นักศึกษา นางสาวศศิวรรณ ก้อนจันเทศ

รหัสนักศึกษา 6300701

นักศึกษา นางสาวณัฐณิชา นรินทร์นอก

รหัสนักศึกษา 6300763

ปริญญา วิทยาศาสตรบัณฑิต

สาขาวิชา วิทยาศาสตร์ชีวการแพทย์

ปีการศึกษา 2566

อาจารย์ที่ปรึกษา ดร.ธิดารัตน์ รัตนบุรี

เรื่อง การคัดกรองสารที่ยับยั้งโปรตีน CDK6 ในคอมพิวเตอร์และศึกษาฤทธิ์ต้านมะเร็งลำไส้ใหญ่ในเซลล์เพาะเลี้ยง

คำสำคัญ สารยับยั้งโปรตีน CDK6 , มะเร็งลำไส้ใหญ่

บทคัดย่อ

มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักเป็นมะเร็งรูปแบบหนึ่งที่พบได้บ่อยที่สุดทั่วโลก จากการรายงานพบว่าปัจจุบันการรักษาแบบมุ่งเป้าโดยมุ่งเน้นไปที่โปรตีนที่มีบทบาทสำคัญในการควบคุมวัฏจักรของเซลล์ มีส่วนร่วมในการส่งเสริมการแบ่งเซลล์และการเพิ่มจำนวน ในบริบทของมะเร็ง พบว่า CDK6 มีการควบคุมที่ผิดปกติในเนื้องอกประเภทต่างๆ เนื่องจากการมีส่วนร่วมในการลุกลามของมะเร็ง CDK6 จึงเป็นเป้าหมายที่เป็นไปได้สำหรับการรักษาโรคมะเร็งหลายชนิด ในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมา ดังนั้น การคัดกรองสารที่ยับยั้งโปรตีน CDK6 ในคอมพิวเตอร์และศึกษาฤทธิ์ต้านมะเร็งลำไส้ใหญ่ในเซลล์เพาะเลี้ยง จึงมีความสำคัญทำให้เกิดงานวิจัยนี้ เพื่อหาสารใหม่ๆ ในการยับยั้งโปรตีน CDK6 โดยงานวิจัยนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อ 1) ทำนายว่าสารสังเคราะห์ที่เลือกจับกับโปรตีน CDK6 ได้ด้วยวิธี Molecular docking 2) ทดสอบความเป็นพิษของสารสังเคราะห์ที่เลือกต่อเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ด้วยวิธี MTT 3) ประเมินฤทธิ์ในการต้านการเพิ่มจำนวนเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ของสารสังเคราะห์ที่เลือกด้วยวิธี Colony formation ดำเนินการวิจัยโดย ทำการคัดกรองสารประกอบเชิงพาณิชย์ 645 สารในคอมพิวเตอร์และนำมาศึกษาฤทธิ์ต้านมะเร็งลำไส้ใหญ่ SW620 ในเซลล์เพาะเลี้ยง

จากผลการวิจัยพบว่า b-AP15 เป็นสารสังเคราะห์ที่มีประสิทธิภาพในการจับกับโปรตีน CDK6 ผ่านการศึกษาการจำลองการจับกันระหว่างโมเลกุล โดยการคัดกรองทั้งหมด 645 สารในคอมพิวเตอร์ด้วยวิธี Molecular docking เพื่อคัดเลือกสารสังเคราะห์ที่มีประสิทธิภาพในการจับกับโปรตีน CDK6 พบว่า b-AP15 เป็นสารที่มีคุณสมบัติเหมาะสมที่สุดสำหรับใช้เป็นสารสังเคราะห์ที่เลือกในการทำการวิจัย ซึ่งสาร b-AP15 มีค่าพลังงานยึดเหนี่ยว (Estimated free energy of binding) เท่ากับ -10.75 กิโลแคลอรีต่อโมล ในขณะที่สาร Flavopiridol ซึ่งเป็นสารจับโปรตีน CDK6 ที่รู้จักกันอย่างแพร่หลาย มีค่าพลังงานยึดเหนี่ยว เท่ากับ -9.45 กิโลแคลอรีต่อโมล ตำแหน่งการจับกันของสาร b-AP15 ปรากฏตำแหน่งที่จับกันระหว่างสารกับโปรตีน CDK6 ได้แก่ Asp163 (Polar interaction site) และ Tyr24 (Hydrophobic interactions site) ซึ่งมีนัยสำคัญในการจับกับ ATP โดยสาร b-AP15 มีตำแหน่งของหมู่อะมิโนเหล่านี้ร่วมกันกับสาร Flavopiridol ที่พบตำแหน่งโดเมนของหมู่อะมิโนนี้ ทั้งหมด 7 ตำแหน่ง ได้แก่ Val27, Ala41, Leu152, Ile19 (Hydrophobic interactions site) His100, Val101 (Hinge interactions site) และ Asp163 (Polar interactions site) เมื่อนำไปศึกษาฤทธิ์ความเป็นพิษในเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งลำไส้ใหญ่ด้วยวิธี MTT พบว่าสาร b-AP15 มีความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง โดยให้ค่า IC_{50} 1.77 ± 0.19 ไมโครโมลาร์ ที่ดีกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับสาร Flavopiridol ที่ให้ค่า IC_{50} 1.62 ± 0.28 ไมโครโมลาร์ และเมื่อนำมาทดสอบฤทธิ์ต้านการเพิ่มจำนวนเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งลำไส้ใหญ่ชนิด SW620 ด้วยวิธี Colony formation พบว่าสาร b-AP15 มีฤทธิ์ในการต้านการเพิ่มจำนวนของโคโลนีเซลล์ได้ จากผลการทดลองทั้งหมด ดังนั้น จึงสามารถคาดการณ์ได้ว่า สาร b-AP15 เป็นตัวเลือกที่จะใช้เป็นสารต้านมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้