Seminar Note
SCID104 Week 8: Drug Action 29/09/2023

About Seminar Note

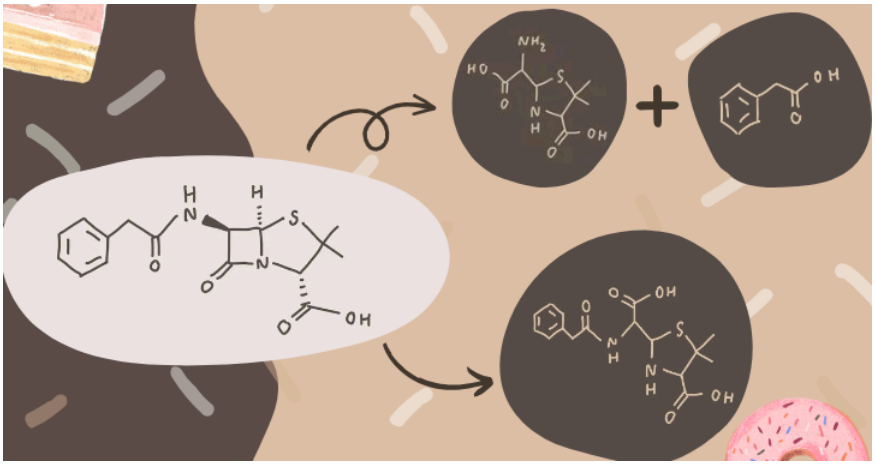
- Seminar Note เป็นไฟล์ที่ทีมวิชาการจดเนื้อหา การนำเสนอ การถาม-ตอบระหว่างเรียนคาบวันศุกร์ โดยเพื่อน ๆ สามารถอ่านในไฟล์นี้ได้ (Google Docs จะมีการอัพเดต Real time)

Note

กลุ่มที่ต้องนำเสนอในวันที่ 29 ก.ย. 66 จำนวน 8 กลุ่ม ดังนี้ 24, 6, 3, 1, 28, 8, 2, 18
รวมไฟล์นำเสนอ 104|29/9/66

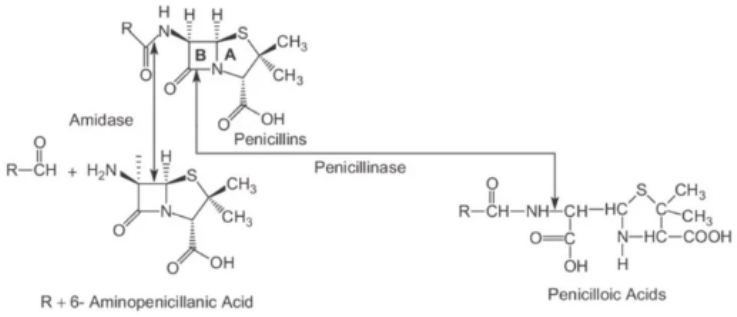
ข้อ 1 นักศึกษาคาดว่ายา Penicillin G มีความเสถียรต่อปฏิกิริยา Hydrolysis หรือไม่ คาดว่าจะเกิดผลิตภัณฑ์ใด

