

Project: TRG5280035

Project Title: โครงการ ความเข้าใจในระดับโมเลกุลของการยับยั้งโดยยาทามิฟลูและสารประกอบไพโรรีดิน A-315675 ในเอนไซม์นิวรามิเนสกลายพันธุ์ของไข้หวัดนกชนิด H5N1

Molecular insight into inhibitory activity of oseltamivir and A-315675 against drug-resistant in influenza neuraminidase subtype N1

Investigator: Dr. Thanyada Rungrotmongkol, Center of Innovative Nanotechnology, Chulalongkorn University

E-mail Address: t.rungrotmongkol@gmail.com

Project Period: 2 years

บทคัดย่อ

จากการแพร่ระบาดของเชื้อไวรัสไข้หวัดนก H5N1 ในหลายประเทศ และการแพร่ระบาดใหญ่ของไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ 2009 ทั่วโลกในเดือนเมษายน พ.ศ. 2552 ทำให้เกิดความตื่นตัวในการศึกษา ค้นหาและพัฒนาวัคซีนอย่างกว้างขวางทั้งในประเทศและต่างประเทศ เพื่อหาวัคซีนที่มีประสิทธิภาพที่สามารถออกฤทธิ์ได้ดีกับทั้งไวรัสไข้หวัดสายพันธุ์ปกติและสายพันธุ์กลายพันธุ์ งานวิจัยนี้ได้สร้างแบบจำลองโครงสร้างสามมิติของสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างยาทามิฟลูและเอนไซม์นิวรามิเนสของเชื้อไวรัสนก และเชื้อไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ 2009 ทั้งสายพันธุ์ปกติและสายพันธุ์กลายพันธุ์ที่ตำแหน่งต่าง ๆ โดยใช้ระเบียบวิธีการคำนวณเชิงโมเลคิวลาร์ไดนามิกส์โมเลชัน จากผลการศึกษาพบว่ายาทามิฟลูสามารถใช้รักษาไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ชนิดนี้ได้ดี เนื่องจากยาสามารถเข้าจับในบริเวณ binding site ของเอนไซม์นิวรามิเนส N1 ได้อย่างเหมาะสมและจับได้ดีกว่าเอนไซม์นิวรามิเนส N1 ของไข้หวัดนก H5N1 เล็กน้อย นอกจากนี้การกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง H274Y ของเอนไซม์นิวรามิเนสจะส่งผลให้ขนาดของ binding site ของยาทามิฟลูลดลงอย่างมาก จึงเป็นสาเหตุสำคัญของการดื้อยา ขณะที่ในการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง N294S นั้น พบว่าการดื้อยาทามิฟลูไม่รุนแรงนัก เนื่องจากขนาดของ binding site ของยาทามิฟลูมีขนาดค่อนข้างเท่าเดิม จากการศึกษาทำนายประสิทธิภาพของยาทามิฟลูในการยับยั้งไข้หวัดใหญ่ 2009 ที่คาดว่าจะพบการดื้อยาในอนาคต เนื่องจากการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งอื่น ๆ เช่น E119V และ R292K จากการศึกษาพบว่าประสิทธิภาพของยาทามิฟลูจะลดลงอย่างมากถ้าเกิดการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง R292K คณะผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่าข้อมูลที่ได้จากงานวิจัยนี้จะเพิ่มความรู้ความเข้าใจมากยิ่งขึ้นเกี่ยวกับกระบวนการหรือกลไกการยับยั้งการแพร่พันธุ์ของเชื้อไวรัสไข้หวัดนกและไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ 2009 ตลอดจนใช้เป็นข้อมูลในการติดตามการกลายพันธุ์หรือการอุบัติขึ้นของไข้หวัดสายพันธุ์ใหม่ในปีต่อไปอีกด้วย

คำหลัก เชื้อไวรัสไข้หวัดนก H5N1 เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ H1N1 เอนไซม์นิวรามิเนส ยาทามิฟลู โมเลคิวลาร์ไดนามิกส์โมเลชัน

Abstract

Recently, the outbreak of avian influenza virus subtype H5N1 has caused illness in several animals including human infections, while the subsequent appearance of the novel pandemic in 2009 caused by the new strain of influenza virus subtype H1N1, called swine flu or H1N1-2009 virus, has become the first pandemic of the 21st century. Before an effective vaccination against influenza virus had been completed, the antiviral agents such as oseltamivir (commercial name as tamiflu) are the only ways to treat the viruses. Unfortunately, drug resistance to the commercial agents in influenza virus isolated from the treated patients has been detected with high resistance rates. The emergence of oseltamivir-resistant H1N1 pandemic viruses with H274Y substitution in neuraminidase (NA) genes has been reported to the World Health Organization (WHO) from many countries. The known H274Y and N294S mutations were found to resistant with oseltamivir in H5N1 NA subtype N1. In this work, the oseltamivir binding to wild-type and mutant neuraminidase strains of the influenza A H5N1 and H1N1-2009 viruses were studied by molecular dynamics simulations. The H1N1 virus was predicted to be susceptible to oseltamivir, with all important interactions with the binding residues being well conserved. In the H274Y mutant, the mutated residue moves towards the –OCH₂ group leading to a reduction in hydrophobicity and pocket size, whilst in the N294S mutant it acts as the hydrogen network center bridging with R224 and the mutated residue S294. Relative to those of the wild type (WT), loss of drug–target interaction energies, especially in terms of electrostatic contributions and hydrogen bonds were dominantly established in the E119V and R292K mutated systems. The inhibitory potencies of oseltamivir towards the WT and mutants were predicted according to the ordering of binding-free energies: WT ($-12.3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) > N294S ($-10.4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) > H274Y ($-9.8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) > E119V ($-9.3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) > R292K ($-7.7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), suggesting that the H1N1-2009 influenza with R292K substitution, perhaps, conferred a high level of oseltamivir resistance, while the other mutants revealed moderate resistance levels. A better understanding of molecular inhibition and source of drug resistance is greatly useful as a rotational guide for synthetic and medicinal chemists to develop a new generation of anti-influenza drugs.

Keywords: Influenza A virus, H5N1, H1N1-2009, Neraminidase, Oseltamivir, Molecular dynamics simulations