

STUDY ON MOLECULAR DOCKING AND DRUG-LIKENESS PROPERTIES OF SAPONIN T-17 ISOLATED PREVIOUSLY FROM *Tupistra chinensis* Baker

Bui Van Luc¹, Tu Quang Tan², Nguyen Duc Hung^{2*}, Chu Hoang Mau²

¹Cua Ong Middle School, Quang Ninh, ²TNU - University of Education

| ARTICLE INFO | ABSTRACT |
|--|---|
| <p>Received: 14/7/2025</p> <p>Revised: 14/8/2025</p> <p>Published: 14/8/2025</p> | <p>Gastric carcinoma constitutes a significant worldwide health challenge, occupying the fifth position in prevalence and the fourth in mortality attributable to neoplasms. Investigations conducted in recent times underscore the steroid saponin T-17 obtained from <i>Tupistra chinensis</i> Baker as prospective natural substitutes, oriented toward apoptosis, a vital mechanism of programmed cellular demise intended for the eradication of compromised cells. Bcl-xl, classified as an anti-apoptotic entity, impedes apoptosis via the obstruction of pro-apoptotic element liberation from mitochondria, establishing it as an essential objective in neoplastic therapies. The current inquiry assessed the molecular pathways of T-17 functioning as an antineoplastic substance against Bcl-xl (3SPF) in human gastric malignancy through computational techniques. Molecular docking procedures indicated that T-17 displays augmented stability and improved accommodation within the 3SPF protein cavity in comparison to ABT-737. Computational ADMET assessments revealed an advantageous pharmacokinetic configuration for T-17, incorporating adequate absorption and reliable metabolic processes, devoid of apprehensions regarding AMES mutagenicity. Such observations situate T-17 as a viable principal molecule for gastric carcinoma management through the restraint of apoptosis facilitated by Bcl-xl, offering a framework for the formulation of entities exhibiting elevated safety and potency attributes directed at apoptotic cascades in oncological interventions.</p> |
| <p>KEYWORDS</p> <p>3SPF</p> <p>Apoptosis</p> <p>Drug-likeness</p> <p>Molecular docking</p> <p>Saponin T-17</p> <p><i>Tupistra chinensis</i> Baker</p> | |

NGHIÊN CỨU DOCKING PHÂN TỬ VÀ ĐẶC TÍNH GIỐNG THUỐC CỦA HỢP CHẤT SAPONIN T-17 PHÂN LẬP TỪ LOÀI *Tupistra chinensis* Baker

Bùi Văn Lực¹, Từ Quang Tân², Nguyễn Đức Hùng^{2*}, Chu Hoàng Mậu²

¹Trường Trung học cơ sở Cửa Ông, tỉnh Quảng Ninh, ²Trường Đại học Sư phạm – ĐH Thái Nguyên

| THÔNG TIN BÀI BÁO | TÓM TẮT |
|---|--|
| <p>Ngày nhận bài: 14/7/2025</p> <p>Ngày hoàn thiện: 14/8/2025</p> <p>Ngày đăng: 14/8/2025</p> | <p>Ung thư dạ dày, một gánh nặng sức khỏe toàn cầu lớn lao với vị trí thứ năm về mức độ phổ biến và thứ tư về nguyên nhân tử vong liên quan đến ung thư, thúc đẩy việc tìm kiếm các liệu pháp mới mẽ. Các nghiên cứu gần đây nhấn mạnh saponin steroid T-17 chiết xuất từ <i>Tupistra chinensis</i> Baker như các lựa chọn tự nhiên thay thế tiềm năng, nhắm đến apoptosis, một quá trình chết tế bào theo chương trình thiết yếu nhằm loại bỏ các tế bào bị tổn thương. Bcl-xl, một protein chống apoptosis, ức chế apoptosis bằng cách ngăn chặn sự phóng thích các yếu tố thúc đẩy apoptosis từ ty thể, biến nó thành một mục tiêu then chốt trong điều trị ung thư. Nghiên cứu này đã khảo sát cơ chế phân tử của T-17 như một tác nhân chống ung thư đối với Bcl-xl (3SPF) trong ung thư dạ dày ở người sử dụng các tiếp cận <i>in silico</i>. Docking phân tử đã tiết lộ rằng T-17 chứng tỏ độ ổn định vượt trội và khả năng định vị hóa tốt hơn trong túi protein 3SPF so với ABT-737. Phân tích ADMET <i>in silico</i> chỉ ra hồ sơ dược động học thuận lợi của T-17, bao gồm khả năng hấp thụ khả quan và chuyển hóa ổn định, mà không có lo ngại về độc tính AMES. Những phát hiện này định vị T-17 như một hợp chất dẫn đầu triển vọng cho liệu pháp ung thư dạ dày bằng cách ức chế apoptosis trung gian qua Bcl-xl, cung cấp nền tảng cho việc thiết kế các hợp chất an toàn hơn, hiệu quả hơn nhắm đến các con đường apoptosis trong điều trị ung thư.</p> |
| <p>TỪ KHÓA</p> <p>3SPF</p> <p>Chết theo chương trình</p> <p>Đặc tính giống thuốc</p> <p>Docking phân tử</p> <p>Saponin T-17</p> <p><i>Tupistra chinensis</i> Baker</p> | |

