

Seminar Note

SCID104 Week 8: Drug Action 29/09/2023

About Seminar Note

- Seminar Note เป็นไฟล์ที่ทีมวิชาการจัดเนื้อหา การนำเสนอ การถาม-ตอบระหว่างเรียนคาบวันศุกร์ โดยเพื่อน ๆ สามารถอ่านในไฟล์นี้ได้ (Google Docs จะมีการอัปเดต Real time)

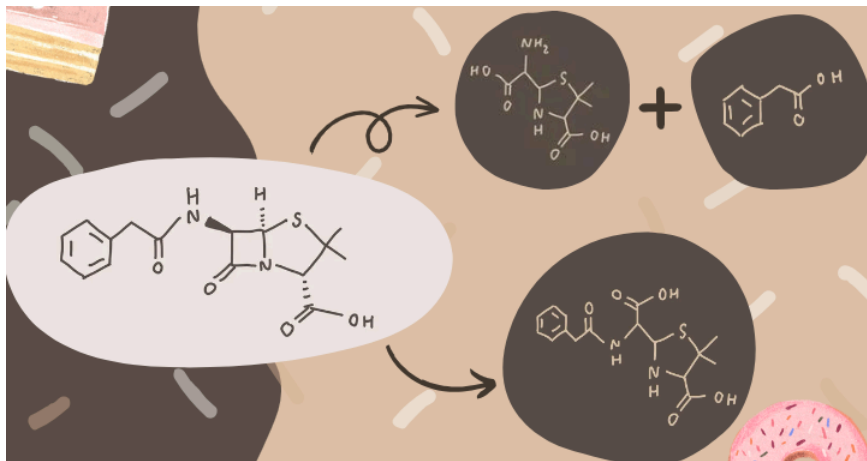
Note

กลุ่มที่ต้องนำเสนอในวันที่ 29 ก.ย. 66 จำนวน 8 กลุ่ม ดังนี้ 24, 6, 3, 1, 28, 8, 2, 18

รวมไฟล์นำเสนอ [104|29/9/66](#)

ข้อ 1 นักศึกษาคาดว่ายา Penicillin G มีความเสถียรต่อปฏิกิริยา Hydrolysis หรือไม่ คาดว่าจะเกิดผลิตภัณฑ์ใด

Group 1



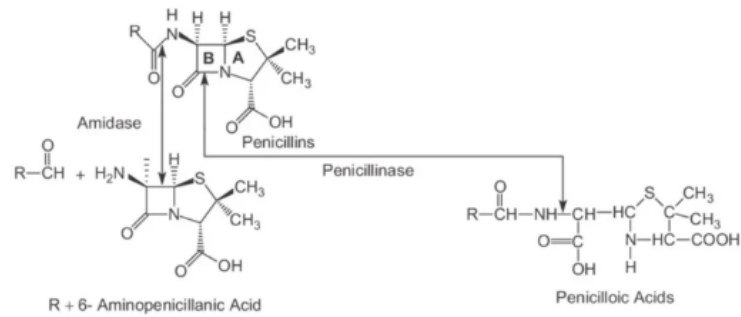
- hydrolysis ได้ 2 แบบ
 - ตัด 2 ที่
 - ตัดทีเดียว
 - Ring strain (บีบมุมพันธะให้เล็กกว่าที่ควรจะเป็น)
 - เป็นไปได้มากกว่า
 - เกิดได้โดยไม่ต้องใช้ Enzyme
 - O ของน้ำชนที่ partially positive Carbon ตรง C=O

Group 6

- ไม่เสถียร มี 2 จุดที่ vulnerable ต่อปฏิกิริยา
 - C ที่ทำ C=O และทำ C-N
 - O,N มี EN สูง
 - C ที่ตำแหน่งนี้มีความเป็นบวกมากกว่าตำแหน่งอื่น ๆ
 - H₂O ที่เป็น nucleophile อยู่แล้ว จึงพร้อมชน C ที่มีความเป็นบวก
 - Amide สามารถเกิด Resonance ได้
 - Amide ที่อยู่ในวงสี่เหลี่ยม
 - มี Angle strain สูง เนื่องจาก sp² ควรมุมพันธะเป็น 120 องศา แต่ถูกบีบเหลือ 90 องศา
 - อีก Resonance หนึ่ง จะเกิดพันธะคู่ในวงสี่เหลี่ยม -> strain สูงขึ้น -> ความเสถียรน้อยลง

