การคัดสรรเสมือนจริงของสารยับยั้งเอนไซม์ InhA ตัวใหม่เป็นสารต้านวัณโรคของสารกลุ่มแซนโทน

The Virtual Screening of Novel InhA Inhibitors as Anti-Tuberculosis Agents of Xanthone Compounds

นฤดล ภูศรี[1] ทิมพิกา พรพรม[1] กัมปนาท ฉายจำรัส[1] สมจินตนา ทวีพานิชย์[1] พฤทธิ์ คำศรี[2]
อรดี พันธ์กว้าง[2] พัชรีนารถ ทรัพย์อาภากร[3] สุภา หารหนองบัว[3] คมสันต์ สุทธิสินทอง[4] ประสาท กิตตะคุปต์[5,6,7]
James Spence[8] Adrian J. Mulholland[9] และ พรพรรณ พึ่งโพธิ์[1*]
Naruedon Phusi[1], Thimpika Pornprom[1], Kampanart Chayajarus[1], Somjintana Taveepanich[1], Pharit Kamsri[2],
Auradee Punkvang[2], Patchreenart Saparpakorn[3], Supa Hannongbua[3], Khomson Suttisintong[4], Prasat Kittakoop[5,6,7],
James Spencer[8], Adrian J. Mulholland[9] and Pornpan Pungpo[1]

[1]ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
[2]สาขาวิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยนครพนม
[3]ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์
[4]ศูนย์นาโนเทคโนโลยี อุทยานวิทยาศาสตร์ประเทศไทย สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ
[5]สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์
[6]สถาบันบัณฑิตศึกษาจุฬาภรณ์ ราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์
[7]ศูนย์ความเป็นเลิศด้านอนามัยสิ่งแวดล้อมและพิษวิทยา
[8]School of Cellular and Molecular Medicine, University of Bristol, United Kingdom
[9]Centre for Computational Chemistry, School of Chemistry, University of Bristol, United Kingdom
[1]Department of Chemistry, Faculty of Science, Ubon Ratchathani University
[2]Division of Chemistry, Faculty of Science, Nakhon Phanom University
[3]Department of Chemistry, Faculty of Science, Kasetsart University
[4]National Nanotechnology Center, NSTDA, Thailand Science Park
[5]Chulabhorn Research Institute
[6]Chulabhorn Graduate Institute, Chulabhorn Royal Academy
[7]Center of Excellence on Environmental Health and Toxicology (EHT)
[8]School of Cellular and Molecular Medicine, University of Bristol, United Kingdom
[9]Centre for Computational Chemistry, School of Chemistry, University of Bristol, United Kingdom
[*]E-mail: pronpan_ubu@yahoo.com

บทคัดย่อ

ในงานวิจัยนี้ได้ใช้วิธีการคัดสรรเสมือนจริงมาใช้เพื่อค้นหาสารยับยั้งเอนไซม์ InhA ตัวใหม่ ซึ่งเป็นเอนไซม์ InhA เป็นเอนไซม์เป้าหมายที่มีความสำคัญในการพัฒนายารักษาวัณโรค จากผลการศึกษาการคัดสรรเสมือนจริง พบว่าโครงสร้างสารกลุ่มแซนโทนที่ได้รวบรวมมาผ่านการทำนายมีคุณสมบัติการเป็นยาและเคมีของยา ด้วย SwissADME และการคำนวณโมเลคิวลาร์ด็อกกิ้งเพื่อศึกษารูปแบบการวางตัว อันตรกิริยาในการจับ และพลังงานการจับระหว่างสารกลุ่มแซนโทนและเอนไซม์ InhA พบ 3 โครงสร้างที่มีพลังงานการจับที่ดี โดยมีค่าพลังงานการจับอยู่ในช่วง -14.0 kcal/mol ถึง -11.8 kcal/mol พบอันตรกิริยาที่สำคัญระหว่างเอนไซม์ InhA และสารกลุ่มแซนโทนได้แก่ อันตรกิริยาชนิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างสารกลุ่มแซนโทนกับกรดอะมิโน Tyr158 และโคแฟคเตอร์ NADH ในโพรงการจับของเอนไซม์ InhA นอกจากนั้นพบอันตรกิริยาชนิดไฮโดรโฟบิก ซึ่งเป็นอันตรกิริยาที่สำคัญต่อค่าการยับยั้งเอนไซม์ InhA ดังนั้น จากการศึกษาที่ได้นำไปสู่ความเข้าใจถึงกลไก

