

โครงการ การศึกษาโครงสร้างและไดนามิกส์ของสารยับยั้งเชื้อ SARS coronavirus

Structure and Dynamic Studies of SARS Coronavirus Inhibitors

Abstract

SARS-CoV main protease is one of the important targets for drug development. To date, many inhibitors are investigating by many researchers but no effective drugs are established. However, it was found that a mixture of HIV-I proteinase inhibitors, lopinavir and ritonavir, exhibits signs of effectiveness against the SARS virus. To understand the dynamics behaviors in the hope that comparative analysis of structural details would provide information to future design of new potent SARS-CoV selective inhibitors, the molecular dynamic (MD) simulations of enzyme complexed with inhibitors; ritonavir and lopinavir, were carried out. The flexibility of the inhibitors in the binding region was discussed. The results show that flap closing was clearly observed when inhibitors bind to the active site of SARS-CoV. Six hydrogen bonds were detected in the SARS-LPV system while seven hydrogen bonds were found in SARS-RTV system. In addition, ritonavir was observed to fit better to the SARS-CoV 3CLpro cavity than the lopinavir.

บทคัดย่อ

เอนไซม์ซาร์สโคโรนาไวรัส โปรติเอส เป็นหนึ่งในเอนไซม์เป้าหมายสำคัญสำหรับการพัฒนาต้านโรคซาร์ส ถึงปัจจุบันมีการศึกษาหาตัวยับยั้งที่ออกฤทธิ์กับเอนไซม์โปรติเอสนี้หลายชนิดโดยนักวิจัยหลากหลายกลุ่ม แต่ถึงขณะนี้ ยังไม่มียาที่ใช้ในการรักษาโดยตรง อย่างไรก็ตาม มีรายงานการวิจัยว่า การใช้ยาผสมริโทนาเวียและโลปีนาเวีย แสดงผลที่ดีในทางคลินิก และเพื่อความเข้าใจข้อมูลพื้นฐานทางโครงสร้างของยาและเอนไซม์ งานวิจัยนี้จึงทำการศึกษาระบบเชิงซ้อนของซาร์สโปรติเอสกับยาริทอนาเวียและโลปีนาเวีย ด้วยวิธีจำลองกลศาสตร์เชิงพลวัต โดยหวังว่าข้อมูลและผลวิเคราะห์ทางโครงสร้างที่ได้ จะเป็นประโยชน์ทางหนึ่งสำหรับการคัดกรองและออกแบบยาเพื่อใช้ในการรักษาโรคซาร์สต่อไปในอนาคต สำหรับผลการศึกษาในส่วนของความยืดหยุ่นของโครงสร้างยาเมื่อจับกับเอนไซม์ พบว่าในส่วนของยาโลปีนาเวียเกิดพันธะไฮโดรเจนกับเอนไซม์จำนวนหกพันธะ ส่วนยาริทอนาเวียเกิดเจ็ดพันธะและจับกับเอนไซม์ซาร์สโปรติเอสได้ดีกว่า