

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC NAM CẦN THƠ**

**KHOA DƯỢC**

...๘๘๐•๘๘๐...



**NGUYỄN SĨ GIÁNG VÂN**

**NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG CÁC MÔ HÌNH 3D -  
PHARMACOPHORE TRÊN PHỨC HỢP  
PROTEIN INTERLEUKIN 21/INTERLEUKIN 21  
RECEPTOR**

**KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP ĐẠI HỌC**

**NGÀNH: DƯỢC HỌC**

**Mã số ngành: 7720201**

8-2023

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC NAM CẦN THƠ**

**KHOA DƯỢC**

•••••



**NGUYỄN SĨ GIÁNG VÂN**

**MSSV: 189843**

**NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG CÁC MÔ HÌNH 3D -  
PHARMACOPHORE TRÊN PHỨC HỢP  
PROTEIN INTERLEUKIN 21/INTERLEUKIN 21  
RECEPTOR**

**KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP ĐẠI HỌC**

**NGÀNH: DƯỢC HỌC**

**Mã số ngành: 7720201**

**CÁN BỘ HƯỚNG DẪN**

**ThS. NGUYỄN NGỌC LÊ**

8-2023

## CHẤP THUẬN CỦA HỘI ĐỒNG

Khóa luận “Nghiên cứu xây dựng các mô hình 3D-pharmacophore trên phức hợp protein interleukin 21/interleukin 21 receptor”, do sinh viên Nguyễn Sĩ Giáng Vân thực hiện dưới sự hướng dẫn của ThS. Nguyễn Ngọc Lê. Khóa luận đã báo cáo và được Hội đồng chấm khóa luận thông qua ngày 12/07/2023.

Ủy viên

(Ký tên)

Thư ký

(Ký tên)

-----  
ThS. Nguyễn Hiền Việt Anh

-----  
ThS. Huỳnh Phương Thảo

Phản biện 1

(Ký tên)

Phản biện 2

(Ký tên)

-----  
TS. Thái Thị Cẩm

-----  
TS. Nguyễn Minh Cường

Cán bộ hướng dẫn

(Ký tên)

Chủ tịch Hội đồng

(Ký tên)

-----  
ThS. Nguyễn Ngọc Lê

-----  
TS. Đỗ Văn Mãi

## LỜI CẢM ƠN

Trong suốt quá trình học tập tại Trường Đại học Nam Cần Thơ, em vô cùng biết ơn và trân trọng khi được các thầy cô truyền đạt những kiến thức chuyên sâu trong công tác Dục, được tạo điều kiện cho em có cơ hội báo cáo luận văn. Việc tiếp xúc như vậy, không những giúp em có thể củng cố kiến thức hiện tại mà còn gặt hái thêm kinh nghiệm hữu ích cho hành trang tốt nghiệp sau này.

Đặc biệt, em xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến **ThS. Nguyễn Ngọc Lê** đã trực tiếp hướng dẫn, giúp đỡ em hoàn thành khóa luận này.

Em cũng xin gửi lời cảm ơn đến bạn bè đã giúp đỡ em trong suốt quá trình này.

Do thời gian và trình độ còn hạn chế, bài báo cáo không thể tránh khỏi những thiếu sót. Em rất mong nhận được những góp ý của thầy cô và lấy đó làm động lực để hoàn thiện bản thân sau này.

Em xin chân thành cảm ơn!

*Cần Thơ, ngày 08 tháng 07 năm 2023*

**Người thực hiện**

**Nguyễn Sĩ Giáng Vân**

## **TRANG CAM KẾT**

Tôi xin cam kết khóa luận này được hoàn thành dựa trên các kết quả nghiên cứu của tôi và các kết quả nghiên cứu này chưa được dùng cho bất cứ khóa luận cùng cấp nào khác.

