong điều trị chống đông máu, các liệu pháp hiện tại như thuốc kháng vitamin K hay thuốc chống đông đường uống trực tiếp vẫn còn tồn tại những hạn chế như phổ điều trị hẹp, nguy cơ chảy máu cao [2], hoặc không hiệu quả đối với một số bệnh nhân [3]. Do đó, vẫn còn một nhu cầu cấp thiết phải phát triển các mục tiêu sinh học mới và các tác nhân điều trị chống đông máu an toàn và hiệu quả hơn để cải thiện tiên lượng bệnh nhân và giảm gánh nặng y tế cho xã hội, đặc biệt là các liệu pháp có thể ngăn ngừa huyết khối mà vẫn duy trì cầm máu [4].

Soluble epoxide hydrolase (sEH) là một enzyme thuộc họ epoxide hydrolase, tìm thấy trong bào tương và peroxisomes của các tế bào gan, cơ tim [5]. Enzyme này có khả năng gắn kết với các epoxides đặc thù và chuyển

chúng thành dạng diol tương ứng. Thông qua sự chuyển hóa các epoxyeicosatrienoic acids (EETs) và các chất lipid, sEH đóng vai trò quan trọng trong việc phát sinh một số bệnh như cao huyết áp, phì đại tim, xơ vữa động mạch, thiếu máu não và tim/ tổn thương mạch máu, ung thư [6]. Do vậy, việc phát hiện các chất có khả năng ức chế enzyme sEH (đặc biệt là các hợp chất có khối lượng phân tử thấp) đang trở thành đích sinh học trong việc nghiên cứu phát hiện các dược chất để phòng và điều trị các bệnh trên [7]. EETs đã được xác định là chất tiền viêm, có tính chất phòng chống tổn thương do thiếu máu cục bộ, chống suy tim và có tính kháng viêm trên mô hình thỏ chuột mắc bệnh và là đích tác động của một số loại thuốc. Việc chuyển hóa EET epoxide thành các rượu diol tương ứng (DHETs), làm giảm nồng độ EET và do vậy làm giảm lợi ích tim mạch của nhóm chất EET được thực hiện bởi enzyme hòa tan epoxide hydrolase (sEH). Từ đó, nếu phát hiện được các tác nhân có hoạt tính ức chế enzyme sEH thì nồng độ các EETs sẽ được ổn định và tăng lên và do vậy các EETs sẽ được phát huy tối đa các tính chất tốt cho hệ tim mạch bao gồm tăng huyết áp, và điều trị các triệu chứng viêm cho cơ thể [8].

Thiết kế thuốc sử dụng công cụ hỗ trợ máy tính (Computer aided drug design – CADD) là một phương pháp hiệu quả để đánh giá nhanh chóng và chính xác các cơ sở dữ liệu lớn nhằm tìm kiếm các chất ức chế enzyme tiềm năng. Nguồn gốc của CADD bắt nguồn từ năm 1981, với công bố "Cuộc cách mạng công nghiệp tiếp theo: Thiết kế thuốc bằng máy tính tại Merck" được xuất bản trên tạp chí Fortune [9]. Tầm ảnh hưởng của CADD tiếp tục được mở rộng, nhờ vào khả năng tiết kiệm đáng kể thời gian và chi phí liên quan đến quá trình phát triển thuốc mới. CADD tạo điều kiện thuận lợi cho cả việc xác định các chất ức chế mới và tái định vị (repurposing) các loại thuốc hiện có. CADD đã đóng vai trò trong việc khám phá một số loại thuốc đã được thương mại hóa, bao gồm dorzolamide, saquinavir, ritonavir và indinavir [10]. Một khía cạnh cốt lõi của CADD liên quan đến việc sử dụng các kỹ thuật tính toán để nhận diện các chất ức chế tiềm năng có ái lực liên kết cao với đích protein. Do đó, việc tính toán chính xác năng lượng tự do liên kết ligand là vô cùng quan trọng [11]. Để giải quyết thách thức này, các nhà nghiên cứu đã phát triển nhiều chiến lược khác nhau, bao gồm các phương pháp dựa trên vật lý (physics-based) và dựa trên tri thức (knowledge-based) [12]. Việc tích hợp các phương pháp luận này có thể nâng cao hơn nữa hiệu quả của CADD.

