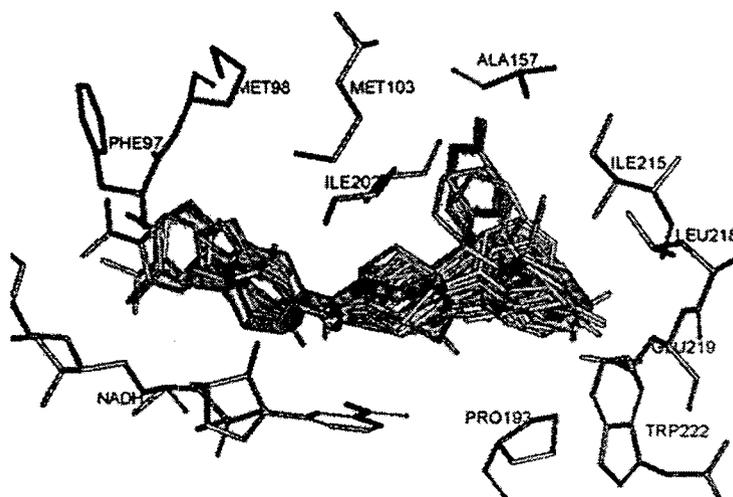


ผลการศึกษา

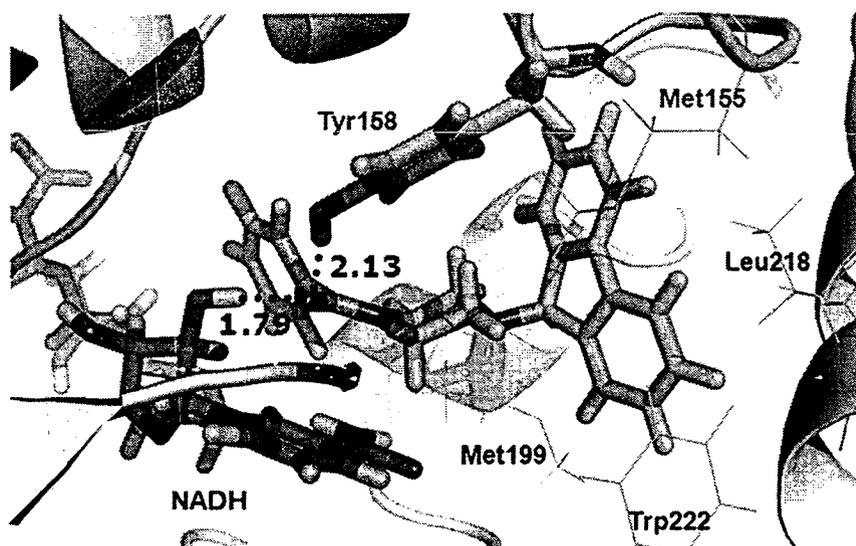
1. ผลการศึกษาด้วยระเบียบวิธีคำนวณของสารอนุพันธ์เอริลเอไมด์

1.1 การศึกษารูปแบบการวางตัวของสารอนุพันธ์เอริลเอไมด์ในโพรงการจับของเอนไซม์ InhA ด้วยวิธีการคำนวณโมเลกุลาร์ดอกกิ้ง

งานวิจัยนี้ทำการศึกษารูปแบบการจัดวางตัวของสารอนุพันธ์เอริลเอไมด์ ในโพรงการจับของเอนไซม์ InhA ด้วยวิธีการคำนวณโมเลกุลาร์ดอกกิ้ง จากการศึกษาพบว่ารูปแบบการจัดวางตัวของสารอนุพันธ์เอริลเอไมด์ ในโพรงการจับของเอนไซม์ InhA ที่ได้จากการคำนวณโมเลกุลาร์ดอกกิ้งมีความน่าเชื่อถือ โดยให้ค่า RMSD เท่ากับ 0.7 อังสตรอม จากการศึกษาพบว่า สารอนุพันธ์เอริลเอไมด์มีรูปแบบการจับที่คล้ายคลึงกันดังแสดงในรูปที่ 1 จากการศึกษาวิเคราะห์รูปแบบการวางตัวของสารอนุพันธ์เอริลเอไมด์ ที่ได้จากการคำนวณโมเลกุลาร์ดอกกิ้ง ทำให้ทราบถึงอันตรกิริยาที่สำคัญของสารกลุ่มนี้ได้ สารอนุพันธ์เอริลเอไมด์ส่วนใหญ่สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนได้กับหมู่ไฮดรอกซิลของ Tyr158 และ NADH ดังแสดงในรูปที่ 2 ดังนั้นอันตรกิริยานี้ถือเป็นอันตรกิริยาที่สำคัญของสารยับยั้งในกลุ่มนี้ นอกจากนี้อันตรกิริยาชนิดไฮโดรโฟบิกระหว่างหมู่แทนที่ B กับ Ala157, Met199, Pro193, Val203, Ile215, Leu218, Ile202, Trp222 and Met232 ยังเป็นอีกหนึ่งอันตรกิริยาที่สำคัญในการจับของสารอนุพันธ์เอริลเอไมด์ในโพรงการจับของเอนไซม์ InhA ดังแสดงในรูปที่ 2 สารอนุพันธ์ที่มีหมู่แทนที่ B ขนาดใหญ่ สามารถเกิดอันตรกิริยาไฮโดรโฟบิกได้ดีกว่าสารที่มีหมู่แทนที่ B ขนาดเล็ก และยังทำให้มีประสิทธิภาพการยับยั้งที่ดีขึ้นด้วย ดังแสดงในตารางที่ 1 สาร p1-p6 ที่มีหมู่แทนที่ B ขนาดใหญ่ ให้มีค่ากัมมันตภาพที่สูงกว่าในกลุ่ม a และ b



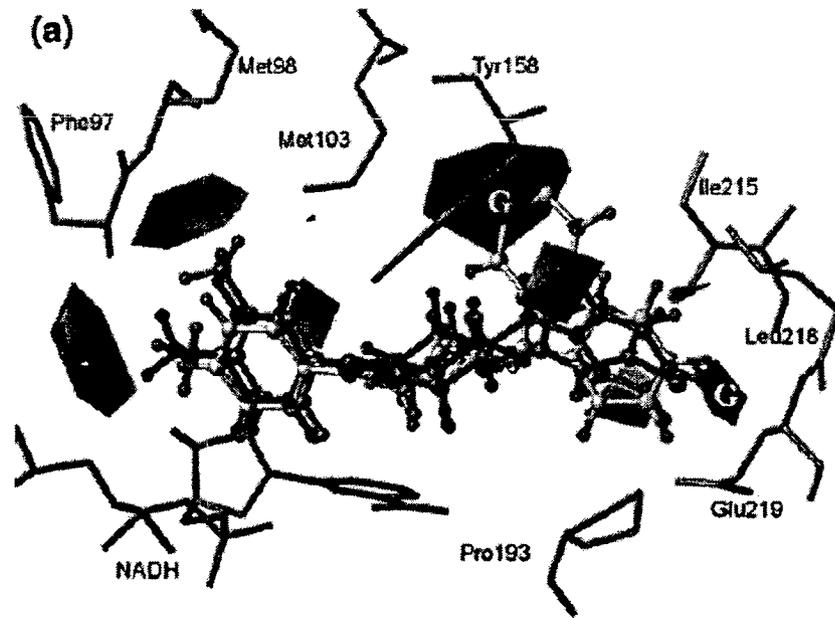
รูปที่ 1 รูปแบบการจับของสารอนุพันธ์เอริลเอไมด์ในโพรงการจับของเอนไซม์ InhA



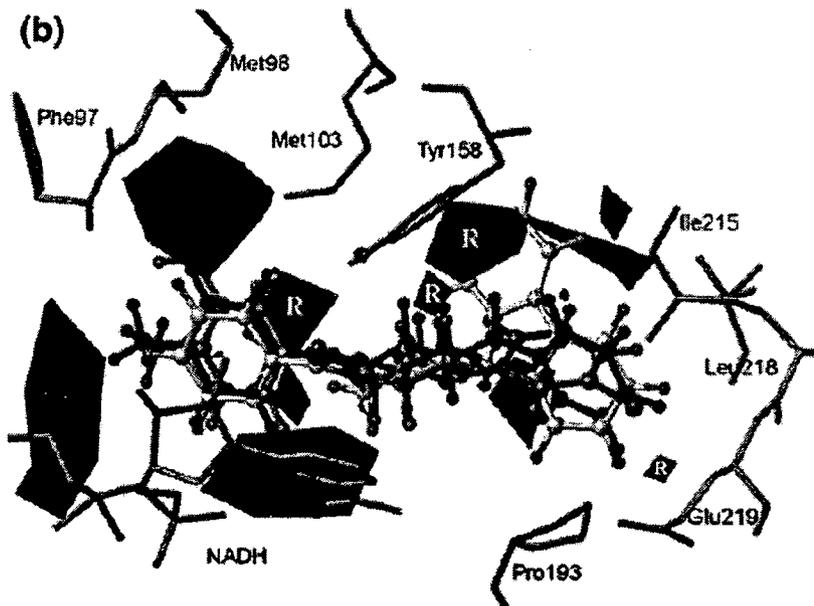
รูปที่ 2 รูปแบบการจับของสารอนุพันธ์เอริลเอไมด์ที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในโครงการจับของ เอนไซม์ InhA

1.2 การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและค่ากัมมันตภาพในเชิงสามมิติ (3D-QSAR)

