

## Executive Summary

วัณโรคยังเป็นปัญหาหลักทางด้านสุขภาพที่เป็นสาเหตุหลักของการตายของประชากรโลก เนื่องจากปัญหาการดื้อยา เอนไซม์ enoyl-ACP reductase (InhA) ของแบคทีเรีย *Mycobacterium tuberculosis* เป็นเอนไซม์ที่น่าสนใจในการพัฒนายาต้านวัณโรค อีกทั้งเอนไซม์นี้ยังเป็นเอนไซม์เป้าหมายของตัวยาไอโซไนอาซิด (INH) ซึ่งเป็นตัวยาหลักที่ใช้รักษาวัณโรคในปัจจุบัน แต่เนื่องจากตัวยาไอโซไนอาซิด มีคุณสมบัติเป็น prodrug จึงจำเป็นต้องมีการกระตุ้นจากเอนไซม์ KatG เพื่อให้อยู่ในรูป INH-NAD ซึ่งเป็นรูปแบบที่ออกฤทธิ์ได้ของตัวยานี้ ดังนั้นการกลายพันธุ์ของเอนไซม์ InhA และ katG จึงเป็นปัญหาใหญ่ในการรักษาวัณโรคด้วยตัวยาไอโซไนอาซิด สารยับยั้งวัณโรคในกลุ่มสารอนุพันธ์เอริลเอไมด์ได้ถูกพัฒนาขึ้นมาเพื่อแก้ไขปัญหาคาการดื้อยาของไอโซไนอาซิดอันเนื่องมาจากการกลายพันธุ์ของเอนไซม์ katG เพื่อเป็นการแก้ปัญหาเหล่านี้ ควรมีการศึกษาข้อมูลในระดับโมเลกุลเพื่อใช้เป็นข้อมูลสำคัญในการออกแบบสารยับยั้งตัวใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูงในการยับยั้งวัณโรค ดังนั้นในงานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษ้อันตรกิริยาที่สำคัญระหว่างเอนไซม์ InhA กับกลุ่มสารยับยั้งเอนไซม์ InhA โดยตรง ในกลุ่มของสารอนุพันธ์เอริลเอไมด์ สารอนุพันธ์อัลคิลไดฟีนิลอีเทอร์ ด้วยวิธีการคำนวณโมเลกุลาร์ดีอกกิ่งและการคำนวณทางเคมีควอนตัม นอกจากนี้ยังทำการศึกษาพื้นฐานทางโครงสร้างที่สำคัญต่อค่ากัมมันตภาพการยับยั้งของสารอนุพันธ์ไอโซไนอาซิดและสารอนุพันธ์เอริลเอไมด์ ด้วยระเบียบวิธี QSAR และได้นำระเบียบวิธี MD simulations มาใช้ในการศึกษาสมบัติทางพลวัตและพลังงานการจับของสารอนุพันธ์เอริลเอไมด์ ในโพรงการจับของเอนไซม์ InhA เพื่อให้เข้าใจถึงอันตรกิริยาระหว่างสารยับยั้งกับเอนไซม์ได้ในระดับโมเลกุล ดังนั้นข้อมูลที่ได้ทั้งหมดจากโครงการวิจัยนี้ทำให้เข้าใจถึงอันตรกิริยาที่สำคัญระหว่างสารยับยั้งและเอนไซม์ และยักรวมถึงความต้องการทางโครงสร้างของสารอนุพันธ์ไอโซไนอาซิดและสารอนุพันธ์เอริลเอไมด์ ซึ่งข้อมูลเหล่านี้เป็นข้อมูลสำคัญที่จะนำไปใช้ในการออกแบบสารยับยั้งวัณโรคตัวใหม่ที่มีประสิทธิภาพในการยับยั้งที่สูงขึ้น