

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : MGRG5580028

ชื่อโครงการ : การป้องกันการเกิดโรค Salmonellosis ด้วยการยับยั้งโปรตีน InvC ATPase

ชื่อนักวิจัย : ดร.เริงวิทย์ บุญโยม

ภาควิชาเทคนิคการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร พิษณุโลก
65000

E-mail : rerngwitb@nu.ac.th

ระยะเวลาโครงการ : 2 ปี

เชื้อ *Salmonella enterica* serovar Typhimurium (*S. Typhimurium*) เป็นแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของโรคทางเดินอาหารอักเสบและโรคอุจจาระร่วงในมนุษย์และปศุสัตว์ ระบบการหลั่งโปรตีนแบบที่ 3 เป็นที่ทราบกันดีว่าเป็นกลไกสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคโดยทำหน้าที่ในการนำส่งโปรตีนก่อโรคเข้าสู่เซลล์เจ้าบ้าน เชื้อ *S. Typhimurium* มีระบบการหลั่งโปรตีนแบบที่ 3 สองประเภทโดยสร้างจากกลุ่มยีนก่อโรค *Salmonella* Pathogenicity Islands (SPI) 1 และ 2 การศึกษาที่ผ่านมาแสดงให้เห็นว่าระบบการหลั่งโปรตีนแบบที่ 3 สามารถพบได้ในแบคทีเรียแกรมลบหลากหลายสายพันธุ์และมีโครงสร้างโมเลกุลที่คล้ายคลึงกัน ดังนั้นระบบการหลั่งโปรตีนแบบที่ 3 จึงเป็นเป้าหมายที่น่าสนใจในการพัฒนาวิธีการรักษาแบบใหม่ในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรีย การศึกษาเมื่อไม่นานมานี้รายงานว่ามีโมเลกุลขนาดเล็ก $C_{24}H_{17}ClN_4O_2S$ มีประสิทธิภาพในการยับยั้งโปรตีน YscN ซึ่งเป็นเอนไซม์ ATPase ของเชื้อ *Yersinia pestis* ส่งผลให้ยับยั้งการหลั่งของโปรตีนก่อโรคได้ ในการศึกษาที่ผู้วิจัยพบว่าสารดังกล่าวมีความสามารถในการยับยั้งการหลั่งของโปรตีนก่อโรคผ่านระบบหลั่งโปรตีนแบบที่ 3 ของเชื้อ *S. Typhimurium* ที่ความเข้มข้น $100 \mu M$ ได้ซึ่งส่งผลให้ความสามารถในการบุกรุกของเชื้อแบคทีเรียเข้าสู่เซลล์เพาะเลี้ยงลดลง แต่พบว่าสารนี้ไม่สามารถลดการทำงานของโปรตีน InvC ซึ่งเป็นเอนไซม์ ATPase ของระบบการหลั่งโปรตีนแบบที่ 3 ได้ อย่างไรก็ตามจากผลการศึกษาโปรตีนภายในเซลล์แบคทีเรียโดยใช้เทคนิคโปรตีโอมิกส์ปริมาณพบว่าในแบคทีเรียที่ได้รับสาร $C_{24}H_{17}ClN_4O_2S$ มีปริมาณโปรตีน InvF ที่ทำหน้าที่ในการควบคุมการแสดงออกของโปรตีนที่สร้างจาก SPI-1 และโปรตีนก่อโรคสองชนิดคือโปรตีน SipA และ โปรตีน SipC ลดลง ผลของงานวิจัยนี้อาจอธิบายได้ว่ากลไกของโมเลกุล $C_{24}H_{17}ClN_4O_2S$ ที่สามารถปิดกั้นการหลั่งของระบบหลั่งโปรตีนแบบที่ 3 ของเชื้อ *S. Typhimurium* เกิดจากความสามารถในการยับยั้งการสร้างโปรตีน InvF

คำสำคัญ โมเลกุลขนาดเล็ก *Salmonella* Pathogenicity Island 1 (SPI-1) ระบบหลั่งโปรตีนแบบที่ 3 และ เอนไซม์ ATPase

Abstract

Project Code : MGRG5580028

Project Title : Prevention of *Salmonella* Typhimurium pathogenesis by inhibition of InvC, Type III Secretion ATPase.

Investigator : Rerngwit Boonyom, Ph.D.

Department of Medical Technology, Faculty of Allied Health Sciences,
Naresuan University, Phitsanulok 65000

E-mail : rerngwitb@nu.ac.th

Project Period : 2 years

Salmonella enterica serovar Typhimurium (*S. Typhimurium*) causes gastroenteritis and diarrhea in humans and food-producing animals. The Type III Secretion System (T3SS) has been known to be potent virulence mechanisms by injecting effector proteins into the cytosol of host cells. *S. Typhimurium* possesses two T3SSs located on *Salmonella* Pathogenicity Islands (SPI) 1 and 2. Previous studies showed that T3SS shared a potent virulence mechanism and molecular structure among several gram-negative bacteria. Therefore, T3SS has been identified as an attractive target to develop of novel therapeutics for treatment of bacterial infections. Recent study reported that small molecule, C₂₄H₁₇ClN₄O₂S has been shown ability to inhibit *Yersinia pestis* T3SS ATPase, YscN resulting to block secretion of effector proteins. In this study, we illustrated that same compound prohibited secretion of effector proteins at 100 µM. As this result, bacterial invasion ability into epithelial cell cultures were reduced. In contrast with previous study, C₂₄H₁₇ClN₄O₂S molecule did not inactivate activity of SPI-1 T3SS ATPase, InvC. However, we studied global cellular effects of *S. Typhimurium* after treated with or without this compound using quantitative proteomic technique. These proteomic profile results showed that SPI-1 transcription regulator, InvF and two effector proteins, SipA and SipC were reduced in bacterial cells treated with compound. This may explain that action of C₂₄H₁₇ClN₄O₂S molecule for blocking secretion of SPI-1 T3SS is through inhibition of InvF protein production.

Keywords : Small molecule inhibitor, *Salmonella* Pathogenicity Island 1 (SPI-1), Type III Secretion System (T3SS) and ATPase