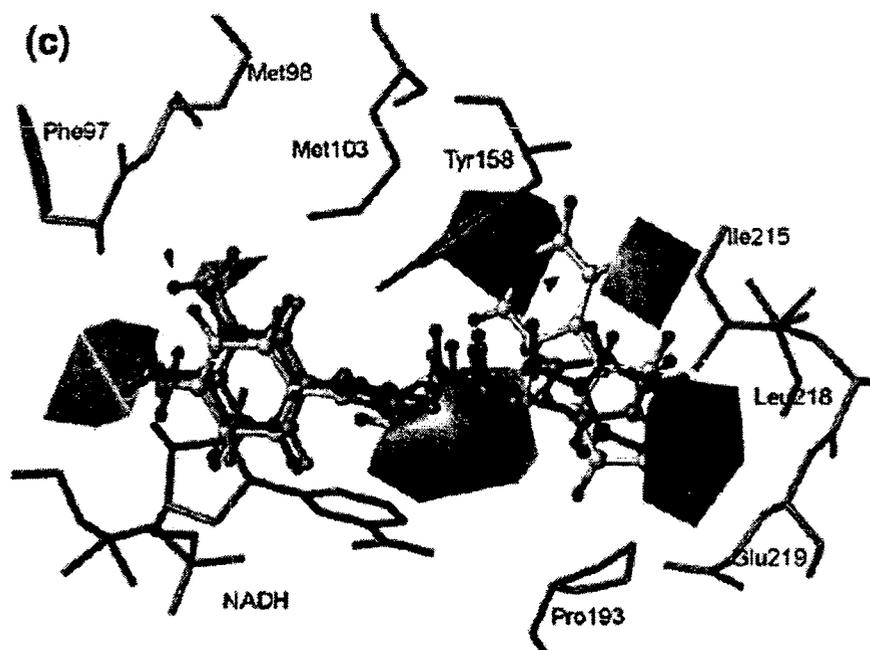
งานวิจัยได้ทำการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและค่ากัมมันตภาพในเชิงสามมิติ (3D-QSAR) ของสารอนุพันธ์เอริลเอไมด์ ด้วยระเบียบวิธีการวิเคราะห์เชิงเปรียบเทียบสนามของโมเลกุล (CoMFA) และวิธีวิเคราะห์เปรียบเทียบดัชนีความเหมือนเชิงโมเลกุล (CoMSIA) โดยใช้การวางซ้อนทับกันของโมเลกุลที่ได้จากวิธีการคำนวณโมเลกุลาร์ต็อกกิง จากการศึกษาพบว่าแบบจำลองที่ดีที่สุดที่ได้จากวิธี CoMFA และ CoMSIA สามารถทำนายค่ากัมมันตภาพในการยับยั้งของสารอนุพันธ์เอริลเอไมด์ ได้สอดคล้องกับค่าที่ได้จากการทดลอง โดยให้ค่าความสามารถในการทำนาย (r^2_{cv}) เท่ากับ 0.68 และ 0.64 ตามลำดับ นอกจากนี้แผนภาพคอนทัวร์ที่ได้จากวิธี CoMFA และ CoMSIA สามารถชี้แนะถึงความต้องการทางโครงสร้างที่สำคัญของสารอนุพันธ์เอริลเอไมด์ได้ ดังแสดงในรูปที่ 3 4 และ 5 จากแผนภาพคอนทัวร์ พบว่าคอนทัวร์สีเหลือง สีน้ำเงิน และ สีขาว ปรากฏใกล้กับหมู่แทนที่ของวงอะโรมาติก A ดังนั้นหมู่แทนที่ของวงอะโรมาติก A ควรจะมีขนาดเล็กและเป็นหมู่ให้อิเล็กตรอน (electron donating group) และต้องมีคุณสมบัติไฮโดรฟิลิก จึงจะทำให้สารอนุพันธ์เอริลเอไมด์มีค่ากัมมันตภาพในการยับยั้งที่ดีขึ้น เมื่อพิจารณาที่หมู่แทนที่ B พบว่ามีคอนทัวร์สีเทาและคอนทัวร์สีม่วงขนาดใหญ่อยู่ใกล้กับหมู่แทนที่นี้ ดังนั้นเพื่อเพิ่มค่ากัมมันตภาพการยับยั้ง หมู่แทนที่ B ควรจะมีขนาดใหญ่และมีความเป็นไฮโดรโฟบิก ดังนั้นแบบจำลอง CoMFA และ CoMSIA สามารถช่วยชี้แนะแนวทางในการปรับปรุงโครงสร้างของสารอนุพันธ์เอริลเอไมด์ให้มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคควินโรคที่สูงขึ้นได้



รูปที่ 3 แผนภาพคอนทัวร์ CoMFA ที่แสดงสนามสเตอริก โดยสีเขียวและสีเหลืองบ่งบอกบริเวณที่ต้องการและไม่ต้องการสเตอริก ตามลำดับ



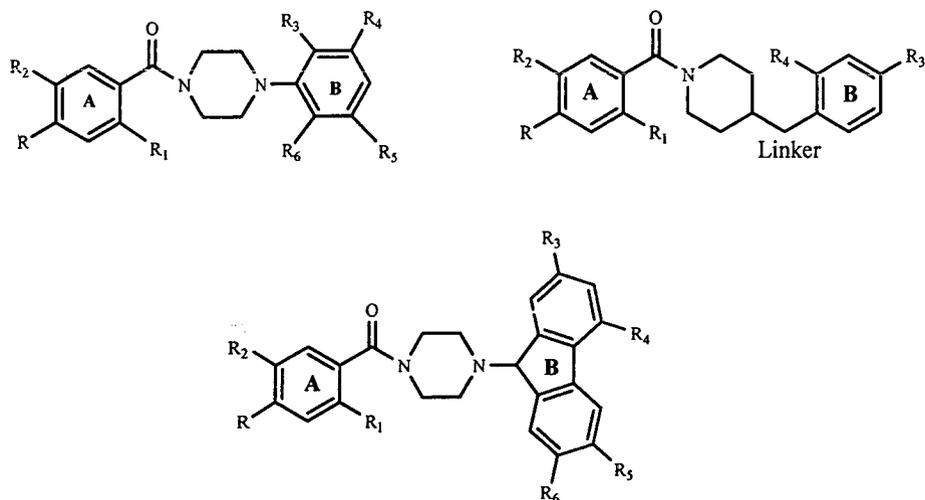
รูปที่ 4 แผนภาพคอนทัวร์ CoMFA แสดงสนามอิเล็กโทรสแตติก โดยสีแดงและสีน้ำเงินบ่งบอกบริเวณที่ต้องการและไม่ต้องการอิเล็กตรอน ตามลำดับ



รูปที่ 5 แผนภาพคอนทัวร์ CoMSIA แสดงสนามไฮโดรโฟบิก โดยสีเทาและสีม่วงบ่งบอกบริเวณที่ต้องการความเป็นไฮโดรฟิลิกและบริเวณที่ต้องการความเป็นไฮโดรโฟบิก ตามลำดับ

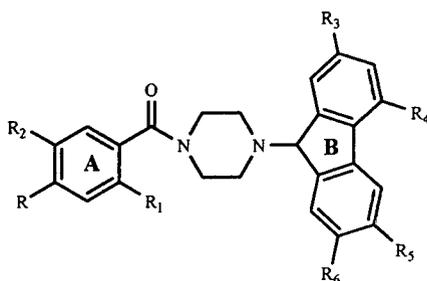
1.3 การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและค่ากัมมันตภาพในเชิงสองมิติ (2D-QSAR)

แบบจำลอง HQSAR ซึ่งให้เห็นถึงองค์ประกอบ (fragment) ที่สำคัญของโมเลกุลที่มีต่อการแสดงกัมมันตภาพในการยับยั้ง ดังแสดงในรูปที่ 6 โดย fragment ที่มีสี่เหลี่ยม-เหลือง เป็น fragment ที่ส่งผลทำให้ค่ากัมมันตภาพในการยับยั้งสูงขึ้น ในขณะที่ fragment ที่มีสีแดง-ส้ม เป็น fragment ที่ส่งผลทำให้ค่ากัมมันตภาพในการยับยั้งต่ำลง ผลที่ได้จากแบบจำลอง HQSAR สอดคล้องอย่างดีกับผลที่ได้จากแบบจำลอง CoMFA และ CoMSIA โดยจะพบ fragment ที่มีสี่เหลี่ยม-เหลืองในหมู่แทนที่ B ขนาดใหญ่ ซึ่งบ่งบอกว่าหมู่แทนที่ B ที่มีขนาดใหญ่จะทำให้ค่ากัมมันตภาพที่สูงขึ้น ในขณะที่หมู่แทนที่ขนาดใหญ่ของวงอะโรมาติก A เป็น fragment สีเทา ซึ่งชี้แนะว่าหมู่แทนที่ขนาดใหญ่ของวงอะโรมาติก A ไม่มีผลต่อค่ากัมมันตภาพ ดังนั้นตำแหน่งนี้ควรมีการปรับเปลี่ยนหมู่แทนที่

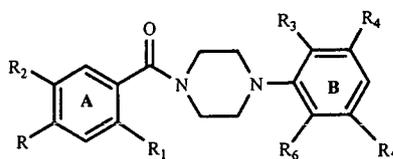


รูปที่ 7 สารต้นแบบที่ใช้ในการออกแบบสารยับยั้งตัวใหม่ในกลุ่มสารอนุพันธ์เอริลเอไมด์

