



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการวิจัยเรื่อง การออกแบบและพัฒนาสารยับยั้งไมโครทิวบูล
ที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็งสำหรับเคมีบำบัด
(Design and Development of Microtubule Inhibitors as
Anticancer Drugs for Chemotherapy)

นางสาวสุชญา ผ่องใส

โครงการวิจัยประเภทงบประมาณเงินรายได้
(เงินอุดหนุนจากรัฐบาล) ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2561
มหาวิทยาลัยบูรพา

รหัสโครงการ 256108A1080026

สัญญาเลขที่ 188/2561

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการวิจัยเรื่อง การออกแบบและพัฒนาสารยับยั้งไมโครทิวบูลที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง
สำหรับเคมีบำบัด

(Design and Development of Microtubule Inhibitors as Anticancer
Drugs for Chemotherapy)

นางสาวสุชญา ผ่องใส

คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

มิถุนายน พ.ศ. 2561

กิตติกรรมประกาศ
(Acknowledgment)

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากงบประมาณเงินรายได้ (เงินอุดหนุนจากรัฐบาล) ประจำปี
งบประมาณ พ.ศ. 2561 มหาวิทยาลัยบูรพา ผ่านสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ เลขที่สัญญา 188/2561

This work was financially supported by the Research Grant of Burapha University
through National Research Council of Thailand (Grant no. 188/2561).

บทคัดย่อ

โครงการวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาวิจัยเพื่อออกแบบและพัฒนาสารยับยั้งไมโครทูบูลชนิดใหม่ที่มีคุณลักษณะเฉพาะที่โดดเด่น ที่มีความเจาะจงต่อเป้าหมายของยาต้านมะเร็งอย่างมีนัยสำคัญ มีความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติต่ำมากอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มยาเคมีบำบัดที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน โดยใช้ระเบียบวิธีทางเคมีคอมพิวเตอร์สำหรับการจำลองโครงสร้างโมเลกุล การคำนวณสมบัติทางฟิสิกเคมีคัลและ ADMET ของสารอนุพันธ์ทั้งหมด และการทำโมเลกุลาร์ด็อกกิ้ง (Molecular docking) โดยใช้โปรแกรม Discovery Studio (DS2018) เพื่อคำนวณอันตรกิริยาระหว่าง α,β -ทูบูลิน กับสารอนุพันธ์ (Receptor-Ligand interactions) ภายในตำแหน่งเข้าจับ ผลการศึกษาวิจัยสามารถสรุปได้ดังนี้คือ กลุ่มสารอนุพันธ์ของโคลชิซิน ได้ผลลัพธ์จำนวน 5 สารอนุพันธ์ คือ C19R2, C19R3, Cs20R3, Cs20R2 และ C19R3 ที่มีความเจาะจงต่อโปรตีนเป้าหมายคือ α,β -ทูบูลิน มีความเสถียรสูงขึ้น และมีความเป็นพิษต่ำมากอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาเคมีบำบัดคือ ดามาโคลชิซิน (DAMA-colchicine) ในขณะที่กลุ่มสารอนุพันธ์ของโนโคดาโซล ได้ผลลัพธ์จำนวน 6 สารอนุพันธ์ คือ Ns10R4, Ns4R1, Nme5R1, Nme5R4, Nme6R4 และ Nme6R1 ที่มีความเจาะจงต่อโปรตีนเป้าหมายคือ α,β -ทูบูลิน มีความเสถียรสูงขึ้น และมีความเป็นพิษต่ำมากอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาเคมีบำบัดคือ โนโคดาโซล (Nocodazole)

Abstract

This research project has been studied in order to design and develop the novel microtubule inhibitors, which perform prominent characteristics, interact as specific targeted drugs, and significantly lower toxicity compared to currently chemotherapeutic drugs. The computational methodology was used for molecular modelling, for physicochemical property and ADMET calculations of all generated derivatives, and for molecular docking simulation *via* Discovery Studio (DS2018) program in order to calculate the Receptor-Ligand interactions between α,β -tubulin and drug derivatives, within the specific binding site. It can be concluded that, the group of Colchicine derivatives provided the 5 derivatives, i.e. **C19R2**, **C19R3**, **Cs20R3**, **Cs20R2** and **C19R3**, which interact specifically with targeted protein, i.e. α,β -tubulin, higher stability and significantly lower toxicity compared to chemotherapeutic drug DAMA-colchicine. Whilst the group of Nocodazole derivatives provided the 6 derivatives, i.e. **Ns10R4**, **Ns4R1**, **Nme5R1**, **Nme5R4**, **Nme6R4** and **Nme6R1**, which interact specifically with targeted protein, i.e. α,β -tubulin, higher stability and significantly lower toxicity compared to chemotherapeutic drug Nocodazole.

สารบัญเรื่อง

หัวข้อ	หน้า
บทที่ 1. บทนำ	1
1.1. เนื้อหาของเรื่องที่เคยมีผู้ทำการวิจัยมาก่อน	1
1.2. ความสำคัญและที่มาของปัญหา	2
1.3. วัตถุประสงค์และขอบเขตการวิจัย	2
1.4. วิธีดำเนินการวิจัยโดยสรุป ทฤษฎี และ/หรือ แนวทางความคิดที่นำมาใช้ในการวิจัย	3
1.5. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	3
บทที่ 2. เนื้อเรื่อง	4
2.1. รายละเอียดเกี่ยวกับวิธีดำเนินการวิจัย	4
2.2. ผลการวิจัยสารถยั้งไม่ใคร่ทูลจากกลุ่มสารอนุพันธ์ชนิดใหม่ของโคลชิซิน	7
2.3. ผลการวิจัยสารถยั้งไม่ใคร่ทูลจากกลุ่มสารอนุพันธ์ชนิดใหม่ของโนโคดาโซล	16
บทที่ 3. อภิปรายผลการวิจัย	25
3.1. อภิปรายผลการวิจัยสารถยั้งไม่ใคร่ทูลจากกลุ่มสารอนุพันธ์ชนิดใหม่ของโคลชิซิน	25
3.2. อภิปรายผลการวิจัยสารถยั้งไม่ใคร่ทูลจากกลุ่มสารอนุพันธ์ชนิดใหม่ของโนโคดาโซล	26
บทที่ 4. สรุปและเสนอแนะ	30
บทที่ 5. ผลผลิต	32
5.1. ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการทั้งในระดับชาติ และนานาชาติ	32
เอกสารอ้างอิง	33
ประวัตินักวิจัย พร้อมหน่วยงานสังกัด	34

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
2.1 หมู่ฟังก์ชัน 20 ชนิด ที่ใช้เป็นหมู่แทนที่ R1 หรือ R2 หรือ R3 ของชุด 1, 2 และ 3	7
2.2 ชุด 1 (C1-C20; R1,R2,R3): ค่าสมบัติฟิสิกเคมีคัล, ADMET และพลังงานอันตรกิริยา ระหว่างสารอนุพันธ์ของโคลชิซินกับทูปูลิน	9
2.3 ชุด 2 (Cf1-Cf20; R1,R2,R3): ค่าสมบัติฟิสิกเคมีคัล, ADMET และพลังงานอันตรกิริยา ระหว่างสารอนุพันธ์ของโคลชิซินกับทูปูลิน	11
2.4 ชุด 3 (Cs1-Cs20; R1,R2,R3): ค่าสมบัติฟิสิกเคมีคัล, ADMET และพลังงานอันตรกิริยา ระหว่างสารอนุพันธ์ของโคลชิซินกับทูปูลิน	13
2.5 Template Structures, Template Codes และ Template Groups ของโครงสร้าง หลักของสารอนุพันธ์ชนิดใหม่ของโนโคดาโซล ชุดตัวอย่าง 1, 2 และ 3	16
2.6 หมู่ฟังก์ชัน 15 ชนิด ที่ใช้เป็นหมู่แทนที่ Rz ของชุด 1, 2 และ 3	16
2.7 ชุด 1 (Ns1-Ns15; R1,R2,R3,R4): ค่าสมบัติฟิสิกเคมีคัล, ADMET และพลังงานอันตรกิริยา ระหว่างสารอนุพันธ์ของโนโคดาโซลกับทูปูลิน	18
2.8 ชุด 2 (Nso1-Nso15; R1,R2,R3,R4): ค่าสมบัติฟิสิกเคมีคัล, ADMET และพลังงาน อันตรกิริยาระหว่างสารอนุพันธ์ของโนโคดาโซลกับทูปูลิน	20
2.9 ชุด 3 (Nme1-Nme15; R1,R2,R3,R4): ค่าสมบัติฟิสิกเคมีคัล, ADMET และพลังงาน อันตรกิริยาระหว่างสารอนุพันธ์ของโนโคดาโซลกับทูปูลิน	22
3.1 เกณฑ์ของสมบัติความเป็นยา (Pharmacokinetic and physicochemical properties of druglikeness)	27

สารบัญภาพ

ภาพที่	หน้า
2.1	6
2.2	8
2.3	15
2.4	17
2.5	24
3.1	28
3.2	29

2.1 แผนผังแสดงขั้นตอนการศึกษาวิจัยโดยอาศัยระเบียบวิธีทางเคมีคอมพิวเตอร์

2.2 โครงสร้าง α,β -ทูบูลิน ที่สร้างมาจาก PDB code: 1SA0, 1Z2B, 3DU7, 3E22 และ 1SA1

2.3 กราฟระหว่างพลังงานอันตรกิริยา(ระหว่างของสารอนุพันธ์ของโคลชิซินกับ α,β -ทูบูลิน) กับค่าความเป็นพิษต่อตับของสารอนุพันธ์; (a) ชุด 1 (C1-C20; R1,R2,R3); (b) ชุด 2 (Cf1-Cf20; R1,R2,R3); (c) ชุด 3 (Cs1-Cs20; R1,R2,R3) (ชุดละ 60 สารอนุพันธ์) สำหรับ PDB code: 1SA0, 1Z2B, 3DU7, 3E22 และ 1SA1

2.4 โครงสร้าง α,β -ทูบูลิน ที่สร้างมาจาก PDB code: 5CA1, 3E22, 1SA0 และ 1SA1

2.5 กราฟระหว่างพลังงานอันตรกิริยา(ระหว่างของสารอนุพันธ์ของโนโคดาโซลกับ α,β -ทูบูลิน) กับค่าความเป็นพิษต่อตับของสารอนุพันธ์; (a) ชุด 1 (Ns1-Ns15; R1,R2,R3,R4); (b) ชุด 2 (Nso1-Nso15; R1,R2,R3,R4); (c) ชุด 3 (Nme1-Nme15; R1,R2,R3,R4) (ชุดละ 60 สารอนุพันธ์) สำหรับ PDB code: 5CA1, 3E22, 1SA0 และ 1SA1

3.1 Lowest-Energy Conformations ของสารอนุพันธ์; (a) docked poses C19R2 & C19R3 และ (b) docked poses Cs20R3, Cs20R2 & Cs19R3 สำหรับ PDB code: 1Z2B; (c) docked poses C19R2 & C19R3 และ (d) docked poses Cs20R3, Cs20R2 & Cs19R3 สำหรับ PDB code: 3E22 เปรียบเทียบกับโครงสร้างทางเอ็กซ์เรย์ของ DAMA-colchicine (CN2700) จาก PDB code: 1Z2B หรือ Colchicine (LOC700) จาก PDB code: 3E22

3.2 Lowest-Energy Conformations ของสารอนุพันธ์; (a) docked poses Ns10R4 & Ns4R1 และ (b) docked poses Nme5R1, Nme5R4, Nme6R4 & Nme6R1 สำหรับ PDB code: 3E22 เปรียบเทียบกับโครงสร้างทางเอ็กซ์เรย์ของ Colchicine ข (LOC700) จาก PDB code: 3E22

บทที่ 1

บทนำ

1.1. เนื้อหาของเรื่องที่เคยมีผู้ทำการวิจัยมาก่อน

การศึกษาวิจัยโดยอาศัยระเบียบวิธีทางเคมีคอมพิวเตอร์เพื่อออกแบบและพัฒนาสารอนุพันธ์ชนิดใหม่ที่มีฤทธิ์ยับยั้งไมโครทิวบูล (Microtubule inhibitors) จากโมเลกุลยาต้านมะเร็งต้นแบบในกลุ่มต่าง ๆ อาทิเช่น ดามาโคลชิซิน (DAMA-colchicine) ทาลิโดไมด์ (Thalidomide) เอริลไธอินโดลส์ (Arylthioindoles) เมทิลชาลโคน (Methylchalcone) และ โนโคดาโซล (Nocodazole) เป็นต้น ในหัวข้อวิจัยสำหรับนิสิตระดับปริญญาโทและระดับปริญญาตรี ของภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ระหว่างปี พ.ศ. 2553 - 2556 นั้นสามารถทำนายโครงสร้างการจับตัวของยาต้านมะเร็งชนิดใหม่กับรีเซปเตอร์ที่มีความเสถียรมากขึ้น มีสมบัติทางยาที่ดี และมีความเป็นพิษต่อตับน้อยมากอย่างมีนัยสำคัญ กล่าวโดยสรุปได้ดังนี้

ผลการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างสารอนุพันธ์ของ DAMA-colchicine, Arylthioindoles และ Methylchalcone กับ α,β -ทูบูลิน (Sudprasert & Pongsai, 2010; Sudprasert & Pongsai, 2011) โดยใช้วิธีโมเลกุลาร์ดอกกิ้ง พบว่า พลังงานอันตรกิริยาระหว่างลิแกนด์กับทูบูลินมีค่าอยู่ในช่วง -61.07 และ -34.65 kcal/mol และปัจจัยที่ผลต่อความเสถียรของสารที่เข้าจับกับโปรตีนเป้าหมายคือ (1) จำนวนของพันธะที่สามารถหมุนได้ของโครงสร้างของโมเลกุลยามีส่วนสำคัญในการปรับรูปแบบการเข้าจับของยาได้ดีขึ้น (2) ตำแหน่งของหมู่ R_1 และ R_3 ที่ถูกแทนที่ด้วยอะตอม H ส่งผลให้ความแรงของอันตรกิริยาระหว่างลิแกนด์กับทูบูลินลดลงและมีการจัดตัวของโครงสร้างเข้าจับแตกต่างจากโครงสร้างทางเอ็กซ์เรย์ (X-ray structure) และ (3) ตำแหน่งของหมู่ R_2 ที่ถูกแทนที่ด้วยหมู่คาร์บอนิลจะมีความเสถียรมากขึ้นเนื่องจากเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุลยากับเรซิดิวส์ CYS241 ในตำแหน่งเข้าจับได้อย่างแข็งแรง

ผลการศึกษาการออกแบบและพัฒนาสารอนุพันธ์ของ Thalidomide (Pongsai & Duangoe, 2013) โดยใช้วิธีโมเลกุลาร์ดอกกิ้ง พบว่า ค่าพลังงานอันตรกิริยาค่าสุทธาระหว่าง α,β -ทูบูลิน กับ 5HPP-33 เกิดขึ้นที่ binding site 1 ในขณะที่ 5HFPP-33 เกิดขึ้นที่ binding site 3 จากจำนวนทั้งหมด 32 binding sites ที่ทำการคำนวณ และสามารถทำนายสารอนุพันธ์ชนิดใหม่ของ Thalidomide ที่อาจมีฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการพอลิเมอไรเซชันของทูบูลินได้ 2 สารคือ ลิแกนด์ 84 และ 87 ซึ่งมีความเป็นพิษน้อยมากอย่างมีนัยสำคัญและมีความเสถียรสูงกว่าโมเลกุลยาต้นแบบคือ 5HPP-33 และ 5HFPP-33

ผลการศึกษาแรงกระทำระหว่างสารอนุพันธ์ของ Nocodazole (Phromjan & Pongsai, 2013) กับ α,β -ทูบูลิน โดยใช้วิธีโมเลกุลาร์ดอกกิ้ง และสมบัติทางฟิสิกส์เคมีคัล พบว่า สารอนุพันธ์ของโนโคดาโซลที่สร้างขึ้นจำนวน 230 ลิแกนด์ มีเพียง 66 ลิแกนด์ที่มีระดับของ TOX_P และ CYP_P อยู่ในเกณฑ์ของความเป็นยาที่ยอมรับได้ และจากผลของโมเลกุลาร์ดอกกิ้งของ 66 ลิแกนด์ กับ α,β -ทูบูลิน พบว่า ลิแกนด์ที่มีค่าพลังงานอันตรกิริยาน้อยกว่า -45.00 kcal/mol มีจำนวน 9 ลิแกนด์ จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า สารอนุพันธ์ของ Nocodazole ที่มีความเป็นพิษต่ำและมีความเสถียรมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เปรียบเทียบ

กับยา Nocodazole คือ ลิแกนด์ N3_119, N3_144, N3_139, N3_118, N3_138, N3_136, N3_116, N3_90 และ N3_117 ตามลำดับ

1.2. ความสำคัญและที่มาของปัญหา

สารยับยั้งไมโครทิวบูลมีสมบัติที่สำคัญคือความสามารถในการต้านมะเร็งและถูกใช้ในทางเคมีบำบัด กลุ่มยาต้านมะเร็งที่รู้จักกันดี ได้แก่ Paclitaxel (Taxol), Docetaxel (Taxotere), Epothilone, Colchicine, Vinblastine และ Nocodazole เป็นต้น ซึ่งได้มาจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติหรือผลิตภัณฑ์กึ่งสังเคราะห์ (Semi-synthetic products) มีฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งเซลล์ในระยะไมโทซิส (Mitosis) ของวัฏจักรของเซลล์ โดยจับกับไมโครทิวบูลาร์โปรตีน หรือไมโทติกสปินเดิล (Mitotic spindle) คือ ทิวบูลิน (Tubulin) ทำให้เซลล์หยุดแบ่งตัวในระยะเมตาเฟส (Metaphase) และยับยั้งเอนไซม์ในการสังเคราะห์โปรตีนในการแบ่งเซลล์ ส่งผลให้สามารถทำลายเซลล์ได้ในขั้นตอนการแบ่งเซลล์ ข้อดีของยาต้านมะเร็งในกลุ่มนี้คือ มีความจำเพาะเจาะจงสูงต่อโปรตีนเป้าหมาย โดยมีตำแหน่งออกฤทธิ์ (Active site) หรือตำแหน่งเข้าจับ (Binding site) เฉพาะกับรีเซปเตอร์คือ ทิวบูลิน ซึ่งเป็นเฮเทอโรไดเมอร์ (Heterodimers) ก่อนเกิดการพอลิเมอไรเซชันไปเป็นไมโครทิวบูล การพัฒนายาต้านมะเร็งชนิดใหม่ ๆ แบบมุ่งเป้าเพื่อให้ได้ยาต้านมะเร็งที่มีคุณสมบัติตรงตามความต้องการ อาทิเช่น มีประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ดีขึ้น มีความเสถียรในการจับกับเป้าหมายสูงขึ้น มีความจำเพาะเจาะจงสูง และที่สำคัญคือจะต้องไม่มีความเป็นพิษ (Non-toxic) นั้น มีความเป็นไปได้ในเชิงทฤษฎีโดยอาศัยการจำลองทางเคมีคอมพิวเตอร์ในการศึกษาผลของการดัดแปลงหมู่แทนที่ของอนุพันธ์ของยาต้านมะเร็ง (ที่พัฒนามาจากโมเลกุลยาต้านมะเร็งชนิดต่าง ๆ ที่ใช้รักษาทางเคมีบำบัดอยู่ในปัจจุบัน) ที่มีต่อสมบัติฟิสิกเคมีคัล (Physicochemical properties) ของยา และศึกษาอันตรกิริยาระหว่างรีเซปเตอร์และลิแกนด์ (Receptor-Ligand interaction) ความก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีในปัจจุบันได้สร้างโปรแกรมที่มีประสิทธิภาพ พร้อมทั้งการพัฒนาทางคอมพิวเตอร์สำหรับประมวลผลมีประสิทธิภาพสูง มีประโยชน์อย่างสำคัญในการนำมาประยุกต์เพื่อการออกแบบและพัฒนายาชนิดใหม่ ๆ ที่มีความจำเพาะเจาะจงกับรีเซปเตอร์ เช่น โปรตีนหรือเอนไซม์ และสามารถใช้ประเมินสมบัติและการออกฤทธิ์ของยาชนิดใหม่ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ที่สำคัญคือการเพิ่มโอกาสในการสังเคราะห์ตัวยาชนิดใหม่ ๆ ที่เป็นไปได้มากขึ้น และลดการสูญเสียในการสังเคราะห์ตัวยาที่ไม่ออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