Cần Thơ, ngày 08 tháng 07 năm 2023

Người thực hiện

## DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

AID	Cytidine deaminase kích hoạt
AITD	Bệnh tuyến giáp tự miễn
Akt	Protein kinase B
Anti-CCP	Kháng thể kháng peptide citrullinated vòng
APS	Hội chứng kháng phospholipid
Arntl2	Thụ thể aryl hydrocarbon chuyển đổi nhân 2
ASC	Tế bào tiết kháng thể
BAFF	Yếu tố kích hoạt tế bào B
BCR	Thụ thể tế bào B
BLAST	Công cụ tìm kiếm các trình tự tương đồng
CSDL	Cơ sở dữ liệu
CXCL10	C-X-C Motif Chemokine Ligand 10
CXCR5	CXC chemokine receptor 5
FLS	Tế bào hoạt dịch kiểu nguyên bào sợi đệm
GC	Trung tâm mầm
GCA	Viêm động mạch tế bào khổng lồ
GMCSF	Yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt - đại thực bào
GPIIb	Glycoprotein IIb
Gzma	Granzyme A
Gzmb	Granzyme B
ITP	Giảm tiểu cầu miễn dịch
Jak	Janus tyrosine kinase
LBVS	Sàng lọc ảo dựa trên phối tử
LCMV	Lymphocytic choriomeningitis virus
LSG	Tuyến nước bọt môi
MAPK	Protein kinase hoạt hóa bằng mitogen
MOE	Molecular Operating Environment
mTOR	Chất điều chỉnh chuyển hóa tế bào T
MuPyV	Mô hình lây nhiễm polyomavirus
NFAT	Yếu tố nhân của tế bào T hoạt hóa
NILR	Thụ thể interleukin mới
NK	Tế bào tiêu diệt tự nhiên

NKG2D	Natural killer group 2 member D
NKT	Tế bào T tiêu diệt tự nhiên
NMR	Cộng hưởng từ hạt nhân
NOD	Bệnh tiểu đường không béo phì ở chuột
OA	Viêm khớp
PBMC	Tế bào máu ngoại vi
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase
pSS	Hội chứng Sjogren nguyên phát
RA	Viêm khớp dạng thấp
RMSD	Độ lệch bình phương trung bình gốc
SBVS	Sàng lọc ảo dựa trên cấu trúc
SLE	Lupus ban đỏ hệ thống
SLEDAI	Chỉ số hoạt động Bệnh SLE
SLV	Bệnh bạch biến ở gà dòng Smyth
SOCS	Chất ức chế tín hiệu cytokine
SS	Hội chứng Sjogren
STAT	Bộ chuyển đổi tín hiệu và bộ kích hoạt protein phiên mã
T1D	Tiểu đường tuýp 1
Tcm	Tế bào T bộ nhớ trung tâm
TCR	Thụ thể tế bào T
Tem	Tế bào T bộ nhớ hiệu ứng
Tfh	Tế bào T hỗ trợ nang
TGF	Yếu tố tăng trưởng
Th	Tế bào T hỗ trợ
Th17	Tế bào T hỗ trợ 17
Tph	Tế bào T trợ giúp ngoại vi
Treg	Tế bào T điều hòa
Trm	Tế bào T bộ nhớ cư trú mô
Tscm	Tế bào T gốc bộ nhớ
$\gamma$ c	Chuỗi $\gamma$ chung

## MỤC LỤC

<b>CHẤP THUẬN CỦA HỘI ĐỒNG .....</b>	<b>i</b>
<b>LỜI CẢM ƠN .....</b>	<b>ii</b>
<b>TRANG CAM KẾT .....</b>	<b>ii</b>
<b>DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT.....</b>	<b>iii</b>
<b>MỤC LỤC.....</b>	<b>v</b>
<b>DANH MỤC BẢNG.....</b>	<b>vii</b>
<b>DANH MỤC HÌNH.....</b>	<b>viii</b>
<b>MỞ ĐẦU .....</b>	<b>1</b>
<b>CHƯƠNG 1 TỔNG QUAN.....</b>	<b>3</b>
<b>1.1 Bối cảnh khám phá và cấu trúc.....</b>	<b>3</b>
1.1.1 Interleukin 21 receptor .....	3
1.1.2 Interleukin 21 .....	4
1.1.3 Tương tác giữa IL-21 và IL-21R.....	6
<b>1.2 Sinh tổng hợp IL-21.....</b>	<b>8</b>
1.2.1 Tế bào T CD4.....	8
1.2.2 Tế bào T tiêu diệt tự nhiên (NKT) .....	10
<b>1.3 Con đường tín hiệu IL-21/IL-21R .....</b>	<b>11</b>
1.3.1 Điều tiết sản xuất IL-21.....	11
1.3.2 Hạ lưu đường dẫn tín hiệu IL-21/IL-21R.....	13
<b>1.4 Tác động của IL-21 đối với các tế bào .....</b>	<b>14</b>
1.4.1 Tế bào T CD4.....	14
1.4.2 Tế bào T CD8.....	18
1.4.3 Tế bào B .....	20
1.4.4 Tế bào NK và NKT .....	23
<b>1.5 Sinh bệnh học.....</b>	<b>25</b>
1.5.1 Bệnh lý tự miễn.....	25
1.5.2. Ung thư.....	33
<b>1.6 Các thuốc ức chế IL-21/il-21R hiện nay .....</b>	<b>35</b>
<b>1.7 Tổng quan về sàng lọc ảo .....</b>	<b>38</b>
1.7.1 Tổng quan về công trình nghiên cứu.....	38
<b>CHƯƠNG 2 PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>40</b>
<b>2.1 Đối tượng nghiên cứu .....</b>	<b>40</b>
<b>2.2 Vật liệu nghiên cứu.....</b>	<b>40</b>