ตารางที่ 5 โครงสร้างและค่ากัมมันตภาพที่ได้จากการทำนายของสารยับยั้งที่ออกแบบขึ้นมาใหม่



| Compound | Substituent | | | | | | | Predicted activity (log 1/IC ₅₀) | | |
|----------|-------------------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------|----------------|--|--------|-------|
| | R | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | R ₆ | CoMFA | CoMSIA | HQSAR |
| p2 | H | H | H | H | H | H | H | 6.96 | 6.77 | 6.68 |
| PD31 | NH ₂ | H | NH ₂ | H | H | H | H | 6.95 | 6.78 | 6.99 |
| PD33 | tran C=CNH ₂ | H | NH ₂ | H | H | H | H | 6.91 | 6.85 | 7.10 |
| PD35 | H | H | H | CH ₃ | H | H | H | 6.77 | 7.02 | 6.75 |
| PD39 | H | H | H | OCH ₃ | H | H | H | 7.04 | 6.58 | 6.82 |
| PD73 | H | H | H | H | NH ₂ | H | F | 6.71 | 6.89 | 6.80 |
| PD74 | tran C=CNH ₂ | H | H | CH ₃ | H | H | H | 6.76 | 6.83 | 6.96 |
| PD75 | tran C=CNH ₂ | H | H | H | NH ₂ | H | H | 7.00 | 6.98 | 7.01 |
| PD76 | tran C=CNH ₂ | H | H | H | H | H | F | 6.74 | 6.88 | 6.90 |
| PD77 | tran C=CNH ₂ | H | NH ₂ | CH ₃ | H | H | H | 7.00 | 7.02 | 7.16 |
| PD78 | tran C=CNH ₂ | H | NH ₂ | H | NH ₂ | H | H | 6.83 | 6.86 | 7.21 |
| PD79 | tran C=CNH ₂ | H | NH ₂ | H | H | H | F | 6.70 | 6.91 | 7.10 |



| Compound | Substituent | | | | | | | Predicted activity (log 1/IC ₅₀) | | |
|----------|-----------------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--|--------|-------|
| | R | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | R ₆ | CoMFA | CoMSIA | HQSAR |
| AD42 | H | H | H | CN | H | Cl | H | 6.87 | 9.14 | 5.51 |
| AD79 | COH | NH ₂ | H | CN | H | CN | H | 6.18 | 10.18 | 5.21 |
| AD80 | CH ₂ CONH ₂ | NH ₂ | H | CN | H | CN | H | 6.19 | 10.43 | 5.38 |
| AD81 | CH ₃ | NH ₂ | H | CN | H | Cl | H | 6.63 | 8.99 | 5.24 |
| AD82 | CH ₃ | NH ₂ | H | CN | H | CN | H | 6.75 | 10.54 | 5.20 |
| AD84 | CH ₂ CONH ₂ | CH ₃ | H | CN | H | CN | H | 6.45 | 10.65 | 5.57 |
| AD85 | H | H | H | CN | H | H | H | 6.28 | 9.00 | 4.92 |

2. ผลการศึกษาด้วยระเบียบวิธีคำนวณของสารอนุพันธ์สารอนุพันธ์ไตรโคซานและสารอนุพันธ์ไดฟีนิลอีเทอร์กลุ่มที่ 1

2.1 แบบจำลอง QSAR

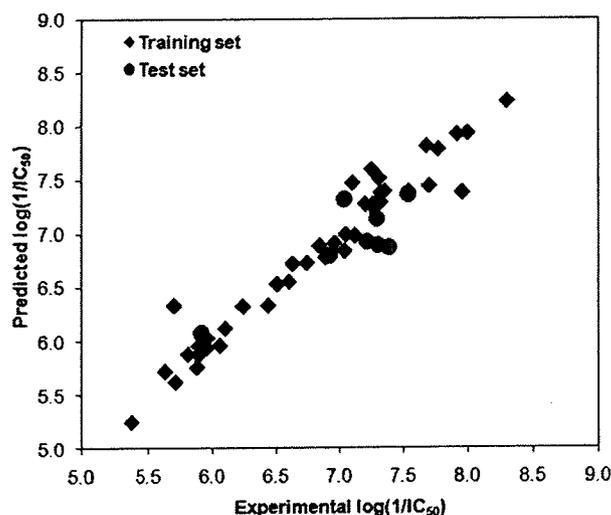
แบบจำลอง CoMSIA จำนวนทั้งหมด 10 แบบจำลองได้สร้างขึ้นสรุปดังตารางที่ 6 โดยเมื่อพิจารณาค่าทางสถิติของแบบจำลองพบว่าแบบจำลองที่ 8 เป็นแบบจำลองที่มีความน่าเชื่อถือสูงโดยให้ค่า q^2 และ r^2 เท่ากับ 0.60 และ 0.95 ตามลำดับ ซึ่งประกอบไปด้วยสนามสเตอริก (19.0%) สนามไฮโดรเจนโดเนอร์ (32.5%) สนามอิเล็กโตรสแตติก (23.8%) และสนามไฮโดรโฟบิก (24.8%) รูปที่ 8 ซึ่งแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่ากัมมันตภาพในการยับยั้งที่ได้จากการทดลองและทำนายจากแบบจำลองซึ่งแสดงความสัมพันธ์ที่สูง นอกจากนี้แบบจำลองยังสามารถที่จะทำนายกลุ่มของชุดข้อมูลที่ใช้ในการทดสอบแบบจำลองได้น้อยกว่า 1 ลอการิทึม ซึ่งแสดงให้เห็นว่าแบบจำลอง CoMSIA ที่ได้มีความน่าเชื่อถือสูงในการทำนายชุดข้อมูลที่อยู่นอกแบบจำลองและสามารถที่จะนำไปทำนายสารที่ออกแบบใหม่ได้อย่างน่าเชื่อถือ

ตารางที่ 6 ค่าทางสถิติของแบบจำลอง CoMSIA

| Models | Statistical data | | | | | | Fraction |
|---------|------------------|-------|------|------|-------|---|----------------|
| | q^2 | r^2 | s | SSE | F | N | |
| 1.S/E | 0.29 | 0.93 | 0.70 | 0.21 | 85.48 | 6 | 38.6/61.4 |
| 2.S/H | 0.08 | 0.69 | 0.75 | 0.44 | 43.53 | 2 | 38.8/61.2 |
| 3.S/D | 0.54 | 0.89 | 0.56 | 0.27 | 50.30 | 6 | 53.7/46.3 |
| 4.S/A | 0.13 | 0.88 | 0.76 | 0.28 | 54.86 | 5 | 53.5/46.5 |
| 5.S/D/E | 0.58 | 0.93 | 0.54 | 0.22 | 77.34 | 6 | 27.9/41.7/30.5 |

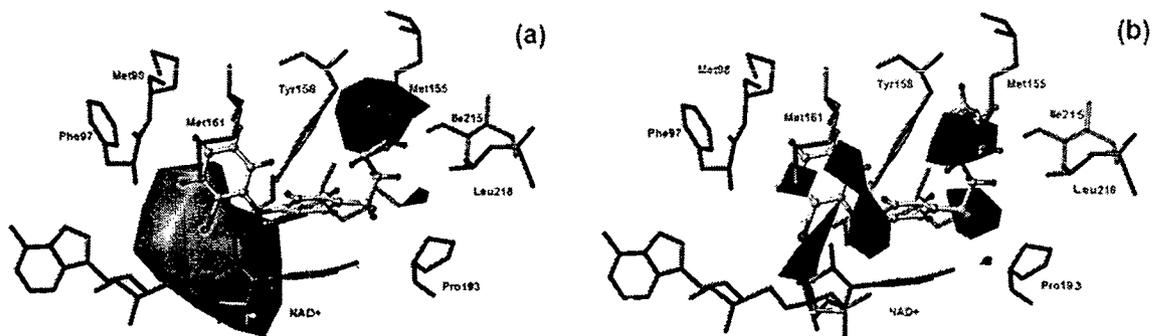
| | | | | | | | |
|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------------|----------|----------------------------|
| 6.S/D/H | 0.56 | 0.93 | 0.55 | 0.21 | 85.19 | 6 | 29.9/37.6/32.5 |
| 7.S/D/A | 0.51 | 0.93 | 0.58 | 0.22 | 76.55 | 6 | 39.9/33.1/27.0 |
| 8. S/D/E/H | 0.60 | 0.95 | 0.52 | 0.19 | 104.17 | 6 | 19.0/32.5/23.8/24.8 |
| 9. S/D/E/A | 0.50 | 0.93 | 0.58 | 0.22 | 78.66 | 6 | 23.9/34.3/25.9/15.9 |
| 10.S/D/E/H/A | 0.55 | 0.95 | 0.55 | 0.19 | 103.76 | 6 | 17.2/26.6/21.4/22.1/12.8 |

N, optimum number of components; s, standard error of prediction; SEE, standard error of estimate; F, F-test value; S, steric field; E, electrostatic field; H, hydrophobic field; D, hydrogen donor field; A, hydrogen acceptor field

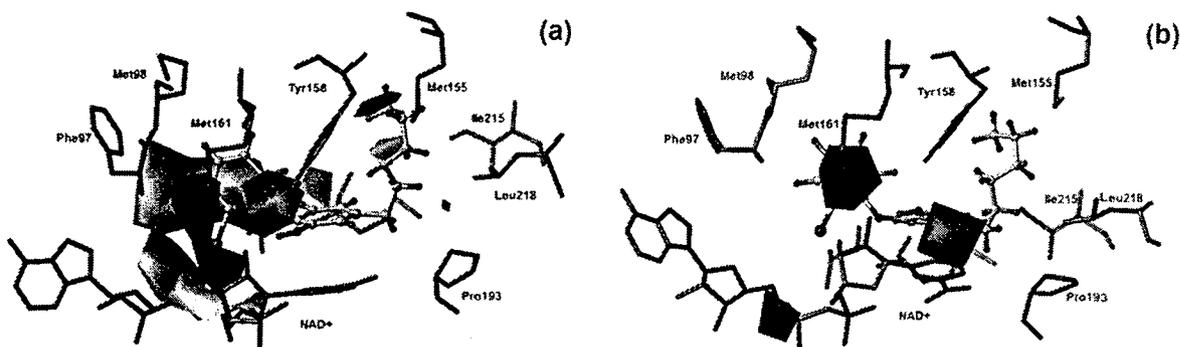


รูปที่ 8 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างค่ากัมมันตภาพในการยับยั้งของสารอนุพันธ์ไดฟีนิลอีเทอร์ที่ได้จากการทดลองและทำนายโดยแบบจำลอง CoMSIA

เพื่อให้ง่ายต่อการวิเคราะห์ความต้องการทางโครงสร้างของสารอนุพันธ์ไดฟีนิลอีเทอร์จากแบบจำลองความสัมพันธ์ในเชิงปริมาณของโครงสร้างกับกัมมันตภาพในการยับยั้งในเชิงสามมิติโดยระเบียบวิธี CoMSIA แผนภาพคอนทัวร์ดังรูปที่ 9 และ 10 ของแต่ละสนามในแบบจำลอง CoMSIA ที่ดีที่สุดถูกนำมาใช้ในการอธิบายความต้องการทางโครงสร้าง โดยแผนภาพแต่ละสีจะชี้บ่งบริเวณที่มีความสำคัญต่อการเพิ่มประสิทธิภาพของสารยับยั้งโดยที่สนามสเตอริกถูกแสดงโดยสีเขียวและเหลืองซึ่งชี้บ่งบริเวณของโครงสร้างที่ต้องการและไม่ต้องการสนามสเตอริกตามลำดับ คอนทัวร์ของสนามอิเล็กโตรสแตติกจะแสดงโดยสีแดงและสีน้ำเงินโดยแสดงบริเวณที่ต้องการความหนาแน่นของอิเล็กตรอนสูงหรือต่ำตามลำดับ สนามไฮโดรโฟบิกถูกแสดงโดยสีชมพูและสีขาวซึ่งชี้บ่งบริเวณที่ต้องการหมู่แทนที่หรือโครงสร้างที่มีคุณสมบัติที่มีความสามารถในการละลายในชั้นไขมันและชั้นน้ำตามลำดับ และสนามไฮโดรเจนโดเนอร์ซึ่งแสดงโดยสีฟ้าและสีม่วงตามลำดับซึ่งหมายถึงหมู่แทนที่ที่มีความสามารถในการให้และรับไฮโดรเจนตามลำดับ



รูปที่ 9 แผนภาพคอนทัวร์สเตอริก (a) และอิเล็กทรอนิกส์ (b) ที่ได้จากแบบจำลอง CoMSIA ที่ดีที่สุด



รูปที่ 10 แผนภาพคอนทัวร์ไฮโดรโฟบิก (a) และไฮโดรเจนโดเนอร์ (b) ที่ได้จากแบบจำลอง CoMSIA ที่ดีที่สุด

ความต้องการทางโครงสร้างของสารอนุพันธ์ไดฟีนิลอีเธอร์ซึ่งวิเคราะห์จากแผนภาพคอนทัวร์สามารถที่จะสรุปได้ดังนี้

ตำแหน่ง OH ของวงฟีนิลเอปรากฏคอนทัวร์สีฟ้าซึ่งซึ่งบ่งบริเวณที่ต้องการคุณสมบัติเป็นไฮโดรเจนโดเนอร์ ซึ่งเมื่อพิจารณาจากชุดข้อมูลที่ใช้ในการสร้างแบบจำลองแล้วพบว่าสารอนุพันธ์ไดฟีนิลอีเธอร์ทุกตัวมีหมู่ OH เป็นหมู่ที่มีความสำคัญต่อการออกฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ InhA

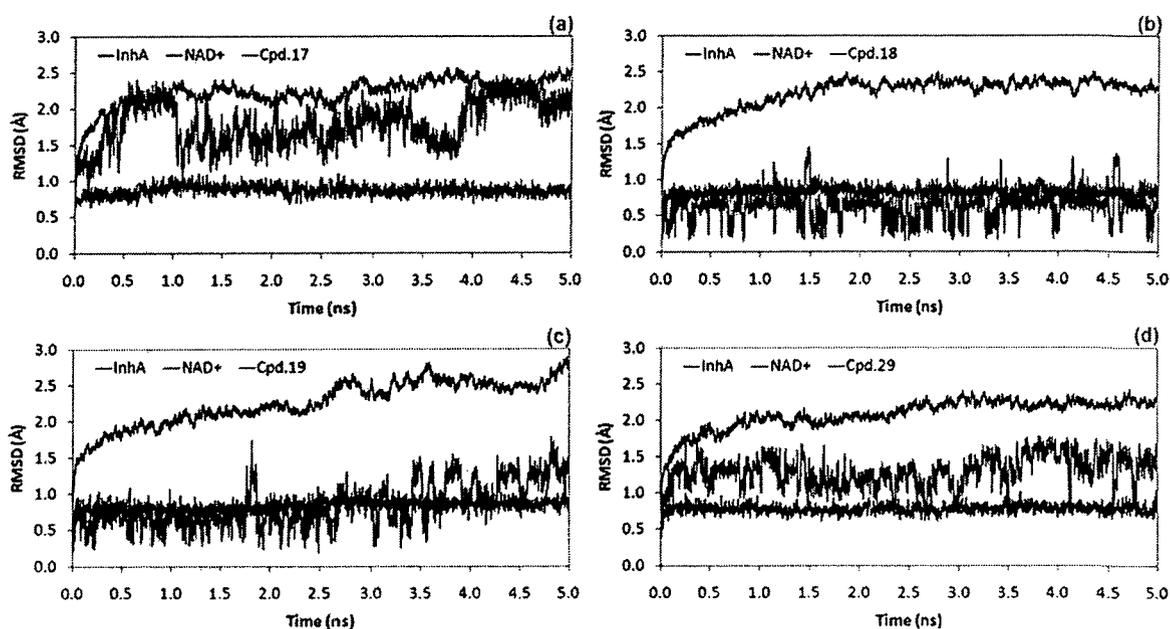
ตำแหน่ง R_1 ซึ่งปรากฏคอนทัวร์สีเขียวและสีแดงซึ่งซึ่งบ่งบริเวณที่ต้องการหมู่แทนที่ขนาดใหญ่และมีความหนาแน่นของอิเล็กตรอนสูงซึ่งจากข้อมูลในการสร้างแบบจำลองพบว่าเมื่อหมู่แทนที่ตำแหน่ง R_1 มีขนาดที่เพิ่มขึ้น จะทำให้ประสิทธิภาพในการยับยั้งดีขึ้นด้วยเช่นกัน

ตำแหน่ง R_2 ปรากฏคอนทัวร์สีเหลือง น้ำเงินและชมพู ซึ่งต้องการหมู่แทนที่ที่มีคุณสมบัติเป็นหมู่ไฮโดรเจนโดเนอร์มีความสามารถในการละลายชั้นไขมันได้ดีและมีขนาดเล็กเหมาะการปรับโครงสร้างให้มีประสิทธิภาพในการยับยั้งดียิ่งขึ้น

ตำแหน่ง R_3 และ R_4 แสดงคอนทัวร์สีเหลืองและสีขาวซึ่งบ่งความต้องการหมู่แทนที่ขนาดเล็กและมีความสามารถในการละลายน้ำได้ดีเพื่อใช้ในการปรับปรุงให้สารอนุพันธ์ไดฟีนิลอีเธอร์มีประสิทธิภาพในการยับยั้งที่สูงขึ้น

2.3 การศึกษาพลวัตเชิงโมเลกุล โครงสร้างและอันตรกิริยา

จากการจำลองพลวัตเชิงโมเลกุลเมื่อนำเอาโครงสร้างที่ได้จากการจำลองพลวัตเปรียบเทียบกับโครงสร้างเริ่มต้นกับเวลาของสารอนุพันธ์ไดฟีนิลอีเทอร์หมายเลข 17, 18, 19 และ 29 ซึ่งแสดงดังรูปที่ 11 ซึ่งพบว่าระบบที่จำลองพลวัตเข้าสู่สมดุลที่ 1.0 1.5 2.5 และ 1.0 ns ตามลำดับ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าระบบมีความเหมาะสมที่จะนำไปใช้ในการวิเคราะห์โครงสร้างและค่าพลังงานตามลำดับ



รูปที่ 11 ค่า RMSD ของสารอนุพันธ์ไดฟีนิลอีเทอร์หมายเลข 17 (a), 18 (b), 19 (c) และ 29 (d) ที่จับกับเอนไซม์ InhA

ซึ่งจากการคำนวณค่าพลังงานในการจับของไดฟีนิลอีเทอร์หมายเลข 17, 18, 19 และ 29 ที่จับกับเอนไซม์ InhA โดยใช้วิธีการคำนวณ MM-PBSA ซึ่งสรุปดังตารางที่ 7 โดยที่ผลจากการคำนวณพบว่าค่าพลังงานที่ได้จากการคำนวณให้ค่าแนวโน้มที่สอดคล้องกันโดยผลจากการทดสอบความสัมพันธ์ของค่าพลังงานจากการคำนวณและการทดลองโดยใช้ Pearson correlation โดยใช้โปรแกรม SPSS ให้ค่าเท่ากับ 0.982 ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการคำนวณพลวัตเชิงโมเลกุลและการคำนวณค่าพลังงานโดยใช้ระเบียบวิธี MM-PBSA มีความน่าเชื่อถือสูง

