

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญ

สารอินทรีย์ที่อยู่ในผลิตภัณฑ์ธรรมชาติถูกนำมาใช้ในการป้องกันและรักษาโรคในมนุษย์เป็นระยะเวลาหลายพันปี (Chin et al., 2006 : P.E239) โดยในปี ค.ศ. 1981-2002 หน่วยงานนิวเคมีคอลเอนทิตี (New Chemical Entities, NCEs) รายงานว่ายาร้อยละ 33 เป็นสารที่ได้จากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ ร้อยละ 16.4 ได้มาจากการสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติด้วยวิธีการทางเคมี ร้อยละ 12 ได้มาจากการดัดแปลงสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพให้สามารถยับยั้งโมเลกุลเป้าหมาย (Molecular target) หรือตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ (Active site) และ ร้อยละ 38.6 ได้มาจากการสังเคราะห์โดยไม่อ้างอิงสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ จึงสรุปได้ว่ายามากกว่าร้อยละ 60 ที่ใช้ในการรักษาโรคได้มาจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติทั้งทางตรงและทางอ้อม (Cragg, Newman and Yang, 2006 : P.488) นอกจากนี้ Grifo และคณะ ได้รายงานว่ ในปี 1993 มียาร้อยละ 55 ของยาที่แพทย์ออกใบสั่งยาเพื่อรักษาผู้ป่วยในประเทศสหรัฐอเมริกา เป็นยาที่เกี่ยวข้องกับสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ โดยยาจะถูกออกแบบโครงสร้างโดยอาศัยฟาร์มาโคฟออร์ (Pharmacophore) (Grifo et al., 1997 : P.131-132) จากข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าสารอินทรีย์ที่มีอยู่ในผลิตภัณฑ์ธรรมชาติมีความสำคัญและมีประสิทธิภาพมาก ไม่ว่าจะนำมาผลิตเป็นยาโดยตรงหรือนำมาสังเคราะห์ต่อเพื่อให้ได้เป็นยาชนิดใหม่ที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น

สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติอาจได้จากพืช จุลินทรีย์สิ่งมีชีวิตในทะเล สัตว์ที่มีกระดูกสันหลัง และสัตว์ที่ไม่มีกระดูกสันหลัง (Chin et al., 2006 : P.E239) สารอินทรีย์ที่อยู่ในผลิตภัณฑ์ธรรมชาติมีทั้งที่เป็นสารอินทรีย์โครงสร้างใหม่ที่ไม่เคยมีผู้ใดพบมาก่อนและสารอินทรีย์ที่เคยรายงานไว้แล้ว โครงสร้างของสารอินทรีย์เหล่านั้นมีหลากหลายรูปแบบซึ่งเป็นประโยชน์ต่อการศึกษาแนวชีวสังเคราะห์ในสิ่งมีชีวิตและการนำมาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ ทั้งนี้ความหลากหลายของสารอินทรีย์ที่อยู่ในธรรมชาตินั้นขึ้นอยู่กับลักษณะทางชีวภาพและทางภูมิศาสตร์ ดังนั้นนักวิทยาศาสตร์จึงเสาะแสวงหาตัวอย่างจากทุกมุมโลกเพื่อใช้ในการสกัดและแยกสารอินทรีย์จากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติสำหรับศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพและการพัฒนาสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติให้เป็นยาชนิดใหม่ โดยส่วนใหญ่ นักเคมีผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจะนิยมสกัดและแยกองค์ประกอบทางเคมีจากพืชเพราะสามารถเก็บตัวอย่างได้ง่าย มีปริมาณมาก และมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลาย

พืชในวงศ์กล้วยไม้ถูกนำมาใช้เป็นยาแผนโบราณเพื่อใช้ในการรักษาโรคได้หลากหลาย เช่น โรคไขข้อ วัณโรคซิฟิลิส โรคตีชาน อหิวาตกโรค ท้องร่วง โรคภาวะกรด-ด่างเกิน ความดันโลหิตสูง การเจ็บหน้าอก อัมพาต กลาก โรคต่างขา ริดสีดวงทวาร เนื้องอก ฝี โรคเกี่ยวกับกระเพาะอาหารโรคที่เกิดจากการอักเสบ ความผิดปกติของประจำเดือน หมดสมรรถภาพทางเพศโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ โรคมะเร็ง ตับอักเสบ ปวดกล้ามเนื้อ โรคบิด อาหารไม่ย่อย กระดูกหัก การปวดหู รักษาแผลเรื้อรัง และ ความเจ็บปวดทั่วไป นอกจากนี้ยังใช้พืชในวงศ์กล้วยไม้ยังถูกใช้ในการเตรียมเป็นยาสำหรับ ยาที่ทำให้อาเจียน ยาสำหรับถ่าย

ท้อง ยาเพิ่มสมรรถภาพทางเพศ ยากระตุ้นกำหนัด ยาคุมกำเนิด ยาถ่ายพยาธิ ยาพ่นขยายหลอดลม สารให้ความเย็นเพื่อใช้ในการรักษาพิษแมงป่องและงู (Hossain, 2011 : P.102) กล้วยไม้สกุลสิงโต (*Bulbophyllum* genus) มีจำนวนชนิดของกล้วยไม้มากที่สุดจึงถือว่าเป็นสกุลที่ใหญ่ที่สุดในวงศ์กล้วยไม้ (Tan and Nishida, 2007 : P.334) มีประมาณ 2000 ชนิด จากข้อมูลของสำนักงานอุทยานการเรียนรู้ สังกัดสำนักงานบริหารและพัฒนาองค์ความรู้ (องค์กรมมหาชน) ปี 2549 กล่าวว่า ฝักของกล้วยไม้สิงโต หนวดยาว (*B. vaginatum* (Lindl.) Rchb.f.) นำไปอย่างคั้นน้ำใช้รักษาอาการปวดหู นอกจากนี้ยังมี รายงานวิจัยรายงานว่า กล้วยไม้หลายชนิดในสกุลนี้มีความสามารถในการรักษาโรคเนื้องอก (Biswas et al., 2016 : P.1419) และความเป็นพิษต่อเซลล์ (Lin et al., 2008 : P.1938)

สารอินทรีย์ที่พบในกล้วยไม้สกุลสิงโตมีหลากหลายชนิด ส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มฟีแนนทริน (Phenanthrenes) และไบเบนซิล (Bibenzyl) (Chen et al., 2008 : P.169) สารประกอบในกลุ่มฟีแนนทรินได้จากแนวชีวสังเคราะห์ที่มีสติลปิน (Stilbenoid) เป็นสารตั้งต้น จึงทำให้จะพบสารในกลุ่มสติลปินใน กล้วยไม้ด้วย สารอินทรีย์ที่พบในกล้วยไม้สกุลสิงโตมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลาย เช่น ฤทธิ์การบีบเกร็งของเนื้อเยื่อและหลอดเลือด (Estrada et al., 1999 : P.1175) ฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งฤทธิ์การต้านจุลชีพฤทธิ์ต้านการอักเสบฤทธิ์การลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดและ ฤทธิ์ในการต้านทานโรคมะเร็ง (Kovács et al., 2008 : P.1084) นอกจากนี้สารอินทรีย์ในกลุ่มสติลปินยังเป็นที่รู้จักอย่างแพร่หลายว่ามี ฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระ (Nopo-Olazabal et al., 2013 : P.11744)

การใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ในการศึกษาโครงสร้างของสารอินทรีย์และฤทธิ์ทางชีวภาพของสารนั้น ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายและมีประสิทธิภาพสูงในการวิเคราะห์ เป็นการลดเวลาที่ใช้ในการศึกษาวิจัยทางการแพทย์ ลดเวลาในการหาตัวยาชนิดใหม่ ๆ ลดค่าใช้จ่ายในการปฏิบัติการทางเคมีและการทดลองทางคลินิก การออกแบบยาในปัจจุบันจะใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์เพื่อหาฤทธิ์ทางชีวภาพที่เป็นไปได้ทั้งหมดของสารอินทรีย์ชนิดนั้น จากนั้นจึงศึกษาการเพิ่มประสิทธิภาพของโครงสร้างสารอินทรีย์และการจับกับโมเลกุลเป้าหมาย ก่อนที่จะเริ่มทำการทดลองในหลอดทดลองและทดลองในสัตว์ทดลองตามลำดับ (Tani, 2013 : P.133) ฟาร์มาโคฟอรัมโมเดล (Pharmacophore modeling) เป็นสิ่งจำเป็นสำหรับการอธิบายโมเลกุลของสารอินทรีย์และการเข้าทำปฏิกิริยากับสารชีวโมเลกุลหรือระบบในร่างกายของสิ่งมีชีวิต การศึกษาอันตรกิริยาของยาโดยใช้ฟาร์มาโคฟอรัมโมเดลจัดได้ว่าเป็นเทคนิคที่ได้รับการยอมรับอย่างแพร่หลายโดยพิจารณาเกี่ยวกับลักษณะและคุณสมบัติทางเคมีของลิแกนด์ (Chemical ligand features) ซึ่งถูกใช้การคัดกรองและศึกษาคุณสมบัติทางยาโดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์

คณะผู้วิจัยจะนำโครงสร้างของสารอินทรีย์ที่รายงานพบในพืชสกุลสิงโตไปสร้างเป็นฟาร์มาโคฟอรัมโมเดลเพื่อใช้ในการหาความเป็นไปได้ทั้งหมดของฤทธิ์ทางชีวภาพของสารนั้น นอกจากนี้ยังทำนายกลไกการเกิดปฏิกิริยาที่เป็นไปได้ทั้งหมดในร่างกายมนุษย์โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ ทั้งนี้คณะผู้วิจัยใช้ฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์และโปรแกรมลิแกนด์สเก๊าท์ (LigandScout) ซี (SEA) ฟาร์แมปเปอร์ (PharmMapper) พาสออนไลน์ (PASS-Online) เอนโดคราน ดิสรัปโทม (Endocrine disruptome) และสวิสทาร์เกตพรีดิคชัน (SwissTargetPrediction) ในการทำนายฤทธิ์ทางชีวภาพ

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

ทำนายฤทธิ์ทางชีวภาพของพืชสกุลสิงโตโดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์

ประโยชน์ของการวิจัย

งานวิจัยชิ้นนี้เป็นงานวิจัยที่ใช้ข้อมูล จำลองสภาวะและทดลองบนโปรแกรมคอมพิวเตอร์ เพื่อหาความเป็นไปได้หรือฤทธิ์ทางชีวภาพของสารอินทรีย์ จึงทำให้ลดการใช้สารเคมีและการทดลองในห้องปฏิบัติการ

องค์ประกอบทางเคมีของสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติเป็นสารอินทรีย์ที่มีโครงสร้างซับซ้อนและมีหลายหมู่ฟังก์ชัน (Functional group) จึงทำให้มีความเป็นไปได้ที่จะมีฤทธิ์ทางชีวภาพมากพอที่จะนำไปพัฒนาเป็นยารักษาโรคใช้เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ยาหรือสังเคราะห์สารที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกัน เพื่อใช้ในการค้นหาชนิดใหม่ ๆ การกำหนดโมเลกุลเป้าหมาย (Single macromolecular target) เป็นขั้นตอนแรกของกระบวนการค้นหาชนิดใหม่มีหลายงานวิจัยยืนยันว่าการใช้เครื่องมือและโปรแกรมคอมพิวเตอร์ทำให้อัตราความสำเร็จในการหายารักษาโรคมียิ่งสูงขึ้นมากหนึ่งในเครื่องมือชิ้นนั้นคือ Virtual screening (VS) ที่เพิ่มประสิทธิภาพและประสิทธิผลในการค้นพบโครงสร้างที่น่าจะเป็นยา (Lead structures) (Rollinger et al., 2009 : P.195-197)

ขอบเขตของการวิจัย

คณะผู้วิจัยใช้ฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์และโปรแกรมลิแกนด์สแกูท์ (LigandScout) ซี (SEA) ฟาร์แมปเปอร์ (PharmMapper) พาสออนไลน์ (PASS-Online) เอนโดคราน ดิสรัปโทม (Endocrine disruptome) และ สวิสทาร์เกตพรีดิคชัน (SwissTargetPrediction) ในการทำนายฤทธิ์ทางชีวภาพ