- เมื่อไม่มี Enzyme จึงเกิด Hydrolysis ที่บริเวณนี้
- กรณีที่มี Enzyme

■



■

- กรณีที่ไม่มี Enzyme
- Q: H₂O สามารถชนที่ตำแหน่งอื่นได้หรือเปล่า นอกจาก C 2 ตำแหน่งนี้
 - ตำแหน่งที่ vulnerable คือตำแหน่งที่เป็น C=O (มี 2 amide, 1 carboxylic acid)
 - แต่ตรง carboxylic น้ำชนแล้วไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง แต่ตรง Amide ชนแล้วเกิดการเปลี่ยนแปลงได้ จึงเขียนเฉพาะตำแหน่งที่ชนแล้วเกิดการเปลี่ยนแปลง
- Q: ถ้าสมมติมีน้ำแค่โมเลกุลเดียวจะ Attack ที่ไหน
 - Attack ที่วงสี่เหลี่ยม เพราะมี Strain สูง วงแตกง่าย, รูป Resonance ทำให้เกิดความไม่เสถียรของวง
 - ในขณะที่ตำแหน่งที่ไม่ได้อยู่ในวง หมู่ Amide สามารถเกิด Resonance ได้ดีกว่า

เฉลยอาจารย์

Documents

SCCH495_Seminar SCCH104-... SCCH104-... SCCH104-... SCCH104_D_Survey_2023 SCCH104_D_Note_2023 SCCH104_DrugAction

นักศึกษาคิดว่ายาต่อไปนี้มีความเสถียรต่อปฏิกิริยา HYDROLYSIS หรือไม่ คาดว่าจะเกิดผลิตภัณฑ์ใด

Penicillin G

More electrophilic carbonyl group than typical amides.

highly susceptible to nucleophile

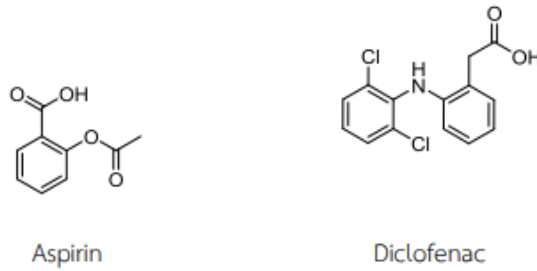
2 of 8

- Cleavage ของ beta lactam เพราะมี ring strain สูง
- ปกติ Amide bond มีความเสถียรสูง เกิดจาก lone pair ของ N สามารถเกิด resonance (มี resonance stabilization)
- แต่กรณีของ Penicillin G
 - ถ้าเกิด resonance จะทำให้
 - Ring strain
 - วงข้าง ๆ ถูกบีบให้เป็นระนาบ
 - จึงไม่ยอม Delocalize จึงไม่เสถียร
 - เมื่อไม่ resonance -> N มี high EN ทำหน้าที่เป็น Electron Withdrawing Group ดึง e- แทน ทำให้ C ขาดอิเล็กตรอนมากกว่าปกติ -> น้ำอยากมา attack ที่ C ตัวนี้
 - สามารถ degrade ในน้ำได้ ยิ่งในร่างกายมีกรดยิ่งเกิดเร็ว

ข้อ 2

2. Aspirin และ Diclofenac สามารถออกฤทธิ์ระงับอาการอักเสบได้
enzyme

โดยผ่านกระบวนการยับยั้ง COX

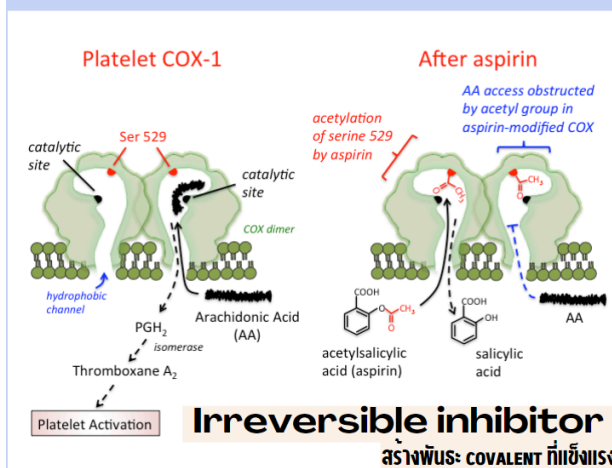


(2.1) อธิบายกลไกการเกิดปฏิกิริยาของ Aspirin โดยคร่าว่ จากกลไกการเกิดปฏิกิริยา Aspirin จัดเป็น reversible inhibitor หรือ irreversible inhibitor