1.3. วัตถุประสงค์และขอบเขตการวิจัย

1.3.1. วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อพัฒนาสารยับยั้งไมโครทิวบูลชนิดใหม่ที่มีคุณลักษณะเฉพาะที่โดดเด่น ที่มีความเจาะจงต่อเป้าหมายของยาต้านมะเร็งอย่างมีนัยสำคัญ มีความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติต่ำมากอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มยาเคมีบำบัดที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน

1.3.2. ขอบเขตการวิจัย

- (1) สร้างโปรตีนเป้าหมาย หรือ รีเซปเตอร์ (receptor) ซึ่งเป็นหน่วยย่อยของไมโครทิวบูล เรียกว่า α,β -ทูบูลิน (หรือ tubulin heterodimers) โดยใช้ฐานข้อมูล Protein Data Bank
- (2) ออกแบบและสร้างแบบจำลองโมเลกุลของสารอนุพันธ์ชนิดใหม่ ๆ จากโมเลกุลยาต้านมะเร็ง ต้นแบบ 2 กลุ่ม คือ กลุ่มสารอนุพันธ์ของโคลชิซิน (Colchicine derivatives) และ กลุ่มสารอนุพันธ์ของโนโคดาโซล (Nocodazole derivatives)
- (3) ใช้ระเบียบวิธีทางเคมีคอมพิวเตอร์ประเมินสมบัติความเป็นยาและระดับความเป็นพิษต่อดับ และทำโมเลกุลาร์ดีคกิ้งเพื่อคำนวณสมบัติทางพลังงานและโครงสร้างของสารอนุพันธ์ชนิดใหม่

1.4. วิธีดำเนินการวิจัยโดยสรุป ทฤษฎี และ/หรือ แนวทางความคิดที่นำมาใช้ในการวิจัย

ในโครงการวิจัยนี้ ใช้ระเบียบวิธีทางเคมีคอมพิวเตอร์สำหรับการจำลองโครงสร้างโมเลกุล การคำนวณสมบัติทางฟิสิกส์เคมีคัลและ ADMET ของสารอนุพันธ์ทั้งหมด และการทำโมเลกุลาร์ดีคกิ้ง (Molecular docking) เพื่อคำนวณอันตรกิริยาระหว่างโปรตีนที่เป็นตัวจับกับโมเลกุลยา (Receptor-Ligand interactions) และทำการวิเคราะห์ อภิปรายและสรุปผลการศึกษาวิจัย

สมบัติทางฟิสิกส์เคมีคัลและ ADMET ของสารอนุพันธ์ทั้งหมดจะถูกคำนวณโดยใช้ ADMET Descriptors protocol ในโปรแกรม Discovery Studio (DS2018) ซึ่งสมบัติ ADMET ประกอบด้วย การดูดซึม (Absorption) การกระจายตัว (Distribution) การเผาผลาญ (Metabolism) การขับของเสีย (Excretion) และความเป็นพิษ (Toxicity) ต่อร่างกาย ส่วนสมบัติทางฟิสิกส์เคมีคัลอื่น ๆ ประกอบด้วย Blood-brain barrier penetration (BBB), Human intestinal absorption (Abs), Aqueous solubility (Sol), Hepatotoxicity (Tox_P), CYP2D6 binding (CYP_P), Plasma protein binding (PPB_P), AlogP98 (AlogP) และ Polar surface area (PSA)

การทำโมเลกุลาร์ดีคกิ้งระหว่างรีเซปเตอร์ (คือ α,β -ทูบูลิน) กับ ลิแกนด์ (คือ สารอนุพันธ์) จะใช้ Dock Ligand (CDOCKER) protocol ในโปรแกรม DS2018 ได้ผลลัพธ์คือ พลังงานอันตรกิริยาและโครงสร้าง

เสถียรระหว่างสารอนุพันธ์กับเรซิดิวส์ (Residues) ภายในตำแหน่งเข้าจับ (binding site) ของ α,β -ทูบูลิน

1.5. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- (1) การตีพิมพ์เผยแพร่ผลงานวิจัยในวารสารวิชาการระดับชาติและระดับนานาชาติ และ/หรือ การนำเสนอผลงานวิจัยในที่ประชุมระดับชาติและระดับนานาชาติ
- (2) การผลิตบัณฑิตในระดับปริญญาโทและปริญญาเอกในสาขาวิชาเคมีที่มีความรู้ความเชี่ยวชาญ เฉพาะด้าน จากองค์ความรู้ใหม่ที่ได้รับในการทำวิจัย
- (3) คาดหวังว่าอาจนำผลการวิจัยไปต่อยอดทางเภสัชเคมีเพื่อทดสอบการออกฤทธิ์ของยาในระดับ เซลล์ (หากมีนักวิจัยในสาขาที่เกี่ยวข้องต้องการข้อมูลการวิจัยเพื่อนำไปต่อยอด)

บทที่ 2

เนื้อเรื่อง

2.1. รายละเอียดเกี่ยวกับวิธีการดำเนินการวิจัย

ขั้นตอนและวิธีการดำเนินการศึกษาวิจัยทางเคมีคอมพิวเตอร์เพื่อออกแบบและพัฒนาสารอนุพันธ์ชนิดใหม่ของโคลชิซินและของโนโคตาโซล ประกอบด้วย

- (1) การเตรียมแบบจำลองของรีเซปเตอร์คือ α, β -ทูบูลิน
- (2) การเตรียมแบบจำลองโมเลกุลของสารอนุพันธ์ทั้งหมด
 - สารอนุพันธ์ชนิดใหม่ของโคลชิซิน จำนวน 3 ชุดตัวอย่าง ชุดละ 60 สารอนุพันธ์
 - สารอนุพันธ์ชนิดใหม่ของโนโคตาโซล จำนวน 3 ชุดตัวอย่าง ชุดละ 60 สารอนุพันธ์
- (3) ใช้ *ADMET Descriptors* protocol คำนวณสมบัติฟิสิกส์เคมีคัลและ ADMET ของสารอนุพันธ์
- (4) ใช้ *Dock Ligands (CDOCKER)* protocol คำนวณ Receptor-Ligand interactions ระหว่าง α, β -ทูบูลิน กับสารอนุพันธ์ทั้งหมด
- (5) วิเคราะห์ผล ADMET ของสารอนุพันธ์ และอันตรกิริยาระหว่างรีเซปเตอร์กับสารอนุพันธ์ชนิดใหม่ เพื่อประเมินความน่าจะเป็นของกลุ่มยาต้านมะเร็งที่มีเสถียรภาพในการจับกับโปรตีนเป้าหมายสูงขึ้นไปรมยามีสมบัติความเป็นยาที่ดี และมีความเป็นพิษต่อตับน้อยมากอย่างมีนัยสำคัญ

2.1.1. เตรียมแบบจำลองของ α, β -ทูบูลิน

ทำการ download ไฟล์โครงสร้างเอ็กซ์เรย์ (X-ray structure) ของโปรตีนกับโมเลกุลยา จากฐานข้อมูล Protein Data Bank (PDB) และแสดงโครงสร้างแบบ 3 มิติด้วยโปรแกรม Discovery Studio 2018 (DS2018) และตัดหน่วยย่อยที่ไม่ต้องการออกของโครงสร้าง ผลลัพธ์ที่ได้คือแบบจำลองโครงสร้างแบบ 3 มิติของ α, β -ทูบูลิน และตำแหน่งเข้าจับ (Binding site)

2.1.2. เตรียมแบบจำลองโมเลกุลของสารอนุพันธ์

ใช้โปรแกรม BIOVIA Draw 2018 ในการวาดโครงสร้างโมเลกุลแบบ 2 มิติของสารอนุพันธ์ จากนั้นใช้โปรแกรม DS2018 ในการปรับให้เป็นโครงสร้างแบบ 3 มิติ และทำการ optimize โครงสร้างของสารอนุพันธ์

2.1.3. คำนวณสมบัติฟิสิกส์เคมีคัลและ ADMET ของสารอนุพันธ์ โดยใช้ *ADMET Descriptors* protocol

ADMET Descriptors protocol เป็นโปรโตคอลหนึ่งของโปรแกรม DS2018 ซึ่งใช้ QSAR models ในการคำนวณ (ประเมิน) สมบัติต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับ ADMET สำหรับโมเลกุลขนาดเล็ก ได้แก่ Aqueous solubility, Blood-brain barrier penetration, Cytochrome P450 2D6 inhibition, Hepatotoxicity, Human intestinal absorption และ Plasma-protein binding จะถูกใช้ในการคำนวณสมบัติฟิสิกส์เคมีคัลและ ADMET ของสารอนุพันธ์ทั้งหมด

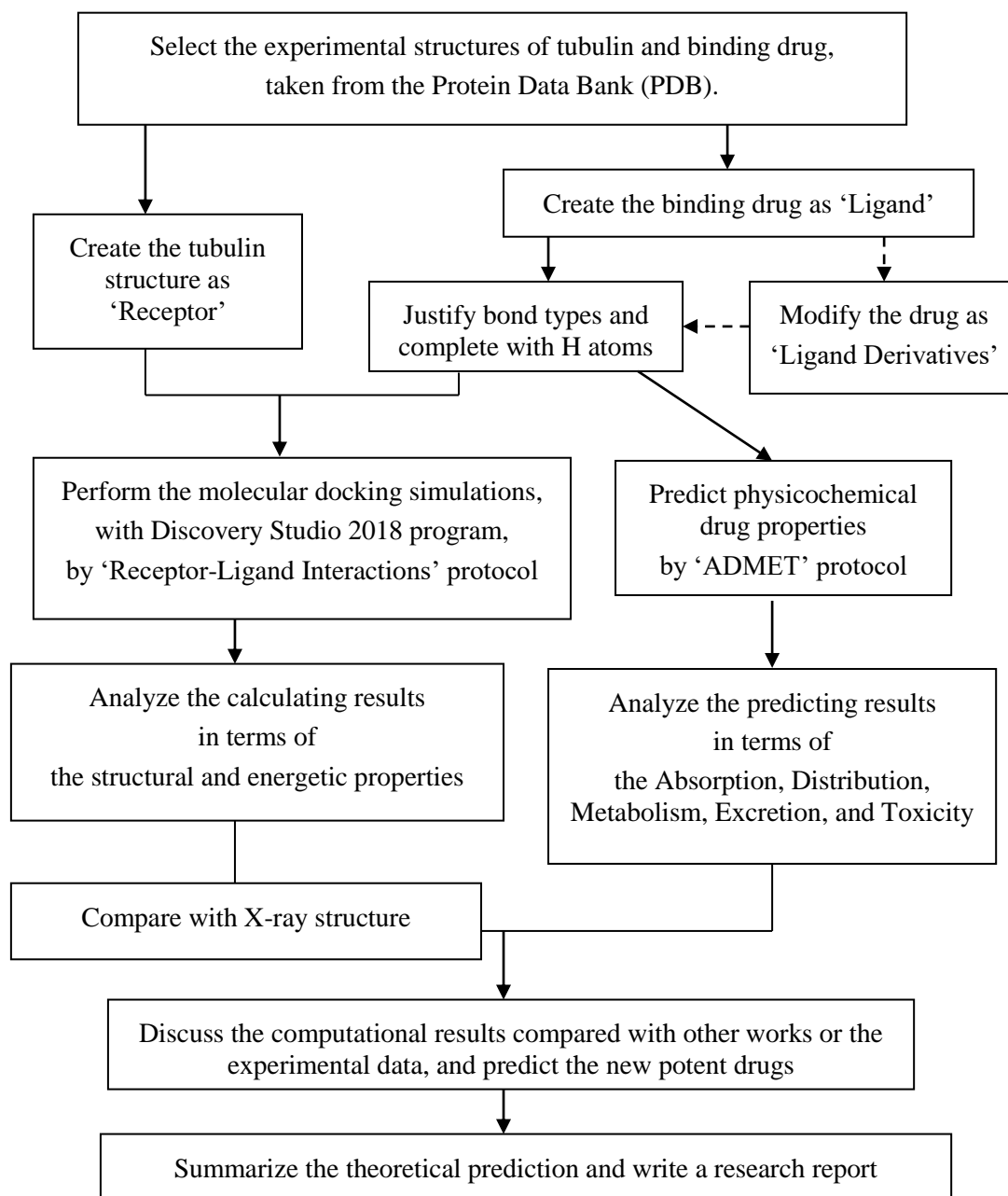
2.1.4. คำนวณ Receptor-Ligand interactions ระหว่าง α,β -ทูปูลิน กับสารอนุพันธ์ โดยใช้ *Dock Ligands (CDOCKER) protocol*

Dock Ligands (CDOCKER) protocol เป็นโปรโตคอลของโปรแกรม DS2018 ซึ่งคำนวณโดยใช้ CHARMM-based molecular dynamics (MD) scheme สำหรับการจำลองโมเลกุลาร์ไดนามิกส์ โดยที่ CHARMM (Chemistry at HARvard Molecular Mechanics) forcefield ถูกพัฒนาขึ้นและมีประสิทธิภาพในการคำนวณและจำลองแบบ (Calculations and Simulations) ทั้งทางด้าน geometries, interaction and conformation energies, local minima, barriers to rotation, time-dependent dynamic behavior และ free energy (Wu, 2003; Momany & Rone, 1992)

Dock Ligands (CDOCKER) protocol ถูกใช้ในการจำลองโมเลกุลาร์ไดนามิกส์เพื่อคำนวณอันตรกิริยา (Receptor-Ligand interactions) ระหว่าง α,β -ทูปูลิน กับสารอนุพันธ์แต่ละชนิด รวมทั้งให้ข้อมูลโครงสร้างเสถียรในการเข้าจับของสารอนุพันธ์ในตำแหน่งเข้าจับ

2.1.5. วิเคราะห์ผล ADMET ของสารอนุพันธ์ชนิดใหม่ และอันตรกิริยาระหว่างรีเซพเตอร์กับสารอนุพันธ์

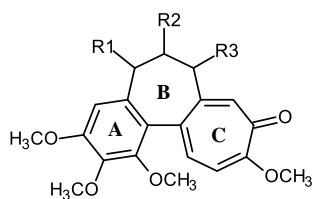
- 1) ทำการวิเคราะห์และจัดกลุ่มของสารอนุพันธ์ชนิดใหม่ที่ผ่านเกณฑ์ที่กำหนด นั่นคือ มีสมบัติความเป็นยาที่ดี และมีความเป็นพิษต่อตับน้อยมากอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับยาด้านมะเร็งต้นแบบ
- 2) ทำการวิเคราะห์และจัดกลุ่มของสารอนุพันธ์ชนิดใหม่ที่มีความเสถียรในการเข้าจับสูงขึ้น (Higher stability) โดยพิจารณาจากค่าโครงสร้างการเข้าจับที่มีพลังงานอันตรกิริยาลดต่ำสุด (Lowest-energy conformations)
- 3) ประเมินความน่าจะเป็นของกลุ่มยาด้านมะเร็งชนิดใหม่ที่มีศักยภาพพัฒนาเป็นสารยับยั้งไมโครทูบูล มีเสถียรภาพในการจับกับโปรตีนเป้าหมายสูงขึ้น มีสมบัติความเป็นยาที่ดี มีความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติต่ำมากอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มยาเคมีบำบัดที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน



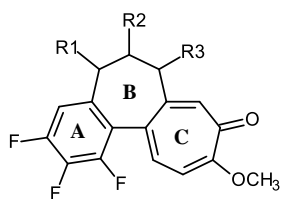
ภาพที่ 2.1 แผนผังแสดงขั้นตอนการศึกษาวิจัยโดยอาศัยระเบียบวิธีทางเคมีคอมพิวเตอร์

2.2. ผลการวิจัยสารยับยั้งไมโครทิวบูลจากกลุ่มสารอนุพันธ์ชนิดใหม่ของโคลชิซิน

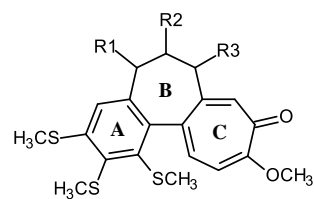
ได้ทำการออกแบบสารอนุพันธ์ชนิดใหม่ของโคลชิซิน จำนวน 3 ชุดตัวอย่าง ชุดละ 60 สารอนุพันธ์



ชุด 1 (C)



ชุด 2 (Cf)

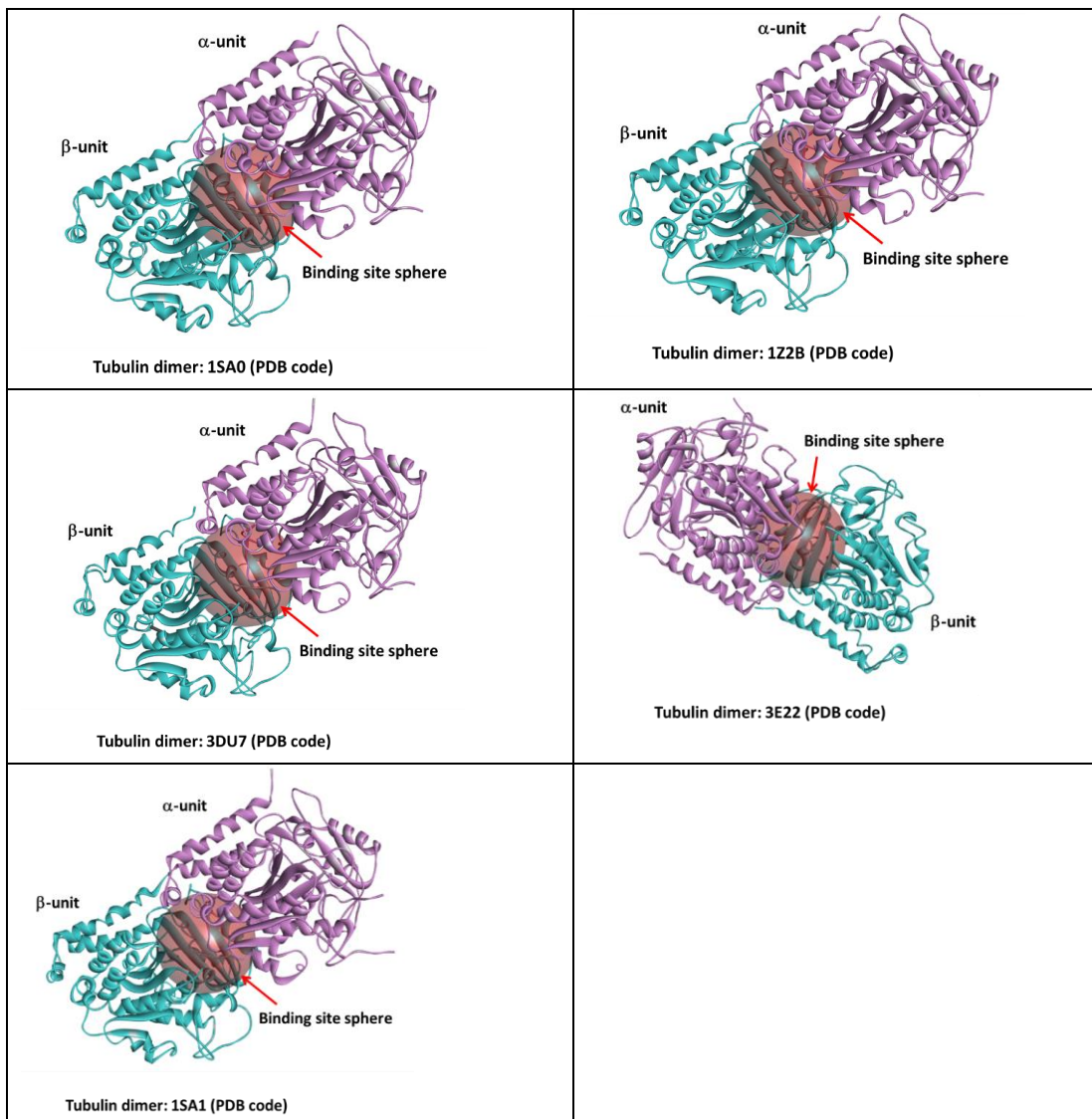


ชุด 2 (Cs)