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.13226>

* Corresponding author. Email: hungnd@tnue.edu.vn

1. Đặt vấn đề

Năm 2022, thế giới ghi nhận gần 20 triệu ca ung thư mới và hơn 9,7 triệu trường hợp tử vong do ung thư trên toàn cầu [1]. Ung thư dạ dày xếp hạng thứ năm về mức độ phổ biến và là một trong những nguyên nhân góp phần tăng tỷ lệ tử vong toàn cầu. Các phương pháp điều trị ung thư bao gồm phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, liệu pháp miễn dịch và liệu pháp nhắm mục tiêu [2], [3]. Tuy nhiên, các vấn đề như tái phát ung thư, kháng thuốc và độc tính đối với mô không phải mục tiêu vẫn còn tồn tại. Gần đây, nhiều nghiên cứu đã tập trung vào các hợp chất sinh học tự nhiên từ cây dược liệu như những lựa chọn thay thế cho hóa chất truyền thống nhằm tác động đến apoptosis, đặc biệt trong lĩnh vực điều trị ung thư [4].

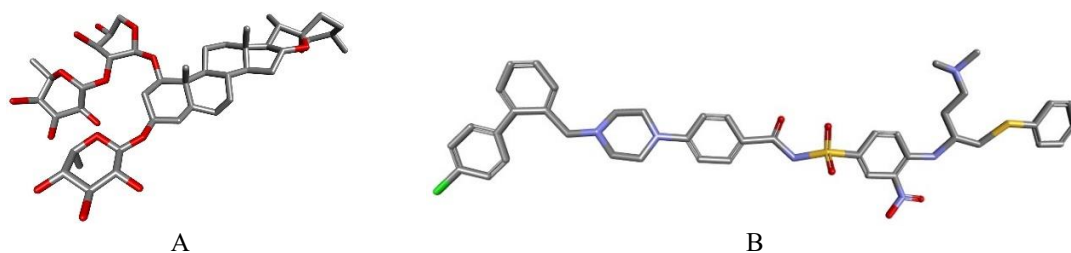
Apoptosis, hay còn gọi là chết tế bào theo chương trình, là một quá trình sinh học thiết yếu, đặc trưng bởi các biến đổi hình thái và sinh hóa đặc trưng. Khi quá trình apoptosis bị ức chế, các tế bào lẽ ra phải bị chết có thể tồn tại và góp phần vào sự phát triển của các bệnh lý, trong đó có ung thư [5]. Hiện tượng này có thể xảy ra thông qua nhiều cơ chế khác nhau, bao gồm hoạt động của họ protein Bcl-xl. Các protein thuộc họ Bcl-xl là nhóm protein chủ yếu trên màng ty thể ngoại vi, đóng vai trò cốt lõi trong việc kiểm soát apoptosis. Chính vì vậy, các protein họ Bcl-xl thường được xem là protein chống apoptosis [6]. Tuy nhiên, sự biểu hiện quá mức của các protein chống apoptosis thuộc họ Bcl-xl là yếu tố quan trọng thúc đẩy sự hình thành và tiến triển của nhiều loại ung thư ở người. Do vậy, việc nhắm mục tiêu vào protein Bcl-xl lại là một cách tiếp cận đầy hứa hẹn trong liệu pháp chống ung thư [7]. Việc khai thác các sản phẩm tự nhiên để ức chế protein Bcl-xl có thể trở thành một chiến lược hấp dẫn trong điều trị ung thư. Trong số các hợp chất này, saponin steroid đã được ghi nhận sở hữu khả năng điều trị ung thư dạ dày thông qua cơ chế apoptosis [8], [9]. Một nghiên cứu trước đó đã báo cáo về việc phân lập hợp chất saponin steroid T-17 từ loài *Tupistra chinensis* Baker với hoạt tính độc tế bào tiềm năng chống lại các dòng tế bào ung thư dạ dày (SGC-7901, AGS, MGC-803, NCI-N87, BGC-823) với giá trị IC₅₀ dao động từ 7,35 đến 9,33 μ M [10]. Tuy nhiên, các cơ chế phân tử của hoạt tính này vẫn chưa được làm sáng tỏ.

Thiết kế thuốc dựa trên cấu trúc là một phương pháp tính toán tận dụng cấu trúc ba chiều của các mục tiêu sinh học để thiết kế và tối ưu hóa các dược phẩm mới. Đây là kỹ thuật hiện đại, được dẫn dắt bởi tin sinh học, giúp đẩy nhanh quá trình phát hiện thuốc, giảm thiểu chi phí và nâng cao hiệu suất của các phòng thí nghiệm nghiên cứu [11], [12]. Trong số các kỹ thuật đó, docking phân tử và dự đoán đặc tính giống thuốc ADMET là những công cụ quan trọng trong phát hiện thuốc, đặc biệt để xác định, đánh giá độ ổn định cấu trúc và hoàn thiện các hợp chất dẫn đầu mới [13], [14]. Vì vậy, trong nghiên cứu này, cơ chế tác động ở mức độ phân tử của hợp chất saponin steroid T-17 với ung thư dạ dày sẽ được làm sáng tỏ bằng phương pháp docking phân tử và đặc tính giống thuốc thông qua việc nhắm đến protein thuộc họ Bcl-xl. Những kết quả này sẽ tạo cơ sở cho việc xác nhận thực nghiệm và tối ưu hóa hợp chất saponin steroid như các phương pháp điều trị hiệu quả và an toàn đối với ung thư dạ dày.

