

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC NAM CẦN THƠ**



**BÁO CÁO TỔNG KẾT
ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CẤP CƠ SỞ
NGHIÊN CỨU MÔ HÌNH SÀNG LỌC CÁC HỢP CHẤT
ỨC CHẾ SỰ GẮN KẾT INTERLEUKIN 21
VÀ THỤ THỂ INTERLEUKIN 21R
BẰNG PHƯƠNG PHÁP PHARMACOPHORE
Mã số: C24.07**

Chủ nhiệm đề tài: ThS. NGUYỄN NGỌC LÊ

Cần Thơ, 30 tháng 07 năm 2025

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC NAM CẦN THƠ**



**BÁO CÁO TỔNG KẾT
ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CẤP CƠ SỞ**

**NGHIÊN CỨU MÔ HÌNH SÀNG LỌC CÁC HỢP CHẤT
ỨC CHẾ SỰ GẮN KẾT INTERLEUKIN 21
VÀ THỤ THỂ INTERLEUKIN 21R
BẰNG PHƯƠNG PHÁP PHARMACOPHORE**

Mã số: C24.07

Chủ nhiệm đề tài: ThS. NGUYỄN NGỌC LÊ

Cần Thơ, 30 tháng 07 năm 2025

DANH SÁCH THÀNH VIÊN

TT	Họ và tên	Đơn vị	Vai trò
1	Nguyễn Ngọc Lê	Khoa Dược	Chủ nhiệm

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC BẢNG.....	iii
DANH MỤC CÁC HÌNH	iv
DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ.....	vi
DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT	vii
TÓM LƯỢC.....	viii
PHẦN 1 <u>M</u>Ở ĐẦU	1
1.1 TỔNG QUAN TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU VỀ CÁC BỆNH TỰ MIỄN VÀ INTERLEUKIN 21 TRÊN THẾ GIỚI VÀ TẠI VIỆT NAM	1
1.2 TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU	8
1.3 MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU	9
1.4 NỘI DUNG NGHIÊN CỨU	9
1.5 ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	9
1.5.1 Interleukin 21	9
1.5.2 Mô hình pharmacophore.....	15
1.6 PHẠM VI NGHIÊN CỨU	28
PHẦN 2 <u>P</u>HƯƠNG PHÁP VÀ PHƯƠNG TIỆN.....	38
2.1 PHƯƠNG TIỆN NGHIÊN CỨU.....	38
2.2 PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	38
2.2.1 Chuẩn bị cơ sở dữ liệu	38
2.2.2 Xây dựng mô hình 3D-pharmacophore	39
2.2.3 Xây dựng mô hình docking phân tử	40
PHẦN 3 <u>K</u>ẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN.....	49
3.1 MÔ HÌNH 3D-PHARMACOPHORE	49

3.2 MÔ TẢ DOCKING PHÂN TỬ	54
3.3 MÔ PHỎNG ĐỘNG HỌC PHÂN TỬ	75
PHẦN 4 KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ	79
TÀI LIỆU THAM KHẢO.....	81

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1 So sánh các mục tiêu cytokin trong điều trị viêm khớp dạng thấp	5
Bảng 1.2 Các đặc điểm pharmacophore phổ biến và định nghĩa	20
Bảng 1.3 So sánh các phương pháp xây dựng mô hình pharmacophore	25
Bảng 1.4 Các tiêu chí đánh giá mô hình pharmacophore.....	27
Bảng 1.5 Các thành phần cấu trúc và đặc điểm chính của phức hợp IL-21 và IL-21R	35
Bảng 3.1 Những acid amin cốt yếu trong sự gắn kết IL-21/IL-21R	49
Bảng 3.2 Kết quả docking	75

