

Abstract

Project Code : MRG5480208

Project Title : Structure-Based Design of *Plasmodium falciparum* Dihydrofolate Reductase Inhibitor

Investigator : Dr. Duangrudee Tanramluk
Institute of Molecular Biosciences, Mahidol University

E-mail Address : duangrudee.tan@mahidol.ac.th

Project Period : 3 years 3 months

Malaria affects about one million of deaths each year. Systematic investigation of the antimalarial targets and inhibitor binding will lead to a knowledge-driven inhibitor design. *Plasmodium falciparum* dihydrofolate reductase (Pf-DHFR) is an interesting antimalarial target because its inhibition by antifolate is known to shut off the DNA synthesis of the parasite. In this research, X-ray structures of DHFR from various species were investigated in terms of similar shape complementarity and differential interaction distances to assist in the design of tailor-made inhibitors. To understand the pocket selectivity, the Mantel test was used to find the relationship among the shape of binding sites of ligand bound complexes. Conserved neighboring atoms were presented as molecular surfaces and those ones that are conserved in type and position through evolution were highlighted. The DHFR pockets bound to folate substrates are found to be more flexible than the structures of pockets which bound to their inhibitors. Distances between amino acid residues surrounding the pocket were measured and the Partial Least Square methods were applied to extract influential distances which correlate well with the binding constants. A mutant with better affinity and 2 inhibitors were proposed which will benefit the design of novel DHFR inhibitors and binding affinity prediction.

Keywords : dihydrofolate reductase, *Plasmodium falciparum*, structural analysis, active sites, protein structure, inhibitor design

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : MRG 5480208

ชื่อโครงการ : การออกแบบสารยับยั้งเอนไซม์ฟลาสโมเดียมฟาลซิพารัมไดไฮโดรโฟเลตรีดักเทสโดยอาศัยโครงสร้างโปรตีน

ชื่อนักวิจัย : ดร.ดวงฤดี ธารรำลึก

สถาบันชีววิทยาศาสตร์โมเลกุล มหาวิทยาลัยมหิดล

E-mail Address : duangrudee.tan@mahidol.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: 3 ปี 3 เดือน

โรคมาลาเรียเป็นโรคติดเชื้อที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตทั่วโลกมากกว่าหนึ่งล้านคนในแต่ละปี เป้าหมายที่สำคัญของยารักษาโรคมาลาเรียคือเอนไซม์ไดไฮโดรโฟเลตรีดักเทสของเชื้อฟาลซิพารัม (เชื้อที่ก่อให้เกิดโรคมาลาเรียชนิดขึ้นสมอง) ด้วยเหตุที่เอนไซม์ดังกล่าวมีความสำคัญต่อการสังเคราะห์ดีเอ็นเอของเชื้อ การที่ผู้วิจัยศึกษาโครงสร้างเอนไซม์ฟลาสโมเดียมฟาลซิพารัมไดไฮโดรโฟเลตรีดักเทสร่วมกับสารยับยั้งเชื้อมาลาเรียประเภทแอนตี้โฟเลตอย่างเป็นระบบ สามารถนำไปสู่องค์ความรู้ใหม่ที่จะช่วยในการออกแบบยาที่เป็นสารยับยั้งเอนไซม์ดังกล่าวได้ งานวิจัยนี้ได้มีการรวบรวมข้อมูลโครงสร้างผลึกเอกซเรย์ของเอนไซม์ไดไฮโดรโฟเลตรีดักเทสจากฐานข้อมูลโปรตีนดาต้าแบงก์ แล้วทำการวิเคราะห์ทางตัวเลขและสถิติทั้งในด้านของรูปร่างแอคทีฟไซต์ อะตอมและลำดับกรดอะมิโนที่มีชนิดและตำแหน่งซ้ำๆ บนพื้นผิวของแอคทีฟไซต์ มีการวัดระยะและแสดงทิศทางภายในแอคทีฟไซต์ที่มีการเปลี่ยนแปลงสอดคล้องกับความแน่นของการจับกับยาเพื่อนำไปสู่การออกแบบสารยับยั้งเอนไซม์ไดไฮโดรโฟเลตรีดักเทสชนิดใหม่อย่างเป็นระบบ ความรู้ที่ได้มาเกี่ยวกับรูปร่าง ระยะและทิศทางภายในแอคทีฟไซต์ที่มีผลต่อการออกแบบสารยับยั้งเอนไซม์ดังกล่าวถูกนำไปใช้ในการเสนอรูปแบบการกลายพันธุ์ของเชื้อที่ทำให้จับกับยาดีขึ้น และโครงสร้างของยาแอนตี้โฟเลตที่น่าจะจับกับแอคทีฟไซต์ได้แน่นขึ้น ชุดโปรแกรมสามารถประยุกต์ใช้ได้การวิเคราะห์แอคทีฟไซต์ของเอนไซม์กลุ่มอื่นๆ

Keywords : dihydrofolate reductase, *Plasmodium falciparum*, structural analysis, active sites, protein structure, inhibitor design
