บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : RDG5230004

ชื่อโครงการ : การพัฒนาฐานข้อมูลและงานวิจัย QSAR เพื่อการจัดการความปลอดภัยสารเคมี: กรณีศึกษาสารสังเคราะห์ในอุตสาหกรรมสิ่งทอและอุตสาหกรรมเครื่องสำอาง

ชื่อนักวิจัย : กฤติกา น้อยถนอม, ศุภวรรณ สุเกียรติชัยสกุล, วราภรณ์ จังธนสมบัติ, ธิตินันท์ กาพย์เกิด, พจนารถ สุวรรรุจิ, สุภา หารหนองบัว วราภรณ์ พาราสุข*

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

Email address : fsciwapa@ku.ac.th

ระยะเวลาโครงการ : กุมภาพันธ์ 2552 - สิงหาคม 2553

ในงานวิจัยนี้ได้ทำการทดลองหาค่าสัมประสิทธิ์การแพร่กระจายของสารอนุพันธ์ cinnamic acid และ cinnamate ในระหว่างชั้นออกทานอลและชั้นน้ำ (log P) โดยเทคนิค Shake-flask ซึ่งพบว่าค่า Log P ของสารอนุพันธ์ cinnamic acid อยู่ในช่วง 0.3-1.8 ส่วน อนุพันธ์ cinnamate อยู่ในช่วง 1.21-2.70 ดังนั้นจากผลสามารถสรุปได้ว่าสารอนุพันธ์ cinnamic acid สามารถละลายน้ำได้ดีกว่าสารอนุพันธ์ cinnamate และจากค่า log P ของสารอนุพันธ์ cinnamic acid และcinnamate ซึ่งได้จากการทดลอง สามารถนำไปสร้างโมเดลแสดงความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและค่า log P ของสารได้ โดยโมเดล log P ของสารอนุพันธ์ cinnamic acid ที่ได้จากวิธีการถดถอยแบบพหุคูณ คือ Log P = 11.267(±4.437) – 0.031(±0.013)SAG – 0.681(±0.576)PM3_LUMO, ซึ่งมีค่าทางสถิติคือ n = 10, r^2 = 0.84, s = 0.25, F = 7.80 ส่วนโมเดล log P ของสารอนุพันธ์ cinnamate ที่ได้จากวิธีการถดถอยแบบพหุคูณ คือ Log P = -12.441(±3.997) + 2.857(±0.800)std_dim1 + 0.710(±0.273)lip_don ซึ่งมีค่าทางสถิติคือ n = 10, r^2 = 0.93, s = 0.17, F = 48.093 และโมเดลสามารถสรุปได้ว่า กรณีสารอนุพันธ์ cinnamic acid ค่าความสามารถในการละลายของสารในระหว่างชั้นไขมัน (ออกทานอล) และชั้นน้ำ ขึ้นอยู่กับขนาดของโมเลกุล และความสามารถในการแตกตัวเป็นไอออนของโมเลกุล และกรณีสารอนุพันธ์ cinnamate ค่าความสามารถในการละลายของสารในระหว่างชั้นไขมัน (ออกทานอล) และชั้นน้ำ จะขึ้นอยู่กับขนาดของโมเลกุล และความสามารถในการให้อิเล็กตรอนของโมเลกุล

นอกจากนี้ได้ทำการทดสอบความเป็นพิษของสารอนุพันธ์ทั้งสองนี้ ในเซลล์ Melanoma A-375 พบว่าค่าความเป็นพิษซึ่งแสดงอยู่ในรูปของค่า log EC_{50} ของสารอนุพันธ์ cinnamic acid และ cinnamate ต่อเซลล์ Melanoma A-375 อยู่ในช่วง -1.334 ถึง -0.291 จากนั้นนำค่าความเป็นพิษที่ได้ มาสร้างเป็นโมเดล QSTR พบว่า ความเป็นพิษของสารทั้งสองอนุพันธ์จะขึ้นอยู่กับขนาดโมเลกุล (GCUT_PEOE_1)

