

Phát triển mô hình *in silico* nhằm sàng lọc chất ức chế ALOX15 tiềm năng trong định hướng điều hòa Ferroptosis

Trần Thị Anh Thư, Bùi Long Hải, Nguyễn Trần Lan Vy, Phan Thiện Vy*

Khoa Dược, Trường Đại học Nguyễn Tất Thành, Thành phố Hồ Chí Minh

*ptvy@ntt.edu.vn

Tóm tắt

Ferroptosis là một hình thức chết tế bào đặc biệt, có liên quan đến nhiều nhóm bệnh lý quan trọng và phổ biến hiện nay. Vì thế, việc điều hòa Ferroptosis được xem là một chiến lược đầy triển vọng, trong đó việc ức chế ALOX15 là hướng nghiên cứu đáng chú ý. Nghiên cứu sử dụng mô hình *in silico* đa tầng để sàng lọc nhanh các chất ức chế ALOX15 tiềm năng, bao gồm: (i) thu thập dữ liệu các chất ức chế ALOX15 đã biết từ ChEMBL. (ii) xây dựng và đánh giá các mô hình sàng lọc (pharmacophore, docking phân tử). (iii) áp dụng sàng lọc để tìm chất ức chế tiềm năng từ 03 ngân hàng chất tự nhiên COCONUT, Phenol Explorer và NPASS (ADMET, pharmacophore, docking). Sau sàng lọc, 30 chất có điểm số docking tốt tiếp tục được đánh giá ADMET. Kết quả cho thấy, 05 chất nổi trội với sự kết hợp giữa hiệu quả sinh học, độ an toàn đa cơ quan và tiềm năng phát triển tiền lâm sàng, là ứng viên sáng giá trong việc phát triển thuốc mới. Kiến nghị áp dụng mô hình trên các ngân hàng hợp chất khác để tìm thêm chất ức chế ALOX15 tiềm năng mới, đồng thời *in vivo*, *in vitro* 5 chất tiềm năng để phát triển thành thuốc mới.

Nhận 10/11/2025

Được duyệt 25/01/2026

Công bố 28/01/2026

Từ khóa

ALOX15, ferroptosis, *in silico*, các hợp chất tự nhiên.

© 2026 Journal of Science and Technology - NTTU

1 Đặt vấn đề

Ferroptosis là một hình thức chết tế bào được công nhận là đóng vai trò trong sinh học tế bào và chỉ mới được đưa ra khái niệm từ năm 2012. Sơ lược về cơ chế này là khi các hydrogen peroxide (H_2O_2) và sắt kết hợp lại với nhau sẽ thành các gốc hydroxyl (phản ứng Fenton). Phản ứng xảy ra tự nhiên ở bạch cầu, nhưng cũng có thể xảy ra ở các tế bào khác nếu nồng độ sắt và H_2O_2 cao. Thông thường, enzyme catalase sẽ chuyển H_2O_2 thành nước để bảo vệ tế bào. Tuy nhiên, khi H_2O_2 tích tụ quá nhiều hoặc thiếu catalase, gốc hydroxyl sẽ

được sinh ra trước khi kịp trung hòa, tấn công lipid màng tế bào, tạo ra lipid peroxide – chất gây hư hại màng và dẫn đến chết tế bào [1].

Ferroptosis có cả mặt lợi và hại, trong điều trị bệnh viêm, nhiễm trùng, ung thư, việc chủ động kích hoạt quá trình Ferroptosis có thể loại bỏ, tiêu diệt những tế bào nhiễm bệnh, tế bào ung thư (đặc biệt là những tế bào ung thư kháng Apoptosis). Ngược lại, Ferroptosis có thể ảnh hưởng nghiêm trọng làm tổn thương mô, giết chết tế bào, tác động vào cơ chế bệnh sinh của một số nhóm bệnh lý như rối loạn thần kinh, thiếu máu – tái

trối máu, suy thận cấp và viêm ruột mãn tính, tổn thương cơ xương, ... đều là những bệnh lý phổ biến mang tính nghiêm trọng có khả năng đe dọa đến sức khỏe và tính mạng của bệnh nhân. Vì vậy, cần đòi hỏi can thiệp ức chế Ferroptosis khi quá trình này xảy ra không kiểm soát và gây ra nhiều bệnh lý nghiêm trọng. Trong bối cảnh bệnh lý, ALOX15 (arachidonate 15-lipoxygenase) là một enzyme thuộc họ lipoxygenase được nghiên cứu cho thấy là điểm mấu chốt trong quá trình Ferroptosis. Các nghiên cứu cho thấy ALOX15 trực tiếp xúc tác peroxy hóa phospholipid chứa PUFA, tạo ra lipid hydroperoxide – tiền chất quan trọng khởi động Ferroptosis. Khi tế bào bị stress oxy hóa hoặc mất cân bằng glutathione (GSH), hoạt tính của ALOX15 gia tăng, thúc đẩy peroxy hóa không kiểm soát và gây ra Ferroptosis [2]. Do đó, việc ức chế chọn lọc ALOX15 trở thành một đề tài nóng, với tiềm năng khai thác ALOX15 như một đích điều trị đầy triển vọng trong các bệnh lý liên quan đến Ferroptosis.

Bài nghiên cứu, sử dụng tập dữ liệu các hợp chất tự nhiên như COCONUT, Phenol Explorer và NPASS, đã xây dựng các mô hình 3D-pharmacophore và docking phân tử để tìm kiếm, đồng thời dự đoán đánh giá ADMET predictor các chất ức chế tiềm năng cho đối tượng ALOX15. Thông qua các phương pháp nghiên cứu này, có thể góp phần cho việc phát triển các liệu pháp điều hòa quá trình Ferroptosis trong tương lai.

