

Abstract

Project Code : MRG5680169

Project Title : Novel protein kinase B inhibitors as anti-tuberculosis agents based on molecular modelling and computer-aided molecular design

Investigator : Auradee Punkvang, Nakhon Phanom University

E-mail Address : auradee.punkvang@npu.ac.th

Project Period : 2 years

Tuberculosis (TB) caused by *M. tuberculosis* remains as a major world health problem, particularly in South-East Asia Region. Due to drug resistance, the TB treatment using existing drugs such as isoniazid and rifampicin is ineffective. Accordingly, finding new drugs against drug resistant TB as well as identifying new drug targets is an urgent need. The *Mycobacterium tuberculosis* protein kinase B (PknB) is critical for growth and survival of *M. tuberculosis* within the host. The series of aminopyrimidine derivatives show impressive activity against PknB and *M. tuberculosis* cells. However, the information in molecular level describing the dynamic behaviors and the key structural features responsible for the efficient profile of these inhibitors did not demonstrated. Consequently, in this work, molecular modeling and computer-aided molecular design approaches including MD simulations, molecular docking calculations, QSAR would be applied on the set of aminopyrimidine derivatives in order to investigate the key structure features, the ligand-enzyme interactions, the binding free energy and dynamic behaviors of these inhibitors. The integrated results carried out from this project should provide the structural concept for designing new compounds effective against *M. tuberculosis* leading to overcome drug resistance of *M. tuberculosis*. Moreover, new compounds with the better activity against *M. tuberculosis* have been proposed here. Finally, Virtual screening using the combination of the similarity search and the HQSAR model is successfully to identify new PknB inhibitors from ZINC database.

Keywords : Anti-tubercular agent, QSAR, Molecular docking, MD simulation, Virtual screening

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: MRG5680169

ชื่อโครงการ: การค้นหายาต้านไวรัสตัวใหม่ในกลุ่มของสารยับยั้งเอนไซม์ PknB ด้วยวิธีการจำลองแบบและการออกแบบโมเลกุลด้วยการคำนวณ

ชื่อนักวิจัย: อรดี พันธุ์กว้าง สถาบัน: มหาวิทยาลัยนครพนม

E-mail Address: auradee.punkvang@npu.ac.th

ระยะเวลาโครงการ : สองปี

ไวรัสซึ่งมีสาเหตุมาจากเชื้อไมโคแบคทีเรียทูปเบอร์คิวโลซิส ยังคงเป็นปัญหาหลักทางด้านสุขภาพในทั่วโลกโดยเฉพาะในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ เนื่องจากการดื้อยาของเชื้อไมโคแบคทีเรียทูปเบอร์คิวโลซิสทำให้การรักษาโรคด้วยยาที่มีอยู่ปัจจุบันเช่น ไอโซไนอาซิดและไรแฟมพิซินไม่ได้ผลอีกต่อไป ด้วยเหตุนี้จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งในการค้นหาและเอนไซม์เป้าหมายใหม่เพื่อใช้รักษาโรค เอนไซม์โปรตีนไคเนสบีของเชื้อไมโคแบคทีเรียทูปเบอร์คิวโลซิสเป็นเอนไซม์ที่มีความจำเป็นอย่างยิ่งสำหรับการเจริญเติบโตและความอยู่รอดของเชื้อในผู้ป่วย สารอนุพันธ์อะมิโนไพริมิดีนมีประสิทธิภาพที่ดีในการต่อต้านการทำงานของเอนไซม์โปรตีนไคเนสบีและเซลล์ของเชื้อไมโคแบคทีเรียทูปเบอร์คิวโลซิส แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลเชิงลึกในระดับโมเลกุลที่จะใช้อธิบายพฤติกรรมการยับยั้งและโครงสร้างสำคัญที่ตอบสนองต่อการออกฤทธิ์ของสารเหล่านี้ยังไม่ได้รับการอธิบาย ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงมุ่งเน้นนำเอาระเบียบวิธีการจำลองแบบโมเลกุลและการออกแบบโมเลกุลด้วยการคำนวณซึ่งประกอบไปด้วยการจำลองแบบพลวัต การคำนวณโมเลกุลาร์ดีอกกิ่ง และการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและกัมมันตภาพในการยับยั้งในเชิงปริมาณ มาใช้ในการศึกษาลักษณะฐานที่สำคัญทางโครงสร้าง อันตรกิริยาระหว่างเอนไซม์และสารยับยั้ง พลังงานอิสระในการจับ และพฤติกรรมในเชิงไดนามิกส์ของสารอนุพันธ์อะมิโนไพริมิดีน ผลที่ได้ทั้งหมดจากงานวิจัยนี้ทำให้ได้หลักการทางโครงสร้างสำหรับออกแบบสารตัวใหม่ที่จะมีความสามารถที่ดีขึ้นในการต่อต้านเชื้อไมโคแบคทีเรียทูปเบอร์คิวโลซิส ซึ่งจะส่งผลทำให้สามารถเอาชนะการดื้อยาของเชื้อนี้ได้ นอกจากนี้ในงานวิจัยนี้ยังได้ออกแบบโครงสร้างสารตัวใหม่ที่มีค่ากัมมันตภาพจากการทำนายดีกว่าสารต้นแบบ และได้ใช้วิธีการคัดสรรเสมือนจริงในการคัดกรองสารยับยั้งเอนไซม์โปรตีนไคเนสบีและเซลล์ของเชื้อไมโคแบคทีเรียทูปเบอร์คิวโลซิสจากฐานข้อมูลชีวภาพได้เป็นผลสำเร็จ

คำหลัก : สารยับยั้งไวรัส โมเลกุลาร์ดีอกกิ่ง การจำลองแบบพลวัต การคัดสรรเสมือนจริง