การออกฤทธิ์ของสารกลุ่มแซนโทนในการยับยั้งเอนไซม์ InhA และสามารถใช้เป็นข้อมูลในการพัฒนาโครงสร้างสารออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ InhA ที่มีศักยภาพในการเป็นสารต้านวัณโรคต่อไป

คำสำคัญ: การคัดสรรเสมือนจริง สารยับยั้งเอนไซม์ InhA สารต้านวัณโรค พลังงานการจับ

Abstract

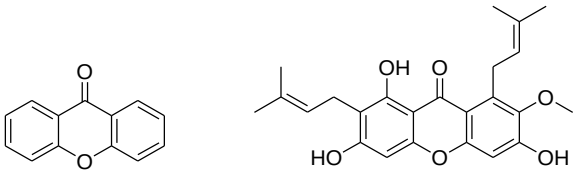
This study discovers new InhA inhibitors using the virtual screening method. The InhA enzyme is an important target for the development of anti-tuberculosis drugs. The results revealed that the drug–likeness and medicinal chemistry properties of xanthone compounds collected were predicted by SwissADME. Based on molecular docking calculations, three compounds showed binding mode binding interactions and binding energy in the range of -14.0 kcal/mol to -11.8 kcal/mol. The results indicated that the strong hydrogen bond interactions between Tyr158 and NADH cofactor in InhA binding pocket with xanthone compounds were the crucial interaction. In addition, hydrophobic interactions were found to increase the InhA inhibitory activity. Thus, the results of this study could guide the design of novel InhA inhibitors from xanthone compounds with more potent InhA inhibitors as potential anti-tuberculosis agents in the future.

Keywords: Virtual Screening, Inha Inhibitors, Anti-Tuberculosis Agent, Binding Energy

บทนำ

วัณโรคเป็นโรคติดเชื้อที่ยังคงเป็นหนึ่งในสาเหตุการเสียชีวิตของประชากรโลกรวมทั้งประชากรของประเทศไทย การดื้อยาของเชื้อวัณโรคเป็นอุปสรรคสำคัญในการรักษาวัณโรคให้หายขาด โดยเฉพาะอย่างยิ่งวัณโรคดื้อยา ได้แก่ วัณโรคดื้อยาหลายขนาน (Multidrug-Resistant TB, MDR-TB) (Barry et al., 1998) และวัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรงมาก (Extensive Drug Resistant TB, XDR-TB) (Barry et al., 1998) ในปัจจุบันยังไม่มียากลุ่มใหม่ที่จำเพาะต่อการรักษาวัณโรคดื้อยาทำให้การรักษาต้องใช้ยาหลายขนานร่วมกันและใช้เวลาในการรักษายาวนานมากขึ้นถึงประมาณ 2 ปี จากปกติใช้เวลาในการรักษาเพียง 2 เดือน ซึ่งระยะเวลาการรักษาที่ยาวนานขึ้นนี้เป็นอุปสรรคในการควบคุมและป้องกันการแพร่กระจายวัณโรคไม่ให้ประสบความสำเร็จ ก่อนหน้านี้กลุ่มงานวิจัยได้สนใจค้นหาสารออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ InhA ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์กรดไขมัน ซึ่งเป็นส่วนประกอบของผนังเซลล์ของเชื้อวัณโรค (Lei et al., 2000; Marrakchi et al., 2000; Parikh et al., 1999; Saint-Joanis et al., 1999) ทำให้ผนังเซลล์มีความหนาและมีความเป็นไขมันมากขึ้น จึงส่งผลให้ยาที่ใช้ในการรักษาวัณโรคในปัจจุบันไม่สามารถที่จะเข้าไปยับยั้งเชื้อวัณโรคได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยก่อนหน้านี้มีงานวิจัยที่มีการปรับเปลี่ยนโครงสร้างของสารประกอบกลุ่มแซนโทนซึ่งสามารถออกฤทธิ์ใน การยับยั้งเชื้อวัณโรคดื้อยาหลายขนานได้และกลุ่มวิจัยได้ศึกษาฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ 2-trans enoyl-acyl carrier protein reductase (InhA) โดยพบสารสกัด alpha-mangostin (ภาพที่ 1) ซึ่งเป็นสารประกอบในกลุ่มแซนโทนมีฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อ M. tuberculosis (Sudta et al., 2013) และเอนไซม์ InhA ด้วยเหตุนี้จึงมุ่งเป้าไปที่โครงสร้างสารประกอบในกลุ่มแซนโทนที่สามารถยับยั้งเอนไซม์ InhA เพื่อให้ได้ข้อมูลเชิงลึกเพิ่มเติมและเพื่อเข้าใจถึงกลไกการออกฤทธิ์ของสารประกอบกลุ่มแซนโทนและเอนไซม์ InhA ในส่วนโพรงการจับของ substrate ซึ่งเป็นการจับแบบแข่งขัน รวมถึงศึกษาผลของรูปแบบการวางตัว อันตรกิริยา และ