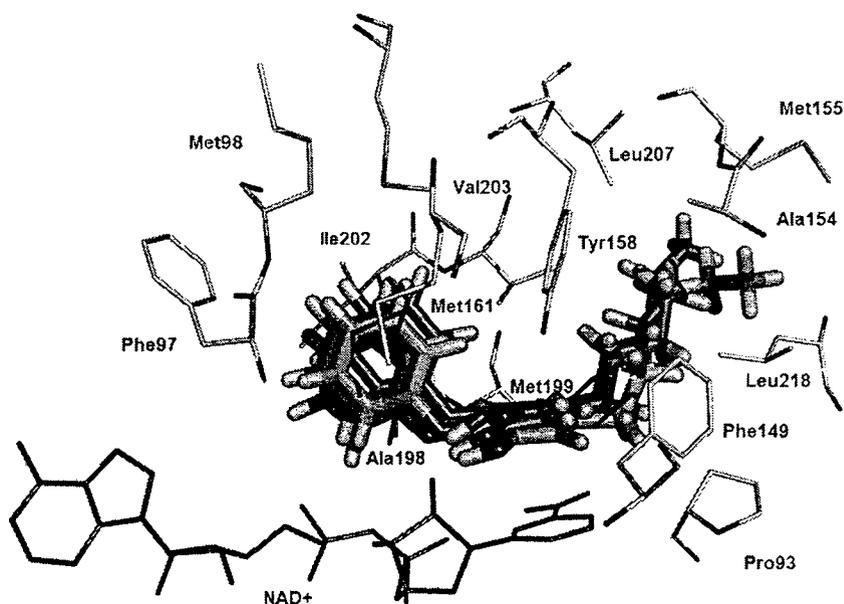
ตารางที่ 7 ค่าพลังงานของสารอนุพันธ์ไดฟีนิลอีเทอร์ซึ่งคำนวณโดยระเบียบวิธี MM-PBSA

| Component | Diphenyl ether-InhA complexes | | | |
|-------------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | 17 | 18 | 19 | 29 |
| ΔG_{MM} | -58.77 ± 2.59 | -49.49 ± 2.29 | -52.90 ± 2.57 | -60.82 ± 2.91 |
| $\Delta G_{solv.}$ | 21.59 ± 2.07 | 19.33 ± 1.23 | 20.13 ± 1.60 | 22.70 ± 2.69 |
| ΔH | -37.18 ± 2.93 | -30.16 ± 2.24 | -32.77 ± 2.47 | -38.06 ± 3.21 |
| $-T\Delta S$ | 22.16 ± 0.85 | 21.13 ± 1.17 | 18.87 ± 1.06 | 22.66 ± 0.57 |
| $\Delta G_{bind.}$ | -15.02 ± 1.32 | $-9.03 \pm .084$ | -13.90 ± 1.31 | -15.40 ± 1.40 |
| $\Delta G_{exp.}^{[a]}$ | -10.93 | -7.83 | -9.75 | -10.99 |

^[a] คำนวณจากสมการ $\Delta G = RT \ln[IC_{50}]$, R คือค่าคงที่ของแก๊ส (1.988 cal/mol K), T คืออุณหภูมิ (300 K).

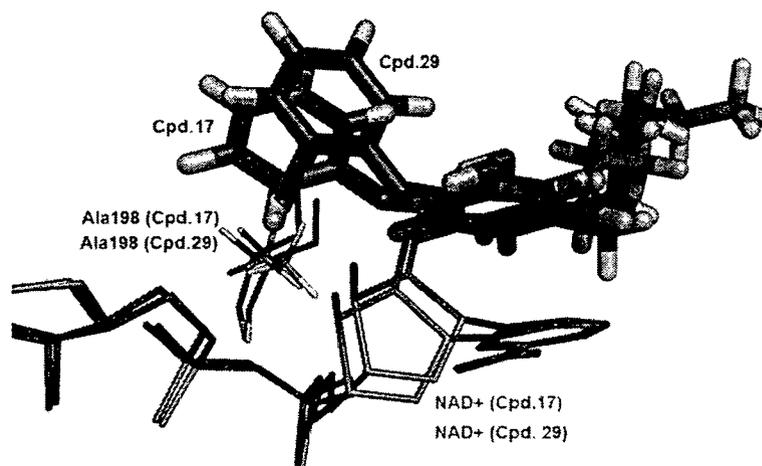
โดยเมื่อพิจารณาอันตรกิริยาของสารอนุพันธ์ไดฟีนิลอีเทอร์ที่ได้จากการจำลองพลวัตเชิงโมเลกุลได้ผลดังนี้คือ

R₁ ของสารอนุพันธ์ไดฟีนิลอีเทอร์จะวางตัวในโพรงการจับที่เป็นไฮโดรโฟบิกและเกิดอันตรกิริยาชนิดไฮโดรโฟบิกกับกรดอะมิโน โดยเมื่อพิจารณาปริมาณของของอันตรกิริยาไฮโดรโฟบิกพบว่าสารหมายเลข 17 และ 29 ซึ่งมีคาร์บอน 6 อะตอมจะสามารถเกิดอันตรกิริยาไฮโดรโฟบิกกับกรดอะมิโน Phe149, Met155, Pro156, Ala157, Tyr158, Pro193, Met199, Val203, Leu207, Ile215 และ Leu218 เมื่อพิจารณาสารโซ่คาร์บอน 2 และ 4 อะตอมของสารหมายเลข 18 และ 19 ซึ่งพบว่าลดอันตรกิริยาไฮโดรโฟบิกกับกรดอะมิโน Pro156, Ala157, Val203, Leu207 และ Ile215 ซึ่งส่งผลต่อค่ากัมมันตภาพในการยับยั้งและสอดคล้องกันกับผลจากการศึกษา QSAR แสดงดังรูปที่ 12



รูปที่ 12 การวางทับซ้อนกันของสารอนุพันธ์ไดฟีนิลอีเทอร์ที่ได้จากการจำลองพลวัตเชิงโมเลกุล

เมื่อพิจารณาผลของหมู่แทนที่ตำแหน่ง R₂ ของสารหมายเลข 17 และ 19 ซึ่งมีหมู่แทนที่เป็นไฮโดรเจนและโบรมีน พบว่าวางตัวใกล้กับกรดอะมิโน Ala198 และหมู่ไพโรฟอสเฟตของ NAD⁺ ดังรูปที่ 13 โดยที่จะเกิดอันตรกิริยาไฮโดรโพบิกกับกรดอะมิโน Ala198 เมื่อพิจารณาผลของไฮโดรเจนและโบรมีนกับหมู่ไพโรฟอสเฟต พบว่าไฮโดรเจนสามารถที่จะเกิดพันธะไฮโดรเจนกับหมู่ไพโรฟอสเฟต ส่วนโบรมีนจะเกิดแรงผลักรับไพโรฟอสเฟต เนื่องจากความหนาแน่นของอิเล็กตรอนสูงระหว่างโบรมีนกับไพโรฟอสเฟต แต่โบรมียังสามารถวางตัวอยู่ในบริเวณดังกล่าวได้ด้วยคุณสมบัติที่เป็นไฮโดรโพบิกซึ่งสอดคล้องกับผลจากการศึกษา QSAR เช่นเดียวกับกับหมู่แทนที่ตรงตำแหน่ง R₁



รูปที่ 13 อันตรกิริยาของหมู่แทนที่ R₂ ของสารหมายเลข 17 และ 29 dy[กรดอะมิโน Ala198 และหมู่ไพโรฟอสเฟตของ NAD⁺

2.4 การออกแบบสารอนุพันธ์ไคฟีนิลอีเทอร์ชนิดใหม่

ผลเบื้องต้นจากการออกแบบสารอนุพันธ์ไคฟีนิลอีเทอร์ชนิดใหม่จำนวน 285 โครงสร้าง แสดงดังตารางที่ 9 พบว่าค่ากัมมันตภาพในการยับยั้งจากการทำนายยังน้อยกว่าโมเลกุลต้นแบบในการออกแบบ เนื่องมาจากข้อจำกัดของขนาดของหมู่แทนที่ที่ถูกจำกัด ดังนั้นแล้วจึงต้องมีการออกแบบหาหมู่แทนที่ที่มีขนาดที่เหมาะสมและมีคุณสมบัติตามที่ต้องการทางโครงสร้างที่แบบจำลอง CoMSIA ได้ชี้บ่งไว้ต่อไป

ตารางที่ 9 โครงสร้างและค่ากัมมันตภาพในการยับยั้งของสารอนุพันธ์ไคฟีนิลอีเทอร์ชนิดใหม่จากการทำนายโดยแบบจำลอง CoMSIA

| NO | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | CoMSIA |
|------|---|--------------------|-------------------|----------------|--------|
| 29 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | H | H | 8.00 |
| D001 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | OCH ₃ | H | H | 7.29 |
| D002 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | NHCH ₃ | H | H | 6.96 |
| D003 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | SCH ₃ | H | H | 7.25 |
| D004 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₂ F | H | H | 7.13 |
| D005 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CHF ₂ | H | H | 7.14 |
| D006 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₂ Cl | H | H | 7.23 |
| D007 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CHCl ₂ | H | H | 7.29 |
| D008 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₂ Br | H | H | 7.25 |
| D009 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CHBr ₂ | H | H | 7.28 |
| D010 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CHCH ₂ | H | H | 7.23 |
| D011 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CCH | H | H | 7.22 |
| D012 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | OH | H | 7.31 |
| D013 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | SH | H | 7.33 |
| D014 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | COH | H | 7.33 |
| D015 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | COCH ₃ | H | 7.31 |
| D016 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | NCH ₃ | H | 7.21 |
| D017 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | COOH | H | 7.31 |
| D018 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | CONH ₂ | H | 7.42 |
| D019 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | CSH | H | 7.29 |
| D020 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | CSCH ₃ | H | 7.29 |
| D021 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | CSOH | H | 7.29 |
| D022 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | CSNH ₂ | H | 7.40 |

