

บทคัดย่อ

อัลฟาไกลูโคซิเดสเป็นเอนไซม์ในกลุ่มไฮโดรเลส ซึ่งช่วยเร่งปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสของโอลิโกแซคคาไรด์ให้กลายเป็นน้ำตาลกลูโคส การมีปริมาณน้ำตาลในเลือดสูงเป็นเวลานาน ทำให้การเป็นโรคเบาหวาน ในผู้ป่วยที่มีหลายร้อยล้านคนทั่วโลกมีความรุนแรงมากขึ้น เพื่อที่จะหยุดยั้งอุบัติการณ์โรคเบาหวานและโรคแทรกซ้อน การยับยั้งการทำงานของเอนไซม์อัลฟาไกลูโคซิเดสจึงเป็นแนวทางหนึ่งในการแก้ปัญหาดังกล่าว สำหรับโครงการวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อค้นหาสารที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อัลฟาไกลูโคซิเดสจากพืชที่รับประทานได้ และจากการสังเคราะห์ คณะผู้วิจัยประสบความสำเร็จในการค้นพบและพิสูจน์สารยับยั้งอัลฟาไกลูโคซิเดส ได้แก่ quercetin-3-O-glucoside จากมะรุมและกระเจี๊ยบเขียว, (+)-pinoresinol จากงา และ chaplupyrrolidone B จากชะพลู นอกจากนี้ยังพบว่าสารดังกล่าว มีกลไกการออกฤทธิ์แบบผสม โดยสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ได้ ทั้งแบบ competitive และ noncompetitive ซึ่งข้อมูลดังกล่าวสามารถระบุเบื้องต้นได้ว่าพืชเหล่านี้สามารถใช้ร่วมกับยารักษาโรคเบาหวาน โดยออกฤทธิ์เสริมกัน หรือใช้เป็นยาเดี่ยว ในขณะเดียวกัน คณะผู้วิจัยได้สังเคราะห์อนุพันธ์ที่มี quercitol เป็นพื้นฐาน โดยปรับเปลี่ยนโครงสร้าง 3 แนวทาง คือ การเกิดปฏิกิริยาดีไฮเดรชันของหมู่ไฮดรอกซิลกลายเป็นพันธะคู่, การแทนที่หมู่ไฮดรอกซิลด้วยหมู่ *N*-alkyl และ *N*-acyl และการสังเคราะห์อนุพันธ์เอสเทอร์ด้วยการทำปฏิกิริยากับ cinnamic acid หลายชนิด สิ่งที่น่าสนใจคือ สารส่วนใหญ่ที่สังเคราะห์ได้มีฤทธิ์ยับยั้งดีกว่าสารตั้งต้น ซึ่งรวมถึงอนุพันธ์ *N*-hexyl ซึ่งออกฤทธิ์เทียบเท่ากับยารักษาโรคเบาหวาน acarbose แต่มีการจับกับเอนไซม์ได้ดีกว่า นอกจากนี้ยังพบว่า quercetyl caffeate ซึ่งสังเคราะห์จาก quercitol กับ caffeic acid เป็นสารในกลุ่มอนุพันธ์เอสเทอร์ที่ออกฤทธิ์ดีที่สุด อีกทั้งยังสามารถคงสมบัติด้านการเกิดออกซิเดชันได้เช่นเดียวกับ caffeic acid ซึ่งสมบัติดังกล่าวมีส่วนสำคัญในการป้องกันการเกิดโรคแทรกซ้อน

Abstract

α -Glucosidase is a key hydrolase that catalyzes hydrolysis of oligosaccharide into glucose. The prolonged elevated glucose level in blood stream leads to the development of diabetes mellitus, accounting for hundreds million people worldwide. To hamper the outbreak of diabetes mellitus and its related complications, inhibition of α -glucosidase is an approach of choice to address this problem. In this project, we aim to search for α -glucosidase inhibitors from edible plants and synthetic compounds. We succeeded in identifying active compounds quercetin-3-O-glucoside from *Moringa oleifera* and *Abelmoschus esculentus*, (+)-pinoresinol from *Sesamum indicum* and chaplupyrrolidone B from *Piper sarmentosum*. The mechanisms underlying inhibition were proved to be a mixed type manners of competitive and noncompetitive inhibitions. The results imply the use of these plants as single drug or combination with other antidiabetic drugs. Meanwhile, we also synthesized quercitol-based analogues by 3 different pathways: dehydration of hydroxyl and forming double bond, replacing one hydroxyl group with *N*-alkyl and *N*-acyl moieties and ester formation with cinnamic acids. Interestingly, most synthesized analogues showed improved inhibition over their parent compounds. The *N*-hexyl analogue was the most potential α -glucosidase inhibitor because of its equipotency to antidiabetic drug acarbose and more tightly binding to the enzyme. In addition, quercetyl caffeate, the bioconjugate generated from quercitol and caffeic acid, was the most potent inhibitor among 15 related synthesized analogues, in addition to the retained antioxidant property associated with complications prevention.

Keyword: diabetes mellitus; α -glucosidase; glycoside; quercitol-based analogue