Việt Nam có nguồn tài nguyên thiên nhiên dồi dào với hơn 5 000 loại thực vật và nấm có tác dụng làm thuốc. Do đó, thảo dược Việt Nam là một nguồn tiềm năng có thể khai thác để giải quyết nhu cầu tìm ra hợp chất làm thuốc chống đông máu. Nghiên cứu này áp dụng phương pháp sàng lọc ảo để xác định các chất ức chế enzyme sEH tiềm năng được truy xuất từ cơ sở dữ liệu các hợp chất có nguồn gốc thảo dược, dự đoán các tính chất giống thuốc, hấp thụ, phân phối, chuyển hóa bài tiết và độc tính (ADMET – Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity) để sàng lọc ra các chất ức chế mới có thể được sử dụng như các hoạt chất tiềm năng để phát triển thuốc điều trị liên quan đến bệnh đông máu.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Chuẩn bị cấu trúc enzyme

Cấu trúc tinh thể của sEH (PDB ID: 4JNC) được thu thập từ ngân hàng cơ sở dữ liệu Protein (PDB) [13]. Phần mềm AutoDock Tools (MGLTools) được sử dụng để chuẩn bị cấu trúc protein cho mô phỏng. Để khiến protein trở thành đích tác dụng tự do, các phân tử nước đã được loại bỏ. Phân tử protein được bổ sung các nguyên tử hydro phân cực, tham số solvat hóa và tính năng lượng Kollman.

Thông tin tọa độ của các nguyên tử trong protein được trích xuất dưới định dạng PDBQT và được dùng để chạy AutoGrid và AutoDock.

2.2. Xây dựng cấu trúc phối tử

Cấu trúc của các hợp chất được thu thập từ các công bố đã có. Cấu trúc hai chiều và ba chiều của các hợp chất được xây dựng bằng phần mềm Marvin và Pymol 2.2.2 [14]. Các hợp chất được cực tiểu hóa năng lượng bằng phần mềm Gabedit 2.5.0 và webserver Chemicalize. Trong nghiên cứu này, sử dụng hợp chất 1-[4-methyl-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]-N-[2(trifluoromethyl)benzyl]piperidine-4-carboxamide có ký hiệu ChEMBL2392714 làm chất chuẩn do đã được chứng minh trong công bố trước đó có khả năng ức chế chức năng hoạt động của enzyme sEH.

2.3. Docking phân tử

Sử dụng các phần mềm Pymol, Discovery Studio Vizualizer, LigPlus và Maestro để phân tích kết quả mô phỏng, biểu diễn độ dài liên kết hydro giữa phối tử và protein [15]. Hộp lưới được xây dựng để bao gồm các amino axit cấu thành vùng hoạt động protease có kích thước $50 \times 60 \times 60 \text{ \AA}$ ($x \times y \times z$) với khoảng cách điểm lưới là $0,375 \text{ \AA}$. AutoGrid và AutoDock được sử dụng để tính toán ái lực liên kết giữa phối tử và protease. Các tham số của thuật toán di truyền Lamarckian (LGA) được thiết lập với 50 lần mô phỏng cho mỗi phối tử. Các thông số đi kèm cho chạy mô phỏng hiệu năng cao được thiết lập bao gồm: population size 300; maximum number of energy evaluations 25 000 000; maximum number of top individuals 1; mutation rate 0,02; crossover rate 0,8; root-mean-square cluster tolerance $2,0 \text{ \AA}$. Cấu hình liên kết có điểm năng lượng giá trị âm nhiều nhất được tính là cấu hình khả dĩ nhất và được lựa chọn để phân tích tiếp theo.

3. Kết quả và thảo luận

Cấu hình của hệ thống máy tính được sử dụng cho mô phỏng như sau: Intel®Core™ i7-9700K CPU@3.60 GHz, with 32GB DDR4 RAM, Ubuntu-Linux 14.04.6 LTS. Các kết quả thu được của quá trình mô phỏng được phân tích thông qua các phần mềm PyMOL, LigPlus, Discovery Studio Visualizer và Maestro (Schrödinger). Thời gian chạy mô phỏng thực tế thực hiện trong 20 giờ. Kết quả docking của 3 hợp chất có ái lực liên kết cao nhất với enzyme sEH được trình bày trong Bảng 1. Theo thuật toán của AutoDock4, giá trị năng lượng tự do liên kết càng âm nhiều có nghĩa ái lực liên kết giữa phối tử và enzyme đích thụ thể càng mạnh. Từ bảng số liệu cho thấy chất chuẩn ChEMBL2392714 có điểm năng lượng liên

kết với sEH là $-12,20$ kcal/mol, do đó có thể coi đây là giá trị chuẩn để so sánh, các hợp chất có điểm năng lượng tự do liên kết gần bằng hoặc âm nhiều hơn giá trị này có thể được giả thuyết là tiềm năng liên kết tốt với enzyme sEH.