| | | | | | |
|------|------------------------------|---|----------------------------|---|------|
| D023 | $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ | H | CH_2OH | H | 7.36 |
| D024 | $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ | H | CH_2SH | H | 7.33 |
| D025 | $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ | H | CH_2NH_2 | H | 7.42 |
| D026 | $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ | H | CONHCH_3 | H | 7.42 |
| D027 | $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ | H | CONHOH | H | 7.37 |
| D028 | $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ | H | CONHNH_2 | H | 7.40 |
| D029 | $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ | H | CONHSH | H | 7.37 |
| D030 | $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ | H | CH_2COH | H | 7.44 |
| D031 | $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ | H | CH_2COCH_3 | H | 7.37 |
| D032 | $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ | H | CH_2COOH | H | 7.33 |
| D033 | $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ | H | CH_2CONH_2 | H | 7.37 |
| D034 | $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ | H | CH_2CSH | H | 7.37 |
| D035 | $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ | H | CH_2CSCH_3 | H | 7.35 |
| D036 | $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ | H | CH_2CSOH | H | 7.31 |
| D037 | $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ | H | CH_2CSNH_2 | H | 7.36 |
| D038 | $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ | H | NHCH_2OH | H | 7.18 |
| D038 | $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ | H | NHCH_2OH | H | 7.18 |
| D039 | $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ | H | NHCH_2SH | H | 7.19 |
| D040 | $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ | H | NHCH_2NH_2 | H | 7.18 |
| D041 | $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ | H | NHNH_2 | H | 7.19 |
| D042 | $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ | H | NHCH_2F | H | 7.21 |
| D043 | $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ | H | NHCH_2Cl | H | 7.21 |
| D044 | $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ | H | NHCH_2Br | H | 7.22 |
| D045 | $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ | H | NHCHF_2 | H | 7.11 |
| D046 | $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ | H | NHCHCl_2 | H | 7.16 |
| D047 | $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ | H | NHCHBr_2 | H | 7.17 |
| D048 | $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ | H | NHCF_3 | H | 7.21 |
| D049 | $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ | H | NHCCl_3 | H | 7.23 |
| D050 | $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ | H | NHCB_3 | H | 7.25 |
| D051 | $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ | H | NHCOH | H | 7.10 |
| D052 | $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ | H | NHCONH_2 | H | 7.12 |
| D053 | $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ | H | NHCSH | H | 7.25 |
| D054 | $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ | H | NHCSCH_3 | H | 7.29 |
| D055 | $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ | H | NHCSOH | H | 7.28 |

| | | | | | |
|------|---|---|---------------------|-----------------------------------|------|
| D056 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | NHCSNH ₂ | H | 7.27 |
| D057 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | OH | 7.40 |
| D058 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | SH | 7.34 |
| D059 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | COH | 7.33 |
| D060 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | COCH ₃ | 7.34 |
| D061 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | NCH ₃ | 7.32 |
| D062 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | COOH | 7.42 |
| D063 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | CONH ₂ | 7.47 |
| D064 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | CSH | 7.35 |
| D065 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | CSCH ₃ | 7.34 |
| D066 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | CSOH | 7.41 |
| D067 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | CSNH ₂ | 7.42 |
| D068 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | CH ₂ OH | 7.42 |
| D069 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | CH ₂ SH | 7.39 |
| D070 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | CH ₂ NH ₂ | 7.45 |
| D071 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | CONHCH ₃ | 7.49 |
| D072 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | CONHOH | 7.39 |
| D073 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | CONHNH ₂ | 7.42 |
| D074 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | CONHSH | 7.44 |
| D075 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | CH ₂ COH | 7.28 |
| D076 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | CH ₂ COCH ₃ | 7.35 |
| D077 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | CH ₂ COOH | 7.34 |
| D078 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | CH ₂ CONH ₂ | 7.46 |
| D079 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | CH ₂ CSH | 7.33 |
| D080 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | CH ₂ CSCH ₃ | 7.37 |
| D081 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | CH ₂ CSOH | 7.36 |
| D082 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | CH ₂ CSNH ₂ | 7.48 |
| D083 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | NHCH ₂ OH | 7.35 |
| D084 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | NHCH ₂ SH | 7.34 |
| D085 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | NHCH ₂ NH ₂ | 7.38 |
| D086 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | NHNH ₂ | 7.37 |
| D087 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | NHCH ₂ F | 7.30 |
| D088 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | NHCH ₂ Cl | 7.31 |
| D089 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | NHCH ₂ Br | 7.31 |

| | | | | | |
|------|---|----|-----------------------------------|---------------------|------|
| D090 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | NHCHF ₂ | 7.23 |
| D091 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | NHCHCl ₂ | 7.28 |
| D092 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | NHCHBr ₂ | 7.29 |
| D093 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | NHCF ₃ | 7.32 |
| D094 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | NHCCl ₃ | 7.34 |
| D095 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | NHCBBr ₃ | 7.35 |
| D096 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | NHCOH | 7.30 |
| D097 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | NHCONH ₂ | 7.42 |
| D098 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | NHCSH | 7.35 |
| D099 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | NHCSCH ₃ | 7.38 |
| D100 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | NHCSOH | 7.42 |
| D101 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | H | H | NHCSNH ₂ | 7.46 |
| D102 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | OH | H | 7.33 |
| D103 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | SH | H | 7.34 |
| D104 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | NH ₂ | H | 7.19 |
| D105 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | COH | H | 7.36 |
| D106 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | COCH ₃ | H | 7.36 |
| D107 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | NCH ₃ | H | 7.44 |
| D108 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | COOH | H | 7.40 |
| D109 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | CONH ₂ | H | 7.11 |
| D110 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | CSH | H | 7.33 |
| D111 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | CSCH ₃ | H | 7.33 |
| D112 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | CSOH | H | 7.38 |
| D113 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | CSNH ₂ | H | 7.09 |
| D114 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | CH ₂ OH | H | 7.43 |
| D115 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | CH ₂ SH | H | 7.39 |
| D116 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | CH ₂ NH ₂ | H | 7.46 |
| D117 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | CONHCH ₃ | H | 7.11 |
| D118 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | CONHOH | H | 7.10 |
| D119 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | CONHNH ₂ | H | 7.14 |
| D120 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | CONHSH | H | 7.10 |
| D121 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | CH ₂ COH | H | 7.47 |
| D122 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | CH ₂ COCH ₃ | H | 7.42 |
| D123 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | CH ₂ COOH | H | 7.38 |

| | | | | | |
|------|---|----|-----------------------------------|---|------|
| D124 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | CH ₂ CONH ₂ | H | 7.43 |
| D125 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | CH ₂ CSH | H | 7.41 |
| D126 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | CH ₂ CSCH ₃ | H | 7.41 |
| D127 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | CH ₂ CSOH | H | 7.37 |
| D128 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | CH ₂ CSNH ₂ | H | 7.42 |
| D129 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | NHCH ₂ OH | H | 7.11 |
| D130 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | NHCH ₂ SH | H | 7.09 |
| D131 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | NHCH ₂ NH ₂ | H | 7.13 |
| D132 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | NHNH ₂ | H | 7.18 |
| D133 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | NHCH ₂ F | H | 7.10 |
| D134 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | NHCH ₂ Cl | H | 7.10 |
| D135 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | NHCH ₂ Br | H | 7.11 |
| D136 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | NHCHF ₂ | H | 7.18 |
| D137 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | NHCHCl ₂ | H | 7.17 |
| D138 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | NHCHBr ₂ | H | 7.16 |
| D139 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | NHCF ₃ | H | 7.14 |
| D140 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | NHCCl ₃ | H | 7.13 |
| D141 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | NHCB ₃ | H | 7.12 |
| D142 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | NHCOH | H | 7.25 |
| D143 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | NHCONH ₂ | H | 7.21 |
| D144 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | NHCSH | H | 7.20 |
| D145 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | NHCSCH ₃ | H | 7.23 |
| D146 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | NHCSOH | H | 7.15 |
| D147 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Br | NHCSNH ₂ | H | 7.21 |
| D148 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | OH | H | 7.25 |
| D149 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | SH | H | 7.27 |
| D150 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | NH ₂ | H | 7.10 |
| D151 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | COH | H | 7.25 |
| D152 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | COCH ₃ | H | 7.25 |
| D153 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | NCH ₃ | H | 7.35 |
| D154 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | COOH | H | 7.29 |
| D155 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | CONH ₂ | H | 6.94 |
| D156 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | CSH | H | 7.24 |
| D157 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | CSCH ₃ | H | 7.23 |

