

การสร้างแบบจำลองบนคอมพิวเตอร์เพื่อตรวจสอบ
ลักษณะการเกิดอันตรกิริยาระหว่างซับสเตรดกับ
P-glycoprotein โดยใช้ระเบียบวิธีวิจัย
homology modeling และ molecular docking

นางสาวชนาภา รัตนพิภพ
นางสาวชลันรัตน์ พรหมประเสริฐ

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
พ.ศ. 2557

IN SILICO MODELS FOR THE
CHARACTERIZATION OF P-GLYCOPROTEIN-
SUBSTRATE INTERACTIONS BY USING
HOMOLOGY MODELING AND
MOLECULAR DOCKING APPROACHES

MISS CHANAPA RATANAPIPHOP
MISS CHALANRAT PHROMPRASERT

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

2014

โครงการพิเศษ
เรื่องการสร้างแบบจำลองบนคอมพิวเตอร์เพื่อตรวจสอบลักษณะการเกิด
อันตรกิริยาระหว่างซับสเตรดกับ P-glycoprotein โดยใช้ระเบียบวิธีวิจัย
homology modeling และ molecular docking

.....
(นางสาวชนากา รัตนพิภพ)

.....
(นางสาวชลันรัตน์ พรหมประเสริฐ)

.....
(อ.ดร.จุฑารัตน์ พิมพ์พันธ์)
อาจารย์ที่ปรึกษา

.....
(ศ.ดร.โอภา วัชรคุปต์)
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

.....
(อ.ดร.จิระพรรณ จิตติคุณ)
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

การสร้างแบบจำลองบนคอมพิวเตอร์เพื่อตรวจสอบลักษณะการเกิด อันตรกิริยาระหว่างซับสเตรตกับ P-glycoprotein โดยใช้ระเบียบวิธีวิจัย homology modeling และ molecular docking

ชนาภา รัตนพิภพ, ชลันรัตน์ พรหมประเสริฐ

อาจารย์ที่ปรึกษา : จุฑารัตน์ พิมพ์พันธ์*, โสภา วัชรคุปต์*, จิระพรรณ จิตติคุณ**

*ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

**ภาควิชาชีวเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ : พี-ไกลโคโปรตีน, Homology modeling, Molecular docking, บริเวณจับของยา, ซับสเตรต

P-glycoprotein (P-gp) เป็นโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการขับยาออกจากร่างกายโดยใช้พลังงานจาก adenosine triphosphate (ATP) และมีความเกี่ยวข้องกับการดื้อยาในเซลล์มะเร็งหลายชนิด การมีความรู้ความเข้าใจที่ชัดเจนเกี่ยวกับตำแหน่งการเข้าจับของยาที่เป็นซับสเตรตของ P-gp จะนำไปสู่การพัฒนาที่มีความจำเพาะต่อการออกฤทธิ์ยับยั้ง P-gp ส่งผลให้เซลล์มะเร็งตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐานมากยิ่งขึ้น ทั้งนี้ในปัจจุบันยังไม่มีโครงสร้าง P-gp ของมนุษย์ในรูปแบบสามมิติที่สมบูรณ์ ในการศึกษาครั้งนี้ผู้ทำการศึกษาจึงได้สร้างแบบจำลองโครงสร้าง P-gp ของมนุษย์โดยใช้ข้อมูลจากงานการศึกษาล่าสุดที่ได้มีการตรวจสอบโครงสร้าง P-gp ของหนูหริ่งบ้าน (*Mus musculus*) (PDB: 4M1M) แบบจำลองจะถูกประเมินโดยใช้ Ramachandran plot, ProSA-web และ QMEAN score ผลลัพธ์จากการประเมินจะช่วยแสดงให้เห็นว่าแบบจำลองที่ได้มีความน่าเชื่อถือเพื่อนำไปใช้ในการทำนายตำแหน่งการเข้าจับของยาและการเกิดอันตรกิริยาต่อไป การศึกษาที่ใช้โปรแกรม AutoDock โดยทำการศึกษาแบบ blind docking ตำแหน่งที่ Rhodamine 123 และ Hoechst 33342 เข้าจับเป็นตำแหน่งที่มีความสำคัญ โดยถูกใช้เพื่อระบุและยืนยันผลลัพธ์ที่ได้ โดยนำผลลัพธ์ที่ได้จากการศึกษาไปเปรียบเทียบกับรายงานการศึกษาแบบจำลองโฮโมโลยี (homology modeling) ที่ใช้ต้นแบบที่แตกต่างกันที่ได้รับการตีพิมพ์ จากการศึกษาเบื้องต้นนี้เสนอให้ใช้แบบจำลอง P-gp ของมนุษย์ที่ได้จาก 4M1M เพื่อช่วยในการอธิบายการเข้าจับของยาที่เป็นซับสเตรตของ P-gp ในมนุษย์ ซึ่งจะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อกระบวนการพัฒนาและค้นพบยาใหม่ โดยการศึกษาเป็นรายงานแรกของ P-gp ของมนุษย์ที่ใช้ข้อมูลจากโครงสร้างผลึกของหนูหริ่งบ้านที่ได้รับการตรวจสอบล่าสุดโดยมีอัตลักษณ์ (identity) สูงใกล้เคียงกับมนุษย์

Abstract

In silico models for the characterization of P-glycoprotein-substrate interactions by using homology modeling and molecular docking approaches

Chanapa Ratanapiphop, Chalanrat Phromprasert

Project advisor : Jutarat Pimthon*, Opa Vajragupta*, Jiraphun Jittikoon**

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

**Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

Keyword : P-glycoprotein, Homology modeling, Molecular docking, Drug binding site, Substrates

P-glycoprotein (P-gp), an ATP-dependent drug efflux pump, is often associated with the multidrug-resistance phenotype in several cancer cells. A clear understanding of P-gp substrate binding will lead to the development of specific and selective P-gp inhibitors, which resensitize cancer cells to standard chemotherapy. Unfortunately, the three-dimensional structure of human P-gp has not yet been available. In this investigation, we have modeled human P-gp based on a recent refined structure of house mouse (*Mus musculus*) P-gp (PDB: 4M1M). The models were further assessed by Ramachandran plot, ProSA-web and QMEAN score and the results indicated that the proposed models are reliable for further binding site and docking studies. Using AutoDock-based blind docking protocol, the potential binding site for the substrates Rhodamine 123 and Hoechst 33342 were identified and in agreement with the results of site-directed mutagenesis studies. The findings were compared with published homology models using different templates. Our preliminary observations suggested that human P-gp model derived from 4M1M may better explain the binding of human P-gp substrate, which is obviously advantageous in drug discovery process. To our knowledge, this is a first report of a human P-gp using the recent availability of the improved crystal structure of mouse P-gp that shares high sequence identity to that of human.