

**คอมพิวเตอร์ช่วยการค้นพบ การออกแบบ และการพัฒนาตัวยา:
เครื่องมือสำคัญสำหรับงานวิจัยทางเภสัชกรรม
Computer-aided Drug Discovery, Design and Development:
The Crucial Tool for Pharmaceutical Research**

จิราภรณ์ ยงพิศาลภพ¹

บทคัดย่อ

ปัจจุบันคอมพิวเตอร์ได้เข้ามามีบทบาทสำคัญอย่างยิ่งยวดในการศึกษาและการวิจัยของทุกศาสตร์ รวมทั้งทางการแพทย์และเภสัชกรรม อีกทั้งโรคต่างๆ ในปัจจุบัน ไม่ว่าจะเป็นโรคอุบัติใหม่หรือโรคอุบัติซ้ำ ซึ่งทวีความรุนแรงมากยิ่งขึ้น เป็นปัญหาทางสาธารณสุข ที่รัฐบาลแต่ละประเทศต่างตระหนักถึงความสำคัญและเร่งพัฒนาตัวยาที่จะรักษา และควบคุมโรคต่างๆ เหล่านี้ให้ได้ อย่างไรก็ตาม กระบวนการศึกษาวิจัยและค้นคว้าเพื่อให้ได้ตัวยาที่ผ่านการรับรองจาก องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ต้องใช้ระยะเวลายาวนานนับสิบปี ด้วยงบประมาณหลายร้อยล้านเหรียญสหรัฐ ดังนั้น ในบทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์ที่จะนำเสนอ บทบาทของคอมพิวเตอร์ในการค้นพบ การออกแบบ และการพัฒนา ตัวยา เพื่อเพิ่มโอกาสประสบความสำเร็จในการที่จะได้ตัวยาที่มีประสิทธิภาพ ภายในระยะเวลาอันรวดเร็ว ลดค่าใช้จ่าย และลดการใช้สัตว์ทดลอง

คำสำคัญ: การค้นพบตัวยา, การออกแบบตัวยา, การพัฒนาตัวยา

Abstract

At the present time, computer has an extremely vital role in the scientific study and research in all fields including medicine and pharmacy. Moreover, currently, the emerging and reemerging disease being more intense are global health medicine problem. The government of each country realizes the importance and accelerates the development of drugs to treat and control those diseases. However, the research process so as to obtain the approval drug by the FDA has to use for long time with a budget of many hundred million US dollars. Therefore, this article aims to present the role of computers for assistance in the design, discovery and development of drugs in order to increase the chance of success to get an effective drug within short time and with lower cost.

¹อาจารย์ประจำ สาขาวิทยาศาสตร์เครื่องสำอางและผลิตภัณฑ์สุขภาพ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอีสเทิร์นเอเซีย

E-mail: jirapomy@eau.ac.th

ความนำ

ในอดีตมนุษย์ค้นพบยาด้วยความบังเอิญหรือเป็นการลองผิดลองถูกแล้วถ่ายทอดประสบการณ์จากรุ่นหนึ่งสู่อีกรุ่นหนึ่ง หรือเรียกว่า “Traditional Drug Design” ซึ่งใช้ระยะเวลานาน งบประมาณสูง อีกทั้งโอกาสสำเร็จมีน้อย ตัวอย่างของความสำเร็จในการค้นพบยาด้วยความบังเอิญ ได้แก่ การค้นพบยาเพนิซิลลิน แต่หลังจากความรู้ทางชีววิทยา เคมี และฟิสิกส์ ได้พัฒนามากขึ้น การค้นพบยาได้เปลี่ยนมาใช้หลักของเหตุผล หรือเรียกว่า “Rational drug design” (Chen and Du, 2007) จนกระทั่งปัจจุบัน ซึ่งคอมพิวเตอร์พัฒนาไปอย่างก้าวกระโดด และมีแนวโน้มที่จะพัฒนาต่อไปอย่างไร้ขีดจำกัด คอมพิวเตอร์ได้เข้ามามีบทบาทกับมวลมนุษยชาติอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้ แม้กระทั่งในวงการศึกษและการวิจัยในทุกสาขา โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การวิจัยทางเภสัชกรรม คอมพิวเตอร์ได้เข้ามามีบทบาทอย่างมากในกระบวนการคิดค้นเพื่อให้ได้ตัวยาใหม่ๆ ให้ทันต่อสภาวะการณ์ในยุคปัจจุบัน โดยมีคำนิยามเกี่ยวกับศาสตร์นี้หลายคำ ได้แก่ คอมพิวเตอร์ช่วยออกแบบยา (Computer-aided Drug Design; CADD or Computational Drug Design, Rational Drug Design และ in silico Drug Design), คอมพิวเตอร์ช่วยออกแบบโมเลกุล (Computer-aided Molecular Design; CAMD), คอมพิวเตอร์ช่วยจำลองโมเลกุล (Computer-aided Molecular Modeling; CAMM), เป็นต้น (Kapetanovic, 2008) สำหรับบทความนี้จะใช้คำว่า “Computer-aided Drug Discovery, Design and Development (CADDDD)” เพื่อให้ครอบคลุมทั้งกระบวนการ จนกระทั่งได้สารที่มีคุณสมบัติที่ดีเพียงพอที่จะถูกนำไปทดสอบกับมนุษย์ในระดับคลินิกต่อไป โดยผู้เขียนหวังเป็นอย่างยิ่งว่า ข้อมูลและความรู้ต่างๆ ที่ได้จากบทความนี้จะ เป็นประโยชน์ต่อผู้ที่สนใจศึกษาในด้าน