2. Đối tượng, phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Hợp chất saponin steroid T-17 đã được phân lập trong nghiên cứu trước đó của Xu và cộng sự (2020) [10]. Hợp chất saponin steroid T-17 có công thức hóa học C₄₄H₇₂O₁₆ và khối lượng phân tử 856.482 *m/z*. ABT-737, một dược phẩm hóa trị liệu được phê duyệt để điều trị các loại ung thư, với công thức phân tử C₄₂H₄₅ClN₆O₅S₂ và khối lượng phân tử 812.2581 *m/z*, được sử dụng làm chất tham chiếu so sánh (Hình 1). Các cấu trúc hai chiều của các hợp chất được xây dựng dưới định dạng .sdf và chuyển đổi thành cấu trúc ba chiều ở định dạng .pdb thông qua phần mềm ChemDraw Prime v23.1 (Perkin Elmer, Mỹ) và Biovia Discovery Studio Visualizer v24.1 (Dassault Systemes BIOVIA, Mỹ).



Hình 1. Cấu trúc hóa học 3 chiều của hợp chất T-17 (A) và ABT-737 (B)

2.2. Đánh giá hoạt tính sinh học của hợp chất T-17

Hoạt tính sinh học của hợp chất T-17 đối với các dòng tế bào ung thư dạ dày (SGC-7901, AGS, MGC-803, NCI-N87, BGC-823) đã được tiến hành trong nghiên cứu trước đó của Xu và cộng sự (2020) [10]. Kết quả nghiên cứu cho thấy, hợp chất T-17 có hoạt tính gây độc mạnh đối với các dòng tế bào ung thư trên, với giá trị IC₅₀ dao động từ 7,35 đến 9,33 μ M.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Phương pháp docking phân tử

Phương pháp docking phân tử đã được trình bày trong nghiên cứu trước của Hoàng Việt Cường và cộng sự [15]. Cụ thể, cấu trúc ba chiều của các hợp chất T-17 và ABT-737 được xây dựng dưới định dạng .pdb thông qua phần mềm Biovia Discovery Studio Visualizer. Các hydro phân cực và tính toán Gasteiger được bổ sung, đồng thời cho phép tất cả các xoắn ốc quay tự do. Cấu trúc ba chiều của protein mục tiêu chống apoptosis Bcl-x1 (protein ID: 3SPF) được trích xuất từ Ngân hàng Dữ liệu Protein RCSB dưới định dạng .pdb [16]. Quá trình docking phân tử giữa protein và các ligand được thực hiện bằng phần mềm Molecular Operating Environment 2024 (Chemical Computing Group, Canada). Kích thước hộp được thiết lập là $x = 60$, $y = 68$, $z = 48$, với khoảng cách giữa các điểm lưới là 0,375 Å. Tọa độ vị trí docking được xác định là $x = 32,280$ Å, $y = 14,903$ Å và $z = -21,401$ Å trong túi protein 3SPF. Thuật toán di truyền Lamarckian được áp dụng để xác định các cấu hình liên kết ligand-protein có năng lượng thuận lợi nhất.

2.3.2. Phương pháp đánh giá đặc tính giống thuốc ADMET

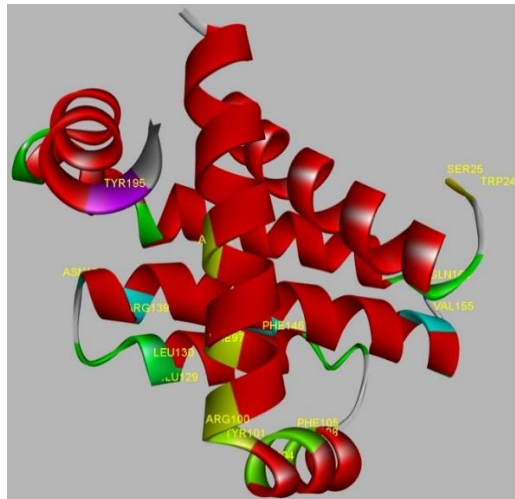
Dự đoán tính giống thuốc ADMET (hấp thụ, phân bố, chuyển hóa, bài tiết cùng độc tính) đóng vai trò thiết yếu trong quá trình phát hiện thuốc, phản ánh mức độ phù hợp của một phân tử làm dược phẩm đường uống, được đánh giá dựa trên các đặc trưng như độ hòa tan, khả năng thấm và độ bền chuyển hóa. Đánh giá định tính này dự báo khả năng của hợp chất trong việc đạt được hấp thụ, phân bố, chuyển hóa và bài tiết hiệu quả. Dược động học *in silico* hỗ trợ bổ sung thông qua việc áp dụng các mô hình tính toán và thuật toán để mô phỏng hoạt động của thuốc trong cơ thể, với trọng tâm vào các khía cạnh ADMET. Những mô phỏng này, thường được triển khai trước hoặc đồng thời với các thử nghiệm thực nghiệm, góp phần nâng cao hiệu suất phát triển thuốc [17]. Dựa trên nền tảng tiếp cận tính toán này, nghiên cứu hiện tại đã tiến hành phân tích các đặc tính giống thuốc của các hợp chất được lựa chọn bằng cơ sở dữ liệu pkCSM [18].