ตารางที่ 2.1 หมู่ฟังก์ชัน 20 ชนิด ที่ใช้เป็นหมู่แทนที่ R1 หรือ R2 หรือ R3 ของชุด 1, 2 และ 3

Code	Substituent Group	Code	Substituent Group	Code	Substituent Group
1		8		15	
2		9		16	
3		10		17	
4		11		18	
5		12		19	
6		13		20	
7		14			

และใช้แบบจำลองของรีเซปเตอร์คือ α, β -ทูบูลิน จาก PDB code: 1SA0, 1Z2B, 3DU7, 3E22 และ 1SA1 ดังแสดงในภาพที่ 2.2



ภาพที่ 2.2 โครงสร้าง α, β -ทูบูลิน ที่สร้างมาจาก PDB code: 1SA0, 1Z2B, 3DU7, 3E22 และ 1SA1

ผลการศึกษาวิจัยที่ได้รับแบ่งเป็น 2 ส่วน คือ (1) ผลการประเมินสมบัติทางฟิสิกเคมีคัลและ ADMET ของสารอนุพันธ์ และ (2) อันตรกิริยาระหว่างสารอนุพันธ์กับทูบูลิน ดังแสดงในตารางที่ 2.2 – 2.4

ตารางที่ 2.2 ชุด 1 (C1-C20; R1,R2,R3): ค่าสมบัติฟิสิกส์เคมีคัล, ADMET และพลังงานอันตรกิริยาระหว่างสารอนุพันธ์ของโคลชิซินกับทูปูลิน

ADMET and E_int of C1-C20 (R1,R2,R3)															cn2	cn2	cn2	loc	pod
Index	Name	Tox_P	CYP_P	PPB_P	%Abs	%BBB	AlogP	PSA	Abs	Sol	BBB	No. atoms	Molecular Formula	MW	E_1sa0	E_1z2b	E_3du7	E_3e22	E_1sa1
1	C1R1	2.43	-6.78	-8.93	95	95	2.04	83	0	3	3	54	C22 H25 N O6	399.45	-47.79	-46.51	-47.64	-50.61	-54.06
2	C1R2	4.76	-5.05	-10.72	95	95	1.91	83	0	3	3	54	C22 H25 N O6	399.45	-42.93	-55.87	-49.04	-58.20	-53.88
3	C1R3	16.47	-7.36	-26.47	95	95	2.04	83	0	3	3	54	C22 H25 N O6	399.45	-54.69	-56.90	-50.55	-58.26	-52.76
4	C2R1	2.18	-6.03	-10.56	95	95	2.34	83	0	2	3	55	C22 H25 N O6 S	431.52	-48.61	-49.45	-53.09	-50.83	-53.51
5	C2R2	4.10	-4.29	-12.35	95	95	2.21	83	0	2	3	55	C22 H25 N O6 S	431.52	-47.04	-56.63	-52.63	-59.01	-50.12
6	C2R3	13.90	-6.61	-25.33	95	95	2.34	83	0	2	3	55	C22 H25 N O6 S	431.52	-54.65	-58.07	-53.68	-58.88	-54.64
7	C3R1	2.19	-8.37	-10.74	95	99	1.37	104	0	3	3	55	C22 H25 N O7	415.45	-50.06	-54.66	-54.64	-52.51	-58.38
8	C3R2	4.65	-6.63	-12.52	95	99	1.24	104	0	3	3	55	C22 H25 N O7	415.45	-49.95	-50.20	-49.51	-54.18	-52.09
9	C3R3	13.92	-8.95	-25.50	95	99	1.37	104	0	3	3	55	C22 H25 N O7	415.45	-56.78	-58.94	-55.04	-59.80	-57.39
10	C4R1	1.99	-6.94	-10.01	95	99	1.08	110	0	3	3	56	C22 H26 N2 O6	414.46	-45.74	-53.13	-52.63	-56.42	-57.43
11	C4R2	4.31	-5.21	-11.79	95	99	0.95	110	0	3	3	56	C22 H26 N2 O6	414.46	-62.62	-59.73	-53.03	-57.38	-54.78
12	C4R3	13.71	-7.52	-24.77	95	99	1.08	110	0	3	3	56	C22 H26 N2 O6	414.46	-56.73	-59.74	-55.47	-61.26	-56.42
13	C5R1	4.63	-4.38	-7.35	95	95	2.69	92	0	2	3	55	C22 H25 N O7	415.45	-52.21	-50.33	-53.57	-51.74	-55.27
14	C5R2	7.06	-3.05	-9.06	95	95	2.55	92	0	2	3	55	C22 H25 N O7	415.45	-47.53	-59.53	-54.84	-59.94	-54.61
15	C5R3	14.18	-4.96	-18.40	95	95	2.69	92	0	2	3	55	C22 H25 N O7	415.45	-55.52	-59.81	-53.96	-59.89	-54.37
16	C6R1	3.13	-5.42	-8.87	95	>99	1.80	119	0	2	4	54	C21 H24 N2 O7	416.44	-43.83	-50.51	-53.72	-55.44	-51.54
17	C6R2	5.56	-4.09	-10.41	95	>99	1.67	119	0	2	4	54	C21 H24 N2 O7	416.44	-56.86	-58.07	-55.06	-57.42	-55.16
18	C6R3	12.68	-6.00	-19.92	95	>99	1.80	119	0	2	4	54	C21 H24 N2 O7	416.44	-55.56	-60.30	-53.25	-59.37	-53.88
19	C7R1	4.07	-5.32	-8.19	95	99	2.46	106	0	2	3	55	C23 H24 N2 O6	424.46	-48.53	-56.51	-47.18	-46.15	-53.63
20	C7R2	5.91	-5.41	-7.61	95	99	2.46	106	0	2	3	55	C23 H24 N2 O6	424.46	-47.39	-55.08	-49.95	-47.89	-52.60
21	C7R3	5.86	-6.01	-9.27	95	99	2.46	106	0	2	3	55	C23 H24 N2 O6	424.46	-55.43	-58.51	-55.70	-60.63	-47.50
22	C8R1	2.26	-4.07	-11.14	95	95	2.84	83	0	2	3	58	C23 H27 N O6 S	445.54	-51.94	-51.32	-55.77	-52.57	-52.93
23	C8R2	4.10	-4.16	-10.55	95	95	2.84	83	0	2	3	58	C23 H27 N O6 S	445.54	-50.11	-53.35	-53.49	-64.06	-50.92
24	C8R3	4.05	-4.77	-12.21	95	95	2.84	83	0	2	3	58	C23 H27 N O6 S	445.54	-58.00	-59.76	-55.43	-63.64	-52.58
25	C9R1	5.22	-4.30	-10.83	95	>99	3.47	104	0	2	4	62	C27 H27 N O7	477.52	-51.74	-47.60	-57.53	-56.98	-57.47
26	C9R2	7.36	-3.67	-12.25	95	>99	3.33	104	0	2	4	62	C27 H27 N O7	477.52	-52.90	-71.29	-62.79	-64.81	-50.14
27	C9R3	15.36	-5.27	-21.90	95	>99	3.47	104	0	2	4	62	C27 H27 N O7	477.52	-68.12	-65.85	-62.44	-66.86	-51.81
28	C10R1	7.16	-6.65	-10.85	95	>99	2.96	110	0	2	4	63	C27 H28 N2 O6	476.54	-45.54	-56.49	-57.55	-59.39	-44.10
29	C10R2	9.43	-6.06	-12.27	95	>99	2.83	110	0	2	4	63	C27 H28 N2 O6	476.54	-69.42	-68.36	-65.99	-70.03	-47.98
30	C10R3	17.48	-7.62	-22.52	95	>99	2.96	110	0	2	4	63	C27 H28 N2 O6	476.54	-62.25	-67.41	-60.10	-67.76	-52.10

ตารางที่ 2.2 ชุด 1 (C1-C20; R1,R2,R3): (ต่อ)

ADMET and E _{int} of C1-C20 (R1,R2,R3)														cn2	cn2	cn2	loc	pod	
Index	Name	Tox_P	CYP_P	PPB_P	%Abs	%BBB	AlogP	PSA	Abs	Sol	BBB	No. atoms	Molecular Formula	MW	E_1sa0	E_1z2b	E_3du7	E_3e22	E_1sa1
31	C11R1	5.33	-4.24	-9.17	95	>99	3.83	104	0	2	4	63	C27 H27 N O7 S	509.59	-53.24	-65.36	-59.10	-54.55	-47.04
32	C11R2	7.47	-3.79	-10.59	95	>99	3.69	104	0	2	4	63	C27 H27 N O7 S	509.59	-71.63	-71.04	-57.29	-73.90	-51.95
33	C11R3	15.47	-5.21	-20.24	95	>99	3.83	104	0	2	4	63	C27 H27 N O7 S	509.59	-65.69	-68.97	-62.99	-70.05	-54.44
34	C12R1	6.38	-5.70	-8.13	95	>99	3.32	110	0	2	4	64	C27 H28 N2 O6 S	508.60	-52.01	-57.18	-60.16	-58.24	-40.84
35	C12R2	8.52	-5.07	-9.55	95	>99	3.19	110	0	2	4	64	C27 H28 N2 O6 S	508.60	-69.79	-70.48	-65.53	-72.57	-47.84
36	C12R3	16.52	-6.67	-19.20	95	>99	3.32	110	0	2	4	64	C27 H28 N2 O6 S	508.60	-64.06	-68.30	-62.16	-69.23	-54.69
37	C13R1	5.19	-4.00	-9.08	95	>99	3.45	113	0	2	4	66	C28 H29 N O8	507.55	-56.60	-48.97	-63.51	-56.29	-46.07
38	C13R2	7.33	-3.37	-10.51	95	>99	3.31	113	0	2	4	66	C28 H29 N O8	507.55	-74.54	-75.98	-68.12	-77.46	-50.82
39	C13R3	15.33	-4.97	-20.15	95	>99	3.45	113	0	2	4	66	C28 H29 N O8	507.55	-67.13	-73.17	-66.41	-72.69	-57.53
40	C14R1	5.39	-5.92	-8.09	95	>99	2.95	119	0	2	4	67	C28 H30 N2 O7	506.56	-56.21	-59.73	-61.31	-55.51	-52.49
41	C14R2	7.66	-5.29	-9.51	95	>99	2.81	119	0	2	4	67	C28 H30 N2 O7	506.56	-71.25	-75.16	-68.77	-66.02	-45.69
42	C14R3	15.52	-6.89	-19.16	95	>99	2.95	119	0	2	4	67	C28 H30 N2 O7	506.56	-66.51	-75.03	-66.46	-73.08	-55.55
43	C15R1	0.41	-8.97	-9.61	95	>99	1.89	121	0	3	4	60	C24 H27 N O8	457.49	-55.67	-59.51	-57.21	-63.32	-56.94
44	C15R2	2.73	-7.23	-11.39	95	>99	1.75	121	0	3	4	60	C24 H27 N O8	457.49	-58.11	-59.46	-56.93	-58.67	-56.33
45	C15R3	11.65	-9.55	-24.23	95	>99	1.89	121	0	3	4	60	C24 H27 N O8	457.49	-62.05	-64.29	-58.00	-69.94	-60.74
46	C16R1	3.01	-6.02	-10.05	95	99	2.49	100	0	2	3	60	C24 H27 N O7 S	473.55	-51.61	-55.26	-55.66	-55.97	-51.60
47	C16R2	5.34	-4.28	-11.83	95	99	2.36	100	0	2	3	60	C24 H27 N O7 S	473.55	-54.56	-57.79	-57.00	-58.98	-49.38
48	C16R3	14.26	-6.60	-24.66	95	99	2.49	100	0	2	3	60	C24 H27 N O7 S	473.55	-59.52	-68.85	-57.69	-66.56	-55.98
49	C17R1	2.80	-6.88	-9.94	95	>99	2.05	123	0	3	4	66	C27 H29 N3 O7	507.55	-62.04	-63.15	-63.70	-62.32	-51.11
50	C17R2	5.12	-5.14	-11.72	95	>99	1.91	123	0	3	4	66	C27 H29 N3 O7	507.55	-66.66	-63.46	-64.65	-62.63	-51.61
51	C17R3	14.04	-7.46	-24.56	95	>99	2.05	123	0	3	4	66	C27 H29 N3 O7	507.55	-70.70	-71.93	-68.28	-78.50	-64.31
52	C18R1	4.40	-7.50	-10.42	95	>99	2.95	106	0	2	4	66	C27 H29 N3 O6 S	523.62	-59.78	-61.98	-60.85	-53.57	-50.31
53	C18R2	6.86	-5.76	-12.20	95	>99	2.81	106	0	2	4	66	C27 H29 N3 O6 S	523.62	-62.18	-64.07	-59.96	-64.37	-51.05
54	C18R3	15.64	-8.08	-25.04	95	>99	2.95	106	0	2	4	66	C27 H29 N3 O6 S	523.62	-68.50	-75.03	-62.49	-77.41	-61.87
55	C19R1	1.46	-7.98	-13.36	95	99	2.45	103	0	2	3	69	C27 H32 N2 O7 S	528.63	-58.36	-57.86	-59.35	-63.53	-48.03
56	C19R2	3.30	-8.07	-12.77	95	99	2.45	103	0	2	3	69	C27 H32 N2 O7 S	528.63	-69.63	-78.72	-69.46	-72.59	-58.78
57	C19R3	3.25	-8.67	-14.44	95	99	2.45	103	0	2	3	69	C27 H32 N2 O7 S	528.63	-68.25	-74.18	-70.96	-73.20	-60.54
58	C20R1	0.40	-8.93	-15.65	99	>99	1.19	130	1	3	4	70	C27 H33 N3 O7	511.58	-58.78	-66.35	-55.39	-66.63	-55.02
59	C20R2	2.24	-9.02	-15.06	99	>99	1.19	130	1	3	4	70	C27 H33 N3 O7	511.58	-71.21	-63.31	-75.67	-81.07	-56.12
60	C20R3	2.19	-9.62	-16.73	99	>99	1.19	130	1	3	4	70	C27 H33 N3 O7	511.58	-73.28	-70.84	-66.92	-73.63	-59.93
	max	17.48	-3.05	-7.35			3.83	130	1	3	4	70		528.63	-42.93	-46.51	-47.18	-46.15	-40.84
	min	0.40	-9.62	-26.47			0.95	83	0	2	3	54		399.45	-74.54	-78.72	-75.67	-81.07	-64.31

ตารางที่ 2.3 ชุด 2 (Cf1-Cf20; R1,R2,R3): ค่าสมบัติฟิสิกเคมีคัล, ADMET และพลังงานอันตรกิริยาระหว่างสารอนุพันธ์ของโคลชิซินกับทูปูลิน

ADMET and E_int of Cf1-Cf20 (R1,R2,R3)														cn2	cn2	cn2	loc	pod	
Index	Name	Tox_P	CYP_P	PPB_P	%Abs	%BBB	AlogP	PSA	Abs	Sol	BBB	No. atoms	Molecular Formula	MW	E_1sa0	E_1z2b	E_3du7	E_3e22	E_1sa1
1	Cf1R1	1.79	-1.83	-4.82	95	95	2.71	56	0	2	2	42	C19 H16 F3 N O3	363.34	-42.99	-41.31	-41.95	-39.81	-40.66
2	Cf1R2	3.24	-0.68	-5.83	95	95	2.57	56	0	2	2	42	C19 H16 F3 N O3	363.34	-38.31	-42.91	-37.82	-37.08	-38.97
3	Cf1R3	7.14	-2.41	-12.06	95	95	2.71	56	0	2	2	42	C19 H16 F3 N O3	363.34	-38.78	-45.07	-40.75	-45.66	-39.66
4	Cf2R1	0.31	-2.78	-6.76	95	95	3.01	56	0	2	2	43	C19 H16 F3 N O3 S	395.40	-38.97	-42.10	-39.26	-40.86	-37.44
5	Cf2R2	1.90	-1.09	-7.60	95	95	2.87	56	0	2	2	43	C19 H16 F3 N O3 S	395.40	-42.42	-38.23	-39.53	-46.03	-36.72
6	Cf2R3	5.08	-3.36	-13.31	95	95	3.01	56	0	2	2	43	C19 H16 F3 N O3 S	395.40	-42.64	-44.11	-42.96	-45.56	-43.44
7	Cf3R1	0.86	-3.81	-6.83	95	95	2.04	77	0	3	3	43	C19 H16 F3 N O4	379.34	-43.17	-41.96	-47.40	-41.01	-44.71
8	Cf3R2	2.32	-2.07	-7.66	95	95	1.90	77	0	3	3	43	C19 H16 F3 N O4	379.34	-43.70	-45.52	-42.97	-47.85	-41.31
9	Cf3R3	5.63	-4.38	-13.37	95	95	2.04	77	0	3	3	43	C19 H16 F3 N O4	379.34	-43.29	-47.03	-46.40	-42.66	-46.87
10	Cf4R1	0.63	-2.38	-6.28	95	95	1.75	83	0	2	3	44	C19 H17 F3 N2 O3	378.35	-42.88	-44.58	-47.61	-41.72	-45.59
11	Cf4R2	2.08	-0.65	-7.11	95	95	1.61	83	0	2	3	44	C19 H17 F3 N2 O3	378.35	-43.40	-45.37	-42.71	-47.09	-39.37
12	Cf4R3	5.40	-2.96	-12.82	95	95	1.75	83	0	2	3	44	C19 H17 F3 N2 O3	378.35	-44.87	-47.17	-44.36	-48.60	-45.57
13	Cf5R1	3.05	-0.92	-2.57	95	95	3.35	65	0	2	2	43	C19 H16 F3 N O4	379.34	-44.58	-43.69	-46.28	-41.90	-45.12
14	Cf5R2	4.61	0.41	-3.16	95	95	3.22	65	0	2	2	43	C19 H16 F3 N O4	379.34	-40.97	-47.30	-42.27	-46.04	-36.70
15	Cf5R3	7.39	-1.50	-7.48	95	95	3.35	65	0	2	2	43	C19 H16 F3 N O4	379.34	-45.00	-42.96	-43.00	-49.84	-43.65
16	Cf6R1	2.33	-2.62	-4.36	95	95	2.47	92	0	2	3	42	C18 H15 F3 N2 O4	380.33	-40.56	-40.96	-35.09	-42.32	-37.46
17	Cf6R2	3.89	-1.29	-4.95	95	95	2.33	92	0	2	3	42	C18 H15 F3 N2 O4	380.33	-42.49	-46.27	-39.36	-48.76	-36.96
18	Cf6R3	6.67	-3.20	-9.26	95	95	2.47	92	0	2	3	42	C18 H15 F3 N2 O4	380.33	-42.37	-46.24	-43.01	-46.96	-41.29
19	Cf7R1	2.20	-1.66	-4.34	95	95	3.12	79	0	2	2	43	C20 H15 F3 N2 O3	388.35	-41.48	-41.68	-41.34	-43.96	-46.86
20	Cf7R2	3.17	-1.75	-2.80	95	95	3.12	79	0	2	2	43	C20 H15 F3 N2 O3	388.35	-39.08	-40.67	-40.18	-39.17	-35.45
21	Cf7R3	2.25	-2.35	-3.43	95	95	3.12	79	0	2	2	43	C20 H15 F3 N2 O3	388.35	-44.08	-46.03	-41.36	-47.13	-46.82
22	Cf8R1	0.48	-1.62	-6.79	95	95	3.50	56	0	2	1	46	C20 H18 F3 N O3 S	409.43	-41.23	-42.74	-43.21	-43.42	-50.01
23	Cf8R2	1.45	-1.71	-5.26	95	95	3.50	56	0	2	1	46	C20 H18 F3 N O3 S	409.43	-41.49	-41.49	-43.76	-44.48	-37.84
24	Cf8R3	0.53	-2.32	-5.89	95	95	3.50	56	0	2	1	46	C20 H18 F3 N O3 S	409.43	-46.90	-43.52	-44.09	-50.71	-46.25
25	Cf9R1	3.11	-1.77	-6.60	95	95	4.13	77	0	2	2	50	C24 H18 F3 N O4	441.41	-46.35	-51.22	-52.05	-45.99	-40.16
26	Cf9R2	4.38	-1.13	-7.08	95	95	4.00	77	0	2	2	50	C24 H18 F3 N O4	441.41	-48.41	-59.20	-51.75	-58.37	-44.16
27	Cf9R3	8.03	-2.74	-11.53	95	95	4.13	77	0	2	2	50	C24 H18 F3 N O4	441.41	-51.89	-57.39	-48.84	-57.52	-45.47
28	Cf10R1	4.91	-3.95	-6.50	95	95	3.63	83	0	1	2	51	C24 H19 F3 N2 O3	440.42	-49.44	-49.98	-52.45	-45.84	-38.86
29	Cf10R2	5.87	-3.32	-6.97	95	95	3.49	83	0	2	2	51	C24 H19 F3 N2 O3	440.42	-54.65	-53.25	-49.73	-57.26	-38.98
30	Cf10R3	10.02	-4.92	-12.03	95	95	3.63	83	0	1	2	51	C24 H19 F3 N2 O3	440.42	-49.18	-53.65	-47.37	-55.39	-44.28

