

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างกับฤทธิ์ทางชีวภาพและการออกแบบอนุพันธ์เคอร์คูมินด้วย
ปัญญาประดิษฐ์เพื่อพัฒนาเป็นสารยับยั้งโปรตีน BCL-2 ในมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็ก

AI-Assisted Design of Curcumin Derivatives as BCL-2 Inhibitors for Non-Small Cell
Lung Cancer Based on Structure–Activity Relationships

ภทียา อารุมาณี สิรินทร กัมพู

ชาธิฟ สุรินราช¹

¹โรงเรียนวิทยาศาสตร์จุฬารามราชวิทยาลัย สตุล อำเภอมืองสตุล จังหวัดสตุล 91140

Email: phatiya.a@pccst.ac.th

บทคัดย่อ

มะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์ขนาดเล็ก (Non-Small Cell Lung Cancer; NSCLC) เป็นมะเร็งปอดที่พบบมากที่สุด และเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งทั่วโลก หนึ่งในกลไกสำคัญที่ส่งเสริมการอยู่รอดของเซลล์มะเร็ง คือ การแสดงออกมากผิดปกติของโปรตีน B-cell lymphoma 2 (BCL-2) ซึ่งทำหน้าที่ยับยั้งกระบวนการตายของเซลล์แบบ apoptosis ส่งผลให้ BCL-2 กลายเป็นเป้าหมายสำคัญในการพัฒนายาต้านมะเร็ง อย่างไรก็ตาม ยาที่ยับยั้ง BCL-2 ที่ใช้ใน ปัจจุบันยังมีข้อจำกัดด้านคุณสมบัติทางเภสัชกรรมและความปลอดภัย จึงมีความจำเป็นในการค้นหาสารต้นแบบชนิดใหม่ ที่มีประสิทธิภาพและความเหมาะสมต่อการพัฒนาเป็นยา การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง โครงสร้างกับฤทธิ์ทางชีวภาพ (Structure–Activity Relationship; SAR) และออกแบบอนุพันธ์เคอร์คูมินด้วยแนวทาง ปัญญาประดิษฐ์และการออกแบบยาเชิงคอมพิวเตอร์ เพื่อพัฒนาเป็นสารยับยั้งโปรตีน BCL-2 สำหรับ NSCLC โดย ทำการศึกษาเคอร์คูมินและอนุพันธ์รวม 9 สาร ประกอบด้วยเคอร์คูมินอยด์ธรรมชาติ 3 สาร และอนุพันธ์ที่ออกแบบขึ้น ใหม่ 6 สาร ผ่านกระบวนการ Molecular Docking การจำลองพลวัตระดับโมเลกุล (Molecular Dynamics Simulation) เป็นเวลา 100 นาโนวินาที การคำนวณพลังงานยึดจับด้วยวิธี MM-PBSA และการประเมินคุณสมบัติความเป็นยาและความปลอดภัยด้วย ADMET Prediction ผลการศึกษาพบว่า D5 (Curcumin–Pyrazole) เป็นสารที่มี ศักยภาพสูงที่สุดในกลุ่มอนุพันธ์เคอร์คูมิน โดยให้ค่า Docking Score เท่ากับ -9.5 kcal/mol และค่า MM-PBSA Binding Free Energy เท่ากับ -41.3 kcal/mol ซึ่งดีกว่าเคอร์คูมินดั้งเดิมอย่างมีนัยสำคัญ ผลการจำลองพลวัตระดับ โมเลกุลแสดงให้เห็นว่า D5 มีความเสถียรในการจับกับโปรตีน BCL-2 โดยมีค่า RMSD ต่ำกว่า 2.5 Å ภายหลังการปรับ สมดุลของระบบ นอกจากนี้ D5 ยังผ่านเกณฑ์ Lipinski’s Rule of Five ครบทุกข้อ มีการดูดซึมทางเดินอาหารสูง ไม่ ยับยั้งเอนไซม์ CYP2D6 และไม่พบการทำนายความเป็นพิษต่อตับ ผลการศึกษาชี้ให้เห็นว่า D5 (Curcumin–Pyrazole) เป็นสารต้นแบบที่มีศักยภาพในการยับยั้งโปรตีน BCL-2 และมีคุณสมบัติทางเภสัชกรรมที่เหมาะสมต่อการพัฒนาเป็นยา ต้านมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์ขนาดเล็กในอนาคต

คำสำคัญ: Non-Small Cell Lung Cancer, B-cell lymphoma 2, Molecular Docking, Molecular Dynamics Simulation, ADMET Prediction