3. Kết quả và bàn luận

3.1. Docking phân tử của hợp chất T-17 và ABT-737

Docking phân tử đóng vai trò quan trọng như một quy trình sàng lọc nhằm xác định các hợp chất có khả năng liên kết với vị trí có cấu trúc đã biết. Theo đó, nội dung nghiên cứu này hướng tới việc xác định năng lượng liên kết cùng các tương tác giữa protein 3SPF và các hợp chất được lựa chọn. Các vị trí tại trung tâm hoạt động của protein đại diện cho trung tâm phản ứng, nơi gắn kết với chất nền, tạo ra hiệu ứng sinh học, thúc đẩy quá trình chuyển đổi sang trạng thái chuyển tiếp, và sau đó giải phóng sản phẩm. Do vậy, trước khi thực hiện docking phân tử, các vị trí tại

trung tâm hoạt động trong protein 3SPF đã được xác định. Việc trực quan hóa cấu trúc của protein 3SPF đã làm nổi bật các vị trí tại trung tâm hoạt động bao gồm Trp24, Ser25, Ala93, Phe97, Arg100, Tyr101, Ala104, Phe105, Leu108, Glu129, Leu130, Asn136, Arg139, Phe146, Val155, Gln160, Tyr195 (Hình 2).



Hình 2. Các vị trí tại trung tâm hoạt động của protein 3SPF

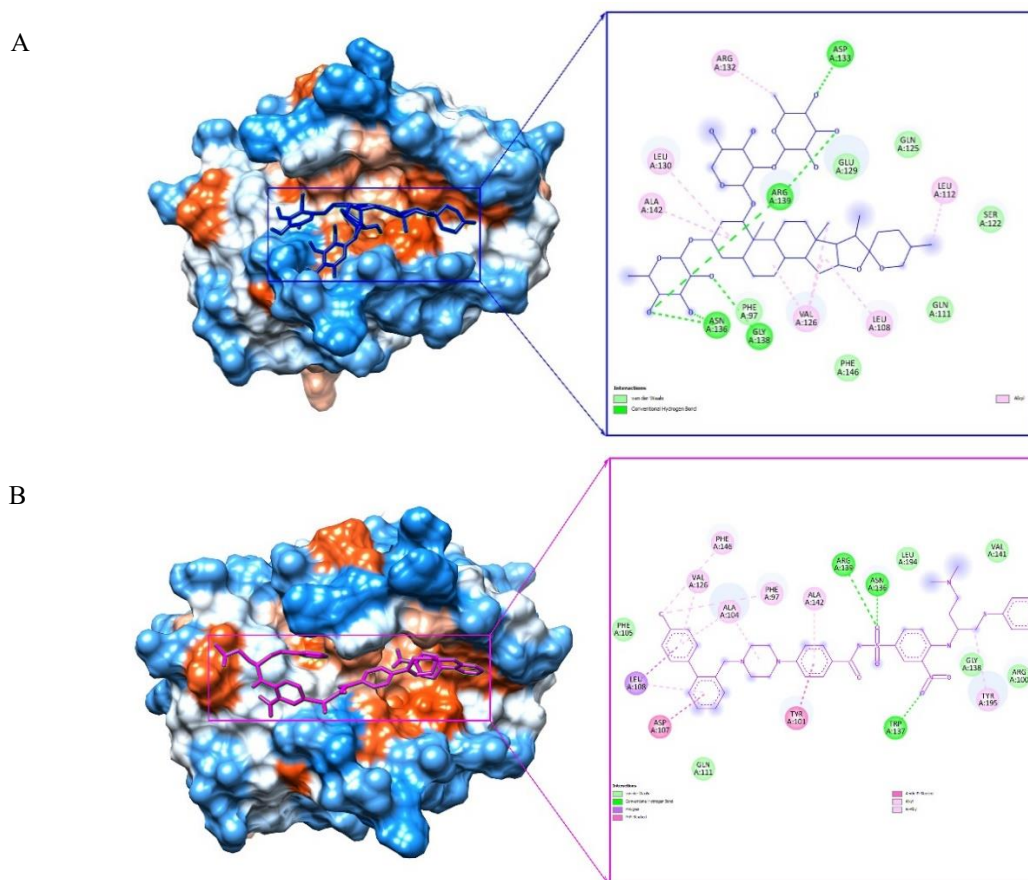
Các tương tác của hợp chất T-17 và ABT-737 bên trong các túi liên kết của protein 3SPF được thể hiện trong Bảng 1. Các amino acid tham gia vào tương tác cùng vị trí của chúng trong vùng liên kết ligand đã được xác định. Các liên kết hydro, tương tác van der Waals và liên kết hydrophobic giữa protein và các hợp chất T-17 và ABT-737 đã được chứng minh thông qua docking phân tử. Mỗi tương tác phân tử cụ thể với các amino acid của protein 3SPF được trình bày trong Hình 3.