2 Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1 Đối tượng

2.1.1 Cấu trúc ALOX15

Cấu trúc tinh thể bằng tia X của protein ALOX15 (PDB ID 2P0M) được thu thập từ Protein Data Bank (www.rcsb.org) (đăng tải ngày 09 tháng 10 năm 2007) được chọn để thực hiện nghiên cứu.

Đặc tính: (i) Từ chủng *Oryctolagus cuniculus* hoang dại; (ii) Phôi tử đồng kết tinh là chất ức chế ALOX15: (2E)-3-(2-oct-1-yn-1-ylphenyl)prop-2-enoic acid; (iii) Độ phân giải là 2,4 Å.

Nghiên cứu sử dụng cấu trúc ALOX15 từ thỏ hoang dại thay cho người vì dữ liệu tinh thể học độ phân giải cao của ALOX15 người còn thiếu. Cấu trúc của ALOX15 thỏ có độ tương đồng trình tự và chức năng cao với người, đặc biệt các vùng chức năng và yếu tố cấu trúc

quan trọng đều được bảo tồn. Điều này giúp đảm bảo mô hình thỏ là lựa chọn phù hợp, đáng tin cậy cho các nghiên cứu thiết kế và sàng lọc chất ức chế ALOX15 ứng dụng trên người [3].

2.1.2 ChEMBL

Nghiên cứu thu thập các chất ức chế ALOX15 tại Sever Cơ sở dữ liệu được phẩm sinh học mở ChEMBL (www.ebi.ac.uk/chembl/) được phát triển và quản lý bởi EMBL-EBI (Viện Tin học Sinh học châu Âu thuộc Hội đồng Nghiên cứu Y khoa Anh) [4]. Cơ sở dữ liệu thu được vào tháng 06 năm 2025, gồm 207 hợp chất có hoạt tính $IC_{50} \leq 5 \mu M$ và 781 hợp chất không hoạt tính trên protein ALOX15 được sử dụng để xây dựng, đánh giá mô hình 3D-pharmacophore và mô hình docking phân tử.

2.1.3 Cơ sở dữ liệu ngân hàng chất tự nhiên

Nghiên cứu đã sử dụng cơ sở dữ liệu từ ba ngân hàng dữ liệu chất tự nhiên COCONUT, Phenol Explorer và NPASS. Số lượng đã thu thập được từ ba ngân hàng chất tự nhiên từ tháng 07 năm 2025 gồm 792 218 chất. Trong đó, đối với ngân hàng chất tự nhiên COCONUT đã thu thập được 695 119 hợp chất, Phenol Explorer là 864 hợp chất và NPASS là 96 235 hợp chất.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

Quy trình nghiên cứu bao gồm các bước:

- (i) Thu thập cơ sở dữ liệu: cấu trúc và giá trị hoạt tính sinh học IC_{50} các chất ức chế ALOX15 đã biết (ChEMBL); cấu trúc tinh thể học tia X protein ALOX15 được thu thập từ Protein Data Bank.
- (ii) Phát triển mô hình 3D-pharmacophore (sàng lọc ảo dựa trên phối tử) và đánh giá mô hình.
- (iii) Phát triển mô hình docking phân tử (sàng lọc ảo dựa trên cấu trúc).
- (iv) Ứng dụng sàng lọc ảo trên 3 cơ sở dữ liệu hợp chất tự nhiên COCONUT, NPASS và Phenol Explorer nhằm xác định các chất ức chế ALOX15 có tiềm năng.
- (v) Dự đoán ADMET (ADMET Predictor®) của các chất ức chế tiềm năng.
- (vi) Chất tiềm năng sẽ được tiến hành mô phỏng động lực học phân tử, tính toán năng lượng liên kết tự do.

2.2.1 Xây dựng mô hình pharmacophore các chất ức chế ALOX15

Sử dụng tập các chất có hoạt tính ức chế trên protein ALOX15, đã được công bố và thu thập từ cơ sở dữ liệu

ChEMBL tiến hành xây dựng mô hình 3D-pharmacophore. Thông qua phần mềm MOE phiên bản 2024.06 với dạng dữ liệu được lưu là *.mdb (MOE Molecular File). Các hợp chất ức chế cần được tối thiểu hóa năng lượng trước khi tiến hành mô hình hóa bằng công cụ *Energy Minimize* của MOE. Sau đó, các giá trị hoạt tính IC_{50} (mol/L) được chuyển sang giá trị $pIC_{50} = -\log IC_{50}$.

Tập decoy được tạo bằng công cụ DUD.E trực tuyến <http://dude.docking.org/>. Sau đó, tập decoy được tiến hành tối thiểu hóa năng lượng giống như trên [5].

Cấu dạng các hợp chất được tạo bằng công cụ *Conformations Import*. Truy vấn Pharmacophore được tạo bằng công cụ *Pharmacophore Elucidator*. Các thông số của các truy vấn gồm:

- (i) Điểm chồng phủ (Cover): số chất ức chế thỏa truy vấn;
- (ii) Điểm trùng khớp (Overlap): dao động từ 0 đến số chất ức chế dùng xây dựng mô hình, điểm càng cao cho thấy sự căn chỉnh tốt hơn;
- (iii) Độ đúng (Accuracy).