Hình ảnh tương tác không gian hai chiều và ba chiều của các hợp chất **25**, **64** và **107** được trình bày trong Hình 1. Kết quả cho thấy, cả 3 hợp chất đều thể hiện ái lực liên kết mạnh với sEH và tiềm năng ức chế hoạt động của enzyme này thông qua các tương tác tạo thành trực tiếp với những amino axit quan trọng cấu thành nên vùng hoạt động của enzyme. Hợp chất **25** được quan sát thấy hình thành 1 liên kết hydro với axit amin Tyr383, bên cạnh đó có các tương tác yếu với Trp336, Trp473 góp phần làm bền vững thêm liên kết giữa phối tử với enzyme đích. Phân tích cấu hình liên kết của hợp chất **64** cho thấy, enzyme sEH gắn kết với hợp chất này qua một tập hợp các liên kết yếu tại amino axit Trp336, Met339, Phe381, bên cạnh đó, liên kết hydro được quan sát hình thành giữa hợp chất với Tyr343, Tyr383, Gln384 trong vùng hoạt động của enzyme. Hợp chất **107** cho thấy tạo một liên kết hydro với amino axit Asn472 và tương tác với enzyme được hỗ trợ bởi các liên kết kỵ nước với Trp336, Ser374. Những amino axit hình thành liên kết với các hợp chất này có sự tương đồng cao so với chất chuẩn CHEMBL2392714, đáng chú ý là liên kết hydro với Tyr383. Đây là một trong những axit amin đã được chứng minh đóng vai trò chính trong hình thành chức năng hoạt động của enzyme sEH. Từ các dữ liệu trên, có thể nhận định các hợp chất trên có tiềm năng cao trong việc ức chế enzyme nghiên cứu.

Các đặc tính giống thuốc của hai hợp chất ức chế tiềm năng được đánh giá sử dụng bộ quy tắc 5 tiêu chí của

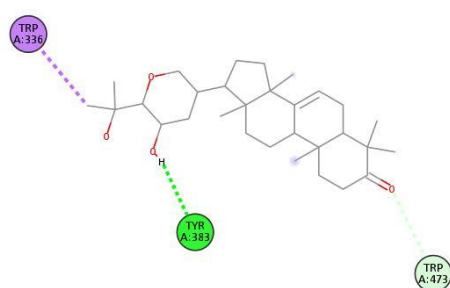
Lipinski (Ro5) nhằm xác định hợp chất phù hợp cho các giai đoạn nghiên cứu phát triển thuốc tiếp theo. Bên cạnh đó, các hợp chất được đánh giá thêm về các đặc tính dược động học và dự đoán độc tính bằng cách sử dụng webserver Molinspiration và ProTox-II cheminformatic (Bảng 2).

Kết quả thu được chỉ ra rằng, cả ba hợp chất **25**, **64** và **107** được xác định sở hữu những đặc tính thuận lợi cho việc phát triển thuốc đường uống, với ít hơn hai lần vi phạm các chỉ tiêu của quy tắc Lipinski. Các thông số dược động học và dữ liệu độc tính dự đoán kết hợp với kết quả mô phỏng docking phân tử đã đóng góp thông tin hữu ích cho việc đánh giá các hợp chất tiềm năng có khả năng ức chế enzyme sEH và các đặc tính giống thuốc để tiến hành những nghiên cứu tiếp theo cho phát triển thuốc. Kết quả tính toán các đặc tính cho thấy các hợp chất này được phân loại là ít độc (hạng 4), an toàn tương đương chất chuẩn CHEMBL2392714. Bên cạnh đó, các thống kê đã chỉ ra những hợp chất có sinh khả dụng đường uống tốt sẽ có ít hơn 12 liên kết cho (HBD) và nhận (HBA). Trong nghiên cứu này, theo kết quả phân tích, cả ba hợp chất được quan sát thấy có ít hơn 12 liên kết HBD và HBA, đáp ứng các tiêu chí và được giả thuyết phù hợp cho phát triển thuốc đường uống.

