

บทที่ 5

สรุปผล อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

สรุปผล

การวิจัยเกี่ยวกับโครงสร้างสารอินทรีย์มีประโยชน์ต่อค้นหาชนิดใหม่ เพราะบางครั้งยาที่ดีไม่จำเป็นต้องเป็นสารโครงสร้างใหม่ อาจจะเป็นสารอินทรีย์เดิม ๆ ที่ไม่เคยนำมาทดลองฤทธิ์ทางชีวภาพนั้น จึงไม่ทราบมาก่อนว่าสารนั้นมีฤทธิ์ดังกล่าว ด้วยเหตุดังกล่าวจึงทำให้ในกระบวนการการหายนั้นเป็นถือกระบวนการที่ยาวนานและยาก กว่าที่จะได้ยาที่สามารถใช้ได้จริง และอยู่ในอุตสาหกรรมยา ทั้งนี้ ร้อยละ 70 ของสารที่มีแนวโน้มเป็นยาสามารถผ่านการทดลองทางคลินิกในระยะที่ 1 (Mayr, 2017 : P.27) อย่างไรก็ตามที่มีเพียงร้อยละ 21 และ 3 ที่ผ่านการทดลองทางคลินิกในระยะที่ 2 และ 3, ตามลำดับ (Paul et al., 2010 : P.207)

การตรวจคัดกรองยาเสมือนจริงมีศักยภาพสูงในการเร่งอัตราการค้นพบยา เนื่องจากการทำงานในห้องปฏิบัติการที่มีราคาแพงและการทดลองทางคลินิกใช้เวลานาน การตรวจคัดกรองยาเสมือนจริงสามารถลดกระบวนการดังกล่าวได้มาก ดังนั้นการออกแบบยาสมัยใหม่ไม่เพียงเกี่ยวข้องกับเทคนิคในหลอดทดลอง (*in vitro*) และในร่างกาย (*in vivo*) เท่านั้น แต่ยังใช้คอมพิวเตอร์ช่วยในวิธีการซิลิโค (*in silico*) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและสร้างแบบจำลองโมเลกุลเป้าหมาย (Tani, 2013 : P.133) จากงานวิจัยหรือการศึกษาก่อนหน้านี้ยืนยันความสำเร็จของเครื่องมือหาโครงสร้างยาด้วยคอมพิวเตอร์ช่วยในงานวิจัยด้านยาในระดับสูง ตัวอย่างเช่นการคัดกรองเสมือนจริง (Virtual screening, VS) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและประสิทธิภาพในการค้นพบโครงสร้างสารที่มีแนวโน้มเป็นยา (Lead) ในเคมียาและวิทยาศาสตร์ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ

จุดมุ่งหมายของการศึกษานี้คือเพื่อให้ภาพรวมของการทำนายฤทธิ์ทางชีวภาพของสารประกอบจากกลายไม้สกุลสิงโต โดยใช้วิธีการคำนวณที่ทันสมัยหรือการคัดกรองเสมือนจริง โดยเริ่มต้นจากหาชื่อและโครงสร้างขององค์ประกอบทางเคมีที่แยกได้ โดยคณะผู้วิจัยนำโครงสร้างนั้นมาสร้างเป็นเคม็ดรอป (ChemDraw) หลังจากนั้นนำโครงสร้างนั้นมาสร้างเป็นสมายล์โค้ด (SMILES codes) แล้วเอามาใส่ในโปรแกรมเพื่อเป็นเครื่องมือทำนายฤทธิ์ทางชีวภาพ (Profiling tools) 6 รายการ นั่นคือ ลิแกนด์สเก๊าท์ (LigandScout) ซี (SEA) ฟาร์แมปเปอร์ (PharmMapper) พาส (PASS-Online) เอนโดคราน ดิสรัปโทม (Endocrine disruptome) และสวิสทาร์เกตพรีดิคชัน (SwissTargetPrediction)

จากรวบรวมฐานข้อมูลกลายไม้สกุลสิงโตจากงานวิชาการ 25 ฉบับซึ่งมีสารอินทรีย์มากกว่า 128 ชนิดซึ่งมีทั้งฟีแนนทริน (Phenanthrenes) ไบเบนซิล (Bibenzyl) เบนนิล (Benyl) สายยาว (Long Chain) ฟิวเรน (Furan) และสารในกลุ่มอื่น ๆ

