

การทำนายสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของ
สารต้านโปรตีน FtsZ

นางสาวจิระนันท์ ทองแดง
นางสาวณัฏฐยา ฤกษ์รุจิพิมล

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
พ.ศ. 2552

ADME PREDICTION OF
PROTEIN FTSZ INHIBITORS

MISS JIRANAN THONGDAENG
MISS NATTAYA RERKRUCHIPHIMOL

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 การทำนายสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของสารต้านโปรตีน FtsZ

.....
(นางสาวจีระนันท์ ทองแดง)

.....
(นางสาวณัฏฐา ฤกษ์รุจิพิมล)

.....
(อ.จตุรงค์ ประเทืองเดชกุล)
อาจารย์ที่ปรึกษา

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

.....
(อ.กฤษณ์ ธิรพันธุ์เมธิ)
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

การทำนายสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของสารต้านโปรตีน FtsZ

จิระนันท์ ทองแดง, ญญา ฤกษ์รุจิพิมล

อาจารย์ที่ปรึกษา : จตุรงค์ ประเทืองเดชกุล*, สุมาลย์ สาระยา*, กฤษณ์ ธิรพันธุ์เมธิ*

* ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ : สารต้านโปรตีน FtsZ , สารต้านโปรตีนเชิงซ้อน FtsZ-ZipA , เภสัชจลนศาสตร์ , ADMET

โครงการพิเศษนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทำนายสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของสารที่มีฤทธิ์ต้านโปรตีน FtsZ และโปรตีนเชิงซ้อน FtsZ-ZipA ซึ่งจำเป็นต่อการสร้าง Z-ring เมื่อเริ่มเข้าสู่กระบวนการแบ่งตัวของแบคทีเรีย จำนวน 176 โครงสร้าง ซึ่งจัดเป็นกลุ่มสารที่มีฤทธิ์ต้านโปรตีน FtsZ (93 โครงสร้าง) จำนวน 4 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 GTP analogues (29 โครงสร้าง) กลุ่มที่ 2 Taxanes (29 โครงสร้าง) กลุ่มที่ 3 Alkoxybenzamides (11 โครงสร้าง) กลุ่มที่ 4 กลุ่มอื่นๆ (24 โครงสร้าง) กลุ่มสารที่มีฤทธิ์ต้านโปรตีนเชิงซ้อน FtsZ-ZipA จำนวน 4 กลุ่ม กลุ่มที่ 5 3-(2-indolyl)piperidines (16 โครงสร้าง) กลุ่มที่ 6 2-phenylindoles (30 โครงสร้าง) กลุ่มที่ 7 Indolo [2,3-a]quinolizin-7-ones (20 โครงสร้าง) กลุ่มที่ 8 กลุ่มอื่นๆ (17 โครงสร้าง) สมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มสารดังกล่าวถูกทำนายโดยโปรแกรม Accelrys Discovery studio 2.1 (Module ADMET) ผลการทำนายพบว่า สารที่ถูกดูดซึมผ่านลำไส้เล็ก (human intestinal absorption) ได้ดี ได้แก่ สารในกลุ่ม (3) (7) และ (8) สารที่มีค่าการละลายในน้ำ (aqueous solubility) ได้ดี ได้แก่ สารในกลุ่ม (1) และ (3) สารที่สามารถผ่านสิ่งกั้นสมองกับเลือด (blood brain barrier penetration) ได้ดี ได้แก่ สารในกลุ่ม (5) และ (6) สารที่มีสมบัติเป็นตัวยับยั้งไซโตโครม พี450 CYP2D6 ได้แก่ สารในกลุ่ม (6) และ (7) จากการทำนายค่าความเป็นพิษต่อตับ (hepatotoxicity) พบว่า สารในกลุ่ม (5) และ (7) ไม่เป็นพิษต่อตับ นอกจากนี้พบว่าสารในกลุ่ม (5) และ (6) มีความสามารถในการยึดเกาะกับโปรตีนในพลาสมา (plasma protein binding) ได้ดี

โดยสรุปสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากการทำนายด้วยคอมพิวเตอร์ สามารถนำมาใช้เพื่อการคัดกรองเบื้องต้นสำหรับสารที่มีฤทธิ์ต้านโปรตีน FtsZ และโปรตีนเชิงซ้อน FtsZ-ZipA เพื่อนำมาศึกษาและพัฒนาเป็นยาต้านจุลชีพชนิดใหม่ต่อไปในอนาคต

Abstract

ADME Prediction of Protein FtsZ Inhibitors

Jiranan Thongdaeng, Nattaya Rerkruchipimol

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

* Department of Microbiology, Faculty of pharmacy, Mahidol University

Keyword : FtsZ inhibitors, FtsZ-ZipA inhibitors, Pharmacokinetics , ADMET

The purpose of this special project is to predict pharmacokinetics related properties of FtsZ and FtsZ-ZipA inhibitors which play important roles in the formation of Z-ring in bacterial cell division. Total of 176 compounds were collected from literatures. The FtsZ inhibitors were classified into 4 groups: (1) GTP analogues (29 structures), (2) taxanes (29 structures), (3) 3-methoxybenzamides (11 structures), and (4) miscellaneous group (24 structures). The FtsZ-ZipA inhibitors were classified into 4 groups: (5) 3-(2-indolyl)piperidines (16 structures), (6) 2-phenyl indoles (30 structures), (7) indolo[2,3-*a*]quinolizin-7-ones (20 structures), and (8) miscellaneous group (17 structures). The pharmacokinetics related properties of these compounds were predicted by the Accelrys Discovery Studio 2.1 (Module ADMET). The results showed that compounds in group (3),(7) and (8) had high level of human intestinal absorption. The aqueous solubility of compounds in group (1) and (3) were good soluble. For blood brain barrier penetration, the high penetrants were predicted for compounds in group (5) and (6). The results showed that compounds in group (6) and (7) were inhibitors for cytochrome P450 CYP2D6. The prediction of hepatotoxicity indicated that compounds in group (5) and (7) were non-toxic. The majority of compounds in group (5) and (6) were predicted as high plasma protein binding substances.

In conclusion, the *in silico* prediction of pharmacokinetics related properties enable us to use for preliminary screening of FtsZ and FtsZ-ZipA inhibitors in order to further study and develop these compounds as new generation of antimicrobial agents in the future.