

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : MRG5080105
ชื่อโครงการ : การทดสอบฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์อะเซทิลโคลีนเอสเตอเรส และบิวทิลโคลีนเอสเตอเรสสายพันธุ์มนุษย์ของสารอนุพันธ์คูมาริน
ชื่อนักวิจัย : นาย ขวัญชัย รัตนมณี
E-mail address : kwanchair@hotmail.com
ระยะเวลาโครงการ : 24 เดือน

การรักษาโรคอัลไซเมอร์ด้วยสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์อะเซทิลโคลีนเอสเตอเรสเป็นวิธีหนึ่งที่มีประสิทธิภาพและได้รับการยอมรับอย่างแพร่หลาย แต่จากการรายงานการศึกษาในปัจจุบันพบว่าส่วนเพอร์เฟอรอลเอไอออนิกของเอนไซม์มีบทบาทสำคัญต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างอะมิโนลอคซ์และอะเซทิลโคลีนเอสเตอเรสไฟบริล ซึ่งเป็นพิษต่อระบบประสาท อีกทั้งพบว่าระดับของเอนไซม์บิวทิลโคลีนเอสเตอเรสสูงขึ้นในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ที่มีการดำเนินของโรครุนแรง ผลดังกล่าวได้นำสู่แนวคิดใหม่ที่สนับสนุนว่าสารที่พัฒนาควรมีคุณสมบัติในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์อะเซทิลโคลีนเอสเตอเรสและเอนไซม์บิวทิลโคลีนเอสเตอเรสได้ ดังนั้นผู้วิจัยจึงออกแบบโครงสร้างสาร โดยยึดตามแนวคิดดังกล่าวและเลือก 7-ไฮดรอกซีคูมารินเป็นอนุพันธ์ต้นแบบ จากงานวิจัยเบื้องต้นที่ได้ทำการคัดกรองโครงสร้างโดยการนำสายไฮโดรคาร์บอนที่มีความยาวต่างๆเป็นตัวกลางเชื่อมต่อระหว่าง 7-ไฮดรอกซีคูมารินกับหมู่เอมีน ซึ่งผลการทดสอบฤทธิ์พบว่าสารทั้งหมดมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ทั้งสองที่ความเข้มข้นระดับไมโครโมลาร์ การทดสอบฤทธิ์ดังกล่าวนำไปสู่การค้นพบสารใหม่ซึ่งมีฤทธิ์ดีในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ทั้งสองที่ความเข้มข้นระดับไมโครโมลาร์ การทดสอบฤทธิ์ดังกล่าวนำไปสู่การค้นพบสารใหม่ซึ่งมีฤทธิ์ดีในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ทั้งสองได้แก่ 2g และ 3a โดยมีค่า IC₅₀ ของเอนไซม์อะเซทิลโคลีนเอสเตอเรสและเอนไซม์บิวทิลโคลีนเอสเตอเรสเท่ากับ 6.8 และ 8.4 ไมโครโมลาร์ตามลำดับ ทั้งนี้พบว่าความสามารถในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์อะเซทิลโคลีนเอสเตอเรสของสารทั้งสองมีค่าใกล้เคียงกับ galantamine และ neostigmine แต่มีความจำเพาะต่อเอนไซม์ทั้งสองค่าการศึกษาต่อมาได้เปรียบเทียบฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ทั้งสอง เฉพาะส่วน 7-ไฮดรอกซีคูมารินกับอนุพันธ์อื่นของคูมารินและพบว่าการเพิ่มหมู่เอไมด์หรือเอสเทอร์ที่ตำแหน่ง 3 ทำให้ได้สาร 10 และ 11 ที่มีฤทธิ์ดีขึ้น

คำสำคัญ: อนุพันธ์คูมาริน โคลีนเอสเตอเรส โรคอัลไซเมอร์

Abstract

Project Code : MRG5080105
Project Title : Coumarin derivatives: development and In vitro and in vivo biological
evaluation as acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitors
Investigator : Kwanchai Rattanamanee
E-mail address : kwanchair@hotmail.com
Project Period : 24 months

Acetylcholinesterase inhibitors (AChEIs) improve the cognitive abilities of Alzheimer patients. Many studies have indicated that butyrylcholinesterase (BuChE) activity increase continuously during disease progression. In addition, inhibitors binding to the peripheral anionic site (PAS) of the enzymes have hindered the amyloid β peptide ($A\beta$) formation. A consequence of such findings suggest that compound inhibiting both AChE and BuChE and interacting at PAS of the enzymes might represent a new and attractive alternative in Alzheimer's disease therapy(AD). In this study, a series of coumarin derivatives were synthesized by linking of coumarin moiety and amines with various spacer lengths. The compounds were tested for their inhibitory activities both at hAChE and hBuChE. Interestingly, the result led to a discovery of highly potent inhibitor for both hAChE and hBuChE. Among all the synthesized compounds, the piperidine and pyrrolidine analogs (2g and 3a) display the highest activity with IC₅₀ of 0.7 and 0.3 μ M, respectively for hAChE and IC₅₀ of 6.8 and 8.4 μ M, respectively, for BuChE, thus they are less selective for a certain cholinesterase. Further study, we investigated the role of 7-hydroxycoumarin core structure by comparing the inhibitory activities of the 7-hydroxycoumarin with various substituted coumarins. Interestingly, we found that ethyl carboxylate derivative(10) and 4-carbonyl derivative(11) of 7- hydroxycoumarin are more potent than 7-hydroxycoumarin.

Keywords: coumarin derivatives, cholinesterase, alzheimer's disease