

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ:	MRG6180147
ชื่อโครงการ:	การออกแบบและค้นหาสารยับยั้ง ATPase ของเอนไซม์ DNA gyrase ตัวใหม่ที่มีศักยภาพสูงเพื่อเป็นสารต้านวัณโรคดื้อยาฟลูออโรควิโนโลน: การออกแบบยาด้วยการคำนวณและการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ
ชื่อนักวิจัย และสถาบัน :	ดร.พฤทธิ คำศรี สาขาวิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยนครพนม
อีเมล:	pharit.kamsri@npu.ac.th
ระยะเวลาโครงการ:	2 พฤษภาคม 2561 -1 พฤษภาคม 2563 (2 ปี)
บทคัดย่อ:	

วัณโรคเป็นโรคติดต่อที่เป็นปัญหาหลักของระบบสาธารณสุขทั่วโลก โดยมีสาเหตุหลักมาจากการติดเชื้อไมโครแบคทีเรีย *M. tuberculosis* การดื้อยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนเป็นปัญหาที่ก่อให้เกิดการดื้อยาแบบรุนแรง ดังนั้นงานวิจัยนี้มุ่งที่จะออกแบบและค้นหาสารต้านวัณโรคชนิดใหม่เพื่อเป็นสารต้านวัณโรคดื้อยาฟลูออโรควิโนโลน การออกแบบโมเลกุลของสารอนุพันธ์ไทรอะโซลยูเรียชนิดใหม่ที่มีศักยภาพสูงในการยับยั้งเอนไซม์ดีเอ็นเอไจเรสและเชื้อวัณโรคก่อโรคโดยใช้การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและค่ากัมมันตภาพในการยับยั้งเชิงปริมาณ การจำลองพลวัตเชิงโมเลกุล การคำนวณพลังงานอิสระในการจับและการทำนาย ADMET จากการศึกษาสามารถเสนอแนะสารยับยั้งเอนไซม์ดีเอ็นเอไจเรสและเชื้อวัณโรคตัวใหม่ในกลุ่มของสารอนุพันธ์ไทรอะโซลยูเรียที่มีศักยภาพจำนวน 200 โครงสร้างที่มีค่า ADMET ที่ดีกว่าสารอนุพันธ์ไทรอะโซลยูเรียต้นแบบ การคัดสรรเสมือนจริงร่วมกับการทดสอบฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ดีเอ็นเอไจเรสด้วยเทคนิค ATPase assay สามารถบ่งชี้โครงสร้างขนาดเล็ก (Fragment) จำนวน 6 โครงสร้างและสารที่มีคุณสมบัติตาม drug likeness จำนวน 10 โครงสร้างที่มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ดีเอ็นเอไจเรส และโครงสร้างที่ได้สามารถใช้เป็นสารต้นแบบในการพัฒนาเป็นสารยับยั้งเอนไซม์ดีเอ็นเอไจเรสและเชื้อวัณโรคที่มีประสิทธิภาพสูงได้ต่อไป

คำหลัก : สารต้านวัณโรค เอนไซม์ดีเอ็นเอไจเรส เอทีพีเอส การคัดสรรเสมือนจริง การออกแบบโมเลกุลด้วยการคำนวณ

Abstract

Project Code : MRG6180147

Project Title : Rational design and discovery of novel potential ATPase inhibitors of DNA gyrase against fluoroquinolone drug resistant tuberculosis:
Computer aided drug design and biological assay

Investigator : Dr. Pharit Kamsri
Division of chemistry, Faculty of Science,
Nakhon Phanom University

E-mail Address : pharit.kamsri@npu.ac.th

Project Period : 2 May 2018 – 1 May 2020 (2 years)

Abstract:

Tuberculosis (TB) is the major public health worldwide caused by infection mycobacterial namely *M. tuberculosis*. The fluoroquinolone drug resistant has been reported as causing of extensively drug resistant tuberculosis. Therefore, the aim of this project is rational design and discovery new antituberculosis agents to overcome fluoroquinolone drug resistant. Rational design of novel and highly effective thiazole urea derivatives against DNA Gyrase and mycobacterial cell were investigated by the combinations of QSAR, MD simulations, binding free energy calculations and ADMET prediction approaches. The obtained results suggested that 200 novels and effective thiazole urea derivatives were proposed. These ADMET property of novel compounds were higher than the parent thiazole urea derivative. The combination of virtual screening and the evaluation of DNA Gyrase ATPase inhibition using ATPase assay demonstrated that the effective of 6 fragments and 10 drug likeness compounds were obtained. These compounds can be used as lead for developing of highly potent DNA Gyrase inhibitors and antituberculosis agents.

Keywords : Antituberculosis agents, DNA Gyrase ATPase, Virtual screening, Computer aided molecular design