ค่าพลังงานการจับในโพรงการจับระหว่างสารกลุ่มแซนโทนและเอนไซม์ InhA เพื่อที่จะใช้เป็นข้อมูลสำคัญในการค้นหา พัฒนาเพื่อหายาตัวใหม่ที่มีประสิทธิภาพในการยับยั้งเอนไซม์ InhA ในอนาคต



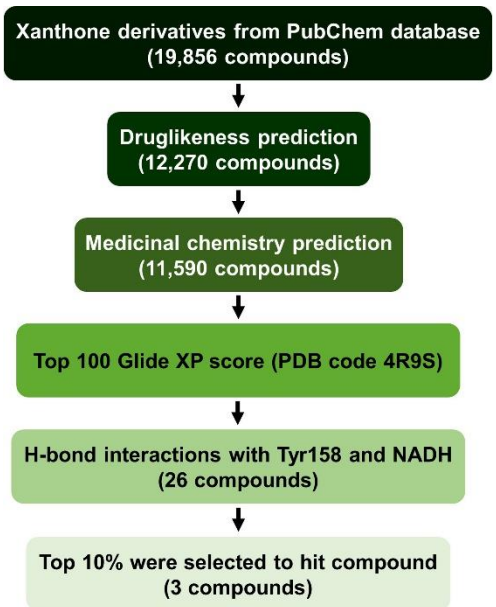
(a) (b)

ภาพที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ (a) สารแซนโทนและ (b) *alpha*-mangostin

วิธีการวิจัย

การคัดสรรเสมือนจริง (Virtual screening)

รวมรวมโครงสร้างสารกลุ่มแซนโทน จากฐานข้อมูล PubChem (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/) (Kim et al., 2021) โดยค้นหาด้วยวิธี Substructure เพื่อค้นหาโครงสร้างของสารกลุ่มแซนโทนที่มีรวบรวมไว้ในฐานข้อมูลสำหรับการทำการคัดสรรเสมือนจริง ดังแสดงในภาพที่ 2 จากนั้นทำสารกลุ่มแซนโทนที่รวบรวมได้นำมาทำนายค่าสมบัติความเป็นยา (Drug–likeness) และเคมีของยา (Medicinal chemistry) ด้วย SwissADME free web-server tool (http://www.swissadme.ch/) (Daina et al., 2017) เพื่อใช้เป็นตัวคัดกรองคุณสมบัติทางยาของโครงสร้างสารกลุ่มแซนโทน โครงสร้างที่ผ่านการคัดกรองคุณสมบัติทางยาจะถูกนำมาศึกษารูปแบบการวางตัว รูปแบบอันตรกิริยาและค่าพลังการจับในโพรงการจับของเอนไซม์ InhA (PDB code 4R9S; เนื่องจากเป็นโครงสร้างผลึกเอ็กซเรย์ที่มีค่าการยับยั้งเอนไซม์ที่ดีและมีค่า resolution ที่ต่ำ น่าเชื่อถือของ electron fitting map) ด้วยระเบียบวิธีการคำนวณโมเลคิวลาร์ด็อกกิ้ง Glide XP mode ดังแสดงในงานวิจัยก่อนหน้านี้ (Thongdee et al., 2022) โครงสร้างสารกลุ่มแซนโทนที่มีค่าพลังงานการจับ 100 อันดับแรกจะถูกนำมาพิจารณาอันตรกิริยาที่สำคัญเช่นเดียวกันกับโครงสร้างทางผลึกเอ็กซเรย์ PDB code 4R9S (Manjunatha et al., 2015) คือ เกิดอันตรกิริยาชนิดพันธะไฮโดรเจนกับกรดอะมิโน Tyr158 และโคแฟคเตอร์ NADH เพื่อคัดกรองสารกลุ่มแซนโทนที่จะเป็นสารยับยั้งเอนไซม์ InhA ตัวใหม่เป็นสารต้านวัณโรค เรียกว่า ฮิต (Hit) ดังแสดงในภาพที่ 2