Group 1

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

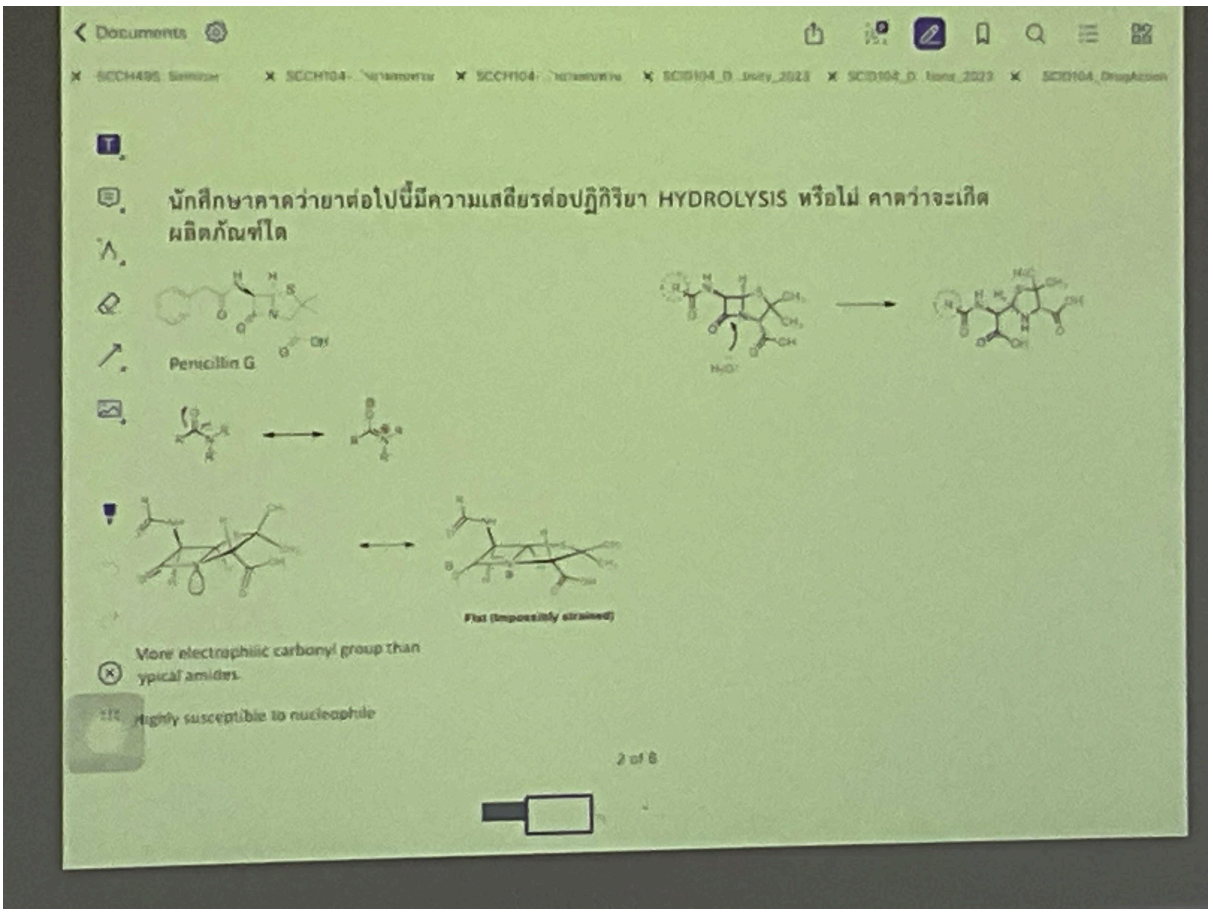
Group 6

- 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 ควรมีมุมพันธะเป็น 120 องศา แต่ถูกบีบเหลือ 90 องศา
      - อีก Resonance นึง 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 Srain สูง วงแตกง่าย, รูป Resonance ทำให้เกิดความไม่เสถียรของวง
        - ในขณะที่ตำแหน่งที่ไม่ได้อยู่ในวง หมู่ Amide สามารถเกิด Resonance ได้ดีกว่า

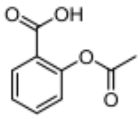
เฉลยอาจารย์



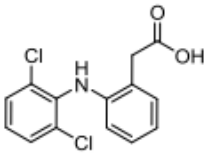
- Cleavage ของ beta lactam เพราะมี ring strain สูง
- ปกติ Amide bond มีความเสถียรสูง เกิดจาก lone pair ของ N สามารถเกิด resonance (มี resonance stabiliztion)
- แต่กรณีของ Penicillin G
    - ถ้าเกิด resonance จะทำให้
        - Ring strain
        - วงข้าง ๆ ถูกบีบให้เป็นระนาบ
        - จึงไม่อยาก Delocalize 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 โดยผ่านกระบวนการยับยั้ง COX enzyme