นิยามศัพท์เฉพาะ

Binding	=	การเชื่อมต่อที่ไม่ได้เชื่อมต่อกันจริง ๆ อาจเรียกว่าการเชื่อมต่อ การยึดจับ หรือ การจับ
BLAST	=	Basic local alignment search tool
COX	=	Cyclooxygenase (เป็นชื่อเอนไซม์ ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์นี้เป็นยาต้านการอักเสบ)
E-value	=	ค่าความคาดหวัง
Excluded Volumes	=	บริเวณรอบ ๆ แต่ละโมเลกุลที่โมเลกุลอื่นจะเข้าไปไม่ได้ อนุญาตให้ไปได้ใกล้ที่สุดที่ขอบโมเลกุล ซึ่งสัมผัสกันพอดี
DHFR	=	Dihydrofolate reductase (เป็นชื่อเอนไซม์ ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์นี้จะทำให้เกิดการต้านโฟเลท)
DS	=	Discovery Studio เป็นซอฟต์แวร์สำหรับจำลองโมเลกุลขนาดเล็กและขนาดใหญ่ ได้รับการพัฒนาจากบริษัท Dassault systems biovia

EC ₅₀	=	Half maximal effective concentration หมายถึงความเข้มข้นของยา แอนติบอดี หรือสารพิษที่มีประสิทธิภาพครึ่งหนึ่ง ระหว่างค่าประสิทธิภาพต่ำสุดถึงค่าประสิทธิภาพสูงสุด
ED	=	Endocrine Disruptome
IC ₅₀	=	Half maximal inhibitory concentration (ความเข้มข้นของสารหรือยาที่ต้องใช้ เพื่อให้เกิดการยับยั้งร้อยละ 50)
<i>In silico</i>	=	การทำการทดลองด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์
<i>In vitro</i>	=	ทดสอบในหลอดทดลองหรือในห้องปฏิบัติการ
<i>In vivo</i>	=	การทดสอบในสัตว์ทดลอง
Ligand	=	ลิแกนด์หรือสารภายนอกเซลล์ที่เชื่อมกับรีเซปเตอร์
LS	=	LigandScout
MDDR	=	MDL Drug Data Report
MDL	=	Molecular design limited ซึ่งใช้บอกข้อมูลการวิจัยและการพัฒนา
MPS	=	Mean pair-wise similarity
NSAIDs	=	Non-steroidal anti-inflammatory drugs (ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์)
PASS	=	Prediction of Activity Spectra for Substances (เป็นซอฟต์แวร์ที่ออกแบบเป็นเครื่องมือสำหรับประเมินฤทธิ์ทางชีวภาพของสารอินทรีย์)
PDB	=	RCSB Protein Data Bank
P _i	=	Probability to be inactive (PASS Online)
PM	=	PharmMapper
PO	=	PASS Online
Receptor	=	รีเซปเตอร์หรือหน่วยรับ (ตัวรับหรือที่รับ) อาจเป็นส่วนที่อยู่บนโปรตีนบนเยื่อหุ้มเซลล์ ในไซโทพลาสซึม หรือ บนนิวเคลียส ที่จะเชื่อมต่อกับโมเลกุลเฉพาะ (ลิแกนด์)
SEA	=	Similarity Ensemble Approach (เป็นเครื่องมือที่มีความสัมพันธ์กับเภสัชวิทยาของโปรตีน)
STP	=	SwissTargetPrediction (การคัดสรรสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ)
T _c	=	Tanimoto coefficients (ค่าสัมประสิทธิ์ของทานิโมโต้หรือความคล้ายคลึงกันของทานิโมโต้มีตั้งแต่ 0 ถึง +1 โดย T _c = +1 เป็นความคล้ายคลึงกันที่สูงที่สุด)

- Thrombin = เป็นเอนไซม์ในกระบวนการแข็งตัวของเลือดที่ใช้เปลี่ยน Fibrinogen ไปเป็น Fibrin
- VS = Virtual screening
- Z-score = เป็นค่าคะแนนมาตรฐานที่มีการกระจายเหมือนกับการกระจายของคะแนนดิบ



ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยราชภัฏรำไพพรรณี