

Project Code: DBG5180013

Project Title: การใช้คอมพิวเตอร์ออกแบบและค้นหาสารต้านไวรัสเดงกี

Investigator: น.สพ.ดร. เอกชัย เจนวิถีสุข

ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ

สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ

113 อุทยานวิทยาศาสตร์ประเทศไทย

ถ.พหลโยธิน อ.คลองหลวง จ.ปทุมธานี 12120

E-mail Address: ekachai@biotec.or.th

Project Period: 30 มิถุนายน 2551 ถึง 30 มิถุนายน 2554

การติดเชื้อไวรัสโรคไขเลือดออกเป็นปัญหาด้านสาธารณสุขที่สำคัญของไทย เนื่องจากยังไม่มีวัคซีนและยารักษาต้านไวรัสที่ออกฤทธิ์ยับยั้งไวรัสเดงกีที่ได้ผล ทำให้มีจำนวนผู้ติดเชื้อและผู้เสียชีวิตในแต่ละปีเป็นจำนวนมาก งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาวิธีการทางคอมพิวเตอร์สำหรับ (1) ออกแบบเปปไทด์เพื่อยับยั้งการทำงานของโปรตีนเอนวิลอปของไวรัสเดงกี และ (2) ค้นหาหรือสารเคมีเพื่อยับยั้งการทำงานของโปรตีนเอนวิลอป, เอ็นเอสสามโปรตีเอส, เฮลิเคสและเอ็นเอสห้าเมทิลทรานส์เฟอเรสของไวรัสเดงกีทั้งสี่ซีโรทัยป์ จากการศึกษาในโครงการนี้ผู้วิจัยได้พัฒนาวิธีการทางคอมพิวเตอร์โดยใช้ genetic algorithm พบว่าสามารถใช้คำนวณเพื่อค้นหาเปปไทด์สายสั้นได้เร็วกว่าวิธี monte carlo simulation ซึ่งเป็นวิธีดั้งเดิม นอกจากนี้ ผู้วิจัยได้พัฒนาวิธีการสกรีนหาสารเคมีเพื่อยับยั้งการทำงานของโปรตีนของไวรัสเดงกีโดยการใช้วิธีการกรองลิแกนด์ที่มีโครงสร้างที่ไม่เหมาะสมออกจาก screening ligand set ก่อนการสกรีนยาด้วยวิธี virtual screening ทำให้สามารถสกรีนยาจำนวนมากได้รวดเร็วขึ้น ผลการคำนวณพบเปปไทด์และลิแกนด์ที่คาดว่าจะมีฤทธิ์สามารถยับยั้งการทำงานของโปรตีนเอนวิลอป, เอ็นเอสห้าเมทิลทรานส์เฟอเรส, เอ็นเอสสามโปรตีเอส, และเฮลิเคสของไวรัสเดงกี ซีโรทัยป์ 1, 2, 3 และ 4 ได้ ซึ่งควรได้รับการทดสอบฤทธิ์ดังกล่าวในห้องปฏิบัติการต่อไป

คำหลัก : ไวรัสเดงกี, ตัวยับยั้งชนิดเปปไทด์, genetic algorithm, virtual screening, สารต้านไวรัส

Project Code: DBG5180013

Project Title: Computational design and discovery of dengue virus inhibitors

Investigator: Ekachai Jenwitheesuk

National Center for Genetic Engineering and Biotechnology

National Science and Technology Development Agency

113 Thailand Science Park, Phaholyothin Road

Klong Luang, Pathumthani 12120

E-mail Address: ekachai@biotec.or.th

Project Period: 30 June 2008 to 30 June 2011

Dengue virus infection is an important public health problem in Thailand because there is no effective preventive vaccine and antiviral drugs available for dengue virus inhibition. This results in high rates of infection and death each year. This research aims to develop the computational methods (1) to design peptide inhibitors to inhibit protein functions of dengue envelop and (2) to identify drugs or chemical compounds to inhibit protein functions of envelop, NS3 protease, helicase and NS5 methyltransferase of four dengue serotypes. In this study, we applied genetic algorithm to identify short peptide inhibitors for envelop protein of four dengue serotypes. The result shows that our method is much faster in identifying peptides than the conventional method, i.e. monte carlo simulation. We also developed a new virtual screening method where the ligands with inappropriate structures were removed from the ligand library prior to the screening step. This method substantially shortens the calculation time and could be applied for screening of large ligand library. By using our peptide inhibitor design and virtual screening methods, we could identify potential peptides and chemical compounds that should be further tested against the envelop, NS3 protease, helicase and NS5 methyltransferase of dengue virus serotype 1, 2, 3 and 4 in vitro.

Keywords: dengue, genetic algorithm, virtual screening, peptide inhibitor, antiviral drugs