ตารางที่ 2.3 ชุด 2 (Cf1-Cf20; R1,R2,R3): (ต่อ)

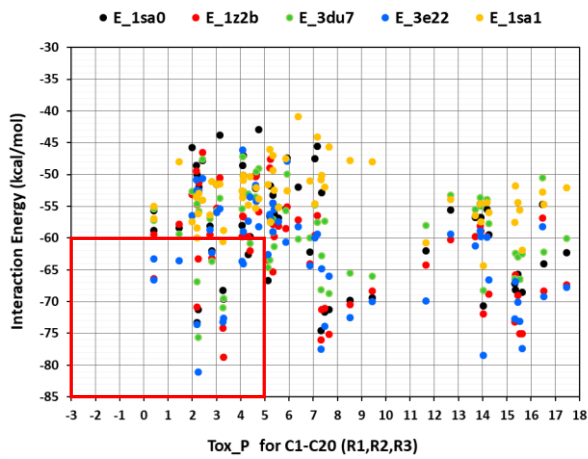
ADMET and E_int of Cf1-Cf20 (R1,R2,R3)														cn2	cn2	cn2	loc	pod	
Index	Name	Tox_P	CYP_P	PPB_P	%Abs	%BBB	AlogP	PSA	Abs	Sol	BBB	No. atoms	Molecular Formula	MW	E_1sa0	E_1z2b	E_3du7	E_3e22	E_1sa1
31	Cf11R1	3.85	-2.65	-4.48	95	99	4.49	77	0	1	1	51	C24 H18 F3 N O4 S	473.48	-45.39	-54.17	-49.76	-49.45	-41.52
32	Cf11R2	5.12	-2.01	-4.96	95	99	4.36	77	0	1	2	51	C24 H18 F3 N O4 S	473.48	-53.75	-46.54	-48.44	-57.86	-44.09
33	Cf11R3	8.78	-3.62	-9.41	95	99	4.49	77	0	1	1	51	C24 H18 F3 N O4 S	473.48	-54.13	-58.36	-53.41	-57.55	-41.01
34	Cf12R1	4.74	-3.73	-3.50	95	99	3.99	83	0	1	2	52	C24 H19 F3 N2 O3 S	472.49	-43.06	-50.36	-48.22	-46.65	-41.29
35	Cf12R2	6.01	-3.10	-4.02	95	99	3.85	83	0	1	2	52	C24 H19 F3 N2 O3 S	472.49	-46.21	-58.18	-50.66	-60.29	-37.42
36	Cf12R3	9.66	-4.70	-8.43	95	99	3.99	83	0	1	2	52	C24 H19 F3 N2 O3 S	472.49	-52.54	-57.74	-49.50	-57.72	-39.64
37	Cf13R1	3.85	-2.92	-4.06	95	99	4.12	86	0	2	2	54	C25 H20 F3 N O5	471.44	-50.12	-56.42	-51.87	-53.75	-46.34
38	Cf13R2	5.12	-2.29	-4.53	95	99	3.98	86	0	2	2	54	C25 H20 F3 N O5	471.44	-49.54	-63.11	-55.72	-55.96	-50.01
39	Cf13R3	8.77	-3.89	-8.99	95	99	4.12	86	0	2	2	54	C25 H20 F3 N O5	471.44	-50.48	-60.44	-55.85	-57.58	-48.84
40	Cf14R1	4.04	-4.73	-2.78	95	99	3.61	92	0	1	2	55	C25 H21 F3 N2 O4	470.45	-48.64	-54.50	-50.86	-52.09	-45.42
41	Cf14R2	5.00	-4.10	-3.26	95	99	3.48	92	0	1	3	55	C25 H21 F3 N2 O4	470.45	-48.95	-59.03	-53.86	-58.01	-45.92
42	Cf14R3	8.96	-5.71	-7.71	95	99	3.61	92	0	1	2	55	C25 H21 F3 N2 O4	470.45	-55.37	-58.28	-51.08	-61.29	-46.84
43	Cf15R1	-0.25	-6.58	-4.97	95	99	2.56	94	0	2	3	48	C21 H18 F3 N O5	421.38	-47.25	-49.70	-47.71	-49.11	-43.07
44	Cf15R2	1.20	-4.85	-5.80	95	95	2.42	94	0	2	3	48	C21 H18 F3 N O5	421.38	-47.62	-46.45	-50.71	-54.01	-44.83
45	Cf15R3	4.04	-7.16	-11.37	95	99	2.56	94	0	2	3	48	C21 H18 F3 N O5	421.38	-50.84	-52.99	-47.81	-56.36	-50.39
46	Cf16R1	1.00	-3.56	-5.14	95	95	3.16	74	0	2	2	48	C21 H18 F3 N O4 S	437.44	-46.83	-50.37	-45.74	-50.02	-42.69
47	Cf16R2	2.45	-1.83	-5.97	95	95	3.02	74	0	2	2	48	C21 H18 F3 N O4 S	437.44	-43.95	-45.93	-49.03	-45.93	-42.29
48	Cf16R3	5.29	-4.14	-11.54	95	95	3.16	74	0	2	2	48	C21 H18 F3 N O4 S	437.44	-50.49	-52.97	-49.68	-47.36	-46.65
49	Cf17R1	1.43	-3.90	-4.57	95	99	2.71	96	0	2	3	54	C24 H20 F3 N3 O4	471.44	-53.02	-59.50	-56.29	-58.87	-46.54
50	Cf17R2	2.89	-2.74	-5.58	95	99	2.58	96	0	2	3	54	C24 H20 F3 N3 O4	471.44	-50.64	-52.87	-57.20	-53.57	-53.32
51	Cf17R3	5.72	-4.48	-10.97	95	99	2.71	96	0	2	3	54	C24 H20 F3 N3 O4	471.44	-59.01	-62.60	-53.88	-66.44	-46.66
52	Cf18R1	3.04	-6.02	-5.05	95	95	3.61	79	0	2	2	54	C24 H20 F3 N3 O3 S	487.51	-51.35	-59.09	-51.68	-52.46	-44.61
53	Cf18R2	4.19	-4.28	-5.88	95	95	3.48	79	0	2	2	54	C24 H20 F3 N3 O3 S	487.51	-49.96	-59.95	-51.19	-50.87	-48.04
54	Cf18R3	7.34	-6.60	-11.45	95	95	3.61	79	0	2	2	54	C24 H20 F3 N3 O3 S	487.51	-57.41	-59.54	-53.65	-63.52	-47.17
55	Cf19R1	-0.33	-5.92	-8.14	95	95	3.12	77	0	2	2	57	C24 H23 F3 N2 O4 S	492.52	-47.87	-57.99	-56.78	-53.74	-45.83
56	Cf19R2	0.64	-6.01	-6.61	95	95	3.12	77	0	2	2	57	C24 H23 F3 N2 O4 S	492.52	-47.39	-57.78	-55.13	-60.53	-43.51
57	Cf19R3	-0.28	-6.61	-7.23	95	95	3.12	77	0	2	2	57	C24 H23 F3 N2 O4 S	492.52	-52.01	-59.71	-55.76	-62.84	-46.05
58	Cf20R1	-1.50	-6.00	-11.02	95	99	1.86	103	0	2	3	58	C24 H24 F3 N3 O4	475.47	-54.58	-58.41	-54.39	-54.38	-48.41
59	Cf20R2	-0.53	-6.09	-9.48	95	99	1.86	103	0	2	3	58	C24 H24 F3 N3 O4	475.47	-56.89	-55.18	-53.61	-66.88	-46.48
60	Cf20R3	-1.45	-6.69	-10.11	95	99	1.86	103	0	2	3	58	C24 H24 F3 N3 O4	475.47	-59.42	-69.32	-49.27	-61.58	-49.35
	max	10.02	0.41	-2.57			4.49	103	0	3	3	58		492.52	-38.31	-38.23	-35.09	-37.08	-35.45
	min	-1.50	-7.16	-13.37			1.61	56	0	1	1	42		363.34	-59.42	-69.32	-57.20	-66.88	-53.32

ตารางที่ 2.4 ชุด 3 (Cs1-Cs20; R1,R2,R3): ค่าสมบัติฟิสิกส์เคมีคัล, ADMET และพลังงานอันตรกิริยาระหว่างสารอนุพันธ์ของโคลชิซินกับทูปูลิน

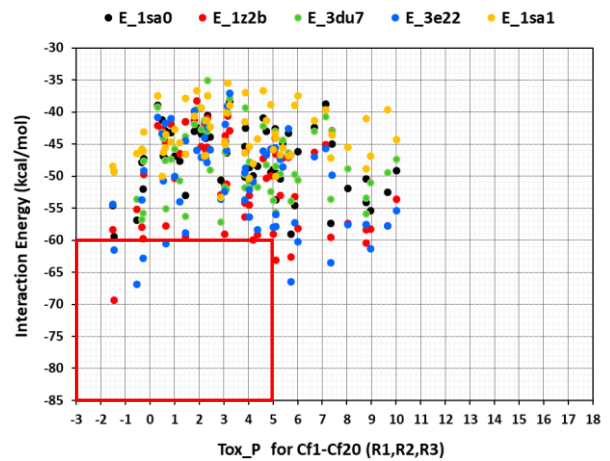
ADMET and E _{int} of Cs1-Cs20 (R1,R2,R3)															cn2	cn2	cn2	loc	pod
Index	Name	Tox_P	CYP_P	PPB_P	%Abs	%BBB	AlogP	PSA	Abs	Sol	BBB	No. atoms	Molecular Formula	MW	E _{1sa0}	E _{1z2b}	E _{3du7}	E _{3e22}	E _{1sa1}
1	Cs1R1	0.93	-4.23	-5.46	95	95	3.72	56	0	2	1	54	C22 H25 N O3 S3	447.65	-40.90	-49.32	-45.70	-44.61	-47.46
2	Cs1R2	2.39	-2.67	-6.30	95	95	3.58	56	0	2	1	54	C22 H25 N O3 S3	447.65	-49.49	-51.17	-45.15	-50.11	-49.37
3	Cs1R3	6.28	-4.81	-12.70	95	95	3.72	56	0	2	1	54	C22 H25 N O3 S3	447.65	-49.84	-55.96	-45.30	-56.63	-45.83
4	Cs2R1	0.87	-3.71	-8.62	95	95	4.02	56	0	2	1	55	C22 H25 N O3 S4	479.71	-43.42	-41.77	-47.87	-44.31	-50.60
5	Cs2R2	2.44	-1.98	-9.50	95	95	3.88	56	0	2	1	55	C22 H25 N O3 S4	479.71	-44.67	-54.87	-46.20	-46.25	-43.64
6	Cs2R3	5.64	-4.29	-15.16	95	95	4.02	56	0	2	1	55	C22 H25 N O3 S4	479.71	-52.54	-56.74	-46.64	-57.36	-45.23
7	Cs3R1	0.28	-4.57	-7.75	95	95	3.05	77	0	2	2	55	C22 H25 N O4 S3	463.65	-46.40	-43.12	-52.06	-47.87	-53.01
8	Cs3R2	1.87	-2.89	-8.58	95	95	2.91	77	0	2	2	55	C22 H25 N O4 S3	463.65	-51.71	-57.19	-48.78	-59.92	-43.55
9	Cs3R3	5.05	-5.15	-14.29	95	95	3.05	77	0	2	2	55	C22 H25 N O4 S3	463.65	-49.43	-57.73	-51.76	-57.53	-50.02
10	Cs4R1	0.18	-3.20	-7.10	95	95	2.76	83	0	2	3	56	C22 H26 N2 O3 S3	462.66	-49.26	-42.01	-51.41	-47.71	-52.16
11	Cs4R2	1.64	-2.04	-7.93	95	95	2.62	83	0	2	3	56	C22 H26 N2 O3 S3	462.66	-52.60	-56.97	-44.48	-60.19	-48.71
12	Cs4R3	4.95	-3.78	-13.64	95	95	2.76	83	0	2	3	56	C22 H26 N2 O3 S3	462.66	-55.13	-60.51	-48.64	-59.58	-49.98
13	Cs5R1	2.62	-2.56	-4.69	95	95	4.36	65	0	2	1	55	C22 H25 N O4 S3	463.65	-46.43	-42.66	-50.30	-42.87	-49.67
14	Cs5R2	4.18	-1.23	-5.28	95	95	4.23	65	0	2	1	55	C22 H25 N O4 S3	463.65	-54.58	-55.45	-46.26	-58.88	-43.38
15	Cs5R3	6.96	-3.14	-9.59	95	95	4.36	65	0	2	1	55	C22 H25 N O4 S3	463.65	-53.29	-59.39	-48.29	-55.56	-45.21
16	Cs6R1	1.20	-2.72	-6.58	95	99	3.48	92	0	1	3	54	C21 H24 N2 O4 S3	464.64	-41.31	-47.19	-44.40	-51.28	-46.83
17	Cs6R2	2.76	-1.39	-7.17	95	99	3.34	92	0	2	3	54	C21 H24 N2 O4 S3	464.64	-51.86	-53.10	-46.34	-47.92	-49.36
18	Cs6R3	5.54	-3.29	-11.49	95	99	3.48	92	0	1	3	54	C21 H24 N2 O4 S3	464.64	-47.57	-57.68	-47.12	-57.44	-46.49
19	Cs7R1	2.77	-3.00	-5.57	95	99	4.13	79	0	2	2	55	C23 H24 N2 O3 S3	472.66	-47.98	-46.05	-48.35	-46.80	-49.71
20	Cs7R2	3.74	-3.09	-4.04	95	99	4.13	79	0	2	2	55	C23 H24 N2 O3 S3	472.66	-52.06	-53.73	-46.42	-48.01	-42.32
21	Cs7R3	2.82	-3.70	-4.66	95	99	4.13	79	0	2	2	55	C23 H24 N2 O3 S3	472.66	-44.86	-51.27	-51.61	-58.99	-44.49
22	Cs8R1	1.07	-2.43	-9.21	95	95	4.51	56	0	1	1	58	C23 H27 N O3 S4	493.74	-43.22	-49.18	-49.86	-52.44	-47.59
23	Cs8R2	2.04	-2.52	-7.67	95	95	4.51	56	0	1	1	58	C23 H27 N O3 S4	493.74	-52.45	-57.32	-50.91	-49.68	-45.26
24	Cs8R3	1.12	-3.12	-8.30	95	95	4.51	56	0	1	1	58	C23 H27 N O3 S4	493.74	-55.95	-58.94	-50.44	-61.43	-47.29
25	Cs9R1	3.63	-3.14	-8.34	95	>99	5.14	77	0	1	4	62	C27 H27 N O4 S3	525.72	-41.49	-54.59	-53.84	-52.89	-41.64
26	Cs9R2	4.90	-2.51	-8.81	95	99	5.01	77	0	1	1	62	C27 H27 N O4 S3	525.72	-64.75	-66.69	-58.43	-69.32	-44.92
27	Cs9R3	8.55	-4.11	-13.27	95	>99	5.14	77	0	1	4	62	C27 H27 N O4 S3	525.72	-59.69	-65.61	-58.87	-64.75	-46.52
28	Cs10R1	5.28	-5.38	-8.09	95	99	4.64	83	0	1	2	63	C27 H28 N2 O3 S3	524.73	-52.39	-55.90	-57.03	-55.38	-37.67
29	Cs10R2	6.55	-4.74	-8.72	95	99	4.50	83	0	1	2	63	C27 H28 N2 O3 S3	524.73	-55.84	-66.82	-52.28	-60.35	-45.36
30	Cs10R3	10.39	-6.35	-13.62	95	99	4.64	83	0	1	2	63	C27 H28 N2 O3 S3	524.73	-59.50	-65.51	-58.18	-66.46	-45.16

ตารางที่ 2.4 ชุด 3 (Cs1-Cs20; R1,R2,R3): (ต่อ)