(2.2) Diclofenac ยับยั้ง COX enzyme ต่างจาก Aspirin หรือไม่ อย่างไร

Group 3

2.1) อธิบายกลไกการเกิดปฏิกิริยาของ Aspirin โดยคร่าว่ จากกลไกการเกิดปฏิกิริยา Aspirin จัดเป็น reversible inhibitor หรือ irreversible inhibitor



คำตอบ ในสภาวะปกติของร่างกาย

- หมู่ -OH ใน serine ของ COX-1 แตกตัวได้ -O- ซึ่งเป็น nucleophile
- C ที่มีหมู่ carbonyl ใน Aspirin เป็น electrophile
- Aspirin จะเกิด **transesterification** กับ COX-1
- Aspirin จึงยับยั้งการทำงานของ COX-1 (การเกิด Platelet Aggregation)
- Aspirin จัดเป็น **irreversible inhibitor** เพราะหมู่ acetyl สร้างพันธะเอสเทอร์ที่แข็งแรงกับ serine ของ COX-1

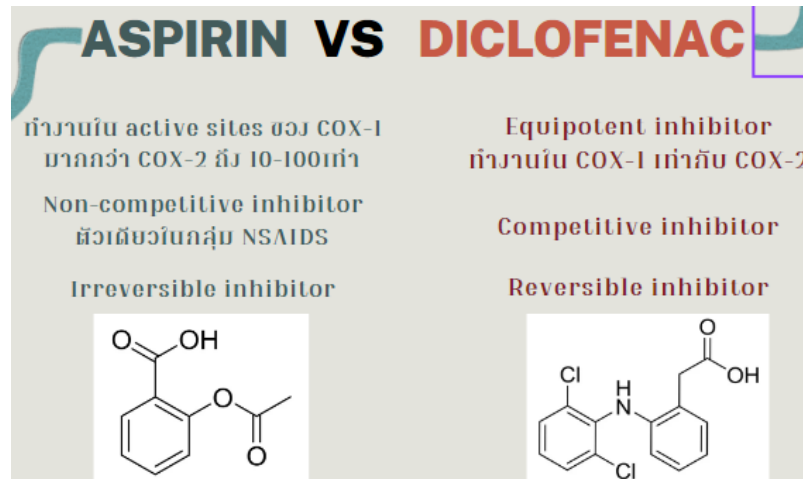
Activate Windows
Go to Settings to activate Windows.

- COX-1 ทำให้เกิด platelet aggregation
- Aspirin ทำให้หมู่ Serine เกิด transesterification กลายเป็น acetylserine (มีหมู่ acetyl มาสร้างพันธะ Ester)
- Irreversible เพราะเกิดพันธะ Ester ที่แข็งแรง
- 2.2
 - ต่างกัน (Diclofenac เป็น Reversible Inhibitor)
 - Diclofenac เกิด pi-pi, H-bond
 - Q: ทำไมต้องเป็น pi-pi
 - เกิดจากวงแหวนสองวงสร้างพันธะกัน

Group 2

- 2.1
 - เกิด Acetylation กับ Serine
 - เป็น Irreversible COX inhibitor
 - เกิด Covalent bond ทำลายยาก
 - COX-1, COX-2 รวมกันเป็น prostaglandin-H2-synthases

