

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : **DBG5380006**

ชื่อโครงการ : การจำลองแบบและการออกแบบโมเลกุลด้วยการคำนวณเพื่อเข้าใจอย่างลึกซึ้งถึงอันตรกิริยาระหว่างสารยับยั้งที่มีความจำเพาะสูงในการรักษาโรควัณโรคที่มีต่อเอนไซม์

ชื่อนักวิจัยและสถาบัน : ผศ.ดร.พรพรรณ พึ่งโพธิ์ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

E-mail address : pornpan_ubu@yahoo.com

ระยะเวลาโครงการ : 1 มิถุนายน 2553-31 พฤษภาคม 2556

วัณโรคยังเป็นปัญหาหลักทางด้านสุขภาพที่เป็นสาเหตุหลักของการตายของประชากรโลกเนื่องจากปัญหาการดื้อยา เอนไซม์ enoyl-ACP reductase (InhA) ของแบคทีเรีย *Mycobacterium tuberculosis* เป็นเอนไซม์ที่น่าสนใจในการพัฒนายาต้านวัณโรค อีกทั้งเอนไซม์นี้ยังเป็นเอนไซม์เป้าหมายของตัวยาไอโซไนอาซิด (INH) ซึ่งเป็นตัวยาหลักที่ใช้รักษาวัณโรคในปัจจุบัน แต่เนื่องจากตัวยาไอโซไนอาซิด มีคุณสมบัติเป็น prodrug จึงจำเป็นต้องมีการกระตุ้นจากเอนไซม์ KatG เพื่อให้อยู่ในรูป INH-NAD ซึ่งเป็นรูปแบบที่ออกฤทธิ์ได้ของตัวยา ดังนั้นการกลายพันธุ์ของเอนไซม์ InhA และ katG จึงเป็นปัญหาใหญ่ในการรักษาวัณโรคด้วยตัวยาไอโซไนอาซิด สารยับยั้งวัณโรคในกลุ่มสารอนุพันธ์เอริลเอไมด์ สารอนุพันธ์ไตรโคซานและสารอนุพันธ์ไดฟีนิลอีเทอร์ ได้ถูกพัฒนาขึ้นมาเพื่อแก้ไขปัญหาดื้อยาของไอโซไนอาซิดอันเนื่องมาจากการกลายพันธุ์ของเอนไซม์ katG โดยสารอนุพันธ์เอริลเอไมด์ สารอนุพันธ์ไตรโคซานและสารอนุพันธ์ไดฟีนิลอีเทอร์มีกลไกการยับยั้งเอนไซม์ InhA ที่แตกต่างจากยาไอโซไนอาซิด โดยสารยับยั้งเหล่านี้สามารถยับยั้งเอนไซม์ InhA ได้โดยตรงโดยไม่ต้องอาศัยการกระตุ้นจากเอนไซม์ KatG ดังนั้นในงานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาอันตรกิริยาที่สำคัญระหว่างเอนไซม์ InhA กับสารอนุพันธ์เอริลเอไมด์ สารอนุพันธ์ไตรโคซานและสารอนุพันธ์ไดฟีนิลอีเทอร์ ด้วยวิธีการคำนวณโมเลกุลาร์ดอกกิงและการคำนวณทางเคมีควอนตัม นอกจากนี้ยังทำการศึกษาพื้นฐานทางโครงสร้างที่สำคัญต่อค่ากัมมันตภาพการยับยั้งของสารเหล่านี้ด้วยระเบียบวิธี 2D-QSAR และ 3D-QSAR อีกทั้งยังได้มีการนำเอาวิธี MD simulations มาใช้เพื่อทำการศึกษาสมบัติเชิงพลวัตระหว่างสารอนุพันธ์เอริลเอไมด์ สารอนุพันธ์ไตรโคซานและสารอนุพันธ์ไดฟีนิลอีเทอร์ในบริเวณการจับของเอนไซม์ InhA ดังนั้นข้อมูลที่ได้ทั้งหมดจากโครงการวิจัยนี้ทำให้เข้าใจถึงอันตรกิริยาที่สำคัญระหว่างสารยับยั้งและเอนไซม์ และยังรวมถึงความต้องการทางโครงสร้างของสารอนุพันธ์เอริลเอไมด์ สารอนุพันธ์ไตรโคซานและสารอนุพันธ์ไดฟีนิลอีเทอร์ ซึ่งข้อมูลเหล่านี้เป็นข้อมูลสำคัญที่จะนำไปใช้ในการออกแบบสารยับยั้งวัณโรคตัวใหม่ที่มีประสิทธิภาพในการยับยั้งที่สูงขึ้น

คำหลัก: QSAR, CoMFA, CoMSIA, anti-tb agents, isoniazid, arylamide, triclosan, diphenyl ether, MD simulation

Abstract

Project Code : DBG5380006

Project Title: Insight into inhibitor-enzyme interactions of highly selective anti-Tuberculosis agents and mycobacterium tuberculosis catalase-peroxidase (KatG) and mycobacterium tuberculosis enoyl-ACP reductase (InhA) of wild-type and mutant strains: Molecular modeling and computer-aided molecular design

Investigator : Asst.Prof.Dr.Pornpan Pungpo, Department of Chemistry,
Faculty of Science, Ubonratchathani University

E-mail address : pornpan_ubu@yahoo.com

Project Period: 1 June 2010 - 31 May 2013

Investigator : Asst.Prof.Dr.Pornpan Pungpo, Department of Chemistry, Faculty of Science,
Ubonratchathani University

E-mail address : pornpan_ubu@yahoo.com

Project Period: 1 June 2008 - 31 May 2010

The tuberculosis treatment still remains the worldwide medical problem because of the drug resistance. The enoyl-ACP reductase (InhA) from *M. tuberculosis* is an attractive target for developing new antibiotic agents and has been identified as the target of isoniazid (INH), a first-line antibiotic for tuberculosis treatment. As the prodrug, INH must be activated by katG enzyme to generate the bioactive form of INH-NAD adduct. The major problems of tuberculosis treatment with INH are resulted from the mutations in InhA and katG enzymes. To overcome the drug-resistant problem of INH associated with katG mutation, arylamide, triclosan and diphenyl ether derivatives as the direct InhA inhibitor have been identified. In this study, molecular modeling approaches were employed to elucidate inhibitor-enzyme interactions and structural basis for improving the affinity and potency of anti-tuberculosis agents in class of arylamide, triclosan and diphenyl ether derivatives. Molecular docking calculations, QSAR methods and MD simulations were applied on series of arylamide, triclosan and diphenyl ether derivatives to gain an insight into the structural basis for improving anti-tuberculosis activity. The integrated results from this study provide coincident information about the inhibitor-enzyme interaction and structural requirement thus offering guidelines for the synthesis of novel anti-tuberculosis agent with highly antibiotic activity.

KEYWORDS: QSAR, CoMFA, CoMSIA, anti-tb agents, isoniazid, arylamide, triclosan, diphenyl ether, MD simulation