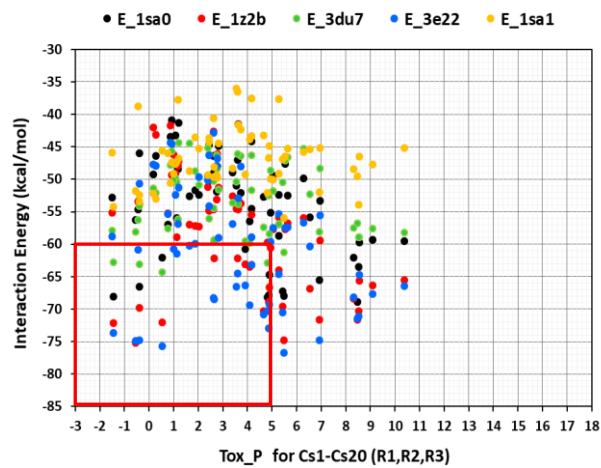
ADMET and E _{int} of Cs1-Cs20 (R1,R2,R3)														cn2	cn2	cn2	loc	pod	
Index	Name	Tox_P	CYP_P	PPB_P	%Abs	%BBB	AlogP	PSA	Abs	Sol	BBB	No. atoms	Molecular Formula	MW	E_1sa0	E_1z2b	E_3du7	E_3e22	E_1sa1
31	Cs11R1	3.40	-3.07	-7.64	99	>99	5.50	77	1	1	4	63	C27 H27 N O4 S4	557.78	-48.97	-52.58	-53.63	-56.86	-48.35
32	Cs11R2	4.67	-2.44	-8.12	99	>99	5.37	77	1	1	4	63	C27 H27 N O4 S4	557.78	-52.71	-70.31	-57.35	-70.85	-43.21
33	Cs11R3	8.32	-4.05	-12.57	99	>99	5.50	77	1	1	4	63	C27 H27 N O4 S4	557.78	-62.10	-68.33	-57.53	-68.22	-48.38
34	Cs12R1	4.17	-4.25	-6.66	95	>99	5.00	83	0	1	4	64	C27 H28 N2 O3 S4	556.80	-44.14	-63.21	-51.69	-63.19	-37.51
35	Cs12R2	5.44	-3.61	-7.13	95	>99	4.86	83	0	1	4	64	C27 H28 N2 O3 S4	556.80	-67.29	-69.64	-50.46	-70.49	-46.90
36	Cs12R3	9.09	-5.22	-11.59	95	>99	5.00	83	0	1	4	64	C27 H28 N2 O3 S4	556.80	-59.36	-66.30	-57.60	-67.70	-47.67
37	Cs13R1	3.55	-3.17	-6.64	99	>99	5.12	86	1	1	4	66	C28 H29 N O5 S3	555.75	-51.00	-54.49	-50.33	-66.56	-36.04
38	Cs13R2	4.82	-2.53	-7.11	99	>99	4.99	86	1	1	4	66	C28 H29 N O5 S3	555.75	-68.18	-59.72	-62.91	-70.26	-52.13
39	Cs13R3	8.47	-4.14	-11.57	99	>99	5.12	86	1	1	4	66	C28 H29 N O5 S3	555.75	-68.93	-71.68	-56.74	-71.46	-49.52
40	Cs14R1	3.59	-5.04	-5.32	95	>99	4.62	92	0	1	4	67	C28 H30 N2 O4 S3	554.76	-46.96	-62.13	-46.07	-64.53	-36.55
41	Cs14R2	4.86	-4.40	-5.95	95	>99	4.48	92	0	1	4	67	C28 H30 N2 O4 S3	554.76	-67.89	-68.92	-52.49	-72.96	-46.69
42	Cs14R3	8.51	-6.01	-10.25	95	>99	4.62	92	0	1	4	67	C28 H30 N2 O4 S3	554.76	-63.50	-70.33	-58.92	-71.09	-53.89
43	Cs15R1	-0.38	-6.19	-6.40	95	99	3.56	94	0	2	3	60	C24 H27 N O5 S3	505.69	-45.95	-53.94	-54.16	-50.68	-53.42
44	Cs15R2	0.76	-4.45	-7.24	95	99	3.43	94	0	2	3	60	C24 H27 N O5 S3	505.69	-56.93	-55.24	-57.55	-55.33	-46.01
45	Cs15R3	3.91	-6.77	-12.80	95	99	3.56	94	0	2	3	60	C24 H27 N O5 S3	505.69	-60.79	-63.05	-59.53	-66.37	-49.21
46	Cs16R1	0.99	-3.71	-7.54	95	95	4.17	74	0	2	2	60	C24 H27 N O4 S4	521.75	-49.68	-46.16	-50.19	-60.75	-49.15
47	Cs16R2	2.45	-1.89	-8.37	95	95	4.03	74	0	2	2	60	C24 H27 N O4 S4	521.75	-50.26	-54.71	-56.03	-54.10	-44.31
48	Cs16R3	5.28	-4.29	-13.94	95	95	4.17	74	0	2	2	60	C24 H27 N O4 S4	521.75	-58.67	-64.05	-56.92	-64.66	-49.16
49	Cs17R1	1.19	-3.91	-7.01	95	>99	3.72	96	0	2	4	66	C27 H29 N3 O4 S3	555.75	-48.45	-47.89	-56.13	-56.87	-37.74
50	Cs17R2	2.65	-2.36	-7.84	95	99	3.59	96	0	2	3	66	C27 H29 N3 O4 S3	555.75	-59.47	-62.13	-59.31	-68.51	-48.17
51	Cs17R3	5.48	-4.49	-13.41	95	>99	3.72	96	0	2	4	66	C27 H29 N3 O4 S3	555.75	-67.92	-74.81	-61.23	-76.69	-55.98
52	Cs18R1	2.63	-5.77	-7.74	95	99	4.62	79	0	2	1	66	C27 H29 N3 O3 S4	571.81	-48.99	-54.64	-54.44	-68.25	-40.61
53	Cs18R2	4.09	-4.04	-8.73	95	99	4.49	79	0	2	2	66	C27 H29 N3 O3 S4	571.81	-56.47	-63.45	-59.87	-69.42	-43.88
54	Cs18R3	6.92	-6.35	-14.14	95	99	4.62	79	0	2	1	66	C27 H29 N3 O3 S4	571.81	-65.55	-71.60	-58.12	-74.83	-51.96
55	Cs19R1	-0.44	-5.58	-10.44	95	95	4.13	77	0	2	2	69	C27 H32 N2 O4 S4	576.83	-54.63	-53.43	-56.26	-60.80	-38.81
56	Cs19R2	0.53	-5.67	-8.91	95	95	4.13	77	0	2	2	69	C27 H32 N2 O4 S4	576.83	-62.11	-72.04	-64.33	-75.66	-45.62
57	Cs19R3	-0.39	-6.28	-9.54	95	95	4.13	77	0	2	2	69	C27 H32 N2 O4 S4	576.83	-66.53	-69.82	-63.10	-74.82	-52.43
58	Cs20R1	-1.51	-5.10	-13.00	95	99	2.87	103	0	2	3	70	C27 H33 N3 O4 S3	559.78	-52.78	-55.14	-57.93	-58.81	-45.93
59	Cs20R2	-0.54	-5.19	-11.46	95	99	2.87	103	0	2	3	70	C27 H33 N3 O4 S3	559.78	-56.25	-75.16	-58.12	-74.85	-51.75
60	Cs20R3	-1.46	-5.80	-12.09	95	99	2.87	103	0	2	3	70	C27 H33 N3 O4 S3	559.78	-68.12	-72.10	-62.79	-73.68	-54.27
	max	10.39	-1.23	-4.04			5.50	103	1	2	4	70		576.83	-40.90	-41.77	-44.40	-42.87	-36.04
	min	-1.51	-6.77	-15.16			2.62	56	0	1	1	54		447.65	-68.93	-75.16	-64.33	-76.69	-55.98



(a)



(b)



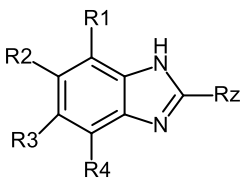
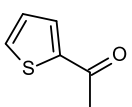
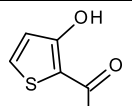
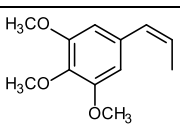
(c)

ภาพที่ 2.3 กราฟระหว่างพลังงานอันตรกิริยา(ระหว่างของสารอนุพันธ์ของโคลชิซินกับ α,β -ทูบูลิน) กับค่าความเป็นพิษต่อตับของสารอนุพันธ์; (a) ชุด 1 (C1-C20; R1,R2,R3); (b) ชุด 2 (Cf1-Cf20; R1,R2,R3); (c) ชุด 3 (Cs1-Cs20; R1,R2,R3) (ชุดละ 60 สารอนุพันธ์) สำหรับ PDB code: 1SA0, 1Z2B, 3DU7, 3E22 และ 1SA1

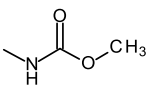
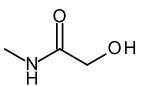
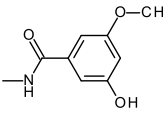
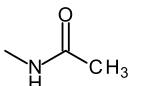
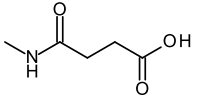
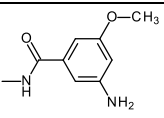
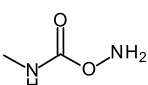
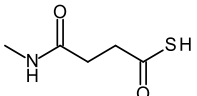
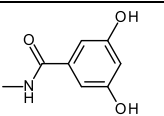
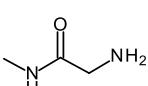
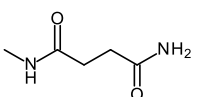
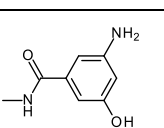
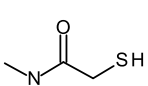
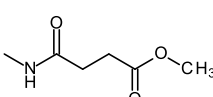
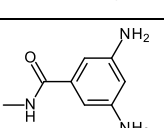
2.3. ผลการวิจัยสารยับยั้งไมโครทิวบูลจากกลุ่มสารอนุพันธ์ชนิดใหม่ของโนโคดาโซล

ได้ทำการออกแบบสารอนุพันธ์ชนิดใหม่ของโนโคดาโซล จำนวน 3 ชุดตัวอย่าง ชุดละ 60 สารอนุพันธ์ (ซึ่งแต่ละชุดตัวอย่างแบ่งย่อยเป็น 4 Template Structures และแต่ละ Template มีจำนวน 15 สารอนุพันธ์)

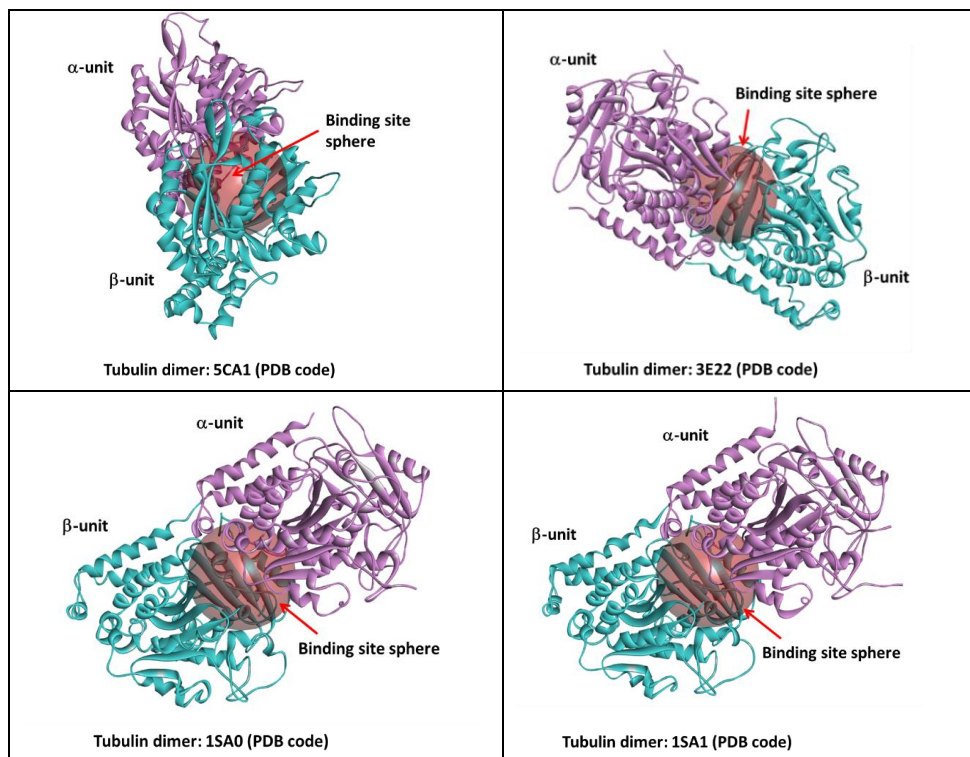
ตารางที่ 2.5 Template Structures, Template Codes และ Template Groups ของโครงสร้างหลักของสารอนุพันธ์ชนิดใหม่ของโนโคดาโซล ชุดตัวอย่าง 1, 2 และ 3

Template Structure	Template Code	Template Group (R1, R2, R3 หรือ R4)
	ชุด 1: Ns	
	ชุด 2: Nso	
	ชุด 3: Nme	

ตารางที่ 2.6 หมู่ฟังก์ชัน 15 ชนิด ที่ใช้เป็นหมู่แทนที่ R_Z ของชุด 1, 2 และ 3

Code	Substituent Group	Code	Substituent Group	Code	Substituent Group
1		6		11	
2		7		12	
3		8		13	
4		9		14	
5		10		15	

และใช้แบบจำลองของรีเซปเตอร์คือ α,β -ทูบูลิน จาก PDB code: 5CA1, 3E22, 1SA0 และ 1SA1 ดังแสดงในภาพที่ 2.4



ภาพที่ 2.4 โครงสร้าง α,β -ทูบูลิน ที่สร้างมาจาก PDB code: 5CA1, 3E22, 1SA0 และ 1SA1

ผลการศึกษาวิจัยที่ได้รับแบ่งเป็น 2 ส่วน คือ (1) ผลการประเมินสมบัติทางฟิสิกเคมีคัลและ ADMET ของสารอนุพันธ์ และ (2) อันตรกิริยาระหว่างสารอนุพันธ์กับทูบูลิน ดังแสดงในตารางที่ 2.7 – 2.9

ตารางที่ 2.7 ชุด 1 (Ns1-Ns15; R1,R2,R3,R4): ค่าสมบัติฟิสิกส์เคมีคัล, ADMET และพลังงานอันตรกิริยาระหว่างสารอนุพันธ์ของโนโคดาโซลกับทูลูลิน

ADMET and E_int of Ns1-Ns15 (R1,R2,R3,R4)															nzo	loc	cn2	pod
Index	Name	Tox_P	CYP_P	PPB_P	%Abs	%BBB	AlogP	PSA	Abs	Sol	BBB	No. atoms	Molecular Formula	MW	E_Sca1	E_3e22	E_1sa0	E_1sa1
1	Ns1R1	7.28	-10.24	7.52	95	95	2.78	82.66	0	2	3	32	C14 H11 N3 O3 S	301.33	-35.39	-40.02	-39.67	-36.82
2	Ns1R2	13.99	-10.92	12.59	95	95	2.78	82.66	0	2	3	32	C14 H11 N3 O3 S	301.33	-46.22	-39.49	-40.96	-38.97
3	Ns1R3	13.99	-10.92	12.59	95	95	2.78	82.66	0	2	3	32	C14 H11 N3 O3 S	301.33	-39.86	-41.20	-37.88	-37.94
4	Ns1R4	7.28	-10.24	7.52	95	95	2.78	82.66	0	2	3	32	C14 H11 N3 O3 S	301.33	-35.23	-35.96	-36.57	-33.88
5	Ns2R1	5.36	-9.14	5.20	95	95	2.14	73.73	0	3	3	31	C14 H11 N3 O2 S	285.33	-31.95	-36.82	-35.34	-38.57
6	Ns2R2	10.33	-9.03	8.71	95	95	2.14	73.73	0	3	3	31	C14 H11 N3 O2 S	285.33	-42.23	-38.10	-33.38	-35.33
7	Ns2R3	10.33	-9.03	8.71	95	95	2.14	73.73	0	3	3	31	C14 H11 N3 O2 S	285.33	-37.12	-38.22	-38.19	-34.67
8	Ns2R4	5.36	-9.14	5.20	95	95	2.14	73.73	0	3	3	31	C14 H11 N3 O2 S	285.33	-33.78	-38.65	-37.06	-38.37
9	Ns3R1	5.67	-9.90	6.20	95	99	1.90	109.20	0	2	3	31	C13 H10 N4 O3 S	302.32	-35.68	-40.02	-34.09	-37.25
10	Ns3R2	11.51	-10.18	10.49	95	99	1.90	109.20	0	2	3	31	C13 H10 N4 O3 S	302.32	-41.34	-40.47	-35.75	-38.15
11	Ns3R3	11.51	-10.18	10.49	95	99	1.90	109.20	0	2	3	31	C13 H10 N4 O3 S	302.32	-38.91	-36.55	-37.26	-35.03
12	Ns3R4	5.67	-9.90	6.20	95	99	1.90	109.20	0	2	3	31	C13 H10 N4 O3 S	302.32	-35.34	-35.84	-38.25	-34.84
13	Ns4R1	3.66	-9.72	4.21	95	99	1.18	100.27	0	3	3	33	C14 H12 N4 O2 S	300.34	-36.95	-40.04	-38.20	-39.32
14	Ns4R2	8.63	-9.61	7.72	95	99	1.18	100.27	0	3	3	33	C14 H12 N4 O2 S	300.34	-45.71	-39.65	-43.06	-37.66
15	Ns4R3	8.63	-9.61	7.72	95	99	1.18	100.27	0	3	3	33	C14 H12 N4 O2 S	300.34	-45.60	-45.53	-40.12	-36.31
16	Ns4R4	3.66	-9.72	4.21	95	99	1.18	100.27	0	3	3	33	C14 H12 N4 O2 S	300.34	-38.29	-42.37	-41.44	-39.44
17	Ns5R1	3.99	-8.50	4.65	95	95	2.44	73.73	0	2	3	32	C14 H11 N3 O2 S2	317.40	-36.98	-40.76	-36.27	-36.19
18	Ns5R2	8.96	-8.39	8.16	95	95	2.44	73.73	0	2	3	32	C14 H11 N3 O2 S2	317.40	-43.21	-36.51	-36.08	-34.08
19	Ns5R3	8.96	-8.39	8.16	95	95	2.44	73.73	0	2	3	32	C14 H11 N3 O2 S2	317.40	-37.50	-41.25	-35.73	-32.79
20	Ns5R4	3.99	-8.50	4.65	95	95	2.44	73.73	0	2	3	32	C14 H11 N3 O2 S2	317.40	-37.36	-39.25	-34.07	-38.10
21	Ns6R1	4.03	-9.74	4.29	95	95	1.47	94.54	0	3	3	32	C14 H11 N3 O3 S	301.33	-34.16	-37.90	-38.34	-41.06
22	Ns6R2	9.00	-9.63	7.80	95	95	1.47	94.54	0	3	3	32	C14 H11 N3 O3 S	301.33	-40.82	-39.98	-39.74	-39.48
23	Ns6R3	9.00	-9.63	7.80	95	95	1.47	94.54	0	3	3	32	C14 H11 N3 O3 S	301.33	-41.06	-45.58	-37.29	-38.50
24	Ns6R4	4.03	-9.74	4.29	95	95	1.47	94.54	0	3	3	32	C14 H11 N3 O3 S	301.33	-37.63	-37.12	-38.54	-37.79
25	Ns7R1	2.30	-11.73	5.92	95	>99	1.98	111.84	0	3	4	37	C16 H13 N3 O4 S	343.37	-41.83	-47.49	-43.01	-39.18
26	Ns7R2	7.28	-11.62	9.42	95	>99	1.98	111.84	0	3	4	37	C16 H13 N3 O4 S	343.37	-52.68	-49.06	-43.63	-39.97
27	Ns7R3	7.28	-11.62	9.42	95	>99	1.98	111.84	0	3	4	37	C16 H13 N3 O4 S	343.37	-48.69	-50.35	-39.70	-40.98
28	Ns7R4	2.30	-11.73	5.92	95	>99	1.98	111.84	0	3	4	37	C16 H13 N3 O4 S	343.37	-44.80	-46.94	-40.40	-43.04
29	Ns8R1	4.47	-8.42	6.03	95	95	2.58	91.03	0	2	3	37	C16 H13 N3 O3 S2	359.43	-44.49	-45.22	-40.79	-39.13
30	Ns8R2	9.44	-8.31	9.54	95	95	2.58	91.03	0	2	3	37	C16 H13 N3 O3 S2	359.43	-49.59	-46.36	-42.74	-37.29

ตารางที่ 2.7 ชุด 1 (Ns1-Ns15; R1,R2,R3,R4): (ต่อ)