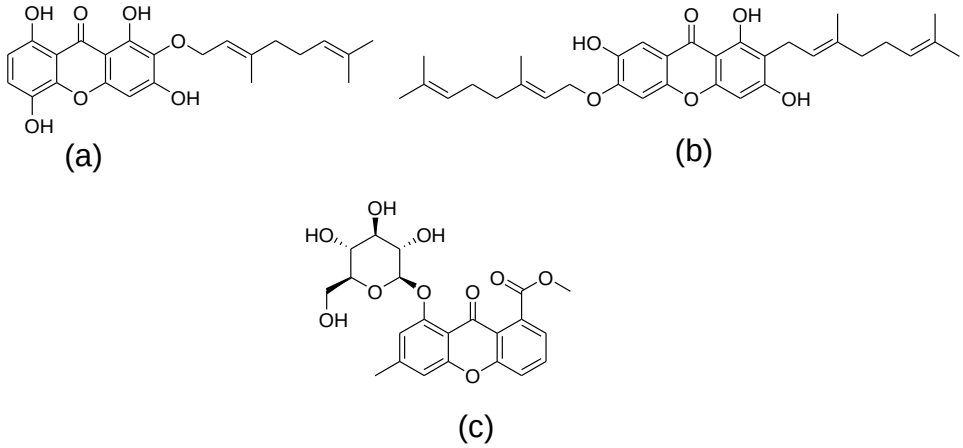


ภาพที่ 2 ขั้นตอนการทำการคัดสรรเสมือนจริงของสารกลุ่มแซนโทน เพื่อเป็นสารยับยั้งเอนไซม์ InhA

ผลการวิจัย

ผลการคัดสรรเสมือนจริง

จากการรวบรวมข้อมูลของสารกลุ่มแซนโทนจากฐานข้อมูล PubChem พบสารกลุ่มแซนโทนจำนวน 19,856 โครงสร้าง (สืบค้นข้อมูลเมื่อวันที่ 30 เมษายน 2566) จากนั้นทำการคัดกรองสารกลุ่มแซนโทนทุกโครงสร้างที่ได้จากการรวบรวมด้วยการทำนายค่าสมบัติความเป็นยาและเคมีของยาพบว่า สารกลุ่มแซนโทนจำนวน 12,270 โครงสร้างและ 11,590 โครงสร้างผ่านสมบัติความเป็นยาและเคมีของยาตามลำดับ ต่อมานำโครงสร้างทั้งหมดที่ผ่านการคัดกรองดังกล่าวมาทำการคำนวณค่าพลังการจับในโพรงการจับของเอนไซม์ InhA (PDB code 4R9S) ด้วยระเบียบวิธีการคำนวณโมเลคิวลาร์ด็อกกิ้ง Glide XP mode และพิจารณาการเกิดอันตรกิริยาที่สำคัญชนิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างกรดอะมิโน Tyr158 และโคแฟคเตอร์ NADH ของสารกลุ่มแซนโทนที่มีค่าพลังงานการจับในโพรงการจับของเอนไซม์ InhA 100 อันดับแรก (-14.0 kcal/mol ถึง-11.0 kcal/mol) ซึ่งเป็นอันตรกิริยาที่สำคัญที่เกิดขึ้นกับโครงสร้างผลึกเอ็กซเรย์พบว่า สารกลุ่มแซนโทนจำนวน 26 โครงสร้างเกิดอันตรกิริยาดังที่กล่าวมาข้างต้น ดังนั้น ทำการคัดเลือกโครงสร้างของสารกลุ่มแซนโทนดังกล่าวร้อยละ 10 เป็นสารยับยั้งเอนไซม์ InhA (3 โครงสร้าง) ดังแสดงในภาพที่ 3 และทำการศึกษารูปแบบการวางตัวและรูปแบบการเกิดอันตรกิริยาที่สำคัญต่อไปทั้ง 3 โครงสร้าง (PubChem IDs: 101549252 (1) 122362404 (2) และ 132556041 (3)) แสดงค่าการทำนายค่าสมบัติความเป็นยา และเคมีของยา ดังแสดงในตารางที่ 1 คือ (1) มวลโมเลกุล (MW) จะต้องไม่เกิน 500 g/mol, (2) จำนวน rotatable bond จะต้องไม่เกิน 10 พันธะ, (3) จำนวน H-bond acceptor จะต้องไม่เกิน 10 พันธะ, (4) จำนวน H-bond donor จะต้องไม่เกิน 5 พันธะและ (5) LogP จะต้องไม่เกิน 4.15 ซึ่งเป็นค่าการรายงานของสมบัติความเป็นยา และ (6) Pan-assay interference compounds (PAINS) ของค่าการทำนายเคมีของยา จะต้องรายงานค่าเป็น 0