Aspirin

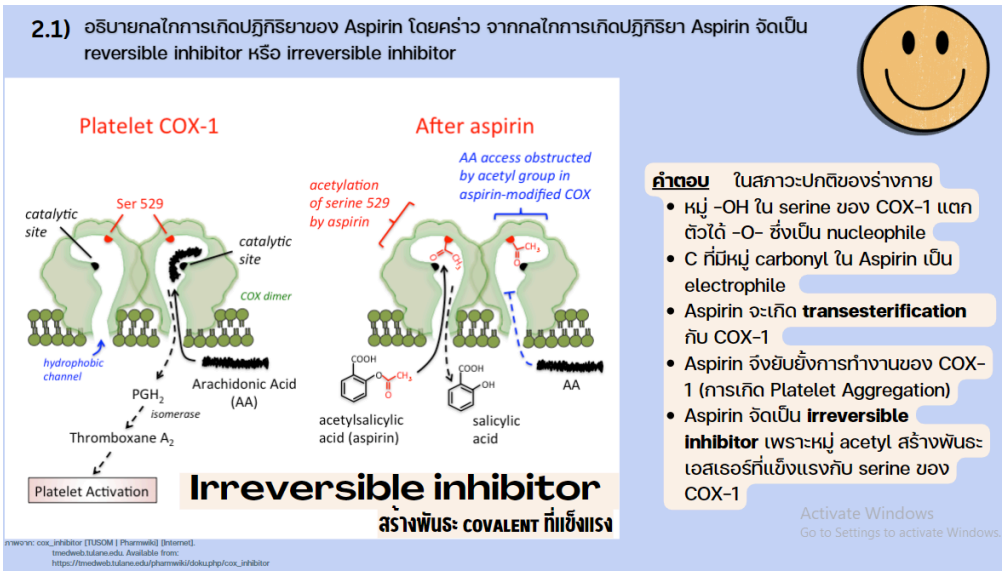


Diclofenac

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

(2.2) Diclofenac ยับยั้ง COX enzyme ต่างจาก Aspirin หรือไม่ อย่างไร

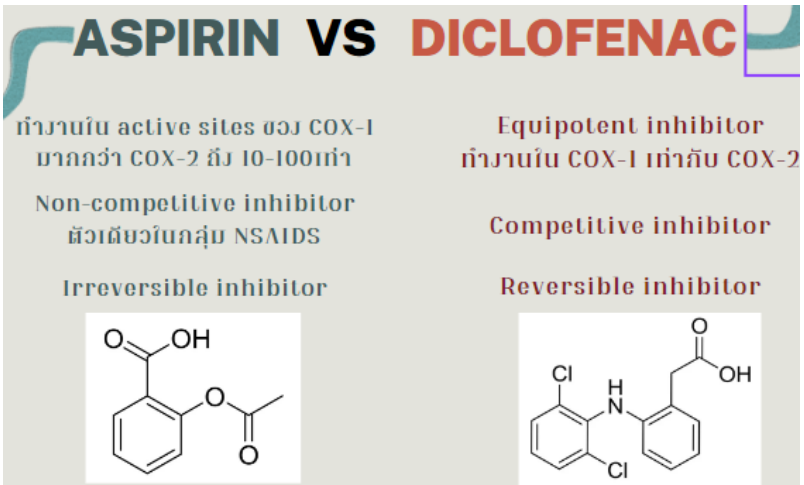
Group 3

- 

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

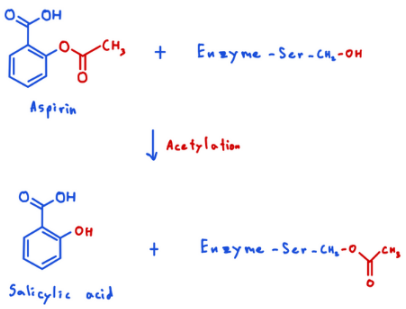
Group 2

- 2.1
  - เกิด Acetylation กับ Serine
  - เป็น Irrebersible 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
        - Diclofinac = Competitive
            - เพราะต้องแย่งจับกับอย่างอื่น
            - ออกฤทธิ์ได้แค่ 8 ชั่วโมง เพราะแค่รอ Diclofinac หลุดออกจาก COX
    - Counter-argument
        - Non-competitive
            - นิยามคือจับกันคนละ Active site
            - แต่ Aspirin จับที่ Active site จึงไม่ควรเป็น Non-competititve
        - Competitive
    - จากที่ปอนด์เสิช
        - จับที่ Active site แต่เป็น Non-competitive