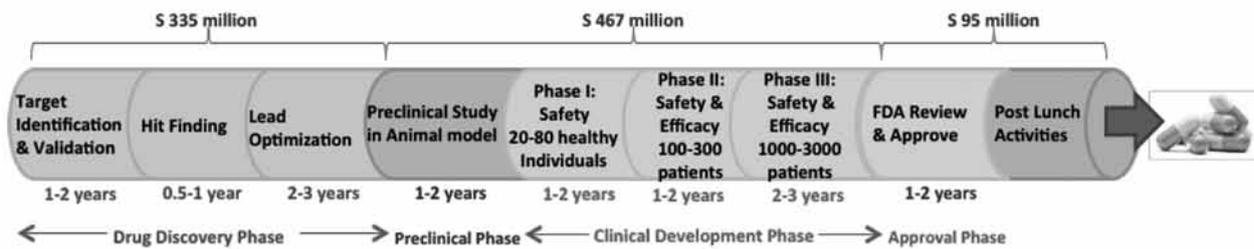
การค้นห การออกแบบ และการพัฒนาตัวยา โดยใช้คอมพิวเตอร์เป็นเครื่องมือช่วย อย่างไรก็ตาม ต้องตระหนักด้วยว่า ผลที่ได้จากการคำนวณด้วยคอมพิวเตอร์นั้น ถึงแม้ว่าจะมีความน่าเชื่อถือ แต่ก็ยังไม่สามารถสรุปได้ จนกว่าจะได้รับ การยืนยันผลจากการทดสอบในระดับห้องปฏิบัติการต่อไป

ขั้นตอนการค้นพบ การออกแบบ และการพัฒนาตัวยา

กว่าจะมาเป็นตัวยาที่ผ่านการยอมรับจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (Food and Drug Administration; FDA) และปล่อยออกสู่ตลาดได้นั้น ต้องผ่านขั้นตอนการศึกษาวิจัยถึง 9 ขั้นตอน ได้แก่ 1) การระบุและตรวจสอบความถูกต้องของชีวโมเลกุลเป้าหมาย 2) การค้นหาสารที่น่าสนใจใหม่ เรียกว่า “ฮิตส์ (hits)” ที่จะสามารถจับกับโมเลกุลเป้าหมายที่กำหนดได้ โดยเป็นการคัดสรรสารจากแหล่งธรรมชาติหรือสารสังเคราะห์ที่มีอยู่เดิม 3) การปรับปรุงสารที่ได้จากขั้นตอนที่ 3 เพื่อให้มีประสิทธิภาพสูงขึ้น 4) ทดลองในสัตว์ 5) การพัฒนาในคลินิก ระยะที่ 1: ทดสอบในคนปกติ จำนวน 20-80 ราย 6) การพัฒนาในคลินิก ระยะที่ 2: ทดสอบในผู้ป่วย จำนวน 100-300 ราย 7) การพัฒนาในคลินิก ระยะที่ 3: ทดสอบในผู้ป่วย จำนวน 1,000-3,000 ราย 8) ตรวจสอบโดยองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา 9) ติดตามผลหลังจากนำยาออกสู่ตลาด แสดงถึงภาพ 1 ซึ่งนักวิทยาศาสตร์ต้องใช้ระยะเวลาอย่างยาวนาน ประมาณ 12 ปี และค่าใช้จ่ายประมาณ 700 ล้านดอลลาร์สหรัฐ (Ambesi-Impimbato and di Bernardo, 2006) อีกทั้ง ยังไม่สามารถรับประกันได้ว่า จะประสบความสำเร็จ ยิ่งไปกว่านั้น โอกาสสำเร็จมีน้อยมาก กล่าวคือ จะมีสารเพียง 5 ตัว จาก 40,000 ตัว ที่สามารถผ่านจากขั้นตอนการทดสอบในสัตว์ทดลอง เข้าสู่การทดสอบทางคลินิก สุดท้ายจะเหลือสารเพียง 1 ตัว

เท่านั้น ที่อาจจะสามารถผ่านการยอมรับจาก FDA และปล่อยออกสู่ตลาดได้ (Kapetanovic, 2008) จะเห็นได้ว่าอัตราความสำเร็จมีน้อยมากเมื่อเทียบกับระยะเวลาและ

งบประมาณที่เสียไป หากแต่เมื่อพัฒนามาเป็นตัวยาที่สามารถใช้รักษาโรคได้แล้วนั้น จะเป็นประโยชน์ต่อมวลมนุษย์ ซึ่งนับว่าคุ้มค่าเป็นอย่างยิ่ง



ภาพ 1 ขั้นตอนของการค้นพบ การออกแบบ และการพัฒนาตัวยา

Note. from “A virtual space odyssey”, 2012, Retrieved from http://www.nature.com/horizon/chemicalspace/background_odyssey.html

Note. from “Novartis drug development process”, 2012, Retrieved from http://www.novartis.co.uk/flash/research_development/drug-discovery.swf

Note. from “SWITCH BIOTECH drug discovery process”, 2012, Retrieved from <http://www.switch-biotech.com/Drug%20Discovery.html>

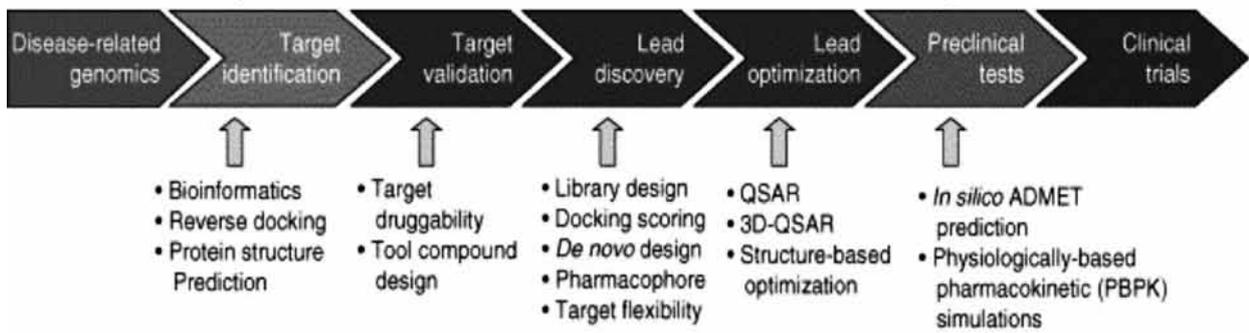
บทบาทของคอมพิวเตอร์ช่วยการค้นพบ การออกแบบ และการพัฒนาตัวยา