ADMET and E _{int} of Ns1-Ns15 (R1,R2,R3,R4)														nzo	loc	cn2	pod	
Index	Name	Tox_P	CYP_P	PPB_P	%Abs	%BBB	AlogP	PSA	Abs	Sol	BBB	No. atoms	Molecular Formula	MW	E_5ca1	E_3e22	E_1sa0	E_1sa1
31	Ns8R3	9.44	-8.31	9.54	95	95	2.58	91.03	0	2	3	37	C16 H13 N3 O3 S2	359.43	-49.71	-48.32	-41.51	-39.48
32	Ns8R4	4.47	-8.42	6.03	95	95	2.58	91.03	0	2	3	37	C16 H13 N3 O3 S2	359.43	-44.55	-42.70	-42.81	-39.58
33	Ns9R1	4.61	-10.37	2.88	95	>99	1.36	117.57	0	3	4	38	C16 H14 N4 O3 S	342.38	-46.12	-47.14	-41.44	-39.77
34	Ns9R2	9.59	-10.26	6.39	95	>99	1.36	117.57	0	3	4	38	C16 H14 N4 O3 S	342.38	-50.03	-48.03	-46.93	-41.87
35	Ns9R3	9.59	-10.26	6.39	95	>99	1.36	117.57	0	3	4	38	C16 H14 N4 O3 S	342.38	-53.29	-48.17	-39.57	-39.73
36	Ns9R4	4.61	-10.37	2.88	95	>99	1.36	117.57	0	3	4	38	C16 H14 N4 O3 S	342.38	-45.66	-46.92	-43.00	-40.54
37	Ns10R1	2.46	-10.42	6.22	95	99	2.21	99.96	0	3	3	40	C17 H15 N3 O4 S	357.39	-43.97	-48.83	-46.24	-43.21
38	Ns10R2	7.43	-10.31	9.72	95	99	2.21	99.96	0	3	3	40	C17 H15 N3 O4 S	357.39	-44.94	-50.29	-44.23	-42.31
39	Ns10R3	7.43	-10.31	9.72	95	99	2.21	99.96	0	3	3	40	C17 H15 N3 O4 S	357.39	-46.66	-50.54	-41.72	-40.81
40	Ns10R4	2.46	-10.42	6.22	95	99	2.21	99.96	0	3	3	40	C17 H15 N3 O4 S	357.39	-45.43	-46.73	-47.73	-37.27
41	Ns11R1	5.62	-9.48	5.65	95	>99	3.54	103.47	0	2	4	43	C20 H15 N3 O4 S	393.43	-39.11	-52.62	-51.00	-40.07
42	Ns11R2	10.60	-9.37	9.16	95	>99	3.54	103.47	0	2	4	43	C20 H15 N3 O4 S	393.43	-35.35	-51.38	-46.55	-43.46
43	Ns11R3	10.60	-9.37	9.16	95	>99	3.54	103.47	0	2	4	43	C20 H15 N3 O4 S	393.43	-40.40	-48.87	-46.92	-43.30
44	Ns11R4	5.62	-9.48	5.65	95	>99	3.54	103.47	0	2	4	43	C20 H15 N3 O4 S	393.43	-38.87	-48.47	-49.82	-41.55
45	Ns12R1	5.51	-11.53	6.57	95	>99	3.04	109.20	0	2	4	44	C20 H16 N4 O3 S	392.44	-30.96	-50.00	-46.88	-40.35
46	Ns12R2	10.48	-11.42	10.08	95	>99	3.04	109.20	0	2	4	44	C20 H16 N4 O3 S	392.44	-30.48	-48.29	-46.58	-42.96
47	Ns12R3	10.48	-11.42	10.08	95	>99	3.04	109.20	0	2	4	44	C20 H16 N4 O3 S	392.44	-40.71	-48.38	-46.87	-42.51
48	Ns12R4	5.51	-11.53	6.57	95	>99	3.04	109.20	0	2	4	44	C20 H16 N4 O3 S	392.44	-29.92	-46.32	-44.59	-39.74
49	Ns13R1	5.46	-8.71	3.48	99	>99	3.32	115.36	1	2	4	40	C19 H13 N3 O4 S	379.40	-39.32	-49.18	-48.70	-38.68
50	Ns13R2	10.43	-8.60	6.98	99	>99	3.32	115.36	1	2	4	40	C19 H13 N3 O4 S	379.40	-42.79	-52.80	-43.38	-40.60
51	Ns13R3	10.43	-8.60	6.98	99	>99	3.32	115.36	1	2	4	40	C19 H13 N3 O4 S	379.40	-43.40	-52.05	-48.54	-40.26
52	Ns13R4	5.46	-8.71	3.48	99	>99	3.32	115.36	1	2	4	40	C19 H13 N3 O4 S	379.40	-39.28	-48.12	-50.18	-41.40
53	Ns14R1	5.92	-10.25	3.60	99	>99	2.81	121.08	1	2	4	41	C19 H14 N4 O3 S	378.42	-35.37	-48.02	-48.42	-37.57
54	Ns14R2	10.90	-10.14	7.11	99	>99	2.81	121.08	1	2	4	41	C19 H14 N4 O3 S	378.42	-40.18	-50.38	-44.89	-39.99
55	Ns14R3	10.90	-10.14	7.11	99	>99	2.81	121.08	1	2	4	41	C19 H14 N4 O3 S	378.42	-38.52	-46.50	-42.37	-38.58
56	Ns14R4	5.92	-10.25	3.60	99	>99	2.81	121.08	1	2	4	41	C19 H14 N4 O3 S	378.42	-35.28	-47.83	-46.63	-39.39
57	Ns15R1	7.15	-11.31	3.87	99	>99	2.31	126.81	1	2	4	42	C19 H15 N5 O2 S	377.43	-31.66	-48.22	-44.94	-40.12
58	Ns15R2	12.12	-11.20	7.37	99	>99	2.31	126.81	1	2	4	42	C19 H15 N5 O2 S	377.43	-35.94	-46.04	-41.78	-37.63
59	Ns15R3	12.12	-11.20	7.37	99	>99	2.31	126.81	1	2	4	42	C19 H15 N5 O2 S	377.43	-36.79	-45.32	-40.11	-37.72
60	Ns15R4	7.15	-11.31	3.87	99	>99	2.31	126.81	1	2	4	42	C19 H15 N5 O2 S	377.43	-31.46	-46.61	-42.42	-39.54
	max	13.99	-8.31	12.59			3.54	126.81	1	3	4	44		393.43	-29.92	-35.84	-33.38	-32.79
	min	2.30	-11.73	2.88			1.18	73.73	0	2	3	31		285.33	-53.29	-52.80	-51.00	-43.46

ตารางที่ 2.8 ชุด 2 (Nso1-Nso15; R1,R2,R3,R4): ค่าสมบัติฟิสิกเคมีคัล, ADMET และพลังงานอันตรกิริยาระหว่างสารอนุพันธ์ของโนโคดาโซลกับทูปูลิน

ADMET and E_int of Nso1-Nso15 (R1,R2,R3,R4)															nzo	loc	cn2	pod
Index	Name	Tox_P	CYP_P	PPB_P	%Abs	%BBB	AlogP	PSA	Abs	Sol	BBB	No. atoms	Molecular Formula	MW	E_5ca1	E_3e22	E_1sa0	E_1sa1
1	Nso1R1	4.96	-10.12	4.10	95	99	2.54	103.47	0	2	3	33	C14H11N3O4S	317.33	-41.20	-39.48	-36.69	-36.41
2	Nso1R2	11.09	-10.79	8.33	95	99	2.54	103.47	0	2	3	33	C14H11N3O4S	317.33	-47.51	-41.25	-40.51	-37.17
3	Nso1R3	11.09	-10.79	8.33	95	99	2.54	103.47	0	2	3	33	C14H11N3O4S	317.33	-49.62	-43.74	-39.86	-38.04
4	Nso1R4	4.96	-10.12	4.10	95	99	2.54	103.47	0	2	3	33	C14H11N3O4S	317.33	-39.82	-40.62	-36.86	-36.36
5	Nso2R1	2.50	-8.43	1.48	95	95	1.90	94.54	0	3	3	32	C14H11N3O3S	301.33	-37.66	-39.65	-35.67	-34.63
6	Nso2R2	6.89	-8.32	4.14	95	95	1.90	94.54	0	3	3	32	C14H11N3O3S	301.33	-43.58	-40.31	-39.58	-39.06
7	Nso2R3	6.89	-8.32	4.14	95	95	1.90	94.54	0	3	3	32	C14H11N3O3S	301.33	-39.50	-39.70	-39.78	-35.01
8	Nso2R4	2.50	-8.43	1.48	95	95	1.90	94.54	0	3	3	32	C14H11N3O3S	301.33	-33.34	-38.78	-35.83	-38.36
9	Nso3R1	3.60	-9.14	1.22	99	>99	1.65	130.01	1	2	4	32	C13H10N4O4S	318.32	-39.46	-42.15	-35.32	-37.02
10	Nso3R2	8.86	-9.42	4.67	99	>99	1.65	130.01	1	2	4	32	C13H10N4O4S	318.32	-45.60	-43.65	-40.06	-40.19
11	Nso3R3	8.86	-9.42	4.67	99	>99	1.65	130.01	1	2	4	32	C13H10N4O4S	318.32	-47.83	-46.36	-39.06	-35.86
12	Nso3R4	3.60	-9.14	1.22	99	>99	1.65	130.01	1	2	4	32	C13H10N4O4S	318.32	-40.78	-40.32	-37.00	-42.06
13	Nso4R1	1.82	-9.75	0.11	95	>99	0.93	121.08	0	3	4	34	C14H12N4O3S	316.34	-38.81	-42.42	-38.90	-40.08
14	Nso4R2	6.21	-9.64	2.78	95	>99	0.93	121.08	0	3	4	34	C14H12N4O3S	316.34	-47.64	-46.76	-42.10	-44.46
15	Nso4R3	6.21	-9.64	2.78	95	>99	0.93	121.08	0	3	4	34	C14H12N4O3S	316.34	-42.93	-43.37	-39.35	-40.48
16	Nso4R4	1.82	-9.75	0.11	95	>99	0.93	121.08	0	3	4	34	C14H12N4O3S	316.34	-36.39	-43.14	-42.90	-41.54
17	Nso5R1	1.82	-8.47	-0.11	95	95	2.19	94.54	0	2	3	33	C14H11N3O3S2	333.40	-39.50	-37.74	-37.38	-39.78
18	Nso5R2	6.22	-8.36	2.55	95	95	2.19	94.54	0	2	3	33	C14H11N3O3S2	333.40	-44.82	-37.75	-40.41	-39.84
19	Nso5R3	6.22	-8.36	2.55	95	95	2.19	94.54	0	2	3	33	C14H11N3O3S2	333.40	-46.03	-40.89	-38.28	-33.30
20	Nso5R4	1.82	-8.47	-0.11	95	95	2.20	94.54	0	2	3	33	C14H11N3O3S2	333.40	-37.24	-34.97	-36.66	-35.97
21	Nso6R1	2.32	-10.87	0.07	95	>99	1.22	115.36	0	3	4	33	C14H11N3O4S	317.33	-38.45	-40.32	-38.35	-42.54
22	Nso6R2	6.72	-10.76	2.73	95	>99	1.22	115.36	0	3	4	33	C14H11N3O4S	317.33	-45.66	-44.08	-41.52	-44.92
23	Nso6R3	6.72	-10.76	2.73	95	>99	1.22	115.36	0	3	4	33	C14H11N3O4S	317.33	-43.65	-40.85	-41.85	-36.32
24	Nso6R4	2.32	-10.87	0.07	95	>99	1.22	115.36	0	3	4	33	C14H11N3O4S	317.33	-38.55	-42.84	-39.76	-39.65
25	Nso7R1	0.23	-11.45	1.76	99	>99	1.74	132.66	1	3	4	38	C16H13N3O5S	359.37	-43.41	-49.06	-44.74	-44.56
26	Nso7R2	4.63	-11.34	4.42	99	>99	1.74	132.66	1	3	4	38	C16H13N3O5S	359.37	-54.57	-50.87	-45.29	-40.43
27	Nso7R3	4.63	-11.34	4.42	99	>99	1.74	132.66	1	3	4	38	C16H13N3O5S	359.37	-49.77	-53.63	-46.75	-38.56
28	Nso7R4	0.23	-11.45	1.76	99	>99	1.74	132.66	1	3	4	38	C16H13N3O5S	359.37	-43.67	-47.57	-42.52	-39.34
29	Nso8R1	2.13	-8.50	1.49	95	>99	2.34	111.84	0	2	4	38	C16H13N3O4S2	375.43	-39.03	-46.52	-41.85	-40.82
30	Nso8R2	6.53	-8.39	4.15	95	>99	2.34	111.84	0	2	4	38	C16H13N3O4S2	375.43	-48.32	-47.88	-43.88	-37.52

ตารางที่ 2.8 ชุด 2 (Nso1-Nso15; R1,R2,R3,R4): (ต่อ)

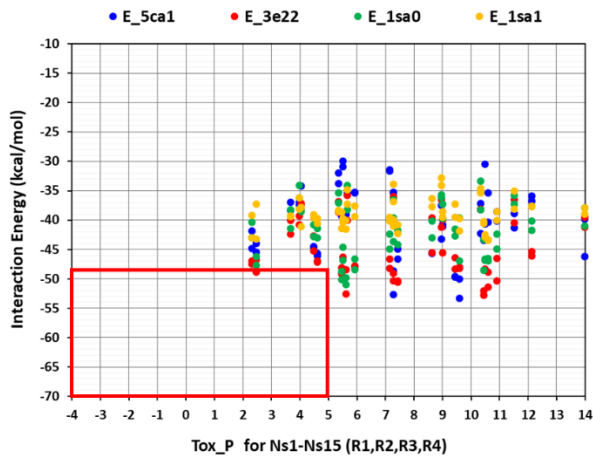
ADMET and E_int of Nso1-Nso15 (R1,R2,R3,R4)															nzo	loc	cn2	pod
Index	Name	Tox_P	CYP_P	PPB_P	%Abs	%BBB	AlogP	PSA	Abs	Sol	BBB	No. atoms	Molecular Formula	MW	E_5ca1	E_3e22	E_1sa0	E_1sa1
31	Nso8R3	6.53	-8.39	4.15	95	>99	2.34	111.84	0	2	4	38	C16 H13 N3 O4 S2	375.43	-54.63	-46.36	-46.10	-45.96
32	Nso8R4	2.13	-8.50	1.49	95	>99	2.34	111.84	0	2	4	38	C16 H13 N3 O4 S2	375.43	-43.28	-45.79	-39.57	-39.30
33	Nso9R1	2.64	-11.16	-1.05	99	>99	1.11	138.38	1	3	4	39	C16 H14 N4 O4 S	358.38	-39.82	-47.12	-44.28	-38.24
34	Nso9R2	7.03	-11.05	1.61	99	>99	1.11	138.38	1	3	4	39	C16 H14 N4 O4 S	358.38	-54.08	-51.24	-49.85	-39.52
35	Nso9R3	7.03	-11.05	1.61	99	>99	1.11	138.38	1	3	4	39	C16 H14 N4 O4 S	358.38	-55.39	-50.48	-46.59	-40.07
36	Nso9R4	2.64	-11.16	-1.05	99	>99	1.11	138.38	1	3	4	39	C16 H14 N4 O4 S	358.38	-44.08	-46.88	-43.43	-43.31
37	Nso10R1	-0.64	-9.70	2.53	95	>99	1.97	120.77	0	3	4	41	C17 H15 N3 O5 S	373.39	-47.71	-49.76	-48.17	-45.74
38	Nso10R2	3.75	-9.59	5.19	95	>99	1.97	120.77	0	3	4	41	C17 H15 N3 O5 S	373.39	-47.61	-50.78	-47.82	-45.81
39	Nso10R3	3.75	-9.59	5.19	95	>99	1.97	120.77	0	3	4	41	C17 H15 N3 O5 S	373.39	-50.84	-54.51	-48.90	-48.19
40	Nso10R4	-0.64	-9.70	2.53	95	>99	1.97	120.77	0	3	4	41	C17 H15 N3 O5 S	373.39	-45.43	-47.26	-45.89	-39.09
41	Nso11R1	2.91	-9.06	1.61	99	>99	3.30	124.29	1	2	4	44	C20 H15 N3 O5 S	409.43	-33.98	-53.56	-49.31	-41.85
42	Nso11R2	7.31	-8.95	4.28	99	>99	3.30	124.29	1	2	4	44	C20 H15 N3 O5 S	409.43	-41.49	-55.45	-52.84	-44.40
43	Nso11R3	7.31	-8.95	4.28	99	>99	3.30	124.29	1	2	4	44	C20 H15 N3 O5 S	409.43	-39.08	-54.91	-51.87	-42.81
44	Nso11R4	2.91	-9.06	1.61	99	>99	3.30	124.29	1	2	4	44	C20 H15 N3 O5 S	409.43	-32.03	-47.59	-50.42	-41.55
45	Nso12R1	3.30	-10.81	2.06	99	>99	2.80	130.01	1	2	4	45	C20 H16 N4 O4 S	408.44	-32.57	-49.64	-50.11	-42.65
46	Nso12R2	7.70	-10.70	4.73	99	>99	2.80	130.01	1	2	4	45	C20 H16 N4 O4 S	408.44	-36.70	-54.28	-50.98	-40.10
47	Nso12R3	7.70	-10.70	4.73	99	>99	2.80	130.01	1	2	4	45	C20 H16 N4 O4 S	408.44	-40.74	-48.53	-46.22	-41.92
48	Nso12R4	3.30	-10.81	2.06	99	>99	2.80	130.01	1	2	4	45	C20 H16 N4 O4 S	408.44	-27.16	-53.52	-52.00	-41.93
49	Nso13R1	2.19	-8.33	0.19	>99	>99	3.08	136.17	2	2	4	41	C19 H13 N3 O5 S	395.40	-42.07	-51.98	-51.25	-41.06
50	Nso13R2	6.58	-8.22	2.86	>99	>99	3.08	136.17	2	2	4	41	C19 H13 N3 O5 S	395.40	-42.06	-53.89	-50.14	-43.85
51	Nso13R3	6.58	-8.22	2.86	>99	>99	3.08	136.17	2	2	4	41	C19 H13 N3 O5 S	395.40	-40.49	-54.22	-47.87	-43.76
52	Nso13R4	2.19	-8.33	0.19	>99	>99	3.08	136.17	2	2	4	41	C19 H13 N3 O5 S	395.40	-36.43	-45.28	-44.45	-41.62
53	Nso14R1	2.79	-9.92	0.32	>99	>99	2.57	141.90	2	2	4	42	C19 H14 N4 O4 S	394.42	-39.78	-46.93	-49.35	-39.09
54	Nso14R2	7.18	-9.81	2.98	>99	>99	2.57	141.90	2	2	4	42	C19 H14 N4 O4 S	394.42	-41.78	-52.88	-49.60	-40.36
55	Nso14R3	7.18	-9.81	2.98	>99	>99	2.57	141.90	2	2	4	42	C19 H14 N4 O4 S	394.42	-42.27	-52.29	-49.73	-38.60
56	Nso14R4	2.79	-9.92	0.32	>99	>99	2.57	141.90	2	2	4	42	C19 H14 N4 O4 S	394.42	-32.54	-43.42	-44.43	-42.27
57	Nso15R1	3.54	-10.92	0.31	>99	>99	2.07	147.62	2	2	4	43	C19 H15 N5 O3 S	393.43	-35.99	-49.95	-46.61	-39.78
58	Nso15R2	7.93	-10.81	2.97	>99	>99	2.07	147.62	2	2	4	43	C19 H15 N5 O3 S	393.43	-37.89	-51.46	-48.19	-39.79
59	Nso15R3	7.93	-10.81	2.97	>99	>99	2.07	147.62	2	2	4	43	C19 H15 N5 O3 S	393.43	-39.20	-50.21	-40.63	-39.85
60	Nso15R4	3.54	-10.92	0.31	>99	>99	2.07	147.62	2	2	4	43	C19 H15 N5 O3 S	393.43	-37.63	-43.69	-42.59	-39.30
	max	11.09	-8.22	8.33			3.30	147.62	2	3	4	45		409.43	-27.16	-34.97	-35.32	-33.30
	min	-0.64	-11.45	-1.05			0.93	94.54	0	2	3	32		301.33	-55.39	-55.45	-52.84	-48.19