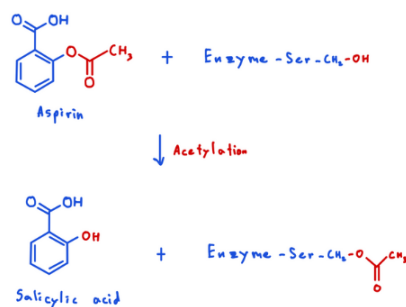
- 2.2



-
- COX-2 ใหญ่เกินไป ทำให้ Aspirin จับ COX-2 ได้ไม่พอดี
- Q: Competitive vs Non-competitive
 - Aspirin = Non-competitive
 - เพราะเกิดการเปลี่ยนแปลงแบบ Permanent
 - Non-competitive เพราะเปลี่ยนรูปของ Enzyme ไป
 - ออกฤทธิ์ได้ 10 วัน เพราะต้องรอ COX สร้างใหม่
 - Diclofenac = Competitive
 - เพราะต้องแย่งจับกับอย่างอื่น
 - ออกฤทธิ์ได้แค่ 8 ชั่วโมง เพราะแค่รอ Diclofenac หลุดออกจาก COX
- Counter-argument
 - Non-competitive
 - นิยามคือจับกันคนละ Active site
 - แต่ Aspirin จับที่ Active site จึงไม่ควรเป็น Non-competitive
 - Competitive
- จากที่ปอนด์เลิซ
 - จับที่ Active site แต่เป็น Non-competitive

Group 24

- 2.1

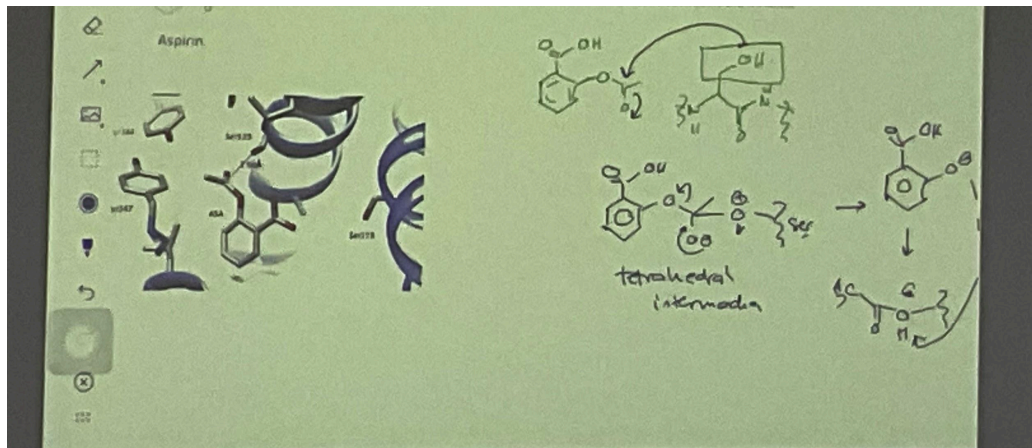


-
- Aspirin เป็น Irreversible inhibitor เพราะเกิดพันธะ Covalent
- Aspirin ทำที่ Active site
- 2.2
 - Aspirin เป็น Irreversible
 - Diclofenac เป็น Reversible เพราะสร้าง H-bond
 - Q: ทำไม Aspirin เลือกเกิด acetylation ที่ serine

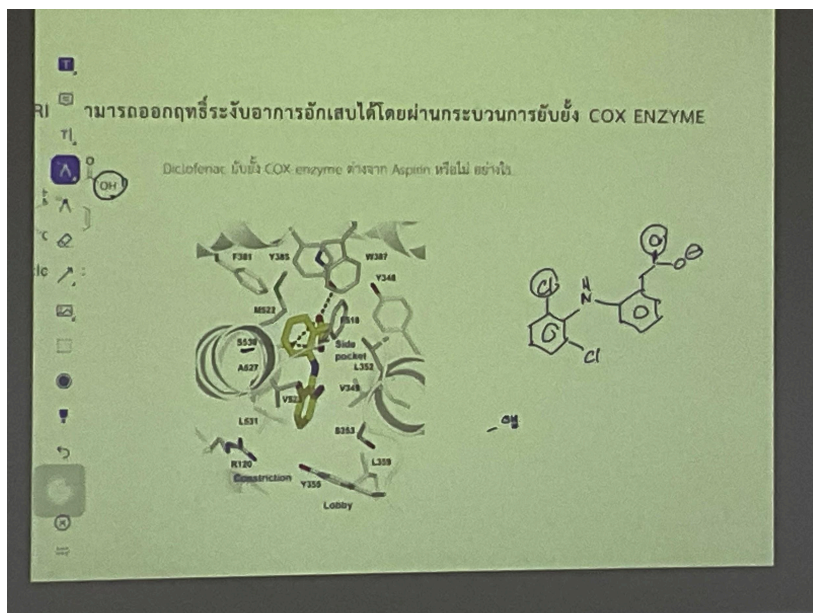
- เพราะมี side chain เป็น -OH
- Q: ใน COX มี amino acid ไหนอีกที่มี side chain ที่มี -OH
- Q: ในทางการแพทย์จะเลือกให้ Aspirin หรือ Diclofinac มากกว่ากัน หรือต้องดู Case by case

เฉลยอาจารย์

- เรื่องตำแหน่งของกรดอะมิโน อาจารย์คิดว่าขึ้นกับการเอาโปรตีนมาดกลิ้งแล้วดูว่าสารเกาะอยู่ตำแหน่งไหนของโปรตีน
- แก๊ทที่เพื่อนพูด
 - ปกติ Serine มีหมู่ -OH ที่มี pKa สูง ในร่างกายจึงไม่เกิด Deprotonation (ใช้ OH ทำ ไม่ใช่ O⁻)
- Aspirin
 - Irreversible Inhibitor
 - จริง ๆ Ester เกิด Hydrolysis ย้อนกลับ ได้ บางเล่มจึงบอกว่าอาจจะ Reversible
 - แต่ Acetylation นานพอให้สกัดมา Detect ได้



- Diclofenac
 - ไม่มีส่วนที่ form covalent bond กับ Serine ได้



- Non-covalent Interaction
- Reversible

ข้อ 3

3. พิจารณา โครงสร้างของยา Naproxen ซึ่งใช้เป็นยา NSAIDs และ intermolecular interactions ของ Naproxen กับ COX-2 active site แสดงดังภาพ

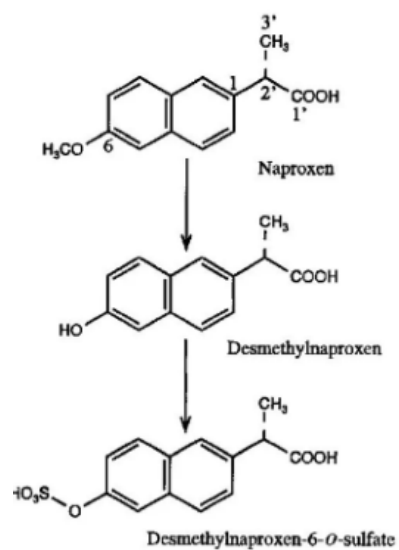
(3.1) จงแสดงโครงสร้าง ของ Naproxen ในสภาวะของร่างกาย

(3.2) จากภาพที่ให้ จงระบุ key interactions ของ Naproxen กับ biological target (COX-2)

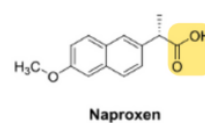
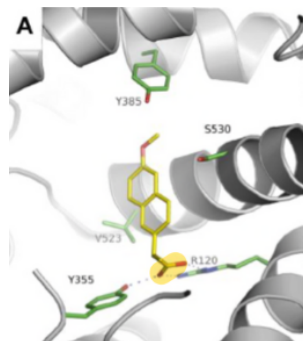
(3.2) จงออกแบบอนุพันธ์ของ Naproxen มาอย่างน้อย 2 สาร และอธิบายการคาดเดาว่าจะมีฤทธิ์ดีขึ้นหรือน้อยลงอย่างไร เพราะเหตุใด

Group 8

- 3.1



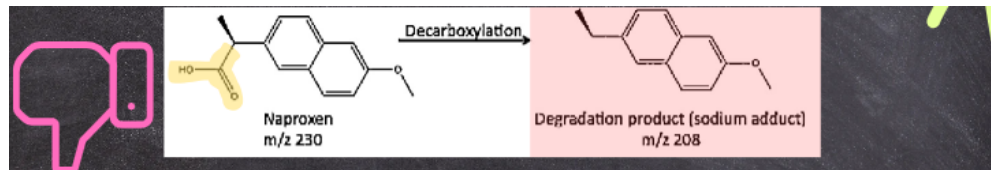
- ตัวอย่าง Metabolization ของ Naproxen ในตับ
- Q: ทำไมสารนี้ไม่ละลายน้ำเอง ทำไมต้องจับกับ albumin
 - ละลายนํ้าได้ไม่ดีเพราะสภาพขั้วต่ำ



