

## สรุปผลและวิจารณ์

จากการศึกษาพบว่าวิธีการคำนวณโมเลกุลาร์ดอกกิ้ง มีความน่าเชื่อถือในการทำนายรูปแบบการจับของสารอนุพันธ์ไอโซในอาซิดที่อยู่ในรูปแบบที่สามารถออกฤทธิ์ได้ (INH-NAD adduct) โดยให้ค่า rmsd น้อยกว่า 0.4 อังสตรอม นอกจากนี้ยังได้คำนวณพลังงานในการเกิดอันตรกิริยาระหว่างสารอนุพันธ์ไอโซในอาซิดกับแต่ละกรดอะมิโน ด้วยการคำนวณทางเคมีควอนตัมโดยใช้ระเบียบวิธี MP2/6-31G(d) จากการคำนวณโมเลกุลาร์ดอกกิ้งและการคำนวณทางเคมีควอนตัม พบว่าพันธะไฮโดรเจนเป็นอันตรกิริยาที่สำคัญของสารอนุพันธ์ไอโซในอาซิด ในการจับกับเอนไซม์ InhA โดยเฉพาะอย่างยิ่งพันธะไฮโดรเจนของหมู่ไพโรฟอสเฟต นอกจากนี้เพื่อป้องกันความสับสนระหว่างโครงสร้างและค่ากัมมันตภาพของสารเหล่านี้ ระเบียบวิธีการศึกษา CoMFA และ CoMSIA ได้นำมาใช้ในงานวิจัยนี้ จากการศึกษพบว่าแบบจำลอง CoMFA และ CoMSIA ให้ค่าทางสถิติที่ดี โดยมีค่า  $r^2_{cv}$  เท่ากับ 0.67 และ 0.74 ตามลำดับ นอกจากนี้แบบจำลอง CoMFA และ CoMSIA ยังสามารถบ่งบอกถึงความต้องการโครงสร้างของสารอนุพันธ์ไอโซในอาซิด ที่จะทำให้อาร์กกลุ่มนี้มีค่ากัมมันตภาพที่สูงขึ้นได้ โดยหมู่แทนที่ R ของสารอนุพันธ์ไอโซในอาซิด ควรมีขนาดใหญ่และมีหมู่ที่ให้อิเล็กทรอนิกส์ แต่อย่างไรก็ตามหมู่ที่แทนที่ R ไม่ควรมีขนาดใหญ่จนเกินไป เนื่องจากสามารถทำให้เกิดสเตอริกได้

สำหรับสารอนุพันธ์เอริลเอไมด์ซึ่งเป็นสารยับยั้งกลุ่มใหม่ของเอนไซม์ InhA ที่มีกลไกการยับยั้งเอนไซม์ InhA ที่แตกต่างจากยาไอโซในอาซิด โดยสารยับยั้งในกลุ่มนี้สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ InhA ได้โดยตรง โดยไม่ต้องการกระบวนการกระตุ้น ซึ่งสามารถแก้ปัญหาการดื้อยาของตัวยาไอโซในอาซิดได้ ดังนั้นจึงได้ทำการศึกษารูปแบบการจับของสารยับยั้งเอริลเอไมด์ในโพรงการจับของเอนไซม์ InhA ด้วยระเบียบวิธีคำนวณโมเลกุลาร์ดอกกิ้ง จากการศึกษาพบว่าวิธีการคำนวณโมเลกุลาร์ดอกกิ้งมีความสามารถสูงในการทำนายรูปแบบการจับของสารยับยั้งเอริลเอไมด์ โดยให้ค่า rmsd ระหว่างโครงสร้างที่ได้จากการคำนวณและโครงสร้างทางเอ็กซ์เรย์ เท่ากับ 0.73 อังสตรอม จากการศึกษพบว่า สารยับยั้งเอริลเอไมด์สามารถสร้างพันธะไฮโดรเจนกับ NADH และ Tyr158 นอกจากนี้อันตรกิริยาที่สำคัญของสารในกลุ่มนี้คืออันตรกิริยาแบบไฮโดรโฟบิกของหมู่แทนที่ B เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและค่ากัมมันตภาพของสารเหล่านี้ ระเบียบวิธี CoMFA CoMSIA และ HQSAR ได้นำมาใช้ในงานวิจัยนี้ด้วย จากแบบจำลอง CoMFA และ CoMSIA พบว่าสนามสเตอริก สนามอิเล็กทรอนิกส์ และสนามไฮโดรโฟบิก มีความสำคัญต่อค่ากัมมันตภาพในการยับยั้งของสารเหล่านี้ และผลจากระเบียบวิธี CoMFA และ CoMSIA ยังสอดคล้องกับผลที่ได้จากการคำนวณโมเลกุลาร์ดอกกิ้ง โดยหมู่แทนที่ B ที่มีขนาดใหญ่และมีคุณสมบัติไฮโดรโฟบิก สามารถทำให้ค่ากัมมันตภาพของสารเอริลเอไมด์สูงขึ้นได้ สำหรับผลที่ได้จากระเบียบวิธี HQSAR ยังให้ผลที่สอดคล้องกับผลจากระเบียบวิธี CoMFA และ CoMSIA ดังนั้นเมื่อนำผลจากการศึกษาที่ได้ทั้งหมดมา

วิเคราะห์ร่วมกัน ทำให้ได้ข้อมูลทางโครงสร้างที่สำคัญของสารยับยั้งไอโซในอาซิดและสารอนุพันธ์เอริลเอไมด์ สามารถทำนายการจับกันของสารยับยั้งดังกล่าวกับเอนไซม์ InhA ได้ รวมถึงสมบัติพลวัต พลังงานเสถียร และสมบัติต่าง ๆ ในระดับโมเลกุลที่ได้จากการศึกษานี้เป็นพื้นฐานสำคัญช่วยเพิ่มความเข้าใจในการเกิดอันตรกิริยาระหว่างตัวยับยั้งและเอนไซม์ได้ชัดเจน ทำให้เข้าใจในกลไกการออกฤทธิ์ของยาไอโซในอาซิดและสารยับยั้งเอนไซม์ InhA โดยตรงมากขึ้น และข้อมูลที่ได้ถูกใช้เป็นแนวทางสำคัญในการออกแบบโครงสร้างของสารอนุพันธ์เอริลเอไมด์ตัวใหม่ที่มีค่ากัมมันตภาพในการยับยั้งเอนไซม์ InhA สูงกว่าสารต้นแบบ จำนวน 17 ตัว ซึ่งนับว่าเป็นประโยชน์ต่อกระบวนการพัฒนาให้ได้สารต้นแบบที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งสูงขึ้นและมีศักยภาพสูงในการพัฒนาต่อเป็นยาใหม่สำหรับการรักษาโรควัณโรคต่อไป