ในการคัดกรองซิลิโคจะดำเนินการสำหรับสารประกอบทั้งหมดและผลจากการวิเคราะห์จึงได้ข้อมูลขนาดใหญ่มาตั้งในข้อมูลดิบในซีดี วิธีการรวมกลุ่มความคล้ายคลึงกัน (SEA) เกี่ยวข้องกับเภสัชวิทยาของโปรตีนตามความคล้ายคลึงกันทางเคมีที่กำหนดไว้ของแกนดของพวกมัน 6 โดยรวมแล้วมีการคาดการณ์

เป้าหมาย 1035 เป้าหมาย เป้าหมายที่มีแนวโน้ม 5 อันดับแรก คือ ยีน CQSS ของแบคทีเรียแกรมลบ, O77823 ของหนู, PA24A ของวัว, ERN1 และ TBB1 ของมนุษย์ ซึ่งเกี่ยวข้องกับโรคอหิวาตกโรค โรคลำไส้เฉียบพลัน โรคหอบหืด โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ การอักเสบในปอด โรคหัวใจ อากาศบวกระดูก โรคเบาหวาน และโรคมะเร็ง

นอกจากนี้ 10 อันดับแรกของเป้าหมายที่โปรแกรมทำนาย คือ Q49PX0_9POXV, Q25270_LEIDO, Q3I4V7_CRYNV, TBB1, CP1B1, TBB3, CAH7, ABCG2 ของมนุษย์ TBB2B และ Q862F3 ของวัว จึงทำให้ทำนายได้ว่าสารที่แยกได้จากพืชสกุลสิงโตน่าจะจับกับโปรตีน TBB1 หรือสายเบต้าทูบูลินได้ดี ดังนั้นสารอินทรีย์ดังกล่าวอาจขัดขวางการแบ่งตัวของเซลล์และเป็นสารประกอบต้านมะเร็งที่น่าสนใจ จึงควรทำงานทดลองด้านองค์ประกอบทางเคมีจากพืชสกุลสิงโตกับฤทธิ์ต้านมะเร็งเพื่อนำมายืนยันผลการคำนวณจากงานวิจัยชิ้นนี้

อภิปรายผล

การวิจัยเกี่ยวกับโครงสร้างสารอินทรีย์มีประโยชน์ต่อการค้นหายาชนิดใหม่ เพราะบางครั้งยาที่ดีไม่จำเป็นต้องเป็นสารโครงสร้างใหม่ อาจจะเป็นสารอินทรีย์เดิม ๆ ที่ไม่เคยนำมาทดลองฤทธิ์ทางชีวภาพนั้น จึงไม่ทราบมาก่อนว่าสารนั้นมีฤทธิ์ดังกล่าว ด้วยเหตุดังกล่าวจึงทำให้ในกระบวนการการหายานั้นถือเป็นกระบวนการที่ยาวนานและยากกว่าที่จะได้ยาที่สามารถใช้ได้จริงและอยู่ในอุตสาหกรรมยา ทั้งนี้ ร้อยละ 70 ของสารที่มีแนวโน้มเป็นยาสามารถผ่านการทดลองทางคลินิกระยะที่ 1 (Mayr, 2017, p. 27) อย่างไรก็ตาม มีเพียงร้อยละ 21 และร้อยละ 3 ที่ผ่านการทดลองทางคลินิกระยะที่ 2 และ 3, ตามลำดับ (Paul and others, 2010, p. 207)

การตรวจคัดกรองยาเสมือนจริงมีศักยภาพสูงในการเร่งอัตราการค้นพบยา เนื่องจากการทำงานในห้องปฏิบัติการที่มีราคาแพงและการทดลองทางคลินิกใช้เวลานาน การตรวจคัดกรองยาเสมือนจริงสามารถลดกระบวนการดังกล่าวได้มาก ดังนั้นการออกแบบยาสมัยใหม่ไม่เพียงเกี่ยวข้องกับเทคนิคในหลอดทดลอง (in vitro) และในร่างกาย (in vivo) เท่านั้น แต่ยังใช้คอมพิวเตอร์ช่วยในวิธีการซิลิโค (in silico) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและสร้างแบบจำลองโมเลกุลเป้าหมาย (Tani, 2013, p. 133) จากงานวิจัยหรือการศึกษาก่อนหน้านี้ยืนยันความสำเร็จของเครื่องมือหาโครงสร้างยาด้วยคอมพิวเตอร์ช่วยในงานวิจัยด้านยาในระดับสูง ตัวอย่างเช่นการคัดกรองเสมือนจริง (Virtual screening, VS) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและประสิทธิภาพในการค้นพบโครงสร้างสารที่มีแนวโน้มเป็นยา (Lead) ในเคมียาและวิทยาศาสตร์ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ

เนื่องจากการคัดกรองโดยใช้คอมพิวเตอร์สำหรับสารอินทรีย์ที่พบในกล้วยไม้สกุลสิงโตมีข้อมูลขนาดใหญ่มาก จึงจำเป็นต้องหาวิธีที่เหมาะสมในการจัดกลุ่มข้อมูล ทั้งนี้คณะผู้วิจัยเลือกใช้วิธีการรวมกลุ่มความคล้ายคลึงกัน (SEA) โดยอาศัยความเกี่ยวข้องในทางเภสัชวิทยาของโปรตีนตามความคล้ายคลึงกันของลิแกนด์หรือสารอินทรีย์ที่พบในกล้วยไม้สกุลสิงโต โดยรวมแล้วมีการคาดการณ์เป้าหมาย (Target) จำนวน 1035 เป้าหมาย ดังนั้นคณะผู้วิจัยจำเป็นต้องพิจารณาลักษณะโปรตีน ลักษณะการจับกัน

ระหว่างลิแกนด์กับโปรตีน ซึ่งกระบวนการดังกล่าวจำเป็นจะต้องลงมือทำเอง ไม่สามารถให้คอมพิวเตอร์วิเคราะห์แทนได้ จึงมีความเป็นไปได้ว่าจะมีผลการทดลองที่ผิดพลาดเนื่องจากศักยภาพของคอมพิวเตอร์ การจับกันได้ในคอมพิวเตอร์ก็ไม่เสมอไปว่าจะเกิดปฏิกิริยาได้ในร่างกาย หรืออาจผิดพลาดจากการแปลผล เนื่องจากประสบการณ์และองค์ความรู้ของผู้วิจัย รวมถึงเทคโนโลยีและการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับโปรตีนชนิดต่าง ๆ ยังมีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะทำนายฤทธิ์ทางชีวภาพที่เป็นไปได้ทั้งหมด

ข้อเสนอแนะ

กล้วยไม้ในสกุลสิงโตน่าจะมีฤทธิ์ต้านมะเร็ง จึงควรมานำมาทำการทดลองในห้องปฏิบัติการ (*in vitro*) และในร่างกายสิ่งมีชีวิต (*in vivo*)



ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยราชภัฏรำไพพรรณี

บรรณานุกรม

- ศิริกาญจน์ กอบเกียรติถวิล. (2554). การโคลนและศึกษาการแสดงออกของยีนเลคตินจากกล้วยไม้สกุลสิงโต. มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์/กรุงเทพฯ.
- องค์การสวนพฤกษศาสตร์. (2561). กล้วยไม้ในวงศ์ Orchidaceae. (ออนไลน์). แหล่งที่มา : http://www.qsbg.org/database/botanic_book%20full%20option/Search_show_byfam.asp?family_id=ORCHIDACEAE. 19 ธันวาคม 2561.
- Biswas, S., Pardeshi, R., Reddy, N.D., Shoja, M.H., Nayak, P.G., Setty, M.M. and Pai, K.S.R. (2016). *Bulbophyllum* sterile petroleum ether fraction induces apoptosis *in vitro* and ameliorates tumor progression *in vivo*. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, 84, 1419-1427.
- Carreras, J., Gopakumar, G., Gu, L., Gimeno, A., Linowski, P., Petuskova, J., Thiel, W. and Alcarazo, M. (2013). Polycationic ligands in gold catalysis: synthesis and applications of extremely π -acidic catalysts. **Journal of the American Chemical Society**, 135(50), 18815-18823.
- Chen, C.C., Wu, L.G., Ko, F.N. and Teng, C.M. (1994). Antiplatelet aggregation principles of *Dendrobium loddigesii*. **Journal of natural products**, 57(9), 1271-1274.
- Chen, Y., Xu, J., Yu, H., Qing, C., Zhang, Y., Wang, L., Liu, Y. and Wang, J. (2008). Cytotoxic phenolics from *Bulbophyllum odoratissimum*. **Food Chemistry**, 107(1), 169-173.
- Chin, Y.W., Balunas, M.J., Chai, H.B. and Kinghorn, A.D. (2006). Drug discovery from natural sources. **The AAPS journal**, 8(2), E239-E253.
- Chinsamy, M., Finnie, J.F. and Staden, J.V. (2014). Anti-inflammatory, antioxidant, anti-cholinesterase activity and mutagenicity of South African medicinal orchids. **South African Journal of Botany**, 91, 88-98.
- Cragg, G.M., Newman, D.J. and Yang, S.S. (2006). Natural product extracts of plant and marine origin having antileukemia potential. The NCI experience. **Journal of Natural Products**, 69(3), 488-498.