Đánh giá mô hình: truy vấn Pharmacophore được đánh giá với tập có hoạt tính và không có hoạt tính bằng công cụ *Pharmacophore Search*. Các thông số đánh giá mô hình gồm: Dương thật (True positives-TP), Dương giả (False positives-FP), Âm thật (True negatives-TN), Âm giả (False negatives-FN), Độ nhạy (Sensitive-Se), Độ đặc hiệu (Specificity-Sp), Điểm Gunner-Henry (GH score) [6] và Độ đúng (Accuracy – Acc) [7].

$$\text{Độ nhạy: } Se = \frac{TP}{A} = \frac{TP}{TP+FN};$$

$$\text{Độ đặc hiệu: } Sp = \frac{TN}{N-A} = \frac{TN}{TN+FP};$$

$$\text{Điểm Gunner-Henry: } GH = \left(\frac{3}{4} Y_a + \frac{1}{4} S_e\right) S_p$$

$$\text{Độ đúng: } ACC = \frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN}.$$

2.2.2 Sàng lọc dựa trên dự đoán dược động học và độc tính (ADMET)

Sau khi tiến hành sàng lọc 3 cơ sở dữ liệu chất tự nhiên qua mô hình 3D-pharmacophore, phần mềm ADMET predictor® phiên bản 13.0 (cập nhật vào năm 2025) được dùng để dự đoán và đánh giá các giá trị dược động học và độc tính của các hợp chất khi vào cơ thể. Dữ liệu được đưa vào là được lưu dưới định dạng file cấu trúc

hóa học *.SDF, tiến hành thiết lập như mặc định các thông số trong công cụ *Calculate ADMET properties*. Từ phần mềm, thuật ngữ “risk” (rủi ro) được dùng để đánh giá những yếu tố ảnh hưởng đến độ ổn định và tiềm năng phát triển thành thuốc điều trị của các chất được đưa vào. Bốn mô hình chính được đề xuất để sàng lọc loại bỏ nhanh các hợp chất có các thông số được động học kém, rủi ro cao trong phát triển thuốc trên lâm sàng bao gồm: mô hình dự đoán rủi ro tổng (ADMET risk) và 3 mô hình rủi ro nhỏ hơn cấu thành là rủi ro hấp thu (Absn risk), rủi ro chuyển hóa (CYP risk), rủi ro độc tính (TOX risk). Các ngưỡng rủi ro được kiến nghị để phát triển thuốc đường uống: ADMET risk $\leq 6,5$, Absn risk $\leq 3,5$, CYP risk ≤ 1 và TOX risk ≤ 1 [8]. Cho nên các chất được phần mềm ADMET predictor® giữ lại khi không vượt quá giá trị ngưỡng của từng mô hình được đánh giá. Kết quả sau được lưu dưới dạng file *.SDF để tiếp tục sàng lọc qua mô hình docking phân tử và đánh giá dược động học chi tiết sau đó.

2.2.3 Xây dựng mô hình docking phân tử các chất ức chế ALOX15

(i) *Chuẩn bị protein:* các phân tử nước và gốc tự do được loại bỏ bằng Discovery Studio 2021, sau đó bổ sung các nguyên tử hydro phân cực và điện tích Kollman thông qua AutoDock Tools 1.5.6, và protein đã chuẩn bị được lưu dưới định dạng *.pdbqt.

(ii) *Xác định vị trí gắn kết:* khoang gắn kết được xác định thông qua vị trí của ligand đồng kết tinh là chất ức chế dưới sự hỗ trợ của server CavityPlus 2022 (<http://www.pkumdl.cn:8000/cavityplus>). Đầu tiên ở mục Step 1: *Provide a protein*, nhập đầu vào mã PDB của protein cần nghiên cứu, mục Step 2: *Select chains*, chọn chuỗi protein sẽ dùng trong docking phân tử, Step 3: *Choose mode*, bật use ligand mode, chọn đúng tên ligand đồng kết là chất ức chế và cuối cùng bấm *Submit*. Khoang gắn kết được chọn dựa theo cột Druggability có giá trị là Strong, sau đó thông số khoang gắn kết bao gồm bán kính và tọa độ nguyên tử X, Y và Z và tên của protein sẽ được khai báo trong file “config.txt” để chuẩn bị docking.

(iv) *Đánh giá mô hình mô tả phân tử docking:* được thực hiện trên tập dữ liệu có và không có hoạt tính trên protein ALOX15, điểm số docking được đưa vào công cụ *Screening Explorer* (<http://stats.drugdesign.fr>). Phương pháp đường cong ROC (Receiver operating

characteristic), được hiểu là đường cong đặc trưng cho hoạt động của bộ thu nhận và đường cong dự đoán (predictiveness curve-PC) được sử dụng để xác định là có tín hiệu hay chỉ là do nhiễu. Đường cong ROC càng đi dọc theo biên trái, phía trên của đồ thị ROC, chứng tỏ mô hình càng chính xác [9]. Diện tích dưới đường cong ROC (ROC-AUC) trên 0,5 kết hợp với giá trị tổng khuếch đại (total gain-TG) được tính toán từ đường cong dự đoán > 0,25 cho thấy điểm số docking liên quan đến khả năng phân biệt các chất có/ không có hoạt tính [10].

2.2.4 Sàng lọc các chất ức chế ALOX15 tiềm năng từ tập các hợp chất tự nhiên

Các tập dữ liệu được sàng lọc theo thứ tự:

(i) Thỏa mô hình pharmacophore: 3 cơ sở dữ liệu COCONUT, Phenol Explore, NPASS được sàng qua luật năm của Lipinski, sau đó tối thiểu hóa năng lượng và được tiến hành sàng qua mô hình pharmacophore bằng công cụ Pharmacophore Search, kết quả output chọn: cấu hình tốt nhất cho mỗi phân tử (Best per Molecule);

(ii) Điểm số docking tốt hơn so với các chất ức chế đã biết: các chất thỏa (i) được tối thiểu hóa năng lượng bằng MOE; lắp ghép vào vị trí gắn kết và tính điểm bằng phần mềm AutoDock 1.1.2, thông qua sự hỗ trợ của phần mềm DWIM Perl, được thực thi trên Command Prompt của máy tính hệ điều hành Windows 10.

2.2.5 Phân loại cấu trúc của các chất ức chế ALOX15 tiềm năng sau sàng lọc ảo

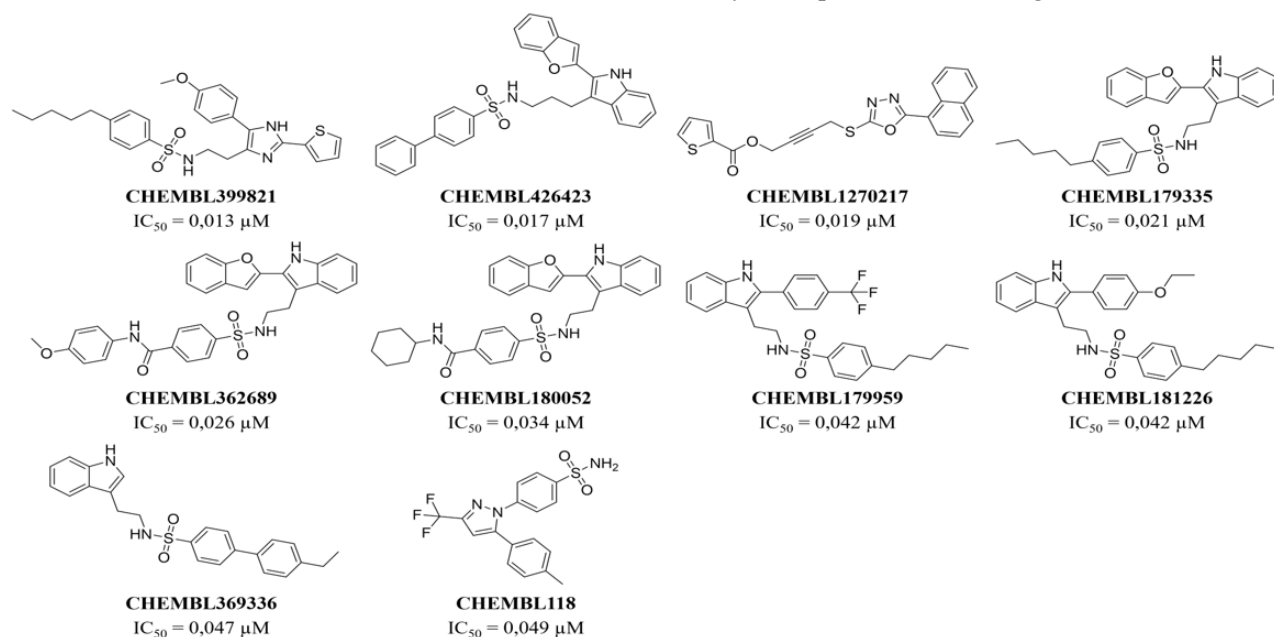
Sau bước sàng lọc ảo, các hợp chất tiềm năng ức chế ALOX15 được tiến hành phân loại cấu trúc tự động thông qua hệ thống phân loại hóa học ChemOnt – một ứng dụng từ nền tảng ClassyFire (<http://classyfire.wishartlab.com/>), với cơ sở dữ liệu gồm hơn 4 800 nhóm cấu trúc [11].

3 Kết quả nghiên cứu

3.1 Mô hình pharmacophore các chất ức chế ALOX15

Có 118 truy vấn pharmacophore được tạo thành từ tập xây dựng gồm 5 hợp chất khung cấu trúc đa dạng, có giá trị hoạt tính ức chế thụ thể ALOX15 $IC_{50} \leq 5 \mu M$. Có 10 truy vấn không thỏa điều kiện độ chồng phủ (overlap) $\geq 2,5$, 108 truy vấn còn lại đều thỏa điều kiện độ đúng (accuracy) bằng 1 và giá trị bao phủ (cover) bằng 5 và giá trị chồng phủ (overlap) $\geq 2,5$. Trong đó có 1 truy vấn được hình thành bởi 5 điểm và 107 truy vấn được hình thành bởi 4 điểm.

Tiến hành đánh giá 108 truy vấn bởi tập dữ liệu gồm 207 hợp chất có hoạt tính được thu thập và tập bao gồm 550 decoy được tạo từ 10 hợp chất có $IC_{50} < 0,05 \mu M$ (Hình 1), tại server DUD.E (<https://dude.docking.org/>). Kết quả đánh giá cho thấy 5 truy vấn Rhda_13, RHda_7, HHaa_3, RHHd_1 và HHaa_2 có khả năng nhận diện tương đối tốt các chất có hoạt tính ức chế và các chất decoy. Kết quả thể hiện ở Bảng 1.

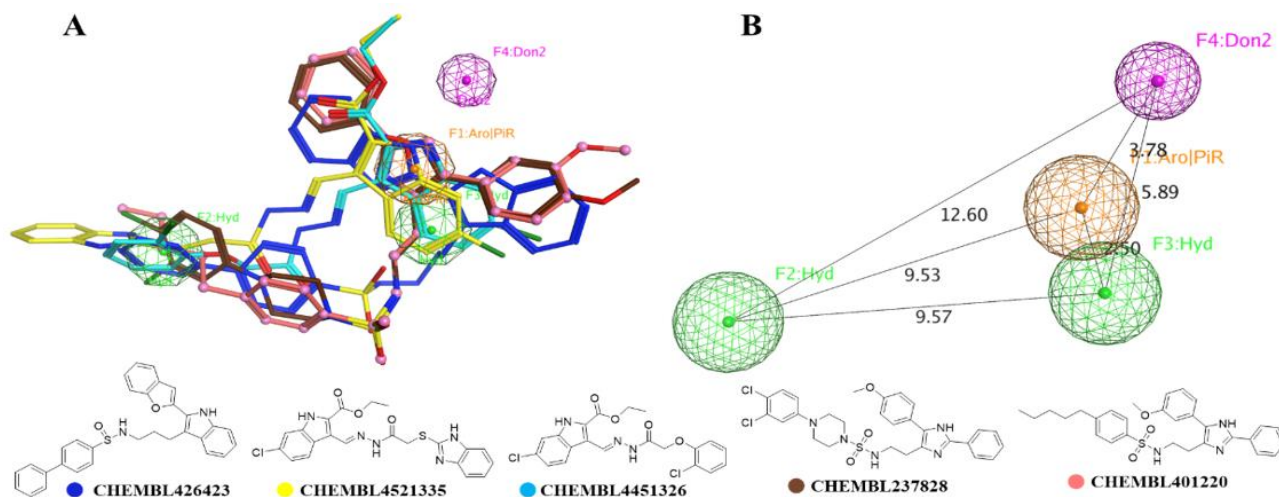


Hình 1 Cấu trúc 2D và giá trị IC_{50} của 10 chất xây dựng tập decoy

Bảng 1 Kết quả đánh giá truy vấn pharmacophore

STT	Truy vấn	TP	TN	FP	FN	Độ nhạy(%)	Độ đặc hiệu (%)	GH dương	GH âm	ACC (%)
Đánh giá trên tập có hoạt tính ức chế và tập decoy										
1	HHaa_3	137	369	181	70	66,18	67,09	0,55	0,76	66,84
2	RHda_13	112	509	41	95	54,11	92,55	0,64	0,88	82,03
3	HHaa_2	110	430	120	97	53,14	78,18	0,50	0,80	71,33
4	RHda_7	126	438	112	81	60,87	79,64	0,57	0,82	74,50
5	RHHd_1	112	456	94	95	54,11	82,91	0,54	0,83	75,03
Đánh giá trên tập có hoạt tính ức chế và tập không có hoạt tính										
6	HHaa_3	137	465	316	70	66,18	59,54	0,48	0,73	60,93
7	RHda_13	112	655	126	95	54,11	83,87	0,51	0,86	77,63
8	HHaa_2	110	529	252	97	53,14	67,73	0,42	0,76	64,68
9	RHda_7	126	651	130	81	60,87	83,35	0,55	0,86	78,64
10	RHHd_1	112	717	64	95	54,11	91,81	0,59	0,90	83,91

Kết quả cho thấy truy vấn RHHd_1 có khả năng nhận diện tương đối tốt các các hợp chất ức chế ALOX15 tiềm năng và rất tốt đối với các chất không có hoạt tính đã thu thập được dùng để đánh giá. Điều này chứng minh truy vấn RHHd_1 phù hợp nhất với điểm số GH của các hợp chất ức chế có hoạt tính ức chế (0,59) và các hợp chất không có hoạt tính (0,90) nên phù hợp để ứng dụng làm mô hình sàng lọc nhanh các chất ức chế tiềm năng trên ALOX15 trên 3 cơ sở dữ liệu chất tự nhiên. Hình ảnh truy vấn RHHd_1 được thể hiện tại Hình 2.



Hình 2 Mô hình pharmacophore RHHd_1 các chất ức chế thụ thể JNK

(A) Các chất ức chế ALOX15 xây dựng mô hình (B) Các khoảng cách và góc

3.2 Sàng lọc dựa trên dự đoán dược động học và độc tính (ADMET)

Từ tập dữ liệu gồm 792 218 hợp chất tự nhiên được thu thập từ 3 cơ sở dữ liệu COCONUT, NPASS và Phenol Explorer vào tháng 06 năm 2025. Tiến hành áp dụng luật năm của Lipinski để loại bỏ nhanh các chất không có tiềm năng phát triển thành thuốc đường uống còn lại 394 476 hợp chất. Các hợp chất này được tiếp tục sàng lọc qua các mô hình 3D-pharmacophore RRHa_1 đã

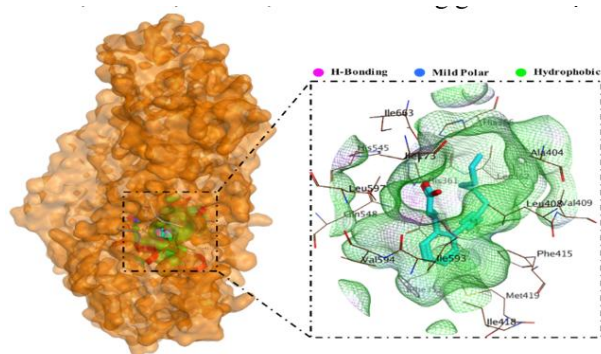
xây dựng được, kết quả thu được 38 388 hợp chất thỏa mô hình. Sau đó các hợp chất được đưa vào phần mềm ADMET Predictor® 13.0 được cung cấp bởi Simulations Plus để dự đoán dược động học phân tử và độc tính (ADMET) và đánh giá rủi ro qua các mô hình. Các ngưỡng rủi ro cho phép được đề xuất trong phát triển thuốc sử dụng đường uống như ADMET risk $\leq$ 6,5, Absn risk $\leq$ 3,5, TOX risk $\leq$ 1 và CYP risk $\leq$ 1 [8]. Kết quả đánh giá ADMET được trình bày tại Bảng 2.

Bảng 2 Kết quả phân tích rủi ro ADMET sau khi sàng lọc qua mô hình RHHd_1

Số chất thỏa ngưỡng rủi ro				Số chất thỏa mãn cả 4 ngưỡng
ADMET_risk $\leq 6,5$	Absn_risk $\leq 3,5$	CYP_risk ≤ 1	TOX_risk ≤ 1	
36 202 chất	36 395 chất	23 408 chất	32 837 chất	18 726 chất

3.3 Mô hình docking phân tử các chất ức chế ALOX15

Vị trí khoang gắn kết của đích tác động đã được xác định dựa trên server hỗ trợ CavityPlus 2022 với kích thước khoang là $(14,5 \times 12,5 \times 15,5)$ Å³; khoang trung tâm là $-52,75 \times 167,25 \times 36,75$. Khoang gắn kết được thể hiện tại Hình 3.

**Hình 3** Khoang gắn kết của thụ thể ALOX15

Các chất ức chế có ALOX15 đã biết giá trị $IC_{50} \leq 1 \mu M$ được tiến hành docking vào khoang gắn kết đã được xác định, kết quả có 1 hợp chất có điểm số docking dương, do cấu trúc khá công kênh, tất cả 115 chất còn lại có điểm số docking âm dao động từ $(-11,2$ đến $-6,2)$ kcal/mol. Sử dụng công cụ PLIF của phần mềm MOE để tiến hành thống kê và xác định các acid amin hình thành với 1 009 cấu hình của 116 chất ức chế đã biết có giá trị $IC_{50} \leq 1 \mu M$. Kết quả cho thấy 3 acid amin có tần suất gắn kết cao với chất ức chế bao gồm Glu357 (18,34 %), Gln548 (10,56 %) và Ile663 (23,59 %), cho thấy, khoang gắn kết đã được xác định phù hợp với các acid amin quan trọng được công bố trước đó [12-14]. Các liên kết chính được hình thành là tương tác aren, liên kết cho và nhận hydro.

Mô hình docking phân tử được đánh giá dựa trên kết quả docking của 116 chất có hoạt tính ức chế ALOX15 tốt ($IC_{50} \leq 1 \mu M$) và 781 chất không có hoạt tính trên ALOX15. Kết quả cho thấy mô hình docking của đích

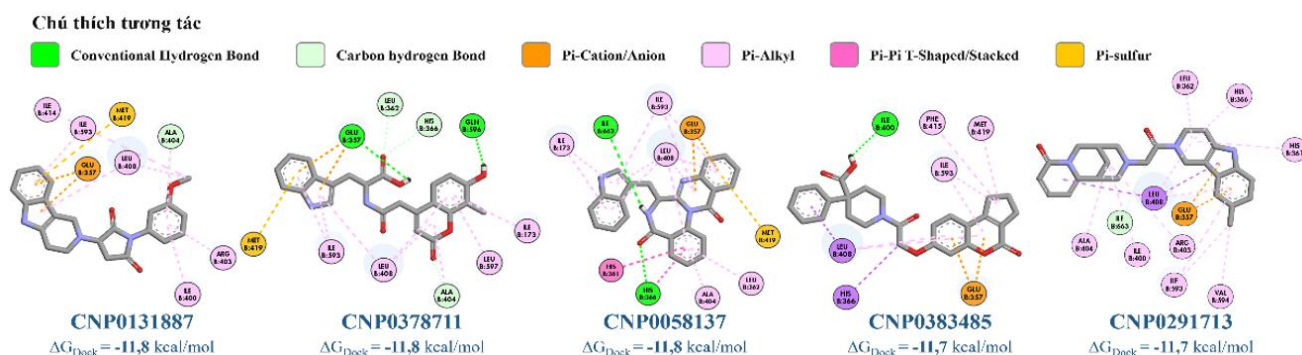
tác động ALOX15 có giá trị ROC – AUC: 0,785 ($> 0,5$) và giá trị TG là 0,362 ($> 0,25$). Chứng minh rằng, mô hình docking phân tử đã được xây dựng có khả năng dự đoán tốt, có thể dùng để sàng lọc các chất ức chế tiềm năng trên đích tác động ALOX15.

3.4 Các chất ức chế ALOX15 tiềm năng

Sau khi tiến hành docking 18.726 hợp chất từ nhiên thỏa ngưỡng rủi ro ADMET trong phát triển thuốc đường uống vào khoang gắn kết ALOX15 đã được xác định. Kết quả ghi nhận 42 hợp chất có điểm số docking tốt hơn các chất ức chế đã biết thu thập được ($\leq -11,3$ kcal/mol). Tuy nhiên, để thuận tiện và tối ưu hóa quá trình nghiên cứu nên 30 chất có điểm số $\Delta G_{Dock} \leq -11,5$ kcal/mol được lựa chọn để thực hiện các quy trình tiếp theo.

Phân tích đánh giá ADMET chi tiết được tiến hành để đánh giá tính giống thuốc và các đặc tính dược động học của 30 hợp chất này. Tổng quan cho thấy cả 30 chất đều đáp ứng luật năm của Lipinski, có khối lượng phân tử từ $(359,4-488,5)$ g/mol, số liên kết hydro và độ linh động nằm trong giới hạn cho phép, cho thấy khả năng hấp thu tốt qua đường uống.

Dựa trên các chỉ số ADMET, nghiên cứu đề xuất 5 hợp chất có tiềm năng cao (Hình 4), bao gồm: CNP0383485, CNP0131887, CNP0291713, CNP0378711 và CNP0058137. Trong đó CNP0131887 và CNP0291713 nổi bật với sinh khả dụng đường uống rất cao (Fb (%) 95,08 % và 99,99 %) và khả năng vượt BBB, phù hợp cho hướng điều trị bệnh thần kinh liên quan Ferroptosis. Ngoài ra, các hợp chất CNP0383485, CNP0131887 và CNP0291713, cũng thể hiện sinh khả dụng đường uống cao, thích hợp nghiên cứu để trở thành thuốc sử dụng bằng đường uống. Các hợp chất còn lại (CNP0378711 – 76,96 %, CNP0058137 – 81,53 %) có sinh khả dụng ở ngưỡng trung bình, tuy chưa tối ưu, nhưng hoàn toàn có thể được cải thiện thông qua thiết kế dạng bào chế hợp lý trong các bước phát triển sau.



Hình 4 Cấu trúc 5 hợp chất tiềm năng sau đánh giá ADMET

3.5 Phân tích cấu trúc của các chất ức chế tiềm năng sau sàng lọc ảo

Máy chủ ClassyFire được sử dụng để phân loại cấu trúc của 30 hợp chất ức chế tiềm năng ($\Delta G_{\text{dock}} \leq -11,5 \text{ kcal/mol}$) trên protein ALOX15 sau sàng lọc ảo. Kết quả 30 hợp chất được chia thành 5 nhóm cấu trúc chính là hợp chất hữu cơ dị vòng (50 %), acid hữu cơ (13,33 %), benzenoid (3,33 %), lipid và giống lipid (3,33 %), phenylpropanoids và polyketides (26,67 %) và hợp chất hữu cơ chứa oxy (3,33 %).

4 Thảo luận

ALOX15 được xem là một mục tiêu điều trị tiềm năng trong điều hòa ferroptosis và đã được nhiều công bố quốc tế ghi nhận. Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào ứng dụng mô hình 3D-pharmacophore để sàng lọc nhanh các chất ức chế ALOX15, qua đó khẳng định tính mới của đề tài. Nghiên cứu này xây dựng một quy trình *in silico* đa tầng gồm pharmacophore, ADMET Screening, docking phân tử và ADMET Evaluation, tạo nên hệ thống sàng lọc đồng bộ và toàn diện hơn so với các quy trình trước đây. Cách tiếp cận này cho phép loại bỏ sớm các hợp chất kém triển vọng, tối ưu thời gian và đảm bảo tính nhất quán giữa đặc tính hóa học, dược lý và an toàn của các phân tử.

Mô hình trong nghiên cứu này cũng được hình thành từ yếu tố kỵ nước và cho liên kết hydro, tương tự nghiên cứu trước [15]. Tuy nhiên, truy vấn RHHd_1 được xây dựng từ 4 đặc điểm (1 vòng thơm, 2 vùng kỵ nước, 1 yếu tố cho liên kết hydro), thay vì 3 điểm (1 vùng kỵ nước, 1 yếu tố cho và 1 yếu tố nhận hydro) như công bố trước, đồng thời nhấn mạnh vai trò của vòng thơm trong cấu trúc các chất ức chế ALOX15 tiềm năng.

Việc tích hợp ADMET Predictor® 13.0 giúp dự đoán chính xác hơn rủi ro hấp thu, chuyển hóa và độc tính thông qua các chỉ số “risk”, tạo nền tảng vững chắc trước khi tiến hành docking. Kết hợp với quá trình tối ưu năng lượng và tạo đa cấu dạng trong MOE, nghiên cứu giảm thiểu được sai lệch do hạn chế cấu dạng và tăng khả năng nhận diện tương tác phân tử tiềm năng. Quy trình này đã sàng lọc thành công 5 hợp chất tiềm năng với thông số ADMET đạt yêu cầu. Đánh giá SynthDiff cho thấy ba hợp chất (CNP0058137, CNP0383485 và CNP0131887) có khả năng tổng hợp cao (SynthDiff < 3), phù hợp ưu tiên cho các nghiên cứu tiếp theo. Hai hợp chất còn lại có mức độ tổng hợp trung bình và có thể cần tối ưu hóa cấu trúc. Kết quả này cho thấy tính hiệu quả và độ tin cậy của mô hình *in silico* đã xây dựng, đồng thời cung cấp nền tảng rõ ràng cho các bước xác thực thực nghiệm trong tương lai.

5 Kết luận và kiến nghị

ALOX15 là enzym then chốt thúc đẩy Ferroptosis, quá trình liên quan đến nhiều bệnh lý nghiêm trọng như rối loạn thần kinh, suy thận cấp hay tổn thương mô do tái tưới máu. Do đó, việc tìm kiếm chất ức chế ALOX15 có ý nghĩa lớn trong kiểm soát Ferroptosis. Nghiên cứu đã ứng dụng mô hình *in silico* đa tầng để sàng lọc các hợp chất tự nhiên tiềm năng. Từ ba cơ sở dữ liệu chất tự nhiên COCONUT, NPASS, Phenol Explorer, nghiên cứu đã tiến hành sàng lọc ảo bằng các mô hình *in silico* gồm mô hình 3D-pharmacophore, ADMET Screening và docking phân tử, qua đó xác định được 30 hợp chất ức chế ALOX15 tiềm năng có điểm số docking $\leq -11,5 \text{ kcal/mol}$. Tiến hành phân tích ADMET chi tiết bằng mô hình ADMET Predictor® 13.0 để phân tích các đặc

tính được động học, độc tính và khả năng giống thuốc. Kết quả xác định được 5 hợp chất: CNP0383485, CNP0131887, CNP0291713, CNP0378711 và CNP0058137 đạt hồ sơ an toàn trên gan – thận – tim tốt, không ức chế OAT1, không gây độc hERG và có sinh khả dụng đường uống thuận lợi. Đáng chú ý, CNP0131887 và CNP0291713 có khả năng vượt hàng rào máu não, tiềm năng cho bệnh thần kinh liên quan Ferroptosis. Phân tích ClassyFire cho thấy nhóm hợp chất tiềm năng thuộc các họ cấu trúc đa dạng như dị vòng, phenylpropanoid/polyketide và acid hữu cơ, góp phần mở rộng nền tảng hóa học cho phát triển thuốc hướng ALOX15. Kết luận mô hình sàng lọc *in silico* đã chứng minh hiệu quả và xác định được năm hợp chất

tự nhiên tiềm năng để tiếp tục đánh giá thực nghiệm trong phát triển thuốc điều hòa Ferroptosis. Nghiên cứu đề xuất tiếp tục sử dụng mô hình *in silico* đã xây dựng để sàng lọc trên các tập ngân hàng các hợp chất khác để tìm ra các chất ức chế thụ thể ALOX15 tiềm năng. Đồng thời, tiến hành thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* 05 hợp chất ức chế ALOX15 tiềm năng đã được dự đoán với các giá trị thông số nổi trội để phát triển thành thuốc mới hỗ trợ cho các liệu pháp điều trị mới cho những bệnh lý liên quan đến cơ chế chết tế bào Ferroptosis.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin cảm ơn Trường Đại học Nguyễn Tất Thành, Thành phố Hồ Chí Minh đã hỗ trợ nghiên cứu này.