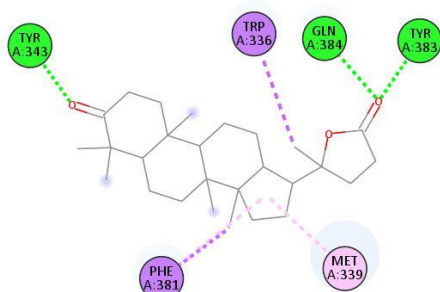
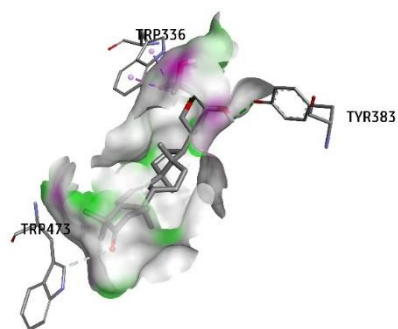
Trong nghiên cứu ADMET, một trong những thách thức quan trọng nhất đối với thuốc đường uống là sự di chuyển của nó qua hàng rào biểu mô ruột, điều này quyết định tốc độ và mức độ hấp thu thuốc của người và cuối cùng ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc. Theo phân tích giá trị HIA, ba hợp chất đều có giá trị bằng 1, điều này cho thấy chúng có khả năng hấp thụ cao trong đường ruột của người.

Bảng 1. Kết quả mô phỏng docking phân tử của 3 hợp chất tiềm năng với enzyme sEH

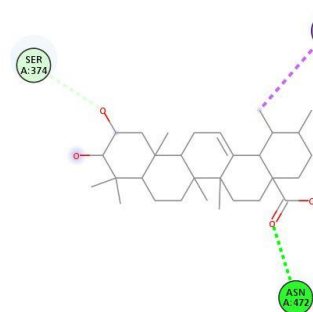
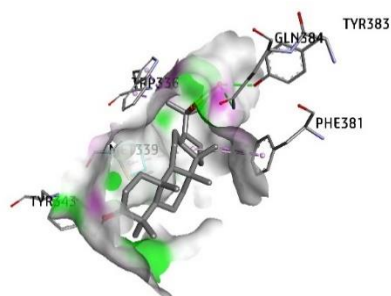
Hợp chất	Dock score (kcal/mol)	Amino acid tham gia tạo tương tác Hydro	Amino acid tham gia tạo tương tác kỵ nước
Dock 25	-11,35	Tyr383	Trp336, Trp473
Dock 64	-10,67	Tyr343, Tyr383, Gln384	Trp336, Met339, Phe381
Dock 107	-11,83	Asn472	Trp336, Ser374
CHEMBL2392714	-12,20	Asp335, Tyr383	Phe267, Pro268, Trp336, Met339, Pro361, Ile363, Phe381, Leu408, Met419, Val 498, Leu499, Met503, His524, Trp525



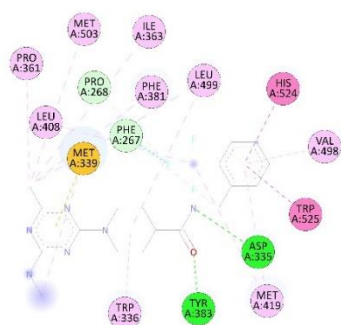
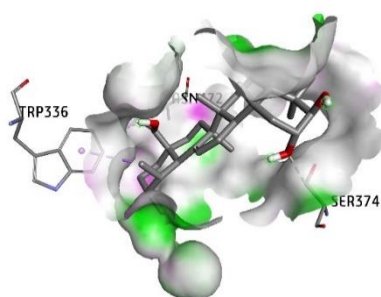
Dock 25



