

บทคัดย่อ

สืบเนื่องจากการกลายพันธุ์ของไวรัสเป็นปัญหาที่สำคัญในการใช้ยารักษาโรค ทางโครงการวิจัย จึงสนใจที่จะศึกษาโครงสร้างเอนไซม์ที่มีการกลายพันธุ์ของเอนไซม์แบบต่าง ๆ เพื่อเป็นเป้าหมายในการค้นหาต้านไวรัส ดังนั้น การวิจัยโดยวิธีผลึกศาสตร์ (X-ray crystallography) ของ HIV-1 RT/inhibitor complex จะนำไปสู่ความเข้าใจเกี่ยวกับการยับยั้งและกลไกการออกฤทธิ์ของสารยับยั้ง จุดมุ่งหมายที่สำคัญอย่างหนึ่งคือการพัฒนา computational technologies ซึ่งสามารถคำนวณค่าอันตรกิริยาที่มีความจำเพาะของตัวยับยั้งที่มีต่อบริเวณการจับของเอนไซม์ (particular interaction) ซึ่งอาศัยวิธีคำนวณแบบ *ab initio* เพื่อการออกแบบโครงสร้างของตัวยับยั้งที่มีต่อเอนไซม์ที่มีการกลายพันธุ์ ดังนั้น โครงการวิจัยนี้จึงได้ดำเนินการโดยจัดตั้ง computational drug discovery platform โดยนำเอาองค์ความรู้ทาง QSAR, quantum chemical calculations, virtual screening, *de novo* design, combinatorial library design, protein-ligand interaction simulations, large-scale molecular dynamics simulations, drug-likeness analysis และ ADME/T (Adsorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicology) prediction เข้ามาเป็นวิธีการดำเนินการวิจัย นอกจากนี้แล้ว ทางโครงการและทีมนักวิจัยยังได้จัดตั้ง Biological-physicochemical experimental platform โดยมุ่งทำการทดลองด้าน biophysical techniques เพื่อสนับสนุนการศึกษาทางทฤษฎี เช่น การดำเนินการพัฒนา biological activity assay และ enzyme kinetics study ของเอนไซม์ HIV-1 RT โดยเริ่มจาก enzyme assay ในเบื้องต้น และ cell-based assay ในโอกาสต่อไป และยังศึกษาด้าน X-ray crystallography โดยขณะนี้มีความก้าวหน้าเป็นลำดับ และได้ทำการศึกษาสมบัติของ HIV-1 RT/inhibitor complex โดยวิธี NMR spectroscopic study ในโอกาสต่อไปอีกด้วย การทดลองที่มีความสำคัญอีกด้านหนึ่งคือการหาค่าพลังงานการจับของ HIV-1 RT/inhibitor complex และ protein-protein/DNA complex โดยวิธี isothermal titration calorimetry (ITC) และโครงการวิจัยได้ดำเนินการศึกษาเบื้องต้นสำหรับ protein/DNA complex แล้ว และได้พัฒนา MD Simulations protocol ที่สามารถทำนายค่า binding energy ได้ถูกต้องตรงกับผลของการทดลอง นับว่าเป็นการพัฒนาวิธี computer simulations techniques ที่มีความสำคัญมากได้เป็นครั้งแรก เมื่อนำเอาความรู้ทาง chemical biology ที่เกิดขึ้นจากการวิจัยพื้นฐานแล้ว โครงการวิจัยยังมุ่งที่จะทำการศึกษาวัดคุณสมบัติของลิแกนด์ที่มีสมบัติเป็น fluorescence resonance energy transfer materials สำหรับการพัฒนาลิแกนด์ที่ให้แสง fluorescence สำหรับการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ ซึ่งอาจนำไปสู่การพัฒนาวิธี high throughput screening technology เพื่อการคัดสรรสารออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ HIV-1 RT bioassay แนวทางใหม่ ที่ให้ผลการทดสอบที่ถูกต้อง แม่นยำ และมีราคาถูก ดังนั้น จึงต้องนำเอาการศึกษาทางเคมีทฤษฎีที่เกี่ยวข้องกับ Molecular recognition on host-guest interaction มาศึกษาด้วย โดยสรุป โครงการวิจัยนี้มุ่งสู่การวิจัยและพัฒนาสารยับยั้งเอนไซม์การถ่ายแบบ เอช ไอ วี-1 ที่มีการกลายพันธุ์ โดยนำเอาวิธีวิจัยแบบสหสาขาที่มีความทันสมัยและมีความก้าวหน้าเทียบเท่าการวิจัยชั้นนำในระดับนานาชาติ เพื่อนำไปสู่สารต้นแบบที่มีศักยภาพสูงเพื่อการจดสิทธิบัตรและพัฒนาเป็นยาใหม่ต่อไป องค์ความรู้ใหม่จะได้รับการพัฒนาขึ้นในประเทศไทย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในสาขา Computer aided molecular design for drug discovery อย่างครบถ้วนทุกด้าน ซึ่งผลการวิจัยที่ได้รับจากทางโครงการได้นำไปสู่การตั้งต้นในการพัฒนายาต้านเอดส์ในระยะต่อไป และเป็นการสร้างความร่วมมือแบบสหสาขาเพื่อการพัฒนา ยา ขึ้นในประเทศ ที่สำคัญที่สุดจะนำไปสู่การพัฒนาประเทศให้มีความยั่งยืนและพึ่งพาตนเองได้

ABSTRACT

Due to genotypic resistant mutations of HIV-1 RT in HIV-1 infected Thai patients, strategic research has been carried out based on genomics and proteomics information. Various type of mutant enzymes have been studying for designing new drug candidates. For study interaction between the novel inhibitors and HIV-1 RT, X-ray crystallography will be used for solving the structure of HIV-1 RT/inhibitor complexes which allow us to understand enzyme/inhibitor interaction and molecular mechanism of novel HIV-1 RT inhibitor. One of our main goals is to develop computational technologies capable of automatically evaluating very large libraries of compounds, *ab initio* designing novel potent molecules and providing clues for target identification to accelerate the drug discovery process. To this end, our research group has established a **Computational Drug Discovery platform** that includes structural modification of Natural products and organic syntheses, QSAR, quantum chemical calculations, virtual screening, *de novo* design, combinatorial library design, protein-ligand interaction simulations, large-scale Molecular Dynamics simulations, drug-likeness analysis and ADME/T (Adsorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicology) prediction. In addition, we have been establishing a **Biological-physicochemical experimental platform** to verify and realize the computational design based on several biophysical technologies, such as biological activity assay, including enzyme assay and cell-based assay, X-ray crystallographic and NMR spectroscopic studies on enzymes, enzyme kinetics study, and isothermal titration calorimetry (ITC), which can be used to determine ligand-receptor interaction and protein-protein/DNA interaction. Another goal is to set up **Development of methodology and nanopolymers platform** to develop fluorescence resonance energy transfer materials for biological assay which might lead to high throughput screening technology development. Molecular recognition on host-guest interaction will be also investigated. There are many links among them in the form of project teams with overlapping expertise and producing young high potential scientists. In summary, this project is focused on the problems facing viral diseases, given the need for drug discovery, and how computer-aided drug design methodologies are being applied to address this need. The role of computer-aided drug design for drug discovery has been particularly emphasized. It is hoped that the obtained results will provide drug candidates for drug development, and the platforms as to how cooperative and interdisciplinary work can be carried out to further advance this crucial area of research.