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1 Sinh tổng hợp interleukin 21	10
Hình 1.2 Vai trò sinh học của interleukin 21 với các tế bào miễn dịch trong cơ thể	13
Hình 1.3 Cấu trúc phức hợp interleukin 21 và thụ thể interleukin 21R	31
Hình 1.4 Sự tương tác giữa các phân tử với interleukin 21	33
Hình 3.1 Công thức cấu tạo Acid Aspartic.....	49
Hình 3.2 Công thức cấu tạo Methionine	49
Hình 3.3 Công thức cấu tạo Tyrosine.....	50
Hình 3.4 Mô hình pharmacophore 1 và 2.....	50
Hình 3.5 Kết quả sàng lọc từ mô hình pharmacophore.....	51
Hình 3.6 Năng lượng gắn kết của 5 chất thu được từ mô hình 1 (ZINC)	54
Hình 3.7 Khả năng tạo tương tác của phối tử ZINC13763986 với khoang gắn kết của protein.....	55
Hình 3.8 Khả năng tạo tương tác của ZINC13763986 với khoang gắn kết.....	56
Hình 3.9 Năng lượng gắn kết của 2 chất thu được từ mô hình 1 (ZINC)	58
Hình 3.10 Khả năng gắn kết của phối tử ChEMBL257965 và ChEMBL176689 vào khoang gắn kết của protein.....	58
Hình 3.11 Khả năng tạo tương tác của ChEMBL257956 với khoang gắn kết	60
Hình 3.12 Khả năng tạo tương tác của ChEMBL176689 với khoang gắn kết	62
Hình 3.13 Năng lượng gắn kết của 7 chất thu được từ mô hình 2 (ZINC)	64
Hình 3.14 Khả năng gắn kết của ZINC238769129 với khoang gắn kết	65
Hình 3.15 Khả năng tạo liên kết của ZINC238769129 với acid amin quan trọng.....	66
Hình 3.16 Năng lượng gắn kết của 9 chất thu được từ mô hình 2 (CHEMBL).....	68
Hình 3.17 Khả năng tạo tương tác của phối tử CHEMBL1198616 và CHEMBL373224 với khoang gắn của protein	69
Hình 3.18 Khả năng tạo tương tác của phối tử CHEMBL1198616 và CHEMBL373224 với khoang gắn của protein (dạng lưới)	70
Hình 3.19 Khả năng tạo liên kết của CHEMBL373224 với acid amin quan trọng	70
Hình 3.20 Khả năng tạo liên kết của ChEMBL1198616 với acid amin quan trọng	72

Hình 3.21 Công thức hóa học CHEMBL1198616	76
Hình 3.22 Giá trị RMSD của protein và phối tử	76

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1 Quy trình thực hiện xây dựng mô hình pharmacophore dựa trên phối tử	17
Sơ đồ 1.2 Quy trình thực hiện xây dựng mô hình pharmacophore dựa trên cấu trúc	22
Sơ đồ 1.3 Các bước chuẩn bị cấu trúc protein mục tiêu	24
Sơ đồ 2.1 Quá trình chuẩn bị protein mục tiêu	43

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

APC	Tế bào trình diện kháng nguyên (Antigen-presenting cells)
CNS	Thần kinh trung ương (central nervous system)
DCs	Tế bào đuôi gai (Dendritic cells)
EAU	Bệnh viêm màng bồ đào tự miễn thực nghiệm (experimental autoimmune uveitis)
IBD	Bệnh viêm ruột (inflammatory bowel disease)
JAK	Con đường truyền tín hiệu Janus kinase
IFN γ	Interferon gama
IgE	Immunoglobulin E
IgG1	Immunoglobulin G1
IL	Interleukin
IL-21R	Thụ thể interleukin 21 (Interleukin 21 receptor)
MOE	Phần mềm Molecular Operating Environment
STAT	Chất truyền tín hiệu và kích hoạt phiên mã (Signal Transducers and Activators of Transcription)
NK	Diệt bào tự nhiên (natural killer cell)
NOD	Tiểu đường không béo phì (non-obese diabetic)
PPI	Tương tác protein-protein (protein-protein interaction)
QSAR	Mối liên quan định lượng giữa cấu trúc và tác dụng sinh học
RA	Viêm khớp dạng thấp (Rheumatoid arthritis)
SLE	Lupus ban đỏ hệ thống (Systemic lupus erythematosus)
SMPPPII	Phân tử nhỏ ức chế tương tác protein-protein (small molecule protein-protein interaction inhibitor)
SPR	Phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt (Surface Plasmon Resonance)

