

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : MRG6080017

ชื่อโครงการ : การศึกษาอนุพันธ์สารต้านอนุมูลอิสระที่จะเป็นตัวแทนยาต้านไวรัสเดงกีได้

ชื่อนักวิจัย : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.แพทย์หญิงศิวะพร บุญยทรัพย์ากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

E-mail Address : siwaporn.b@chula.ac.th

ระยะเวลาโครงการ : 3 เมษายน 2560 – 2 เมษายน 2562

ไวรัสเดงกีเป็นปัญหาสาธารณสุขระดับโลกเพราะมีผู้ป่วยหลายล้านคนต่อปี การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าสารประกอบกลุ่มฟลาโวนอยด์มีศักยภาพจะเป็นยาต้านไวรัสเดงกีได้ การศึกษานี้พบว่าสารประกอบอนุพันธ์ของฟลาโวนอยด์ 5-hydroxy-7-methoxy-6-methylflavanone (FN5Y) มีประสิทธิภาพยับยั้งไวรัสเดงกีชนิดที่สองที่ขึ้นตอน pH-dependent fusion ในระดับเซลล์และจากการศึกษาด้วยวิธี molecular dynamic simulation พบว่า FN5Y มีค่าพลังงานยึดเกาะอย่างแข็งแกร่งกับโปรตีนเอนVELOP ของไวรัสเดงกีชนิดที่สองที่ตำแหน่ง K (P83, L107, K128, L198), K' (T48, E49, A50, L198, Q200, L277), X' (Y138, V354, I357), และ Y' (V97, R99, N103, K246) นอกจากนี้ พบว่า FN5Y ยับยั้งการติดเชื้อไวรัสเดงกีชนิดที่สองในเซลล์ด้วย EC₅₀s (และ selectivity index) ที่ 15.99 ± 5.38 (> 6.25), และ 12.31 ± 1.64 (2.23) μM ในเซลล์ LLC/MK2 และ Vero ตามลำดับ และยับยั้งการติดเชื้อไวรัสเดงกีชนิดที่สองในเซลล์ที่ 11.70 ± 6.04 (> 8.55) μM . ค่าความเป็นพิษต่อเซลล์ (CC₅₀s) ในเซลล์ LLC/MK2, HEK-293, และ HepG2 ที่ 72 ชั่วโมง อยู่ที่มากกว่า 100 μM . การทดสอบการให้ยาในเวลาต่างกันพบว่าประสิทธิภาพที่ดีที่สุด อยู่ในช่วงเวลาหลังเริ่มต้นการติดเชื้อ ซึ่งสัมพันธ์กับผลการยับยั้งขึ้นตอน pH-dependent fusion และค่าพลังงานยึดเกาะกับโปรตีนเอนVELOP การศึกษาเพิ่มเติมพบว่าสารประกอบ FN5Y ไม่ยับยั้งที่ขึ้นตอน attachment และเอนไซม์โปรตีเอสของไวรัส ผลการทดสอบนี้แสดงว่าสารประกอบ FN5Y มีศักยภาพที่จะพัฒนาต่อไปเป็นยาต้านไวรัสเดงกีที่มีประสิทธิภาพและสามารถปรับโครงสร้างสารประกอบเพื่อให้มีประสิทธิภาพการยึดเกาะดีขึ้นได้ต่อไป

คำหลัก : Flavanone; Dengue; Envelope; Drug discovery; Flavivirus

Abstract

Project Code : MRG6080017

Project Title : Characterizing an antioxidant derivative as a Potential Anti-Dengue Drug
Candidate

Investigator : Siwaporn Boonyasuppayakorn, M.D., Ph.D. Chulalongkorn University

E-mail Address : siwaporn.b@chula.ac.th

Project Period : April 3, 2017 to April 2, 2019

Dengue infection is a global burden affecting millions of world population. Previous studies indicated that flavanones were potential dengue virus inhibitors. We discovered that a novel flavanone derivative, 5-hydroxy-7-methoxy-6-methylflavanone (FN5Y), inhibited DENV2 pH-dependent fusion in cell-based system with strong binding efficiency to DENV envelope protein at K (P83, L107, K128, L198), K' (T48, E49, A50, L198, Q200, L277), X' (Y138, V354, I357), and Y' (V97, R99, N103, K246) by molecular dynamic simulation. FN5Y inhibited DENV2 infectivity with EC₅₀s (and selectivity index) of 15.99 ± 5.38 (> 6.25), and 12.31 ± 1.64 (2.23) μM in LLC/MK2 and Vero cell lines, respectively, and inhibited DENV4 at 11.70 ± 6.04 (> 8.55) μM . CC₅₀s in LLC/MK2, HEK-293, and HepG2 cell lines at 72 h were higher than 100 μM . Time-of-addition study revealed that the maximal efficacy was achieved at early after infection corresponded with pH-dependent fusion. Inactivating the viral particle, interfering with cellular receptors, inhibiting viral protease, or the virus replication complex were not major targets of this compound. FN5Y could become a potent anti-flaviviral drug and can be structurally modified for higher potency using simulation to DENV envelope as a molecular target.

Keywords : Flavanone; Dengue; Envelope; Drug discovery; Flavivirus