

การศึกษาทาง *in silico* ของสารยับยั้งที่ตำแหน่งที่ใช้ใน
การจับกับ GTP ของโปรตีน FtsZ : molecular docking
และการกำหนดนิยาม pharmacophore

นางสาวยุรมาศ พรเกษมพัฒน์
นายเอกพงษ์ พุ่มโพธิ์สุวรรณ

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
พ.ศ. 2553

IN SILICO STUDY OF INHIBITORS AGAINST
GTP-BINDING SITE OF PROTEIN FTSZ :
MOLECULAR DOCKING AND PHARMACOPHORE
DEFINITION

MISS YURAMAS PORNKASEMPAT
MISTER EKAPONG PUMPOSUWAN

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 การศึกษาทาง *in silico* ของสารยับยั้งที่ตำแหน่งที่ใช้ในการจับกับ GTP
ของโปรตีน FtsZ : molecular docking และการกำหนดนิยาม pharmacophore

.....
(นางสาวยุรมาศ พรเกษมพัฒน์)

.....
(นายเอกพงษ์ พุ่มโพธิ์สุวรรณ)

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

.....
(อ.ดร. วิณา นกุลการ)
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

.....
(อ.ดร. ณัฐฉิณี อนันตโชค)
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

การศึกษาทาง *in silico* ของสารยับยั้งที่ตำแหน่งที่ใช้ในการจับกับ GTP ของโปรตีน FtsZ: molecular docking และการกำหนดนิยาม pharmacophore

ยุรมาศ พรเกษมพัฒน์, เอกพงษ์ พุ่มโพธิ์สุวรรณ

อาจารย์ที่ปรึกษา : จตุรงค์ ประเทืองเดชกุล*, วิณา นกุลการ**, ญัฐินี อนันตโชค**

* ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

** ภาควิชาเภสัชวินิฉัย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ : FtsZ, สารยับยั้ง, *Pseudomonas aeruginosa*, molecular docking, pharmacophore

โครงการพิเศษนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษากลไกระดับอะตอมในการจับกันระหว่างสารยับยั้งโปรตีน FtsZ ในกลุ่มอนุพันธ์ของ GTP ที่มีหมู่ sulfonamides จำนวน 4 โครงสร้างได้แก่ FZ1 FZ2 FZ3 และ FZ4 ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งที่จำเพาะต่อ GTPase ของโปรตีน FtsZ ที่ได้จาก *Pseudomonas aeruginosa* ซึ่งมีบทบาทในการสร้าง Z-ring ในขบวนการเริ่มต้นของการสร้างผนังกั้น (septum) ที่จำเป็นต่อการแบ่งเซลล์ของแบคทีเรีย ในการศึกษาครั้งนี้ใช้เทคนิค molecular docking และกำหนดนิยามของ pharmacophore ต่อการออกฤทธิ์ของสารดังกล่าว การวิเคราะห์สารเชิงซ้อนที่ได้จากการ docking โดยพิจารณาค่า CDOCKER score ร่วมกับการประเมินลักษณะทางโครงสร้างพบว่าสารเชิงซ้อน FZ1-12 FZ2-3 FZ3-105 และ FZ4-3 มีโครงสร้างในส่วนนิวคลีอัส GAL (guanine moiety linked alanine nucleus) ของสารยับยั้งเรียงตัวในตำแหน่งและรูปแบบที่คล้ายกับ guanine moiety ของ GTP ในการจับกับโครงสร้างของ *P. aeruginosa* FtsZ (PDB รหัส 2VAW) เมื่อทำการลดค่าพลังงานของสารเชิงซ้อนดังกล่าวค่า binding energy ของสารเชิงซ้อน FZ1-12 FZ2-3 FZ3-105 และ FZ4-4 เท่ากับ -90.467 -60.10 -89.83 และ -66.96 kcal/mol ตามลำดับ การวิเคราะห์การเกิดปฏิกิริยาระหว่างสารยับยั้งและโปรตีน FtsZ พบว่าส่วน GAL ของสารยับยั้งทั้ง 4 ชนิดเกิด π -interaction กับ F183 โครงสร้างส่วน NH₂ group ของ GAL เกิด H-bond donor กับ D187 ในสารเชิงซ้อน FZ1-12 และ FZ2-3 ขณะที่สารเชิงซ้อน FZ4-3 เกิด H-bond donor กับ T133 นอกจากนี้โครงสร้างส่วน phenyl group ใน FZ3-105 และ FZ4-3 เกิดHydrophobic interaction กับ A73 ลักษณะสำคัญทางโครงสร้างดังกล่าวใช้เป็นข้อกำหนดนิยาม pharmacophore สำหรับฤทธิ์ยับยั้งโปรตีน FtsZ ของสารกลุ่มอนุพันธ์ของ GTP และประยุกต์เพื่อคัดกรองเบื้องต้นในการค้นพบสารใหม่ที่มีฤทธิ์ยับยั้งโปรตีน FtsZ

Abstract

In silico study of inhibitors against GTP-binding site of protein FtsZ : molecular docking and pharmacophore definition

Yuramas Pornkaseampat, Ekamong Pumposuwan

Project advisor : Jaturong Pratuangdejkul*, Veena Nukoonkan**, Natthinee Anantachoke**

* Department of Microbiology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

** Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

Key word : FtsZ, inhibitors, *Pseudomonas aeruginosa*, molecular docking, pharmacophore.

The objective of this special project is to study the mechanism at atomic level of binding interaction between FtsZ protein and four GTP derivatives inhibitors. These compounds include FZ1, FZ2, FZ3 and FZ4 which contain sulfonamide side chain and exhibit specific inhibitory activity against GTPase of *Pseudomonas aeruginosa* FtsZ. Protein FtsZ plays an important role in the formation of Z-ring in bacterial cell division. The molecular docking technique was applied to select the best complex and the definition of pharmacophore for inhibitory activity was determined. By consideration of CDocker score together with the assessment of structural features, the complexes FZ1-12, FZ2-3, FZ3-105, and FZ4-3 were selected. It was found that GAL (guanine moiety linked alanine) nucleus of those inhibitors arranged its position and orientation similar to the guanine moiety of GTP found in the binding site of *P. aeruginosa* FtsZ (PDB code 2VAW). After energy minimization, binding energies of complexes FZ1-12, FZ2-3, FZ3-105 and FZ4-4 were determined; those are -60.10, -90.467, -89.83, and -66.96 kcal/mole, respectively. The analysis of binding interaction showed that the GAL nucleus of four inhibitors formed π -interaction with residue F183. However, the NH₂ group of GAL nucleus of the complexes FZ1-12 and FZ2-3 formed H-bond donor to residue D187, while that of the complex FZ4-3 formed H-bond donor to residue T133. Moreover, the phenyl group of complexes FZ3-105 and FZ4-3 formed hydrophobic interaction with residue A73. These important structural features can be used as pharmacophore definition of FtsZ inhibition derived from GTP derivatives. Our study can apply for preliminary screening to discover novel FtsZ-inhibitor.