Bảng 1. Tương tác phân tử giữa hợp chất T-17 với ABT-737 và protein 3SPF

| N ^o | Hợp chất | Năng lượng liên kết (kcal/mol) | Liên kết hydro | Tương tác van der Waals | Liên kết hydrophobic |
|----------------|----------|--------------------------------|--------------------------------|--|---|
| 1 | T-17 | -10,95 | Asp133, Asn136, Gly138, Arg139 | Phe97, Gln111, Ser122, Gln125, Glu129, Phe146 | Leu108, Leu112, Val126, Leu130, Arg132, Ala142 |
| 2 | ABT-737 | -9,18 | Asn136, Trp137, Arg139 | Arg100, Phe105, Gln111, Gly138, Val141, Leu194 | Phe97, Tyr101, Ala104, Asp107, Leu108, Val126, Ala142, Phe146, Tyr195 |

Hợp chất T-17 đã tương tác với các amino acid của protein 3SPF thông qua liên kết hydro (Asp133, Asn136, Gly138, Arg139), tương tác van der Waals (Phe97, Gln111, Ser122, Gln125, Glu129, Phe146) và liên kết hydrophobic (Leu108, Leu112, Val126, Leu130, Arg132, Ala142). Trong số đó, các amino acid Phe97, Arg100, Tyr101, Ala104, Phe105, Leu108, Glu129, Leu130, Asn136, Arg139 và Phe146 là các vị trí thuộc trung tâm hoạt động của protein 3SPF. Năng lượng liên kết giữa hợp chất T-17 và protein 3SPF là -10,95 kcal/mol (Hình 3A).

Hợp chất tham chiếu ABT-737 liên kết với protein 3SPF thông qua các tương tác liên kết hydro (Asn136, Trp137, Arg139), tương tác van der Waals (Arg100, Phe105, Gln111, Gly138, Val141, Leu194) cùng liên kết hydrophobic (Phe97, Tyr101, Ala104, Asp107, Leu108, Val126, Ala142, Phe146, Tyr195). Trong số đó, các amino acid Phe97, Arg100, Tyr101, Ala104, Phe105, Leu108, Glu129, Leu130, Asn136, Arg139, Phe146, Val155, Gln160, Tyr195 được đặt tại trung tâm hoạt động của protein 3SPF. Năng lượng liên kết của hợp chất ABT-737 với protein 3SPF đạt -9,18 kcal/mol (Hình 3B).



Hình 3. Mô hình docking phân tử 3 chiều và tương tác 2 chiều của hợp chất T-17 (A) và ABT-737 (B) với protein 3SPF

Tất cả các hợp chất được khảo sát đều biểu lộ các liên kết hydro, tương tác van der Waals cùng liên kết hydrophobic với protein 3SPF, trong đó liên kết hydro và tương tác hydrophobic đóng vai trò then chốt trong việc ổn định phức hợp ligand-protein [19], [20]. Lực van der Waals hỗ trợ quá trình hình thành phức hợp protein-ligand, góp phần vào độ ổn định tổng thể cùng ái lực liên kết của phức hợp nhờ hiệu ứng tích lũy, đồng thời củng cố cấu trúc ba chiều của cả protein lẫn ligand [21]. Hợp chất T-17 thể hiện mức độ tương tác cao nhất với protein 3SPF (16 tương tác, bao gồm 7 vị trí trung tâm hoạt động: Phe97, Leu108, Glu129, Leu130, Asn136, Arg139, Phe146), với các liên kết hydro mạnh dẫn đến giá trị năng lượng liên kết cao (-10,95 kcal/mol). Ngược lại, hợp chất tham chiếu ABT-737 biểu lộ nhiều tương tác hơn (18 tương tác, bao gồm 10 vị trí trung tâm hoạt động: Phe97, Arg100, Tyr101, Ala104, Phe105, Leu108, Asn136, Arg139, Phe146, Tyr195), song giá trị năng lượng liên kết thấp hơn (-9,18 kcal/mol), cho thấy ái lực yếu hơn. Độ mạnh của ái lực liên kết giữa receptor và ligand càng cao thì giá trị năng lượng liên kết càng âm [22]. Do đó, có thể kết luận rằng hợp chất T-17 là hợp chất nổi bật hơn, độ ổn định cao hơn và vị trí định vị tốt hơn trong túi liên kết của protein 3SPF. Việc đánh giá các đặc tính ADMET là thiết yếu nhằm xác nhận tiềm năng dược phẩm của hợp chất. Các phân tích này đã được triển khai đối với hợp chất T-17 so sánh với ABT-737, dựa trên nền tảng dữ liệu từ các nghiên cứu docking.

3.2. Đặc tính giống thuốc của hợp chất T-17 và ABT-737

Các ước tính hỗ trợ bởi máy tính đối với đặc tính ADMET trong quá trình phát hiện thuốc đã giảm thiểu đáng kể thời gian, chi phí cùng nguồn lực liên quan đến phát triển thuốc nhờ khả năng

xác định sớm và loại bỏ các ứng viên kém triển vọng. Do đó, các dự đoán ADMET đã được triển khai thông qua cơ sở dữ liệu pkCSM nhằm đánh giá khả năng sinh khả dụng đường uống của hợp chất T-17 so sánh với ABDT-737, với kết quả chi tiết được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2. Đặc tính giống thuốc của hợp chất T-17 và ABT-737