และจำนวนไฮโดรเจนอะตอมในโมเลกุล (a_nH) ดังแสดง Log EC_{50} = 10.722(±8.143) +20.971(±17.119)GCUT_PEOE_1—0.147(±0.064)a_nH ซึ่งมีค่าทางสถิติคือ
n = 21, r^2 = 0.76, s = 0.37, *F* = 29.12

จากโมเดล QSAR ทั้ง 3 โมเดลที่สร้างขึ้น พบว่าสามารถใช้ในการทำนายค่าการออกฤทธิ์ของโมเลกุลของสารได้เป็นอย่างดี ให้ค่าเป็นที่ยอมรับ และนอกจากนี้ยังสามารถนำโมเดลทั้ง 3 ที่สร้างขึ้นมาใช้ในการทำนายค่าการออกฤทธิ์ของสารโมเลกุลอื่นๆ ได้

คำหลัก : QSAR, วิธีการถดถอยแบบพหุคูณ, สัมประสิทธิ์การแพร่กระจายของสารในระหว่างชั้นออกทานอลและชั้นน้ำ, เซลล์ Melanoma A-375, cinnamic acid, cinnamate

Abstract

Project Code : RDG5230004

Project Title : Development of Chemical Database and QSAR Investigation for Administering the Chemical Safety: The Study of Synthetic Chemicals in Textile and Cosmetic Industries

Investigators : Noytanom K., Sukiattichaisakul S., Jungtanasombut W., Karpkird T., Suwanruji P., Hannongbua S., Parasuk W.*

Department of Chemistry, Faculty of Science Kasetsart University

Email address : fsciwapa@ku.ac.th

Project Duration : February 2009 – August 2010

In this work, the logarithm of octanol-water partition coefficient (log P) of cinnamic acid and cinnamate derivatives was determined by using Shake-flask technique. The log P values of cinnamic acid derivatives obtained from Shake-flask method were in the range of 0.3-1.8, while those of cinnamate derivatives were in the range of 1.21-2.70. Therefore, this indicates the cinnamic acid derivatives are more dissolved in water than cinnamate derivatives. Quantitative structure-activity relationship (QSAR) method has been applied to investigate the relationships between structure and Log P of these two derivatives. The best Log P models of cinnamic acid and cinnamate derivatives that were derived from multiple linear regression (MLR) analysis were Log P = 11.267(±4.437) – 0.031(±0.013)SAG – 0.681(±0.576)PM3_LUMO, yielding statistic n = 10, r^2 = 0.84, s = 0.25, *F* = 7.80 and Log P = -12.441(±3.997) + 2.857(±0.800)std_dim1 + 0.710(±0.273)lip_don, yielding statistic n = 10, r^2 = 0.93, s = 0.17, *F* = 48.093, respectively. Log P model of cinnamic acid derivatives has shown that the solubility of compound in lipid (octanol) or water phases depends on molecular size and ionizability of compound. And log P model of cinnamate derivatives has shown that the solubility of compound in lipid (octanol) or water phases phases depends on molecular size and ability of electron dornors

Further investigation, the toxicity of two these derivatives was studied in human Melanoma A-375 cell line. It was and found that their toxicity of them were in the range -1.334 to -0.291. And then the toxicity model, Log EC_{50}, of these derivatives was also constructed in this study and found that the toxicity of cinnamic acid and cinnamate derivatives based on two

properties: molecular size (GCUT_PEOE_1) and number of H atoms in molecule (a_nH). The best log EC_{50} model was Log EC_{50} = 10.722(±8.143) +20.971(±17.119)GCUT_PEOE_1 −0.147(±0.064)a_nH, yielding statistic n = 21, r^2 = 0.76, s = 0.37, *F* = 29.12.

Therefore, the obtained log P and log EC_{50} models have been successfully applied to predict the biological endpoint of molecules and give a good predictive toxicity of other compounds.

Keywords : QSAR, Multiple Linear Regression (MLR), octanol-water partition coefficient (log P), human Melanoma A-375 cell line, cinnamic acid, cinnamate