

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : DBG5180022

ชื่อโครงการ : การศึกษาอันตรกิริยาระหว่างสารยับยั้งและเอนไซม์ของยาไอโซไนอาซิดและกลุ่มสารอนุพันธ์ ซึ่งเป็นยาที่มีความจำเพาะสูงในการรักษาโรควัณโรคและเอนไซม์ *Mycobacterium tuberculosis* InhA ด้วยวิธีการออกแบบโมเลกุลโดยใช้คอมพิวเตอร์และการคำนวณเคมีควอนตัม

ชื่อนักวิจัยและสถาบัน : ผศ.ดร.พรพรรณ พึ่งโพธิ์ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

E-mail address : pornpan_ubu@yahoo.com

ระยะเวลาโครงการ : 1 มิถุนายน 2551-31 พฤษภาคม 2553

วัณโรคยังเป็นปัญหาหลักทางด้านสุขภาพที่เป็นสาเหตุหลักของการตายของประชากรโลกเนื่องจากปัญหาการดื้อยา เอนไซม์ enoyl-ACP reductase (InhA) ของแบคทีเรีย *Mycobacterium tuberculosis* เป็นเอนไซม์ที่น่าสนใจในการพัฒนายาต้านวัณโรค อีกทั้งเอนไซม์นี้ยังเป็นเอนไซม์เป้าหมายของตัวยาไอโซไนอาซิด (INH) ซึ่งเป็นตัวยาหลักที่ใช้รักษาโรควัณโรคในปัจจุบัน แต่เนื่องจากตัวยาไอโซไนอาซิด มีคุณสมบัติเป็น prodrug จึงจำเป็นต้องมีการกระตุ้นจากเอนไซม์ KatG เพื่อให้อยู่ในรูป INH-NAD ซึ่งเป็นรูปแบบที่ออกฤทธิ์ได้ของตัวยานี้ ดังนั้นการกลายพันธุ์ของเอนไซม์ InhA และ katG จึงเป็นปัญหาใหญ่ในการรักษาโรควัณโรคด้วยตัวยาไอโซไนอาซิด สารยับยั้งโรควัณโรคในกลุ่มสารอนุพันธ์เอริลเอไมด์ได้ถูกพัฒนาขึ้นมาเพื่อแก้ไขปัญหาการดื้อยาของไอโซไนอาซิดอันเนื่องมาจากการกลายพันธุ์ของเอนไซม์ katG เพื่อเป็นการแก้ปัญหาเหล่านี้ ควรมีการศึกษาข้อมูลในระดับโมเลกุลเพื่อใช้เป็นข้อมูลสำคัญในการออกแบบสารยับยั้งตัวใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูงในการยับยั้งโรควัณโรค ดังนั้นในงานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาอันตรกิริยาที่สำคัญระหว่างเอนไซม์ InhA กับสารอนุพันธ์ไอโซไนอาซิดและสารอนุพันธ์เอริลเอไมด์ ด้วยวิธีการคำนวณโมเลกุลาร์ดอกกิ่งและการคำนวณทางเคมีควอนตัม นอกจากนี้ยังทำการศึกษาพื้นฐานทางโครงสร้างที่สำคัญต่อค่ากัมมันตภาพการยับยั้งของสารอนุพันธ์ไอโซไนอาซิดและสารอนุพันธ์เอริลเอไมด์ ด้วยระเบียบวิธี QSAR ดังนั้นข้อมูลที่ได้ทั้งหมดจากโครงการวิจัยนี้ทำให้เข้าใจถึงอันตรกิริยาที่สำคัญระหว่างสารยับยั้งและเอนไซม์ และยังรวมถึงความต้องการทางโครงสร้างของสารอนุพันธ์ไอโซไนอาซิดและสารอนุพันธ์เอริลเอไมด์ ซึ่งข้อมูลเหล่านี้เป็นข้อมูลสำคัญที่จะนำไปใช้ในการออกแบบสารยับยั้งโรควัณโรคตัวใหม่ที่มีประสิทธิภาพในการยับยั้งที่สูงขึ้น

คำหลัก: QSAR, CoMFA, CoMSIA, anti-tb agents, isoniazid, arylamide

Abstract

Project Code : DBG5180022

Project Title: Investigation of inhibitor-enzyme interaction between isoniazid and its derivatives as a highly selective anti-Tuberculosis agent and Mycobacterium tuberculosis InhA, based on computer-aided molecular design and quantum chemical calculations

Investigator : Asst.Prof.Dr.Pornpan Pungpo, Department of Chemistry, Faculty of Science, Ubonratchathani University

E-mail address : pornpan_ubu@yahoo.com

Project Period: 1 June 2008 - 31 May 2010

Abstract

The tuberculosis treatment still remains the worldwide medical problem because of the drug resistance. The enoyl-ACP reductase (InhA) from *M. tuberculosis* is an attractive target for developing new antibiotic agents and has been identified as the target of isoniazid (INH), a first-line antibiotic for tuberculosis treatment. As the prodrug, INH must be activated by katG enzyme to generate the bioactive form of INH-NAD adduct. The major problems of tuberculosis treatment with INH are resulted from the mutations in InhA and katG enzymes. To overcome the drug-resistant problem of INH associated with katG mutation, arylamides as the direct InhA inhibitor have been identified. In this study, molecular modeling approaches were employed to elucidate inhibitor-enzyme interactions and structural basis for improving the affinity and potency of anti-tuberculosis agents in class of isoniazid derivatives and arylamide derivatives. Molecular docking calculations and QSAR methods were applied on series of isoniazid and arylamide derivatives to gain an insight into the structural basis for improving anti-tuberculosis activity. The integrated results from this study provide coincident information about the inhibitor-enzyme interaction and structural requirement thus offering guidelines for the synthesis of novel anti-tuberculosis agent with highly antibiotic activity.

KEYWORDS: QSAR, CoMFA, CoMSIA, anti-tb agents, isoniazid, arylamide