

# การทำนายค่าความเป็นพิษของสารต้านโปรตีน FtsZ

นางสาวรติพร วงศ์วิวัฒน์กิจ

นางสาวอรทัย ล้ออุทัย

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

พ.ศ. 2552

TOXICITY PREDICTION OF PROTEIN FTSZ  
INHIBITORS

MISS RATIPORN WONGVIVATKIT  
MISS ORATHAI LORUTHAI

A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN PARTIAL FULFILMENT  
OF THE REQUIREMENTS FOR  
THE BACHELOR DEGREE OF SCIENCE IN PHARMACY  
FACULTY OF PHARMACY  
MAHIDOL UNIVERSITY

โครงการพิเศษ  
เรื่อง การทำนายค่าความเป็นพิษของสารต้านโปรตีน FtsZ

.....  
(นางสาวรติพร วงศ์วิวัฒน์กิจ)

.....  
(นางสาวอรทัย ล้ออุทัย)

.....  
(รศ. ม.ล. สุมาลย์ สาระยา)  
อาจารย์ที่ปรึกษา

.....  
(อ.จตุรงค์ ประเทืองเดชกุล)  
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

.....  
(อ.กฤษณ์ ธิรพันธุ์เมธี)  
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

## บทคัดย่อ

### การทำนายค่าความเป็นพิษของสารต้านโปรตีน FtsZ

รติพร วงศ์วิวัฒน์กิจ, อรทัย ล้ออุทัย

อาจารย์ที่ปรึกษา : สุมาลย์ สาระยา\*, จตุรงค์ ประเทืองเดชกุล\*, กฤษณ์ ธิรพันธุ์เมธี\*

\* ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ : สารต้านโปรตีน FtsZ, สารต้านโปรตีนเชิงซ้อน FtsZ-ZipA, TOPKAT, ค่าความเป็นพิษ

โครงการพิเศษนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทำนายค่าความเป็นพิษของสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของโปรตีน FtsZ และโปรตีนเชิงซ้อน FtsZ-ZipA ซึ่งจำเป็นต่อการสร้าง Z-ring เมื่อเริ่มเข้าสู่กระบวนการแบ่งตัวของแบคทีเรีย จำนวน 176 โครงสร้าง ซึ่งจัดเป็นกลุ่มสารที่มีฤทธิ์ต้านโปรตีน FtsZ (93 โครงสร้าง) จำนวน 4 กลุ่มได้แก่ (1) GTP analogues, (2) taxanes, (3) alkoxybenzamides และ(4) กลุ่มอื่นๆ กลุ่มสารที่มีฤทธิ์ต้านโปรตีนเชิงซ้อน FtsZ-ZipA (83 โครงสร้าง) จำนวน 4 กลุ่มได้แก่ (5) 3-(2-indolyl)piperidines, (6) 2-phenyl indoles, (7) indolo[2,3-a]quinolizin-7-ones และ (8) กลุ่มอื่นๆ โดยทำนายค่าความเป็นพิษต่างๆ ด้วยโปรแกรม Discovery Studio 2.1 (Module TOPKAT) จากการศึกษาการทำนายค่าความน่าจะเป็นของการก่อมะเร็ง (carcinogenicity) พบว่า กลุ่มสารที่ไม่จัดเป็นสารก่อมะเร็งในหนูขาวเพศผู้ ได้แก่ สารกลุ่ม (6) ในหนูขาวเพศเมีย คือ สารกลุ่ม (4) ในหนูถีบจักรเพศผู้ ได้แก่ สารกลุ่ม (1) และ (7) และในหนูถีบจักรเพศเมีย คือ สารกลุ่ม (3) และ (8) การทำนายค่าความน่าจะเป็นของการก่อกลายพันธุ์ (mutagenicity) พบว่า สารที่ไม่จัดเป็นสารก่อกลายพันธุ์ส่วนใหญ่เป็นสารกลุ่ม (3) และ (4) ขณะที่สารกลุ่ม (1) และ (4) เป็นสารที่ไม่มีผลต่อการพัฒนาตัวอ่อน (developmental toxicity potential; DTP) การทำนายค่าขนาดยาถึงตาย 50% ในหนูขาวเมื่อให้ยาทางปาก (rat oral LD<sub>50</sub>) พบว่า สารกลุ่ม (4) มีค่าอยู่ในช่วงที่มีความเป็นพิษเล็กน้อย (slightly toxic) หรือไม่มีความเป็นพิษ (practically non-toxic) มากที่สุดเมื่อเทียบกับสารกลุ่มอื่นๆ การทำนายค่าขนาดยาสูงสุดที่สามารถทนได้ (maximum tolerated dose; MTD) โดยวิธีให้สารพร้อมน้ำ และวิธีให้สารทางสายกระเพาะอาหาร พบว่า สารกลุ่ม (3) มีค่าขนาดยาสูงสุดที่สามารถทนได้มากที่สุดในการให้ทั้ง 2 วิธี ส่วนการทำนายค่าระดับยาต่ำสุดที่ทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เมื่อให้ยาทางปากเป็นเวลานาน (rat chronic oral lowest observed adverse effect level; LOAEL) พบว่า สารกลุ่ม (3) และ (4) มีค่ามากที่สุด จากผลการทำนายค่าความเป็นพิษทั้งหมดสามารถสรุปได้ว่า สารในกลุ่ม (3) ที่มีโครงสร้างเป็น alkoxybenzamides เป็นสารที่มีค่าความเป็นพิษโดยรวมที่ได้จากการทำนายน้อยที่สุด อย่างไรก็ตามจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมทั้ง *in silico* และการทดลองเพื่อที่จะนำมาใช้เป็นสารต้านโปรตีน FtsZ ต่อไป