Tài liệu tham khảo

1. Chen, F., Kang, R., Tang, D., & Liu, J. (2024). Ferroptosis: principles and significance in health and disease. *Journal of Hematology & Oncology*, 17(1), 41.
2. Shah, R., Shchepinov, M. S., & Pratt, D. A. (2018). Resolving the role of lipoxygenases in the initiation and execution of ferroptosis. *ACS Central Science*, 4(3), 387-396.
3. Liao, Y., Cao, P., & Luo, L. (2024). Development of novel ALOX15 inhibitors combining dual machine learning filtering and fragment substitution optimisation approaches, molecular docking and dynamic simulation methods. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 39(1), 2301756.
4. Strebhardt, K., & Ullrich, A. (2008). Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nature Reviews Cancer*, 8(6), 473-480.
5. Mysinger, M. M., Carchia, M., Irwin, J. J., & Shoichet, B. K. (2012). Directory of useful decoys, enhanced (DUD-E): better ligands and decoys for better benchmarking. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55(14), 6582-6594.
6. Le, M. T., Hoang, V. N., Nguyen, D. N., Bui, T. H. L., Phan, T. V., Huynh, P. N. H., ... & Thai, K. M. (2021). Structure-based discovery of ABCG2 inhibitors: A homology protein-based pharmacophore modeling and molecular docking approach. *Molecules*, 26(11), 3115.
7. Triballeau, N., Bertrand, H. O., & Acher, F. (2006). Are you sure you have a good model?. *Pharmacophores and Pharmacophore Searches*, 32, 325-364.
8. El-Saadi, M. W., Williams-Hart, T., Salvatore, B. A., & Mahdavian, E. (2015). Use of in-silico assays to characterize the ADMET profile and identify potential therapeutic targets of fusarochromanone, a novel anti-cancer agent. *In silico pharmacology*, 3(1), 6.
9. Lasko, T. A., Bhagwat, J. G., Zou, K. H., & Ohno-Machado, L. (2005). The use of receiver operating characteristic curves in biomedical informatics. *Journal of Biomedical Informatics*, 38(5), 404-415.
10. Empereur-Mot, C., Zagury, J. F., & Montes, M. (2016). Screening explorer—An interactive tool for the analysis of screening results. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 56(12), 2281-2286.
11. Djoumbou Feunang, Y., Eisner, R., Knox, C., Chepelev, L., Hastings, J., Owen, G., ... & Wishart, D. S. (2016). ClassyFire: automated chemical classification with a comprehensive, computable taxonomy. *Journal of Cheminformatics*, 8(1), 61.



12. Zhuravlev, A., Gavriluk, V., Chen, X., Aksenov, V., Kuhn, H., & Ivanov, I. (2024). Structural and Functional Biology of Mammalian ALOX Isoforms with Particular Emphasis on Enzyme Dimerization and Their Allosteric Properties. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(22), 12058.
13. Georgiou, N., Tzani, A., Vavougiou, K., Papadopoulos, C., Eleftheriadis, N., Šket, P., ... & Mavromoustakos, T. (2025). Synthesis of Anti-Inflammatory Drugs' Chalcone Derivatives and a Study of Their Conformational Properties Through a Combination of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy and Molecular Modeling. *Pharmaceuticals*, 18(1), 88.
14. Wang, Y., Zeng, L., Deng, W., Wang, J., & Zhang, J. (2025). The molecular reactive pathway between lipoxygenase and lipase and reactive species generated in dielectric barrier discharge atmospheric cold plasma: An investigation using molecular docking. *Food Chemistry*, 465, 141973.
15. Li, Y., Zhang, Y., Wu, X., Gao, Y., Guo, J., Tian, Y., ... & Wang, X. (2021). Discovery of natural 15-LOX small molecule inhibitors from Chinese herbal medicine using virtual Screening, biological evaluation and molecular dynamics studies. *Bioorganic Chemistry*, 115, 105197.

Development of an *In silico* Model for Screening Potential ALOX15 Inhibitors Toward Ferroptosis Modulation

Tran Thi Anh Thu, Bui Long Hai, Nguyen Tran Lan Vy, Phan Thien Vy*
 Faculty of Pharmacy, Nguyen Tat Thanh University, Ho Chi Minh City, Viet Nam
 *ptvy@ntt.edu.vn

Abstract Ferroptosis is a distinct form of regulated cell death that is closely associated with several major diseases. Therefore, modulating ferroptosis has emerged as a promising therapeutic strategy, with ALOX15 highlighted as a key target. This study developed a multi-layered *in silico* framework to rapidly identify potential ALOX15 inhibitors through three stages. First, known ALOX15 inhibitors were collected and curated from the ChEMBL database. Next, two screening models, pharmacophore modeling and molecular docking, were constructed and evaluated to characterize essential chemical features involved in binding to ALOX15. Finally, the integrated model was applied to three large natural-product libraries (COCONUT, Phenol Explorer and NPASS), combining ADMET filtering, pharmacophore matching, and docking to prioritize promising candidates. From tens of thousands of compounds, 30 molecules with the highest docking scores underwent advanced ADMET evaluation. Five compounds emerged as top candidates, showing a strong balance of predicted bioactivity, multi-organ safety, and pre-clinical development potential. These molecules represent promising roles in developing ferroptosis-modulating therapeutics through ALOX15 inhibition. The study recommends expanding the model to additional compound libraries and performing *in vitro* and *in vivo* experiments to validate biological activity.

Keywords ALOX15, Ferroptosis, *in silico*, natural products.