| Đặc tính giống thuốc | Đơn vị | T-17 | ABT-737 |
|---|-------------------------------------|--------|---------|
| Độ hòa tan trong nước | (Log mol/L) | -2,866 | -3,112 |
| Tính thấm Caco2 | (Log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s) | -0,536 | -0,101 |
| Hấp thụ qua đường ruột | (% Absorbed) | 77,218 | 83,243 |
| Độ thấm của da | (Log Kp) | -2,735 | -2,735 |
| Chất nền P-glycoprotein | Yes/No | Yes | Yes |
| Chất ức chế P-glycoprotein I | Yes/No | Yes | Yes |
| Chất ức chế P-glycoprotein II | Yes/No | No | Yes |
| Thể tích phân bố (VDss) | (Log L/kg) | -0,224 | -1,57 |
| Phân số không bị ràng buộc | (Fu) | 0,383 | 0,283 |
| Tính thấm hàng rào máu não (BBB) | (Log BB) | -2,096 | -1,172 |
| Tính thấm của hệ thần kinh trung ương | (Log PS) | -3,823 | -2,135 |
| Chất nền CYP2D6 | Yes/No | No | No |
| Chất nền CYP3A4 | Yes/No | Yes | Yes |
| Chất ức chế CYP1A2 | Yes/No | No | No |
| Chất ức chế CYP2C19 | Yes/No | No | Yes |
| Chất ức chế CYP2C9 | Yes/No | No | No |
| Chất ức chế CYP2D6 | Yes/No | No | No |
| Chất ức chế CYP3A4 | Yes/No | No | No |
| Độ thanh thải | (Log ml/min/kg) | 0,334 | -0,159 |
| Chất nền OCT2 thận | Yes/No | No | No |
| Độc tính AMES | Yes/No | No | No |
| Liều dung nạp tối đa (ở người) | (Log mg/kg/day) | -2,327 | 0,375 |
| Chất ức chế hERG I | Yes/No | No | No |
| Chất ức chế hERG II | Yes/No | Yes | Yes |
| Độc tính cấp tính ở chuột qua đường miệng (LD50) | (mol/kg) | 2,93 | 2,535 |
| Độc tính mãn tính ở chuột qua đường miệng (LOAEL) | (Log mg/kg_bw/day) | 4,617 | 2,459 |
| Độc tính với gan | Yes/No | No | Yes |
| Cảm giác da | Yes/No | No | No |
| Độc tính của <i>Tetrahymena pyriformis</i> | (Log ug/L) | 0,285 | 0,285 |
| Độc tính của cá mồi | (Log mM) | 10,477 | -1,471 |

Trong dự đoán ADMET, đặc tính hấp thụ (absorption) đại diện cho một thuộc tính quan trọng quyết định mức độ mà dược phẩm thâm nhập vào dòng máu sau khi được sử dụng. Việc nắm bắt đặc tính hấp thụ là cần thiết để dự báo hiệu quả và độ an toàn của dược phẩm [23]. T-17 có tỷ lệ hấp thụ 77,218%, thấp hơn ABT-737 (83,243%), nhưng cả hai đều cho thấy sinh khả dụng đường tiêu hóa tốt, với ABT-737 vượt trội hơn. T-17 có độ hòa tan tốt hơn (-2,866 log mol/L so với -3,112 log mol/L của ABT-737), hỗ trợ hấp thụ, dù ABT-737 có tính thấm Caco2 cao hơn (-0,101 so với -0,536 log Papp in 10⁻⁶ cm/s). Cả hai đều là cơ chất P-glycoprotein, nhưng ABT-737 ức chế cả P-gp I và II, trong khi T-17 chỉ ức chế P-gp I, có thể ảnh hưởng đến hấp thụ và kháng thuốc.

Đặc tính phân bố mô tả sự di chuyển của dược phẩm từ máu đến các mô và cơ quan. Thể tích phân bố (VDss) của T-17 (-0,224 log L/kg) cho thấy lan tỏa vừa phải, trong khi ABT-737 (-1,57 log L/kg) bị hạn chế hơn. Về hàng rào máu não (BBB), log BB của T-17 (-2,096) và ABT-737 (-1,172) đều cho thấy thấm kém, với T-17 hạn chế hơn. Tính thấm CNS của T-17 (log PS -3,823) thấp hơn ABT-737 (-2,135), đều thuộc loại thấm kém. Phân số không bị ràng buộc (Fu) của T-17 (0,383) cao hơn ABT-737 (0,283), gợi ý khả dụng tốt hơn, trong khi ABT-737 bị ràng buộc protein chặt hơn, có thể giảm sinh khả dụng.

Dự đoán chuyển hóa trong ADMET rất quan trọng vì ảnh hưởng đến hiệu quả và an toàn của thuốc. Enzyme Cytochrome P450 (CYP450), đặc biệt CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 và CYP3A4, đóng vai trò chính trong chuyển hóa thuốc và hợp chất nội/xenobiotic. T-17 là cơ chất CYP3A4, không ức chế các enzyme CYP khác, cho thấy hồ sơ chuyển hóa ổn định, ít tương tác thuốc. ABT-737 cũng là cơ chất CYP3A4 nhưng ức chế CYP2C19, gây phức tạp trong tương tác. Cả hai duy trì được động học ổn định, nhưng cần theo dõi tương tác CYP3A4 để đảm bảo hiệu quả điều trị chống ung thư.