<b>2.3 Phương pháp nghiên cứu .....</b>	<b>40</b>
2.3.1 Xây dựng mô hình 3D-pharmacophore.....	40
2.3.2 Phương pháp docking phân tử.....	41
2.3.3. Mô phỏng động học phân tử .....	42
2.3.4 Quy tắc “5 Lipinski” .....	42
<b>Chương 3 KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN.....</b>	<b>44</b>
<b>3.1 Mô hình 3D-pharmacophore .....</b>	<b>44</b>
3.1.1 Xác định vị trí gắn kết tiềm năng.....	44
3.1.2 Xây dựng mô hình 3D-pharmacophore trên vị trí gắn kết tiềm năng .....	45
<b>3.2. Mô tả phân tử docking .....</b>	<b>46</b>
<b>3.3. Mô phỏng động học phân tử.....</b>	<b>53</b>
<b>CHƯƠNG 4 KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ.....</b>	<b>55</b>
<b>4.1 Kết luận .....</b>	<b>55</b>
<b>4.2 Kiến nghị .....</b>	<b>55</b>
<b>PHỤ LỤC.....</b>	<b>56</b>
<b>Tài liệu tham khảo .....</b>	<b>58</b>

## DANH MỤC BẢNG

<b>Bảng 1.1 Tác động của IL-21 trên các tế bào .....</b>	<b>24</b>
<b>Bảng 3.1 Những amino acid cốt yếu trong sự gắn kết IL-21/IL-21R .....</b>	<b>44</b>
<b>Bảng 3.2 Các thông số Lipinski của amino acid.....</b>	<b>44</b>

## DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1 Cấu trúc 3D IL-21R.....	3
Hình 1.2 Mô típ Trp-Ser-X-Trp-Ser .....	3
Hình 1.3 Cấu trúc 3D của IL-21 .....	4
Hình 1.4 Các thụ thể cytokine dùng chung chuỗi $\gamma_c^6$ .....	5
Hình 1.5 Phức hợp IL-21/IL-21R .....	6
Hình 1.6 Túi liên kết IL-21 cho Met-70 của IL-21R .....	7
Hình 1.7 Góc trong IL-21 liên quan đến liên kết IL-21R .....	7
Hình 1.8 Góc trong IL-21R liên quan đến liên kết IL-21R .....	8
Hình 1.9 Điều tiết sản xuất IL-21.....	11
Hình 1.10 Hạ lưu con đường dẫn tín hiệu IL-21/IL-21R .....	13
Hình 1.11 Vòng phản hồi tích cực ổn định kiểu hình Th17 .....	16
Hình 1.12 Tương tác giữa IL-21 và tế bào B .....	21
Hình 3.1 Mô hình pharmacophore .....	45
Hình 3.2 Sàng lọc pharmacophore .....	46
Hình 3.3 Cấu hình liên kết với khoang gắn của ZINC13763986 .....	47
Hình 3.4 Khả năng tạo liên kết với amino acid quan trọng .....	47
Hình 3.5 Cấu hình liên kết với khoang gắn .....	48
Hình 3.6 CHEMBL257965 .....	49
Hình 3.7 CHEMBL176689 .....	49
Hình 3.8 Cấu hình gắn kết với khoang gắn .....	50
Hình 3.9 Khả năng tạo liên kết với amino acid quan trọng .....	50
Hình 3.10 Cấu hình gắn kết với khoang gắn .....	51
Hình 3.11 CHEMBL373224 .....	52
Hình 3.12 CHEMBL1198616 .....	52
Hình 3.17 Công thức hóa học CHEMBL1198616 .....	54
Hình 3.17 Giá trị RMSD của protein và ligand.....	54