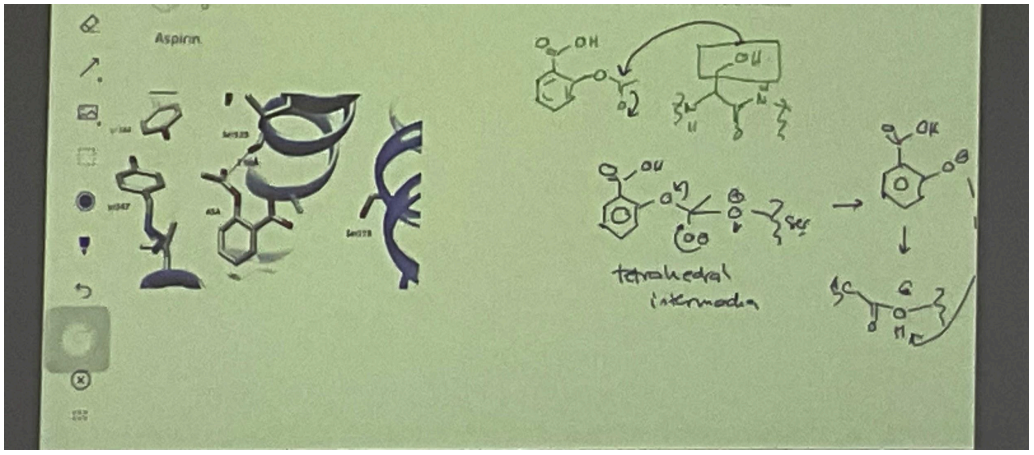
Group 24

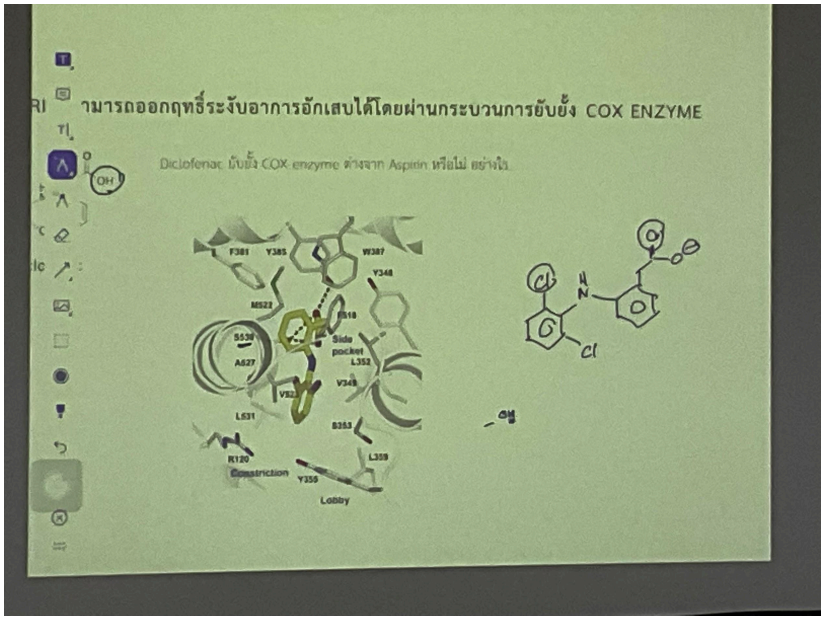
- 2.1
    - 

    - Aspirin เป็น Irreversible inhibitor เพราะเกิดพันธะ Covalent
    - Aspirin ทำที่ Active site
- 2.2
    - Aspirin เป็น Irreversible
    - Diclofinac 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 อาจารย์คิดว่าขึ้นกับการเอาโปรตีนมาตกผลึกแล้วดูว่าสารเกาะอยู่ตำแหน่งไหนของโปรตีน
- แก้ที่เพื่อนพูด
    - 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
    - 

- Diclofinac
    - 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

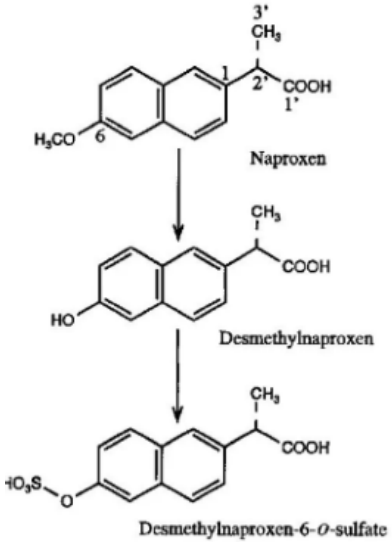
(3.1) จงแสดงโครงสร้าง ของ Naproxen ในสภาวะของร่างกาย

