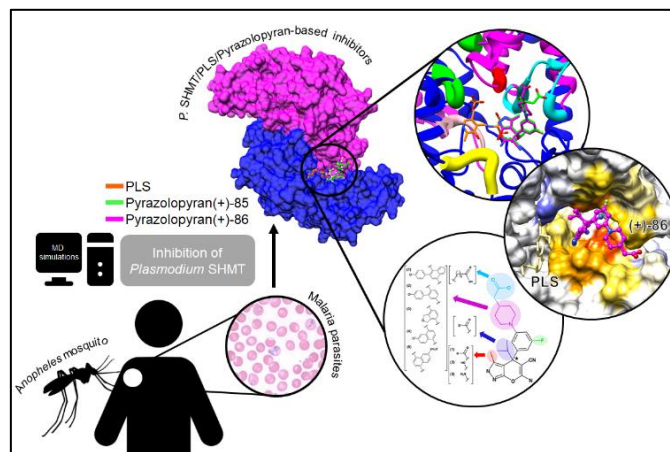




## Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University

### Structural dynamics and *in silico* design of pyrazolopyran-based inhibitors against *Plasmodium* serine hydroxymethyltransferases

งานวิจัยนี้คณะผู้วิจัยได้ศึกษาโครงสร้างเชิงซ้อนสามมิติและความสามารถในการเข้าจับเอนไซม์เซอรินไฮดรอกซีเมทิลทรานสเฟอเรส (Serine hydroxymethyltransferases) ของเชื้อพลาสโมเดียมก่อโรคมาลาเรีย คือ *P. vivax* และ *P. falciparum* จากสารกลุ่ม Pyrazolopyran ได้แก่ Pyrazolopyran-(+85) และ Pyrazolopyran-(+86) ซึ่งมีผลการทดลองในห้องปฏิบัติการยืนยันถึงความสามารถในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ดังกล่าวได้ดีที่ความเข้มข้นระดับนาโนโมลาร์ (nM) โดยผลการทำนายด้วยระเบียบวิธีทางเคมีคอมพิวเตอร์การจำลองพลวัตเชิงโมเลกุล (Molecular dynamics simulation) พบว่า Pyrazolopyran-(+86) มีความสามารถในการเข้าจับกับเอนไซม์ได้ดีกว่า Pyrazolopyran-(+85) ประมาณ 2 kcal/mol และพบกรดอะมิโนในบริเวณจับ (Binding site) ของเอนไซม์ ที่มีความสำคัญต่อการเข้าจับกับตัวยับยั้ง ได้แก่ L124, G128, H129, L130, K139, N356 และ T357 ซึ่งนำไปสู่การปรับปรุงโครงสร้างของ Pyrazolopyran-(+86) ให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น โดยพบว่าโครงสร้างหลักของตัวยับยั้ง (Pyrazolopyran core) ควรเปลี่ยนเป็นกลุ่ม Carboxylate เพื่อเพิ่มความสามารถในการยึดจับกับ R371 นอกจากนี้โครงสร้างส่วน Phenyl หรือ Piperidine ring ควรเปลี่ยนเป็นกลุ่ม Phenolic อื่น ๆ เพื่อเพิ่มการยึดจับด้วยพันธะไฮโดรเจนกับกรดอะมิโนในบริเวณจับ จากผลการทดลองดังกล่าวได้ให้ข้อมูลเชิงโครงสร้างของตัวยับยั้งกลุ่ม Pyrazolopyran ต่อเอนไซม์เซอรินไฮดรอกซีเมทิลทรานสเฟอเรสของเชื้อพลาสโมเดียมก่อโรคมาลาเรีย เพื่อใช้ในการปรับปรุงโครงสร้างทางเคมีให้มีความสามารถในการยึดจับเพิ่มมากขึ้น ตลอดจนนำไปสู่การพัฒนาทายาต้านมาลาเรียใหม่ ๆ ที่มีประสิทธิภาพสูงขึ้นต่อไป



#### Reference:

Mee-udorn P, Nutho B, Chootrakool R, Maenpuen S, Leartsakulpanich U, Chitnumsub P, Rungrotmongkol T. Structural dynamics and *in silico* design of pyrazolopyran-based inhibitors against *Plasmodium* serine hydroxymethyltransferases. *Journal of Molecular Liquids*, 2022;362: 119737.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.119737>



ความเชื่อมโยงกับเป้าหมาย SDGs:

เป้าหมายที่ 3: การมีสุขภาพและความเป็นอยู่ที่ดี (Good health and well-being)