

**STUDIES OF THE INTERACTION BETWEEN NOVEL
ANTIMALARIALS AND HEME**

SOEBSAKUL CHAPOOMRAM

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE (BIOCHEMISTRY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
2004**

**ISBN 974-04-4453-9
COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY**

การศึกษาอันตรกิริยาระหว่างสารต้านฤทธิ์มาลาเรียกับฮีมโดยวิธีสเปกโตรสโคปี (STUDIES OF THE INTERACTION BETWEEN NOVEL ANTIMALARIALS AND HEME)

สืบสกุล ฉะภูมิมรัมย์ 4336152 SCBC/M

วท.ม. (ชีวเคมี)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : ประพนธ์ วิไลรัตน์, Ph.D., จิรันดร ยูวะนิยม, Ph.D.

บทคัดย่อ

Pyronaridine เป็นยาด้านเชื้อมาลาเรียที่มีประสิทธิภาพในการใช้รักษาผู้ป่วยโรคมาลาเรีย ซึ่งองค์การอนามัยโลก (WHO) ได้ให้การสนับสนุนและพัฒนายาตัวนี้เพื่อนำมาใช้ทดแทน chloroquine แต่กลไกการออกฤทธิ์ของ pyronaridine ในการฆ่าเชื้อมาลาเรียยังไม่ทราบแน่ชัด โครงสร้างของ pyronaridine มีความคล้ายคลึงกับ anilino-acridine ซึ่งมีความสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ DNA topoisomerase II ในเชื้อมาลาเรีย แต่ pyronaridine กลับไม่มีความสามารถยับยั้งขบวนการดั่งกล่าว จากการศึกษาค้นคว้าพบว่า pyronaridine, pyracrine และ acridine ออกฤทธิ์คล้ายกับ chloroquine โดยยับยั้งการเกิด β -hematin ซึ่งเป็นขบวนการที่เทียบได้กับการเกิด hemozoin ภายใน food vacuole ของเชื้อมาลาเรีย และยังพบว่าสารเหล่านี้สามารถจับกับ hematin เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อน (drug-hematin) ในอัตราส่วน 1:2 นอกจากนี้ยังพบว่าสารเหล่านี้มีความสามารถยับยั้งขบวนการสลาย hematin ที่ฟังก์คลูตาไซโอน

59 หน้า ISBN 974-04-4453-9

STUDIES OF THE INTERACTION BETWEEN NOVEL ANTIMALARIALS AND HEME

SOEBSAKUL CHAPOOMRAM 4336152 SCBC/M

M.Sc.(BIOCHEMISTRY)

THESIS ADVISORS: PRAPON WILAIRAT, Ph.D., JIRUNDON YUVANIYAMA, Ph.D.

ABSTRACT

Pyronaridine, (2-methoxy-7-chloro-10[3',5'-bis(pyrrolidinyl-1-methyl)4'-hydroxyphenyl]amino-benzo-(b)l,5-naphthyridine), is a new highly active blood schizonticidal Mannich base antimalarial drug developed in China, and is a potential cheap substitute for chloroquine advocated by WHO. However, its mechanism of action remains unclear. Although it is similar to anilino-acridine (pyronaridine can be considered as an aza-acridine), it does not target malarial parasite DNA topoisomerase II *in situ*. We have demonstrated that pyronaridine and pyracrine, (7-methoxy-3-chloro-9[3',5'-bis(pyrrolidinyl-1-methyl)4'-hydroxyphenyl]amino-benzo-(b) acridine, act similar to chloroquine, namely, inhibited β -hematin formation *in vitro* (a process which closely parallels hemozoin synthesis within the parasite food vacuole), formed drug-hematin complex with a stoichiometry of 1:2, and inhibited GSH-dependent hematin degradation.

KEY WORDS: PYRONARIDINE / ANTIMALARIAL DRUG / β -HEMATIN FORMATION / GSH-DEPENDENT HEMATIN DEGRADATION / *PLASMODIUM FALCIPARUM*

59 pp. ISBN 974-04-4453-9