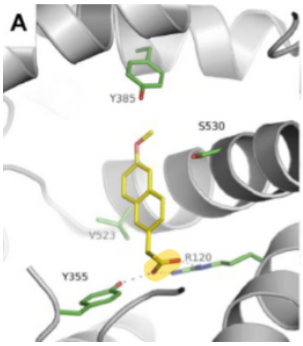
(3.2) จากภาพที่ให้ จงระบุ key interactions ของ Naproxen กับ biological target (COX-2)

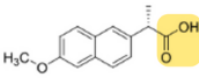
(3.2) จงออกแบบอนุพันธ์ของ Naproxen มาอย่างน้อย 2 สาร และอธิบายการคาดเดาว่าจะมีฤทธิ์ดีขึ้นหรือน้อยลงอย่างไร เพราะเหตุใด

Group 8

- 3.1

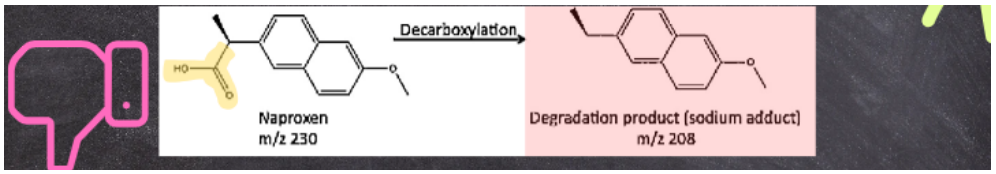


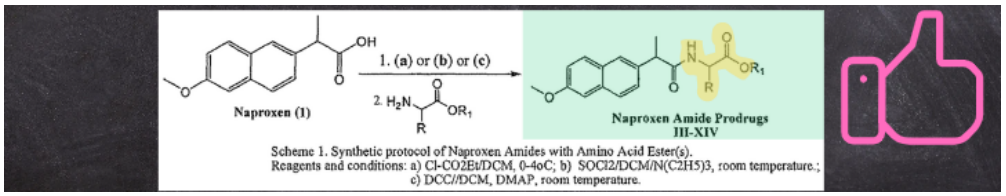
  - ตัวอย่าง Metabolization ของ Naproxen ในตับ
  - Q: ทำไมสารนี้ไม่ละลายน้ำเอง ทำไมต้องจับกับ albumin
    - ละลายน้ำได้ไม่ดีเพราะสภาพขั้วต่ำ
  - 



Naproxen

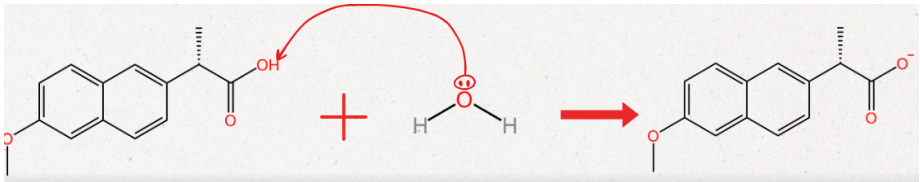
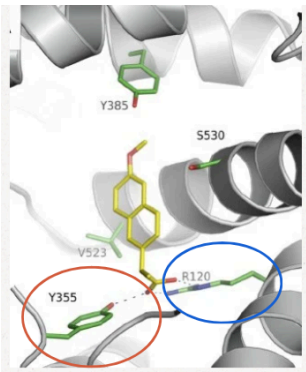
  - เกิด H-bond
  - Q: ทำไมไม่เป็น Ionic
  - Q: ทำไมถึงทำกับ Tyrosine 355 แต่ไม่ทำกับ 285
    - 385 เป็น hydrophobic interaction
    - 385 ระยะห่างอาจมากเกินไปจนเกิด H-bond ไม่ได้
  - Q: Naproxen เป็น non-selective จับได้ทั้ง COX-1 ทั้ง COX-2 แล้วรู้ได้ยังไงว่าในรูปเป็น COX-2
    - Amino acid sequence primary structure ต่างกัน
- 3.2

- Interaction เกิดที่ Carboxylic group ของ naproxen → จะทำยังไงให้ H-bond acceptor ตรงนี้หายไปหรือเพิ่มขึ้น
  - ที่ pH = 7.4 Arginine อยู่ในรูป -NH3 + → น่าจะเป็น Ionic
- 

  - ไม่มี H-bond acceptor → จับกับ COX-2 ได้แย่ลง → มีฤทธิ์แย่ลง
- 

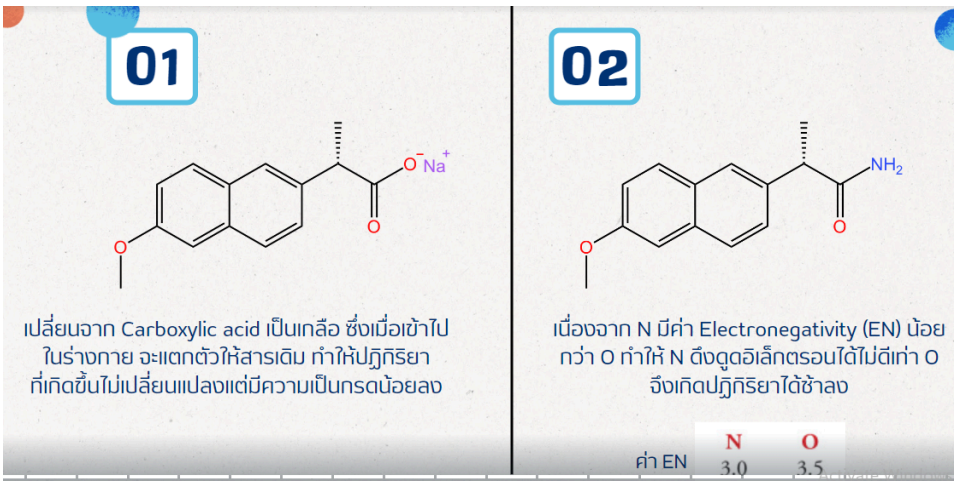
  - เพิ่ม H-bond acceptor ด้วยการเพิ่ม Amide bond → จับกับ H-bond donor ของ Arginine กับ Tyrosine ได้มากขึ้น → จับกับ COX-2 ได้ดีขึ้น → มีฤทธิ์ดีขึ้น
  - Q: ถ้า R1 เป็น H หรือเป็น side chain จะให้ผลต่างกันมั้ย
    - ถ้า R1 เป็นคาร์บอนยาว ๆ จะไม่มีขั้ว
      - ส่งผลต่อการละลายน้ำได้น้อยลง
      - ส่งผลต่อระยะห่างในการเกิด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

Group 18

- 3.1
- 
- 3.2
- 

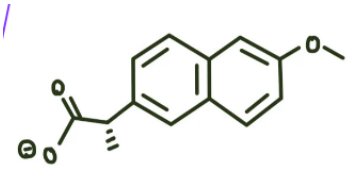
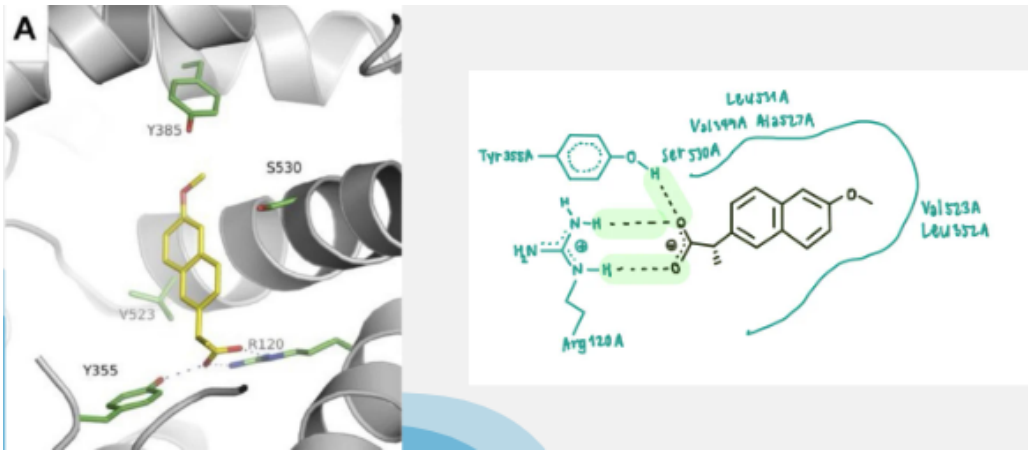
Amino Acid	Interaction with Naproxen
Arg-120	Ionic Arg-120 : NH2+ Naproxen : O-
Tyr-355	H-bond Tyr-355 : H Naproxen : O