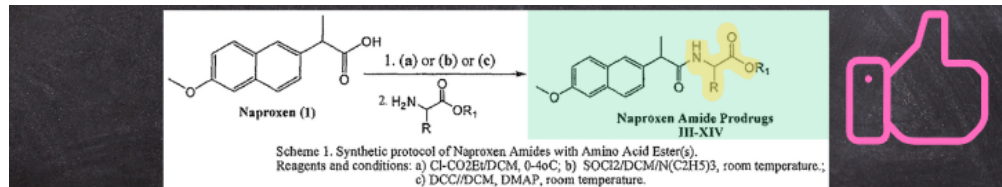
- เกิด H-bond
- Q: ทำไมไม่เป็น Ionic
- Q: ทำไมถึงทำกับ Tyrosine 355 แต่ไม่ทำกับ 285
 - 385 เป็น hydrophobic interaction
 - 385 ระยะห่างอาจมากเกินไปจนเกิด H-bond ไม่ได้
- Q: Naproxen เป็น non-selective จับได้ทั้ง COX-1 ทั้ง COX-2 แล้วรู้ได้ยังไงว่าในรูปเป็น COX-2
 - Amino acid sequence primary structure ต่างกัน

- 3.2

- Interaction เกิดที่ Carboxylic group ของ naproxen → จะทำยังไงให้ H-bond acceptor ตรงนี้หายไปหรือเพิ่มขึ้น
 - ที่ pH = 7.4 Arginine อยู่ในรูป $-NH_3^+$ → น่าจะเป็น Ionic



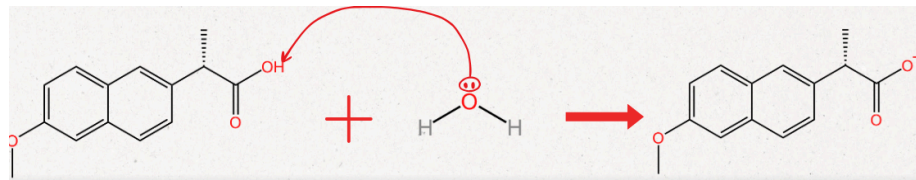
- ไม่มี H-bond acceptor → จับกับ COX-2 ได้แยกลง → มีฤทธิ์แยกลง



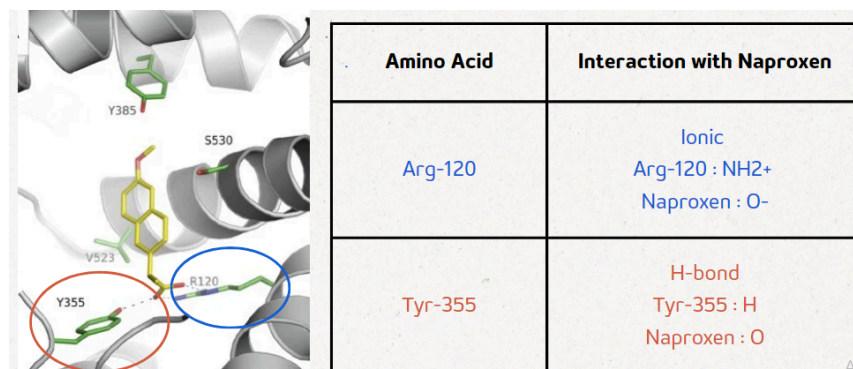
- เพิ่ม H-bond acceptor ด้วยการเพิ่ม Amide bond → จับกับ H-bond donor ของ Arginine กับ Tyrosine ได้มากขึ้น → จับกับ COX-2 ได้ดีขึ้น → มีฤทธิ์ดีขึ้น
- Q: ถ้า R1 เป็น H หรือเป็น side chain จะให้ผลต่างกันมั้ย
 - ถ้า R1 เป็นคาร์บอนยาว ๆ จะไม่มีข้อ
 - ส่งผลต่อการละลายน้ำได้น้อยลง
 - ส่งผลต่อระยะห่างในการเกิด Interaction
 - ถ้าเป็น H จะเกิด H-bond ได้

