

Sàng lọc *in silico* các phân tử nhỏ có tiềm năng gắn kết lên thụ thể IL-1 β (IL-1R1)

Lê Minh Trí^{1,2}, Nguyễn Hoàng Minh¹, Vũ Thị Thanh Thảo¹
Trần Mỹ Ngọc¹, Võ Thanh Phương¹, Phạm Đình Long Hưng¹
Đỗ Thành Tiến¹, Mai Thành Tấn¹, Thái Khắc Minh^{1*}

¹Khoa Dược, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

²Khoa Y, Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh

Summary

IL-1 β is one of the cytokines in the IL-1 family. When it binds to the primary receptor IL-1R1, IL-1 β plays its main role in regulating inflammatory responses in the body. However, in diseases such as rheumatoid arthritis, gout, or other inflammatory conditions, overexpression of IL-1 β is noted. Therefore, inhibition of IL-1 β receptor activity (IL-1R1) is seen as a potential therapeutic dose for the above conditions. In this research, the 3D-Pharmacophore model is built based on the protein-protein (PPI) interaction between IL-1 β with IL-1R1 and important amino acids of IL-1R1 by MOE 2015.10 software. The databases used in this study included ZINC Purchasable (ZINC), Universal Product Database (UNDP), MayBridge HitCreator (MBHC), MayBridge Protein-Protein Interaction (MBPPI), ChemDiv Peptidomimetics (CDPM), ChemDiv PPI (CDPPI), DrugBank (DB). After that, the substances will be subjected to ADME assessment, docking and analysis of the results using LeadIT 2.1.8 of BioSolveIT and SwissADME software. This research recommends further screening in other databases, performing molecular kinetics and free binding energies, and *in vitro* and *in vivo* tests for potential substances.

Keywords: Interleukin-1 β , receptor interleukin-1, pharmacophore, docking.

Đặt vấn đề

IL-1 β là một trong những cytokine thuộc họ IL-1. Khi gắn kết lên thụ thể chính là IL-1R1, IL-1 β thực hiện vai trò chính là điều hòa các phản ứng viêm trong cơ thể^[1]. Tuy nhiên, trong các bệnh lý như viêm khớp dạng thấp, gout hay các bệnh lý tự viêm (autoinflammatory) đều ghi nhận sự biểu hiện quá mức của IL-1 β . Do đó, việc ức chế hoạt động của thụ thể IL-1 β (IL-1R1) là một hướng nghiên cứu tiềm năng trong quá trình phát hiện thuốc để điều trị các bệnh lý nêu trên. Hiện nay, chưa có phân tử nhỏ nào được đưa vào để điều trị các bệnh lý trên theo cơ chế ức chế thụ thể Interleukin 1 (IL-1R1), do đó nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục đích sàng lọc các phân tử nhỏ có thể ức chế hoạt động của IL-1 β thông qua việc ức chế tương tác protein - protein của IL-1 β với IL-1R1 của nó^[2].

Chịu trách nhiệm: Thái Khắc Minh

Email: thaikhacminh@ump.edu.vn

Ngày nhận: 19/4/2021

Ngày phản biện: 25/4/2021

Ngày duyệt bài: 24/5/2021

Nghiên cứu này sẽ thực hiện quá trình sàng lọc *in silico* với hơn 22 triệu chất từ 7 cơ sở dữ liệu (CSDL) khác nhau.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Cấu trúc phân tử nhỏ dùng để sàng lọc được thu thập từ các CSDL bao gồm ZINC Purchasable (ZINC), Universal Product Database (UNDP), MayBridge HitCreator (MBHC), MayBridge Protein-Protein Interaction (MBPPI), ChemDiv Peptidomimetics (CDPM), ChemDiv PPI (CDPPI), DrugBank (DB).

Mô hình 3D-Pharmacophore

Xây dựng mô hình 3D-Pharmacophore dựa trên sự tương tác protein-protein của IL-1 β với IL-1R1 và các acid amin quan trọng của IL-1R1 (bảng 1) tại 2 vị trí là D2 và rãnh giữa D1 - D2, Để xây dựng được mô hình như trên thì cần sử dụng 2 công cụ trong phần mềm MOE 2015.10 là công cụ tương tác protein - protein (Protein contact) và công cụ xây dựng pharmacophore (Pharmacophore Editor). Mô hình sẽ được tinh chỉnh nhờ công cụ ZINCPharmer (<http://zincpharmer.csb.pitt.edu>) (bảng 2).