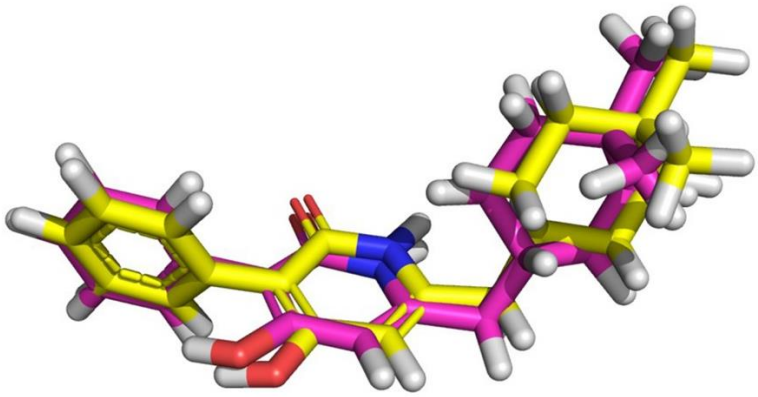
ภาพที่ 3 โครงสร้างทางเคมีของสารกลุ่มแซนโทนที่ได้จากการคัดสรรเสมือนจริง
(a) 101549252 (1) (b) 122362404 (2) และ (c) 132556041 (3)

ตารางที่ 1 ค่าการทำนายค่าสมบัติความเป็นยาและเคมีของยาของสารยับยั้งเอนไซม์ InhA ที่ได้จากการคัดสรรเสมือนจริง

สารยับยั้ง	ค่าสมบัติความเป็นยา (Drug–likeness)					ค่าเคมีของยา (Medicinal chemistry)
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	
1	412.4	6	7	4	1.5	0
2	499.7	10	6	3	1.5	0
3	444.4	5	9	4	-0.3	0

ผลการตรวจสอบความน่าเชื่อถือของโปรแกรม Glide ด้วยระเบียบวิธีการคำนวณโมเลคิวลาร์ด๊อกกิ้ง Glide XP mode

ผลการศึกษาการเปรียบเทียบการระหว่างโครงสร้างที่ได้จากการคำนวณโมเลคิวลาร์ด๊อกกิ้ง Glide XP mode และโครงสร้างผลึกเอ็กเซเรย์ PDB code 4R9S (Manjunatha et al., 2015) โดยพบว่า การซ้อนทับของโครงสร้างได้จากการคำนวณและโครงสร้างผลึกเอ็กเซเรย์ในโพรงการจับของเอนไซม์ InhA ของเชื้อวัณโรค ทั้งสองโครงสร้างมีตำแหน่งการวางตัวที่ใกล้เคียงกันโดยมีค่า Root-mean-square deviation (RMSD) 0.5 อังสตรอม ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการคำนวณโมเลคิวลาร์ด๊อกกิ้งมีความน่าเชื่อถือ และยังเกิดอันตรกิริยาเช่นเดียวกันกับเอกซเรย์ดังเดิมคือ เกิดอันตรกิริยาชนิดพันธะไฮโดรเจนกับกรดอะมิโน Tyr158 และโคแฟคเตอร์ NADH ดังแสดงในภาพที่ 4

