

การออกแบบยาต้านมะเร็งชนิดใหม่ที่ออกฤทธิ์
ยับยั้ง Hsp90 โดยใช้เทคนิค molecular docking

นายวสุ ศุภรัตน์สิทธิ
นางสาววีรณีย์ วรพัฒน์วงศ์

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
พ.ศ. 2555

DESIGN OF NEW HSP90 INHIBITORS
AS ANTI-CANCER DRUGS
BY USING MOLECULAR DOCKING TECHNIQUES

MISTER WASU SUPHARATTANASITTHI
MISS VERANEE VORAPATANAWONGSE

A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN PARTIAL FULFILMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE BACHELOR DEGREE OF SCIENCE IN PHARMACY
FACULTY OF PHARMACY
MAHIDOL UNIVERSITY

2012

โครงการพิเศษ
เรื่อง การออกแบบยาต้านมะเร็งชนิดใหม่ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง Hsp90
โดยใช้เทคนิค molecular docking

.....
(นายวสุ สุภรัตน์สิทธิ์)

.....
(นางสาววิวิญญ์ วรพัฒน์วงศ์)

.....
(อ.ดร.จิระพรรณ จิตติคุณ)
อาจารย์ที่ปรึกษา

.....
(อ.ดร.จุฑารัตน์ พิมพ์พันธ์)
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

การออกแบบยาต้านมะเร็งชนิดใหม่ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง Hsp90 โดยใช้เทคนิค molecular docking

วสุ ศุภรัตน์ลลิต, วิจารณ์ วรพัฒน์วงศ์

อาจารย์ที่ปรึกษา : จิระพรรณ จิตติคุณ*, จุฑารัตน์ พิมพ์พันธ์**

* ภาควิชาชีวเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

** ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ : ยาต้านมะเร็ง, ฮีทช็อกโปรตีน 90, binding response, drug design, inhibitor, molecular docking, novobiocin, pharmacophore

ฮีทช็อกโปรตีน 90 (heat shock protein 90 หรือ Hsp90) เป็นแชเพอโรนโปรตีน (chaperone protein) ที่ได้รับความสนใจมากที่สุดกลุ่มหนึ่งในการวิจัยและพัฒนาต้านมะเร็ง โดยมีบทบาทสำคัญในการควบคุมการจัดรูปร่าง (folding) ความคงตัว (stability) และการทำงานของโปรตีนที่ก่อมะเร็ง (oncogene) นักวิจัยหลายกลุ่มให้ความสนใจในการหาสารยับยั้งการทำงานของ Hsp90 ในส่วนที่ใช้จับกับ ATP บริเวณปลายด้านเอ็น (N-terminal ATP-binding region) ซึ่งแสดงผลในการยับยั้งที่ดี แต่สารดังกล่าวมีพิษต่อตับสูง จึงเป็นที่มาของการค้นหาสารที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของ Hsp90 ในส่วนบริเวณปลายด้านซี (C-terminal ATP-binding region) novobiocin เป็นหนึ่งในไม่กี่โครงสร้างที่มีรายงานฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของ Hsp90 แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานที่แน่นอนถึงบริเวณเร่ง (active site) รวมทั้งลักษณะการเข้าจับกันของ novobiocin ในบริเวณดังกล่าว ในการศึกษาครั้งนี้ได้นำเทคนิค molecular docking และเทคนิค binding response มาใช้เพื่อค้นหาบริเวณเร่งที่เป็นไปได้ รวมทั้งตรวจสอบลักษณะการจับกันหรืออันตรกิริยาระหว่าง novobiocin กับบริเวณปลายด้านซีของโปรตีน ผลจากการวิเคราะห์โดยการสร้างแบบจำลองบนคอมพิวเตอร์ ร่วมกับการพิจารณางานวิจัยในห้องปฏิบัติการที่มีรายงานก่อนหน้านี้ ช่วยค้นหาบริเวณเร่งและพบว่า novobiocin จับกับ C-terminal domain ของ Hsp90 บริเวณ Glu ลำดับที่ 580 ถึง Gln ลำดับที่ 682 จากข้อมูลดังกล่าวร่วมกับการประเมินลักษณะการจับของอนุพันธ์ที่มีฤทธิ์ดีของ novobiocin ทำให้ทราบถึงรูปแบบโครงสร้างที่จำเป็นต่อการออกฤทธิ์ (pharmacophore) ของ novobiocin และอนุพันธ์ที่สามารถใช้เป็นแนวทางในการคัดเลือกสารจากฐานข้อมูล (database) รวมทั้งออกแบบสารใหม่ที่มีฤทธิ์แรง (potent) และจำเพาะ (specific) ในการยับยั้งการทำงานของ Hsp90 ในบริเวณปลายด้านซีต่อไป

Abstract

Design of new Hsp90 inhibitors as anti-cancer drugs by using molecular docking techniques

Wasu Supharattanasitthi, Veranee Vorapatanawongse

Project advisor : Jiraphun Jittikoon*, Jutarat Pimthon**

* Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

** Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

Keyword : anti-cancer drug, binding response, drug design, heat shock protein 90, inhibitor, molecular docking, novobiocin, pharmacophore

The molecular chaperone Heat Shock Protein 90 (Hsp90) is a potentially promising target for anti-cancer drug design. It is required for the folding, stability, and activity of the oncoproteins that promote proliferation and survival of cancer cells. Much attention has been paid to develop the inhibitors that target the ATP-binding site in the N-terminal domain of Hsp90. However, they are found to hepatotoxicity, in some of the human tumor models. By switching to Hsp90 inhibitor that binds with high-affinity to the C-terminal region, it should help to overcome such problem. The aminocoumerin antibiotic, novobiocin, was reported to bind to the C-terminal ATP-binding site of Hsp90. However, the mode of interaction and the exact location of the drug binding remain unknown. In this study, molecular docking and binding response approaches were applied to facilitate the binding site identification and to predict the orientation of novobiocin in the binding site. Our modeling with the results from other experiments predicted that novobiocin bound to the C-terminal Hsp90 fragment containing amino acids Glu580 to Gln682. Moreover, a pharmacophore model was proposed based on superimposition of novobiocin and its potent analogs. Our findings can enhance the ability to select the right compounds from available database and assist to design of the novel Hsp90 C-terminal inhibitors with a significant and specific anti-cancer activity.