  - Arg
    - Naproxen แตกตัวให้ H+ กลายเป็น O- ส่วน Arginine มี N+
- 3.3

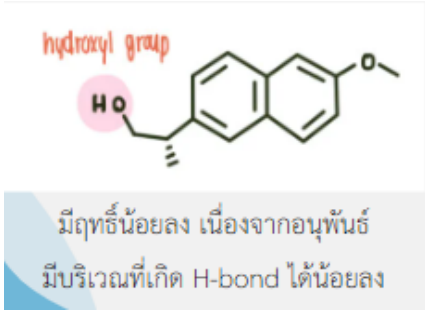
- 

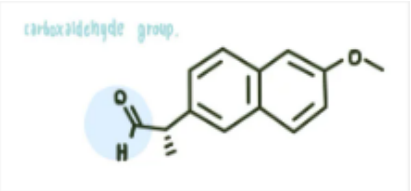
- Q: ถ้าใส่ O ไปเยอะๆๆๆๆ โดยที่ไม่ใหญ่เกินไป เพื่อให้มี Interaction เยอะ จะดีมั้ย (ทำไมไม่มีคนทำแบบนี้ถ้ามันทำให้ Interaction เยอะ)
  - คิดว่าน่าจะจับได้ดีขึ้น
  - อาจจะเกิดปฏิกิริยาได้ง่ายเกินไป ไม่เสถียร ไม่ specific กับเฉพาะ binding site อาจ bind กับตำแหน่งอื่นก่อนที่ยาจะไปถึง binding site ที่ต้องการ, เกิดปฏิกิริยาที่ไม่ต้องการ
    - อาจจะแก้โดยการทำ shell คลุม แล้วให้ shell หลุดตอนที่ถึงตำแหน่งที่ต้องการ

Group 28

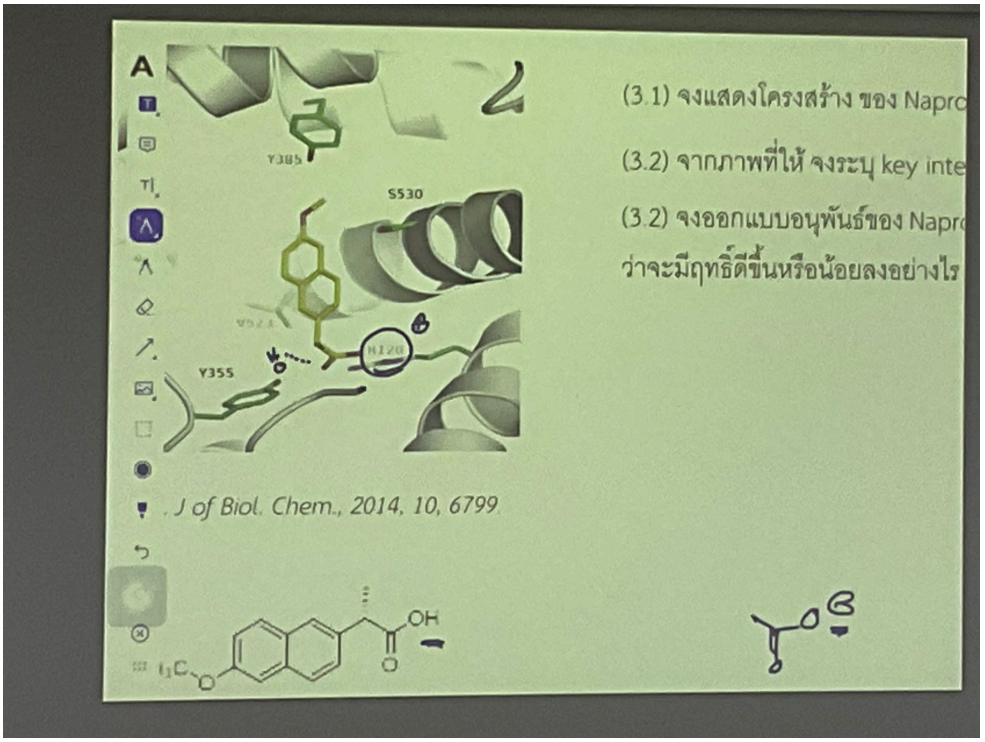
- 3.1
  - 
  - เกิด deprotonation ที่ carboxylic group เพราะเป็นกรด
- 3.2
  - 

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

- 



เฉลยอาจารย์

- ในร่างกายอยู่ในรูป Carboxylate
- 

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