

การทำนายโครงสร้างการจับกันของบิซฟีนอล-เอ และ
สารคล้ายคลึงกับแอนโดรเจนรีเซปเตอร์ด้วยวิธีการ
จำลองโมเลกุลลาร์ด็อกกิ่ง

นางสาวณัชชา ขำละม้าย
นายสุรชวัล นิลธิเสน

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
พ.ศ. 2560

STRUCTURAL BINDING PREDECTION OF
BISPHENOL-A AND ITS ANALOGUES TO
ANDROGEN RECEPTOR USING MOLECULAR
DOCKING SIMULATION APPROACHES

MISS NATCHA KAMLAMAI
MISTER SURACHAWAN NILTHISEN

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

2017

โครงการพิเศษ

เรื่อง การทำนายโครงสร้างการจับกันของบิซฟีนอล-เอ และสารคล้ายคลึงกับ
แอนโดรเจนรีเซปเตอร์ด้วยวิธีการจำลองโมเลกุลลาร์ด็อกกิ่ง

.....
(นางสาวณัชชา ขำละม้าย)

.....
(นายสุรชวัล นิลธิเสน)

.....
(ผศ.ดร.จตุรงค์ประเทืองเดชกุล)
อาจารย์ที่ปรึกษา

.....
(อ.ดร.สุเมธ จงรุจิโรจน์)
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

.....
(อ.ดร.วิจิต โนนสูงเนิน)
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

การทำนายโครงสร้างการจับกันของบิซฟีนอล-เอ และสารคล้ายคลึงกับแอนโดรเจนรีเซพเตอร์ด้วยวิธีการจำลองโมเลกุลลาร์ต็อกกิง

ณัชชา ขำละม้าย, สุรชวัล นิลธิเสน

อาจารย์ที่ปรึกษา : จตุรงค์ ประเทืองเดชกุล*, สุเมธ จงรุจิโรจน์*, วิชิต โนสูงเนิน**

*ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

**ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ: Bisphenol A, Bisphenol อื่นที่คล้ายคลึง, Molecular docking, Androgen receptor

Bisphenol A (BPA) เป็นสารโมโนเมอร์ที่นิยมใช้ในกระบวนการผลิตพลาสติกและเรซินซึ่งจะนำไปผลิตเป็นบรรจุภัณฑ์ของอาหารและเครื่องดื่มโดยปัจจุบันพบว่า BPA เป็นสารตกค้างและปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์สำหรับผู้บริโภค ซึ่งหากมีการสะสมในร่างกายในปริมาณสูงจะส่งผลกระทบต่อการทำงานของระบบต่างๆในร่างกาย รวมถึงระบบสืบพันธุ์เพศชาย ซึ่ง BPA จะมีฤทธิ์ anti-androgenic ทำให้การเจริญเติบโตและการทำงานของระบบสืบพันธุ์ในเพศชายผิดปกติไป ดังนั้นจึงมีการนำ bisphenol อื่นที่คล้ายคลึงมาใช้ในอุตสาหกรรมพลาสติกทดแทน BPA เพื่อหวังผลทางด้านความปลอดภัยต่อผู้บริโภค แต่อย่างไรก็ตาม มีรายงานการศึกษาพบว่า bisphenol อื่นที่คล้ายคลึงก็สามารถแสดงฤทธิ์ต้านแอนโดรเจนได้เช่นกัน การศึกษานี้ทำนายการจับกันของ BPA และ bisphenol อื่นที่คล้ายคลึง ได้แก่ BPAF, BPS, BPF, BPB, DMBPA, TMBPA, TBBPA และ DPM กับแอนโดรเจนรีเซพเตอร์โดยใช้วิธีโมเลกุลลาร์ต็อกกิงจากผลของ docking ค่า binding energy ของ complex ที่ต่ำกว่าจะแสดงถึงความสามารถของลิแกนด์ในการจับกับรีเซพเตอร์ที่ดีกว่า ผลการศึกษาพบว่า TMBPA มีค่าพลังงานในการจับต่ำที่สุด -8.98 kcal/mol ตามมาด้วย BPB, DMBPA, BPS และ BPA ซึ่งมีค่าพลังงานในการจับ -8.40 , -8.20 , -8.14 และ -8.02 kcal/mol ตามลำดับ ค่าพลังงานในการจับของ BPA และสารที่คล้ายคลึงมีความสอดคล้องกันเป็นส่วนใหญ่กับค่า IC_{50} ของฤทธิ์ต้านแอนโดรเจนของสารกลุ่ม bisphenol ที่ได้รับการตีพิมพ์ โดยกรดอะมิโนที่สำคัญในการจับกับสารในกลุ่มที่ศึกษา ได้แก่ LEU704, ASN705, LEU707, TRP741, MET745, VAL746, MET749, ARG752, PHE764, MET787 และ LEU873 ซึ่งการเกิดอันตรกิริยาในการจับกันระหว่างกรดอะมิโนในแอนโดรเจนรีเซพเตอร์และสารกลุ่ม bisphenol สามารถอธิบายความสัมพันธ์ทางโครงสร้างของสารคล้ายคลึงกับฤทธิ์ต้านแอนโดรเจนได้

Abstract

Structural binding prediction of bisphenol-A and its analogues to androgen receptor using molecular docking simulation approaches

Natcha Kamlamai, Surachawan Nilthisen

Project advisor : Jaturong Pratuangdejkul*, Sumet Chongruchiroj*, Wichit Nosoongnoen**

*Department of Microbiology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

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

Keyword : Bisphenol A, Bisphenol analogues, Molecular docking, Androgen receptor

Bisphenol A (BPA) is one of the most extensively used monomer for the production of plastics and epoxy resins in packaging of food and beverages. BPA has currently been detected in consumer products. High level of BPA accumulation in body of exposed human has been linked to numerous adverse health problems including male reproductive system according to antiandrogenic effects of BPA. As of today, it raises concern for use of bisphenol analogues for replacement of BPA in plastic industry for consumer-product safety. However, in previous *in vitro* study showed BPA analogues also have antiandrogenic effects. In present study, we predicted the structural binding of BPA and its analogues: BPAF, BPS, BPF, BPB, DMBPA, TMBPA, TBBPA, and DPM to androgen receptor using molecular docking approaches. Based on docking results, the lower binding energy of the complex could imply the higher binding affinity of the ligand in receptor. The results showed that TMBPA exhibited the lowest binding energy of -8.98 kcal/mol, followed by BPB, DMBPA, BPS, BPA with binding energies of -8.40, -8.20, -8.14, -8.02 kcal/mol, respectively. The binding energies of BPA and its analogues were almost consistent with the previous published IC_{50} values for anti-androgenic activity of those bisphenol analogues. The key amino acid residues for binding to bisphenol analogues are LEU704, ASN705, LEU707, TRP741, MET745, VAL746, MET749, ARG752, PHE764, MET787, LEU873. The binding interaction between amino acid residues in androgen receptor and bisphenol analogues could explain the structural relationship of analogues and their anti-androgenic activities.