เนื่องจากกระบวนการค้นพบ การออกแบบและการพัฒนาตัวยาในปัจจุบันเป็นแบบ Rational Drug Design ซึ่งจำเป็นต้องใช้ข้อมูลทางด้านชีววิทยาร่วมด้วย อีกทั้งหลังจากโครงการจีโนมมนุษย์ (Human Genome Project) ประสบความสำเร็จ ทำให้ได้ข้อมูลทางชีวภาพเป็นจำนวนมาก หากทำการเก็บข้อมูลเหล่านี้ด้วยวิธีการบันทึกแบบดั้งเดิมจะทำให้การค้นหายาหรือสืบค้นข้อมูลเป็นไปได้ยากลำบากและใช้เวลานาน จึงได้นำเทคโนโลยีสารสนเทศและคอมพิวเตอร์เข้ามาช่วยบริหารจัดการข้อมูลเหล่านี้ โดยจัดเก็บไว้ในรูปของฐานข้อมูล นอกจากนี้ยังได้มีการพัฒนาโปรแกรมต่างๆ ขึ้นมาใช้เพื่อตอบโจทย์งานวิจัยอีกด้วย ตัวอย่างฐานข้อมูลที่สำคัญและจำเป็นในกระบวนการค้นพบ การออกแบบ และการพัฒนาตัวยา แสดงดังตาราง 1 เมื่อต้องการใช้ข้อมูล จึงทำการค้นหาผ่านทางระบบเครือข่ายอินเทอร์เน็ต ซึ่งทำได้อย่างรวดเร็ว และค่าใช้จ่ายมีแนวโน้มที่จะถูกลง อีกทั้งบางฐาน

ข้อมูลยังให้บริการฟรีอีกด้วย อย่างไรก็ตาม เป็นหน้าที่ของนักวิทยาศาสตร์และนักวิจัยที่จะต้องเลือกใช้ฐานข้อมูลซึ่งมีอยู่เป็นจำนวนมากในโลกไซเบอร์ให้ถูกต้องและเหมาะสมกับงานวิจัย เพราะหากเลือกใช้ข้อมูลที่ผิดหรือไม่เหมาะสม ก็อาจจะทำให้งานวิจัยล้มเหลวก็เป็นได้

ดังนั้น หากเรานำศักยภาพของคอมพิวเตอร์และสารสนเทศมาช่วยในการค้นหาตัวยา ซึ่งไม่เพียงแต่จะสามารถลดเวลา, ประหยัดค่าใช้จ่าย, เพิ่มโอกาสประสบความสำเร็จ ยังลดการใช้สัตว์ทดลองอีกด้วย (Kapetanovic, 2008) นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่าคอมพิวเตอร์สามารถประหยัดค่าใช้จ่ายในกระบวนการค้นพบ การออกแบบและการพัฒนาตัวยา ได้มากถึง 50% (Taft et al., 2008) และแนวโน้มของการนำคอมพิวเตอร์มาช่วยในงานวิจัยทางเภสัชกรรมยังมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นจาก 10% ในปี 2008 เป็น 20% ในปี 2016 (Kapetanovic, 2008) โดยเทคนิคทางคอมพิวเตอร์จะเข้ามามีบทบาทในขั้นตอนแรก คือ การระบุโมเลกุลเป้าหมายไปจนถึงขั้นตอนทดลองในสัตว์ทดลอง แสดงดังภาพ 2

Computer-aided Drug Discovery, Design and Development



ภาพ 2 เทคนิคทางคอมพิวเตอร์ในแต่ละขั้นตอนการค้นพบ การออกแบบ และการพัฒนาตัวยา

Note. from *Drug discovery pipeline vs. computer-aided drug design (CADD) tools*. by Tang et al., Amsterdam: Elsevier Ltd.

ตาราง 1

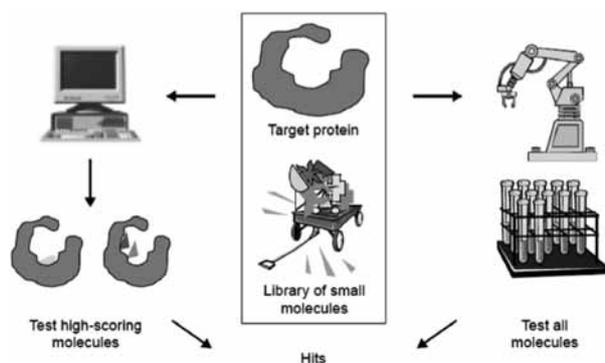
ตัวอย่างฐานข้อมูลที่สำคัญและจำเป็นในกระบวนการค้นพบ การออกแบบ และการพัฒนาตัวยา

ประเภทฐานข้อมูล	ชื่อฐานข้อมูล	แหล่งที่มา
DNA sequences	GenBank	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank/
	DDBJ	http://www.ddbj.nig.ac.jp/
	EMBL	http://www.embl-heidelberg.de/
Protein sequences	Swiss-Prot	http://www.expasy.ch/sprot/
	PIR	http://pir.georgetown.edu/
Protein structures	PDB	http://www.rcsb.org/pdb
Gene expression	ArrayExpress	http://www.ebi.ac.uk/microarray-as/ae/
	GEO	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/
	CIBEX	http://cibex.nig.ac.jp/index.jsp
Metabolomics	HMDB	http://www.metabolomics.ca
	MDL Metabolite database	http://www.mdl.com/
	METLIN	http://metlin.scripps.edu/
Protein-protein interactions	BIND	www.bind.ca/
	HPRD	http://www.hprd.org/
	IntAct	www.ebi.ac.uk/intact/
Post-translational modifications	dbPTM	dbptm.mbc.nctu.edu.tw/
	RESID	www.ebi.ac.uk/RESID/
Biological pathways	KEGG	www.genome.jp/kegg/
	BioCarta	http://www.biocarta.com/

Note. from “Some biological databases reviewed in this article” by Song et al., UK: Oxford University Press.