## Abstract

### Toxicity Prediction of Protein FtsZ Inhibitors

Ratiporn Wongvivatkit, Orathai Loruthai

Project advisor : Sumarn Saraya \*, Jaturong Pratuangdejkul \*, Krit Thirapanmethee \*

\* Department of Microbiology, Faculty of pharmacy, Mahidol University

Keyword : FtsZ inhibitors, FtsZ-ZipA inhibitors, TOPKAT, Toxicity

The objective of this special project is to predict the toxicity of inhibitors for FtsZ and FtsZ-ZipA proteins which play important roles in the formation of Z-ring in bacterial cell division. Total of 176 compounds were collected from searching literatures. The FtsZ inhibitors (93 compounds) were classified into 4 groups: (1) GTP analogues, (2) taxanes, (3) alkoxybenzamides and (4) miscellaneous group. The FtsZ-ZipA inhibitors (83 compounds) were classified into 4 groups: (5) 3-(2-indolyl)piperidines, (6) 2-phenyl indoles, (7) indolo[2,3-a]quinolizin-7-ones and (8) miscellaneous group. The toxicities of these compounds were predicted by the Discovery Studio 2.1 (Module TOPKAT) program. The prediction of carcinogenicity in male and female rat models showed that group (6) and group (4) were non-carcinogenic, respectively. In male mice, compounds in group (1) and (7) showed non-carcinogenicity, whereas group (3) and (8) were not carcinogen in female mice. In mutagenicity, group (3) and (4) were predicted as non-mutagenic compounds. The compounds with negative value in developmental toxicity potential (DTP) were group (1) and (4). Compound in group (4) had slightly toxicity or practically non-toxic when predicted with rat oral LD<sub>50</sub> model. In maximum tolerated dose (MTD) model, when fed compound with water or by gastric gavage dosing, group (3) had the highest value of MTD in both dosing regimens. For rat chronic oral lowest observed adverse effect level (LOAEL), group (3) and (4) exhibited the highest value. In conclusion, our results showed that compound in group (3) had tendency of low toxicities when compared with other groups. However, the further studies need to be performed both *in silico* and experiments before using as FtsZ inhibitors.