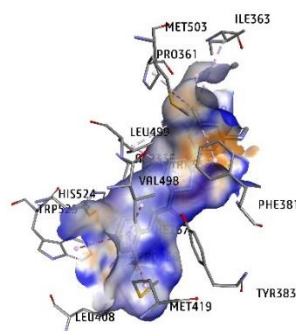
Dock 64

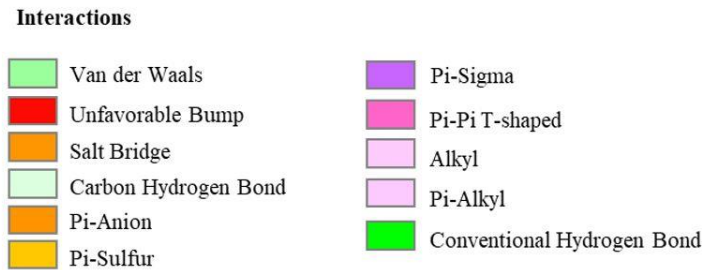


Dock 107



CHEMBL2392714





Hình 1. Cấu hình liên kết trong không gian hai chiều và ba chiều được dự đoán bởi phần mềm AutoDock4.2.6 của các hợp chất

Bảng 2. Chỉ số ADMET và dự đoán độc tính của các chất ức chế tiềm năng

Hợp chất	MW	HBD	HBA	LogP	MR (cm ³ /mol)	LD ₅₀ (mg/kg)	Toxicity prediction ^a	HIA
Dock 25	404	1	1	6,62	106,92	840	4	1,000
Dock64	472	1	2	6,24	102,53	905	4	1,000
Dock 107	425	0	1	7,61	112,44	795	4	1,000
CHEMBL2392714	408	2	7	2,77	102,33	2 000	4	1,000

^a Dự đoán độc tính: 1 => 6 (Độc tính cao đến không độc); MW: Molecular weight; HBD: Hydrogen bond donor; HBA: Hydrogen bond acceptor; MR: Molar Refractivity; HIA: Human Intestinal Absorption

4. Kết luận

Trong nghiên cứu này, kỹ thuật mô phỏng docking phân tử và phân tích tương tác phân tử đã được áp dụng thành công trong việc xác định các chất ức chế đối với enzyme sEH. Ba hợp chất với ký hiệu **25**, **64** và **107** thể hiện ái lực cao với enzyme mục tiêu. Ba hợp chất này cũng đáp ứng qua quy tắc 5 của Lipinski và có khả năng là thuốc hoạt động bằng đường uống. Các hợp chất trên được tìm thấy trong chiết xuất của các loài thảo dược có ở Việt Nam, do đó có tiềm năng khai thác để chế tạo thuốc điều

trị bệnh. Việc áp dụng phương pháp sàng lọc ảo có thể làm giảm đáng kể chi phí tổng hợp và sản xuất thuốc, đồng thời cung cấp bằng chứng cho các tương tác của hợp chất đã xác định với enzyme sEH. Tuy nhiên, để có thể áp dụng trong thực tế, cần thiết thực hiện các nghiên cứu thực nghiệm (*in vitro* và *in vivo*) để xác nhận tác động của các hợp chất này trong việc điều trị bệnh.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu này được tài trợ thực hiện bởi Quỹ Phát triển Khoa học và Công nghệ của Trường Đại học Sư phạm Hà Nội 2, mã số đề tài: HPU2.2022-UT-12.

Tài liệu tham khảo

1. Raskob, G. E., Angchaisuksiri, P., Blanco, A. N., Buller, H., Gallus, A., Hunt, B. J., . . . & Weitz, J. I. (2014). Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 34(11), 2363-2371. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.114.304488>.
2. McFadyen, J. D., & Peter, K. (2017). Novel Antithrombotic Drugs on the Horizon. *Circulation Research*, 121(10), 1133-1135. <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.312012>.
3. Xia, Y., Hu, Y., & Tang, L. (2023). Factor XIa Inhibitors as a Novel Anticoagulation Target: Recent Clinical Research Advances. *Pharmaceuticals*, 16(6). <https://doi.org/10.3390/ph16060866>.
4. Ji, X., Jiang, H., Zhou, C., Zhou, B., Ma, W., Li, H., . . . & Zhang, W. (2025). Emerging Targets, Novel Directions, and Innovative Approaches in Thrombosis Therapy. *Aging and Disease*. <https://doi.org/10.14336/ad.2024.1688>.
5. Imig, J. D., & Hammock, B. D. (2009). Soluble epoxide hydrolase as a therapeutic target for cardiovascular diseases. *Nature Reviews Drug Discovery*, 8(10), 794-805. <https://doi.org/10.1038/nrd2875>.
6. Turnbull, J., & Chapman, V. (2024). Targeting the soluble epoxide hydrolase pathway as a novel therapeutic approach for the treatment of pain. *Current Opinion in Pharmacology*, 78. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2024.102477>.
7. Pillarisetti, S., & Khanna, I. (2012). Targeting Soluble Epoxide Hydrolase for Inflammation and Pain - An Overview of Pharmacology and the Inhibitors. *Inflammation & Allergy-Drug Targets*, 11(2), 143-158. <https://doi.org/10.2174/187152812800392823>.