- da Silva, U.F., Borba, E.L., Semir, J. and Marsaioli, A.J. (1999). A simple solid injection device for the analyses of *Bulbophyllum* (Orchidaceae) volatiles. **Phytochemistry**, 50(1), 31-34.
- Ehrlich, P. (1909). On the present state of chemotherapy. **Ber Dtsch Chem Ges**, 42, 17-47.
- Estrada, S., Toscano, R.A. and Mata, R. (1999). New phenanthrene derivatives from *Maxillaria densa*. **Journal of Natural Products**, 62(8), 1175-1178.
- Gfeller, D., Grosdidier, A., Wirth, M., Daina, A., Michielin, O. and Zoete, V. (2014). SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules. **Nucleic acids research**, 42(W1), W32-W38.
- Grifo, F., Newman, D., Fairfield, A.S., Bhattacharya, B. and Grupenhoff, J.T. (1997). The origins of prescription drugs. **Biodiversity and human health**, 131-163.
- Hossain, M.M. (2011). Therapeutic orchids: traditional uses and recent advances-an overview. **Fitoterapia**, 82(2), 102-140.
- Hosseini, S., Dadkhah, K. and Go, R. (2016). Molecular systematics of genus *Bulbophyllum* (Orchidaceae) in Peninsular Malaysia based on combined nuclear and plastid DNA sequences. **Biochemical Systematics and Ecology**, 65, 40-48.
- Irwin, R.E., Cook, D., Richardson, L.L., Manson, J.S. and Gardner, D.R. (2014). Secondary compounds in floral rewards of toxic rangeland plants: impacts on pollinators. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 62(30), 7335-7344.
- Jiang, F., Li, M., Wang, H., Ding, B., Zhang, C., Ding, Z., Yu, X. and Lv, G. (2019). Coelonin, an anti-inflammation active component of *Bletilla striata* and its potential mechanism. **International journal of molecular sciences**, 20(18), 4422.
- Keiser, M.J., Roth, B.L., Armbruster, B.N., Ernsberger, P., Irwin, J.J. and Shoichet, B.K. (2007). Relating protein pharmacology by ligand chemistry. **Nature biotechnology**, 25(2), 197-206.

- Kolšek, K., Mavri, J., Sollner Dolenc, M., Gobec, S. and Turk, S. (2014). Endocrine disruptome—an open source prediction tool for assessing endocrine disruption potential through nuclear receptor binding. **Journal of Chemical Information and Modeling**, 54, 1254-1267.
- Kovács, A., Vasas, A., and Hohmann, J. (2008). Natural phenanthrenes and their biological activity. **Phytochemistry**, 69(5), 1084-1110.
- Lagunin, A., Stepanchikova, A., Filimonov, D. and Poroikov, V. (2000). PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances. **Bioinformatics**, 16(8), 747-748.
- Leong, Y.W. and Harrison, L.J. (2004). A Biphenanthrene and a Phenanthro [4, 3-b] furan from the Orchid *Bulbophyllum vaginatum*. **Journal of natural products**, 67(9), 1601-1603.
- Leong, Y.W., Kang, C.C., Harrison, L.J. and Powell, A.D. (1997). Phenanthrenes, dihydrophenanthrenes and bibenzyls from the orchid *Bulbophyllum vaginatum*. **Phytochemistry**, 44(1), 157-165.
- Lin, J., Zhang, W., Jiang, N., Niu, Z., Bao, K., Zhang, L., Liu, D., Pan, C. and Yao, X. (2008). Total synthesis of Bulbophyllol B. **Journal of Natural Products**, 71(11), 1938-1941.
- Liu, X., Ouyang, S., Yu, B., Liu, Y., Huang, K., Gong, J., Zheng, S., Li, Z., Li, H. and Jiang, H. (2010). PharmMapper server: a web server for potential drug target identification using pharmacophore mapping approach. **Nucleic acids research**, 38, W609-W614.
- Majumder, P.L., Pal, S. and Majumder, S. (1999). Dimeric phenanthrenes from the orchid *Bulbophyllum reptans*. **Phytochemistry**, 50(5), 891-897.
- Majumder, P.L. and Sen, R.C. (1991). Bulbophyllanthrone, a phenanthraquinone from *Bulbophyllum odoratissimum*. **Phytochemistry**, 30(6), 2092-2094.
- Mayr, F. (2017). **Master degree thesis**. University of Innsbruck.
- National Center for Biotechnology Information. (2020). National Library of Medicine. (ออนไลน์). แหล่งที่มา : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>. 1 September 2020.

- Nopo-Olazabal, C., Hubstenberger, J., Nopo-Olazabal, L. and Medina-Bolivar, F. (2013). Antioxidant activity of selected stilbenoids and their bioproduction in hairy root cultures of muscadine grape (*Vitis rotundifolia* Michx.). **Journal of agricultural and food chemistry**, 61(48), 11744-11758.
- Paul, S.M., Mytelka, D.S., Dunwiddie, C.T., Persinger, C.C., Munos, B.H., Lindborg, S.R. and Schacht, A.L. (2010). How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. **Nature reviews Drug discovery**, 9(3), 203-214.
- Rollinger, J.M., Schuster, D., Danzl, B., Schwaiger, S., Markt, P., Schmidtke, M., Gertsch, J., Raduner, S., Wolber, G., Langer, T. and Stuppner, H. (2009). *In silico* target fishing for rationalized ligand discovery exemplified on constituents of *Ruta graveolens*. **Planta medica**, 75(03), 195-204.
- Tan, K.H. and Nishida, R. (2007). Zingerone in the floral synomone of *Bulbophyllum baileyi* (Orchidaceae) attracts *Bactrocera* fruit flies during pollination. **Biochemical Systematics and Ecology**, 35(6), 334-341.
- Tani, N. (2013). Cytochrome P450-selective prodrugs and inhibitors. **University of Eastern Finland**, Kuopio, p. 133.
- Trosien, S. and Waldvogel, S.R. (2012). Synthesis of highly functionalized 9, 10-phenanthrenequinones by oxidative coupling using MoCl₅. **Organic letters**, 14(12), 2976-2979.
- Wolber, G. and Langer, T. (2005). LigandScout: 3-D pharmacophores derived from protein-bound ligands and their use as virtual screening filters. **Journal of chemical information and modeling**, 45(1), 160-169.
- Xu, J., Yu, H., Qing, C., Zhang, Y., Liu, Y. and Chen, Y. (2009). Two new biphenanthrenes with cytotoxic activity from *Bulbophyllum odoratissimum*. **Fitoterapia**, 80(7), 381-384.
- Yang, L., Wang, Z. and Xu, L. (2006). Simultaneous determination of phenols (bibenzyl, phenanthrene, and fluorenone) in *Dendrobium* species by high-performance

liquid chromatography with diode array detection. **Journal of Chromatography A**, 1104(1-2), 230-237.

Zhao, N.D., Yang, G.Y., Zhang, Y., Chen, L.J. and Chen, Y.G. (2015). Stilbenoids from *Bulbophyllum emarginatum* (Orchidaceae). **Biochemical Systematics and Ecology**, (58), 285-287.

Zhou, X.M., Zheng, C.J., Gan, L.S., Chen, G.Y., Zhang, X.P., Song, X.P., Li G.N. and Sun, C. G. (2016). Bioactive phenanthrene and bibenzyl derivatives from the stems of *Dendrobium nobile*. **Journal of natural products**, 79(7), 1791-1797.



ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยราชภัฏรำไพพรรณี