การพัฒนาสารยับยั้งเอนไซม์เบต้าซีครีเทส

นางสาวชนิภรณ์ บุญประดิษฐ์
นางสาวฐิติรัตน์ ทองเต็ม

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
พ.ศ. 2555

DEVELOPMENT OF BETA-SECRETASE INHIBITORS

MISS CHANIPORN BOONPRADIT
MISS THITIRAT THONGTEM

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 การพัฒนาสารยับยั้งเอนไซม์เบต้าซีครีเทส

.....

(นางสาวชนิภรณ์ บุญประดิษฐ์)

.....

(นางสาวฐิติรัตน์ ทองเต็ม)

.....

(ศ. โอภา วัชระคุปต์)

อาจารย์ที่ปรึกษา

.....

(อ.ดร. จุฑามาศ เจียรนัยกุลวานิช)

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ
การพัฒนาสารยับยั้งเอนไซม์เบต้าซีครีเทส

ชนิภรณ์ บุญประดิษฐ์, ฐิติรัตน์ ทองเต็ม
อาจารย์ที่ปรึกษา : จุฑามาศ เจียรนัยกุลวานิช*, โอภา วัชระคุปต์*
* ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
คำสำคัญ : เอนไซม์เบต้าซีครีเทส, กรดอะมิโน tryptophan, โรคอัลไซเมอร์

โครงการพิเศษนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อออกแบบและสังเคราะห์สารที่คาดว่ามีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์เบต้าซีครีเทส เนื่องจากพยาธิสภาพหลักในสมองของผู้ป่วยอัลไซเมอร์พบกลุ่มของโปรตีนอะไมลอยด์ 40-42 ซึ่งเอนไซม์เบต้าซีครีเทสทำหน้าที่ตัดสายโปรตีนอะไมลอยด์ตั้งต้น การทดลองแบ่งเป็น 3 ส่วน ส่วนแรกเป็นการออกแบบและสังเคราะห์อนุพันธ์เอไมด์โดยปฏิกิริยาระหว่างสาร 2-amido-3-(1*H*-indol-3-yl)propan-1-ol และอนุพันธ์กรดคาร์บอกซิลิก เริ่มจากการเตรียมสารตั้งต้น 2-amino-3-(1*H*-indol-3-yl)propan-1-ol จากกรดอะมิโนทริปโตเฟน ส่วนที่สองเป็นการนำสารที่สังเคราะห์ได้มาทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์เบต้าซีครีเทสโดยใช้หลักการ fluorescence resonance energy transfer (FRET) โดยกระตุ้นสายโปรตีนอะไมลอยด์ที่ถูกตัดด้วยเอนไซม์เบต้าซีครีเทสด้วยแสงความยาวคลื่น 380 นาโนเมตร และวัดค่าการจะปลดปล่อยคลื่นแสงที่ 510 นาโนเมตร ในส่วนสุดท้ายเป็นการศึกษาแบบจำลองสามมิติของการจับกันระหว่างสารที่สังเคราะห์ขึ้นและแบบจำลองเอนไซม์เบต้าซีครีเทสที่สร้างขึ้น (pdb code : 2IRZ และ1FKN) โดยวิธีโมเลกุลลาร์ด็อกกิ้งด้วยโปรแกรม AutoDock จากการศึกษานี้พบว่าสารใหม่ที่สังเคราะห์ได้จำนวน 2 สาร มีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์เบต้าซีครีเทส อยู่ในช่วง 30-100% ที่ความเข้มข้น 25 ไมโครโมลาร์ และ มีค่า free binding energy อยู่ในช่วง -7.68 ถึง-9.95 กิโลแคลลอรี/โมล สารดังกล่าวที่มีฤทธิ์ดีสามารถนำไปเป็นต้นแบบเพื่อพัฒนาและสังเคราะห์เป็นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์เบต้าซีครีเทสต่อไป อย่างไรก็ตามควรมีการออกแบบและสังเคราะห์สารให้มีจำนวนเพิ่มขึ้นเพื่อทำให้สามารถศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและการออกฤทธิ์ได้

Abstract

Development of Beta-secretase Inhibitors

Chaniporn Boonpradit, Thitirat Thongtem

Project advisor : Jutamas Jiaranaikulwanitch*, Opa Vajragupta*

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

Keyword : Beta-secretase, Tryptophan, Alzheimer's disease

The aim of this study was to design and synthesis of 2-amido-3-(1*H*-indol-3-yl) propan-1-ol derivatives as beta-secretase inhibitors. Beta-secretase (BACE1) is the main enzyme that cleaves amyloid precursor protein to generate amyloid beta peptide (Aβ) 40-42. These Aβ will aggregate to be plaque which is the one of protein hallmark in Alzheimer's brain patient. The conducted experiment was divided into three parts. The first part involved the design and synthesis of amide derivatives by the reaction between 2-amino-3-(1*H*-indol-3-yl)propan-1-ol and carboxylic acid derivatives. The 2-amino-3-(1*H*-indol-3-yl)propan-1-ol precursor was prepared from tryptophan. In second part, the synthesized compounds was evaluated for BACE1 inhibitory activity by fluorescence resonance energy transfer (FRET) assay. By excited at 380 nm and emitted at 510 nm. Finally, molecular docking of 2 newly synthesized compounds with the constructed BACE1 (pdb code: 2IRZ & 1FKN) was carried out by AutoDock to study the binding modes. Two synthesized amide derivatives showed inhibitory activity against BACE1 in the range of 30-100% at 25 μM. The free binding energy of compounds were in range of -7.13 to -9.54 kcal/mol. The active compounds may be used as new lead compounds for further optimization. However, design and synthesis of more compounds are required for the study of structure-activity relationship .