คอมพิวเตอร์กับการค้นพบตัวยา

เพื่อที่จะได้ตัวยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคได้นั้น นักวิทยาศาสตร์จะต้องค้นหาสารที่จะสามารถจับกับโมเลกุลเป้าหมายให้ได้เสียก่อน ซึ่งวิธีที่นิยมใช้ในอุตสาหกรรมผลิตยา ได้แก่ วิธีการคัดกรองสารจำนวนมากในหลอดทดลอง (High-Throughput Screening) หรือในคอมพิวเตอร์ (Virtual Screening) แสดงดังภาพ 3 สำหรับวิธี High-Throughput Screening เป็นเทคนิคการคัดกรองสารจำนวนมากด้วยแขนกลอัตโนมัติ โดยสารจำนวนมากนี้ อาจเป็นสารธรรมชาติหรือสารที่เคยสังเคราะห์ไว้แล้ว นำมาทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพหรือชีวเคมีในหลอดทดลอง (Bleicher et al., 2003) อย่างไรก็ตาม เพื่อที่จะลดค่าใช้จ่ายและประหยัดเวลาให้มากขึ้น วิธีการคัดกรองเสมือนจริง หรือเรียกว่า “Virtual Screening” จึงได้ถูกนำมาใช้ ยิ่งไปกว่านั้น วิธีนี้ยังได้รับความนิยมใช้กันมากขึ้น โดยดูจากผลงานที่ตีพิมพ์ในปี 1997 มี 4 เรื่อง แต่ในปี 2004 เพิ่มขึ้นเป็น 302 เรื่อง จนมีคำกล่าวที่ว่า “The future is bright. The future is virtual” (Kapetanovic, 2008)

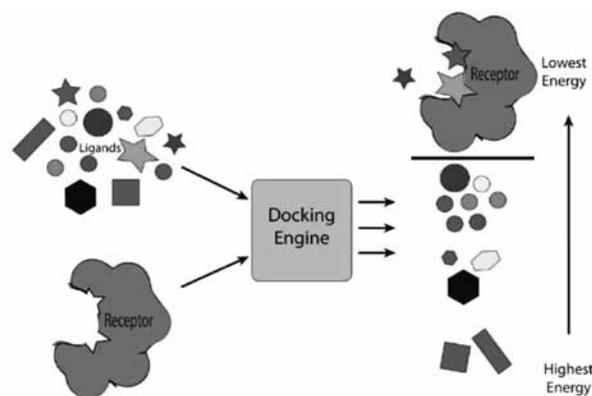


ภาพ 3 การคัดกรองสารเสมือนจริง (ซ้ายมือ) เปรียบเทียบกับการคัดกรองสารด้วยแขนกลอัตโนมัติ (ขวามือ)

Note. from *Docking and HTS to discover new leads for drug discovery.* by Shoichet et al., Amsterdam: Elsevier Science Ltd.

วิธีการคัดกรองเสมือนจริง เป็นการทดสอบการจับกันของสารกับโมเลกุลเป้าหมายในคอมพิวเตอร์ ด้วยเทคนิคโมเลกุลาร์ ดี็อกกิ้ง (Molecular Docking) โดยที่วัตถุประสงค์ของโมเลกุลาร์ ดี็อกกิ้ง คือ ทำนายลักษณะ

การวางตัวของสารเมื่อจับกับโมเลกุลเป้าหมาย แล้วคำนวณค่าพลังงานการจับระหว่างสารกับโมเลกุลเป้าหมายนั้น โดยคำนวณจากทุกพันธะที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ Van der Waals, Hydrogen Bonding, Electrostatic, และ Hydrophobic จากนั้นนำค่าพลังงานการจับที่คำนวณได้มาเรียงลำดับ โดยที่ค่าพลังงานการจับต่ำสุดจะเป็นค่าการจับระหว่างสารกับโมเลกุลเป้าหมายที่เสถียรที่สุด (Jacob et al., 2012) เพื่อเพิ่มความเข้าใจ ผู้เขียนบทความได้นำเสนอภาพการคัดกรองสารจำนวนมากด้วยเทคนิค โมเลกุลาร์ ดี็อกกิ้ง แสดงดังภาพ 4 ซึ่งจะเห็นได้ว่าโมเลกุลตัวรับ (รีเซปเตอร์) มีโพรงการจับเป็นแฉกรูปดาวอยู่ 2 ตำแหน่ง ขณะที่สารที่ต้องการคัดกรองแทนด้วยรูปทรงเรขาคณิตสี่เหลี่ยมต่างๆ เมื่อทดสอบการจับกับของสารกับโมเลกุลตัวรับ ด้วยเทคนิคโมเลกุลาร์ ดี็อกกิ้ง จะเห็นว่า รูปทรงเรขาคณิตอื่น ๆ ซึ่งไม่สามารถเข้ากันได้กับบริเวณโพรงการจับของโมเลกุลตัวรับ เมื่อคำนวณค่าพลังงานการจับจะได้ค่าที่สูง ขณะที่โครงสร้างรูปดาว ซึ่งสามารถจับกับโมเลกุลตัวรับได้อย่างพอดี จะได้ค่าพลังงานการจับที่ต่ำ



ภาพ 4 ภาพการ์ตูนแสดงการคัดกรองสารเสมือนจริงในคอมพิวเตอร์ด้วยเทคนิคโมเลกุลาร์ ดี็อกกิ้ง

Note. from *Depiction of high-throughput virtual screening: multiple ligands are docked to a receptor and ranked by energy estimate.* by Jacob et al., UK: PLoS Publishing.