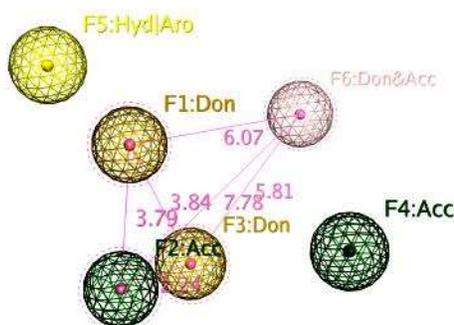
Bảng 1. Các acid amin quan trọng của IL-1R1

Rãnh D1 - D2	D2
Glu11, Ile14, Val16, Ala109, Ile110, Tyr127, Glu129	Lys114, Gly122, Arg163

Bảng 2. Những tinh chỉnh pharmacophore trên ZIMCPharmer

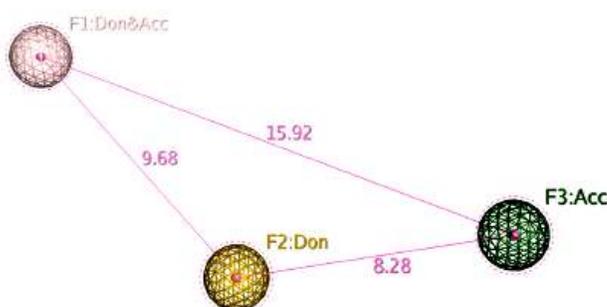
Tên mô hình	Hình ảnh	Thao tác tinh chỉnh
<p>PhIL1R1-a1 Mô hình cho chất gắn IL1R1 tại rãnh D1 - D2</p>		<p>Ràng buộc 3/6 thuộc tính (F1, F2, F3). Phải có ít nhất một thuộc tính F4 hoặc F5. F4 tạo thêm thuộc tính nhận hydro.</p>
<p>PhIL1R1-a2 Mô hình cho chất gắn IL1R1 tại rãnh D1 - D2</p>		<p>Ràng buộc 3/6 thuộc tính (F1, F4, F5). F4 tạo thêm thuộc tính nhận hydro. F6 tạo thêm thuộc tính cho hydro.</p>
<p>PhIL1R1-a3 Mô hình cho chất gắn IL1R1 tại rãnh D1 - D2</p>		<p>Ràng buộc 3/7 thuộc tính (F1, F3, F4). F2 tạo thêm thuộc tính nhận hydro. F2 thỏa ít nhất 1/2 thuộc tính.</p>

PhIL1R1-b1
 Mô hình cho chất
 gắn IL1R1 tại vị
 trí D2



Ràng buộc 4/6 thuộc
 tính (F1, F2, F3, F6). F6
 tạo thêm thuộc tính nhận
 hydro. F5 tạo thêm thuộc
 tính vòng thơm. F5 thoả
 ít nhất một thuộc tính.

PhIL1R1-b2
 Mô hình cho chất
 gắn IL1R1 tại vị
 trí D2



Thêm một thuộc
 tính nhận hydro tại
 F1.

Đánh giá ADME

Các phân tử nhỏ sau khi sàng lọc qua mô hình Pharmacophore được đánh giá ADME thông qua công cụ trực tuyến SwissADME (<http://www.swissadme.ch>) [3]. Kết quả được tải về ở mục *Retrieve Data* → CSV và đưa vào Microsoft Excel để thực hiện sàng lọc bằng chức năng *Filter*. Các mô hình mà phần mềm sử dụng được trình bày trong bảng sau:

Bảng 3. Các mô hình và tiêu chí đánh giá ADME

Mô hình	Tiêu chí sàng lọc
<i>PAINS</i>	Số vi phạm (violation) = 0
<i>Brenk</i>	Số vi phạm = 0
<i>Ghose (Amgen)</i>	Số vi phạm = 0
<i>Verber (GSK)</i>	Số vi phạm = 0
<i>Egen (Pharmacia)</i>	Số vi phạm = 0
<i>Muegge (Bayer)</i>	Số vi phạm = 0
<i>BOILED-Egg</i>	Khả năng hấp thu đường uống cao (GI absorption: High)
<i>Tương tác ức chế cytochrom P450</i>	Không ức chế tất cả 5 cytochrom có trong mô hình (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4)

