

Abstract

Project Code : MRG5980152

Project Title : Identification and rational design of the bi-functional inhibitor as novel potent anti-tuberculosis agent through molecular modelling approaches

Investigator : Auradee Punkvang

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

Project Period : 2 years

Tuberculosis caused by *M. tuberculosis* remains as a major world health problem due to drug resistance of *M. tuberculosis*. The enzymes of shikimate pathway are potential drug targets for the development of anti-TB agents because they are essential for growth of *M. tuberculosis* and absent in humans. The third and fourth enzymes of the shikimate pathway (DHQ dehydratase and shikimate dehydrogenase, respectively) have similar substrates. Accordingly, it is possible to identify the bi-functional inhibitors that could block both of DHQ dehydratase and shikimate dehydrogenase. The bi-functional inhibitors should be the promising anti-TB agents with the new inhibition mechanism different from the existing TB drugs. Therefore, this work aims to rational design and identify bi-functional inhibitors as novel potent anti-TB agents against both of DHQ dehydratase and shikimate dehydrogenase. The combination of MD simulations and CoMSIA studies were employed in order to investigate the structural insight for rational design of bi-functional inhibitors. Furthermore, virtual screening based on the hybrid ligand and structural base approach was used to identify the promising compound from the commercial database as the bi-functional inhibitors. The integrated results obtained from this work could guide us to propose potent bi-functional inhibitors of DHQ dehydratase and shikimate dehydrogenase.

Keywords : Tuberculosis, DHQ dehydratase, shikimate dehydrogenase, MD simulations, QSAR

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: MRG5980152

ชื่อโครงการ: การค้นหาและการออกแบบสารยับยั้งที่ทำหน้าที่ได้สองแบบเพื่อใช้เป็นสารตัวใหม่ในการต้านวัณโรค

ชื่อนักวิจัย: อรดี พันธุ์กว้าง สถาบัน: มหาวิทยาลัยนครพนม

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

ระยะเวลาโครงการ : สองปี

วัณโรคมีสาเหตุมาจากเชื้อไมโคแบคทีเรียทูปเบอร์คิวโลซิสและยังคงเป็นปัญหาหลักทางด้านสุขภาพในทั่วโลก เอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ shikimate เป็นเอนไซม์เป้าหมายที่มีศักยภาพสำหรับการพัฒนาสารต้านวัณโรค เนื่องจากเอนไซม์เหล่านี้มีความสำคัญต่อการเจริญเติบโตของเชื้อไมโคแบคทีเรียทูปเบอร์คิวโลซิสและเป็นเอนไซม์ที่ไม่พบในคน เอนไซม์ในขั้นตอนที่สามและสี่ของกระบวนการ shikimate (เอนไซม์ DHQ dehydratase และเอนไซม์ shikimate dehydrogenase ตามลำดับ) มี substrate ที่คล้ายคลึงกัน ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ที่จะค้นหาสารยับยั้งที่สามารถยับยั้งได้ทั้งสองเอนไซม์ (bi-functional inhibitor) ซึ่งสารยับยั้งนี้น่าจะเป็นสารต้านวัณโรคที่มีกลไกยับยั้งแตกต่างจากยาต้านวัณโรคที่มีอยู่ ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อออกแบบและระบุ bi-functional inhibitor เพื่อใช้เป็นสารตัวใหม่ในการต้านวัณโรค โดยได้นำเอาการศึกษาการจำลองแบบพลวัต (MD simulation) และการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและกัมมันตภาพในการยับยั้งในเชิงปริมาณ (CoMSIA) มาใช้ในการศึกษาเพื่อให้เข้าใจถึงลักษณะสำคัญทางโครงสร้างที่จะสามารถนำไปออกแบบ bi-functional inhibitor ได้ และนอกจากนี้ยังได้ทำการคัดสรรเสมือนจริง (virtual screening) เพื่อคัดสรรสารจากฐานข้อมูลเพื่อให้ได้สารที่มีคุณสมบัติ bi-functional inhibitor จากข้อมูลทั้งหมดที่ได้จากการศึกษาทำให้สามารถระบุโครงสร้างสารที่มีความเป็นไปได้ในการยับยั้งได้ทั้งเอนไซม์ DHQ dehydratase และ เอนไซม์ shikimate dehydrogenase

คำสำคัญ : วัณโรค, เอนไซม์ DHQ dehydratase, เอนไซม์ shikimate dehydrogenase, การจำลองแบบพลวัต