ปัจจุบัน เทคนิคโมเลกุลาร์ ดี็อกกิ้ง มีโปรแกรมจำนวนมาก ได้แก่ AutoDock, AutoDock Vina, Affinity, DOCK, DIVALI, DARWIN, eHiTS, FLOG,

FlexX, FTDOCK, GOLD, Glide Hammerhead, ICM, LibDock, QXP, SANDOCK และ SLIDE เป็นต้น (Meng et al., 2011) แต่ละโปรแกรมจะใช้อัลกอริทึมที่แตกต่างกัน ความเร็วและความถูกต้องของการวางตัวของสารที่ได้ก็จะแตกต่างกัน ดังนั้น ผู้ใช้ต้องเลือกโปรแกรมให้เหมาะสมกับโครงสร้างสารและชนิดของโมเลกุลเป้าหมายที่ต้องการศึกษาด้วย

ตาราง 2

ตัวอย่างฐานข้อมูลของโครงสร้างสารที่น่าสนใจ

ลำดับที่	ชื่อ	URL	หมายเหตุ
1	PubChem	http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/	มีโครงสร้างสารมากกว่า 40 ล้านโครงสร้าง
2	ACD	http://www.mdli.com	มีโครงสร้างสารมากกว่า 571,000 โครงสร้าง และเป็นฐานข้อมูลเพื่อการค้า
3	ZINC	http://zinc.docking.org/	มีโครงสร้างสาร ประมาณ 20,089,615 โครงสร้าง แต่เป็นโครงสร้าง 3 มิติ และให้ข้อมูลเกี่ยวกับน้ำหนักโมเลกุลและจำนวนพันธะที่สามารถหมุนได้ด้วย
4	LIGAND	http://www.genome.jp/ligand/	มีโครงสร้างสารเคมี ประมาณ 15,395 โครงสร้าง นอกจากนี้ยังมี คาร์โบไฮเดรต 10,966 โครงสร้าง และ เอ็มไซม์ 5,043 โครงสร้าง
5	DrugBank	http://www.drugbank.ca/	มีข้อมูลโครงสร้างของตัวยา ประมาณ 4,800 ซึ่งเป็นตัวยาที่ผ่านการรองรับจาก FDA ประมาณ 1,350 ตัวยา และมากกว่า 3,243 ตัวยาที่กำลังอยู่ระหว่างการทดลอง
6	ChemDB	http://cdb.ics.uci.edu/	มีโครงสร้างสารเกือบจะ 5 ล้าน โครงสร้าง และเป็นฐานข้อมูลเพื่อการค้า

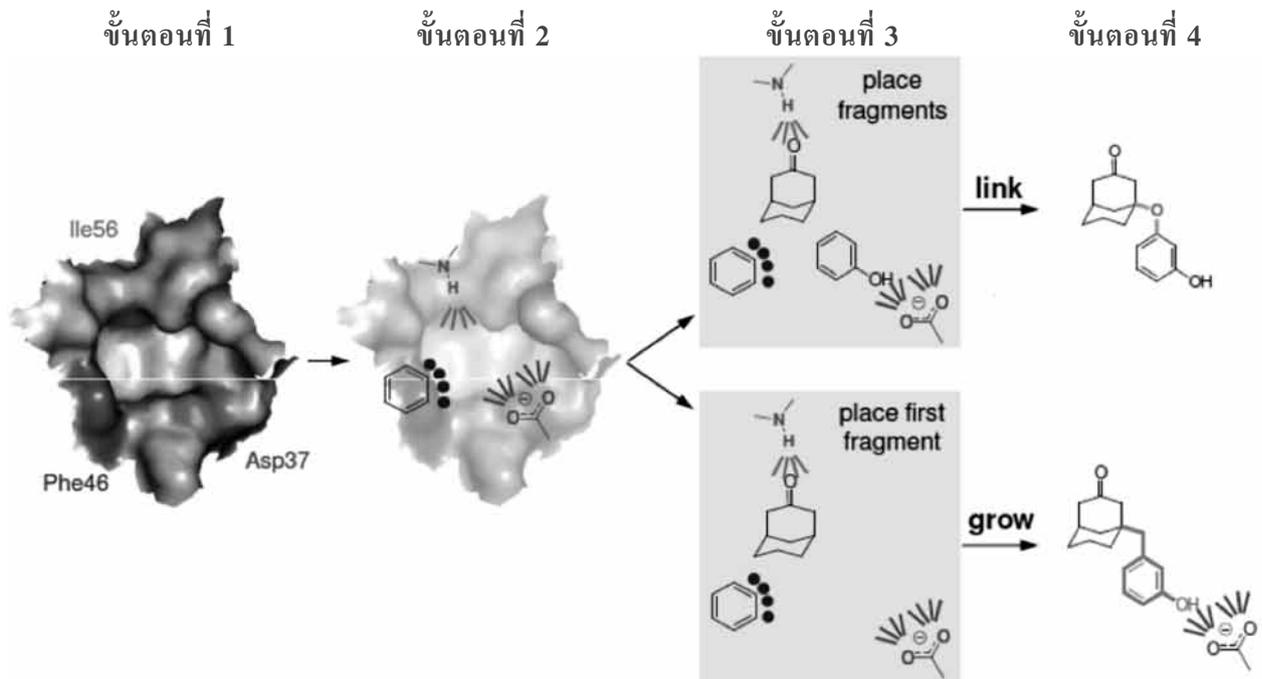
Note. from *Some small molecule databases reviewed in this article.* by Song et al., UK: Oxford University Press.

คอมพิวเตอร์กับการออกแบบตัวยา

เมื่อการค้นพบตัวยาด้วยการคัดกรองจากสารที่มีอยู่อาจจะไม่เพียงพอกับความต้องการ ดังนั้น นักวิทยาศาสตร์จึงพยายามคิดค้นวิธีการใหม่ๆ เพื่อให้ได้สารที่มีคุณสมบัติตรงตามความต้องการมากที่สุด หรือ

สำหรับการคัดกรองสารเสมือนจริงในคอมพิวเตอร์นั้นจำเป็นต้องใช้โครงสร้างสารจำนวนมาก เพื่อเพิ่มโอกาสในการค้นพบสารที่จะจับกับโมเลกุลเป้าหมายได้อย่างมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น ปัจจุบันมีฐานข้อมูลที่เก็บข้อมูลโครงสร้างสารอยู่จำนวนมาก ในบทความนี้จะขอยกตัวอย่างบางฐานข้อมูล ซึ่งแสดงในตารางที่ 2

ได้สารที่มีคุณสมบัติเหมือนตัวยา ดังนั้น เมื่อประมาณ 20 ปีที่ผ่านมา เทคนิคการออกแบบตัวยา (de novo Drug Design) ก็ได้ถูกพัฒนาขึ้น โดยมีหลักการของการออกแบบตัวยา แสดงดังภาพ 5



ภาพ 5 แสดงขั้นตอนการออกแบบตัวยา de novo Drug Design ด้วยเทคนิค Link และ Grow

Note. from *Principles of structure-based ligand assembly: Link/Grow Strategy*. by Schneider and Fechner., UK: Nature Publishing group.

- ขั้นตอนที่ 1: ระบุบริเวณโพรงการจับ (Define Binding Pocket) ของโปรตีนเป้าหมายที่สนใจศึกษา โดยที่โปรตีนเป้าหมายนี้ ต้องมีการตกผลึกโครงสร้างเรียบร้อยแล้ว (X-ray Crystallographic Structure หรือ NMR) ซึ่งสามารถสืบค้นได้จากฐานข้อมูล <http://www.pdb.org>
- ขั้นตอนที่ 2: ระบุตำแหน่งการจับ (Define Interaction Site) พิจารณาว่า ณ บริเวณโพรงการจับ มีกรดอะมิโนชนิดใดบ้าง กรดอะมิโนเหล่านั้นมีคุณสมบัติและมีบทบาทอย่างไร
- ขั้นตอนที่ 3: ใส่ Fragment ตั้งต้น ซึ่งจำนวน Fragment ที่ใส่ ขึ้นอยู่กับผู้ออกแบบตัวยาว่า ต้องการใช้เทคนิคใดในการสร้างตัวยา หากต้องการใช้เทคนิคการเชื่อม Fragment หรือเรียกว่า “Link” ให้ใส่ Fragment ตั้งต้น มากกว่า 1 Fragments (ประมาณ 3-4 Fragments) แต่ถ้าต้องการใช้เทคนิคการต่อ Fragment หรือเรียกว่า “Grow” ให้ใส่ Fragment ตั้งต้นเพียงหนึ่งเดียวเท่านั้น ซึ่งนิยมเรียก Fragment ของเทคนิค Grow ว่า “Seed” โมเลกุล
- ขั้นตอนที่ 4: สำหรับเทคนิคการเชื่อม Fragment โปรแกรมจะนำโมเลกุลตัวเชื่อม หรือเรียกว่า “Linker” มาเชื่อม Fragments ตั้งต้น สำหรับเทคนิคการต่อ Fragment โปรแกรมจะนำ Fragment มาต่อกับ Seed โมเลกุล ที่ใส่ไว้ในขั้นตอนที่ 3 โดยที่โปรแกรมจะต่อ Fragment จนกระทั่งเสร็จสมบูรณ์ ก็จะได้ โมเลกุลที่มีคุณสมบัติตามที่ผู้ออกแบบต้องการ

เมื่อได้สารที่มีคุณสมบัติตามที่ต้องการแล้ว จึงทำการสังเคราะห์ เพื่อนำไปทดสอบในห้องปฏิบัติการต่อไป ในอดีต สารที่ออกแบบได้ อาจจะทำการสังเคราะห์ได้ยากหรือไม่สามารถถูกสังเคราะห์ได้ ซึ่งเป็นจุดด้อยของเทคนิคการออกแบบตัวยา แต่ปัจจุบันโปรแกรมการออกแบบตัวยา

ได้มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง ทำให้สารที่ออกแบบได้นั้น มีโอกาสที่จะประสบความสำเร็จในการสังเคราะห์ได้มากยิ่งขึ้น อีกทั้งวิธีการสังเคราะห์ก็ง่ายขึ้นด้วย ตัวอย่างโปรแกรมการออกแบบตัวยา แสดงในตาราง 3

ตาราง 3

โปรแกรม *de novo Drug Design* ตั้งแต่ปี 1989
จนกระทั่งปัจจุบัน

ลำดับที่	ชื่อโปรแกรม/ผู้แต่ง	ปีที่พิมพ์
1	HSITE/2D Skeletons	1989
2	3D Skeletons	1990
3	Diamond Lattice	1990
4	LEGEND	1991
5	BUILDER v1	1992
6	LUDI	1992
7	NEWLEAD	1993
8	SPLICE	1993
9	GenStar	1993
10	GroupBuild	1993
11	CONCEPTS	1993
12	SPROUT	1993
13	MCSS & HOOK	1994
14	GrowMol	1994
15	MCDNLG	1995
16	Chemical Genesis	1995
17	DLD	1995
18	PRO_LIGAND	1995
19	BUILDER v2	1995
20	SMoG	1996
21	CONCERTS	1996
22	RASSE	1996
23	PRO_SELECT	1997
24	SkelGen	1997
25	Nachbar	1998
26	Globus	1999
27	DycoBlock	1999
28	LEA	2000
29	LigBuilder v1	2000
30	TOPAS	2000
31	F-DycoBlock	2001
32	ADAPT	2001
33	Pellegrini & Field	2003
34	SYNOPSIS	2003

ลำดับที่	ชื่อโปรแกรม/ผู้แต่ง	ปีที่พิมพ์
35	CoG	2004
36	BREED	2004
37	Nikitin et al.	2005
38	LEA3D	2005
39	Flux	2006
40	FlexNovo	2006
41	Feher et al.	2008
42	GANDI	2008
43	SQUIRREL novo	2009
44	Hecht & Fogel	2009
45	FOG	2009
46	Med-Hybridise	2009
47	MEGA	2009
48	Fragment Shuffling	2009
49	AutoGrow	2009
50	IVGA3D	2010
51	NovoFLAP	2010
52	PhDD	2010
53	LigBuilder v2	2012
54	DOGS	2012

Note. from *Computer-based de novo design of drug-like molecules.* by Schneider and Fechner, UK: Nature Publishing group, โปรแกรมที่ 1-36.

Note. from *De novo drug design.* by Hartenfeller and Schneider, New York: Humana press, โปรแกรมที่ 37-49. *Note.* from *IVGA3D: De novo ligand design using a variable sized tree representation.* by Bandyopadhyay and Sengupta, Sharjah: Bentham Science Publishers, โปรแกรมที่ 50.

Note. from *NovoFLAP: A ligand-based de novo design approach for the generation of medically relevant ideas.* by Damewood et al., Washington, DC: ACS Publications, โปรแกรมที่ 51.

Note. from *PhDD: A new pharmacophorebased de novo design method of drug-like molecules combined with assessment of synthetic*

accessibility. by Huang et al., Amsterdam: Elsevier Inc, โปรแกรมที่ 52.

Note. from *LigBuilder 2: A practical de novo drug design approach*. by Yuan et al., Washington, DC: ACS Publications, โปรแกรมที่ 53.

Note. from *DOGS: Reaction-driven de novo design of bioactive compounds*. by Hartenfeller et al., UK: Public Library of Science (PLoS) Publishing, โปรแกรมที่ 54.

คอมพิวเตอร์กับการพัฒนาตัวยา

เมื่อได้สาร ซึ่งอาจจะได้มาจากวิธีการคัดกรอง (Virtual Screening หรือ High-Throughput Screening) หรือวิธีการออกแบบตัวยาก็ตาม ก่อนที่จะทดสอบกับสัตว์ทดลอง สารดังกล่าวจะถูกวิเคราะห์คุณสมบัติต่างๆ ด้วยคอมพิวเตอร์ก่อน ว่ามีคุณสมบัติเหมือนตัวยาหรือไม่ (Drug-likeness Property) ถึงแม้ว่าสารดังกล่าวจะสามารถจับกับโปรตีนเป้าหมายได้เป็นอย่างดี แต่ถ้าตัวสารมีคุณสมบัติไม่เหมาะสมที่จะพัฒนาเป็นตัวยา นักวิจัยก็จะไม่นำสารนั้นมาทดสอบกับสัตว์ทดลอง โดยอาจจะทิ้งสารนั้น หรือ เอาไปดัดแปลงปรับปรุงให้มีคุณสมบัติที่ดีขึ้นก่อน ซึ่งคุณสมบัติที่สารต้องถูกวิเคราะห์ ได้แก่ คุณสมบัติตามกฎของ Lipinski หรือที่เรียกว่า Lipinski's Rule of Five และ คุณสมบัติของ ADMET หรือที่เรียกว่า ADMET Property สำหรับ Lipinski's Rule of Five ได้แก่ น้ำหนักโมเลกุลของสาร ควรจะน้อยกว่าหรือเท่ากับ 500, ค่า CLogP ควรจะน้อยกว่าหรือเท่ากับ 5, จำนวนตัวให้พันธะไฮโดรเจน (Hydrogen Bond Donor) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 และ จำนวนตัวรับพันธะไฮโดรเจน (Hydrogen Bond Acceptor) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 หากทำการคำนวณแล้ว พบว่ามีคุณสมบัติที่ไม่ผ่านตามเกณฑ์มากกว่า 1 ข้อ หมายความว่า สารนั้นไม่มีคุณสมบัติที่ดีพอที่จะถูกพัฒนาเป็นตัวยา (Lipinski et al., 2001) สำหรับฐานข้อมูลที่ให้บริการคำนวณคุณสมบัติของสาร ได้แก่

ฐานข้อมูล Molinspiration ซึ่งสามารถเข้าใช้งานได้ฟรีผ่านทาง URL <http://molinspiration.com> นอกจากนี้ยังทำการวิเคราะห์คุณสมบัติ ADMET Property ได้แก่ วิเคราะห์ การดูดซึม (Absorption), การกระจายตัวของยา (Distribution), การเผาผลาญตัวยา (Metabolism), การขับยาออกจากร่างกาย (Excretion) และ ความเป็นพิษของยาต่อร่างกาย (Toxicity) ด้วยโปรแกรม C2-ADME, TOPKAT, DrugMatrix, AbSolv, Bioprint และ GastroPlus เป็นต้น (Rao and Srinivas, 2011)

บทสรุป

คอมพิวเตอร์ช่วยการค้นพบ การออกแบบ และการพัฒนาตัวยา มีบทบาทสำคัญอย่างมากในวงการแพทย์และเภสัชกรรมในการผลิตตัวยา ซึ่งไม่เพียงเพิ่มโอกาสที่จะประสบความสำเร็จในการผลิตตัวยาออกสู่ตลาด ยังเป็นการช่วยลดระยะเวลา งบประมาณ และการใช้สัตว์ทดลองอีกด้วย แต่การที่จะประสบความสำเร็จได้นั้น นักวิทยาศาสตร์และนักวิจัยต้องระมัดระวังในการเลือกใช้ฐานข้อมูลและโปรแกรมต่างๆ ซึ่งมีอยู่เป็นจำนวนมาก ในอินเทอร์เน็ตให้ถูกต้องและเหมาะสมกับงานวิจัยของตนเองด้วย อีกทั้งต้องตระหนักว่าผลที่ได้จากการคำนวณด้วยคอมพิวเตอร์เป็นเพียงการคาดการณ์เท่านั้น จนกระทั่งจะได้รับการยืนยันผลด้วยการทดลองในห้องปฏิบัติการ ดังนั้น อาจกล่าวได้ว่าหากรัฐบาลสนับสนุนงบประมาณเพื่อพัฒนาศาสตร์แขนงนี้ ทั้งการพัฒนาบุคลากรและเครื่องมือที่เกี่ยวข้องอย่างจริงจัง โอกาสที่ประเทศไทยจะสามารถค้นพบและผลิตตัวยาได้เองก็จะมีมากขึ้นตามไปด้วย นั่นหมายความว่า ประเทศไทยจะสามารถลดการนำเข้าตัวยาจากต่างประเทศ ซึ่งปัจจุบันมีราคาสูงมากยิ่งไปกว่านั้น คือ ประเทศไทยมีทรัพยากรธรรมชาติมากมาย ซึ่งเป็นที่ซ่อนเร้นของสารธรรมชาติ (Natural Product) ที่กำลังรอการถูกค้นพบจากนักวิทยาศาสตร์และนักวิจัย เพื่อนำไปศึกษาและพัฒนาต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- Ambesi-Impiombato, A. and di Bernardo, D. (2006). Computational biology and drug discovery: from single-target to network drugs. *Current Bioinformatics*, 1(1), 3-13.
- Bandyopadhyay S, Sengupta S. (2010). IVGA3D: De novo ligand design using a variable sized tree representation. *Protein and Peptide Letters*, 17(12), 1495-516.
- Bleicher, K. H., Bohm, H. J., Muller, K. & Alanine, A. I. (2003). Hit and lead generation: beyond high-throughput screening, *Nature Reviews/ Drug Discovery*, 2, 369-378.
- Chen, X. P. and Du, G. H. (2007). Target validation: A door to drug discovery. *Drug Discoveries and Therapeutics*, 1(1), 23-29.
- Damewood, J. R., Jr; Lerman, C. L. & Masek, B. B. (2010). NovoFLAP: A ligand-based de novo design approach for the generation of medicinally relevant ideas. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 50, 1296-1303.
- Hartenfeller, M. & Schneider, G. (2011). De novo drug design. In Jürgen Bajorath (ed.) *Cheminformatics and Computational Chemical Biology, Methods in Molecular Biology*, 672, 299-323. New York, Humana press.
- Hartenfeller, M., Zettl, H., Walter, M., Rupp, M., Reisen, F., Proschak, E., Weggen, S., Stark, H. and Schneider, G. (2012). DOGS: Reaction-driven de novo design of bioactive compounds. *PLOS Computational Biology*, 8(2), e1002380.
- Huang, Q., Li, L.-L. & Yang, S.-Y. (2010). PhDD: A new pharmacophorebased de novo design method of drug-like molecules combined with assessment of synthetic accessibility. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 28, 775-787.
- Jacob, R. B., Andersen, T. & McDougal, O. M. (2012). Accessible high-throughput virtual screening molecular docking software for students and educators, *PLOS Computational Biology*, 8(5), e1002499.
- Kapetanovic, I. M. (2008). Computer-aided drug discovery and development (CADD): in silico-chemico-biological approach. *Chemico-Biological Interactions*, 171(2), 165-176.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W. and Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approach to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46, 3-26.
- Meng, X. Y., Zhang, H. X., Mezei, M. & Cui, M. (2011). Molecular docking: A powerful approach for structure-based drug discovery, *Current Computer Aided Drug Design*, 7(2), 146-157.
- Rao, V. S. & Srinivas, K. (2011). Modern drug discovery process: An in silico approach, *Journal of Bioinformatics and Sequence Analysis*, 2(5), 89-94.

- Schneider, G. & Fechner, U. (2005). Computer-based de novo design of drug-like molecules. *Nature Reviews/ Drug Discovery*, 4, 649-663.
- Shoichet, B. K., McGovern, S. L., Wei, B. & Irwin, J. J. (2002). Lead discovery using molecular docking, *Current Opinion in Chemical Biology*, 6, 439-446.
- Song, C. M., Lim, S. J. & Tong, J. C. (2009). Recent advances in computer-aided drug design. *Briefings in Bioinformatics*, 10(5), 579-591.
- Taft, C. A., da Silva, V. B. and da Silva, C. H. T. d. P. (2008). Current topics in computer-aided drug design. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97, 1089-1098.
- Tang, Y., Zhu, W., Chen, K. & Jiang, H. (2006). New technologies in computer-aided drug design: Toward target identification and new chemical entity discovery, *Drug Discovery Today: Technologies*, 3(3), 307-313.
- Yuan, Y., Pei, J. & Lai, L. (2011). LigBuilder 2: A practical de novo drug design approach. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 51 (5), 1083-1091.