Group 18

3.1



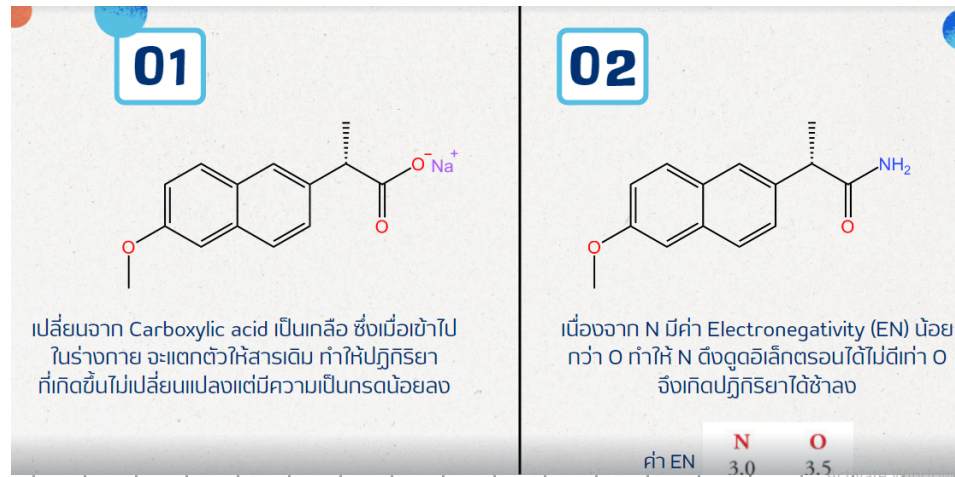
3.2



Arg

- Naproxen แยกตัวให้ H^+ กลายเป็น O^- ส่วน Arginine มี N^+

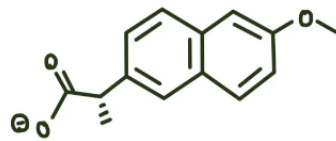
3.3



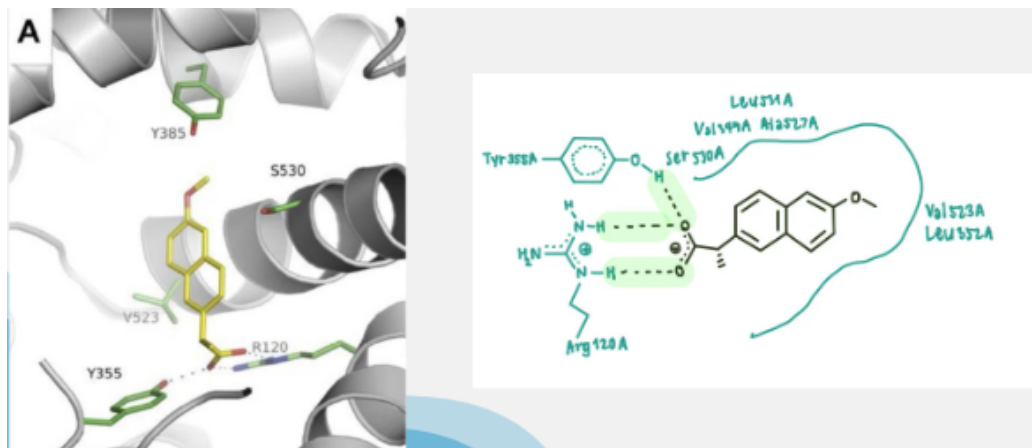
-
- Q: ถ้าใส่ O ไปเยอะๆ โดยที่ไม่ใหญ่เกินไป เพื่อให้มี Interaction เยอะ จะดีมั๊ย (ทำไมไม่มีคนทำแบบนี้ถ้ามันทำให้ Interaction เยอะ)
- คิดว่าน่าจะจับได้ดีขึ้น
- อาจจะทำให้เกิดปฏิกิริยาได้ง่ายเกินไป ไม่เสถียร ไม่ specific กับเฉพาะ binding site อาจ bind กับตำแหน่งอื่นก่อนที่จะไปถึง binding site ที่ต้องการ, เกิดปฏิกิริยาที่ไม่ต้องการ
 - อาจจะแก้โดยการทำ shell คลุม แล้วให้ shell หลุดตอนที่ถึงตำแหน่งที่ต้องการ