Bài tiết dược phẩm (excretion) bao gồm sự loại bỏ hợp chất qua đa dạng các con đường. Độ thanh thải ảnh hưởng đến thời gian bán hủy của dược phẩm, từ đó quyết định tần suất liều lượng sử dụng. T-17 có độ thanh thải 0,334 log ml/min/kg, cao hơn ABT-737 (-0,159 log ml/min/kg), cho thấy T-17 bị loại bỏ nhanh hơn, có thể yêu cầu liều thường xuyên hơn. ABT-737 duy trì nồng độ lâu hơn, phù hợp với liều ít thường xuyên. Năng lượng liên kết docking của T-17 (-10,95 kcal/mol) tốt hơn ABT-737 (-9,18 kcal/mol), hỗ trợ hiệu quả gắn kết mục tiêu.

Các nghiên cứu ADMET, với trọng tâm mạnh mẽ vào độc tính (toxicity), đóng vai trò không thể thiếu trong việc mang đến các dược phẩm an toàn và hiệu quả cho bệnh nhân. Cả T-17 và ABT-737 không có độc tính AMES, cho thấy an toàn di truyền. ABT-737 có liều dung nạp tối đa tốt hơn (0,375 so với -2,327 log mg/kg/day). Cả hai ức chế hERG II, tăng rủi ro tim mạch. Độc tính cấp tính (LD50) tương đương, nhưng T-17 có độc tính mạn tính (LOAEL) cao hơn (4,617 so với 2,459 log mg/kg_bw/day). Độc tính cá minnow của ABT-737 thấp hơn (-1,471 so với 10,477 log mM). T-17 có tiềm năng chống ung thư nhờ năng lượng docking ổn định (-10,95 kcal/mol), nhưng cần nghiên cứu *in vivo* để xác nhận.

Dựa trên kết quả đánh giá ADMET *in silico* đối với T-17 và ABT-737, có thể kết luận rằng T-17 thể hiện hồ sơ dược động học triển vọng, với khả năng hấp thụ thuận lợi, phân bố trung bình, chuyển hóa ổn định thông qua CYP3A4 cùng độ thanh thải cân bằng. Mặc dù T-17 không biểu lộ độc tính AMES, song độ ổn định nâng cao cùng ái lực liên kết thuận lợi với 3SPF (-10,95 kcal/mol) nhấn mạnh tiềm năng của nó như một hợp chất dẫn đầu cho liệu pháp chống ung thư, đặc biệt trong việc nhắm mục tiêu ung thư thông qua cảm ứng apoptosis.

4. Kết luận

Các nghiên cứu docking phân tử đã được triển khai hiệu quả trên hợp chất T-17 và ABT-737. Kết quả docking phân tử chứng minh rằng T-17 biểu lộ độ ổn định cao hơn cùng vị trí định vị vượt trội trong túi protein 3SPF so với ABT-737. Các dự đoán ADMET *in silico* tiếp theo đã được thực hiện nhằm đánh giá khả năng sinh khả dụng đường uống của các hợp chất. Do đó, T-17 đáp ứng các tiêu chí dược động học chính yếu, với khả năng hấp thụ thuận lợi, phân bố trung bình, chuyển hóa ổn định thông qua CYP3A4 cùng độ thanh thải cân bằng mà không biểu lộ độc tính AMES. Là chất ức chế protein chống apoptosis (3SPF), T-17 nổi lên như một ứng viên triển vọng cho việc phát triển các tác nhân điều trị trong tương lai nhằm điều trị ung thư dạ dày ở người. Hơn nữa, T-17 cung cấp nền tảng cho việc thiết kế các hợp chất mới sở hữu hồ sơ an toàn được nâng cao, hoạt tính sinh học được cải thiện cùng các tiếp cận sáng tạo nhắm đến các con đường liên quan đến apoptosis trong liệu pháp ung thư dạ dày.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] F. Bray, M. Laversanne, H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel, I. Soerjomataram, and A. Jemal, "Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 74, no. 3, pp. 229–263, May 2024.
- [2] V. Mansouri, N. Beheshtizadeh, M. Gharibshahian, L. Sabouri, M. Varzandeh, and N. Rezaei, "Recent advances in regenerative medicine strategies for cancer treatment," *Biomed. Pharmacother.*, vol. 141, 2021, Art. no. 111875.
- [3] G. Leng, B. Duan, J. Liu, S. Li, W. Zhao, S. Wang, G. Hou, and J. Qu, "The advancements and prospective developments in anti-tumor targeted therapy," *Neoplasia*, vol. 56, 2024, Art. no. 101024.
- [4] M. A. Rahman, S. M. Rakib-Uz-Zaman, S. Chakraborti, S. K. Bhajan, R. D. Gupta, M. Jalouli, M. A. Parvez,

- M. H. Shaikh, E. Hoque Apu, A. H. Harrath, S. Moon, and B. Kim, "Advancements in utilizing natural compounds for modulating autophagy in liver cancer: Molecular mechanisms and therapeutic targets," *Cells*, vol. 13, no. 14, 2024, Art. no. 1186.
- [5] T. Koseki, K. Yamato, S. Krajewski, J. C. Reed, Y. Tsujimoto, and T. Nishihara, "Activin A-induced apoptosis is suppressed by BCL-2," *FEBS Lett.*, vol. 376, no. 3, pp. 247–250, 1995.
- [6] M. Li, D. Wang, J. He, L. Chen, and H. Li, "Bcl-XL: A multifunctional anti-apoptotic protein," *Pharmacol. Res.*, vol. 151, 2020, Art. no. 104547.
- [7] A. Ohtsu, S. Arai, T. Sawada, M. Kato, Y. Maeno, Y. Miyazawa, Y. Fujizuka, Y. Sekine, H. Koike, H. Matsui, and K. Suzuki, "Fibroblast growth factor receptor inhibitor erdafitinib promotes Mcl-1 degradation and synergistically induces apoptosis with Bcl-xL/Bcl-2 inhibitor in urothelial cancer cells," *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 628, pp. 76–83, 2022.
- [8] S. Bouabdallah, A. Al-Maktoum, and A. Amin, "Steroidal saponins: Naturally occurring compounds as inhibitors of the hallmarks of cancer," *Cancers*, vol. 15, no. 15, 2023, Art. no. 3900.
- [9] D. Lu, L. Huang, and C. Weng, "Unveiling the novel anti-tumor potential of digitonin, a steroidal saponin, in gastric cancer: A network pharmacology and experimental validation study," *Drug Des. Devel. Ther.*, vol. 19, pp. 2653–2666, 2025.
- [10] J. Xu, Z. Wang, Y. Huang, Y. Wang, L. Xiang, and X. He, "A spirostanol saponin isolated from *Tupistra chinensis* Baker simultaneously induces apoptosis and autophagy by regulating the JNK pathway in human gastric cancer cells," *Steroids*, vol. 164, 2020, Art. no. 108737.
- [11] N. D. C. Q. Bojórquez and M. R. S. Campos, "Traditional and novel computer-aided drug design (CADD) approaches in the anticancer drug discovery process," *Curr. Cancer Drug Targets*, vol. 23, no. 5, pp. 333–345, 2023.
- [12] E. Lionta, G. Spyrou, D. K. Vassilatis, and Z. Cournia, "Structure-based virtual screening for drug discovery: principles, applications and recent advances," *Curr. Top. Med. Chem.*, vol. 14, no. 16, pp. 1923–1938, 2014.
- [13] K. Kaavin, D. Naresh, M. R. Yogeshkumar, M. K. Prakash, S. Janarthanan, M. M. Krishnan, and M. Malathi, "In-silico DFT studies and molecular docking evaluation of benzimidazo methoxy quinoline-2-one ligand and its Co, Ni, Cu and Zn complexes as potential inhibitors of Bcl-2, Caspase-3, EGFR, mTOR, and PI3K, cancer-causing proteins," *Chem. Phys. Impact*, vol. 8, 2024, Art. no. 100418.
- [14] S. Zhang, K. Liu, Y. Liu, X. Hu, and X. Gu, "The role and application of bioinformatics techniques and tools in drug discovery," *Front. Pharmacol.*, vol. 16, 2025, Art. no. 1547131.
- [15] C. V. Hoang, T. Q. Tu, H. D. Nguyen, and M. H. Chu, "In silico studies of saponins from *Hoya verticillata* var. *verticillata* with important apoptosis potency," *Lett. Org. Chem.*, vol. 22, no. 11, pp. 1–9, 2025.
- [16] H. Zhou, J. Chen, J. L. Meagher, C.-Y. Yang, A. Aguilar, L. Liu, L. Bai, X. Cong, Q. Cai, X. Fang, J. A. Stuckey, and S. Wang, "Design of Bcl-2 and Bcl-xL Inhibitors with subnanomolar binding affinities based upon a new scaffold," *J. Med. Chem.*, vol. 55, no. 10, pp. 4664–4682, 2012.
- [17] L. L. G. Ferreira and A. D. Andricopulo, "ADMET modeling approaches in drug discovery," *Drug Discov. Today*, vol. 24, no. 5, pp. 1157–1165, 2019.
- [18] D. E. V. Pires, T. L. Blundell, and D. B. Ascher, "pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures," *J. Med. Chem.*, vol. 58, no. 9, pp. 4066–4072, 2015.
- [19] R. Patil, S. Das, A. Stanley, L. Yadav, A. Sudhakar, and A. K. Varma, "Optimized hydrophobic interactions and hydrogen bonding at the target-ligand interface leads the pathways of drug-designing," *PLoS One*, vol. 5, no. 8, 2010, Art. no. e12029.
- [20] G. Deogratias, D. M. Shadrack, J. J. E. Munissi, G. A. Kinunda, F. R. Jacob, R. P. Mtei, R. J. Masalu, I. Mwakyula, L. W. Kiruri, and S. S. Nyandoro, "Hydrophobic π - π stacking interactions and hydrogen bonds drive self-aggregation of luteolin in water," *J. Mol. Graph. Model.*, vol. 116, 2022, Art. no. 108243.
- [21] C. M. Roth, B. L. Neal, and A. M. Lenhoff, "Van der Waals interactions involving proteins," *Biophys. J.*, vol. 70, no. 2, pp. 977–987, 1996.
- [22] M. Y. Alesdfy, A. A. Ebnalwaled, M. Moustafa, and A. H. Said, "Investigating the binding affinity, molecular dynamics, and ADMET properties of curcumin-IONPs as a mucoadhesive bioavailable oral treatment for iron deficiency anemia," *Sci. Rep.*, vol. 14, no. 1, 2024, Art. no. 22027.
- [23] D. Dahlgren and H. Lennernäs, "Intestinal permeability and drug absorption: predictive experimental, computational and *in vivo* approaches," *Pharmaceutics*, vol. 11, no. 8, 2019, Art. no. 411.