ตารางที่ 2.9 ชุด 2 (Nme1-Nme15; R1,R2,R3,R4): ค่าสมบัติฟิสิกส์เคมีคัล, ADMET และพลังงานอันตรกิริยาระหว่างสารอนุพันธ์ของโนโคดาโซลกับทูลิน

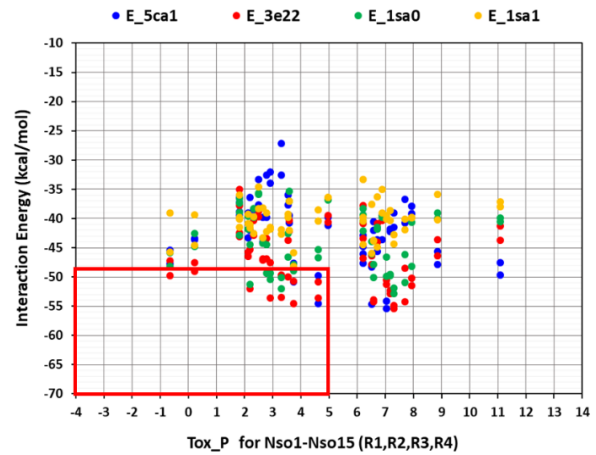
ADMET and E_int of Nme1-Nme15 (R1,R2,R3,R4)															nzo	loc	cn2	pod
Index	Name	Tox_P	CYP_P	PPB_P	%Abs	%BBB	AlogP	PSA	Abs	Sol	BBB	No. atoms	Molecular Formula	MW	E_5ca1	E_3e22	E_1sa0	E_1sa1
1	Nme1R1	1.12	-12.44	5.25	95	99	3.59	92.15	0	2	2	49	C20 H21 N3 O5	383.41	-46.08	-45.98	-45.76	-48.97
2	Nme1R2	5.02	-12.72	6.64	95	99	3.59	92.15	0	2	2	49	C20 H21 N3 O5	383.41	-38.56	-55.42	-50.32	-51.72
3	Nme1R3	5.02	-12.72	6.64	95	99	3.59	92.15	0	2	2	49	C20 H21 N3 O5	383.41	-43.00	-55.58	-47.37	-49.16
4	Nme1R4	1.12	-12.44	5.25	95	99	3.59	92.15	0	2	2	49	C20 H21 N3 O5	383.41	-40.29	-53.23	-47.15	-48.51
5	Nme2R1	-0.61	-10.01	2.88	95	95	2.94	83.22	0	2	3	48	C20 H21 N3 O4	367.41	-39.18	-52.00	-49.30	-49.52
6	Nme2R2	2.13	-9.50	3.40	95	95	2.94	83.22	0	2	3	48	C20 H21 N3 O4	367.41	-45.75	-51.36	-47.36	-49.15
7	Nme2R3	2.13	-9.50	3.40	95	95	2.94	83.22	0	2	3	48	C20 H21 N3 O4	367.41	-45.66	-51.70	-49.72	-45.68
8	Nme2R4	-0.61	-10.01	2.88	95	95	2.94	83.22	0	2	3	48	C20 H21 N3 O4	367.41	-38.11	-49.71	-47.01	-47.38
9	Nme3R1	0.07	-10.21	4.13	95	>99	2.70	118.69	0	2	4	48	C19 H20 N4 O5	384.40	-44.82	-50.30	-45.27	-49.87
10	Nme3R2	3.39	-10.10	5.08	95	>99	2.70	118.69	0	2	4	48	C19 H20 N4 O5	384.40	-47.20	-57.99	-50.86	-48.63
11	Nme3R3	3.39	-10.10	5.08	95	>99	2.70	118.69	0	2	4	48	C19 H20 N4 O5	384.40	-50.64	-51.21	-57.44	-51.25
12	Nme3R4	0.07	-10.21	4.13	95	>99	2.70	118.69	0	2	4	48	C19 H20 N4 O5	384.40	-38.64	-49.22	-46.58	-50.39
13	Nme4R1	-2.65	-10.92	2.13	95	>99	1.98	109.76	0	2	4	50	C20 H22 N4 O4	382.42	-41.98	-52.62	-46.48	-53.93
14	Nme4R2	0.09	-10.42	2.64	95	>99	1.98	109.76	0	2	4	50	C20 H22 N4 O4	382.42	-47.98	-60.60	-52.93	-50.48
15	Nme4R3	0.09	-10.42	2.64	95	>99	1.98	109.76	0	2	4	50	C20 H22 N4 O4	382.42	-45.77	-54.03	-59.31	-47.86
16	Nme4R4	-2.65	-10.92	2.13	95	>99	1.98	109.76	0	2	4	50	C20 H22 N4 O4	382.42	-41.51	-52.97	-48.90	-50.90
17	Nme5R1	-2.52	-10.61	2.89	95	95	3.24	83.22	0	2	2	49	C20 H21 N3 O4 S	399.48	-45.61	-49.91	-48.37	-50.81
18	Nme5R2	0.22	-10.11	3.41	95	95	3.24	83.22	0	2	2	49	C20 H21 N3 O4 S	399.48	-47.99	-52.36	-50.77	-45.86
19	Nme5R3	0.22	-10.11	3.41	95	95	3.24	83.22	0	2	2	49	C20 H21 N3 O4 S	399.48	-40.43	-53.30	-51.53	-47.23
20	Nme5R4	-2.52	-10.61	2.89	95	95	3.24	83.22	0	2	2	49	C20 H21 N3 O4 S	399.48	-41.67	-51.47	-48.12	-48.67
21	Nme6R1	-2.42	-11.47	2.70	95	99	2.27	104.03	0	3	3	49	C20 H21 N3 O5	383.41	-39.42	-53.14	-60.48	-53.87
22	Nme6R2	0.32	-10.97	3.21	95	99	2.27	104.03	0	3	3	49	C20 H21 N3 O5	383.41	-46.63	-53.60	-62.55	-50.58
23	Nme6R3	0.32	-10.97	3.21	95	99	2.27	104.03	0	3	3	49	C20 H21 N3 O5	383.41	-45.73	-54.18	-52.97	-50.89
24	Nme6R4	-2.42	-11.47	2.70	95	99	2.27	104.03	0	3	3	49	C20 H21 N3 O5	383.41	-40.88	-53.20	-48.26	-54.34
25	Nme7R1	-3.48	-13.42	4.01	99	>99	2.79	121.33	1	2	4	54	C22 H23 N3 O6	425.45	-49.07	-56.31	-55.05	-59.45
26	Nme7R2	-0.75	-12.92	4.52	99	>99	2.79	121.33	1	2	4	54	C22 H23 N3 O6	425.45	-45.52	-63.45	-57.21	-54.55
27	Nme7R3	-0.75	-12.92	4.52	99	>99	2.79	121.33	1	2	4	54	C22 H23 N3 O6	425.45	-39.46	-60.54	-56.14	-50.92
28	Nme7R3	-3.48	-13.42	4.01	99	>99	2.79	121.33	1	2	4	54	C22 H23 N3 O6	425.45	-44.19	-58.93	-53.85	-54.22
29	Nme8R1	-1.78	-10.98	3.13	95	>99	3.39	100.52	0	2	4	54	C22 H23 N3 O5 S	441.51	-41.24	-59.99	-48.10	-46.62
30	Nme8R2	0.96	-10.48	3.65	95	>99	3.39	100.52	0	2	4	54	C22 H23 N3 O5 S	441.51	-46.45	-56.38	-55.58	-53.16

ตารางที่ 2.9 ชุด 3 (Nme1-Nme15; R1,R2,R3,R4): (ต่อ)

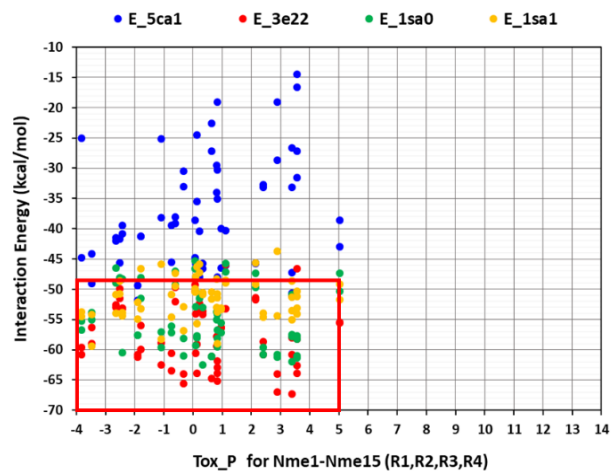
ADMET and E_int of Nme1-Nme15 (R1,R2,R3,R4)														nzo	loc	cn2	pod	
Index	Name	Tox_P	CYP_P	PPB_P	%Abs	%BBB	AlogP	PSA	Abs	Sol	BBB	No. atoms	Molecular Formula	MW	E_5ca1	E_3e22	E_1sa0	E_1sa1
31	Nme8R3	0.96	-10.48	3.65	95	>99	3.39	100.52	0	2	4	54	C22 H23 N3 O5 S	441.51	-40.00	-56.27	-57.13	-53.31
32	Nme8R4	-1.78	-10.98	3.13	95	>99	3.39	100.52	0	2	4	54	C22 H23 N3 O5 S	441.51	-41.24	-55.98	-51.49	-53.22
33	Nme9R1	-1.90	-12.90	1.75	99	>99	2.16	127.06	1	2	4	55	C22 H24 N4 O5	424.46	-49.37	-61.27	-57.59	-54.89
34	Nme9R2	0.84	-12.40	2.26	99	>99	2.16	127.06	1	2	4	55	C22 H24 N4 O5	424.46	-47.95	-62.90	-58.09	-53.73
35	Nme9R3	0.84	-12.40	2.26	99	>99	2.16	127.06	1	2	4	55	C22 H24 N4 O5	424.46	-35.04	-65.17	-56.77	-59.00
36	Nme9R4	-1.90	-12.90	1.75	99	>99	2.16	127.06	1	2	4	55	C22 H24 N4 O5	424.46	-51.79	-60.80	-57.54	-52.19
37	Nme10R1	-3.82	-12.39	3.38	95	>99	3.02	109.45	0	2	4	57	C23 H25 N3 O6	439.47	-25.07	-60.77	-55.22	-54.48
38	Nme10R2	-1.08	-11.88	3.89	95	>99	3.02	109.45	0	2	4	57	C23 H25 N3 O6	439.47	-25.11	-58.83	-57.04	-58.19
39	Nme10R3	-1.08	-11.88	3.89	95	>99	3.02	109.45	0	2	4	57	C23 H25 N3 O6	439.47	-38.13	-62.50	-59.57	-45.89
40	Nme10R4	-3.82	-12.39	3.38	95	>99	3.02	109.45	0	2	4	57	C23 H25 N3 O6	439.47	-44.76	-59.64	-56.73	-53.72
41	Nme11R1	0.64	-11.11	2.10	99	>99	4.35	112.96	1	2	4	60	C26 H25 N3 O6	475.51	-22.56	-64.76	-61.08	-51.62
42	Nme11R2	3.38	-10.61	2.61	99	>99	4.35	112.96	1	2	4	60	C26 H25 N3 O6	475.51	-26.67	-67.30	-61.99	-53.48
43	Nme11R3	3.38	-10.61	2.61	99	>99	4.35	112.96	1	2	4	60	C26 H25 N3 O6	475.51	-33.12	-60.84	-57.80	-54.99
44	Nme11R4	0.64	-11.11	2.10	99	>99	4.35	112.96	1	2	4	60	C26 H25 N3 O6	475.51	-27.18	-61.06	-61.11	-50.40
45	Nme12R1	0.83	-12.89	3.45	99	>99	3.85	118.69	1	2	4	61	C26 H26 N4 O5	474.52	-19.10	-63.93	-59.47	-51.40
46	Nme12R2	3.57	-12.39	3.97	99	>99	3.85	118.69	1	2	4	61	C26 H26 N4 O5	474.52	-31.50	-46.63	-61.35	-53.06
47	Nme12R3	3.57	-12.39	3.97	99	>99	3.85	118.69	1	2	4	61	C26 H26 N4 O5	474.52	-16.66	-63.89	-61.04	-51.21
48	Nme12R4	0.83	-12.89	3.45	99	>99	3.85	118.69	1	2	4	61	C26 H26 N4 O5	474.52	-30.26	-61.81	-54.15	-50.76
49	Nme13R1	-0.32	-10.77	0.78	>99	>99	4.12	124.85	2	2	4	57	C25 H23 N3 O6	461.48	-33.06	-64.03	-61.06	-56.83
50	Nme13R2	2.41	-10.27	1.29	>99	>99	4.12	124.85	2	2	4	57	C25 H23 N3 O6	461.48	-33.20	-58.70	-60.79	-54.00
51	Nme13R3	2.41	-10.27	1.29	>99	>99	4.12	124.85	2	2	4	57	C25 H23 N3 O6	461.48	-32.70	-60.76	-59.57	-54.65
52	Nme13R4	-0.32	-10.77	0.78	>99	>99	4.12	124.85	2	2	4	57	C25 H23 N3 O6	461.48	-30.53	-65.55	-58.13	-52.85
53	Nme14R1	0.14	-12.49	1.18	>99	>99	3.62	130.57	2	2	4	58	C25 H24 N4 O5	460.50	-24.51	-63.89	-57.69	-46.24
54	Nme14R2	2.88	-11.99	1.69	>99	>99	3.62	130.57	2	2	4	58	C25 H24 N4 O5	460.50	-19.06	-66.94	-60.77	-43.69
55	Nme14R3	2.88	-11.99	1.69	>99	>99	3.62	130.57	2	2	4	58	C25 H24 N4 O5	460.50	-28.70	-64.00	-61.27	-54.35
56	Nme14R4	0.14	-12.49	1.18	>99	>99	3.62	130.57	2	2	4	58	C25 H24 N4 O5	460.50	-35.51	-59.13	-58.02	-55.62
57	Nme15R1	0.82	-12.82	1.60	>99	>99	3.12	136.30	2	2	4	59	C25 H25 N5 O4	459.51	-29.51	-59.39	-54.99	-48.30
58	Nme15R2	3.55	-12.32	2.11	>99	>99	3.12	136.30	2	2	4	59	C25 H25 N5 O4	459.51	-14.43	-62.65	-58.28	-54.09
59	Nme15R3	3.55	-12.32	2.11	>99	>99	3.12	136.30	2	2	4	59	C25 H25 N5 O4	459.51	-27.15	-58.23	-57.72	-50.33
60	Nme15R4	0.82	-12.82	1.60	>99	>99	3.12	136.30	2	2	4	59	C25 H25 N5 O4	459.51	-34.01	-57.76	-53.78	-52.98
	max	5.02	-9.50	6.64			4.35	136.30	2	3	4	61		475.51	-14.43	-45.98	-45.27	-43.69
	min	-3.82	-13.42	0.78			1.98	83.22	0	2	2	48		367.41	-51.79	-67.30	-62.55	-59.45



(a)



(b)



(c)

ภาพที่ 2.5 กราฟระหว่างพลังงานอันตรกิริยา(ระหว่างของสารอนุพันธ์ของโนโคดาโซลกับ α,β -ทูบูลิน) กับค่าความเป็นพิษต่อดับของสารอนุพันธ์; (a) ชุด 1 (Ns1-Ns15; R1,R2,R3,R4); (b) ชุด 2 (Nso1-Nso15; R1,R2,R3,R4); (c) ชุด 3 (Nme1-Nme15; R1,R2,R3,R4) (ชุดละ 60 สารอนุพันธ์) สำหรับ PDB code: 5CA1, 3E22, 1SA0 และ 1SA1

บทที่ 3

อภิปรายผลการวิจัย

3.1. อภิปรายผลการวิจัยสารยับยั้งไมโครทูบูลจากกลุ่มสารอนุพันธ์ชนิดใหม่ของโคลชิซิน

จากการวิเคราะห์ค่า ADMET ของสารอนุพันธ์ของโคลชิซินจากตารางที่ 2.2, 2.3 และ 2.4 เปรียบเทียบกับเกณฑ์ของสมบัติความเป็นยา (Pharmacokinetic and physicochemical properties of druglikeness) ดังรายละเอียดในตารางที่ 3.1 และวิเคราะห์โครงสร้างของสารอนุพันธ์ที่ค่าพลังงานอันตรกิริยาต่ำสุด (ระหว่างสารอนุพันธ์ของโคลชิซินกับทูบูลิน) สามารถอภิปรายได้ดังนี้

- 1) ชุด 1 (C1-C20; R1,R2,R3) พบว่า มีเพียง 2 สารอนุพันธ์ คือ C19R2 และ C19R3 ตามลำดับ ที่มีค่า $Tox_P \leq 5.0$ (มีความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติต่ำมากอย่างมีนัยสำคัญ) และมีค่า Receptor-Ligand interaction energies < -70.0 kcal/mol ในตำแหน่งเข้าจับของ PDB code: 1Z2B และ 3E22
- 2) ชุด 2 (Cf1-Cf20; R1,R2,R3) พบว่า มี 6 สารอนุพันธ์ที่มีค่า $Tox_P \leq 0$ (มีความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติต่ำมากอย่างมีนัยสำคัญ) แต่ไม่มีค่า Receptor-Ligand interaction energies < -70.0 kcal/mol ในทุกตำแหน่งเข้าจับ
- 3) ชุด 3 (Cs1-Cs20; R1,R2,R3) พบว่า มีเพียง 3 สารอนุพันธ์ คือ Cs20R3, Cs20R2 และ C19R3 ตามลำดับ ที่มีค่า $Tox_P \leq 0$ (มีความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติต่ำมากอย่างมีนัยสำคัญ) และมีค่า Receptor-Ligand interaction energies < -70.0 kcal/mol ในตำแหน่งเข้าจับของ PDB code: 1Z2B และ 3E22

ผลการวิเคราะห์ข้างต้นมีความสอดคล้องกับกราฟที่พลอตระหว่างพลังงานอันตรกิริยา หรือ Receptor-Ligand interaction energies (ระหว่างของสารอนุพันธ์ของโคลชิซินกับ α,β -ทูบูลิน) กับค่าความเป็นพิษต่อตับของสารอนุพันธ์ ในภาพที่ 2.3; (a) ชุด 1 (C1-C20; R1,R2,R3); (b) ชุด 2 (Cf1-Cf20; R1,R2,R3); (c) ชุด 3 (Cs1-Cs20; R1,R2,R3) (ชุดละ 60 สารอนุพันธ์) สำหรับ PDB code: 1SA0, 1Z2B, 3DU7, 3E22 และ 1SA1

คอนฟอร์เมชันที่ให้พลังงานอันตรกิริยาต่ำสุด (Lowest-energy conformations) ของสารอนุพันธ์ docked poses C19R2 & C19R3 และ docked poses Cs20R3, Cs20R2 & Cs19R3 สำหรับ PDB code: 1Z2B รวมทั้ง docked poses C19R2 & C19R3 และ docked poses Cs20R3, Cs20R2 & Cs19R3 สำหรับ PDB code: 3E22 แสดงดังภาพที่ 3.1

3.2. อภิปรายผลการวิจัยสารยับยั้งไมโครทูบูลจากกลุ่มสารอนุพันธ์ชนิดใหม่ของโนโคดาโซล

จากการวิเคราะห์ค่า ADMET ของสารอนุพันธ์ของโนโคดาโซลจากตารางที่ 2.7, 2.8 และ 2.9 เปรียบเทียบกับเกณฑ์ของสมมติความเป็นยา ดังรายละเอียดในตารางที่ 3.1 และวิเคราะห์โครงสร้างของสารอนุพันธ์ที่ค่าพลังงานอันตรกิริยาต่ำสุด (ระหว่างสารอนุพันธ์ของโนโคดาโซลกับทูบูลิน) สามารถอภิปรายได้ดังนี้

