

## ส่วนที่ 2

รายงานผลการวิจัยฉบับสมบูรณ์  
โครงการวิจัยทุนอุดหนุนวิจัย มก. ปีงบประมาณ 2558

## โครงการวิจัยรหัส ว-ท(ด)178.58

ชื่อโครงการ การศึกษาการเป็นตัวยับยั้งเอนไซม์เพปซินโปรติเอสและพาเพนโปรติเอสของสาร  
เชิงซ้อนของโลหะทองกับอนุพันธ์ของสารประกอบไทอะโซลเอโซ  
Study on Pepsin Protease and Papain Protease Inhibitor property of gold  
complex with thiazolyazo derivatives

อภิสิฏฐ์ ศงสะเสน<sup>(1)</sup> นลวัฒน์ บุญญาลัย<sup>(2)</sup>  
Apisit Songsasen<sup>(1)</sup> Nolawat Noonyalai<sup>(2)</sup>

## บทคัดย่อ

สารเชิงซ้อนของทอง(III) และ 3-(2'-thiazolyazo)-2,6-diaminopyridine (TADAP) ถูกสังเคราะห์  
วิเคราะห์คุณลักษณะ และศึกษาความสามารถในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์เพปซินและพาเพน เมื่อ  
ความเข้มข้นของสารเชิงซ้อนอยู่ในช่วง 0-200  $\mu\text{M}$  โมเลกุลของสารเชิงซ้อนมีอัตราส่วนระหว่าง ทอง(III) ต่อ  
TADAP เป็น 1:1 ที่ pH 3.0, 4.0 และ 5.0 และมีอัตราส่วนเป็น 1:2 ที่ pH 6.0 จากอินฟราเรดสเปกตรัม ทำให้  
ทราบว่าอะตอมไนโตรเจนทั้งสองอะตอมของ TADAP เกิดพันธะกับทอง(III) ซึ่งสามารถยืนยันได้จากผลการ  
คำนวณทางคอมพิวเตอร์โดยวิธี Density Functional Theory (DFT) ค่าคงที่เสถียรภาพ ( $K_{\text{stab}}$ ) ของสาร  
เชิงซ้อนที่ pH 6.0 มีค่า  $9.205 \times 10^9$  และ  $3.355 \times 10^9$  จากวิธี continuous variation (Job's method) และวิธี  
Benesi-Hildebrand ตามลำดับ ค่า  $\text{IC}_{50}$  ของสารเชิงซ้อนในการยับยั้งเอนไซม์เพปซินและพาเพนมีค่าเท่ากับ  
10.28  $\mu\text{M}$  และ 11.77  $\mu\text{M}$  ตามลำดับ ซึ่งจากผลจากการทดสอบ Kinetic parameter พบว่าสารเชิงซ้อน  
ดังกล่าวจัดเป็นตัวยับยั้งแบบไม่แข่งขัน

คำสำคัญ: เอนไซม์เพปซิน เอนไซม์พาเพน สารเชิงซ้อนของทอง(III) อนุพันธ์ของสารประกอบไทอะโซลเอโซ

<sup>(1)</sup> ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

## ABSTRACT

Complex between Au(III) and 3-(2'-thiazolylazo)-2,6-diaminopyridine (TADAP) was synthesized, characterized and found to inhibit pepsin and papain activities at the concentrations range of 0-200  $\mu\text{M}$ . The stoichiometric ratio between Au(III) and TADAP was 1:1 at pH 3.0, 4.0 and 5.0 and 1:2 at pH 6.0. The red shifts of the IR spectrum confirmed that both N positions of the ligand were the donor atoms which also ensured by the computational calculation using Density Functional Theory (DFT). The stability constant ( $K_{\text{stab}}$ ) of the complex at pH 6.0 was  $9.205 \times 10^9$  and  $3.355 \times 10^9$  for Job's method and Benesi-Hildebrand's equation, respectively. The  $\text{IC}_{50}$  values of the complex were 10.28  $\mu\text{M}$  for pepsin and 11.77  $\mu\text{M}$  for papain. Kinetic study suggested that Au(III)-TADAP complex could act as the uncompetitive inhibitor.

Key words: Pepsin, Papain, Gold(III) complex, Thiazolyazo derivatives

## บทนำ

## ความสำคัญ และที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย

เปปซิน (pepsin) เป็นเอนไซม์ในกลุ่มแอสพาร์ติกโปรทีเอส (Aspartic Protease)<sup>1</sup> ซึ่งเอนไซม์กลุ่มนี้เป็นที่น่าสนใจเนื่องจากเอนไซม์ในกลุ่มนี้หลายชนิดมีความเกี่ยวข้องกับโรคที่กำลังพยายามหายารักษา เช่น เอชไอวี-1 โปรทีเอส (HIV-1 protease) ซึ่งเป็นหนึ่งในวงจรชีวิตของเชื้อไวรัสเอชไอวี (Human Immunodeficiency Virus, HIV) ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือโรคเอดส์ (Acquired Immune Deficiency Syndrome - AIDS)<sup>2</sup>, เบต้า-ซีเครเทส ( $\beta$ -secretase) เป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease)<sup>3</sup> เป็นต้น

เนื่องจากเปปซินเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคกรดไหลย้อน (Gastro-Esophageal Reflux Disease)<sup>4</sup> คือภาวะที่มีกรดหรือน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร ไหลย้อนขึ้นมาบริเวณหลอดอาหาร ซึ่งหลอดอาหารเป็นอวัยวะที่ไม่ทนต่อกรด จึงทำให้เกิดการอักเสบของหลอดอาหาร ซึ่งโดยปกติหลอดอาหารจะมีการบีบตัวไล่อาหารลงด้านล่าง และหูรูดจะทำหน้าที่ป้องกันการไหลย้อนของน้ำย่อย กรด หรืออาหาร ไม่ให้ไหลย้อนขึ้นมาบริเวณหลอดอาหาร แต่ในปัจจุบัน หูรูดส่วนนี้ทำงานได้น้อยลงในบางคน ซึ่งจะตรวจพบได้ประมาณ 1 ใน 5 คน โดยพบในคนทั่วไป ทุกกลุ่ม ทุกช่วงอายุ แต่จะพบได้มากในคนอ้วน หรือสูบบุหรี่ และการไหลย้อนของกรด ถ้ามีมาก อาจไหลออกนอกหลอดอาหาร อาจทำให้มีผลต่อกล่องเสียง ลำคอ หรือปอดได้ ซึ่งหากละเอียดไม่ไปพบแพทย์เพื่อทำการรักษา อาจทำให้เรื้อรังกลายเป็นมะเร็งหลอดอาหารได้