TÓM LƯỢC

NGHIÊN CỨU MÔ HÌNH SÀNG LỌC CÁC CHẤT ỨC CHẾ SỰ GẮN KẾT INTERLEUKIN 21 VÀ THỤ THỂ INTERLEUKIN 21R BẰNG PHƯƠNG PHÁP PHARMACOPHORE

Nghiên cứu đã sàng lọc được các hợp chất dựa trên điểm gắn kết giữa interleukin 21 và thụ thể interleukin 21R (IL-21/IL-21R) thông qua mô hình pharmacophore. Kết quả xây dựng được 2 mô hình, mô hình pharmacophore P-1 (Tyr129, Met70, Asp72) và mô hình pharmacophore P-2 (Tyr36, Met70, Asp72).

Sàng lọc qua 2 cơ sở dữ liệu lớn là ZINC database (18.471 hợp chất) và ChEMBL database (585 hợp chất). Kết quả sàng lọc ở mô hình P-1 được 24 hợp chất từ ZINC và 50 hợp chất từ ChEMBL, mô hình P-2 được 80 hợp chất từ ZINC và 252 hợp chất từ ChEMBL. Các hợp chất sàng lọc được tiếp tục truy vấn qua quy tắc số 5 Lipinski thu được kết quả từ mô hình Ph-1 còn 5 hợp chất từ ZINC, 2 hợp chất từ ChEMBL và mô hình Ph-2 còn 7 hợp chất từ ZINC, 9 hợp chất từ ChEMBL.

Kết quả Docking 23 hợp chất sàng lọc được với interleukin 21 khi tương tác từ 8 acid amin trở lên, có 19/23 chất gắn kết tốt ($\Delta G < -2$ kJ/mol), trong đó hợp chất CHEMBL176689 (-16,3527 kJ/mol) và CHEMBL1198616 (-11,8833 kJ/mol) là hai chất có điểm số docking tốt nhất, tuy nhiên CHEMBL176689 có điểm gắn lệch ngoài vị trí Met70.

Nghiên cứu này giúp sàng lọc các hợp chất có tiềm năng phát triển thành các thuốc phân tử nhỏ có tác dụng ức chế IL-21/IL-21R trong bệnh viêm khớp dạng thấp.

Từ khóa: Interleukin 21, interleukin 21R, docking, viêm khớp dạng thấp, sàng lọc ảo.

THE STUDY ON PHARMACOPHORE-BASED SCREENING MODELS TO IDENTIFY INHIBITORS OF INTERLEUKIN 21 AND INTERLEUKIN-21R BINDING

The study screened compounds based on the binding score between interleukin 21 and its receptor interleukin 21R (IL-21/IL-21R) through a pharmacophore model. The results yielded two models: pharmacophore model P-1 (Tyr129, Met70, Asp72) and pharmacophore model P-2 (Tyr36, Met70, Asp72). Screening was conducted across two large databases, the ZINC database (18,471 compounds) and the ChEMBL database (585 compounds).

The screening results for model P-1 identified 24 compounds from ZINC and 50 compounds from ChEMBL, while model P-2 identified 80 compounds from ZINC and 252 compounds from ChEMBL. These screened compounds were further filtered using Lipinski's Rule of Five, resulting in 5 compounds from ZINC and 2 compounds from ChEMBL for model Ph-1, and 7 compounds from ZINC and 9 compounds from ChEMBL for model Ph-2.

Docking results of the 23 selected compounds with interleukin 21, showing interactions with 8 or more amino acids, revealed that 19 out of 23 compounds had good binding affinities ($\Delta G < -2$ kJ/mol), with CHEMBL176689 (-16.3527 kJ/mol) and CHEMBL1198616 (-11.8833 kJ/mol) exhibiting the best docking scores. However, CHEMBL176689's binding site deviated from the Met70 position.

This study helps to screen compounds with the potential to be developed into small molecule drugs that inhibit IL-21/IL-21R in rheumatoid arthritis.

Keywords: Interleukin 21, interleukin 21R, docking, rheumatoid arthritis, beta-amyloid peptide, docking, virtual screening.