

**Thesis Title** Computer-aided Design of Insecticide Based on Highly Specific Propeptide and Reaction Mechanism of Enzyme Targets

**Author** Mr. Jitrayut Jitonnom

**Degree** Doctor of Philosophy (Chemistry)

**Thesis Advisory Committee**

Dr. Vannajan Sanghiran Lee Advisor

Asst. Prof. Dr. Piyarat Nimmanpipug Co-advisor

Asst. Prof. Dr. Khemika Songjang Co-advisor

**ABSTRACT**

Increasing trend of insect resistance to the commonly used insecticide is becoming a serious problem in the near future, effecting directly on the agriculture. As a result, new alternative strategies and/or new enzyme targets for insect control may be introduced with more efficiently rational approach and also human and environmental friendly. Computer-aided design of insecticide has potential used regard to this problem. In this study, two enzyme targets, insect trypsin from *Plutella xylostella* midgut trypsin and chitinase B were investigated for their potential use as new promising enzyme targets for insecticide design using computational approaches. Two strategies used for designing new inhibitor of the enzyme targets are based on (i)

a high specificity of proregion of the insect enzyme and (ii) a reaction mechanism of chitinase B. The proregion provides a propeptide template (i.e., AAAPGHR) for new modifications in order to improve the binding affinity between the peptides and the target using molecular docking. For the chitinase B, the detailed understanding for the reaction mechanism studied by QM/MM method have potentially given crucial insights for designing new class inhibitors of this enzyme. The results based on this computer-aided strategy have shown useful data which is important to design the inhibitor and guide the experiment for the discovery of new insecticide.

<b>ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์</b>	คอมพิวเตอร์ช่วยออกแบบยาฆ่าแมลงโดยอาศัยความจำเพาะเจาะจงสูงของโปรเปปไทด์และกลไกการเกิดปฏิกิริยาของเอนไซม์เป้าหมาย	
<b>ผู้เขียน</b>	นายจิตรยุทธ์ จิตอ่อนนุ่ม	
<b>ปริญญา</b>	วิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต (เคมี)	
<b>คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์</b>	ดร. วรรณจันทร์ แสงหิรัญ ติ ผศ.ดร. ปิยะรัตน์ นิมมานพิภักดิ์ ผศ.ดร. เขมิกา สงแจ้ง	อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

#### บทคัดย่อ

แนวโน้มที่เพิ่มขึ้นของการดื้อยาฆ่าแมลงที่ใช้ในปัจจุบันกำลังจะกลายเป็นปัญหาใหญ่ที่แก้ได้ยากในอนาคตอันใกล้ โดยส่งผลกระทบต่อเกษตรกรโดยตรง ทำให้จำเป็นต้องมีวิธีการใหม่เข้ามาช่วยควบคุมจำนวนแมลง ซึ่งจะต้องเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพและไม่เป็นพิษต่อคนและเป็นมิตรกับสิ่งแวดล้อม การออกแบบยาฆ่าแมลงโดยทางคอมพิวเตอร์นับเป็นทางเลือกหนึ่งที่มีศักยภาพในการแก้ปัญหาดังกล่าว ในงานวิจัยนี้เอนไซม์เป้าหมายสองตัวคือ เอนไซม์ทริปซินสายพันธุ์ *Plutella xylostella* ในลำไส้แมลงและเอนไซม์ไคตินเนส บี ถูกนำมาใช้เป็นเอนไซม์เป้าหมายใหม่ในการออกแบบยาฆ่าแมลงด้วยวิธีการคำนวณทางคอมพิวเตอร์ ในงานวิจัยนี้ใช้การออกแบบยาฆ่าแมลงในสองวิธี โดยอาศัยความจำเพาะเจาะจงของโปรตีนของเอนไซม์ในแมลง และกลไกการเกิดปฏิกิริยาของเอนไซม์ไคตินเนส บี ในส่วนของโปรตีนซึ่งใช้เป็นแม่แบบเปปไทด์ในการดัดแปลงเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการยึดจับระหว่างเปปไทด์กับเอนไซม์เป้าหมาย ศึกษาโดยวิธีโมเลกุลาร์ดอกกิง สำหรับเอนไซม์ไคตินเนส บี ศึกษากลไกการเกิดปฏิกิริยาด้วยวิธี QM/MM โดยความเข้าใจในรายละเอียดเรื่องกลไก มีศักยภาพต่อการออกแบบตัวยับยั้งชนิดใหม่ของเอนไซม์นี้ ผลที่ได้จากวิธีคอมพิวเตอร์ช่วยออกแบบยาฆ่าแมลงดังกล่าว ให้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์ มีความสำคัญต่อการออกแบบตัวยับยั้งและใช้แนะแนวทางในการทดลอง ในการค้นหายาฆ่าแมลงใหม่