- 4) ชุด 1 (Ns1-Ns15; R1,R2,R3,R4) พบว่า มีเพียง 2 สารอนุพันธ์ คือ Ns10R4 และ Ns4R1 ตามลำดับ ที่มีค่า $Tox_P \leq 5.0$ (มีความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติต่ำมากอย่างมีนัยสำคัญ) และมีค่า Receptor-Ligand interaction energies < -47.0 kcal/mol ในตำแหน่งเข้าจับของ PDB code: 3E22
- 5) ชุด 2 (Nso1-Nso15; R1,R2,R3,R4) พบว่า มี 6 สารอนุพันธ์ที่มีค่า $Tox_P \leq 5.0$ (มีความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติต่ำมากอย่างมีนัยสำคัญ) แต่ไม่มีค่า Receptor-Ligand interaction energies < -47.0 kcal/mol ในทุกตำแหน่งเข้าจับ
- 6) ชุด 3 (Nme1-Nme15; R1,R2,R3,R4) พบว่า มีเพียง 4 สารอนุพันธ์ คือ Nme5R1, Nme5R4, Nme6R4 และ Nme6R1 ตามลำดับ ที่มีค่า $Tox_P \leq 0$ (มีความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติต่ำมากอย่างมีนัยสำคัญ) และมีค่า Receptor-Ligand interaction energies < -49.0 kcal/mol ในตำแหน่งเข้าจับของ PDB code: 3E22

ผลการวิเคราะห์ข้างต้นมีความสอดคล้องกับกราฟที่พลอตระหว่าง Receptor-Ligand interaction energies (ระหว่างของสารอนุพันธ์ของโนโคดาโซลกับ α,β -ทูบูลิน) กับค่าความเป็นพิษต่อดับของสารอนุพันธ์ ในภาพที่ 2.5; (a) ชุด 1 (Ns1-Ns15; R1,R2,R3,R4); (b) ชุด 2 (Nso1-Nso15; R1,R2,R3,R4); (c) ชุด 3 (Nme1-Nme15; R1,R2,R3,R4) (ชุดละ 60 สารอนุพันธ์) สำหรับ PDB code: 5CA1, 3E22, 1SA0 และ 1SA1

คอนฟอร์เมชันที่ให้พลังงานอันตรกิริยาต่ำสุด (Lowest-energy conformations) ของสารอนุพันธ์ docked poses Ns10R4 & Ns4R1 และ docked poses Nme5R1, Nme5R4, Nme6R4 & Nme6R1 สำหรับ PDB code: 3E22 แสดงดังภาพที่ 3.2

ตารางที่ 3.1 เกณฑ์ของสมบัติความเป็นยา (Pharmacokinetic and physicochemical properties of druglikeness)

Human Intestinal Absorption Levels (Abs)

Level	Value	Description
0	ADMET_Absorption_T2_2D < 6.1261 (inside 95%)	Good absorption
1	6.1261 ≤ ADMET_Absorption_T2_2D < 9.6026 (inside 99%)	Moderate
2	9.6026 < ADMET_Absorption_T2_2D (outside 99%)	Low
3	ADMET_PSA_2D ≥ 150.0 or ADMET_AlogP98 ≤ -2.0 or ADMET_AlogP98 ≥ 7.0	Very low

Aqueous Solubility Levels (Sol)

Level	Value	Description
0	log(Sw) < -8	Extremely low aqueous solubility
1	-8 ≤ log(Sw) < -6	Very low
2	-6 ≤ log(Sw) < -4	Low
3	-4 ≤ log(Sw) < -2	Good
4	-2 ≤ log(Sw) < 0	Optimal
5	0 ≤ log(Sw)	Too soluble

Blood-Brain Barrier Penetration Levels (BBB)

Level	Value	Description
0	logBB ≥ 0.7	Very high penetrants
1	0 ≤ logBB < 0.7	High
2	-0.52 < logBB < 0	Medium
3	logBB ≤ -0.52	Low
4	Outside 99% confidence ellipse	Very low

Hepatotoxicity Classes (Tox_P)

Class	Value	Description
False	Tox_P ≤ -4.154	(Non-hepatotoxic) Unlikely to cause dose-dependent liver injuries
True	Tox_P > -4.154	(Hepatotoxic) Likely to cause dose-dependent liver injuries

Cytochrome P450 2D6 Classes (CYP_P)

Class	Value	Description
False	CYP_P ≤ 0.161	CYP2D6 non-inhibitor
True	CYP_P > 0.161	CYP2D6 inhibitor

Plasma Protein Binding Classes (PPB_P)

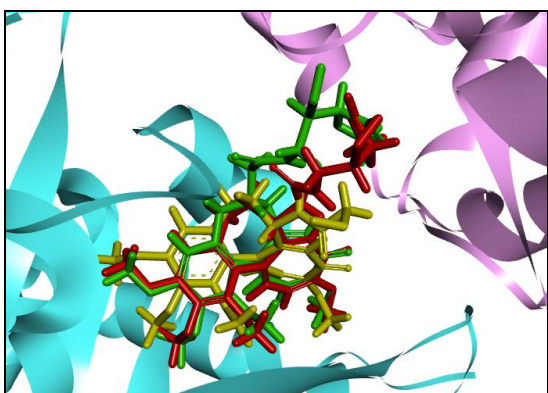
Class	Value	Description
False	PPB_P ≤ -2.209	Bounded (< 90% bound) to plasma proteins
True	PPB_P > -2.209	Highly bounded (≥ 90% bound) to plasma proteins

Polar Surface Area Values (PSA)

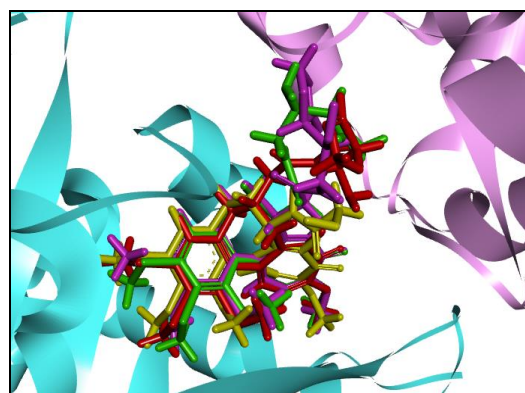
Value	Description
< 60 Å ²	Penetrate the blood-brain barrier and acting on receptor in the central nervous system
60 - 140 Å ²	Optimal cell permeability
> 140 Å ²	Poor at permeating cell membrane

AlogP98 Values (AlogP)

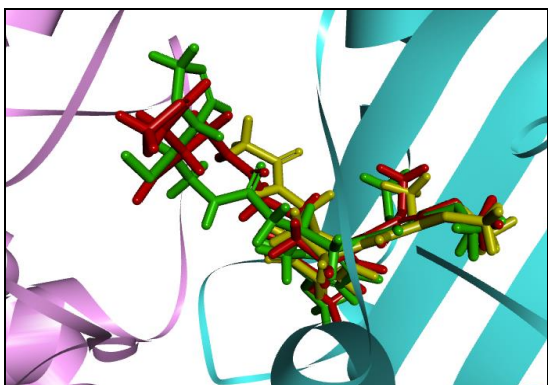
Value	Description
≤ 5	Satisfied the Lipinski's rule of five
> 5	Unsatisfied the Lipinski's rule of five



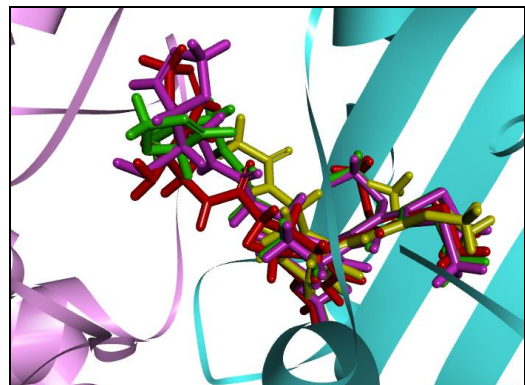
(a) PDB code 1Z2B: CN2700 (yellow);
docked poses of C19R2 (green) & C19R3 (red)



(b) PDB code 1Z2B: CN2700 (yellow);
docked poses of Cs20R3 (green), Cs20R2 (red) & Cs19R3 (pink)

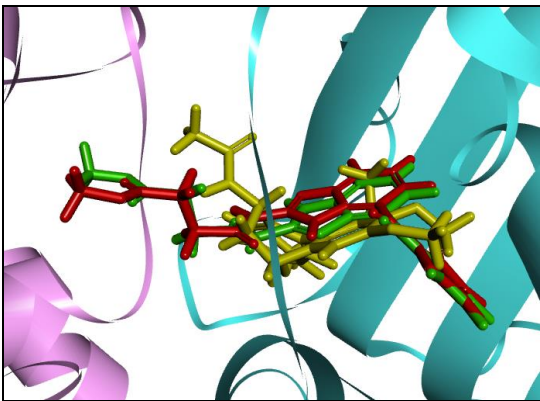


(c) PDB code 3E22: LOC700 (yellow);
docked poses of C19R2 (green) & C19R3 (red)

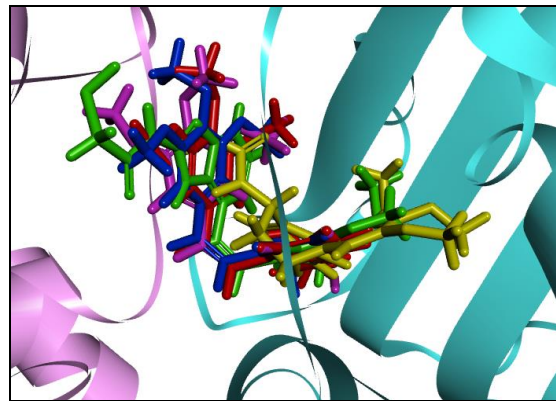


(d) PDB code 3E22: LOC700 (yellow);
docked poses of Cs20R3 (green), Cs20R2 (red) & Cs19R3 (pink)

ภาพที่ 3.1 Lowest-Energy Conformations ของสารอนุพันธ์; (a) docked poses C19R2 & C19R3 และ (b) docked poses Cs20R3, Cs20R2 & Cs19R3 สำหรับ PDB code: 1Z2B; (c) docked poses C19R2 & C19R3 และ (d) docked poses Cs20R3, Cs20R2 & Cs19R3 สำหรับ PDB code: 3E22 เปรียบเทียบกับ โครงสร้างทางเอ็กซ์เรย์ของ DAMA-colchicine (CN2700) จาก PDB code: 1Z2B หรือ Colchicine (LOC700) จาก PDB code: 3E22



(a) PDB code 3E22: LOC700 (yellow);
docked poses of Ns10R4 (green) & Ns4R1 (red)



(b) PDB code 3E22: LOC700 (yellow);
docked poses of Nme5R1 (green), Nme5R4 (red),
Nme6R4 (pink) & Nme6R1 (dark blue)

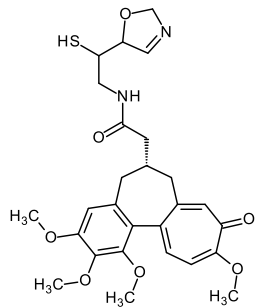
ภาพที่ 3.2 Lowest-Energy Conformations ของสารอนุพันธ์; (a) docked poses **Ns10R4** & **Ns4R1** และ (b) docked poses **Nme5R1**, **Nme5R4**, **Nme6R4** & **Nme6R1** สำหรับ PDB code: 3E22 เปรียบเทียบกับโครงสร้างทางเอ็กซ์เรย์ของ Colchicine (LOC700) จาก PDB code: 3E22

บทที่ 4

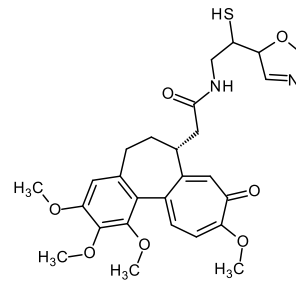
สรุปและเสนอแนะ

ในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาวิจัยเพื่อออกแบบและพัฒนาสารยับยั้งไมโครทูบูลชนิดใหม่ที่มีคุณลักษณะเฉพาะที่โดดเด่น ที่มีความเจาะจงต่อเป้าหมายของยาต้านมะเร็งอย่างมีนัยสำคัญ มีความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติต่ำมากอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มยาเคมีบำบัดที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน มีข้อสรุปที่สำคัญดังนี้คือ

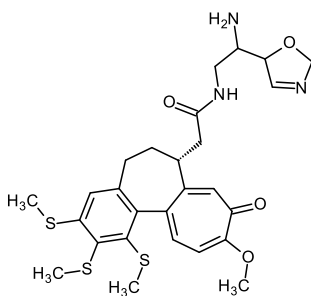
- (1) กลุ่มสารอนุพันธ์ของโคลชิซิน (Colchicine derivatives) ได้ผลลัพธ์จำนวน 5 สารอนุพันธ์ คือ C19R2, C19R3, Cs20R3, Cs20R2 และ C19R3 ที่มีความเจาะจงต่อโปรตีนเป้าหมายคือ α,β -ทูบูลิน มีความเสถียรสูงขึ้น และมีความเป็นพิษต่ำมากอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาเคมีบำบัด DAMA-colchicine ซึ่งโครงสร้างของ 5 สารอนุพันธ์ เป็นดังนี้



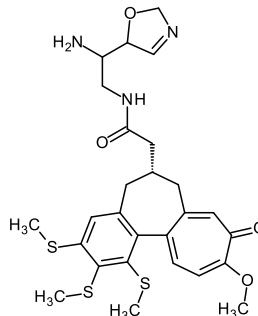
C19R2



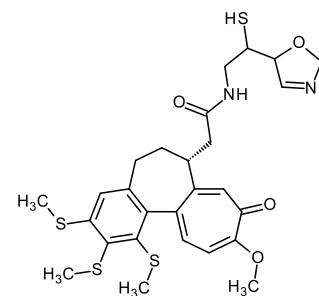
C19R3



Cs20R3

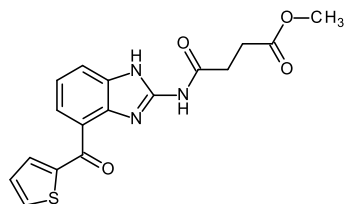


Cs20R2

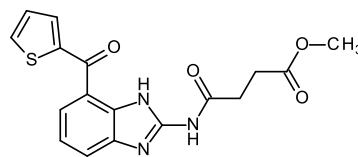


Cs19R3

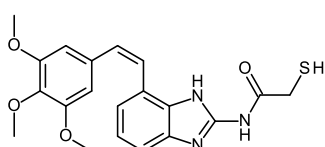
(2) กลุ่มสารอนุพันธ์ของโนโคดาโซล (Nocodazole derivatives) ได้ผลลัพธ์จำนวน 6 สารอนุพันธ์ คือ Ns10R4, Ns4R1, Nme5R1, Nme5R4, Nme6R4 และ Nme6R1 ที่มีความเจาะจงต่อโปรตีนเป้าหมายคือ α,β -ทูบูลิน มีความเสถียรสูงชัน และมีความเป็นพิษต่ำมากอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาเคมีบำบัด Nocodazole ซึ่งโครงสร้างของ 6 สารอนุพันธ์ เป็นดังนี้



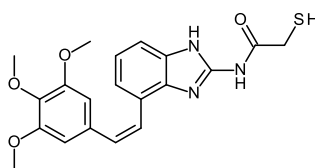
Ns10R4



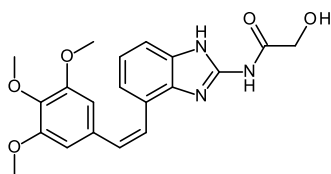
Ns4R1



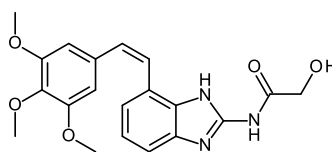
Nme5R1



Nme5R4



Nme6R4



Nme6R1

ข้อเสนอแนะสำหรับการวิจัยต่อเนื่อง

จากการศึกษาวิจัยในครั้งนี้แสดงให้เห็นถึงศักยภาพในการออกแบบและพัฒนาโมเลกุลยาต้านมะเร็งในกลุ่มสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งไมโครทูบูล จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องดำเนินการขยายไปสู่กลุ่มของสารอนุพันธ์ชนิดใหม่ ๆ ที่จะมีการออกฤทธิ์ที่ตีมากขึ้น อันได้แก่ กลุ่มสารอนุพันธ์ของ Benzimidazole ซึ่งกำลังเป็นที่สนใจศึกษาทดลองและพัฒนาายเป็นด้านมะเร็งอยู่ในปัจจุบัน

บทที่ 5

ผลผลิต

5.1. ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการทั้งในระดับชาติ และนานาชาติ

(ระบุชื่อผู้แต่ง ชื่อเรื่อง ชื่อวารสาร ปี เล่ม เลขที่ และหน้า)

ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการทั้งในระดับชาติ

Pongsai, Suchaya. In silico Study of the Interaction between the Modified B-ring Analogues of Colchicine with Tubulin Heterodimer. *Burapha Science Journal*, 2018, **23(1)**, 44-60.

ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการทั้งในระดับนานาชาติ

Pongsai, Suchaya. In Silico Drug Design and Molecular Docking Study of Some Related Structural Isomers of Nocodazole Analogues as Tubulin-Polymerization Inhibitors. *NU. International Journal of Science*, (June 4, 2019). **submitted**.

เอกสารอ้างอิง

- Phromjan, J., & Pongsai, S. (2013). Computational study of interactions between some generated nocodazole derivatives and tubulin heterodimer and physico-chemical prediction. In *Proceedings of the 5th Science Research Conference* (pp. 1-6). Phayao: University of Phayao. (in Thai)
- Pongsai, S., & Duangoe, C. (2013). In silico drug design and molecular docking study of Thalidomide derivatives as tubulin-polymerization inhibitors. In *Proceedings of Pure and Applied Chemistry International Conference 2013, Global Chemical Sciences for Green Community* (pp. 911-914). Bangsaen, Burapha University.
- Sudprasert P., & Pongsai S. (2011). "Design of DAMA-colchicine and Arylthioindole Derivatives as Tubulin Inhibitors by Molecular Docking and ADMET Study", In *Proceeding of the 15th International Annual Symposium on Computational Science and Engineering (ANSCSE15)*, (pp. 17-22). King Mongkut's University of Technology North Bangkok and Bangkok University.
- Sudprasert P., & Pongsai S. (2010). "Molecular Docking of DAMA-colchicine, Arylthioindoles, and Methylchalcone Derivatives with Tubulin Heterodimers", In *Proceeding of the 2nd CMU Graduate Research Conference* (pp. 298-307). Chiang-Mai University.
- Wu, G.; Robertson, D.H.; Brooks, C.L. III & Vieth, M. (2003). Detailed Analysis of Grid-Based Molecular Docking: A Case Study of CDOCKER — A CHARMM-Based MD Docking Algorithm. *Journal of Computational Chemistry*. 24, 1549-1562.
- Momany, F.A., & Rone, R.J. (1992). Validation of the general purpose QUANTA 3.2/ CHARMM force field. *Computational Chemistry*. 13, 888-900.
- BIOVIA Discovery Studio. (2019, June 1). Retrieved from <https://www.3dsbiovia.com/products/collaborative-science/biovia-discovery-studio/>
- RCSB Protein Data Bank. (2019, June 1). Retrieved from <http://www.rcsb.org/>
- ADMET and Predictive Toxicology. (2019, June 1). Retrieved from <https://www.3dsbiovia.com/products/collaborative-science/biovia-discovery-studio/qsar-admet-and-predictive-toxicology.html>