8. Wang, Z. H., Davis, B. B., Jiang, D. Q., Zhao, T. T., & Xu, D. Y. (2013). Soluble epoxide hydrolase inhibitors and cardiovascular diseases. *Current Vascular Pharmacology*, 11(1), 105-111.
9. Van Drie, J. H. (2007). Computer-aided drug design: the next 20 years. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 21(10-11), 591-601. <https://doi.org/10.1007/s10822-007-9142-y>.
10. Vijayakrishnan, R. (2009). Structure-based drug design and modern medicine. *Journal of Postgraduate Medicine*, 55(4), 301-304. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.58943>.
11. Yu, W., & MacKerell, A. D. Computer-Aided Drug Design Methods. In *Antibiotics*, Methods in Molecular Biology, 2017; pp 85-106.
12. Jiang, W., Thirman, J., Jo, S., & Roux, B. (2018). Reduced Free Energy Perturbation/Hamiltonian Replica Exchange Molecular Dynamics Method with Unbiased Alchemical Thermodynamic Axis. *The Journal of Physical Chemistry B*, 122(41), 9435-9442. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcb.8b03277>.
13. Thalji, R. K., McAtee, J. J., Belyanskaya, S., Brandt, M., Brown, G. D., Costell, M. H., . . . & Marino, J. P. (2013). Discovery of 1-(1,3,5-triazin-2-yl)piperidine-4-carboxamides as inhibitors of soluble epoxide hydrolase. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 23(12), 3584-3588. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.04.019>.
14. Lal, A., Mishra, A. K., & Sahu, K. K. (2020). Novel coronavirus (2019-nCoV): Update on 3rd Coronavirus Outbreak of 21st Century. *QJM: An International Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa081>.
15. Laskowski, R. A., & Swindells, M. B. (2011). LigPlot+: Multiple Ligand-Protein Interaction Diagrams for Drug Discovery. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 51(10), 2778-2786. <https://doi.org/10.1021/ci200227u>.

Identification of potential sEH inhibitors from Vietnamese natural compound database via virtual screening

Anh Hung Nguyen¹, Ngoc Linh Nguyen², Nguyen Thanh Long Bui^{3,4}, Thi Nguyet Hang Nguyen³, Thi Thuy Huong Le^{3,4,*}

¹Faculty of Chemistry, Hanoi Pedagogical University 2, Phu Tho, Vietnam

²Faculty of Pharmacy, Thanh Do University, Ha Noi, Viet Nam

³Institute of Chemistry, Vietnam Academy of Science and Technology, Ha Noi, Vietnam

⁴Graduate University of Science and Technology, Vietnam Academy of Science and Technology, Ha Noi, Vietnam

*thuyhuong0102sp2@gmail.com

Abstract

The study focused on the virtual screening of a natural product library derived from Vietnamese flora to identify potential small-molecule inhibitors of soluble Epoxide Hydrolase, a validated molecular target in anticoagulation therapy. A compound library comprising 350 natural derivatives was computationally screened against the target enzyme using molecular docking simulation techniques. The structure-based screening results successfully identified three lead candidates (compounds **25**, **64**, and **107**) which demonstrated high predicted binding affinity for sEH. Crucially, these compounds satisfied key drug-like criteria, notably Lipinski's Rule of Five, and exhibited favorable molecular interactions within the enzyme's active site. The obtained data substantiate the potential of these molecules to serve as promising chemical scaffolds, thereby warranting advancement into subsequent pre-clinical experimental validation steps for drug development in anticoagulation treatment.

Keywords molecular docking, enzyme sEH, virtual screening, anticoagulants, natural compounds