| | | | | | | |
|------|---|---|-----------------------------------|--------|------|-------|
| D158 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | CSOH | H | 7.27 | |
| D159 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | CSNH ₂ | H | 6.93 | |
| D160 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | CH ₂ OH | H | 7.32 | |
| D161 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | CH ₂ SH | H | 7.28 | |
| D162 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | CH ₂ NH ₂ | H | 7.36 | |
| D163 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | CONHCH ₃ | H | 6.94 | |
| D164 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | CONHOH | H | 6.93 | |
| D165 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | CONHNH ₂ | H | 6.97 | |
| D166 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | CONHSH | H | 6.93 | |
| D167 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | CH ₂ COH | H | 7.38 | |
| D168 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | CH ₂ COCH ₃ | H | 7.32 | |
| D169 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | CH ₂ COOH | H | 7.28 | |
| D170 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | CH ₂ CONH ₂ | H | 7.32 | |
| D171 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | CH ₂ CSH | H | 7.32 | |
| D172 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | CH ₂ CSCH ₃ | H | 7.30 | |
| D173 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | CH ₂ CSOH | H | 7.26 | |
| D174 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | CH ₂ CSNH ₂ | H | 7.31 | |
| D175 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | NHCH ₂ OH | H | 7.01 | |
| D176 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | NHCH ₂ SH | . 7.00 | 7.00 | |
| D177 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | NHCH ₂ NH ₂ | H | 7.02 | |
| D178 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | NHNH ₂ | H | 7.09 | |
| D179 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | NHCH ₂ F | H | 7.01 | |
| D180 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | NHCH ₂ Cl | H | 7.01 | |
| D181 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | NHCH ₂ Br | H | 7.02 | |
| D182 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | NHCHF ₂ | H | 7.11 | |
| D183 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | NHCHCl ₂ | H | 7.09 | D1578 |
| D184 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | NHCHBr ₂ | H | 7.09 | D1579 |
| D185 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | NHCF ₃ | H | 7.03 | D1580 |
| D186 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | NHCCl ₃ | H | 7.02 | D1581 |
| D187 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | NHCB ₃ | H | 7.01 | D1582 |
| D188 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | NHCOH | H | 7.16 | D1583 |
| D189 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | NHCONH ₂ | H | 7.08 | D1584 |
| D190 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | NHCSH | H | 7.11 | D1585 |
| D191 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | NHCSCH ₃ | H | 7.13 | D1587 |

| | | | | | | |
|------|---|----|-----------------------------------|---|------|------|
| D192 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | NHCSOH | H | 7.03 | |
| D193 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | F | NHCSNH ₂ | H | 7.08 | |
| D194 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | OH | H | 7.30 | |
| D195 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | SH | H | 7.31 | |
| D196 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | NH ₂ | H | 7.16 | |
| D197 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | COH | H | 7.32 | |
| D198 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | COCH ₃ | H | 7.32 | |
| D199 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | NCH ₃ | H | 7.41 | |
| D200 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | COOH | H | 7.37 | |
| D201 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | CONH ₂ | H | 7.07 | |
| D202 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | CSH | H | 7.30 | |
| D203 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | CSCH ₃ | H | 7.30 | |
| D204 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | CSOH | H | 7.35 | |
| D205 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | CSNH ₂ | H | 7.05 | |
| D206 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | CH ₂ OH | H | 7.40 | |
| D207 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | CH ₂ SH | H | 7.36 | |
| D208 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | CH ₂ NH ₂ | H | 7.42 | |
| D209 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | CONHCH ₃ | H | 7.07 | |
| D210 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | CONHOH | H | 7.05 | |
| D211 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | CONHNH ₂ | H | 7.10 | |
| D212 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | CONHSH | H | 7.05 | |
| D213 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | CH ₂ COH | H | 7.44 | |
| D214 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | CH ₂ COCH ₃ | H | 7.39 | |
| D215 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | CH ₂ COOH | H | 7.35 | |
| D216 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | CH ₂ CONH ₂ | H | 7.40 | |
| D217 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | CH ₂ CSH | H | 7.38 | |
| D218 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | CH ₂ CSCH ₃ | H | 7.37 | |
| D219 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | CH ₂ CSOH | H | 7.33 | 1111 |
| D220 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | CH ₂ CSNH ₂ | H | 7.39 | 1112 |
| D221 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | NHCH ₂ OH | H | 7.07 | |
| D222 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | NHCH ₂ SH | H | 7.06 | |
| D223 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | NHCH ₂ NH ₂ | H | 7.09 | 1113 |
| D224 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | NHNH ₂ | H | 7.15 | 1114 |
| D225 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | NHCH ₂ F | H | 7.07 | D191 |

| | | | | | |
|------|---|-----------------|---------------------------------|---|------|
| D226 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | NHCH ₂ Cl | H | 7.06 |
| D227 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | NHCH ₂ Br | H | 7.08 |
| D228 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | NHCHF ₂ | H | 7.15 |
| D229 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | NHCHCl ₂ | H | 7.14 |
| D230 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | NHCHBr ₂ | H | 7.13 |
| D231 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | NHCF ₃ | H | 7.10 |
| D232 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | NHCCl ₃ | H | 7.09 |
| D233 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | NHCBBr ₃ | H | 7.09 |
| D234 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | NHCOH | H | 7.22 |
| D235 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | NHCONH ₂ | H | 7.17 |
| D236 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | NHCSH | H | 7.17 |
| D237 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | NHCSCH ₃ | H | 7.20 |
| D238 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | NHCSOH | H | 7.11 |
| D239 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | Cl | NHCSNH ₂ | H | 7.17 |
| D240 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | OH | H | 7.31 |
| D241 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | SH | H | 7.33 |
| D242 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | NH ₂ | H | 7.17 |
| D243 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | COH | H | 7.33 |
| D244 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | COCH ₃ | H | 7.33 |
| D245 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | NCH ₃ | H | 7.42 |
| D246 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | COOH | H | 7.37 |
| D247 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | CONH ₂ | H | 7.05 |
| D248 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | CSH | H | 7.31 |
| D249 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | CSCH ₃ | H | 7.31 |
| D250 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | CSOH | H | 7.35 |
| D251 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | CSNH ₂ | H | 7.03 |
| D252 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | CH ₂ OH | H | 7.39 |
| D253 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | CH ₂ SH | H | 7.36 |
| D254 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | CH ₂ NH ₂ | H | 7.43 |
| D255 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | CONHCH ₃ | H | 7.05 |
| D256 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | CONHOH | H | 7.03 |
| D257 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | CONHNH ₂ | H | 7.08 |
| D258 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | CONHSH | H | 7.03 |
| D259 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | CH ₂ COH | H | 7.45 |

| | | | | | |
|------|---|-----------------|-----------------------------------|---|------|
| D260 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | CH ₂ COCH ₃ | H | 7.40 |
| D261 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | CH ₂ COOH | H | 7.35 |
| D262 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | CH ₂ CONH ₂ | H | 7.40 |
| D263 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | CH ₂ CSH | H | 7.39 |
| D264 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | CH ₂ CSCH ₃ | H | 7.38 |
| D265 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | CH ₂ CSOH | H | 7.34 |
| D266 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | CH ₂ CSNH ₂ | H | 7.39 |
| D267 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | NHCH ₂ OH | H | 7.08 |
| D268 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | NHCH ₂ SH | H | 7.07 |
| D269 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | NHCH ₂ NH ₂ | H | 7.09 |
| D270 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | NHNH ₂ | H | 7.16 |
| D271 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | NHCH ₂ F | H | 7.08 |
| D272 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | NHCH ₂ Cl | H | 7.08 |
| D273 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | NHCH ₂ Br | H | 7.09 |
| D274 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | NHCHF ₂ | H | 7.17 |
| D275 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | NHCHCl ₂ | H | 7.16 |
| D276 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | NHCHBr ₂ | H | 7.15 |
| D277 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | NHCF ₃ | H | 7.11 |
| D278 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | NHCCl ₃ | H | 7.09 |
| D279 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | NHCBBr ₃ | H | 7.09 |
| D280 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | NHCOH | H | 7.23 |
| D281 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | NHCONH ₂ | H | 7.17 |
| D282 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | NHCSH | H | 7.18 |
| D283 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | NHCSCH ₃ | H | 7.20 |
| D284 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | NHCSOH | H | 7.11 |
| D285 | (CH ₂) ₅ CH ₃ | CH ₃ | NHCSNH ₂ | H | 7.17 |

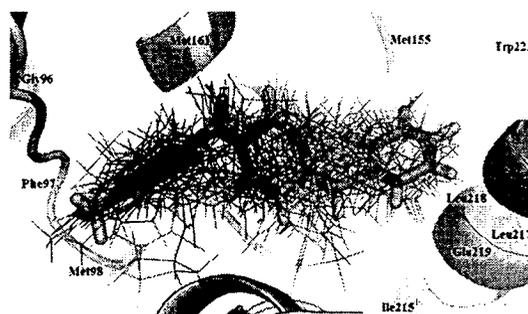
3. ผลการศึกษาด้วยระเบียบวิธีคำนวณของสารยับยั้งเอนไซม์ InhA ที่มีโครงสร้าง

หลากหลาย

3.1 แบบจำลอง HQSAR CoMFA และ CoMSIA

งานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและค่ากัมมันตภาพในเชิงสองมิติ (2D-QSAR) และสามมิติ (3D-QSAR) ของสารยับยั้งเอนไซม์ InhA ด้วยระเบียบวิธี HQSAR CoMFA และ CoMSIA โดยใช้การวางซ้อนทับกันของโมเลกุลที่ได้จากวิธีการคำนวณ

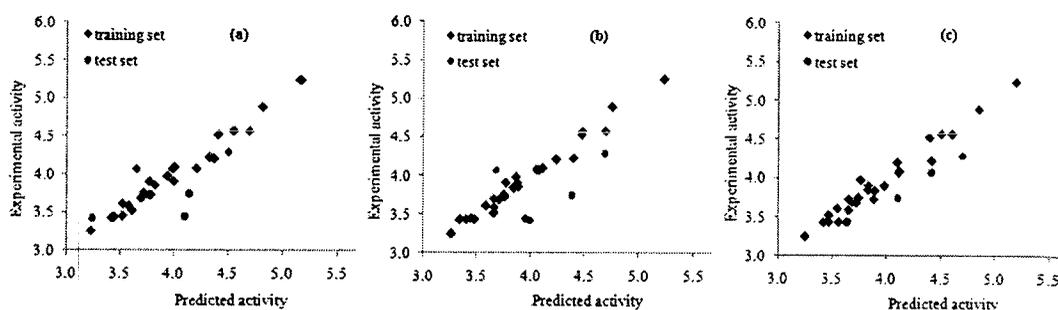
โมเลกุลาร์ดอกกิ่งดังแสดงในรูปที่ 14 แบบจำลองที่ได้ทั้งหมดจากการศึกษาด้วยวิธี CoMFA และ CoMSIA แสดงดังตารางที่ 10 จากตารางพบว่าแบบจำลองที่ดีที่สุดที่ได้จากวิธี HQSAR CoMFA และ CoMSIA สามารถทำนายกัมมันตภาพในการยับยั้งของสารอนุพันธ์เอริลเอไมด์ได้ สอดคล้องกับค่าที่ได้จากการทดลอง โดยให้ค่าความสามารถในการทำนาย (q^2) เท่ากับ 0.53 0.68 และ 0.63 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบค่า q^2 ของทั้งสามวิธีพบว่าวิธี CoMSIA เป็นวิธีที่มีความสามารถในการทำนายดีที่สุดโดยให้ค่า q^2 สูงที่สุด กราฟในรูปที่ 15 แสดงให้เห็นถึงความสอดคล้องระหว่างค่า MIC ของสารยับยั้งเอนไซม์ InhA ที่ได้จากการทดลองและจากการทำนาย ด้วยวิธี CoMFA CoMSIA และ HQSAR