Docking phân tử

Phương pháp mô tả phân tử docking được tiến hành nhờ phần mềm LeadIT 2.1.8 của BioSolveIT, cần dữ liệu đầu vào là cấu trúc 3D của protein và phối tử [4]. Cấu trúc phối tử sẽ được tạo cấu dạng và gắn vào khoang gắn kết của protein. Phần mềm sau đó sẽ tiến hành đánh giá kết quả thông qua điểm số docking (năng lượng gắn kết) và tương tác với acid amin của từng cấu dạng trong vị trí gắn kết. Mô hình docking phân tử được tiến hành gồm các bước: Chuẩn bị cấu trúc 3D protein → Chuẩn bị cấu trúc 3D phối tử → Xây dựng mô hình khoang gắn kết → Tiến hành docking và xuất kết quả. Tuy nhiên, độ chính xác của các điểm số thường thay đổi rất nhiều khi đích tác động thay đổi [5]. Do đó, nghiên cứu áp dụng phương pháp phân tích dấu vân tay tương tác protein-phối tử (Protein-ligand interaction fingerprint – PLIF) kết hợp với điểm số docking để phân tích kết quả giúp lựa chọn các cấu dạng tiềm năng chính xác hơn.

Kết quả và bàn luận

Mô hình 3D-Pharmacophore của IL-1R1

Kết quả sàng lọc pharmacophore trên IL-1R1 với 6 CSDL bằng phần mềm MOE 2015.10 và 1 CSDL còn lại trên ZINCPharmer [6, 7], thu được

8.480 chất được đánh giá ADME, sau khi cộng gộp ở 2 vị trí D2 và rãnh D1 - D2 trên IL-1R1 sẽ có lần lượt 6.315 và 2165 chất.

Bảng 4. Kết quả sàng lọc pharmacophore trên 7 CSDL

Cơ sở dữ liệu	IL-1R1	
	D2	Rãnh D1 - D2
6 CSDL: MBHC, MBPPI, CDPM, CDPPI, UNDP, DB	1.621	2.046
ZINC	4.964	119
Tổng	6.315	2.165
	8.480	

Đánh giá ADME

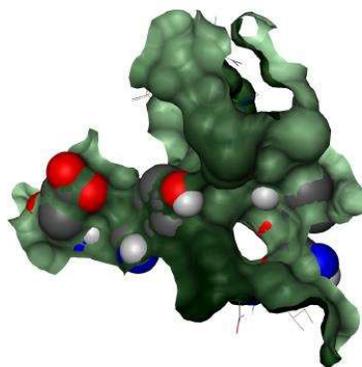
Kết quả sàng lọc pharmacophore từ 7 CSDL trong bảng 4 sẽ được dự đoán ADME dựa trên nhiều tiêu chí khác nhau. Các tiêu chí được dự đoán trên SwissADME như đã trình bày ở trên bao gồm PAINS, Ghose (Amgen), Veber (GSK), Egan (Pharmacia), Muegge (Bayer), Brenk, BOILED-Egg và không ức chế cytochrome P450. Các chất sau sàng lọc nếu thỏa mãn hết các tiêu chí trên thì có khả năng đạt những tiêu chuẩn cho các hợp chất dùng làm thuốc đường uống. Bảng 5 cho thấy số lượng hợp chất còn sau khi đã sàng lọc qua những tiêu chí trên.

Bảng 5. Kết quả sàng lọc ADME

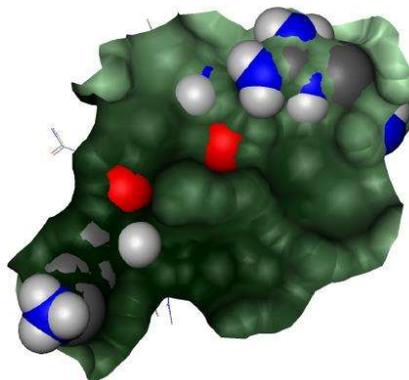
Vị trí	IL-1R1	
	D2	Rãnh D1 - D2
Số chất sau khi sàng lọc pharmacophore	6.315	2.165
Số chất thỏa mãn các mô hình SwissADME	939	115
	1.054	