Group 28

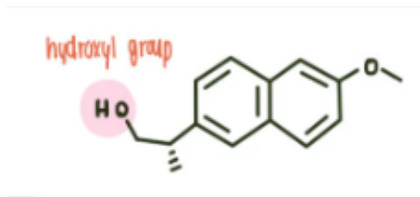
- 3.1



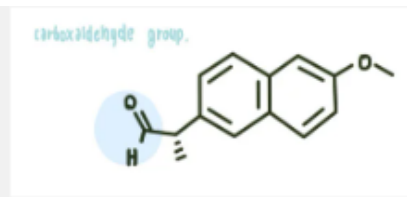
-
- เกิด deprotonation ที่ carboxylic group เพราะเป็นกรด
- 3.2



-
- Tyr เกิด H-bond
- Arg เกิด ionic (Arg เป็นเบส อยู่ในรูป N+)
- 3.3



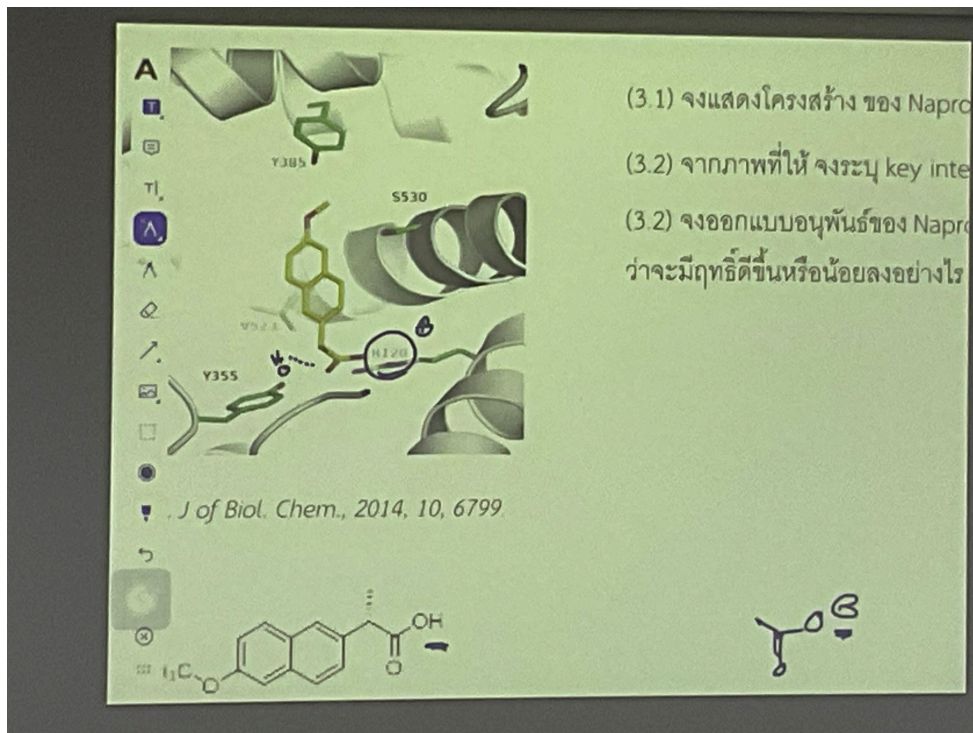
มีฤทธิ์น้อยลง เนื่องจากอนุพันธ์
มีบริเวณที่เกิด H-bond ได้น้อยลง



มีฤทธิ์น้อยลง เนื่องจากอนุพันธ์
มีบริเวณที่เกิด H-bond ได้น้อยลง

เฉลยอาจารย์

- ในร่างกายอยู่ในรูป Carboxylate



- ข้างบนอาจเกิด H-bond ได้เช่นกัน แต่ห่างจนเมื่อ docking อาจจะไม่เห็น
- ทำไมไม่ Design ให้มี OH เยอะ ๆ
 - Polyphenol compound มี selectivity ยังไงต้องดูอีกที