รูปที่ 14 รูปแบบการวางตัวของสารยับยั้งที่ได้จากวิธีการคำนวณโมเลกุลาร์ดอกกิ่ง

ตารางที่ 10 แบบจำลองทั้งหมดที่ได้จากการศึกษาด้วยวิธี CoMFA CoMSIA และ HQSAR

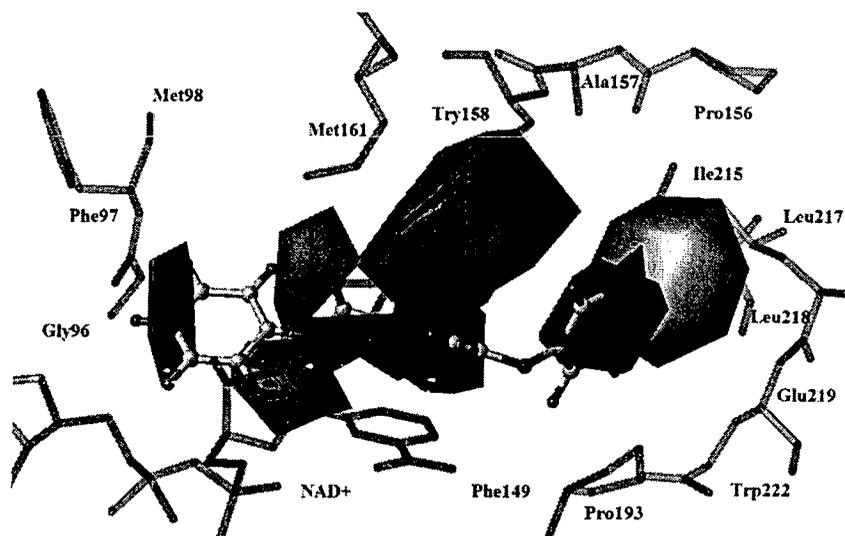
| Models | | Statistical parameters | | | | | | Fraction |
|--------|-------|------------------------|-------------|---|-------------|-------------|---------------|------------------------|
| | | q^2 | r^2 | N | s | SEE | F | |
| CoMFA | | | | | | | | |
| 1 | S/E | 0.12 | 0.66 | 2 | 0.49 | 0.30 | 24.75 | 41.4/58.6 |
| 2 | S/E | 0.53 | 0.97 | 5 | 0.37 | 0.09 | 146.25 | 44.2/55.8 |
| CoMSI | | | | | | | | |
| A | | | | | | | | |
| 3 | E/H/S | 0.31 | 0.89 | 3 | 0.44 | 0.17 | 67.78 | 40.1/44/15.9 |
| 4 | E/H/S | 0.68 | 0.98 | 4 | 0.29 | 0.08 | 229.15 | 37.2/ 46.5/16.2 |
| HQSAR | | | | | | | | |
| 5 | B/A/C | 0.39 | 0.59 | 2 | 0.40 | 0.33 | - | - |
| 6 | B/A/C | 0.63 | 0.97 | 5 | 0.33 | 0.10 | - | - |



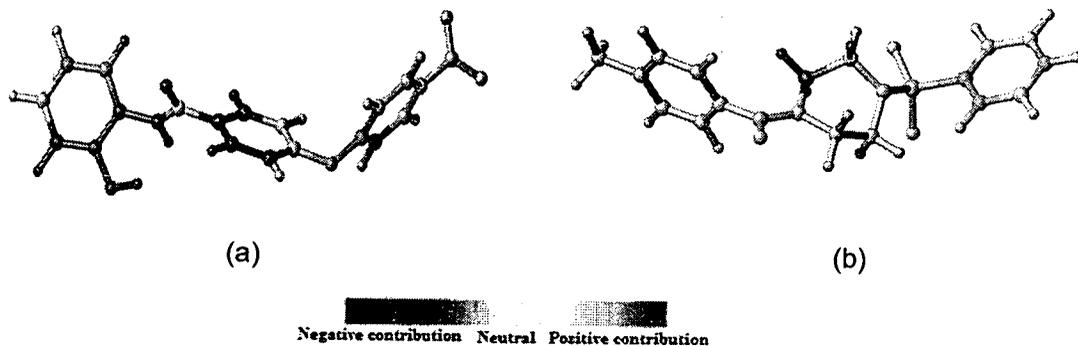
รูปที่ 15 กราฟแสดงค่า MIC ของสารยับยั้งเอนไซม์ InhA ที่ได้จากการทดลองและจากการทำนายด้วยวิธีที่ได้จากการทดลองและจากการทำนายด้วยวิธี CoMFA (a) CoMSIA (b) และ HQSAR (c)

4.2 แผนภาพคอนทัวร์ที่ได้จากวิธี CoMFA CoMSIA และ HQSAR

แผนภาพคอนทัวร์ที่ได้จากวิธี CoMFA และ CoMSIA (รูปที่ 16) แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของสนามสเตอริก สนามอิเล็กทรอนิกส์และสนามไฮโดรโฟบิกที่มีต่อค่า MIC ของสารยับยั้งเอนไซม์ InhA จากแผนภาพคอนทัวร์ที่หมู่ 2-hydroxy-phenylamide ของสารหมายเลข 7 มีคอนทัวร์สีแดงปรากฏอยู่ที่ตำแหน่ง para ซึ่งชี้ให้เห็นว่าหมู่แทนที่ที่มีคุณสมบัติเป็นหมู่ electron donating เช่น หมู่ OH และ NH₂ นอกจากนี้ยังมีคอนทัวร์สีเหลืองที่หมู่ OH ของสารหมายเลข 7 ซึ่งบ่งบอกว่าบริเวณนี้ต้องการหมู่แทนที่ขนาดเล็ก เมื่อพิจารณาที่วง benzamide ของสารหมายเลข 7 ฝังอยู่ในคอนทัวร์สีม่วงและอยู่ใกล้กับคอนทัวร์สีเหลือง ผลการศึกษาชี้ให้เห็นว่าหมู่แทนที่ที่มีคุณสมบัติไฮโดรโฟบิกมีส่วนช่วยให้ค่า MIC ดีขึ้น อย่างไรก็ตามขนาดของหมู่แทนที่ไม่ควรมีขนาดใหญ่ นอกจากนี้ที่หมู่ 4-nitro-phenylether ของสารหมายเลข 7 ฝังอยู่ในคอนทัวร์สีเขียวและใกล้กับคอนทัวร์สีเทาขนาดใหญ่ ดังนั้นการมีแทนที่ขนาดใหญ่ที่มีคุณสมบัติไฮโดรฟิลิกเป็นหมู่ที่ช่วยเพิ่มค่า MIC จากแผนภาพแสดง HQSAR contribution map ของสารหมายเลข 7 และ 16 (รูปที่ 17) ซึ่งเป็นแผนภาพที่แสดงให้เห็นถึงการมีส่วนร่วมของชิ้นส่วนโมเลกุลของสารที่มีต่อค่ากัมมันตภาพ โดยการใช้สีเป็นตัวบ่งบอกระดับการมีส่วนร่วม สีเขียวบ่งบอกชิ้นส่วนที่มีส่วนร่วมทำให้ค่ากัมมันตภาพดี ในขณะที่สีเหลืองบ่งบอกการมีส่วนร่วมทำให้ค่ากัมมันตภาพไม่ดี สีเทาบ่งบอกการไม่มีส่วนร่วมของชิ้นส่วนโมเลกุลต่อค่ากัมมันตภาพ หมู่ OH และคาร์บอนสองอะตอมที่ติดอยู่กับหมู่ OH และ NH ของหมู่ 2-hydroxy-phenylamide มีสีเขียวแสดงให้เห็นว่าชิ้นส่วนเหล่านี้ของสารหมายเลข 7 มีส่วนร่วมทำให้ค่ากัมมันตภาพดี



รูปที่ 16 แผนภาพคอนทัวร์แสดงสนามสเตอริก (steric contour) สนามอิเล็กโตรสแตติก (electrostatic contour) และสนามไฮโดรโฟบิก (hydrophobic contour) ที่ได้จากวิธี CoMSIA สีเขียวและสีเหลืองบ่งบอกบริเวณที่ต้องการและไม่ต้องการสเตอริก สีแดงและสีน้ำเงินบ่งบอกบริเวณที่ต้องการและไม่ต้องการอิเล็กตรอน สีม่วงและสีเทาบ่งบอกบริเวณที่ต้องการและไม่ต้องการสมบัติไฮโดรโฟบิก ตามลำดับ



รูปที่ 17 แผนภาพแสดง HQSAR contribution map ของสารหมายเลข 7 และ 16