Các mô hình mô tả phân tử docking

Các chất sau khi thỏa mãn mô hình SwissADME sẽ được mang đi tiến hành mô tả docking phân tử trên cả 2 vị trí là D2 và rãnh D1 - D2, trong đó tại vị trí D2 cho kết quả docking không khả quan vì không có chất nào có điểm số docking trên -18 kJ/mol trong khi tại vị trí rãnh D1 - D2 có đến 195 chất cho điểm số docking trên -21 kJ/mol. Hình 1 và hình 2 cho thấy vị trí docking lần lượt trên rãnh D1 - D2 và D2, từ đó ta có thể thấy khoang của mô hình rãnh D1 - D2 có độ sâu và uốn lượn hơn so với mô hình D2 có khoang gắn kết khá nông và rộng.



Hình 1. Vị trí rãnh D1 - D2 trên IL-1R1



Hình 2. Vị trí D2 trên IL-1R1

Kết luận

Sàng lọc *in silico* đã được thực hiện để tìm ra các chất phân tử nhỏ có khả năng ức chế IL-1R1, với mục tiêu tìm ra các thuốc mới có tiềm năng ức chế sự biểu hiện của IL-1 β , góp phần trong điều trị các bệnh lý liên quan đến quá trình viêm. Từ 22 triệu chất trên 7 cơ sở dữ liệu khác nhau, nghiên cứu đã tiến hành xây dựng và sàng lọc qua mô hình pharmacophore, kết quả thu được 8.480 chất để tiếp tục đánh giá ADME cho ra kết quả 1.054 chất đạt các chỉ tiêu làm thuốc đường uống. Sau đó, nghiên cứu tiến hành docking phân tử tại vị trí rãnh D1 - D2 thu được 195 chất có tiềm năng nhất thể hiện qua điểm số docking âm hơn -21 kJ/mol.

Đề tài kiến nghị tiếp nối nghiên cứu này bằng việc thực hiện tiếp quá trình phân tích đầu vãn tay PLIF, mô phỏng động học phân tử bằng phần mềm GROMACS 2020.2 và tính toán năng lượng liên kết tự do để đánh giá sâu hơn về khả năng gắn kết của các chất có tiềm năng, từ đó tiến hành các thử nghiệm *in vitro*. Bên cạnh đó, các vị trí docking khác trên IL-1R1 cũng là một nghiên cứu hứa hẹn trong tương lai.

Tài liệu tham khảo

1. N. Kaneko, M. Kurata, T. Yamamoto, S. Morikawa and J. Masumoto (2019), "The role of interleukin-1 in general pathology," *Inflammation and Regeneration*, Vol. 39, No. 1, pp. 12.
2. Lê Minh Trí, Phạm Nguyễn Khải Hoàn, Nguyễn Ngọc Lê, Thái Khắc Minh (2019), "Nghiên cứu tìm kiếm các phân tử nhỏ có khả năng ức chế thụ thể interleukin 1 typ 1", *Tạp chí Dược học*, 513, tr. 43-48.
3. A. Daina, O. Michielin and V. Zoete (2017), "Swissadme: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug - likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules," *Scientific Reports*, Vol. 7, No. 1, pp. 42717.
4. A. Amin, M. Hanif, K. Abbas, M. Ramzan, A. Rasheed, A. Zaman and L. Pieters (2020), "Studies on effects of umbelliferon derivatives against periodontal bacteria: Antibiofilm, inhibition of quorum sensing and molecular docking analysis" *Microbial Pathogenesis*, Vol. 144, pp. 104184.
5. J. B. Jasper, L. Humbeck, T. Brinkjost and O. Koch (2018), "A novel interaction fingerprint derived from per atom score contributions: Exhaustive evaluation of interaction fingerprint performance in docking based virtual screening", *Journal of Cheminformatics*, Vol. 10, No. 1, pp. 15.
6. Inc. C. C. G. (2016), "Molecular operating environment (MOE)", Chemical Computing Group Inc 1010 Sherbooke St. West, Suite# 910, Montreal .
7. D. R. Koes and C. J. Camacho (2012), "ZINCPharmer: Pharmacophore search of the ZINC database," *Nucleic Acids Research*, Vol. 40, No. W1, pp. W409-W414, .