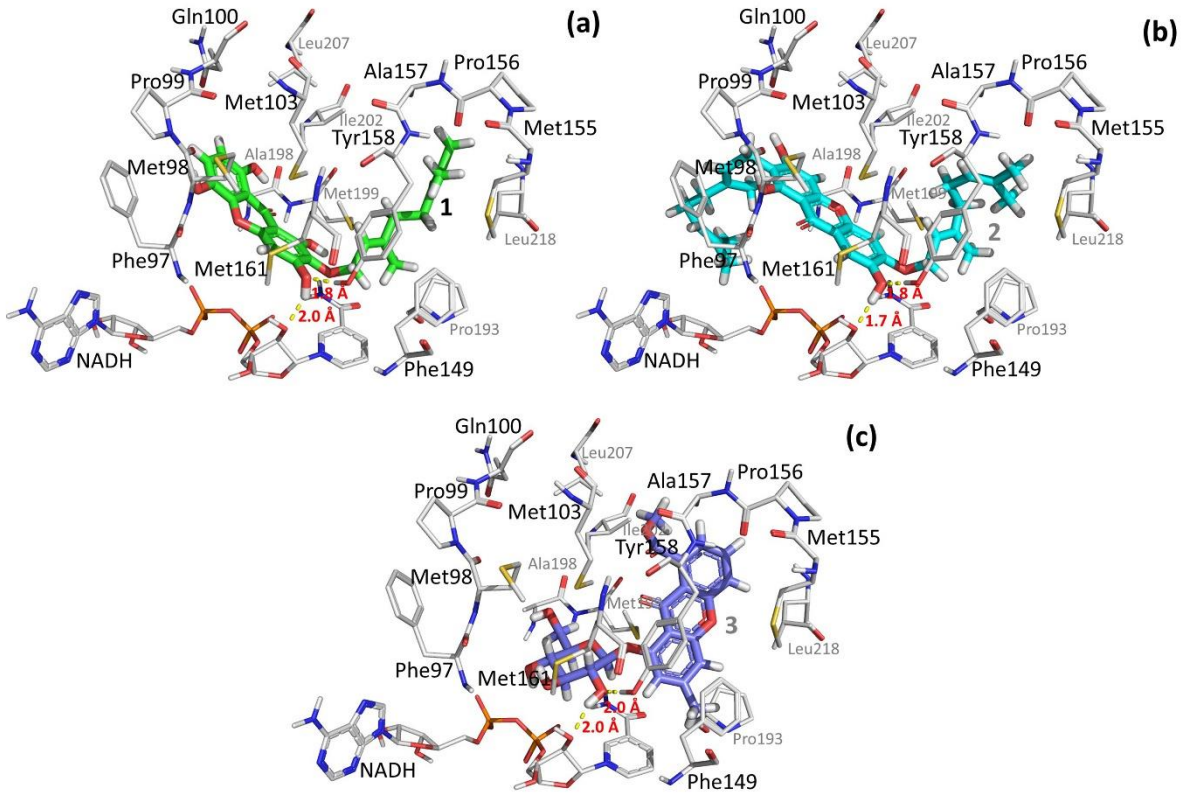


ภาพที่ 4 การซ้อนทับกันของโครงสร้างที่ได้จากการคำนวณโมเลคิวลาร์ด๊อกกิ้ง Glide XP mode (สีเหลือง) กับโครงสร้างผลึกเอกซเรย์ PDB code 4R9S (สีชมพู) ของสารยับยั้งเชื้อวัณโรคในโพรงการจับของเอนไซม์ InhA

การศึกษารูปแบบการวางตัวและรูปแบบการเกิดอันตรกิริยาที่สำคัญของสารกลุ่มแซนโทนที่เป็นสารยับยั้งเอนไซม์ InhA ในโพรงการจับของเอนไซม์

รูปแบบการวางตัวของสารกลุ่มแซนโทนที่เป็นได้จากการคัดสรรเสมือนจริงในโพรงการจับของเอนไซม์ InhA ของสารยับยั้งหมายเลข 1 ซึ่งเป็นสารยับยั้งที่มีค่าพลังงานการจับที่ดีที่สุดของสารกลุ่มแซนโทน คือ -14.0 kcal/mol ดังแสดงในภาพที่ 5(a) พบว่าเกิดอันตรกิริยาชนิดพันธะไฮโดรเจนจำนวน 2 อันตรกิริยาระหว่างกลุ่มไฮดรอกซี (-OH) ของสารยับยั้งหมายเลข 1 ที่ต่อกับส่วนของแซนโทนหลักกับกรดอะมิโน Tyr158 และโคแฟคเตอร์ NADH ด้วยระยะ 1.8 อังสตรอม และ 2.0 อังสตรอม ตามลำดับ นอกจากนั้นยังพบอันตรกิริยาชนิดไฮโดรโฟบิกกับกรดอะมิโน Phe97 Met98 Pro99 Gln100 Met103 phe149 Met155 Pro156 Ala157 Met161 Pro193 Ala198 Met199 และ Ile202 สารยับยั้งหมายเลข 2 มีรูปแบบการวางตัวในโพรงการจับของเอนไซม์ InhA ที่คล้ายกันกับสารยับยั้งหมายเลข 1 แต่จะมีโครงสร้างที่มีขนาดใหญ่และเกะกะมากว่าสารยับยั้งหมายเลข 1 ส่วนการเกิดอันตรกิริยาของสารหมายเลข 2 เกิดอันตรกิริยาชนิดพันธะไฮโดรเจนและไฮโดรโฟบิกเช่นเดียวกันกับสารหมายเลข 1 โดยมีระยะอันตรกิริยาระหว่างกลุ่มไฮดรอกซี่ (-OH) ของสารยับยั้งหมายเลข 2 ที่ต่อกับส่วนของแซนโทนหลักกับกรดอะมิโน Tyr158 และโคแฟคเตอร์ NADH ด้วยระยะ 1.8 อังสตรอม และ 1.7 อังสตรอม ตามลำดับ (ภาพที่5 (b)) และมีค่าพลังงานการจับคือ -12.2 kcal/mol และสารยับยั้งหมายเลข 3 มีค่าพลังงานการจับเป็นลำดับสุดท้ายคือ -11.8 kcal/mol และมีรูปแบบการวางตัวในโพรงการจับของเอนไซม์ InhA ที่แตกต่างกันกับสารยับยั้งหมายเลข 1 และ 2 ดังแสดงในภาพที่ 5 (c) เกิดอันตรกิริยาชนิดพันธะไฮโดรเจนจำนวน 2 อันตรกิริยาระหว่างกลุ่มไฮดรอกซี่ (-OH) ของสารยับยั้งหมายเลข 3 ในส่วนของวงน้ำตาลไรโบสของแซนโทนหลักกับกรดอะมิโน Tyr158 และโคแฟคเตอร์ NADH ด้วยระยะ 2.0 อังสตรอม และ 2.0 อังสตรอม ตามลำดับ ดังนั้นผลที่ได้จากการศึกษาการคัดสรรเสมือนจริงของสาร

กลุ่มแซนโทนในครั้งนี้ สามารถสรุปได้ถึงรูปแบบการวางตัวและอันตรกิริยาที่สำคัญที่เกิดขึ้นของสารยับยั้งเอนไซม์ InhA และสามารถออกแบบหรือปรับเปลี่ยนหมู่แทนที่ของสารยับยั้งเอนไซม์ InhA ในสารอนุพันธ์แซนโทนนี้ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการยับยั้ง InhA ที่ดีขึ้นและเสนอเป็นสารยับยั้งเอนไซม์ InhA ต่อไปในอนาคต



ภาพที่ 5 รูปแบบการวางตัวในของสารยับยั้งเอนไซม์ InhA ที่ได้จากการคัดสรรเสมือนจริง (a) 1 (สีเขียว) (b) 2 (สีฟ้า) และ 3 (สีม่วง) ในโพรงการจับของเอนไซม์ InhA (เส้นสีเหลือง แสดงถึงอันตรกิริยาชนิดพันธะไฮโดรเจน)

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาการคัดสรรเสมือนจริงของสารกลุ่มแซนโทนด้วยการทำนายค่าสมบัติความเป็นยา เคมีของยาและโมเลคิวลาร์ด็อกกิ้ง Glide XP mode ทำให้ได้รับฮิตจำนวน 3 โครงสร้างและเข้าใจถึงรูปแบบการวางตัวและอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นของโครงสร้างที่มีผลต่อค่ากัมมันตภาพในการยับยั้งของสารยับยั้งเอนไซม์ InhA นอกจากนี้ พบว่า กรดอะมิโน Tyr158 และโคแฟคเตอร์ NADH คือกรดอะมิโนที่เกิดอันตรกิริยาที่สำคัญกับสารกลุ่มแซนโทน ดังนั้นผลที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้จะเป็นแนวทางสำคัญสำหรับการค้นหาสารยับยั้งเอนไซม์ InhA ตัวใหม่ให้มีประสิทธิภาพสูงขึ้นเพื่อใช้เป็นสารต้านเชื้อ *M. tuberculosis* ต่อไปในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณโครงการการทุนสถาบันบัณฑิตวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีไทย (TGIST) สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ (สวทช.) ที่ได้สนับสนุนทุนการศึกษาแก่ นายนฤดล ภูศรี ตามสัญญาทุนเลขที่ SCA-CO-2563-12135-TH และส่งเสริมให้เกิดความร่วมมือในการทำงานวิจัย ขอขอบคุณกองทุนส่งเสริมวิทยาศาสตร์ วิจัยและนวัตกรรม (ววน.) เพื่อสนับสนุนงานวิจัยมูลฐาน (Fundamental Fund) ประจำปีงบประมาณ 2566 ทุนวิจัยและสร้างนวัตกรรม มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี ประจำปีงบประมาณ 2566 และศูนย์ความเป็นเลิศด้านนวัตกรรมทางเคมี (PERCH-CIC) สำหรับเงินทุนสนับสนุน

ตลอดการทำวิจัย คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ ศูนย์เทคโนโลยีอิเล็กทรอนิกส์และคอมพิวเตอร์แห่งชาติ (NECTEC) สำหรับการสนับสนุนโปรแกรมและเครื่องมือในการคำนวณ

เอกสารอ้างอิง

Barry, C. E., Slayden, R. A. and Mdluli, K. (1998). Mechanisms of isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Drug Resistance Updates*, *1*(2), 128-34.

Daina, A., Michielin, O. and Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, druglikeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, *7*, 42717. doi: 10.1038/srep42717.

Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., Li, Q., Shoemaker, B. A., Thiessen, P.A., Yu, B., Zaslavsky, L., Zhang, J. and Bolton, E. E. (2021). PubChem in 2021: new data content and improved web interfaces. *Nucleic Acids Research*, *49*(D1), D1388-D1395.

Lei, B., Wei, C. J. and Tu, S. C. (2000). Action mechanism of antitubercular isoniazid. Activation by *Mycobacterium tuberculosis* KatG, isolation, and characterization of Inha inhibitor. *Journal of Biological Chemistry*, *275*(4), 2520-2526.

Manjunatha, U. H., Rao Srinivasa, P. S., Kondreddi, R. R., Noble, C. G., Camacho, L. R., Tan, B. H., Ng, S. H., Ng, P. S., Ma, N. L., Lakshminarayana, S. B., Herve, M., Barnes, S. W., Yu, W., Kuhen, K., Blasco, F., Beer, D., Walker, J. R., Tonge, P. J., Glynne, R., Smith, P. W. and Diagana, T. T. (2015). Direct inhibitors of InhA are active against *Mycobacterium tuberculosis*. *Science Translational Medicine, 7*(269), 269ra3. DOI: 10.1126/scitranslmed.3010597.

Marrakchi, H., Lanéelle, G., Quémard, A. (2000). InhA, a target of the antituberculous drug isoniazid, is involved in a mycobacterial fatty acid elongation system, FAS-II. *Microbiology*, *146*, 289-96.

Parikh, S., Moynihan, D. P., Xiao, G., Tonge, P. J. (1999). Roles of tyrosine 158 and lysine 165 in the catalytic mechanism of InhA, the enoyl-ACP reductase from *Mycobacterium tuberculosis*. *Biochemistry*, *38*(41), 13623-13634.

Saint-Joanis, B., Souchon, H., Wilming, M., Johnsson, K., Alzari, P. M., Cole, S. T. (1999). Use of site-directed mutagenesis to probe the structure, function and isoniazid activation of the catalase/peroxidase, KatG, from *Mycobacterium tuberculosis*. *Biochemical Journal*, *338*, 753-760.

Sudta, P., Jiarawapi, P., Suksamrarn, A., Hongmanee, P. and Suksamrarn, S. (2013) Potent Activity against Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* of **α**-mangostin analogs. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, *61*(2), 194-203.

Thongdee, P., Hanwarinroj, C., Pakamwong, B., Kamsri, P., Punkvang, A., Leanpolchareanchai, J., Ketrat, S., Saparpakorn, P., Hannongbua, S., Ariyachaokun, K., Suttisintong, K., Sureram, S., Kittakoop, P., Hongmanee, P., Santanirand, P., Mukamolova, G.V., Blood, R.A., Takebayashi, Y., Spencer, J., Mulholland, A. J., Pungpo, P. (2022). Virtual screening identifies novel and potent inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* PknB with antibacterial activity. *Journal of Chemical Information and Modeling*, *62*, 6508-6518.